



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



ANNEE 2017

N°

---

**VARIABILITE DU DOSAGE DE LA VITAMINE B12 PLASMATIQUE :  
INFLUENCE DE L'INSUFFISANCE RENALE  
ET D'UN SYNDROME INFLAMMATOIRE.**

---

**THESE**

Présentée à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 6 octobre 2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Henri BAILLY

Né le 10 novembre 1985

A Toul





Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



## **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



ANNEE 2017

N°

---

**VARIABILITE DU DOSAGE DE LA VITAMINE B12 PLASMATIQUE :  
INFLUENCE DE L'INSUFFISANCE RENALE  
ET D'UN SYNDROME INFLAMMATOIRE.**

---

**THESE**

Présentée à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 6 octobre 2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Henri BAILLY

Né le 10 novembre 1985

A Toul

Année Universitaire 2017-2018  
 au 1<sup>er</sup> Septembre 2017

Doyen :  
 Assesseurs :

**M. Frédéric HUET**  
 M. Marc MAYNADIE  
 M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			<b>Discipline</b>
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
M.	Alain	<b>BERNARD</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	<b>BONIN</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	ORL
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophtalmologie
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	Physiologie
Mme	Mary	<b>CALLANAN</b>	Hématologie type biologique
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b>	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b>	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophtalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	<b>FACY</b>	Chirurgie générale
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	<b>FUMOLEAU</b>	Cancérologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale

M.	Vincent	<b>GREMEAUX</b>	Médecine physique et réadaptation
	(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2018)		
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-Francis	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>MANFREDI</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIE</b>	Hématologie – transfusion
M.	Marco	<b>MIDULLA</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
M.	Klaus Luc	<b>MOURIER</b>	Neurochirurgie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	<b>PHILIPPE</b>	Génétique
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	<b>QUENOT</b>	Réanimation
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	Médecine et santé au travail
M.	Éric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Benoit	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	<b>VERGÈS</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	<b>BRENOT</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2018)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Philippe	<b>CAMUS</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
Mme	Monique	<b>DUMAS-MARION</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2018)	Pharmacologie fondamentale
M.	Maurice	<b>GIROUD</b> (Surnombre jusqu'au 21/08/2018)	Neurologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			<b>Discipline Universitaire</b>
Mme	Lucie	<b>AMOUREUX BOYER</b>	Bactériologie
M.	Sylvain	<b>AUDIA</b>	Médecine interne
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	<b>BOUILLET</b>	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	<b>CHRETIEN</b>	Hématologie
Mme	Vanessa	<b>COTTET</b>	Nutrition
M.	Alexis	<b>DE ROUGEMONT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	<b>DEVILLIERS</b>	Médecine interne
Mme	Ségolène	<b>GAMBERT-NICOT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	<b>GEORGES</b>	Pneumologie
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	<b>GUENANCIA</b>	Cardiologie
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	<b>LEGRAND</b>	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

**PROFESSEURS EMERITES**

M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean	<b>FAIVRE</b>	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	<b>MARTIN</b>	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	<b>POTHIER</b>	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Jean-Noël	<b>BEIS</b>	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

**PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Didier	<b>CANNET</b>	Médecine Générale
M.	Gilles	<b>MOREL</b>	Médecine Générale
M.	François	<b>MORLON</b>	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	Anne	<b>COMBERNOUX -WALDNER</b>	Médecine Générale
M.	Clément	<b>CHARRA</b>	Médecine Générale
M.	Rémi	<b>DURAND</b>	Médecine Générale
M.	Arnaud	<b>GOUGET</b>	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

M.	Didier	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Jean-Pierre	<b>CHARPY</b>	Anglais
Mme	Catherine	<b>LEJEUNE</b>	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	<b>JEGO</b>	Biologie Cellulaire

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mme	Marianne	<b>ZELLER</b>	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

## **PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE**

Mme	Marceline	<b>EVARD</b>	Anglais
Mme	Lucie	<b>MAILLARD</b>	Anglais

## **PROFESSEURS CERTIFIES**

Mme	Anaïs	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Philippe	<b>DE LA GRANGE</b>	Anglais
Mme	Virginie	<b>ROUXEL</b>	Anglais (Pharmacie)

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	François	<b>GIRODON</b>	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	<b>KOHLI</b>	Immunologie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	Mathieu	<b>BOULIN</b>	Pharmacie clinique
M.	Philippe	<b>FAGNONI</b>	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	<b>LIRUSSI</b>	Toxicologie
M.	Marc	<b>SAUTOUR</b>	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	<b>SCHMITT</b>	Pharmacologie



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

#### COMPOSITION DU JURY

Président et Directeur : Monsieur le Professeur Pierre JOUANNY

Membres :  
Monsieur le Professeur Jean-François BESANCENOT  
Monsieur le Professeur Patrick MANCKOUNDIA  
Madame le Professeur Laurence DUVILLARD

## Remerciements

Je remercie avant tout mes Maîtres qui me font l'honneur de juger mon travail de thèse ;

A Monsieur le Professeur JOUANNY,

Voici presque 3 ans que vous m'avez accordé votre confiance sur cette thématique pourtant tant de fois abordée. Vous m'avez laissé avancer, formuler mes théories et développer mon raisonnement. Votre confiance et vos encouragements m'ont permis d'aller au bout, ce travail n'aurait pu voir le jour sans vous. Je vous remercie également pour nos échanges sur notre discipline, sur notre profession, sur la recherche. Merci de me rappeler ces valeurs. J'espère que trouverez en cette thèse le témoin de mon respect.

A Monsieur le Professeur MANCKOUNDIA,

Je vous remercie pour votre enseignement et vos encouragements. Vous m'avez offert la possibilité de poursuivre au sein de cette équipe que j'ai aimé tout au long de mes passages. A défaut d'être parmi vous aujourd'hui, j'espère vous rejoindre demain.

A Monsieur le Professeur BESANCENOT,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury. Je salue votre puit de Savoir, votre finesse diagnostique et votre goût de la transmission. Vous êtes un modèle de raisonnement médical et d'expertise clinique. Je suis heureux d'avoir pu bénéficier de votre enseignement. J'espère m'en montrer digne pour les années à venir.

A Madame le Professeur DUVILLARD,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de clinicien parlant de biologie. Je salue votre discipline, outil riche et complexe au service de la compréhension du malade et de ses pathologies. Profane de ce monde paraclinique, j'espère en apprendre les rudiments du langage pour devenir un interlocuteur avisé.

Merci à mes Aînés et Maîtres, qui m'avez enseigné, transmis, guidé, encouragé,

Au cours de mon externat :

Monsieur le Professeur Gateau, vous qui m'avez encouragé vers la Médecine Interne et vers Dijon, vous qui m'avez expliqué que j'y trouverai ce que je cherchais ;

Olivier Steichen, qui me donna le goût de la médecine hospitalière polyvalente ;

Les réanimateurs de Tenon : Muriel Fartoukh, Antoine Parrot, Sébastien Roch ;

Merci au regretté Pr Michel, qui à chaque visite, auprès de chaque patient, m'apprit à ausculter et examiner ; mes premières leçons de sémiologie... Un encouragement : « allez voir les malades, ne rester pas comme des ruminants à regarder passer le train du savoir ». Une devise : « On ne trouve que ce que l'on cherche, on ne cherche que ce que l'on connaît ». Merci pour votre exemple et votre enseignement.

Merci à mes aînés Bourguignons :

Aux gériatres : Sophie et Manu, Laurence, Valérie ; merci pour vos éclairages et vos discussions

Au Docteur Da Pinta : tu as vu le début de ce travail ; merci de ce que tu m'as apporté ;

Aux internistes : au Pr Bonnotte, Sylvain Audia, Maxime Samson, pour vos enseignements ; Géraldine et Philip ; une pensée particulière à Sabine Berthier pour son humanisme, sa bienveillance et sa patience ;

A Yannick Béjot : merci de m'avoir laissé parler de gériatrie au pays des AVC, et de m'avoir encadré au cours de mon M2, en attendant la suite ;

Au Pr Piroth pour votre rigueur savamment mêlée d'humour ;

A l'équipe de la Mirandière : Evelyne et Isabelle, merci de m'avoir appris à ne jamais renoncer à apaiser une souffrance ;

Merci à toutes les équipes rencontrées : neuro Chalon, cardio Paray, maladies infectieuses, pneumologie

Merci à mes derniers Séniors, les Réas chalonnais, notamment Thomas Poussant, pour ta rigueur, ta connaissance et ta persévérance qui forcent le respect ; Adrien Lhoumeau pour ton humour « border » et nos discussions de soirée de garde ; Maël pour ta bienveillance, ta bonne humeur et ton humanité ; Martial, Caroline et Jean-Marc, pour votre patience en garde envers l'interne qui aime pas mettre des aiguilles dans les gens.

Merci à Anne Lubrano pour nos discussions, nos échanges, et quel plaisir d'avoir travaillé avec toi !

Merci à toutes les équipes rencontrées.

Merci aux soutiens des premières heures : Laënnec, le Père Deverre et le Père Langue, qui m'avez permis de préparer mes concours ; Maryvonne et Christophe, pour votre soutien.

Un grand merci à ma famille,

Mes parents, vous qui m'avez permis de suivre ces si longues études, qui m'avez encouragé, qui avez cru ; je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir permis de poursuivre cette voie dans laquelle je m'épanouis aujourd'hui ;

A Manue et Bastien, présents dans mon cœur ;

A Papi et Mamie : pardon si j'ai traîné, j'aurai aimé prêté ce serment devant vous, car je crois en ces mots, et je vous dois énormément de ces valeurs d'Amour de l'Être humain, qui m'animent chaque jour dans mon métier ;

A Alba, Coco, Isabelle, Florent et Linda, Théa, Amélie et Julie, si peu vus au cours de ces années ;

Merci pour votre présence.

Merci à mes amis,

Les fidèles amis tourangeo-parisiens :

Doudou et les soirées « Mario Vodkart », en attendant une Makarena dans la Méditerranée par le GDB ;

Hadrien, autre Docteur H, et ton amitié solide comme une chaîne, « Salut les Maillons » ;

Joseph pour ces années parisiennes passées et à venir, pour nos discussions d'indignés et ouvrant toujours plus l'esprit ;

Julien et ta manière de raconter des histoires qui me fait hurler de rire ;

Antoine et la cabane au fond du salon ;

Les copains des années concours : Edouard, Alexe, Constance, Agathe... C'est bon, cette fois, c'est (presque) fini !

Merci aux amis bourguignons : Benoît, ami fidèle de toutes ces années, avec toute mon amitié fraternelle ; Virginie, ton sourire, ton optimisme, ton rire ; Claire, alias la porte à côté, maintenant si loin, pour ne plus t'envoyer des bouts de pain ; merci pour toutes nos discussions et ton franc-parler ; la famille Blot Bonniaud, qui a bien évolué depuis qu'on se connaît ; les copains du Bunker : Auguste,

Kévin, Léa, Susanne, les Thibauts, Anne-Claire, et les plus jeunes ; Hervé, j'ai pas osé te mettre parmi les aînés, merci pour ta sincérité et ta chaleureuse amitié ;

Merci aux copains qui partagent une passion pour les « petits vieux » : Alain, désolé de ne pas te rejoindre maintenant ; merci pour nos échanges stimulant et motivant ; Sophie, dont je salue tes performances nautiques une planche au pied ; et ma chère Caro : 2 semestres ensemble n'étaient pas suffisants, je regrette sincèrement de ne pas continuer le chemin avec toi ;

Aux copains pseudo-chercheurs du M2 : François, Mickaël, Régis, Louis ;

A mes co-internes qui me subissent pour la fin, Charline, Marie, Adrien, Bertrand, Razvan ;

Aux amis du Bunker : Kevin Boubal ; Auguste et Dr Drey ; les Thomas, et les plus jeunes ;

Aux pseudo-chercheurs du M2 :

Aux découvertes chalonnaises : Rubod, Laura, Jérémy, Antoine, Jean et Jean, Gauthier, Philou et Valentin, Hugo, Yasmina, Candice, Paméla, Alexandre, Mélanie et les autres ; profitez-bien pour la suite

A Jérémy : tiens, t'es là toi ?

ITEIC, merci pour tout ;

A Barbara, pour ta présence, ton soutien, ta patience...

Merci pour votre amitié, et pardon si je vous ai saoulé avec la B12 !

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que je sois déshonoré et méprisé si je manque à mes promesses, que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si j'y suis fidèle."*

## SOMMAIRE

1. Introduction .....	17
2. Matériel et méthode .....	20
2. 1. Schéma de l'étude .....	20
2. 2. Population de l'étude .....	20
2. 3. Variables recueillies.....	20
2. 3. 1. Variable à expliquer.....	20
2. 3. 2. Variables explicatives étudiées.....	21
2. 4. Association entre la variation du taux plasmatique de vitamine B12 et l'insuffisance rénale aigüe.....	22
2. 5. Association entre la variation du taux plasmatique de vitamine B12 et le syndrome inflammatoire.....	23
2. 6. Analyse statistique.....	23
3. Résultats.....	25
3. 1. Variabilité du taux plasmatique de vitamine 12, identification d'un groupe témoin .....	26
3. 2. Association entre une insuffisance rénale aigüe et la variation du taux plasmatique de vitamine B12.....	29
3. 3. Association entre la survenue d'un syndrome inflammatoire aigüe et la variation du taux plasmatique de vitamine B12.....	32
4. Discussion.....	35
4. 1. Définition de la variation du taux plasmatique de vitamine B12 .....	35
4. 2. Implication du changement de statut vitaminique entre les deux dosages .....	37
4. 3. Relation entre la survenue d'une insuffisance rénale aigüe et la variation du taux plasmatique de vitamine B12.....	37
4. 4. Association entre la survenue d'un syndrome inflammatoire aigüe et la variation du taux plasmatique de vitamine B12.....	40
4. 5. Limites de l'étude .....	40
4. 6. Implications cliniques .....	41
5. Conclusion .....	44
6. Bibliographie .....	46

7. Annexes..... 50

Annexe 1..... 50

Annexe 2..... 51

Annexe 3..... 52

Annexe 4..... 53

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nombre de cas et caractéristiques selon différents critères de variation du taux plasmatique de vitamine B12.....	27
Tableau 2 : Variation du statut vitaminique entre les 2 dosages .....	28
Tableau 3 : Variation du taux de vitamine B12 selon la présence d'insuffisance rénale aigüe pendant un des dosages.....	30
Tableau 4 : Variation du taux de vitamine B12 selon la présence d'insuffisance rénale aigüe pendant le séjour .....	31
Tableau 5 : Variation du taux plasmatique de vitamine B12 pour chaque augmentation de 10 mg/L du taux de la CRP concomitante d'un dosage plasmatique de vitamine B12 .....	33
Tableau 6 : association entre une variation du taux plasmatique de vitamine B12 et une augmentation de 10mg/L de la CRP maximale mesurée.....	34
Tableau 7 : association entre une variation du taux plasmatique de vitamine B12 et une augmentation de 10mg/L de la CRP à l'admission.....	34
Tableau 8 : Variation du taux de vitamine B12 selon la présence d'insuffisance rénale aigüe pendant un des dosages ; résultats détaillés.....	50
Tableau 9 : Variation du taux de vitamine B12 selon la présence d'insuffisance rénale aigüe pendant le séjour - hypothèse favorable ; résultats détaillés.....	51
Tableau 10 : Variation du taux de vitamine B12 selon la présence d'insuffisance rénale aigüe pendant le séjour - hypothèse défavorable ; résultats détaillés .....	52

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Population étudiée et sélection des patients .....	25
Figure 2 : Représentation graphique des différents groupes et de leurs effectifs selon les critères de variation du taux plasmatique de vitamine B12 .....	28
Figure 3 : Hypothèse de relation entre la sévérité et la durée de perturbation du dosage du taux plasmatique de vitamine B12.....	39

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

CRP : Protéine-C-Réactive

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

OR : Odds-Ratio

## 1. Introduction

Les pathologies carencielles se définissent par un dysfonctionnement métabolique résultant d'un défaut d'utilisation ou d'absorption d'un nutriment, d'un oligo-élément ou d'une vitamine (1), incompatible avec l'accomplissement de la fonction biologique qui lui est dédiée. Ces carences peuvent toucher les différents éléments nutritifs : carence protéique, protéino-énergétique, vitaminique, ou en oligo-élément (fer, iode, magnésium...).

La survenue d'une carence résulte d'un déséquilibre entre la disponibilité et les besoins de l'organisme. Une carence peut ainsi résulter d'un défaut d'apport alimentaire (exemple : syndrome d'insuffisance thyroïdienne endémique de type neurologique ou « crétinisme » par carence en iode (2)), d'absorption (carence en vitamines liposolubles par syndrome de malabsorption digestive (3)) ou de distribution aux cellules requérantes (exemple : carence martiale fonctionnelle au cours des états inflammatoires (4)), ou à un excès de perte (exemple : carence martiale par saignement chronique ; rachitismes hypophosphatémiques familiaux par perte rénale de phosphates (5)). Dans le cadre d'une carence absolue, la survenue des symptômes nécessite un déséquilibre entre les apports ou les pertes et les besoins pendant une période suffisante pour épuiser les réserves de l'organisme, propres à chaque nutriment. Des mécanismes de compensation peuvent s'observer, avec une « redistribution » des nutriments au profit de certaines fonctions biologiques. L'installation de la symptomatologie carencielle, spécifique à chaque nutriment selon la fonction biologique concernée, s'installe selon un délai et une vitesse spécifiques, avec une sévérité d'autant plus importante que la carence est profonde. La réversibilité de la symptomatologie dépend du délai et de l'efficacité de la correction de la carence (exemple : carence en vitamine B1 menant à un syndrome de Korsakoff irréversible (6)).

Le diagnostic positif de carence peut s'effectuer de différentes manières : symptomatologie typique avec ou sans contexte évocateur (exemple : carence en vitamine B1 et syndrome de Gayet-Wernicke (7)), réversibilité d'une symptomatologie compatible sous traitement d'épreuve, dosage biologique direct ou dosage de métabolites. Les dosages biologiques permettent la confirmation d'un diagnostic suspecté, l'affirmation d'un diagnostic positif devant une symptomatologie non spécifique, ou la mise en place d'un dépistage avant un stade symptomatique patent.

La vitamine B12 a été identifiée en 1948 comme agent causal de l'anémie pernicieuse ou anémie de Biermer (8,9). Ce tableau clinique a été initialement décrit comme une anémie résistante à la supplémentation en fer, par opposition à la « chlorose », anémie ferriprive prédominante au XIXème siècle. Elle est décrite comme une anémie aux volumineux globules rouges basophiles, qualifiée ultérieurement d'anémie macrocytaire hyperchrome (10). La description clinique au fil des années a permis de préciser la symptomatologie de cette carence : atteinte neurologique centrale ou périphérique, troubles neurocognitifs, symptômes psychiatriques avec hallucinations ou syndrome dépressif. Les premiers traitements comportaient une supplémentation par extraits de foie ou de muqueuse gastrique (10). Un « facteur extrinsèque » alimentaire était alors suspecté mais non identifié. Son isolement à partir d'extraits de foie utilisés dans le traitement curatif de l'anémie pernicieuse a permis son étude au cours des décennies qui suivirent (8,11).

La vitamine B12 est le cofacteur de 2 enzymes, la L-méthylmalonyl-coenzyme A mutase et la méthionine synthase (12). La L-méthylmalonyl-coenzyme A mutase intervient dans la lipolyse comme dernière étape de la  $\beta$ -oxydation des acides gras à nombre impair de carbones, en ayant pour substrat le L-méthylmalonyl-CoA. La méthionine synthase produit de la méthionine par méthylation de l'homocystéine, étape du cycle de la S-AdénosylMéthionine, elle-même substrat de nombreuses réactions notamment de méthylation protéique ou des acides nucléiques et à la synthèse de protéines et neurotransmetteurs. L'absence de métabolisation de ces substrats en cas de carence en vitamine B12 explique leur élévation secondaire au blocage des voies enzymatiques.

La mise en évidence de la carence en vitamine B12 nécessite soit la réponse d'une symptomatologie évocatrice à un traitement d'épreuve soit une preuve biologique. Il n'existe pas de présentation clinico-biologique suffisamment spécifique pour poser le diagnostic sans dosage biologique. Les manifestations hématologiques prennent bien souvent une forme autre que la traditionnelle anémie mégalo-blastique arégénérative : une anémie normocytaire ou un pseudo-purpura thrombotique thrombocytopénique (13), voire l'absence de manifestations hématologiques sont fréquents. En dehors de la sclérose combinée de la moelle (14,15), les manifestations neurologiques sont également aspécifiques, comme des troubles cognitifs majeurs pouvant mimer un syndrome dégénératif fronto-temporal (16,17) ou une maladie d'Alzheimer (18), neuropathie périphérique (19,20), syndrome confusionnel

(21–25). Une preuve biologique et une amélioration des symptômes après supplémentation permettent de confirmer le diagnostic (26).

Différents marqueurs biologiques permettent d'évoquer le diagnostic de carence en vitamine B12 (27,28) : dosage plasmatique de la vitamine B12 totale, de l'homocystéine, de l'acide méthylmalonique ou de l'holotranscobalamine. Le dosage de l'acide méthylmalonique offre une meilleure sensibilité que le dosage de la vitamine B12 plasmatique (29), mais son accès en routine reste difficile. Le dosage de l'homocystéine est également plus sensible mais moins spécifique que le dosage vitaminique en B12 (30) : il est également élevé en cas d'insuffisance rénale, de carence en folates ou en vitamine B6, ou de tabagisme. Le dosage de l'holotranscobalamine II offre également une meilleure sensibilité ; il reflète le taux de vitamine B12 biologiquement actif. Son dosage est cependant perturbé en cas d'insuffisance rénale (31–33), et reste difficile d'accès en pratique courante.

Le dosage de la vitamine B12 plasmatique a une sensibilité estimée à 95% pour détecter une carence en vitamine B12 en cas de valeur < 200pg/mL (34,35). Ce dosage peut cependant être pris à défaut, notamment en cas de titre élevé d'anticorps anti-facteur intrinsèque (36,37). Malgré ses limites, il reste l'examen réalisé le plus réalisé pour diagnostiquer une carence vitaminique.

En raison de l'importance des tableaux cliniques, de l'impact d'un acte thérapeutique et de la fréquence de cette carence chez le sujet âgé (38–40), une hospitalisation en gériatrie est souvent l'occasion d'un dosage vitaminique opportuniste. Il existe cependant régulièrement des anomalies biologiques concomitantes pouvant interférer avec le dosage vitaminique comme par exemple une insuffisance rénale aiguë ou un état inflammatoire.

L'objectif de notre étude est d'évaluer la variabilité du dosage plasmatique de vitamine B12 et rechercher une association avec certaines perturbations métaboliques comme une insuffisance rénale aiguë ou un syndrome inflammatoire aiguë.

## 2. Matériel et méthode

### 2. 1. Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude monocentrique observationnelle rétrospective portant sur l'ensemble des patients hospitalisés en gériatrie aigüe au CHU de Dijon entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 31 décembre 2014. Le taux plasmatique de la vitamine B12 était mesuré de manière systématique à l'admission dans le cadre du bilan de dénutrition dans cette population à risque.

### 2. 2. Population de l'étude

Les patients de 70 ans ou plus hospitalisés dans le service de gériatrie aigüe et ayant bénéficié de deux dosages plasmatiques de la vitamine B12 au cours du même séjour ont été inclus. L'existence d'une supplémentation vitaminique au cours du séjour était un critère d'exclusion afin d'éliminer les variations du taux plasmatique de B12 liées au traitement.

### 2. 3. Variables recueillies

Les variables suivantes ont été recueillies : dosage plasmatique de la vitamine B12, créatininémie, protéine C-réactive (CRP).

#### 2. 3. 1. Variable à expliquer

Le dosage de la vitamine B12 plasmatique a été réalisé par chimiluminescence à l'aide de l'automate Siemens-Immulite 2000 XPI. Le statut vitaminique est défini comme normal pour un taux plasmatique compris entre 200 et 1000 pg/mL, déficient si  $< 200$  pg/mL, hypervitaminémie si  $\geq 1000$  pg/mL. Dans notre laboratoire, les valeurs  $< 150$  pg/mL n'étaient pas exprimées en valeur absolue mais sous forme qualitative «  $< 150$  pg/mL ». Il en était de même pour les valeurs  $> 1000$  pg/mL, exprimés sous forme «  $> 1000$  pg/mL ».

En raison des seuils de détection, nous avons calculé la variabilité du taux de vitamine B12 selon différentes définitions pour s'affranchir de ces censures et apprécier la vraisemblance de la corrélation par des définitions plus ou moins strictes :

- Variation en valeur relative de plus ou moins 20% par rapport au dosage initial suffisant pour s'affranchir de la variabilité liée à l'instrument de mesure entre 5,6 et 7% (cf Annexe 4) ;
- Variation en valeur absolue de plus ou moins 50 pg/mL par rapport au dosage initial ;
- Changement de statut vitaminique par rapport au dosage initial (déficience /normal/hypervitaminémie) ;
- Présence d'au moins un des trois critères précédents ;
- Association d'une variation en valeur absolue et en valeur relative ;
- Association d'une variation en valeur relative et d'un changement de statut ;
- Critère composite rassemblant les 3 critères précédents.

Les patients n'ayant aucun critère de variation constituent le groupe témoin « sans variation ».

### 2.3.2. Variables explicatives étudiées

La **créatinine plasmatique** pour apprécier l'influence d'une insuffisance rénale aigüe sur la variabilité du dosage de la vitamine B12 ( $N \leq 105 \mu\text{mol/L}$ ). Les dosages concomitants les plus proches des dosages de vitamine B12 (le jour même ou à plus ou moins 24 heures), à l'admission et les valeurs minimale et maximale au cours du séjour ont été retenues. L'existence d'une insuffisance rénale aigüe a été définie selon les critères biologiques des recommandations 2011 du Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) :

- Insuffisance rénale aigüe de grade 1 en cas d'élévation de 1,5 à 1,9 fois par rapport à la créatininémie de base ou de plus de  $26,5 \mu\text{mol/L}$  ;
- Insuffisance rénale aigüe de grade 2 en cas d'élévation de 2,0 à 2,9 fois la créatininémie de base ;
- Insuffisance rénale aigüe de grade 3 en cas d'élévation de plus de 3,0 fois la créatininémie de base ou de plus de  $353 \mu\text{mol/L}$ .

La valeur la plus basse de créatininémie observée au cours du séjour était considérée comme étant la créatininémie de base. Un écart de plus de 24 heures entre un dosage de vitamine B12 et un dosage de créatininémie était considéré comme donnée manquante.

La **protéine C-réactive** pour apprécier l'influence d'un syndrome inflammatoire aigu. Le dosage concomitant le plus proche des dosages de vitamine B12 (le jour même ou à plus ou moins 24 heures), à l'admission et la valeur maximale au cours du séjour ont été

retenues. Un écart de plus de 24 heures entre un dosage de vitamine B12 et un dosage de CRP était considéré comme donnée manquante.

## 2. 4. Association entre la variation du taux plasmatique de vitamine B12 et l'insuffisance rénale aiguë

L'association entre la variation du taux plasmatique de vitamine B12 et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë a été étudiée selon différentes modalités, du fait de l'existence de données manquantes pour la créatininémie, et pour tester la force de la relation selon plusieurs hypothèses.

L'existence d'une insuffisance rénale aiguë a été établie selon 3 modalités :

- IRA concomitante : existence d'une élévation de la créatinine lors d'un seul des deux dosages ;
- IRA au cours du séjour, hypothèse favorable : survenue d'une insuffisance rénale aiguë à n'importe quel moment du séjour, en prenant la valeur de la créatininémie la plus basse au cours du séjour comme valeur de base et la plus élevée comme marqueur de l'IRA. Hypothèse favorable car en cas de données manquantes, les patients n'ayant eu qu'un seul dosage de la créatininémie sont exclus ;
- IRA au cours du séjour, hypothèse défavorable. Même calcul que le groupe précédent, mais pour les patients n'ayant eu qu'un seul dosage, nous avons supposé la situation la plus défavorable à l'hypothèse testée. Les patients témoins sans évaluation de la fonction rénale ont été supposés présentant une insuffisance rénale aiguë, tandis que les patients présentant une variation du taux plasmatique de vitamine B12 ont été supposé ne pas présenter une insuffisance rénale aiguë.

L'association a été mesurée pour les 6 définitions de la variation de la vitamine B12 et les 3 modalités de calcul de l'insuffisance rénale, soit 18 associations possibles. La sévérité de l'insuffisance rénale aiguë a été prise en compte selon les critères de classification du KDIGO, selon l'importance de la variation de la créatininémie, dans ces 18 situations possibles : stade 1, 2 et 3, puis regroupement stade 1 et 2, et stades 2 et 3.

## 2. 5. Association entre la variation du taux plasmatique de vitamine B12 et le syndrome inflammatoire

L'association entre la variation du taux plasmatique de vitamine B12 et l'intensité d'un syndrome inflammatoire a été étudiée selon différentes modalités de calcul à partir du dosage de la CRP.

L'influence d'un syndrome inflammatoire a été établie selon 3 modalités :

- Syndrome inflammatoire à l'admission : valeur de la CRP sur le bilan biologique dans les 24 heures suivant l'admission ;
- Syndrome inflammatoire concomitant : valeur maximale de la CRP sur un des dosages biologiques concomitant du dosage de la vitamine B12 ;
- Syndrome inflammatoire pendant le séjour : valeur maximale observée de la CRP sur les dosages biologiques pendant le séjour hospitalier.

L'association a été mesurée pour les 6 définitions de la variation de la vitamine B12 et les 3 modalités de calcul de l'existence d'un syndrome inflammatoire, soit 18 associations possibles.

## 2. 6. Analyse statistique

Toutes les données ont été saisies sur un tableur Excel (Microsoft, Seattle, WA). Les analyses statistiques ont été traitées par le logiciel Statview (Abacus Concept, Berkeley, CA).

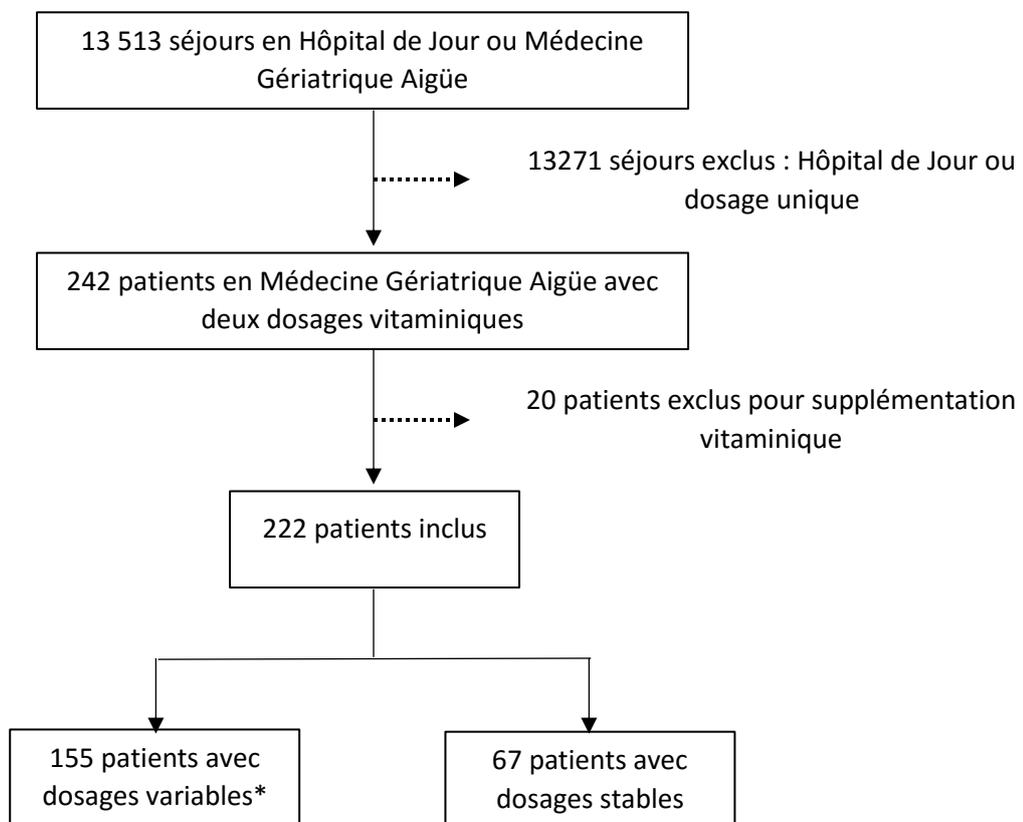
La fréquence de la variation du taux plasmatique de vitamine B12 a été mesurée pour chacune des définitions possibles.

Dans un premier temps, l'association d'une insuffisance rénale aigüe au cours du séjour hospitalier et d'une variation du taux plasmatique de vitamine B12 a été mesurée pour chaque sous-groupe par une analyse bivariée et exprimée par un Odds-Ratio (OR) avec un intervalle de confiance de 95% (IC 95%). L'association était significative si l'intervalle de confiance ne contenait pas 1. En cas d'OR élevé, elle était considérée comme tendanciellement significative si la borne inférieure était supérieure à 0,90.

L'association entre une augmentation de CRP de 10mg/L et la probabilité de présenter une variation du taux plasmatique de la vitamine B12 a été calculée par un modèle de régression logistique et exprimée par un Odds-Ratio avec un intervalle de confiance de 95%. La relation a été testée pour les 18 associations possibles. Le seuil de signification pour le risque de première espèce était de 5 % soit  $p < 0,05$ .

### 3. Résultats

Au cours de la période de l'étude, 7 531 patients ont été hospitalisés au cours de 13 513 séjours en Médecine Gériatrique aigüe ou en hôpital de jour gériatrique. Parmi eux, 242 patients de gériatrie aigüe avaient bénéficié de 2 dosages plasmatiques de la vitamine B12 au cours d'un même séjour hospitalier. Vingt d'entre eux ont été exclus en raison d'une supplémentation vitaminique pendant le séjour. Finalement, 222 patients ont été inclus dans l'étude (Figure 1).



\*critères de variation : changement de statut ou variation  $\pm 20\%$  ou  $\pm 50$  pg/mL entre deux dosages

Figure 1 : Population étudiée et sélection des patients

Les 222 patients se répartissent en 128 femmes (57,7%) et 94 hommes (42,3%), d'âge moyen  $86,5 \pm 6,3$  ans avec des extrêmes allant de 70,0 à 102,5 ans. Le dosage initial de vitamine B12 était de  $493 \pm 259$  pg/mL. 19 patients avaient un dosage bas ( $<200$ pg/mL), 16 patients un

dosage élevé (>1000pg/mL) et 187 patients un dosage initial normal. Le deuxième dosage était de  $499 \pm 246$  pg/mL. 15 patients avaient un dosage bas, 6 patients un dosage élevé et 201 patients un deuxième dosage normal.

### 3. 1. Variabilité du taux plasmatique de vitamine 12, identification d'un groupe témoin

Le nombre de patients présentant une variation du taux plasmatique de vitamine B12 selon le critère de jugement utilisé et les caractéristiques moyennes initiales et de variation sont présentées dans le Tableau 1. Peu de patients présentent un changement de statut vitaminique (16,2%), tandis que 64,9% des patients présentent une variabilité d'au moins 50pg/mL entre les deux dosages. Au moins un critère de variabilité est retrouvé chez 69,8% des patients.

Tableau 1 : Nombre de cas et caractéristiques selon différents critères de variation du taux plasmatique de vitamine B12

Critère de variation	Cas n (%)	Moyenne B12 initiale (pg/mL)	B12 initiale < 150pg/mL	B12 initiale > 1000pg/mL	B12 variation moyenne (pg/mL)	B12 variation moyenne (%)
Variation du statut vitaminique	36 (16.2)	654	2	16	195	44
Variation $\pm$ 20% du dosage initial	106 (47.8)	499	3	8	225	51
Variation $\pm$ 50 pg/mL du dosage initial	143 (64.4)	545	2	13	190	41
Au moins 1 critère	155 (69.8)	544	3	16	177	39
Variation statut vitaminique et $\pm$ 50pg/MI	6 (2.7)	982	0	11	107	12
Variation de $\pm$ 20% et $\pm$ 50pg/MI	83 (37.4)	490	0	0	213	46
3 critères réunis	20 (9.0)	585	2	8	305	72
Variation isolée de $\pm$ 50 pg/mL du dosage initial	34 (15.3)	581	0	0	79	14
Aucun critère (témoins)	67 (30.2)	379	2	0	21	7

34 patients présentent uniquement une variation du taux plasmatique de vitamine B12 de  $\pm$  50pg/mL sans présenter de variation selon le critère qualitatif ni en valeur relative.

A l'inverse, seuls 67 patients (30,2%) ne présentent aucun des trois critères de variabilité et constituent le groupe témoin « sans variation ».

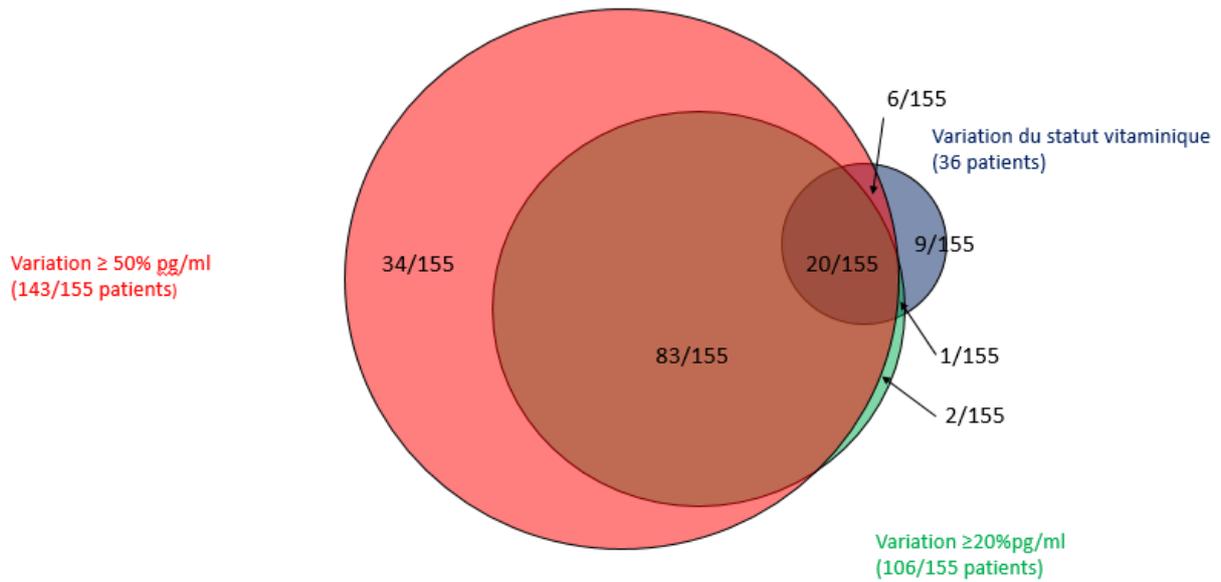


Figure 2 : Représentation graphique des différents groupes et de leurs effectifs selon les critères de variation du taux plasmatique de vitamine B12

Le Tableau 2 présente les variations du statut vitaminique entre les deux dosages effectués. Le statut reste inchangé chez 186 des patients. Une variation de statut entre normal et déficient est retrouvée chez 14 patients (6,3%), dont 9 présentant une normalisation de leur statut vitaminique entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>eme</sup> dosage. Une variation de statut vitaminique entre hypervitaminémie et normal est retrouvée chez 22 patients (9,9%), dont 16 patients présentant un statut d’hypervitaminémie normalisée au second dosage.

Tableau 2 : Variation du statut vitaminique entre les 2 dosages

		Statut vitaminique au 1 <sup>er</sup> dosage			Total
		Déficient	Normal	Hypervitaminémie	
Statut vitaminique au 2 <sup>eme</sup> dosage	Déficient	10	5	0	15
	Normal	9	176	16	201
	Hypervitaminémie	0	6	0	6
	<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>187</b>	<b>16</b>	<b>222</b>

### 3. 2. Association entre une insuffisance rénale aiguë et la variation du taux plasmatique de vitamine B12

La présence d'une insuffisance rénale aiguë concomitante de la réalisation d'un des deux dosages vitaminiques est retrouvée chez 73 patients (32,9%). Elle est significativement associée à une variation du taux plasmatique de vitamine B12 pour les patients présentant un changement de statut vitaminique (OR=4.39 [1.72-11.20]), comme une variation quantitative selon les deux critères (OR=2.46 [1.15-5.27]) et pour chaque sous-groupe de variation de vitamine B12. L'association est d'autant plus forte et statistiquement significative que l'insuffisance rénale aiguë est sévère (stade 1 : OR = 3.05 [1.07-8.67] ; stade 2 - 3 : OR = 11.75 [2.19-63.11] pour les patients présentant un changement de statut). Ces résultats sont tendanciellement les mêmes pour les autres sous-groupes de variation sans atteindre systématiquement la significativité statistique (stade 1 : OR = 2.18 [0.96-4.96] ; stade 2 - 3 : OR = 4.00 [0.80-19.84] pour les patients présentant une variation quantitative selon les deux critères). Les résultats résumés sont rappelés dans le Tableau 3 et les résultats détaillés sont présentés en Annexe 1.

Tableau 3 : Variation du taux de vitamine B12 selon la présence d'insuffisance rénale aigüe pendant un des dosages

Groupe variation de B12 sérique selon critère (n)	n (%)	Données manquantes	OR [IC 95%]	IRA stade 1		IRA stade 2 et 3	
				n (%)	OR [IC 95%]	n (%)	OR [IC 95%]
Témoins (n=67)	13 (19.4)	7 (10.4%)	-	11 (16.4%)	-	2 (3.0%)	-
Changement de statut (n=36)	17 (47.2)	5 (13.9%)	4.39 [1.72-11.20]	10 (27.8%)	3.05 [1.07-8.67]	7 (19.5%)	11.75 [2.19-63.11]
Variation > 50pg/mL (n=143)	57 (39.8)	9 (6.3%)	2.68 [1.32-5.41]	41 (28.7%)	2.28 [1.07-4.86]	16 (11.2%)	4.88 [1.07-22]
Variation >20% (n=105)	42 (39.6)	7 (6.6%)	2.66 [1.28-5.54]	29 (27.4%)	2.17 [0.98-4.81]	13 (12.2%)	5.36 [1.15-24]
Au moins un critère (n=155)	60 (38.7)	12 (7.7%)	2.61 [1.30-5.25]	43 (27.7%)	2.21 [1.04-4.70]	17 (11.0%)	4.81 [1.07-21.75]
Variation > 20% et > 50pg/mL (n=83)	32 (38.9)	4 (4.8%)	2.46 [1.15-5.27]	24 (28.9%)	2.18 [0.96-4.96]	8 (9.6%)	4.00 [0.80-19.84]
3 critères réunis (n=20)	10 (50.0)	2 (10%)	4.52 [1.48-13.77]	5 (25.0%)	2.67 [0.73-9.76]	5 (25.0%)	14.69 [2.42-89.13]

Une insuffisance rénale aigüe est présente au cours de l'hospitalisation chez 123 des 222 patients (55,4%). Elle est significativement associée à une variation du taux plasmatique de vitamine B12 pour les patients présentant un changement de statut vitaminique (OR= 3.10 [1.29-7.49]), comme une variation quantitative selon les deux critères (OR= 2.04 [1.05-3.96]) et pour les autres sous-groupes de variation de vitamine B12 mais tendanciellement pour les groupes « 3 critères de variations » et « variation +/-20% ». Selon le stade, l'association n'est

statistiquement significative que pour les stades 2 - 3 dans chaque sous-groupe (pour le sous-groupe variation qualitative : OR = 7.92 [2.23-28.15] ; pour le sous-groupe variation quantitative selon deux critères : OR = 4.41 [1.47-13.20]). Les résultats résumés sont rappelés dans le Tableau 4 et les résultats détaillés sont présentés en Annexe 2.

Tableau 4 : Variation du taux de vitamine B12 selon la présence d'insuffisance rénale aigüe pendant le séjour

Groupe variation de B12 sérique selon critère (n)	n (%)	Données manquantes	OR [IC 95%]	IRA stade 1		IRA stade 2 et 3	
				n (%)	OR [IC 95%]	n (%)	OR [IC 95%]
Témoins (n=67)	29 (43.2)	2 (3.0%)	-	24 (35.8%)	-	5 (7.5%)	-
Changement de statut (n=36)	25 (69.4)	1 (2.8%)	3.10 [1.29-7.49]	14 (38.9%)	2.10 [0.80-5.50]	11 (30.5%)	7.92 [2.23-28.15]
Variation > 50pg/mL (n=143)	88 (61.5)	1 (0.7%)	2.02 [1.12-3.67]	57 (39.9%)	1.58 [0.84-2.99]	31 (21.7%)	4.13 [1.47-11.63]
Variation >20% (n=105)	61 (58.1)	1 (1.0%)	1.76 [0.94-3.29]	37 (35.2%)	1.29 [0.66-2.54]	24 (32.8%)	4.02 [1.39-11.60]
Au moins un critère (n=155)	94 (60.6)	2 (1.3%)	1.98 [1.10-3.56]	61 (39.4%)	1.55 [0.83-2.91]	33 (21.3%)	4.03 [1.44-11.26]
Variation > 20% et > 50pg/mL (n=83)	51 (61.4)	1 (1.2%)	2.04 [1.05-3.96]	32 (38.6%)	1.55 [0.76-3.16]	19 (22.9%)	4.41 [1.47-13.20]
3 critères réunis (n=20)	13 (65.0)	0	2.31 [0.81-6.53]	7 (35.0%)	1.50 [0.47-4.82]	6 (30%)	6.17 [1.47-25.96]

Dans l'hypothèse du biais minimal, après exclusion des données manquantes, on retrouve une association entre la survenue d'une insuffisance rénale aigüe et la variation du taux plasmatique de vitamine B12 selon le critère composite (OR=1.98 [1.10-3.56]). Cette association est retrouvée significative pour n'importe quel critère, mais tendancielle pour le groupe des patients présentant les 3 critères (OR=2.31 [0.81-6.53]) et les patients présentant une variation d'au moins 20% (OR=1.76 [0.94-3.29]).

L'analyse avec la définition de l'IRA - hypothèse défavorable retrouve des résultats similaires à ceux précédemment observés. Elle est significativement associée à une variation du taux plasmatique de vitamine B12 pour les patients présentant un changement de statut vitaminique (OR= 2.64 [1.12-6.22]), et tendancielle à la variation quantitative selon les deux critères (OR= 1.85 [0.96-3.55]). Selon le stade, l'association n'est statistiquement significative que pour les stades 2 - 3 dans chaque sous-groupe (pour le sous-groupe variation qualitative : OR = 4.14 [1.61-16.46] ; pour le sous-groupe variation quantitative selon deux critères : OR = 3.05 [1.14-8.21]). Les résultats détaillés sont présentés en Annexe 3.

### 3. 3. Association entre la survenue d'un syndrome inflammatoire aigüe et la variation du taux plasmatique de vitamine B12

Une augmentation de 10 mg/L du taux de CRP lors d'un des dosages vitaminiques est associée à une augmentation de risque de présenter une variation du taux plasmatique de vitamine B12 (OR=1,044 [1,001-1,089], p=0,043) ; cette augmentation est retrouvée dans chaque sous-groupe présentant une variation quantitative du taux plasmatique de vitamine B12 mais n'est pas significative pour les patients présentant une variation qualitative (OR = 1,039 [0,986-1,095], p=0,154). Les résultats sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Variation du taux plasmatique de vitamine B12 pour chaque augmentation de 10 mg/L du taux de la CRP concomitante d'un dosage plasmatique de vitamine B12

Groupe variation de B12 plasmatique selon le critère (n)	Données manquantes	OR (IC 95%)	p
Témoins (67)	0	1	-
Changement de statut (36)	3	1,039 [0,986-1,095]	0,154
Variation > 50pg/mL (143)	2	1,045 [1,002-1,090]	0,0396
Variation >20% (106)	2	1,048 [1,004-1,094]	0,033
Au moins un critère (155)	3	1,044 [1,001-1,089]	0,043
Variation > 20% et > 50pg/mL (83)	2	1,050 [1,005-1,096]	0,0275
3 critères réunis (20)	2	1,054 [0,994-1,117]	0,0803

Cette association entre une augmentation de la CRP et la variation du taux plasmatique de vitamine B12 est également retrouvée pour les valeurs maximales de CRP (Tableau 6) : une augmentation de 10mg/L de la CRP maximale est associée à une variation d'au moins un des 3 critères de variations (OR=1,051 [1,013-1,092] ; p=0,0071). Cette association se retrouvait pour les patients présentant un changement de statut vitaminique (OR=1,057 [1,006-1,111] ; p=0,0272) ou une variation quantitative selon les deux critères (OR=1,055 [1,015-1,097] ; p=0,0071).

Tableau 6 : association entre une variation du taux plasmatique de vitamine B12 et une augmentation de 10mg/L de la CRP maximale mesurée

Groupe variation de B12 sérique selon le critère (n)	Données manquantes	OR (IC 95%)	p
Témoins (67)	0	1	-
Changement de statut (36)	2	1,057 [1,006-1,111]	0,0272
Variation > 50pg/mL (143)	1	1,053 [1,014-1,094]	0,0068
Variation >20% (106)	1	1,052 [1,013-1,094]	0,0096
Au moins un critère (155)	2	1,051 [1,013-1,092]	0,0088
Variation > 20% et > 50pg/mL (83)	1	1,055 [1,015-1,097]	0,0071
3 critères réunis (20)	1	1,070 [1,011-1,133]	0,0194

Il existe une tendance non significative entre augmentation du taux de CRP à l'admission et la variation du taux plasmatique de vitamine B12 (patients présentant au moins un critère de variation : OR=1,034 [0,992-1,078] ; p=0,1187). Les résultats pour les différents sous-groupes sont présentés dans le [Tableau 7](#).

Tableau 7 : association entre une variation du taux plasmatique de vitamine B12 et une augmentation de 10mg/L de la CRP à l'admission

Groupe variation de B12 sérique selon le critère (n)	Données manquantes	OR (IC 95%)	p
Témoins (67)	0	1	-
Changement de statut (36)	2	1,027 [0,973-1,084]	0,334
Variation > 50pg/mL (143)	1	1,036[0,994-1,081]	0,0962
Variation > 20% (106)	2	1,036 [0,992-1,081]	0,111
Au moins un critère (155)	2	1,034 [0,992-1,078]	0,1187
Variation > 20% et > 50pg/mL (83)	1	1,039 [0,995-1,086]	0,0825
3 critères réunis (20)	1	1,038 [0,978-1,102]	0,2185

## 4. Discussion

### 4. 1. Définition de la variation du taux plasmatique de vitamine B12

La variation du taux plasmatique de vitamine B12 est une situation très fréquente dans notre population. L'ampleur du phénomène varie selon le critère choisi pour définir cette variation, allant de 16,2 à 69,8%.

La variation du taux plasmatique peut se définir par une variation qualitative avec changement du statut vitaminique impliquant des modifications dans la démarche diagnostique et/ou thérapeutique. Cette définition pragmatique reflète des situations concrètes pour le clinicien : une surestimation du taux plasmatique de vitamine B12 ferait méconnaître une carence et ne mènerait pas à une vitaminothérapie. A l'inverse, une hypervitaminose B12 est associée à certaines pathologies comme des tumeurs solides ou des hémopathies malignes, et justifie la réalisation d'explorations complémentaires. Une surestimation du taux plasmatique de vitamine B12 mènerait donc à des examens inutiles. La définition qualitative de la variation du taux plasmatique de vitamine B12 (bas/normal/haut) est donc pertinente. En raison de l'amplitude entre les valeurs normales du taux plasmatique de vitamine B12, allant du simple au quintuple, ce critère qualitatif est cependant insuffisant pour rendre compte de la variation du taux plasmatique de vitamine B12 des patients ne présentant qu'une variation quantitative importante de leur dosage sans changement de statut vitaminique.

Une variation quantitative du dosage de vitamine B12 sans changement du statut vitaminique n'a pas d'implications dans la pratique clinique mais reflète un phénomène biologique réel. Cette variation peut s'exprimer en termes de valeur absolue ou de pourcentage. En effet, une variation numérique de 50 pg/mL n'aura pas la même pertinence pour les taux plasmatiques bas que pour les valeurs très élevées. De même, des patients peuvent présenter des variations absolues sans que cela ne représente une variation importante en valeur relative : c'est le cas de 34 de nos patients, présentant des taux vitaminiques plasmatiques plutôt hauts (taux plasmatique initial = 581 pg/mL), présentant une variation moyenne de 14% par rapport à leur dosage initial, soit 79 pg/mL. Nous avons choisi des seuils de variation quantitative relative et absolue importants pour s'affranchir du coefficient de variation lié à l'instrument de mesure

estimée au maximum à 7%, afin que la variation prise en compte ne puisse être imputée à une variation technique.

En raison des seuils de détection de notre laboratoire (seuil inférieur de 150 pg/mL et seuil de détection supérieur de 1000pg/mL), il est impossible de quantifier de manière numérique la variation du taux plasmatique pour les patients présentant un dosage au-delà des seuils. On observe que 9 patients présentent uniquement un changement de statut sans répondre aux critères quantitatifs de variation ; la censure en rapport avec les seuils de détection du laboratoire rend impossible la quantification numérique de cette variation, mais l'implication thérapeutique et clinique justifie de considérer ces patients comme présentant une variation du taux plasmatique de vitamine B12. Un critère de variation quantitatif seul n'est donc pas suffisant.

Ainsi, le choix d'un critère composite regroupant la présence d'un des 3 critères testés est biologiquement et cliniquement pertinent, permettant d'identifier un nombre important de cas. L'analyse secondaire selon chaque critère séparé a permis de confirmer la robustesse de l'association en confirmant l'impact des facteurs étudiés sur chaque composante du critère composite principal. L'utilisation des autres critères composites permet également de renforcer la validité du choix du critère composite en confirmant les associations objectives en cas de variation quantitative répondant aux deux critères ou de variation quantitative et qualitative mais ne répondant pas aux 3 critères en raison de la censure liée aux seuils de mesures et ne permettant pas de mesurer les critères de variation quantitative.

En raison de ces différentes définitions de la variation du taux plasmatique de vitamine B12, le groupe de patients témoins a été défini par l'absence des trois composantes du critère composite.

Le recours à un critère composite permet une augmentation des effectifs et un gain en puissance statistique, au risque de donner la même importance à des situations différentes. Nous avons supposé a priori que les mécanismes en œuvre dans une variation du taux plasmatique de vitamine B12 était le même quel que soit la définition employée. La concordance des résultats dans chaque sous-groupe renforce la vraisemblance des résultats observés.

#### 4. 2. Implication du changement de statut vitaminique entre les deux dosages

Un changement de statut vitaminique est observé chez 36 patients. Dans la littérature, il n'existe pas à notre connaissance de situation sous-estimant le taux plasmatique de vitamine B12. Les variations de vitamine B12 iraient uniquement dans le sens d'une surestimation, entraînant un potentiel défaut de diagnostic de déficience chez 14 patients et donc un défaut de traitement. De même, un surdiagnostic d'hypervitaminose B12 est retrouvé chez 9,9% de nos patients ayant un des dosages vitaminiques normal et l'autre « faussement » élevé. Une hypervitaminose B12 est retrouvée en cas d'insuffisance rénale chronique, mais aussi en cas d'hémopathie myéloïde, de tumeurs solides ou d'hépatopathie chronique (41,42). Une surestimation du statut vitaminique risquerait de mener à des investigations complémentaires inappropriées.

#### 4. 3. Relation entre la survenue d'une insuffisance rénale aiguë et la variation du taux plasmatique de vitamine B12

La survenue et la sévérité d'une insuffisance rénale aiguë ont été définies à partir des critères biologiques du groupe KDIGO 2011. Cette définition s'appuie sur une augmentation du taux de créatinine plasmatique par rapport à la valeur de la créatinine de référence. En raison du caractère rétrospectif de notre étude et de l'impossibilité de récupérer une valeur antérieure à l'hospitalisation, nous avons retenu comme valeur de base la créatininémie la plus basse observée au cours du séjour. Nous retrouvons une insuffisance rénale aiguë chez 55,9% de nos patients. Les données de la littérature retrouvent une prévalence variable selon les circonstances de l'hospitalisation : 39% pour Li et al. dans une série de patients hospitalisés en gériatrie (43), 24% chez des patients hospitalisés pour une fracture de hanche (44). La fréquence plus importante de l'insuffisance rénale aiguë dans notre population peut résulter du choix de la créatininémie la plus basse observée au cours du séjour comme créatininémie de référence. Cette valeur peut notamment être abaissée lors d'une dénutrition protéino-énergétique et d'une sarcopénie importantes au cours d'une hospitalisation prolongée.

Notre étude retrouve une association forte entre la survenue d'une insuffisance rénale aiguë et une variation du dosage plasmatique de vitamine B12. Ce résultat est retrouvé pour les

différentes définitions de la variation du taux plasmatique de la vitamine B12. L'association est d'autant plus forte et significative que l'insuffisance rénale aiguë est sévère, et ce quel que soit le groupe observé. Cette relation est illustrée dans le groupe des patients présentant les deux critères de variation quantitative, avec un OR allant de 1.55 [0.76-3.16] pour l'insuffisance rénale de grade 1 à 6.96 [0.79-61.08] pour l'insuffisance rénale aiguë de grade 3. La largeur de l'intervalle de confiance témoignant d'un manque de puissance lié à de faibles effectifs, les insuffisances rénales aiguës les plus sévères (grade 2-3) ont été regroupées, avec un OR=4.41 [1.47-13.20].

Une augmentation de la fréquence de la variabilité de vitamine B12 est retrouvée chez 93% des patients présentant une insuffisance rénale aiguë de stade 3 ( $n=14/15$ ). Cette augmentation est retrouvée lorsque l'on considère les patients regroupés des stades 2 et 3, qui présentent au moins un doublement de la créatininémie de base : 33 de ces 38 patients (86,8%) ont une variation du taux plasmatique de vitamine B12, contre 63,5% chez les patients sans insuffisance rénale aiguë.

L'existence d'une relation « sévérité-probabilité de survenue » et la persistance de l'association observée quel que soit la définition employée renforcent la vraisemblance de l'association entre insuffisance rénale aiguë et variation du taux plasmatique de vitamine B12.

Cette association entre insuffisance rénale aiguë et variation du taux plasmatique de vitamine B12 est retrouvée lorsque l'insuffisance rénale survient de manière concomitante au taux plasmatique de vitamine B12 ou à n'importe quel moment au cours de l'hospitalisation. Ceci suggère qu'une insuffisance rénale aiguë survenant en dehors du moment du dosage vitaminique pourrait fausser celui-ci. Une différence de cinétique entre les variations des taux biologiques de vitamine B12 ou de créatininémie pourrait expliquer cela : le taux plasmatique de vitamine B12 pourrait s'élever plus rapidement ou plus lentement que le taux de créatinine plasmatique lors de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë. De même, la vitaminémie B12 et la créatininémie pourraient se normaliser à une vitesse différente après correction de la dysfonction rénale.

L'intensité et la durée d'une dysfonction rénale pourraient donc influencer sur les variations du taux plasmatique de vitamine B12 selon une relation illustrée par la [Figure 3](#). Le moment de réalisation du dosage vitaminique par rapport à la dysfonction rénale déterminerait

l'existence ou non d'une perturbation du dosage vitaminique. La vérification de cette hypothèse nécessiterait d'étudier la variation du taux plasmatique de vitamine B12 selon la durée et l'intensité maximale de la dysfonction rénale et le moment de réalisation des dosages vitaminiques.

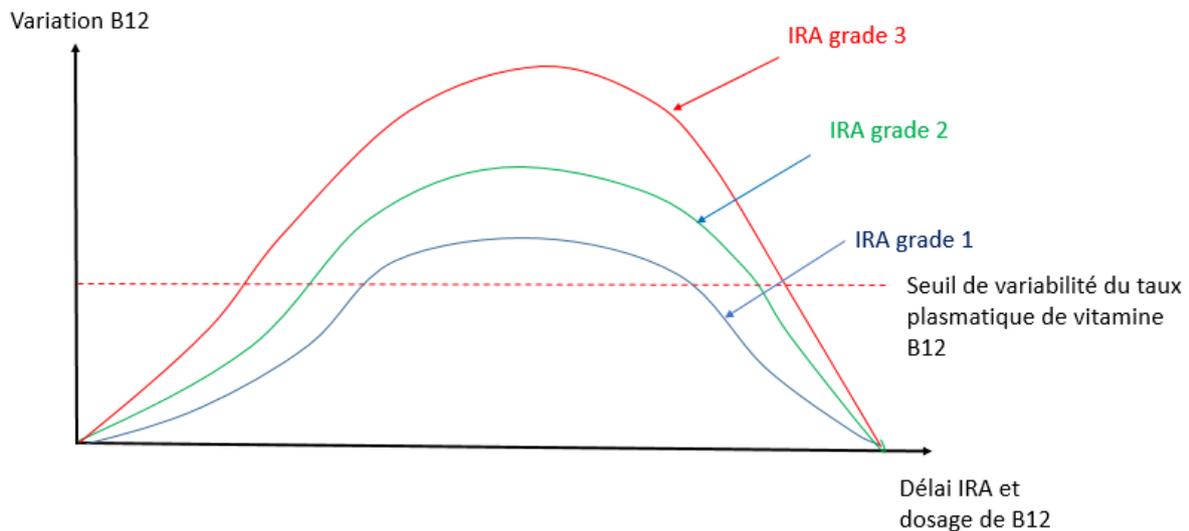


Figure 3 : Hypothèse de relation entre la sévérité et la durée de perturbation du dosage du taux plasmatique de vitamine B12

Le rein est un organe important de l'homéostasie de la vitamine B12 agissant sur le stockage de la vitamine B12 et la régulation des pertes urinaires. La vitamine B12 est excrétée dans l'urine primaire après filtration glomérulaire sous forme libre ou liée à l'holotranscobalamine. Elle est réabsorbée dans le tubule contourné proximal par la mégaline sous forme d'un complexe holotranscobalamine-vitamine B12, et par la cubuline sous forme liée au facteur intrinsèque (45). L'insuffisance rénale chronique est associée à une hypervitaminémie B12 (41,46), et une augmentation de la créatinine plasmatique est associée à une augmentation du taux plasmatique de vitamine B12. Une élévation des taux plasmatiques d'holotranscobalamine I et II est également retrouvée en cas d'insuffisance rénale chronique. L'impact de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë sur la physiologie rénale de la vitamine B12 n'a pas été étudiée, mais des mécanismes similaires pourraient être à l'œuvre. Le dosage de la vitamine B12 comporte le dosage de la fraction vitaminique liée à l'haptocorrine et à l'holotranscobalamine II. Une diminution brutale de la filtration de l'holotranscobalamine II pourrait expliquer une élévation globale de la vitamine B12 plasmatique.

#### 4. 4. Association entre la survenue d'un syndrome inflammatoire aiguë et la variation du taux plasmatique de vitamine B12

Il est établi que le syndrome inflammatoire biologique est un phénomène aigu ou chronique pouvant entraîner des perturbations de marqueurs biologiques comme l'albuminémie ou la ferritinémie. Nous avons donc étudié l'association entre la présence et l'intensité d'un syndrome inflammatoire biologique, reflété par le taux plasmatique de CRP et la variabilité du taux plasmatique de vitamine B12.

Nous avons mis en évidence une association entre une augmentation de la CRP plasmatique concomitante d'un dosage de vitamine B12 et le risque de présenter une variation du taux plasmatique de vitamine B12. Cette association n'est que tendancielle pour le groupe des patients présentant un changement de statut vitaminique ou la présence des 3 critères de variation, vraisemblablement secondaire à de faibles effectifs et un manque de puissance statistique. Cette association est d'autant plus forte pour les valeurs élevées de la CRP. Cette association est également retrouvée en considérant l'association avec une augmentation de CRP de 50 pg/mL. L'association entre l'élévation de la CRP et le risque de variation du taux plasmatique de vitamine B12 est également présente en étudiant la valeur maximale de CRP observée au cours du séjour. Ceci suggère que l'apparition d'un syndrome inflammatoire d'intensité maximale à un moment différent d'un dosage de vitamine B12 pourrait influencer sur le dosage. La survenue et l'intensité d'une élévation de la CRP, témoin d'un processus inflammatoire, tout au cours d'un séjour hospitalier devraient être prises en compte dans l'interprétation d'un dosage de la vitamine B12. Nous n'avons malheureusement pas pu prendre en compte l'impact de la durée d'un syndrome inflammatoire et du délai entre le dosage maximal de la CRP et le dosage de la vitamine B12. Une étude prospective recueillant ces paramètres serait intéressante pour préciser la cinétique entre la survenue d'un syndrome inflammatoire et les perturbations du dosage de la vitamine B12.

#### 4. 5. Limites de l'étude

Outre les limites liées aux déterminations des profils de variations de la vitamine B12, de l'insuffisance rénale et du syndrome inflammatoire précédemment évoquées, d'autres

facteurs de variations auraient pu être étudiés. Nous n'avons pas étudié spécifiquement les variations du taux plasmatique de la vitamine B12 en rapport avec la survenue d'une pathologie hépato-biliaire. Un dosage des transaminases était disponible pour 206 des patients au cours de l'hospitalisation, avec seulement 13 patients présentant une élévation des ASAT et des ALAT > 1,5N. Seuls 174 patients présentaient un bilan hépatique concomitant du 1<sup>er</sup> dosage vitaminique, et 113 patients un dosage concomitant du 2<sup>ème</sup> dosage vitaminique. Les faibles fréquences de la cytolysé hépatique et de la réalisation d'un dosage concomitant au 2<sup>ème</sup> dosage vitaminique, auraient entraîné des données manquantes importantes et une perte de puissance. Les perturbations significatives du bilan hépatique sont néanmoins peu fréquentes en gériatrie aigüe et n'influeraient que peu sur les résultats observés.

Nous n'avons pas réalisé d'analyse multivariée prenant en compte l'interaction entre la survenue d'une insuffisance rénale aigüe et la survenue d'un syndrome inflammatoire aigü. Cette analyse aurait permis de calculer la part attribuable à chacun de ces éléments dans la survenue d'une variation de la vitaminémie B12. Cependant la forte prévalence conjointe d'une insuffisance rénale aigüe et d'un syndrome inflammatoire aurait entraîné un phénomène de multi-colinéarité préjudiciable à l'analyse multivariée. Seule une analyse cinétique avec des dosages multiples de façon prolongée permettrait de s'en affranchir. La mise en évidence des associations observées en analyse bivariée, sans préjuger d'un lien de causalité, permet cependant d'attirer dès à présent l'attention du clinicien sur l'interprétation du dosage dans ces circonstances. La présence d'une insuffisance rénale aigüe, qu'elle soit ou non en rapport avec la présence d'un syndrome inflammatoire, doit imposer la vigilance dans l'interprétation des résultats du dosage vitaminique.

Nous n'avons pas pu prendre en compte l'impact du délai entre la réalisation des deux dosages ni le moment de l'intensité maximale d'une insuffisance rénale aigüe ou d'un syndrome inflammatoire. Ceci tient à l'absence de disponibilité de cette donnée temporelle.

#### 4. 6. Implications cliniques

La mise en évidence d'une carence en vitamine B12 est une problématique difficile en gériatrie. D'une part, les études montrent une fréquence élevée de la déficience en vitamine

B12 dans cette population (24,38–40,47,48), aussi bien chez des patients hospitalisés qu'ambulatoires ou vivant à domicile. Cette prévalence élevée dans la population gériatrique justifie d'en évoquer le diagnostic, mais l'absence de spécificité de la symptomatologie clinico-biologique nécessite le recours à une détermination biologique du statut vitaminique.

Cette recherche diagnostique peut s'effectuer de manière opportuniste au cours d'une hospitalisation, ou devant la survenue d'une symptomatologie évocatrice. Quelles que soient les circonstances menant à cette recherche, la présence concomitante d'une insuffisance rénale aigüe ou d'un syndrome inflammatoire doit mener à interpréter avec prudence le résultat du dosage vitaminique. Si possible, celui-ci doit être répété à distance d'une insuffisance rénale aigüe ou d'un syndrome inflammatoire. En cas de suspicion clinique forte avec un dosage biologique normal dans des circonstances pouvant faire suspecter une surestimation du taux plasmatique de vitamine B12, un traitement d'épreuve en cas d'urgence thérapeutique comme des manifestations neuropsychiatriques pourrait être envisagé en l'absence de contre-indication.

Le recours aux autres marqueurs de la carence en vitamine B12 pourrait être envisagé, comme le dosage de l'homocystéinémie, de l'acide méthylmalonique ou de l'holotranscobalamine II. Ces différents marqueurs présentent également des variations en cas de circonstances physiopathologiques variées, comme l'insuffisance rénale. La place importante du rein dans l'homéostasie de la vitamine B12 pourrait expliquer la perturbation importante de ces marqueurs en cas de dysfonction rénale. De plus, la difficulté d'accès et le coût de ces techniques en limite l'usage en pratique courante.

En pratique, le dosage plasmatique de la vitamine B12 reste un marqueur biologique important qui, comme d'autres marqueurs, doit être interprété à la lumière de différents éléments. D'une part la connaissance par le clinicien de la symptomatologie liée à cette pathologie carencielle permet de formuler une suspicion diagnostique plus ou moins forte selon la situation clinique rencontrée. La connaissance des circonstances du dosage et notamment des facteurs pouvant mener à une surestimation du dosage plasmatique de la vitamine B12 permet d'interpréter des résultats biologiques considérés comme discordants par rapport à la suspicion clinique. Le choix de répéter un dosage vitaminique à distance, de recourir à d'autres marqueurs du statut vitaminique ou éventuellement d'entreprendre une

supplémentation probabiliste en l'absence de contre-indication et devant une situation clinique urgente, nécessite l'ensemble de ces éléments.

## 5. Conclusion

La carence en vitamine B12 est fréquemment observée chez les sujets âgés et peut entraîner des manifestations hématologiques et neurologiques potentiellement graves mais curables. Il est donc impératif de ne pas méconnaître ce diagnostic. Le clinicien fait souvent confiance à un dosage biologique normal pour exclure une carence.

Cette étude montre qu'il existe une variabilité significative du dosage de la vitamine B12. Celle-ci peut aller jusqu'à un changement de statut pouvant amener le clinicien à méconnaître une carence devant un dosage faussement normal. Cette variation peut survenir en cas d'insuffisance rénale aiguë d'autant plus qu'elle est sévère et concomitante du dosage. Elle peut également survenir lors d'un syndrome inflammatoire aigu avec élévation de la CRP d'autant plus que celle-ci est importante, y compris à distance du dosage.

En pratique clinique, le médecin doit savoir répéter le dosage à distance de ces deux anomalies biologiques devant un tableau clinico-biologique évocateur d'une carence en vitamine B12 comme une anémie mégaloblastique mais aussi devant des situations moins spécifiques comme un syndrome confusionnel.

THESE SOUTENUE PAR Mr Henri BAILLY

CONCLUSIONS

La carence en vitamine B12 est fréquemment observée chez les sujets âgés et peut entraîner des manifestations hématologiques et neurologiques potentiellement graves mais curables. Il est donc impératif de ne pas méconnaître ce diagnostic. Le clinicien fait souvent confiance à un dosage biologique normal pour exclure une carence.

Cette étude montre qu'il existe une variabilité significative du dosage de la vitamine B12. Celle-ci peut aller jusqu'à un changement de statut pouvant amener le clinicien à méconnaître une carence devant un dosage faussement normal. Cette variation peut survenir en cas d'insuffisance rénale aigüe d'autant plus qu'elle est sévère et concomitante du dosage. Elle peut également survenir lors d'un syndrome inflammatoire aigu avec élévation de la CRP d'autant plus que celle-ci est importante, y compris à distance du dosage.

En pratique clinique, le médecin doit savoir répéter le dosage à distance de ces deux anomalies biologiques devant un tableau clinico-biologique évocateur d'une carence en vitamine B12 comme une anémie mégaloblastique mais aussi devant des situations moins spécifiques comme un syndrome confusionnel.

Le Président du jury,

P. P. JOUANNY

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 12 Septembre 2017  
Le Doyen

Pr. F. MUET

## 6. Bibliographie

1. In: Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=carence>
2. Niwattisaiwong S, Burman KD, Li-Ng M. Iodine deficiency: Clinical implications. *Cleve Clin J Med*. 1 mars 2017;84(3):236-44.
3. Farnetti S, Zocco, Garcovich M, Gasbarrini A, Capristo E. Functional and Metabolic Disorders in Celiac Disease: New Implications for Nutritional Treatment. *J Med Food*. 2014;17(11):1159-64.
4. Nairz M, Theurl I, Wolf D, Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? *Wien Med Wochenschr* 1946. 2016;166(13):411-23.
5. Penido M, Alon US. Hypophosphatemic rickets due to perturbations in renal tubular function. *Pediatr Nephrol*. mars 2014;29(3):361-73.
6. Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Evolution and Treatment of Korsakoff's Syndrome. *Neuropsychol Rev*. juin 2012;22(2):81-92.
7. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(1):51-60.
8. Rickes EL, Brink NG, Koniuszy FR, Wood TR, Folkers K. Crystalline Vitamin B12. *Science*. 16 avr 1948;107(2781):396-7.
9. West R. Activity of Vitamin B12 in Addisonian Pernicious Anemia. *Science*. 16 avr 1948;107(2781):398-398.
10. Savy P. Traitement de la maladie de Biermer et des anémies hyperchromes. In: *Traité de thérapeutique clinique*. 2<sup>e</sup> éd. Masson et Co.; 1938. p. 817-9.
11. Shorb MS. Activity of Vitamin B12 for the Growth of *Lactobacillus lactis*. *Science*. 16 avr 1948;107(2781):397-8.
12. Stabler SP. Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency. *N Engl J Med*. 10 janv 2013;368(2):149-60.
13. Routh JK, Koenig SC. Severe vitamin B12 deficiency mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 11 sept 2014;124(11):1844-1844.
14. Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, Campbell WW, Quezado ZMN. Potential Outcome Factors in Subacute Combined Degeneration. *J Gen Intern Med*. oct 2006;21(10):1063-8.
15. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, et al. Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings. *Nutrients*. 15 nov 2013;5(11):4521-39.
16. Schreinzer D, Barnas C, Fischer P. Frontotemporal Dementia Associated with Vitamin B12 Deficiency. *J Am Geriatr Soc*. 1 févr 2003;51(2):280-1.

17. Blundo C, Marin D, Ricci M. Vitamin B12 deficiency associated with symptoms of frontotemporal dementia. *Neurol Sci.* févr 2011;32(1):101-5.
18. Osimani A, Berger A, Friedman J, Porat-Katz B-S, Abarbanel JM. Neuropsychology of Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency in Elderly Dementia Patients and Control Subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* mars 2005;18(1):33-8.
19. Huang C-R, Chang W-N, Tsai N-W, Lu C-H. Serial nerve conduction studies in vitamin B12 deficiency-associated polyneuropathy. *Neurol Sci.* févr 2011;32(1):183-6.
20. Puri V, Chaudhry N, Goel S, Gulati P, Nehru R, Chowdhury D. Vitamin B12 deficiency: a clinical and electrophysiological profile. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* août 2005;45(5):273-84.
21. Kibirige D, Wekesa C, Kaddu-Mukasa M, Waiswa M. Vitamin B12 deficiency presenting as an acute confusional state: a case report and review of literature. *Afr Health Sci.* sept 2013;13(3):850-2.
22. Mavrommati K, Sentissi O. Delirium as a result of vitamin B12 deficiency in a vegetarian female patient. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(9):996.
23. Buchman N, Mendelsson E, Lerner V, Kotler M. Delirium associated with vitamin B12 deficiency after pneumonia. *Clin Neuropharmacol.* déc 1999;22(6):356-8.
24. Zhang Q, Lv X-Y, Yang Y-M. Megaloblastic anemia with hypotension and transient delirium as the primary symptoms: report of a case. *Int J Clin Exp Med.* 15 oct 2015;8(10):18879-83.
25. Sevuk U, Baysal E, Ay N, Altas Y, Altindag R, Yaylak B, et al. Relationship between cobalamin deficiency and delirium in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 7 août 2015;11:2033-9.
26. Akdal G, Yener GG, Kurt P. Treatment responsive executive and behavioral dysfunction associated with Vitamin B12 deficiency. *Neurocase.* 27 juin 2008;14(2):147-50.
27. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen A-L, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2016 [cité 25 sept 2017];3. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmolb.2016.00027/full>
28. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 1 août 2014;166(4):496-513.
29. Clarke R, Refsum H, Birks J, Evans JG, Johnston C, Sherliker P, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(5):1241–1247.
30. Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr.* 13 janv 2009;89(2):702S-706S.
31. Herzlich B, Herbert V. Depletion of serum holotranscobalamin II. An early sign of negative vitamin B12 balance. *Lab Invest.* 1988;58(3):332-7.

32. Nexo E, Hoffmann-Lucke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr.* 1 juill 2011;94(1):359S-365S.
33. Hvas A-M, Nexo E. Holotranscobalamin – a first choice assay for diagnosing early vitamin B12 deficiency? *J Intern Med* [Internet]. 2005 [cité 4 sept 2017];257. Disponible sur: <http://www.readcube.com/articles/10.1111/j.1365-2796.2004.01437.x>
34. Carmel R, Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Curr Hematol Rep.* mars 2006;5(1):23-33.
35. Snow CF. Laboratory Diagnosis of Vitamin B12 and Folate Deficiency: A Guide for the Primary Care Physician. *Arch Intern Med.* 28 juin 1999;159(12):1289-98.
36. Wainwright P, Narayanan S, Cook P. False-normal vitamin B12 results in a patient with pernicious anaemia. *Clin Biochem.* déc 2015;48(18):1366-7.
37. Carmel R, Brar S, Agrawal A, Penha D. Failure of Assay to Identify Low Cobalamin Concentrations. *Clin Chem.* 2000;46(12):2017-8.
38. Meziere A, Audureau E, Vairalles S, Krypciak S, Dicko M, Monie M, et al. B12 Deficiency Increases With Age in Hospitalized Patients: A Study on 14,904 Samples. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1 déc 2014;69(12):1576-85.
39. Johnson MA, Hausman DB, Davey A, Poon LW, Allen RH, Stabler SP. Vitamin B12 deficiency in African American and white octogenarians and centenarians in Georgia. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(5):339–345.
40. Wong CW, Ip CY, Leung CP, Leung CS, Cheng JN, Siu CY. Vitamin B12 deficiency in the institutionalized elderly: A regional study. *Exp Gerontol.* sept 2015;69:221-5.
41. Zulfiqar A-A, Sebaux A, Dramé M, Pennaforte J-L, Novella J-L, Andrès E. Hypervitaminemia B12 in elderly patients: Frequency and nature of the associated or linked conditions. Preliminary results of a study in 190 patients. *Eur J Intern Med.* déc 2015;26(10):e63-4.
42. Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. Implications cliniques de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en médecine interne. *Rev Médecine Interne.* 1 mars 2008;29(3):187-94.
43. Li Q, Zhao M, Wang X. The impact of transient and persistent acute kidney injury on short-term outcomes in very elderly patients. *Clin Interv Aging.* 28 juin 2017;12:1013-20.
44. Porter CJ, Moppett IK, Juurlink I, Nightingale J, Moran CG, Devonald MAJ. Acute and chronic kidney disease in elderly patients with hip fracture: prevalence, risk factors and outcome with development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury. *BMC Nephrol* [Internet]. 14 janv 2017 [cité 20 sept 2017];18. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5237525/>
45. Birn H. The kidney in vitamin B12 and folate homeostasis: characterization of receptors for tubular uptake of vitamins and carrier proteins. *AJP Ren Physiol.* 1 juill 2006;291(1):F22-36.
46. Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, George K. High serum cobalamin levels in the clinical setting – clinical associations and holo-transcobalamin changes. *Clin Lab Haematol.* 2 déc 2001;23(6):365-71.

47. Araújo D, Noronha M, Cunha N, Abrunhosa S, Rocha A, Amaral T. Low serum levels of vitamin B12 in older adults with normal nutritional status by mini nutritional assessment. *Eur J Clin Nutr.* 2016;(70):859-62.
48. Crystal HA, Ortof E, Frishman WH, Gruber A, Hershman D, Aronson M. Serum Vitamin B12 Levels and Incidence of Dementia in a Healthy Elderly Population: A Report from the Bronx Longitudinal Aging Study. *J Am Geriatr Soc.* 1 sept 1994;42(9):933-6.

## 7. Annexes

### Annexe 1

Tableau 8 : Variation du taux de vitamine B12 selon la présence d'insuffisance rénale aiguë pendant un des dosages ; résultats détaillés

Groupe variation de B12 sérique selon critère (n)	n (%)	dommées manquantes	OR [IC 95%]	dont stade 1		dont stade 2		dont stade 3		stade 1 et 2		stade 2 et 3	
				n (%)	OR [IC 95%]	n (%)	OR [IC 95%]	n (%)	OR [IC 95%]	n (%)	OR [IC 95%]	n (%)	OR [IC 95%]
Témoins (n=67)	13 (19.4)	7 (10.4%)	-	11 (16.4)	-	1 (1.5)	-	1 (1.5)	-	12 (17.9)	-	2 (3.0)	-
changement de statut (n=36)	17 (47.2)	5 (13.9%)	4.39 [1.72-11.20]	10 (27.8)	3.05 [1.07-8.67]	5 (13.9)	16.79 [1.81-155.87]	2 (5.6)	6.71 [0.57-79.66]	15 (41.7)	4.20 [1.60-11.02]	7 (19.5)	11.75 [2.19-63.11]
Variation > 50pg/mL (n=143)	57 (39.8)	9 (6.3%)	2.68 [1.32-5.41]	41 (28.7)	2.28 [1.07-4.86]	12 (8.4)	7.32 [0.92-58.17]	4 (2.8)	2.44 [0.26-22.51]	53 (37.1)	2.70 [1.31-5.56]	16 (11.2)	4.88 [1.07-22.20]
Variation > 20% (n=106)	42 (39.6)	7 (6.6%)	2.66 [1.28-5.54]	29 (27.4)	2.17 [0.98-4.81]	10 (9.4)	8.25 [1.02-66.77]	3 (2.8)	2.47 [0.25-24.57]	39 (36.8)	2.68 [1.26-5.69]	13 (12.2)	5.36 [1.15-24.95]
au moins un critère (n=155)	60 (38.7)	12 (7.7%)	2.61 [1.30-5.25]	43 (27.7)	2.21 [1.04-4.70]	12 (7.7)	6.80 [0.86-53.91]	5 (3.2)	2.83 [0.32-24.96]	55 (35.4)	2.60 [1.26-5.33]	17 (11.0)	4.81 [1.07-21.75]
Variation > 20% et > 50pg/mL (n=83)	32 (38.9)	4 (4.8%)	2.46 [1.15-5.27]	24 (28.9)	2.18 [0.96-4.96]	6 (7.2)	6.00 [0.70-51.78]	2 (2.4)	2.00 [0.18-22.82]	30 (36.1)	2.50 [1.14-5.47]	8 (9.6)	4.00 [0.80-19.84]
3 critères réunis (n=20)	10 (50.0)	2 (10%)	4.52 [1.48-13.77]	5 (25.0)	2.67 [0.73-9.76]	4 (20.0)	23.5 [2.32-238.18]	1 (5.0)	5.87 [0.33-103.77]	9 (45.0)	4.40 [1.40-13.83]	5 (25.0)	14.69 [2.42-89.13]

Annexe 2

Tableau 9 : Variation du taux de vitamine B12 selon la présence d'insuffisance rénale aiguë pendant le séjour - hypothèse favorable ; résultats détaillés

Groupe variation de B12 sérique selon critère (n)	n (%)	données manquantes	dont stade 1		dont stade 2		dont stade 3		stade 1 et 2		stade 2 et 3	
			n (%)	OR [IC 95%]								
Témoins (n=67)	13 (19.4)	2 (3.0%)	24 (35.8)	-	4 (6.0)	-	1 (1.5)	-	28 (41.8)	-	5 (7.5)	-
changement de statut (n=36)	17 (47.2)	1 (2.8%)	14 (38.9)	3.10 [1.29-7.49]	4 (11.1)	3.60 [0.76-17.0]	7 (19.4)	25.20 [2.77-229]	18 (50.0)	2.31 [0.92-5.79]	11 (30.5)	7.92 [2.23-28.2]
Variation > 50pg/mL (n=143)	57 (39.8)	1 (0.7%)	57 (39.9)	2.02 [1.12-3.67]	19 (13.3)	3.17 [0.99-10.1]	12 (8.4)	8.00 [1.00-64.2]	76 (53.2)	1.81 [0.99-3.31]	31 (21.7)	4.13 [1.47-11.6]
Variation > 20% (n=106)	42 (39.6)	1 (1.0%)	37 (35.2)	1.76 [0.94-3.29]	14 (13.3)	2.93 [0.89-9.69]	10 (9.5)	8.37 [1.02-68.6]	51 (48.5)	1.52 [0.80-2.89]	24 (32.8)	4.02 [1.39-11.6]
au moins un critère (n=155)	60 (38.7)	2 (1.3%)	61 (39.4)	1.98 [1.10-3.56]	19 (12.3)	2.90 [0.91-9.20]	14 (9.0)	8.54 [1.08-67.7]	80 (51.7)	1.74 [0.96-3.17]	33 (21.3%)	4.03 [1.44-11.3]
Variation > 20% et > 50pg/mL (n=83)	32 (38.9)	1 (1.2%)	32 (38.6)	2.04 [1.05-3.96]	13 (15.7)	3.77 [1.12-12.8]	6 (7.2)	6.96 [0.79-61.1]	45 (54.3)	1.87 [0.95-3.66]	19 (22.9)	4.41 [1.47-13.2]
3 critères réunis (n=20)	10 (50.0)	0	7 (35.0)	2.31 [0.81-6.53]	2 (10.0)	2.57 [0.39-16.9]	4 (20.0)	20.6 [1.99-213]	9 (45)	1.65 [0.55-4.99]	6 (30)	6.17 [1.47-26.0]

Annexe 3

Tableau 10 : Variation du taux de vitamine B12 selon la présence d'insuffisance rénale aiguë pendant le séjour - hypothèse défavorable ; résultats détaillés

Groupe variation de B12 sérique selon critère (n)	n (%)	données manquantes	dont stade 1		dont stade 2		dont stade 3		stade 1 et 2		stade 2 et 3	
			n (%)	OR [IC 95%]								
Témoins (n=67)	13 (19.4)	2 (3.0%)	24 (35.8)	-	4 (6.0)	-	1 (1.5)	-	28 (41.8)	-	5 (7.5)	-
changement de statut (n=36)	17 (47.2)	1 (2.8%)	14 (38.9)	1.76 [0.69-4.50]	4 (11.1)	2.18 [0.52-9.15]	7 (19.4)	7.64 [1.68-34.6]	18 (50.0)	1.96 [0.80-4.80]	11 (30.5)	4.14 [1.61-16.46]
Variation > 50pg/mL (n=143)	57 (39.8)	1 (0.7%)	57 (39.9)	1.44 [0.77-2.68]	19 (13.3)	2.07 [0.76-5.69]	12 (8.4)	2.62 [0.69-9.93]	76 (53.2)	1.66 [0.91-3.01]	31 (21.7)	2.90 [1.15-7.29]
Variation >20% (n=106)	42 (39.6)	1 (1.0%)	37 (35.2)	1.14 [0.58-2.22]	14 (13.3)	1.87 [0.65-5.35]	10 (9.5)	2.67 [0.68-10.4]	51 (48.5)	1.36 [0.73-2.55]	24 (32.8)	2.74 [1.06-7.09]
au moins un critère (n=155)	60 (38.7)	2 (1.3%)	61 (39.4)	1.38 [0.75-2.57]	19 (12.3)	1.87 [0.68-5.11]	14 (9.0)	2.75 [0.74-10.2]	80 (51.7)	1.57 [0.87-2.83]	33 (21.3%)	2.78 [1.12-6.94]
Variation > 20% et > 50pg/mL (n=83)	32 (38.9)	1 (1.2%)	32 (38.6)	1.38 [0.69-2.80]	13 (15.7)	2.44 [0.83-7.16]	6 (7.2)	2.25 [0.52-9.74]	45 (54.3)	1.68 [0.87-3.28]	19 (22.9)	3.05 [1.14-8.21]
3 critères réunis (n=20)	10 (50.0)	0	7 (35.0)	1.38 [0.43-4.43]	2 (10.0)	1.71 [0.29-10.3]	4 (20.0)	6.86 [1.25-37.6]	9 (45)	1.54 [0.51-4.64]	6 (30)	4.41 [1.13-17.1]

## Annexe 4

Performances du dosage de la vitamine B12 par l'automate Immulite 2000XPi SN#D093, extrait dossier de vérification/validation de méthode de dosage, juillet 2016

Paramètres à connaître SH C1A 04 -rév 01: 2.5 Identification des performances à évaluer (page 19)	BIBLIOGRAPHIE : Vitamine B12 sérique Domaine: Biologie Médicale - Sous Domaine: Biochimie - Famille: Biochimie générale et spécialisée (BIOCHEM) - Code: BB1		
	Données Bibliographiques		Exigences analytiques à vérifier ou valider
Référence(s) du(x) document(s)	Données		
<b>Sous processus 1 : Vitamine B12</b>			
<b>Spécificité</b>	Notice fournisseur PL2KVB-30 2015-04-22	% de réaction croisée : Cobinamide : non détectable	Aucune
<b>Sensibilité diagnostique</b>	Recommandations OMS 2011	Seuil de carence <150 pg/mL	Aucune
<b>Répétabilité</b>	Notice fournisseur PL2KVB-30 2015-04-22	13% (190 pg/mL) 7% (343 pg/mL) 6,7% (744 pg/mL)	Exigences fournisseurs
<b>Fidélité Intermédiaire</b>	Notice fournisseur PL2KVB-30 2015-04-22	15% (191 pg/mL) 6% (389 pg/mL) 7,9% (898 pg/mL)	Exigences fournisseurs
<b>Justesse (approche de la)</b>	ProBioQual	15 ou 30 % selon les concentrations	Limites acceptables proposées par ProBioQual
<b>Limite de détection et de quantification</b>	Notice fournisseur PL2KVB-30 2015-04-22	Limite de détection : 125 pg/mL Limite de quantification : 150 pg/mL	Aucune
<b>Limite de linéarité</b>	Notice fournisseur PL2KVB-30 2015-04-22	1000 pg/mL	Aucune
<b>Contamination Inter-échantillons</b>	Notice fournisseur PL2KVB-30 2015-04-22	Pas de données	Aucune
<b>Contamination Inter-réactive</b>	Notice fournisseur PL2KVB-30 2015-04-22	Pas de données	Aucune
<b>Stabilité des réactifs</b>	Notice fournisseur PL2KVB-30 2015-04-22	Cartouche de billes (L2VB12): jusqu'à date de péremption à 2-8°C Cartouche réactif "A" : après ouverture stable à 2-8°C pendant 30 jours Cartouche réactif "D" : stable à 2-8°C jusqu'à date de péremption Ajusteurs (LVBLH) : après reconstitution stable à 2-8°C pendant 30 jours ou 6 mois (alloté) à -20°C	Aucune
<b>Robustesse</b>	Notice fournisseur PL2KVB-30 2015-04-22	Pas de données	Aucune
<b>Interférences</b>	Notice fournisseur PL2KVB-30 2015-04-22	Bilirubine: pas d'interférence si <200 pg/mL Hémolyse: pas d'interférences si hémoglobine < 417 mg/dL Triglycérides: pas d'interférences si <4000 mg/dL	Aucune
<b>Valeurs de référence</b>	Notice fournisseur PL2KVB-30 2015-04-22	193 - 982 pg/mL (142 - 725 nmol/L)	Aucune
<b>Comparaison de méthodes Corrélation d'automates en miroir</b>	Notice fournisseur PL2KVB-30 2015-04-22	Comparaison à IMMULITE Vitamin B12 IML2000 = 0,91 IML - 16,4 pg/mL. r = 0,913	Aucune
<b>Autres paramètres à connaître</b>	NA	NA	Aucune
<b>Seuil décisionnel thérapeutique</b>	Recommandations OMS 2011	Seuil de carence <150 pg/mL	Aucune
<b>Interprétation des résultats</b>	Notice fournisseur PL2KVB-30 2015-04-22	Interprétation par rapport aux valeurs de référence 193 - 982 pg/mL (142 - 725 nmol/L)	Aucune

**TITRE DE LA THESE : VARIABILITE DU DOSAGE DE LA VITAMINE B12 PLASMATIQUE :  
INFLUENCE DE L'INSUFFISANCE RENALE ET D'UN SYNDROME INFLAMMATOIRE.**

**AUTEUR : HENRI BAILLY**

**RESUME :**

*Introduction* : Le diagnostic de certitude de la carence en vitamine B12 repose sur une preuve biologique. Des anomalies biologiques concomitantes peuvent interférer avec le dosage vitaminique. L'objectif de notre étude est d'évaluer la variabilité du dosage plasmatique de vitamine B12 en fonction de l'existence d'une insuffisance rénale aigüe ou d'un syndrome inflammatoire.

*Matériel et méthodes* : étude monocentrique observationnelle rétrospective portant sur l'ensemble des patients hospitalisés en médecine gériatrique ayant bénéficié d'un dosage répété de la vitamine B12. Six méthodes de calcul de la variation du taux de vitamine B12 ont été retenues (statut, valeur absolue, pourcentage de variation, combinaisons). L'existence d'une insuffisance rénale aigüe a été définie selon les critères Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) à partir des dosages de créatininémie à l'admission, concomitant des dosages de la vitamine B12 et maximal lors de l'hospitalisation. L'influence d'un syndrome inflammatoire a été étudiée selon les niveaux de la CRP à l'admission, concomitant des dosages de la vitamine B12 et maximal lors de l'hospitalisation. Une régression logistique avec calcul des OR a été réalisée.

*Résultats* : 242 patients ont bénéficié de 2 dosages de la vitamine B12. Vingt ont été exclus en raison d'une supplémentation vitaminique : 222 patients ont été inclus. 16,2% des patients présentaient un changement de statut vitaminique et 64,9% une variation d'au moins 50pg/mL. Au moins un critère de variation était retrouvé chez 69,8% des patients.

Une insuffisance rénale aigüe était retrouvée chez 123 patients (55,4%) et significativement associée à un changement de statut vitaminique (OR= 3.10 [1.29-7.49]) et à une variation quantitative (OR= 2.04 [1.05-3.96]) et pour chaque sous-groupe de variation. L'association était d'autant plus forte que l'insuffisance rénale aigüe était sévère.

Une augmentation de 10mg/L du taux de CRP était significativement associée à un changement de statut vitaminique (OR=1,057 [1,006-1,111] ; p=0,0272) et à une variation quantitative (OR= 1,051 [1,013-1,092] ; p=0,0088).

*Conclusion* : Il existe une variabilité fréquente du dosage de la vitamine B12 significativement associée à l'existence d'une insuffisance rénale aigüe et/ou d'un syndrome inflammatoire. Dans ces deux situations, un dosage de vitamine B12 peut être faussement normal et devrait être répété à distance devant une symptomatologie clinico-biologique potentiellement attribuable à une carence en vitamine B12.

**MOTS-CLES** : Vitamine B12 ; insuffisance rénale ; syndrome inflammatoire ; carence ; anémie pernicieuse