



# Traitement par Metformine et Déficit en Vitamine B12 (A propos de 181 cas)



S.El Khadir; N. Anoun; H.Salhi ; H. El Ouahabi.

Service d'Endocrinologie-Diabétologie et Nutrition. CHU Hassan II. Fès. Maroc

## INTRODUCTION

Les biguanides auxquels appartient la metformine peuvent être associés à des déficits et à des carences en vitamine B 12 (cobalamine) voire les générer, en particulier chez les patients diabétiques de type 2. Ces déficits pourraient entraîner une augmentation en Homocysteine, et de l'acide méthyl-malonique. Les carences en vitamine B 12 se manifestent avant tout par une asthénie et des manifestations neurologiques à type de polyneuropathies.

## OBJECTIFS

Les principaux objectifs de notre étude sont d'évaluer le statut vitaminique B12 sous metformine comparativement à un groupe témoin et évaluer la corrélation entre le statut vitaminique B12, avec les différents paramètres cliniques et métaboliques

## MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective comparative menée chez 185 patients diabétiques hospitalisés au service d'Endocrinologie – Diabétologie du CHU HASSAN de FES. On a identifié deux groupes : Un groupe sous metformine (135 patients) contre un groupe témoin (50 patients sans metformine).

## RESULTATS

Nos patients sont relativement jeunes avec un âge moyen de  $51,80 \pm 17,51$  ans, dans le premier groupe versus  $42,60 \pm 10,17$  ans dans le groupe témoin. Par ailleurs, on note une prédominance féminine dans les deux groupes. La durée moyenne d'évolution du diabète est de  $9,5 \pm 5,2$  ans chez les patients sous Metformine versus  $10,07 \pm 9,7$  ans chez l'autre groupe sans différence statistiquement significative. L'HbA1C moyenne est de  $11,52 \pm 2,2$  % dans le premier groupe versus  $9,71 \pm 2,05$  % dans le deuxième. La dose moyenne de Metformine dans le premier groupe est  $1660 \pm 446$  mg/j, le minimum étant 1000 mg/j et le maximum étant 2500 mg/j. Le taux moyen de la vitamine B12 des patients DT2 sans Metformine est de  $506,3 \pm 193,59$  pg/ml, le minimum étant de 179 pg/ml et le maximum étant de 1447 pg/ml. Alors qu'il de  $366,36 \pm 187,32$  pg/ml, chez les patients sous metformine (extrêmes : 107 et 750 pg/ml).avec un p statistiquement significatif ( $p < 0,0001$ ). Un seul patient de ce groupe sans metformine a une carence en vitamine B12, aucun patient n'a un taux de vitamine B12 compris entre 200 et 300 pg/ml et 49 patients ont un taux de vitamine B12 supérieure à 300 pg/ml.

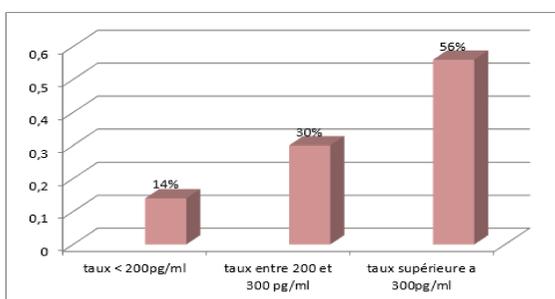


Figure: Répartition de la population selon le statut en vitamine B12

## DISCUSSION

Sur le plan épidémiologique, plusieurs travaux rapportent un lien entre une baisse de la vitamine B12 sérique, compatible avec une carence avérée sur le plan biologique (vitamine B12 sérique < 200 pg/mL [ou 150 pmol/L]) et la prise de metformine au long cours. Dans notre étude nous n'avons pas noté de corrélation positive entre le taux de vitamine B12 et la dose de metformine, ni avec la durée d'évolution du diabète [1,2].

Sur le plan physiopathologique, le principal mécanisme impliqué dans la genèse des déficits et carences en vitamine B12 liée à la prise de metformine semble être une maldigestion des cobalamines alimentaires. Néanmoins, il semble qu'en réalité une vraie malabsorption puisse également être incriminée, bien que plus rarement, dans la constitution de cette carence ; la metformine peut en effet provoquer des diarrhées [3].

selon les recommandations de l'ADA 2017 le dosage de la vitamine B12 chez les patients DT2 traités par metformine est recommandé et spécialement chez les patients DT2 qui présentent une anémie ou une neuropathie périphérique [4].

Pour certains auteurs, le diagnostic de déficit en vitamine B12 est peu probable lorsque le taux est > 300 pg/mL (> 221 pmol/L) et possible lorsque le taux se situe entre 200 et 300 pg/mL (entre 148 et 221 pmol/L) ; un taux < 200 pg/mL (< 148 pmol/L) est considéré comme un taux bas, compatible avec un déficit en vitamine B12. Les signes cliniques de la carence en vitamine B12 peuvent se voir chez des sujets ayant un taux de vitamine B12 dans l'intervalle de référence (> 156 pmol/L). En outre, les sujets ayant des concentrations normales de vitamine B12 peuvent avoir des concentrations élevées d'acide méthylmalonique et d'homocystéine, et des concentrations basses d'holotranscobalamine, traduisant un déficit en vitamine B12 intracellulaire, qui est la forme métaboliquement active. La baisse de la concentration sérique d'holotranscobalamine est le marqueur le plus précoce d'une carence et traduit l'épuisement des réserves en vitamine B12 dans l'organisme [5]. Le dosage de l'acide folique est souhaitable afin d'éliminer un déficit associé. Une concentration en folates sériques > 4 ng/mL permet d'exclure un déficit. Il n'y a pas de recommandations claires concernant la prise en charge du déficit en vitamine B12 induit par la metformine.

Plusieurs auteurs proposent l'arrêt de la metformine (remplacé par un autre antidiabétique) et l'administration de vitamine B12 orale ou injectable afin de normaliser les éventuelles anomalies hématologiques et prévenir la progression des symptômes cliniques, en particulier neuropsychiatriques. La voie parentérale est à privilégier en cas d'atteinte neurologique du fait du risque d'une irréversibilité des lésions. Une étude menée aux États-Unis entre 1999 et 2006 a montré que l'administration orale de vitamine B12 chez des patients sous metformine au long cours ne permettait pas de corriger les niveaux sériques de cette vitamine [6, 7].

## CONCLUSION

Nous confirmons à l'issue de notre travail que le risque de déficit en vitamine B12 (< 200 pg/ml) est plus important dans le groupe de patients diabétiques sous metformine que dans le groupe témoin (sans metformine). D'où la nécessité de l'élaboration d'une stratégie de prise en charge et de dépistage de ce déficit chez les diabétiques sous metformine.

## REFERENCES

- 1 - Andrès E, Noel E, Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 2251-2.
- 2 - Bauman WA, Shaw S, Javatileke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 1227-31.
- 3- Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, Hardie DG. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. *Diabetes* 2002;51: 2420-5
- 4- American diabetes association (ADA) STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES 2017. ISSN 0149-599
- 5- de Jager J, Kooy A, Leher P, Wulfelé MG, van der Kolk J, Bets D, Verburg J, Donker AJ, Stehouwer CD. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010 ; 340 : c2181.
- 6- Andrès E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2010 ; 11 : 249-56.
- 7-Mahajan R, Gupta K. Revisiting metformin: annual vitamin B12 supplementation may become mandatory with long term metformin use. *J Young Pharm* 2010 ; 2 (4) : 428-9.