

Article original

Implications cliniques de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en médecine interne

Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine

L. Chiche^{a,*}, R. Jean^a, F. Romain^b, F. Roux^c, G. Thomas^a, S. Canavese^a,
S. Branger^a, J.-R. Harlé^a, J.-M. Durand^a

^a Service de médecine interne, hôpital de la Conception, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

^b Département d'information médicale, hôpital de la Conception, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

^c Service de médecine nucléaire, hôpital de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France

Reçu le 23 octobre 2006 ; accepté le 20 juillet 2007

Disponible sur Internet le 21 septembre 2007

Résumé

Propos. – La fréquence de la carence en vitamine B12 a, pour conséquence, une prescription courante du dosage de la vitaminémie B12 dans un service de médecine interne, qui peut paradoxalement révéler une hypervitaminémie B12. L'objectif de ce travail est d'évaluer les pathologies sous-jacentes et l'éventuel intérêt diagnostique des hypervitaminémies B12 dans un service de médecine interne.

Méthodes. – Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective, concernant les patients hospitalisés dans un service de médecine interne de décembre 2005 à juillet 2006 qui présentent une hypervitaminémie B12, selon les normes du laboratoire (200–950 pg/mL).

Résultats. – La découverte d'une hypervitaminémie B12 n'est pas rare (18,5 % des dosages réalisés) et dans la plupart des cas, elle est associée à une ou plusieurs pathologies, parmi lesquelles on retrouve des hépatopathies aiguës ou chroniques (notamment d'origine alcoolique), des néoplasies solides variées, des hémopathies malignes (syndrome myélodysplasiques, myéloprolifératifs, myélomes), des insuffisances rénales et des anomalies hématologiques transitoires (hyperleucocytoses neutrophiliques, hyperéosinophilies), les apports exogènes en B12 et la leucémie myéloïde chronique (LMC) représentant moins de 5 % de notre effectif.

Il n'existe pas de corrélation entre le taux de vitamine B12 et le nombre de pathologies associées responsables, mais des taux élevés de B12 (>1275 pg/mL) sont associés de façon significative à la présence d'hémopathies malignes ($p < 0,05$). De façon intéressante, les néoplasies solides retrouvées n'étaient dans la majorité des cas, ni connues, ni à un stade métastatique.

Conclusion. – Les taux les plus élevés de vitaminémie B12 sont associés de manière significative aux hémopathies malignes dans une population de médecine interne. Le laboratoire référent devrait sensibiliser les cliniciens aux nombreuses orientations diagnostiques qui peuvent découler de la découverte d'un taux élevé de vitaminémie B12.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Purpose. – The high incidence of cobalamin (vitamin B12) deficiency results in frequent dosages of this vitamin in a department of internal medicine may reveal paradoxically high blood levels of cobalamin. The objective of the study was to estimate underlying diseases and potential diagnostic relevance of high cobalamin blood levels in internal medicine.

Methods. – A retrospective study was conducted, including in-patients from December 2005 to July 2006 presenting high cobalamin blood levels, as determined with our laboratory normal values (200–950 pg/mL).

Results. – High cobalamin blood level is not unusual (18.5% of all dosages) and, most of time, it is associated with one or several diseases, among which acute and chronic liver diseases (often of alcoholic origin), various neoplasias, malignant hemopathies (myelodysplasia, myeloproliferative diseases, multiple myeloma), renal insufficiency and transient hematologic abnormalities (neutrophilic hyperleucocytosis, hyper eosinophilia).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laurentchiche@hotmail.com (L. Chiche).

Vitamin B12 supplementation and chronic myeloid leukemia represent less than 5% of all hypervitaminemia. There is no correlation between the level of cobalamin blood level and the number of underlying diseases for each patients. However, very high cobalamin blood levels (>1275 pg/mL) are significantly associated to malignant hemopathies ($p < 0.05$). It is noteworthy that most of diagnosed neoplasia were unknown and at a non-metastatic stage.

Conclusion. – Very high cobalamin blood levels are significantly associated to malignant hemopathies among the population of a department of internal medicine. Referent laboratory should actively advertise the numerous diseases involved with high cobalamin blood levels.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Vitamine B12 ; Cobalamine ; Hémopathies ; Néoplasies

Keywords: Vitamin B12; Cobalamin; Hemopathies; Neoplasia

1. Introduction

La fréquence de la carence en vitamine B12 chez l'adulte, et notamment chez le sujet âgé, dont la symptomatologie peut être fruste ou atypique, a pour conséquence une prescription courante du dosage de la vitaminémie B12 dans un service de médecine interne [1]. De façon non rare, le dosage effectué révèle paradoxalement une hypervitaminémie B12. Il existe, en fait, peu de travaux s'intéressant à la signification clinique d'une hypervitaminémie B12 et aucune attitude consensuelle des cliniciens face à ce résultat anormal. L'objectif de ce travail est donc d'évaluer les pathologies sous-jacentes et l'éventuel intérêt diagnostique des hypervitaminémie B12 dans un service de médecine interne.

2. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant les patients hospitalisés dans un service de médecine interne polyvalent (trois unités de 28 lits, comportant un recrutement posturgence) de décembre 2005 à juillet 2006 pour lesquels un dosage de la vitaminémie B12 a été réalisé et parmi lesquels on sélectionne les patients présentant une hypervitaminémie B12, selon les normes du laboratoire (200–950 pg/mL, pas de valeurs rendues au dessus de 2000 pg/mL). Le dosage de la vitaminémie B12 a été réalisé dans les situations cliniques à risque de carence (syndrome démentiel, anémie arégénérative, dénutrition \pm malabsorption) ou de suspicion de syndrome myéloprolifératif. Les patients suivis en dehors d'une hospitalisation « classique » (hôpital de jour, consultations) ont été exclus du fait du caractère incomplet des dossiers concernant certains des paramètres recensés.

Pour chacun des patients sélectionnés, un recueil de données sociodémographiques (sexe, âge) et de la durée d'hospitalisation est effectué. On recueille aussi les données cliniques suivantes : motif de l'hospitalisation actuelle, alcoolisme, présence d'une hépatopathie chronique, d'une néoplasie ou d'une hémopathie maligne, d'un apport exogène de B12, d'autres pathologies associées aux hypervitaminémie B12 (Tableau 1) et leurs caractéristiques. On recueille également les éléments paracliniques suivants : taux sériques de vitamine B12 et de folate, homocystéinémie, bilan hépatique, albuminémie, CRP, VS, TP, fibrinogène, numération formule sanguine, créatininémie, myélogramme ($n = 9$) et imageries hépatiques ($n = 26$).

Les patients étaient considérés comme présentant une insuffisance rénale en cas de créatininémie supérieure à 150 μ mol/L (limite définie de façon arbitraire, les données recueillies ne

permettant pas le calcul de la clairance, selon la formule de Cockcroft) et comme présentant une hépatopathie aiguë ou chronique (hors néoplasies hépatiques primitives ou secondaires), selon les critères suivant : présence d'une hépatopathie chronique déjà identifiée et/ou éthyliisme chronique (défini par une consommation d'alcool dépassant respectivement 14 et 21 verres d'alcool par semaine pour la femme et l'homme) et/ou anomalies hépatiques biologiques (au moins deux des cinq paramètres hépatiques $>$ deux fois la norme : ASAT $>$ 70, ALAT $>$ 90, bilirubine totale $>$ 50, γ GT $>$ 110 et PAL $>$ 256) et/ou anomalies de l'imagerie hépatique disponible (échographie et/ou scanner). On retenait comme significative une hyperleucocytose pour des leucocytes totaux supérieurs à 15 G/L avec une neutrophilie supérieure à 80 % et une hyperéosinophilie pour des éosinophiles supérieurs à 1 G/L.

Le dosage de la vitaminémie B12 a été réalisé par méthode radio-immunologique (*solid phase no boil assay, dualcount*), nécessitant 400 μ l de sérum pour une double mesure, couplée systématiquement au dosage des folates sériques. Deux sous-groupes de patients présentant une hypervitaminémie B12 modérée ($950 <$ vitaminémie B12 ≤ 1275 pg/mL) et une hypervitaminémie B12 élevée (vitaminémie B12 $>$ 1275 pg/mL) ont été déterminés secondairement et une analyse comparant les effectifs de patients présentant les différentes pathologies responsables d'hypervitaminémie B12 en fonction du taux d'hypervitaminémie B12 modéré ou élevé a été réalisée. Pour certains patients, il a été possible de recueillir des taux de vitaminémie B12 antérieurs ou ultérieurs au taux de référence (à l'inclusion) et l'hypervitaminémie B12 a été qualifiée de persistante si une hypervitaminémie était aussi retrouvée lors d'au moins un de ces dosages.

Les données ont été saisies anonymement sur Excel (version 2000) et analysées sur SPSS (version 11.01). Le descriptif de la population est exprimé en fréquences (%) pour les variables qualitatives et en moyennes (\pm écart-type) pour les variables quantitatives. L'analyse statistique est réalisée grâce au test du Chi2 ou au test de Student selon les cas, avec un seuil de significativité (α) de 0,05 pour tous les tests.

3. Résultats

Sur la période d'inclusion, 2064 patients ont été hospitalisés et 411 (20 %) ont bénéficié d'un dosage de la vitaminémie B12. Soixante-seize de ces patients (18,5 %) présentaient une hypervitaminémie B12. À titre indicatif, sur la même période,

Tableau 1
Pathologies associées à une hypervitaminémie B12 et mécanismes imputés

Pathologies	Mécanismes	Références	Commentaires
Néoplasies solides	TCb augmentée par sécrétion tumorale	[7,22–25]	CHC, rôle des métastases hépatiques
Insuffisance rénale	Accumulation de TCb	[29–31]	
Hépatopathies	Relargage hépatique de B12 et de TCb	[19–21]	Aiguë ou chronique
Syndromes myéloprolifératifs	TCb I augmentée par production granulocytaire	[27,33]	LMC, LA, Vaquez, Myélofibrose, SHE. . .
Myélome multiple	Production TCb II accrue ?	[13–15]	
Hyperleucocytoses réactionnelles	TCb I augmentée par production granulocytaire	[32]	Transitoires
Apports récents de B12	Apports exogènes de B12 excessifs	[10]	Souvent par voie parentérale
Maladies inflammatoires ou auto-immunes chroniques	Production TCb II accrue ?	[8–12]	PR, Lupus, Gaucher, paludisme, histiocytoses. . .
Anomalies héréditaires ou innées du métabolisme de la B12	Faible affinité de TCb II	[4,34,35]	Polymorphisme 775G > C
Ac antiTCb II	Déficit partiel en TCb II Diminution clairance TCb II	[10,17,18]	Forme auto. dom. Parfois secondaire à des traitements par B12

Ac : anticorps ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; LA : leucémie aiguë ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; SHE : syndrome hyperéosinophilique essentiel ; TCb : transcobalamine).

seulement neuf de ces patients (2,19 %) présentaient une hypovitaminémie B12. L'analyse finale porte sur 65 des 76 patients du fait de l'exclusion des patients pour lesquels les données disponibles étaient jugées insuffisantes (Fig. 1).

Il s'agit d'une population dont le sex-ratio est de 0,8 et dont l'âge médian est de 77 ans (extrêmes de 41 à 95 ans). La médiane du taux de vitaminémie B12 est de 1275 pg/mL. Trente-trois patients ont une hypervitaminémie B12 modérée (≤ 1275 pg/mL) et 32 patients une hypervitaminémie B12 élevée (> 1275 pg/mL). Pour 22 des 65 patients, il a été possible de recueillir des taux de vitaminémie B12 antérieurs ou ultérieurs et dans presque deux/trois des cas (14/22), l'hypervitaminémie B12 était persistante.

Quinze des 65 patients (23 %) présentent des néoplasies solides, de sites variés (Tableau 2). Chez 11 patients sur 15 (73,5 %), ces néoplasies sont découvertes au cours de l'hospitalisation où le dosage de B12 a été réalisé. Trois de ces patients (20 %) présentent des métastases, cérébrales dans un cas, spléniques et ganglionnaires dans un cas et hépatiques dans un cas.

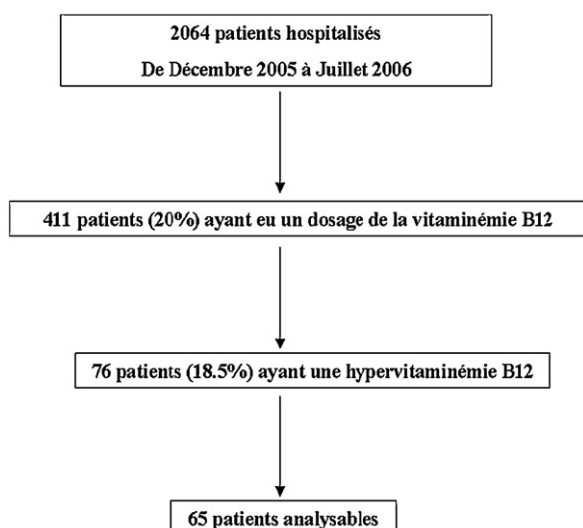


Fig. 1. Protocole d'inclusion des patients dans l'étude.

Quinze des 65 patients (23 %) présentent des hémopathies malignes. Presque la moitié de ces patients (7/15) présente un syndrome myélodysplasique ou apparenté (leucémie myéomonocytaire chronique). Pour cinq patients (33 %), il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif (quatre thrombocytémies essentielles et une LMC) et enfin, trois patients (20 %) présentent un myélome multiple.

Vingt des 65 patients (31 %) présentent une hépatopathie aiguë ou chronique (hors néoplasies), selon les critères prédéfinis. Seize de ces patients (80 %) présentent des hépatopathies chroniques, dont la moitié (8/16) n'était pas connue avant cette hospitalisation et dont cinq sont à un stade de cirrhose avérée. Pour treize de ces 16 patients, l'origine de l'hépatopathie chronique est alcoolique. Pour quatre des 20 patients il s'agit d'hépatites aiguës, d'origine alcoolique pour trois d'entre elles.

La présence d'une insuffisance rénale concerne six des 65 patients (9 %). L'étiologie de cette insuffisance rénale et le caractère aigu ou chronique ne sont pas précisés.

Tableau 2
Patients porteurs d'une néoplasie avec hypervitaminémie B12 et ses caractéristiques

N°	Primitif	Déjà connu ?	Métastases ?	Métastases hépatiques	Métastases autres
1	Sein	Non	Non	–	–
2	Narine	Oui	Non	–	–
3	Estomac	Oui	Non	–	–
4	Colon	Non	Non	–	–
5	Estomac	Non	Oui	–	Ascite
6	Ovaire	Non	Non	–	–
7	Poumon	Non	Non	–	–
8	Colon	Non	Oui	Oui	Spléniques, ganglionnaires
9	Oesophage	Oui	Non	–	–
10	Plèvre	Non	Non	–	–
11	Poumon	Non	Non	–	–
12	Cerveau	Non	Non	–	–
13	Sein	Oui	Oui	–	Cérébrale
14	Utérus	Non	Non	–	–
15	Rein	Non	Non	–	–

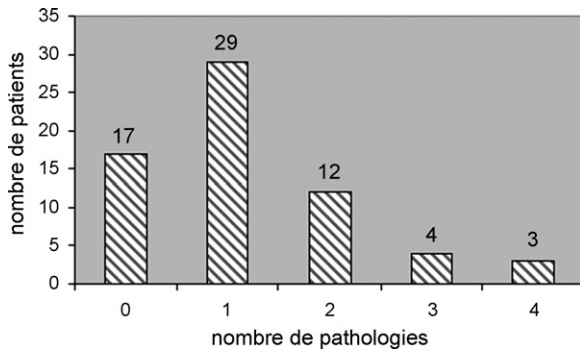


Fig. 2. Nombre de pathologies responsables d'hypervitaminémie B12 identifiées par patients.

On constatait des apports de vitamine B12 par voie parentérale chez une patiente traitée pour une maladie de Biermer, des anomalies hématologiques transitoires à type d'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles pour trois patients et d'hyperéosinophilie pour un patient (syndrome secondaire à une prise d'allopurinol DRESS) et enfin, une maladie inflammatoire chronique pour un patient (maladie de Still).

Pour 48 des 65 patients (74 %) présentant une hypervitaminémie B12, il a été retrouvé au moins une pathologie pouvant expliquer cette hypervitaminémie B12 : 60 % (29/48) présentent une seule cause d'hypervitaminémie B12, alors que 25 % (12/48) en présentent deux et 15 % (7/48) en présentent trois ou quatre (Fig. 2). Par ailleurs, il n'existe pas de corrélation entre le taux d'hypervitaminémie B12 et le nombre de pathologies responsables identifiées (Fig. 3). Seuls 17 patients ne présentent pas, d'après les données rétrospectives disponibles et les définitions utilisées dans ce travail, de pathologie classiquement associée aux hypervitaminémies B12. Parmi ces patients, quatre présentent une créatininémie supérieure à 110 $\mu\text{mol/L}$, cinq présentent des anomalies biologiques hépatiques modérées (entre 1 et 2 N), un patient est suivi pour une tumeur cérébrale bénigne.

L'analyse en sous-groupe en fonction du taux d'hypervitaminémie B12 modéré (≤ 1275 pg/mL) ou élevé (> 1275 pg/mL) révèle que parmi les personnes ayant une hémopathie maligne, 20 % avaient une hypervitaminémie B12 inférieure ou égale au seuil de 1275 et 80 % une hypervitaminémie

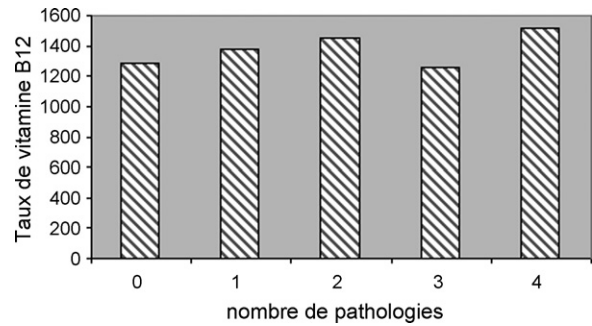


Fig. 3. Taux moyen de vitaminémie B12 (pg/mL) selon le nombre de pathologies responsables d'hypervitaminémie B12 retrouvées par patients.

supérieure à ce même seuil ($p < 0,05$). Pour les autres pathologies (néoplasies, hépatopathies, insuffisance rénale), nous ne retrouvons pas de différence significative (Tableau 3).

Il n'existe pas de corrélation entre le taux d'hypervitaminémie B12 et la durée d'hospitalisation (données non montrées), ni entre le taux d'hypervitaminémie B12 et les infections bactériennes (motif d'hospitalisation le plus fréquent, concernant 20 des 65 patients).

4. Discussion

La vitamine B12 (ou cobalamine), dont l'unique source est alimentaire [2], gagne l'iléon terminal où le complexe vitamine B12-facteur intrinsèque (FI) est intériorisé par les cellules épithéliales grâce à des récepteurs spécifiques. La B12 se sépare du FI qui est dégradé et se couple à la transcobalamine de type II (TCb II), transporteur d'origine principalement hépatique (en fait fabriqué par les hépatocytes, les entérocytes et les cellules endothéliales et monocytaires) essentiel à son passage dans le sang circulant, puis à son assimilation par les différents tissus [3]. Malgré le caractère indispensable de la TCb II illustré par les conséquences cliniques graves de rares déficits congénitaux en TCb II [4], la majeure partie de la B12 circulante (80 %) est liée à d'autres transporteurs ou *R-binders* et principalement à la transcobalamine de type I (TCb I) ou haptocorrine (HC), synthétisée et stockée essentiellement dans les cellules granulocytaires. La partie circulante « libre » de vitamine B12 est négligeable.

Tableau 3
Pathologies responsables d'hypervitaminémie B12 retrouvées, en fonction du taux de vitaminémie B12

		Classes de vitamine B12				<i>P</i> *
		≤ 1275		> 1275		
		Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)	
Néoplasies	Oui	5	33,3	10	66,7	0,124
	Non	28	56	22	44	
Hémopathies	Oui	3	20	12	80	0,007
	Non	30	60	20	40	
Hépatopathies	Oui	12	60	8	40	0,321
	Non	21	46,7	24	53,3	
I. rénale	Oui	3	50	3	50	0,968
	Non	30	50,8	29	49,2	

*Le test statistique utilisé est le Chi2.

La majorité des stocks cellulaires de B12 est situé au niveau hépatique et il est notable que les hépatocytes étant dépourvus de récepteurs pour la TCb II, c'est par les cellules endothéliales hépatiques que se font les réserves hépatiques.

L'hypervitaminémie B12 peut donc être la conséquence de multiples situations pathologiques [5,6] qui perturbent le métabolisme de la vitamine B12 (Tableau 1). Des hypervitaminémies B12 associées à une augmentation du taux de *R-binders* sériques ont été rapportées au cours de syndromes myéloprolifératifs, notamment la leucémie myéloïde chronique ou la maladie de Vaquez, dont l'hypervitaminémie B12 est d'ailleurs l'un des critères diagnostiques mineurs. L'origine granulocytaire de ces transporteurs explique facilement cette situation. Les mêmes anomalies ont été rapportées au cours de pathologies tumorales solides (carcinomes hépatocellulaires essentiellement) et l'hypothèse d'une sécrétion de transcobalamine par la tumeur a été avancée par certains auteurs [7]. Des hypervitaminémies B12 associées à une augmentation de la TCb II semblent plus rares, souvent liées à un état pro-inflammatoire, où la TCb II se comporterait comme une protéine de la phase aiguë de l'inflammation. Elles sont rapportées dans les situations pathologiques suivantes : paludisme sévère, maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires (lupus, PR, maladies inflammatoires intestinales chroniques.), maladie de Gaucher, histiocytoses [8–12] et pathologie myélomateuse [13–15]. Quelques cas d'anticorps anti-TCb II avec formation d'un complexe dont la clairance est réduite ont été rapportés dans un contexte auto-immun (cas de maladie de Biermer traitées au long cours par B12 parentérale) ou non [16–18]. Il existe enfin, des situations d'augmentation de la B12 circulante indépendamment des anomalies de ses transporteurs, soit par augmentation des apports de B12 (il s'agit principalement de l'administration de B12 dans le cadre de la correction de carences, le plus souvent par voie parentérale), soit par diminution des capacités de stockage hépatique (dans le cadre des hépatopathies [19,20], où il existe un relargage de la vitamine B12 et/ou de ses transporteurs). Rappelons qu'il peut exister des hypervitaminémies B12 liées à différents problèmes lors de l'analyse du dosage [21].

L'association aux pathologies néoplasiques avait été rapportée la première fois par Carmel et al. [22] qui avaient constaté des taux de vitaminémie B12 très élevés chez deux patients porteurs de néoplasies métastasées. Les mêmes auteurs ont ensuite étudié les taux de vitamine B12 et de ses transporteurs au sein d'une population de 139 patients cancéreux démontrant clairement l'association d'une hypervitaminémie B12 aux néoplasies [23]. Celle-ci n'est pas constamment associée à l'augmentation du taux des transcobalamines et de même, la présence de métastases (notamment hépatiques) n'est pas obligatoire, ce qui fait suggérer la possibilité d'une sécrétion tumorale de transporteurs de la B12. Dans notre série d'hypervitaminémie B12, près d'un quart des patients (23 %) présentent une néoplasie solide, dont la grande majorité (73,5 %) n'était pas connue avant l'hospitalisation concernée. De plus, ces néoplasies sont découvertes, pour la plupart, (80 %) à un stade non métastatique, alors que lors d'un précédent travail réalisé dans une population gériatrique [24], nous avons retrouvé une corrélation entre la découverte d'une hypervitaminémie B12 et de méta-

stases, notamment hépatiques. Cela permet déjà de relativiser les implications de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en fonction de la population concernée. La plupart de ces patients (9/15) présentaient une anémie qui a probablement motivé la réalisation du dosage de la vitaminémie B12. Le caractère rétrospectif de notre étude et le fait que le dosage de la vitaminémie B12 ne concerne pas tous les patients hospitalisés dans un service de médecine interne, empêche d'une part, d'évaluer la fréquence réelle des hypervitaminémies B12 dans cette population hétérogène et d'autre part, de déterminer si la découverte d'une hypervitaminémie B12 peut ou non s'intégrer dans une stratégie de dépistage des néoplasies solides. Notre étude n'a pas analysé la présence d'une hypervitaminémie B12 en termes de pronostic du fait des mêmes limitations. Geissbuhler et al. se sont intéressés à la vitaminémie B12 sur un versant pronostique dans une population de patients cancéreux [25]. La présence d'une hypervitaminémie B12 est associée à un plus mauvais pronostic et à une survie médiane d'un mois environ, probablement du fait de la présence de métastases plus fréquentes dans ce sous-groupe de patients. Les auteurs insistent sur la pertinence du taux de vitaminémie chez ces patients cancéreux comme argument décisionnel quant à la poursuite ou non d'un traitement curatif et/ou d'investigations paracliniques. Les mêmes conclusions sur un pronostic plus péjoratif en cas d'hypervitaminémie B12 sont retrouvées dans une population gériatrique [24,26]. Enfin, l'association d'une hypervitaminémie B12 à plus de la moitié des carcinomes hépatocellulaires (CHC) est classique et il semble, dans certains cas, exister une corrélation avec la taille de la tumeur [7]. Nous n'avons retrouvé aucun CHC dans notre série, ce qui est probablement lié à un biais de recrutement.

L'association aux hémopathies comme la LMC est l'une des plus reconnue par les cliniciens. Les patients porteurs de LMC présentent fréquemment des taux de vitaminémie B12 très élevés, jusqu'à dix fois la normale supérieure du laboratoire, expliqués par une sécrétion granulocytaire accrue de TCbI. Certains auteurs rapportent qu'une hypervitaminémie B12 peut être retrouvée sans anomalie de l'hémogramme [27]. Trente à 50 % des patients suivis pour maladie de Vaquez présentent aussi une hypervitaminémie B12, dans des taux moindres. Elle peut, en pratique, aider à la discrimination entre polyglobulies primitives et secondaires. Cette association concerne aussi les autres pathologies myéloprolifératives chroniques (thrombocytémie essentielle, myélofibrose, leucémie chronique myélomonocytaire) ou aiguës, ainsi que les pathologies de type syndrome hyperéosinophilique essentielle (SHE) pour son variant myéloprolifératif et des pathologies lymphoprolifératives telles le myélome [13,14]. Il faut noter qu'il est aussi rapporté la présence, à l'inverse, d'une hypovitaminémie B12 au cours du myélome [15,28]. Dans notre série et là encore, probablement du fait du recrutement d'un service de médecine interne, les hémopathies malignes retrouvées (23 % des patients) sont par ordre décroissant les syndromes myélodysplasiques (46,5 %), les syndromes myéloprolifératifs, dont principalement des thrombocytémies primitives (33,5 %) et les myélomes multiples (20 %). Nous retrouvons de plus, une relation statistiquement significative ($p < 0,05$) entre les taux élevés de vitaminémie B12 (>1275 pg/mL) et la présence

d'hémopathies malignes, ce qui pourrait inciter le clinicien à engager les explorations étiologiques (place des explorations de biologie moléculaire à préciser) dans ce sens pour des taux de vitaminémie B12 de cet ordre.

L'association à des hépatopathies aiguës ou chroniques s'explique simplement du fait du rôle central du foie dans le métabolisme de la B12. Dans le cas du foie cirrhotique, le taux d'hypervitaminémie B12 semble corrélé à la sévérité de l'atteinte hépatique [19,20]. Toutes les causes d'hépatopathies peuvent être impliquées, mais il faut souligner le rôle prépondérant de l'alcool [19], qui est retrouvé dans notre série, avec une origine éthylique de l'hépatopathie pour 80 % des patients. Pour certains auteurs, l'alcool pourrait induire des perturbations du cycle enterohépatique de la B12 [20]. Il s'agit dans notre série d'hépatopathies plutôt chroniques (80 %), parfois au stade de cirrhose (25 %) et dont la moitié n'était pas reconnue avant l'hospitalisation.

L'association d'une hypervitaminémie B12 à l'insuffisance rénale a été récemment mise en évidence dans un travail prospectif monocentrique de Carmel et al. [29]. Cette notion a été confortée par l'intégration du rein dans le métabolisme, déjà complexe, de la vitamine B12 [30,31]. Seuls six patients (9 %) de notre série ont une hypervitaminémie B12 associée à une insuffisance rénale, avec pour limitation que l'insuffisance rénale a été définie arbitrairement (créatininémie >150 µ/L), sans pouvoir obtenir une meilleure évaluation de la clairance de la créatinine (Carmel et al avaient retenu un seuil à 3 mg/dL de créatininémie).

Les apports de vitamine B12 sont, à priori, facilement retrouvés à l'interrogatoire du patient ou de son entourage, mais il faut se méfier des « cocktails » vitaminiques fournis en parapharmacie. Il peut s'agir du traitement parentéral d'une anémie, par carence, en B12 liée à une maladie de Biermer [1]. La présence d'une hypervitaminémie B12 dans ce contexte doit inciter, malgré la présence d'apports en B12 réguliers, à rechercher une éventuelle néoplasie gastrique, dont l'incidence est plus forte sur ce terrain que dans la population générale [23]. Le rôle d'une auto-immunisation au cours de traitement prolongé par B12 parentérale a aussi été rapporté dans la littérature, avec l'hypothèse de l'apparition d'anticorps antiTCb II responsables d'une augmentation du taux sérique de TCb II par réduction de la clairance du complexe, ainsi formé. Cet anticorps a été retrouvé chez près de 30 % des patients d'une série danoise traités au long cours par hydroxycobalamine pour maladie de Biermer [10]. Dans notre série, une seule patiente reçoit, de façon établie, des apports en B12 par voie intramusculaire dans le cadre d'une maladie de Biermer, ce qui peut paraître peu en regard de la relative fréquence de ce diagnostic dans un service de médecine interne et conforte l'idée que les hypervitaminémies B12 ne doivent pas être trop facilement attribuées aux seuls apports de B12.

L'association aux maladies auto-immunes et/ou inflammatoires est plus anecdotique et une hypervitaminémie B12 a été rapportée au cours du lupus érythémateux et de la polyarthrite rhumatoïde [8,9,16] et un des patients de notre série présente une maladie de Still (l'hypervitaminémie B12 ayant été découverte en l'absence d'une hyperleucocytose pouvant caractériser les poussées de cette maladie). Parfois, une auto-immunité

contre la TCb II a été mise en évidence. Le complexe formé entre la TCb II et l'anticorps ayant une demi-vie prolongée dans la circulation [16–18].

L'association aux hyperleucocytoses réactionnelles parfois accompagnées de myélemie (réaction leucémoïde), se rencontre essentiellement au cours de pathologies bactériennes. La présence d'une hypervitaminémie B12 dans le cadre d'une hyperleucocytose n'est pas un argument discriminant en faveur d'une hémopathie sous-jacente [32]. Dans notre série, on retrouve seulement trois patients présentant des hyperleucocytoses neutrophiles réactionnelles. On note la présence d'une hypervitaminémie B12 concomitante d'une hyperéosinophilie dans le cadre d'un DRESS syndrome, alors qu'elles sont plutôt rapportées au cours de pathologies de type SHE [33].

L'association d'une hypervitaminémie B12 à un tableau clinique de carence en vitamine B12 est une entité sûrement sous-évaluée. Il s'agit alors d'un déficit fonctionnel en B12, qui peut être rencontré alors que la vitaminémie B12 est normale voire élevée (c'est d'ailleurs pourquoi le terme d'hypervitaminémie est plus exact que celui d'hypervitaminose B12, puisque des taux élevés de B12 circulante ne préjugent pas de taux normal ou élevé au niveau cellulaire). Ce tableau a été décrit au cours de la LMC, mais aussi au cours des autres pathologies associées aux hypervitaminémies B12 (insuffisance rénale, hépatopathie...), dont de rares anomalies héréditaires ou innées du métabolisme de la B12 [34,35]. Dans notre série, une seule des 65 patients présentait un neuro-Biermer avec sclérose combinée et mégalo-blastose, associée à des taux initiaux de B12 normaux (392 pg/mL), puis très élevés sous traitement par B12 parentérale. Le traitement a amené une amélioration nette, mais progressive sur plusieurs mois. Cette présentation clinique déroutante du fait de la normalité, voire de taux élevés des taux de vitaminémie B12 a déjà été rapportée [36] et il est fondamental de prendre conscience que les dosages de B12 actuels ne permettent pas d'écarter un état carenciel, parfois marqué, dans les populations de patients présentant de façon concomitante des pathologies responsables d'une hypervitaminémie B12. Il est probable que de nombreux patients suivis pour l'une de ces pathologies (Tableau 1) présentent d'authentiques carences intracellulaires en vitamine B12, non diagnostiquées du fait de taux sériques strictement normaux, voire élevés. Un dosage de l'homocystéinémie et/ou de l'acide méthylmalonique peut permettre dans ces situations (après avoir éliminé une carence en folates) d'objectiver la carence intracellulaire (ou déficit fonctionnel) et d'adapter les apports de B12 en fonction de la normalisation de ces marqueurs parallèlement à la régression des signes hématologiques et/ou neurologiques [37]. Chez l'insuffisant rénal chronique, l'augmentation « basale » de ces deux derniers marqueurs en limite la valeur immédiate, mais ils conservent un intérêt lors de la réalisation de dosages successifs avant et après supplémentation en B12, car en cas de baisse significative, le déficit fonctionnel sera tout de même confirmé à posteriori [30]. L'utilisation du dosage de l'holotranscobalamine paraît prometteuse dans ces situations complexes, mais mérite des validations supplémentaires [38].

Les enseignements de cette étude, malgré son caractère rétrospectif et l'hétérogénéité de la population concernée

analysée au vue des rares travaux de la littérature disponibles sur le sujet devraient permettre de réfléchir sur l'attitude pratique que doit avoir l'interniste devant la découverte d'une hypervitaminémie B12. Cette situation n'est en effet pas rare (bien que le caractère non systématique du dosage de la vitaminémie B12, dans ce travail, interdise d'en évaluer la fréquence réelle) et survient plus fréquemment que celle d'une hypovitaminémie B12 (presque dix fois plus dans notre expérience). Sa présence ne peut d'ailleurs, dans certains cas, pas écarter un état carenciel « fonctionnel » et si le tableau clinique est suffisamment évocateur, il faudra confirmer ce déficit par le dosage de l'homocystéinémie et/ou de l'acide méthylmalonique et/ou discuter d'un test thérapeutique.

Cependant, dans la plupart des cas, l'hypervitaminémie B12 est associée à une ou plusieurs pathologies responsables de cette anomalie biologique, parmi lesquelles on retrouve dans notre étude (par ordre de fréquence décroissant), des hépatopathies (notamment d'origine alcoolique), des néoplasies solides variées, des hémopathies malignes (au premier rang desquelles des syndrome myélodysplasiques), des insuffisances rénales et des anomalies hématologiques transitoires (hyperleucocytose, hyperéosinophilie). Les apports exogènes en B12 et la leucémie myéloïde chronique, qui sont à l'heure actuelle les seules pathologies dont l'association aux hypervitaminémie B12 est classique, représentent moins de 5 % de notre effectif.

Il n'existe pas de corrélation entre le taux de vitaminémie B12 et le nombre de pathologies associées responsables, mais des taux élevés de B12 (>1275 pg/mL) sont associés de façon significative à la présence d'hémopathies malignes ($p < 0,05$). Les néoplasies solides sont retrouvées dans une proportion notable et alors même qu'elles n'étaient dans la majorité des cas, ni connues, ni à un stade métastatique, ce qui pourrait inciter à évaluer de façon prospective la relevance diagnostique d'une hypervitaminémie B12 dans le dépistage de néoplasies au sein de populations à risque.

Les proportions de ces différentes pathologies sont, bien sûr, dépendantes du recrutement de tel ou tel service, mais il semble intéressant de définir la place de l'hypervitaminémie B12 comme un marqueur supplémentaire peu coûteux dans la démarche diagnostique de l'interniste. À notre sens, le laboratoire référent doit aussi s'impliquer dans cette démarche en sensibilisant les cliniciens aux nouvelles orientations diagnostiques qui peuvent découler de la découverte d'un taux élevé de vitaminémie B12.

Références

- [1] Andres E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JL. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Med Interne* 2005;26:938–46.
- [2] Neale G. B12 binding proteins. *Gut* 1990;31:59–63.
- [3] Hall CA. Transport of vitamin B12 in man. *Br J Haematol* 1969;16:429–33.
- [4] Hakami N, Neiman PE, Canellos GP, Lazerson J. Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II deficiency in two siblings. *N Engl J Med* 1971;285:1163–70.
- [5] Ermens AAM, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin levels in blood. *Clin Biochem* 2003;36:585–90.
- [6] Solomon LR. Disorders of cobalamin metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007;21:113.
- [7] Boisson F, Fremont S, Migeon C, Nodari F, Drosch S, Gerard P, et al. Human haptocorrin in hepatocellular carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1999;23:89–96.
- [8] Molad Y, Rachmilewitz B, Sidi Y, Pinkhas J, Weinberger A. Serum transcobalamin and transcobalamin levels in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1989;88:141–4.
- [9] Grindulis KA, Calverley M, Cox C. Rheumatoid arthritis: is serum vitamin B12 high in active disease? *J Rheumatol* 1984;11:211–2.
- [10] Skouby AP, Hippe E, Olesen H. Antibody to transcobalamin II and B12 binding capacity in patients treated with hydroxycobalamin. *Blood* 1971;38:769–74.
- [11] Gilbert HS, Weinreb N. Increased circulating levels of transcobalamin II in Gaucher disease. *N Engl J Med* 1976;295:1096.
- [12] Fehr J, De Vecchi P. Transcobalamin II: a marker for macrophage/histiocyte proliferation. *Am J Clin Pathol* 1985;84:291–6.
- [13] Carmel R, Hollander D. Extreme elevation of transcobalamin II levels in multiple myeloma and other disorders. *Blood* 1978;51:1057–63.
- [14] Arnalich F, Zamorano AF, Martinez-Hernandez P, Pena JM, Barbado FJ, Vazquez JJ. Additional predictive value of serum unsaturated vitamin B12 proteins in multiple myeloma. *J Med* 1990;21:277–86.
- [15] Vlasveld LT. Low cobalamin levels in multiple myeloma: a retrospective study. *Neth J Med* 2003;61:249–52.
- [16] Frater-Schroder M, Hitzig WH, Grob PJ, Kenny AB. Increased unsaturated transcobalamin II in active autoimmune disease. *Lancet* 1978;2:238–9.
- [17] Carmel R, Tatsis B, Baril L. Circulating antibody to transcobalamin II causing retention of vitamin B12 in the blood. *Blood* 1977;987–1000.
- [18] de Haro L, Marquet J, Tonetti C, Zittoun J. Hypervitaminémie B12 sérique due à un anticorps antitranscobalamin II : à propos d'un cas. *Rev Med Interne* 2001;22:1132–3.
- [19] Lambert D, Benhayoun S, Adjalla C, Gelot MM, Renkes P, Gerard P, et al. Alcoholic cirrhosis and cobalamin metabolism. *Digestion* 1997;58:64–71.
- [20] Baker H, Leevy CB, DeAngelis B, Frank O, Baker ER. Cobalamin and holotranscobalamin changes in plasma and liver tissue in alcoholics with liver disease. *J Am Coll Nutr* 1998;17:235–8.
- [21] Vlasveld LT, van't Wout JW, Meeuwissen P, Castel A. High measured cobalamin concentration attributable to an analytical problem in testing serum from a patient with pernicious anemia. *Clin Chem* 2006;52:157.
- [22] Carmel R. Extreme elevation of serum transcobalamin I in patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1975;292:282–4.
- [23] Carmel R, Eisenberg L. Serum vitamin B12 and transcobalamin abnormalities in patients with cancer. *Cancer* 1977;40:1348–53.
- [24] Chiche L, Molines C, Durand JM, Heim M. Hypervitaminémie B12 : les métastases ne sont pas loin. ... *Rev Med Interne* 2002;23(Suppl 1):40s.
- [25] Geissbuhler P, Mermillod B, Rapin CH. Elevated serum vitamin B12 levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: a prospective study over five years. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:93–103.
- [26] Salles N, Herrmann F, Rapin CH, Sieber C. High vitamin B12 level: a strong predictor of mortality in elderly inpatients. *JAGS* 2005;53:917–8.
- [27] Cassuto P, Ayraud N, Dujardin P, Audoly P. PH chromosome and B12 hypervitaminemia without obvious symptom of chronic myeloid leukemia. *Nouv Presse Med* 1972;1:2769.
- [28] Ermens AA, Sonneveld P, Michiels JJ, Lindemans J. Increased uptake and accumulation of cobalamin by multiple myeloma bone marrow cells as a possible cause of low serum cobalamin. *Eur J Haematol* 1993;50:57.
- [29] Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, George K. High serum cobalamin levels in the clinical setting: clinical associations and holo-transcobalamin changes. *Clin Lab Haem* 2001;23:365–71.
- [30] Hofer LJ, Elian KM. Parenteral vitamin B12 therapy of hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease. *Med Clin Exp* 2004;27:10–3.
- [31] Birn H, Nexo E, Christensen EI, Nielsen R. Diversity in rat tissue accumulation of vitamin B12 supports a distinct role for the kidney in vitamin B12 homeostasis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1095–100.
- [32] Hall CA, Wanko M. Increased transcobalamin I in a leukemoid reaction. *J Lab Clin Med* 1971;78:298–301.

- [33] Zittoun J, Farcet JP, Marquet J, Sultan C, Zittoun R. Cobalamin and B12 binding proteins in hypereosinophilic syndromes and hypereosinophilia. *Blood* 1984;63:779–83.
- [34] Gale DP, Cobbold JF, Chataway J. Steroid-responsive functional B12 deficiency in association with functional transcobalamin II polymorphism 766C-G. *Eur J Haematol* 2006;76:75.
- [35] Teplitsky V, Huminer D, Zoldan J, Pitlik S, Shohat M, Mittelman M. Hereditary partial transcobalamin II deficiency with neurological mental and hematologic abnormalities in children and adults. *Isr Med Assn J* 2003;5:868.
- [36] Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundy M, Stern J, Payan J, Linnell J, et al. Subacute combined degeneration with high serum vitamin B12 level and abnormal vitamin B12 binding protein (new cause of an old syndrome). *Arch Neurol* 1993;50:739–42.
- [37] Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:99–107.
- [38] Hvas AM, Nexø E. Holotranscobalamin: a first choice assay for diagnosing early vitamin B12 deficiency. *J Int Med* 2005;257:289–98.