



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2024

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 28 novembre 2024 à Poitiers
par **Tagliamonte Guillaume**

Carence en vitamine B12 chez les patients diabétiques de type 2 sous metformine : critères de dépistage et d'intervention pour les médecins généralistes, revue de littérature systématique qualitative.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Luc Christiaens, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Cardiologie

Membres :

Monsieur le Docteur Régis Audier, Maître de Conférences Associé de Médecine Générale
Monsieur le Docteur Marc Besnier, Médecine Générale

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Bernard Freche, Professeur Associé des Universités



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2024

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 28 novembre 2024 à Poitiers
par **Tagliamonte Guillaume**

Carence en vitamine B12 chez les patients diabétiques de type 2 sous metformine : critères de dépistage et d'intervention pour les médecins généralistes, revue de littérature systématique qualitative.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Luc Christiaens, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Cardiologie

Membres :

Monsieur le Docteur Régis Audier, Maître de Conférences Associé de Médecine Générale
Monsieur le Docteur Marc Besnier, Médecine Générale

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Bernard Freche, Professeur Associé des Universités

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2024 – 2025

DEPARTEMENT DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHUYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOR Xavier, oto-rhino-laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLIVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique (*retraite 01/04/2025*)
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur LAS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses (*en disponibilité 2 ans à/c 01/08/2024*)
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- VENDEUVRE Tanguy, chirurgie orthopédique et traumatologique
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- ALLOUCHERY Marion, pharmacologie clinique
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (*en détachement*)
- BILAN Frédéric, génétique (*en mission jusqu'au 31/03/2025*)
- BRUNET Kevin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie (*en mission jusqu'au 31/12/2024*)
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DAVID Romain, médecine physique et de réadaptation
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVARD Camille, cancérologie (*en mission 1 an à/c du 25/10/2024*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LARID Guillaume, rhumatologie
- LIUU Evelyne, gériatrie – **Assesseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- MOSBAH Hélène, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)

- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie (*en mission jusqu'au 31/12/2024*)
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- BENATRU Isabelle, neurologie
- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation
- LE MOAL Gwenaél, maladies infectieuses et tropicales

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent
- LUCCHESI PILLET Virginie

Enseignant contractuel sur chaire professeur junior

- MELIS Nicolas, biologie cellulaire et moléculaire

Praticiens Hospitaliers Universitaires (PHU)

- CARSUZAA Florent, oto-rhino-laryngologie
- RAULT Christophe, physiologie

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2028)
- GUILHOT-GAUDEFROY François, hématologie et transfusion (08/2028)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (08/2028)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie (08/2028)
- NEAU Jean-Philippe, neurologie (08/2027)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique (08/2027)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2028)
- RICHER Jean-Pierre, anatomie (08/2029)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2028)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)

- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France

☎ 05.49.45.43.43 - 📠 05.49.45.43.05

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique
- VENISSE Nicolas, chimie analytique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAVOT-LAForge Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **référé relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biotechnologies
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur du département de pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- CAMBIEN Guillaume, santé publique, épidémiologie
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

Maîtres de conférences

- ARANZANA CLIMENT Vincent, pharmacologie
- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAUD Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – Référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwine, pharmacien

Enseignants contractuels en pratique officinale et soins primaires – DEUST PTP

- CHASSERIAU Jacques, pharmacien
- VALET Maud, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- AUPY Thomas, toxicologie

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie (08/2029)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAEKER Henri, botanique et cryptogamie
- FOURTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

DEPARTEMENT D'ODONTOLOGIE

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- PERDRISOT Rémy, département de médecine
- RIOUX-BILAN Agnès, département de pharmacie

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France

☎ 05.49.45.43.43 - 📠 05.49.45.43.05

Remerciements

Merci à tous les membres du jury pour votre présence et pour m'accorder votre temps. Je suis honoré par votre engagement à évaluer ce travail et par votre bienveillance dans ce processus.

Je tiens à remercier chaleureusement le Professeur Luc Christiaens d'avoir accepté de présider la soutenance de cette thèse, et d'avoir pris en considération ma gestion relative du temps avec beaucoup de compréhension.

Je remercie également les membres du jury, le Dr Régis Audier et le Dr Marc Besnier, chez qui j'ose deviner un sens de l'humour qui a su alléger des moments parfois stressants.

Un grand merci au Professeur Bernard Freche pour avoir repris la direction de cette thèse malgré les contraintes de temps. Merci pour cette expérience partagée au centre hospitalier de Royan, qui a été pour moi une source d'enrichissement professionnel et personnel.

Merci à tous mes maîtres de stages pour m'avoir fait découvrir et vivre avec passion la médecine libérale : Dr Moreau, Dr Raimbault, Dr Duthil, Dr Feydit, Dr Tavernier et Dr Rodeau.

Merci aux médecins d'Allogarde Royan Dr De Vargas, Dr Burkant, Dr Charrier et Dr Chopelin pour leur confiance et leur soutien.

Merci à tous mes anciens co-internes qui ont sublimé nos expériences médicales et cette expérience de vie particulière qu'est l'internat. Merci en particulier à Manon et Malika pour avoir su garder ce lien.

Merci à ma belle famille, Paloma, Daniel, Arielle et Aurélia, qui m'ont supporté dans tous les sens du terme pendant dix longues années.

Merci à ma famille pour son soutien sans faille, merci à ma maman pour m'avoir transmis la plus contagieuse des professions : la médecine.

Merci à ma meute Lux, Tsuki & Théa, Ohana, Flocon, Givre, Obi, Orage.

Merci à ma femme, rencontrée sur les bancs de la faculté, qui a su traverser mes plus dures années en faisant toujours preuve d'un soutien inconditionnel.

Table des matières

Introduction	9
Le diabète de type 2, pathologie en constante augmentation	9
La metformine, premier traitement antidiabétique oral	9
La vitamine B12 et sa carence	10
La neuropathie diabétique	11
Objectif	11
Méthodologie	12
Résultats	13
Caractéristiques démographiques	13
Analyse des biais	13
Principaux résultats	13
Essais contrôlés randomisés	13
Cohortes prospectives et rétrospectives	14
Discussion	16
Critères principaux pouvant être retenus	16
Divergences et recherches futures	16
Limites de cette revue	18
Conclusion	19
Annexes	20
Fig 1. Taux de prévalence standardisé de diabète traité pharmacologiquement en France hommes et femmes 2023 - Santé publique France GEODES	20
Fig 2. Diagramme de flux PRISMA	21
Fig 3. Données démographiques	22
Fig 5. Biais Essais contrôlés outil Rob2	23
Fig 6. Résultats Cohortes	24
Fig 7. Résultats essais contrôlés randomisés	25
Fig 8. Différentes définitions de la carence en vitamine B12	25
RÉFÉRENCES	26
Glossaire	30
Résumé	31

Introduction

Le diabète de type 2, pathologie en constante augmentation

Le diabète de type 2 représente une problématique majeure de santé publique à l'échelle mondiale. Sa prévalence est en constante augmentation et échappe aux prévisions : en 2010, une estimation prévoyait 380 millions de patients atteints dans le monde pour 2025 (1) tandis que l'étude du Lancet en 2021 estimait à 529 millions le nombre de diabétiques de type 2 dans le monde (2).

En France, en 2023, plus de 3,8 millions de personnes étaient traitées par médicament pour un diabète (type 1 et 2), soit 5,6 % de la population, avec de nombreuses disparités territoriales (3). (**Fig. 1**)

Outre la surmortalité associée à cette pathologie, il est aussi question d'une perte de qualité de vie pour les patients.

La metformine, premier traitement antidiabétique oral

La metformine est le traitement de première intention le plus prescrit pour la gestion du diabète de type 2, notamment pour son effet bénéfique sur le risque cardiovasculaire (4). Elle permet une réduction significative de la glycémie en diminuant la production hépatique de glucose (5).

Son utilisation est largement répandue dans le monde, et ce, depuis plus de 60 ans (6).

Hormis l'exceptionnelle acidocétose lactique induite par la metformine, ainsi que ses effets secondaires sur le système digestif (nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales) la metformine reste un traitement bien toléré (7).

Cependant, son utilisation expose à un risque de diminution des taux sériques de vitamine B12. La carence en vitamine B12 induite par la metformine est décrite depuis sa commercialisation (8). Pourtant, cette carence reste peu connue en pratique clinique (9).

Le mécanisme physiopathologique de cette carence induite est mal compris, il pourrait s'agir d'une altération de l'absorption de la vitamine B12 et de son métabolisme (10).

La vitamine B12 et sa carence

La vitamine B12, également appelée cobalamine, est la plus grande et la plus complexe des vitamines connues. C'est une vitamine hydrosoluble principalement obtenue via des denrées alimentaires d'origine animale (viande, lait, œufs, poisson et crustacés) ce qui explique pourquoi les végétariens stricts sont fortement prédisposés à développer une carence en vitamine B12.

La vitamine B12 est introduite dans l'organisme par la cavité buccale, où elle se lie à sa première protéine porteuse, connue sous le nom de transcobalamine I (ou haptocorrine ou encore protéine R) sécrétée par les glandes salivaires. La transcobalamine I protège la vitamine B12 de l'acidité gastrique. Les cellules pariétales gastriques sécrètent le facteur intrinsèque, le second transporteur de la cobalamine. Dans l'intestin grêle, la transcobalamine est hydrolysée, libérant ainsi la vitamine B12, qui se lie alors au facteur intrinsèque. Le complexe vitamine B12-facteur intrinsèque est ensuite absorbé dans l'iléon distal.

Une fois absorbée, environ 20% de la vitamine B12 est transportée par la transcobalamine II (11) et forme alors le complexe appelé holotranscobalamine, elle est considérée comme la forme active. Les 80% restants sont liés à une haptocorrine et stockés dans le foie.

La vitamine B12 joue un rôle essentiel dans la synthèse enzymatique intracellulaire de production de l'ADN ainsi que dans le métabolisme des acides aminés et acides gras (12). Ces synthèses sont essentielles en particulier pour le système nerveux ainsi que l'érythropoïèse. Ainsi, une carence légère en vitamine B12 peut entraîner de la fatigue, une sensation de faiblesse et des pertes de mémoire tandis qu'une carence sévère peut provoquer une anémie macrocytaire et des troubles neuropsychiatriques (polyneuropathie, ataxie, troubles cognitifs) (13,14).

Plusieurs méthodes existent pour diagnostiquer une carence en vitamine B12. Une macrocytose, par exemple, devrait inciter le praticien en ville à rechercher cette carence. Cependant, les critères les plus sensibles mais aussi les plus accessibles en pratique courante sont des niveaux sériques bas de cobalamine (15).

Les principaux facteurs de risque de carence en vitamine B12 incluent un apport insuffisant, souvent associé à la malnutrition, au régime végétarien, végétan, ou à l'alcoolisme chronique.

Les personnes âgées sont également plus exposées en raison d'une malabsorption intestinale et d'un apport alimentaire insuffisant (12,16,17).

Certaines pathologies digestives, telles que la maladie de Biermer, la maladie de Crohn, ou une infection chronique par *H. pylori*, ainsi que l'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'antihistaminiques H2, perturbent l'absorption iléale ou la sécrétion du facteur intrinsèque (18). Par ailleurs, l'usage récréatif de protoxyde d'azote peut également entraîner une carence en vitamine B12 (19).

La neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est la complication chronique la plus fréquente chez les patients diabétiques de type 2 (20). La neuropathie diabétique présente des manifestations cliniques très variables selon les nerfs atteints. Elle peut être symptomatique, entraînant des troubles gênants susceptibles d'altérer la qualité de vie et d'engendrer des complications graves, notamment lors d'une atteinte du système nerveux autonome (21).

Son diagnostic peut être réalisé au cabinet de médecine générale à l'aide du test du monofilament.

Elle peut aussi rester asymptomatique, étant alors parfois identifiée uniquement lors d'examens complémentaires (21).

L'un des enjeux principaux de cette revue est de mettre en lumière l'importance du dépistage de la carence en vitamine B12, car celle-ci peut accélérer le développement d'une neuropathie périphérique ou aggraver une neuropathie diabétique préexistante (22–24).

Objectif

Cette revue de littérature a pour objectif d'examiner de manière critique les liens entre l'utilisation de la metformine et la carence en vitamine B12 chez les patients diabétiques de type 2, afin de déterminer s'il existe des critères pertinents qui devraient inciter les professionnels de santé, en particulier les médecins généralistes, à surveiller les taux sériques de vitamine B12 chez ces patients.

Méthodologie

Cette revue de littérature a été rédigée selon les normes PRISMA 2020.

La sélection des articles a été réalisée à partir de trois bases de données bibliographiques : PubMed, Cochrane, et EMBASE jusqu'en mars 2024

La stratégie de recherche pour les bases PubMed et Cochrane a été définie en utilisant les termes MESH suivants : "Metformin"[Mesh] AND "Vitamin B 12 Deficiency"[Mesh] et l'équation de recherche pour la base EMBASE était : 'metformin'/mj AND 'b12 deficiency'/mj.

Les articles ont été sélectionnés par deux lecteurs indépendants (GT et CC).

La deuxième étape de sélection s'est élaborée à partir du titre et du résumé de l'article selon les critères d'inclusion suivants : les essais contrôlés randomisés et les cohortes impliquant des patients diabétiques de type 2 adultes (> 18 ans) ; les études portant sur des patients exposés à la metformine ; les études dont le texte complet est disponible ; les études évaluant la carence en vitamine B12 chez ces patients ; les articles devaient être en anglais ou en français.

Les critères d'exclusion ont été les suivants : les revues de littérature, les études transversales, les études cas témoins, les rapports de cas, les avis d'expert ou éditoriaux, les études *in vitro* ou sur les animaux, les études portant sur des biomarqueurs de la vitamine B12 non disponibles en pratique courante mais réservé au domaine de la recherche ont aussi été exclues.

L'analyse de biais s'est effectuée à l'aide de l'outil ROBINS-I pour les études de cohorte ainsi que l'outil RoB 2 pour les études randomisées. L'évaluation s'est faite avec deux lecteurs indépendants (GT et CC).

Résultats

Nous avons identifié 339 articles, 93 doublons ont été exclus, 12 articles ont été retenus. Le résumé de la sélection des études se trouve dans le diagramme de flux PRISMA (Fig 2.).

Caractéristiques démographiques

Les études incluses ont été publiées entre 2010 et 2024 dans différents pays, 9 études sont des cohortes rétrospectives, 1 étude est une cohorte prospective et 2 études sont des essais contrôlés randomisés.

La moyenne d'âge de la population se situe entre 49 et 80 ans. La proportion de femme est majoritaire excepté dans les études de cohorte portant sur des registres militaires aux USA. L'ensemble des caractéristiques démographiques est disponible en **figure 3**.

Analyse des biais

Les biais des études de cohorte ont été évalués via l'échelle ROBINS-I, de par la nature même des études de cohorte, on retrouve principalement des biais de confusion ainsi que des biais sur les données manquantes. Les dix études de cohorte étaient à risque modéré de biais (**fig 4**).

Pour les deux essais contrôlés randomisés, en utilisant l'outil RoB 2 on retrouve un risque modéré de biais, principalement dû aux données manquantes ainsi qu'à la sélection des résultats rapportés (**fig 5**).

Principaux résultats

Onze des douze études incluses ont étudié le niveau de carence en vitamine B12, trois ont étudié la durée d'utilisation de la metformine et quatre ont analysé l'incidence d'une neuropathie diabétique (**fig 6**. et **fig 7**).

Essais contrôlés randomisés

Vanita R Aroda et al ont mis en évidence une différence significative du taux de B12 entre le groupe metformine et le groupe placebo à 5 ans (4,3% vs 2,3%; $p = 0,02$), mais pas à 13 ans (7,4% vs 5,4%; $p = 0,12$). L'utilisation prolongée de la metformine était associée à un risque accru de carence en B12 (odds ratio de 1,13 par année d'utilisation ; IC 95% : 1,06–1,20).

Ils n'ont pas mis en évidence de différence concernant la survenue d'une anémie, en revanche, la prévalence de la neuropathie diabétique était plus élevée dans le groupe metformine.

Jolien de Jager et al. a mis en évidence une différence significative de carence en vitamine B12 entre les deux groupes (metformine / placebo) en particulier à long terme, la metformine induit une diminution de 19% des concentrations de vitamine B12 par rapport au placebo sur 4,3 ans ($P < 0,001$). En revanche, les auteurs n'ont pas trouvé d'influence de la metformine sur les niveaux d'acide folique (après ajustement sur l'IMC et le tabac).

Cohortes prospectives et rétrospectives

Les critères de temps d'utilisation de la metformine et de la carence en vitamine B12 sont retrouvés dans plusieurs cohortes : Hurley-Kim et al. rapporte que 7,5 % des utilisateurs de metformine avaient une carence en B12 contre 6,3 % chez les non-utilisateurs. Ce risque augmente de 5% par an lors d'une utilisation prolongée de metformine. Dans cette cohorte, on évalue à 41 % l'augmentation du risque de carence en vitamine B12 avec une utilisation de metformine supérieure ou égale à 4 ans.

Au sein de la cohorte de Darby Martin et al, la survenue d'une carence en vitamine B12 se faisait aux alentours de 5,3 années d'exposition à la metformine. La cohorte suivie par l'équipe de Turki J. Alharbi et al. souligne que les patients sous metformine depuis plus de 4 ans présentaient un risque 6 fois plus élevé de carence en vitamine B12 avec un odds ratio à 6.35 (IC : 1.47, 24.47).

D'autres cohortes mettent en évidence une aggravation de cette carence chez les patients selon la posologie de la metformine associée à la durée d'utilisation. Channabasappa Shivaprasad et al ont élaboré un outil appelé le MUI (metformine usage index) défini comme étant une dose multipliée par une durée. (par exemple 1 MUI = 1000 mg de metformine pendant 1 an). Le risque de carence en B12 augmente avec un MUI > 5, et est encore plus élevé avec un MUI > 15 (88,6 % de carence en B12). Après analyse de régression logistique, ils ont retrouvé que le MUI > 15 multiplie par 6,74 (95% IC 4.39–10.4) le risque de carence en B12.

La cohorte de Turki J. Alharbi et al. retrouve un odds ratio à 32.5 (5.31, 198.81) entre le groupe carencé en vitamine B12 et non carencé chez les patients ayant de la metformine à une posologie supérieure à 2000 mg / jour.

À l'inverse, la cohorte de Ross Wagner et al. ont mis en évidence qu'un âge jeune et une durée d'utilisation courte de la metformine pourrait induire une carence en vitamine B12 et n'ont pas retrouvé d'autres facteurs de risque aggravant la carence en vitamine B12 allant à l'encontre des résultats des autres cohortes.

Dans l'article de Jin et al. l'incidence de la neuropathie diabétique était deux fois plus importante chez les patients ayant une carence en vitamine B12 et exposé à la metformine (HR = 5,76). En revanche l'exposition à la metformine chez les patients ayant une neuropathie diabétique pré-existante, réduisait la survenue de carence en vitamine B12 (HR = 0,68).

Sera et al met en évidence que les vétérans traités pendant au moins 18 mois avec de la metformine étaient environ 2 à 3 fois plus susceptibles de développer une neuropathie périphérique que ceux traités moins de 18 mois. Pour Turki J. Alharbi et al. aucun lien significatif n'a été trouvé entre la carence en vitamine B12 et la neuropathie périphérique.

Concernant les IPP, 6 études ont répertorié leur usage concomitant à la metformine. Wagner et al. ne retrouve pas de corrélation significative entre leur usage et la carence en vitamine B12. Martin et al. retrouve une différence (64 % des patients testés présentent plus souvent une carence en B12) mais non significative.

Discussion

Critères principaux pouvant être retenus

Cette revue de littérature permet de mettre en évidence trois principaux critères devant conduire les médecins généralistes à doser la vitamine B12 chez les patients diabétiques de type 2 sous metformine :

- ❖ la durée du traitement (en particulier lorsque celle-ci est supérieure à 4 ans),
- ❖ la posologie de la metformine (en particulier avec une posologie supérieure à 2000 mg par jour),
- ❖ l'âge (en particulier chez les personnes âgées de plus 65 ans).

Ces trois critères semblent assez intuitifs et devraient facilement s'intégrer dans le suivi du patient diabétique de type 2 qui est déjà lourd, complexe et chronophage pour le médecin généraliste (25).

Un critère moins évident à utiliser, mais qui s'avère intéressant, est l'outil MUI défini par Channabasappa Shivaprasad et al qui combine à la fois une durée multipliée à une posologie (rappelant d'une certaine manière la dénomination "paquet-année" utilisée pour l'exposition au tabac). Un MUI > 5 semble être associé à un fort risque de carence en vitamine B12.

Divergences et recherches futures

Au sein de cette revue, les résultats divergent concernant la présence d'une neuropathie diabétique et sa corrélation avec une carence en vitamine B12. Cette neuropathie ne semble pas être un critère devant motiver un dosage de la vitamine B12, selon Jin et al, mais aussi la cohorte de Alharbi et al.

Cette absence de corrélation semble contradictoire avec les données de la littérature (26).

Il serait intéressant d'évaluer la survenue d'une carence en vitamine B12 chez les patients diabétiques de type 2 ayant déjà une neuropathie diabétique au sein d'une revue de littérature dédiée.

Concernant la prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à proton et la metformine, cette revue ne permet pas de retenir ce critère comme aggravant la carence en vitamine B12.

Wagner et al. ne retrouve qu'aucun facteur de risque additionnel, comme l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons, n'a montré de corrélation significative avec une carence en B12. Martin et al retrouve une différence, mais non significative.

Ces résultats sont à relativiser, car au sein de cette revue, certaines études ne font aucune mention de l'usage des IPP parmi leurs patients (Heung Yong Jin et al, Jolien de Jager et al, ainsi que Monica C. Serra et al).

Dans une étude menée par Long et al. (27), une concentration en vitamine B12 inférieure à 300 pg/ml a été observée chez 21,9 % des sujets sous metformine seule et chez 34,15 % des sujets prenant la combinaison de metformine et d'inhibiteurs de la pompe à protons, ce critère pourrait donc être retenu, mais nécessite davantage d'études.

Certains critères ne sont pas mis ici en évidence, car les patients concernés étaient exclus des études pour minorer les biais, mais il faut rappeler comme mentionné en introduction, que les patients végétariens, ou présentant une pathologie gastro-intestinale, sont naturellement plus à risque de développer une carence en vitamine B12 (15,28). D'autres études pourraient être nécessaires pour déterminer si la metformine présente un risque accru de carence en vitamine B12 chez ces patients en particulier.

De même, les patients exposés à une prise chronique d'alcool sont souvent exclus des études. En effet, de nombreux facteurs de confusion pourraient biaiser les résultats, notamment la macrocytose, la prévalence plus élevée de neuropathie périphérique, etc.

La prise concomitante d'alcool et de metformine pourrait fortement modifier le métabolisme de la vitamine B12 et des études supplémentaires pourraient être utiles pour établir une recommandation particulière chez cette catégorie de population.

Par ailleurs une attention particulière devrait être portée sur les femmes enceintes prenant de la metformine, population naturellement plus à risque de carence, certaines études alertent sur l'éventuel passage placentaire de la metformine ainsi que les conséquences d'une éventuelle carence en vitamine B12 chez le fœtus (29).

Concernant le risque cardiovasculaire, d'autres recherches pourraient se pencher sur l'élévation de l'homocystéine circulante, conséquence directe d'une carence en vitamine

B12 qui pourrait entraîner un surrisque cardiovasculaire (30) sur cette population déjà à risque élevé.

Limites de cette revue

Une des limites principales de cette revue est l'hétérogénéité de la définition de la carence en vitamine B12. Pas une seule des 12 études incluses n'est en accord concernant le seuil de carence en vitamine B12 ou même une concentration dite "limite" (parfois appelée zone grise) qui peut néanmoins avoir un impact clinique significatif. Ce ne sont pas seulement des seuils différents selon le laboratoire utilisé, mais bien une définition variable de la carence en vitamine B12. Les différents seuils définis selon chaque étude sont résumés en **fig 8**.

De plus, concernant le dosage de la vitamine B12, il n'existe qu'un seul dosage en pratique courante facilement accessible pour les patients et les praticiens de ville, mais certains auteurs estiment qu'il est plus intéressant de doser certains biomarqueurs (31) qui seraient plus représentatifs d'une réelle carence en vitamine B12. Ces biomarqueurs sont peu disponibles en pratique courante et non remboursés. Selon les laboratoires, le coût pour les patients est très élevé (32) (holotranscobalamine 149€ non remboursé, homocystéine 60€ non remboursé).

Une autre limite majeure de cette revue de littérature est la faible quantité d'essais randomisés. En effet, on peut supposer que d'autres facteurs de risque de carence en vitamine B12 chez les patients diabétiques de type 2 sous metformine auraient pu être mis en lumière à l'aide d'essais contrôlés randomisés de forte puissance.

Conclusion

Le dépistage de la carence en vitamine B12 semble indispensable chez les patients diabétiques de type 2 sous metformine, particulièrement en cas de traitement prolongé, de posologie élevée et chez les patients âgés. Le critère MUI pourrait être utile en pratique courante.

Certains critères secondaires comme la prise d'IPP, la consommation d'alcool pourraient être intéressant à intégrer dans la surveillance, mais nécessite davantage d'approfondissement.

D'autres critères comme les pathologies digestives et certains régimes alimentaires nécessitent une surveillance de la vitamine B12 indépendamment de la prise de la metformine.

La fréquence de ce dépistage reste à définir, mais il semble raisonnable d'envisager un dépistage annuel. Un dépistage bien conduit pourrait diminuer la survenue de la neuropathie diabétique.

L'administration et la galénique choisie de la vitamine B12 pourrait faire l'objet d'une autre revue de littérature en particulier en cette période de tension d'approvisionnement généralisée.

Annexes

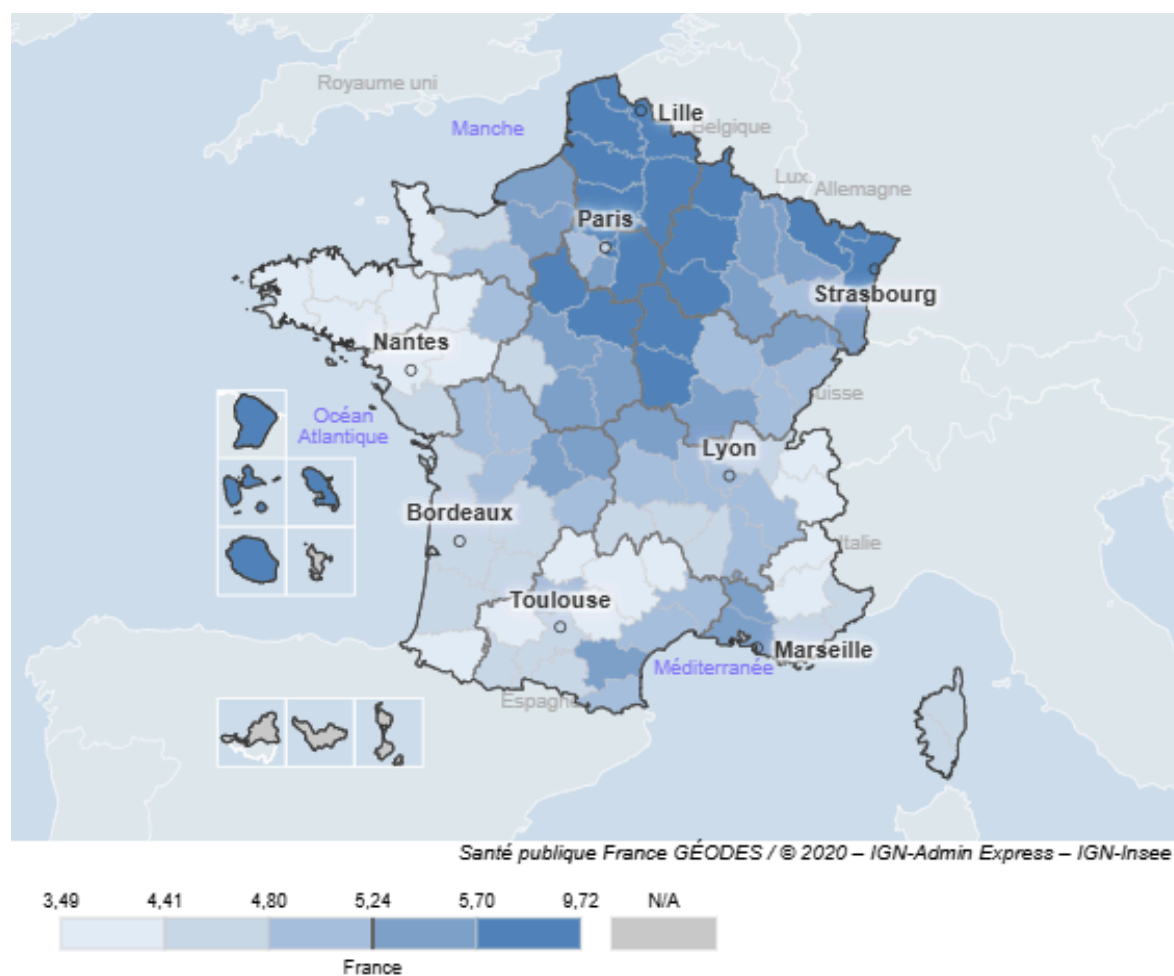


Fig 1. Taux de prévalence standardisé de diabète traité pharmacologiquement en France hommes et femmes 2023 - Santé publique France GEODES

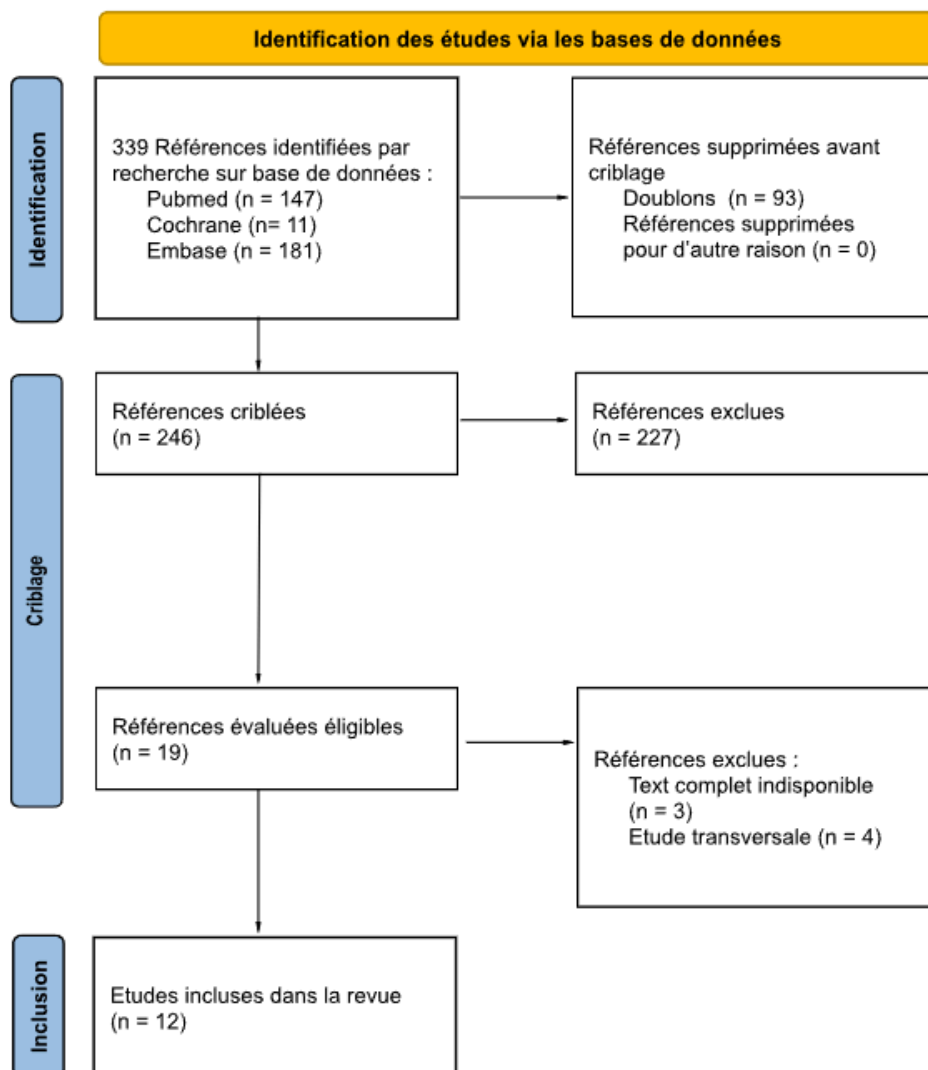


Fig 2. Diagramme de flux PRISMA

Auteur	Année	Pays	Type d'étude	Durée de suivi	Groupe exposé					Groupe contrôle				
					Taille	Age	Genre (f)	BMI	IPP	Taille	Age	Genre (f)	BMI	IPP
Vanita R et al	2016	USA	Essai contrôlé randomisé	5 ans 13 ans	859 753	56,7 65,5	67,60% 65,90%	33,2 32,8	6,20% 11,40%	856 736	56 63,9	68,50% 67,80%	33 33,5	8,90% 10,1
Jolien de Jager et al	2010	Pays Bas	Essai contrôlé randomisé	4,3 ans	194	64 ± 10	58%	30 ± 5	-	191	59 ± 11	50,20%	30 ± 5	-
Channabasappa Shivaprasad et al	2020	Inde	Cohorte prospective	22 mois	2061	49,1 ± 8,3	25,30%	24,5 ± 2,5	-	826	48,5 ± 10,0	26,5 %	24,4 ± 3,3	-
Keri Hurley-Kim et al	2023	USA	Cohorte rétrospective	-	6221	65,3	60,20%	-	21,70%	30519	60,1	66,60%	-	11,40%
Heung Yong Jin et al	2023	Corée du Sud	Cohorte rétrospective 2ème bras	9 ans	12067 9992		57,90% 51,70%	- -	- -	12067 9992	- -	57,90% 51,70%	- -	- -
Monica C. Serra et al	2020	USA	Cohorte rétro (4 quartiles)	47,0 ± 34,0 mois	210 004	66,2 ± 8,4	4%	29,6 ± 9,7	-			-		
Turki J. Alharbi et al	2018	Arabie Saoudite	Cohorte rétrospective	-	319	57,8	53,90%	-	-	93	56,6	74,31%	-	-
Wong Chit Wai et al	2018	Chine	Cohorte rétrospective 3ème bras non diabétique	2 ans	188	80.4 ± 7.1	61,20%	-	39,90%	319 1489	82.3 ± 7.6 83.9 ± 7.6	55,20% 56,90%	- -	48,60% 41,10%
Vijaya Kancherla et al	2017	USA	Cohorte rétrospective	10 ans	3687	60.9 (8.2)	1,60%	30.5 (5.9)	-	13258	61.6 (9.8)	3,60%	26.7 (6.2)	-
Elizabeth Kos et al	2012	USA	Cohorte rétrospective 3ème bras (Vit D)	- -	142 403	63,5 ± 12 61,9 ± 11,6	- -	34,6 ± 8 34,7 ± 8,6	- -	205 295	66,5 ± 13,6 64,7 ± 13,7	- -	31,7 ± 8 32,0 ± 8	- -
Ross Wagner et al	2024	USA	Cohorte rétrospective	12 mois	387	62,59	66,66 %	35,37	33,34 %	pas de groupe contrôle				
Darby Martin et al	2020	USA	Cohorte rétrospective		13489	-	53,70%		29,30%	pas de groupe contrôle				

Fig 3. Données démographiques



Fig 4. Biais Cohorte outil ROBINS-I

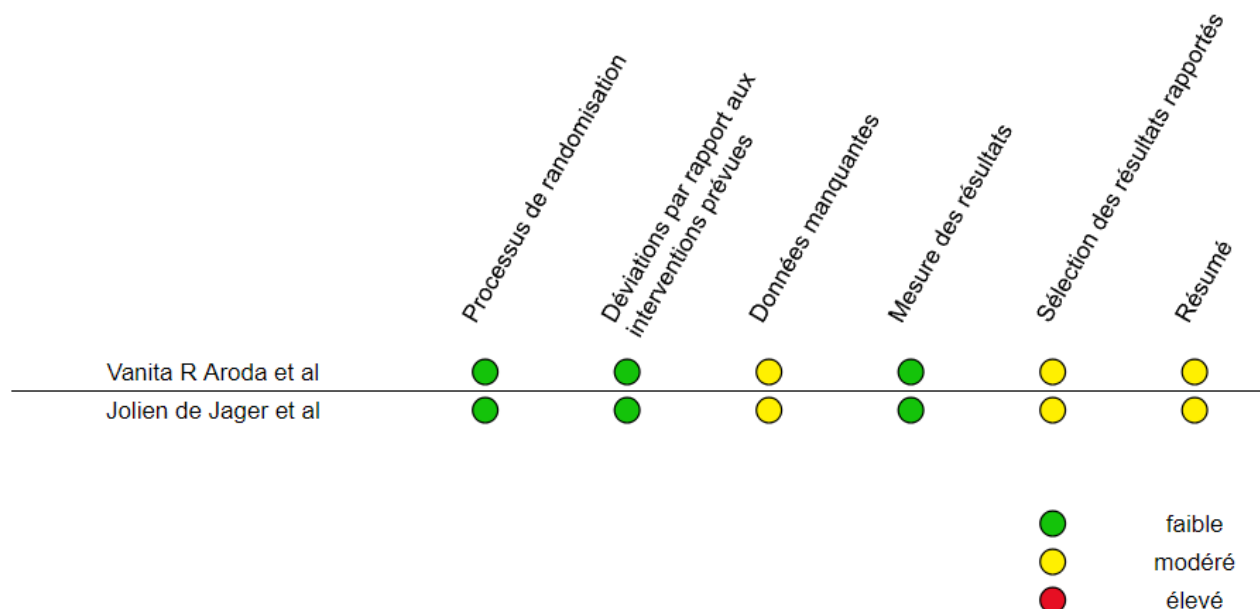


Fig 5. Biais Essais contrôlés outil Rob2

Auteur	Paramètres des résultats	Principaux résultats	Résultats secondaires
Hurley-Kim et al. (2023)	- Niveau de carence en vitamine B12 - Apparition de carence marginale en B12 - Durée de l'utilisation de la metformine	- 7,5 % des utilisateurs de metformine avaient une carence en B12 contre 6,3 % chez les non-utilisateurs - Risque accru de carence avec l'utilisation prolongée de metformine (+5 % par an)	- 41 % d'augmentation du risque de carence en B12 avec une utilisation de metformine $\geq$ 4 ans - Risque accru de 27 % de carence marginale en B12
Jin et al. (2023)	- Incidence de la neuropathie périphérique diabétique (DPN) - Carence en vitamine B12	- L'incidence de la DPN était de 179,7 pour 10 000 années-personnes chez les patients avec carence en B12 contre 76,6 pour les non carencés. - L'incidence de carence en B12 était de 250,6 pour 10 000 chez les patients avec DPN contre 129,4 chez les non-DPN.	- L'utilisation de la metformine augmente le risque de DPN chez les patients carencés en B12 (HR = 5,76). - À l'inverse, chez les patients atteints de DPN, la metformine réduit l'incidence de carence en B12 (HR = 0,68).
Serra et al. (2020)	- Durée du traitement à la metformine - Incidence de neuropathie périphérique	- Les vétérans traités pendant au moins 18 mois avec de la metformine étaient environ 2 à 3 fois plus susceptibles de développer une neuropathie périphérique que ceux traités moins de 18 mois.	- Le risque de développer une neuropathie périphérique augmente d'environ 1 % par mois de traitement à la metformine. - 30 % des vétérans sous traitement à long terme à la metformine ont reçu une supplémentation en B12.
Shivaprasad et al. (2020)	- Taux de carence en B12 - Index d'utilisation de la metformine (MUI) - Durée et dosage de la metformine - Neuropathie périphérique	- 59,1 % des utilisateurs de metformine avaient des niveaux de B12 < 300 pg/ml (carence ou carence marginale). - Le risque de carence en B12 augmente avec un MUI > 5, et est encore plus élevé avec un MUI > 15 (88,6 % de carence en B12). - Le MUI est un bon indicateur de risque de carence en B12.	- L'augmentation du MUI est associée à une prévalence accrue de la neuropathie périphérique (26,5 % chez les utilisateurs de metformine contre 21,1 % chez les non-utilisateurs). - Le MUI > 15 multiplie par 6,74 le risque de carence en B12. - Le MUI > 10 est associé à une probabilité plus faible de niveaux normaux de B12 (20,4 %).
Alharbi et al. (2018)	- Niveau de carence en vitamine B12 - Utilisation de la metformine (durée et dosage)	- La carence en B12 était plus fréquente chez les utilisateurs de metformine (9,4 %) que chez les non-utilisateurs (2,2 %), avec un odds ratio de 4,72 (P = 0,036).	- Aucun lien significatif n'a été trouvé entre la carence en vitamine B12 et la neuropathie périphérique dans cette étude.
Wong et al. (2018)	- Prévalence de la carence en vitamine B12 chez les personnes âgées institutionnalisées - Dose et durée de la metformine	- Les utilisateurs de metformine présentaient une prévalence de carence en B12 de 53,2 %, contre 31 % chez les diabétiques non utilisateurs de metformine et 33,3 % chez les non-diabétiques.	- La sévérité de la carence en B12 était plus élevée chez les utilisateurs de metformine (97 pmol/L) par rapport aux non-utilisateurs (113 pmol/L).
Kancherla et al. (2017)	- Niveau de carence en vitamine B12 - Durée de traitement à la metformine	- Seulement 37 % des patients traités par metformine ont été testés pour la vitamine B12. - La concentration moyenne de B12 était plus basse dans le groupe exposé à la metformine (439,2 pg/dL) que dans le groupe non exposé (522,4 pg/dL).	- 7 % des patients sous metformine avaient une carence en B12 (<170 pg/dL) contre 3 % dans le groupe sans metformine (P = 0,0001). - Les patients plus âgés étaient moins susceptibles d'être testés pour la B12.
Kos et al. (2012)	- Niveau de vitamine B12 et D - Utilisation de metformine et son impact	- Les patients traités par metformine avaient des niveaux de B12 significativement plus bas que ceux non traités par metformine (P < 0,0001).	- Aucune différence significative dans les niveaux de vitamine D n'a été trouvée entre les utilisateurs et non-utilisateurs de metformine.
Wagner et al. (2024)	- Carence en vitamine B12 - Durée de traitement à la metformine	- Les patients plus jeunes (62 ans en moyenne) avaient un risque accru de carence en B12 par rapport aux plus âgés (70 ans en moyenne, P = 0,0063).	- Aucun facteur de risque additionnel, comme l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons, n'a montré de corrélation significative avec une carence en B12 dans cette étude.
Martin et al. (2021)	- Taux de carence en B12 chez les patients sous metformine - Tendance de dépistage de la carence en B12	- 44,9 % des patients sous metformine ont été testés pour une carence en B12, dont 3,3 % étaient déficients. - La carence en B12 est survenue après une moyenne de 5,3 ans de traitement (1926 jours).	- Les patients plus âgés (>65 ans) avaient un risque accru de carence en B12 (4,2 %) par rapport aux plus jeunes (2,5 %). - Les patients utilisant des inhibiteurs de pompe à protons étaient testés 64 % plus souvent pour une carence en B12, mais sans lien significatif avec la carence.

Fig 6. Résultats Cohortes

Auteur	Paramètres des résultats	Résultats principaux	Résultats secondaires
Vanita R. Aroda et al.	- Niveau de carence en vitamine B12 - Prévalence d'anémie - Prévalence de neuropathie périphérique	- La carence en B12 (≤ 203 pg/mL) était plus fréquente dans le groupe metformine (MET) que dans le groupe placebo (PLA) à 5 ans (4,3% vs 2,3%; $P = 0,02$), mais pas significativement différente à 13 ans (7,4% vs 5,4%; $P = 0,12$). - L'utilisation prolongée de la metformine était associée à un risque accru de carence en B12 (odds ratio de 1,13 par année d'utilisation; IC 95% : 1,06–1,20)	- La prévalence de l'anémie était plus élevée dans le groupe metformine, indépendamment du statut en B12. - Une prévalence plus élevée de neuropathie périphérique a été observée dans le groupe metformine chez les participants avec une carence en B12.
Jolien de Jager et al.	- Incidence de la carence en vitamine B12 (< 150 pmol/l) - Niveaux bas de vitamine B12 (150-220 pmol/l) - Concentrations de folate et d'homocystéine	- Le traitement à long terme par metformine a entraîné une diminution de 19% des concentrations de vitamine B12 par rapport au placebo sur 4,3 ans ($P < 0,001$). - Le risque absolu de carence en B12 était de 7,2% plus élevé dans le groupe metformine (NNT = 13,8 sur 4,3 ans).	- Une augmentation des concentrations d'homocystéine a été observée chez les patients avec une carence en B12. - Après ajustement pour l'IMC et le tabagisme, aucun effet significatif de la metformine sur les concentrations de folate n'a été trouvé.

Fig 7. Résultats essais contrôlés randomisés

Auteur	Seuil B12
Vanita R et al	Carence < 203 pg/mL / Limite : 203-298 pg/mL
Jolien de Jager et al	Carence < 150 pg/mL / Basse : 150-220 pmol/l
Channabasappa Shivaprasad et al	Carence < 200 pg/mL / Limite : 200-300 pg/mL
Keri Hurley-Kim et al	Carence < 200 pg/mL / Limite : 200-400 pg/mL
Heung Yong Jin et al	ICD-10 codes E538 or D51
Monica C. Serra et al	Carence < 170 pg/mL / Limite : 170-300 pg/mL
Turki J. Alharbi et al	Carence Légère 118.1–132.8 pmol/L / modérée 88.6–118.1 pmol/L et sévère < 88.56 pmol/L
Wong Chit Wai et al	Carence < 150 pmol/L
Vijaya Kancharla et al	Carence < 170 pg/mL, limite 170-300 pg/mL
Elizabeth Kos et al	-
Ross Wagner et al	Carence < 300 pg/mL
Darby Martin et al	Carence < 180 pg/mL

Fig 8. Différentes définitions de la carence en vitamine B12

RÉFÉRENCES

1. van Dieren S, Beulens JWJ, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* mai 2010;17 Suppl 1:S3-8.
2. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet.* 15 juill 2023;402(10397):203-34.
3. Le diabète en France continue de progresser | Santé publique France [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/le-diabete-en-france-continue-de-progresser>
4. Evans JMM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia.* mai 2006;49(5):930-6.
5. Foretz M, Viollet B. Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 janv 2009;3(1):48-54.
6. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol.* 16 avr 2020;11:191.
7. Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia.* sept 2017;60(9):1561-5.
8. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J.* 19 juin 1971;2(5763):685-7.
9. Pierce SA, Chung AH, Black KK. Evaluation of vitamin B12 monitoring in a veteran population on long-term, high-dose metformin therapy. *Ann Pharmacother.* nov 2012;46(11):1470-6.
10. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract.* sept 2012;97(3):359-67.
11. Seetharam B, Li N. Transcobalamin II and its cell surface receptor. In: *Vitamins & Hormones* [Internet]. Academic Press; 2000. p. 337-66. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672900590128>

12. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in Health and Disease. *Nutrients*. 5 mars 2010;2(3):299.
13. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*. 30 juin 1988;318(26):1720-8.
14. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr*. avr 2012;24(4):541-56.
15. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 15 sept 2017;96(6):384-9.
16. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc*. déc 1992;40(12):1197-204.
17. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr*. 1999;19:357-77.
18. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 15 juill 2021;12(7):916.
19. Halleux CD, Juurlink DN. Diagnostic et prise en charge des effets toxiques du protoxyde d'azote utilisé à des fins récréatives. *CMAJ Can Med Assoc J*. 23 oct 2023;195(42):E1449.
20. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. janv 2017;40(1):136-54.
21. Masson E. EM-Consulte. Neuropathie diabétique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/246058/neuropathie-diabetique>
22. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. janv 2010;33(1):156-61.
23. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacol Toxicol*. 7 oct 2016;17(1):44.
24. Yang W, Cai X, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes*. sept 2019;11(9):729-43.

25. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. déc 2018;41(12):2669-701.
26. Alvarez M, Sierra OR, Saavedra G, Moreno S. Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocr Connect*. 1 oct 2019;8(10):1324-9.
27. Long AN, Atwell CL, Yoo W, Solomon SS. Vitamin B12 Deficiency Associated With Concomitant Metformin and Proton Pump Inhibitor Use. *Diabetes Care*. 14 nov 2012;35(12):e84.
28. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ*. 4 sept 2014;349:g5226.
29. Owen MD, Baker BC, Scott EM, Forbes K. Interaction between Metformin, Folate and Vitamin B12 and the Potential Impact on Fetal Growth and Long-Term Metabolic Health in Diabetic Pregnancies. *Int J Mol Sci*. 28 mai 2021;22(11):5759.
30. Yahn GB, Abato JE, Jadavji NM. Role of vitamin B12 deficiency in ischemic stroke risk and outcome. *Neural Regen Res*. mars 2021;16(3):470-4.
31. Ahmed MA. Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm*. 2016;19(3):382-98.
32. Liste des analyses hors nomenclature eurofins - [Internet].



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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



Glossaire

1. B12 - Vitamine B12 (cobalamine)
2. IPP - Inhibiteurs de la Pompe à Protons
3. PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
4. ROBINS-I - Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions
5. RoB 2 - Risk of Bias 2 (outil pour évaluer le risque de biais dans les essais contrôlés randomisés)
6. MESH - Medical Subject Headings (termes normalisés pour la recherche dans les bases de données médicales)
7. MUI - Metformin Usage Index (indice d'utilisation de la metformine)
8. IC - Intervalle de Confiance
9. HR - Hazard Ratio (rapport de risque)
10. IMC - Indice de Masse Corporelle
11. CMAJ - Canadian Medical Association Journal
12. ADA - American Diabetes Association
13. EASD - European Association for the Study of Diabetes

Résumé

Contexte et objectif : La metformine, traitement de première intention du diabète de type 2, est associée à une diminution des taux sériques de vitamine B12, pouvant notamment aggraver la neuropathie diabétique. Cette carence reste souvent méconnue en pratique clinique. L'objectif est d'identifier les critères devant inciter les médecins généralistes à rechercher cette éventuelle carence en vitamine B12 chez les patients diabétiques de type 2 sous metformine.

Méthode : revue systématique de la littérature qualitative réalisée selon les directives PRISMA. Recherche dans PubMed, Cochrane et EMBASE jusqu'en mars 2024. Inclusion des essais contrôlés randomisés et cohortes portant sur des adultes diabétiques de type 2 sous metformine. Évaluation du risque de biais avec les échelles ROBINS-I et RoB 2.

Résultats : Sur 339 articles identifiés, 12 ont été retenus (9 cohortes rétrospectives, 1 prospective, 2 essais contrôlés randomisés). Les études permettent de mettre en lumière plusieurs critères : la durée et la posologie du traitement : risque accru de carence avec une utilisation > 4 ans et des doses > 2000 mg / jour. L'âge : risque de carence plus élevé chez les patients > 65 ans. L'outil MUI qui multiplie durée et posologie, en particulier si > 5. En revanche, les résultats concernant la présence d'une neuropathie diabétique montrent des données contradictoires quant à son association avec la carence en B12, l'usage concomitant des IPP est quant à lui non associé avec un surrisque de carence en vitamine B12 dans cette revue.

Conclusion: Le dépistage de la carence en vitamine B12 est recommandé chez les patients diabétiques de type 2 sous metformine, particulièrement en cas de traitement prolongé, de posologie élevée, d'un MUI > 5 et chez les patients âgés. Une surveillance adaptée pourrait prévenir les complications neurologiques associées.