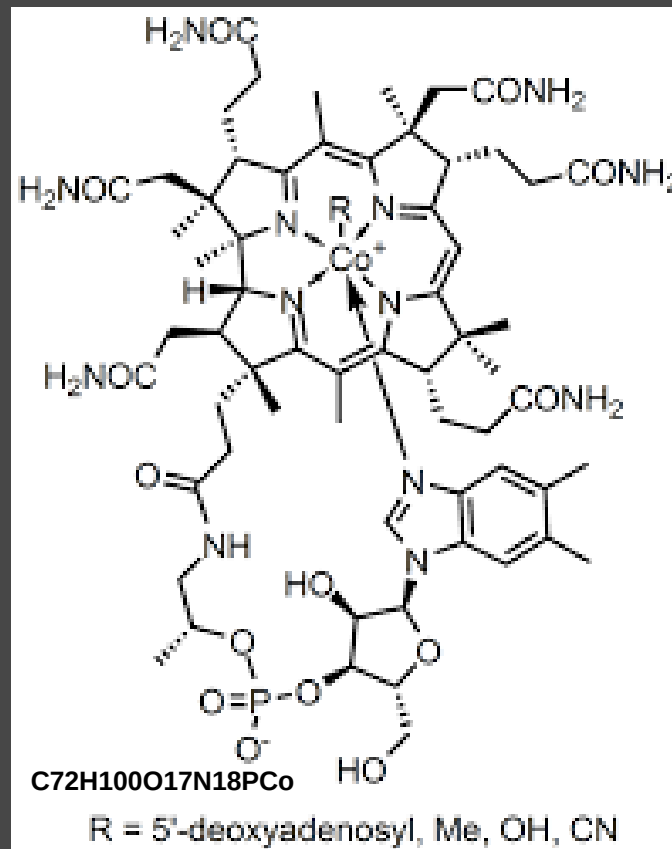


La vitamine B12 : ce que nous savons et ce qui reste à élucider...

Dr H. VALDES-SOCIN.

Chargé de Cours Adjoint. Université de Liège
Chef de Clinique, Endocrinologie. CHU de Liège



A misty landscape with karst mountains and a river. The mountains are reflected in the calm water. A small boat is visible on the river.

B12: Vignette Historique

B12: Physiologie et Pathologie

B12: Ce qui reste à élucider

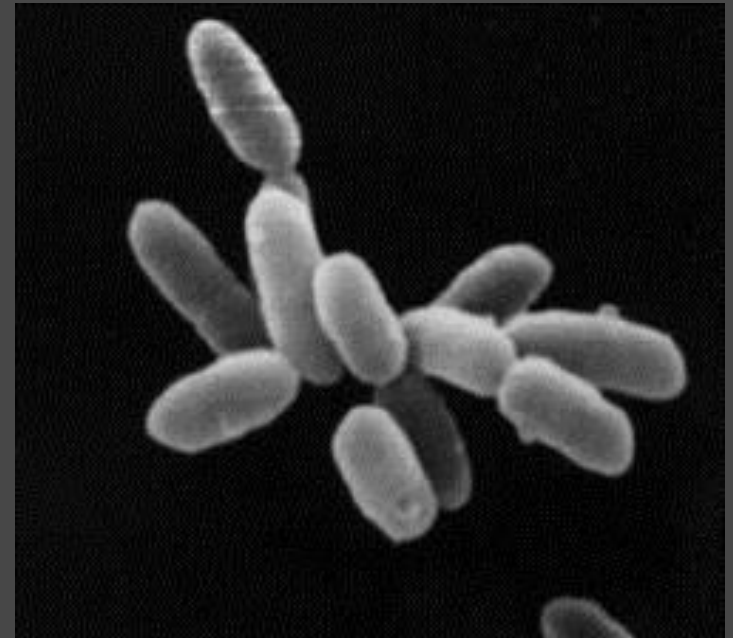
Une journée de 1000 km comence avec le premier pas . (Lao-Tzu老子)

Phylogénétique de la vitamine B12



Yellowstone Park, USA

Halobactérium sp souche NRC-1

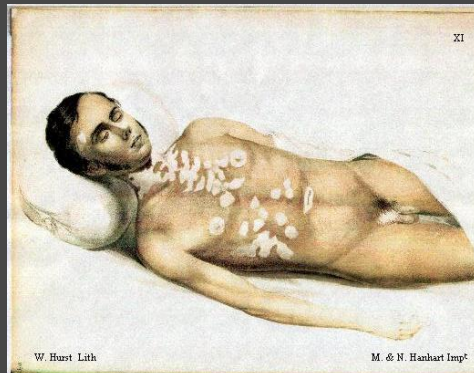
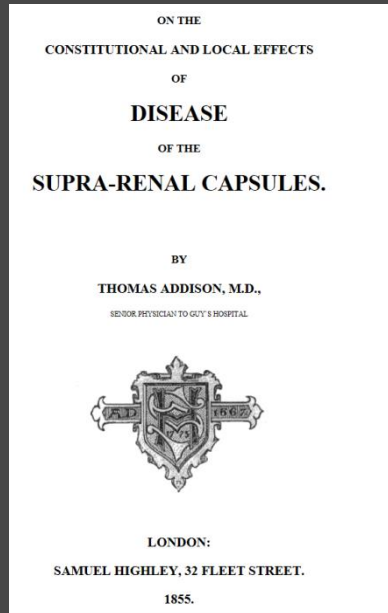


*archéobactéries méthanogènes,
archéobactéries halophiles,
archéobactéries thermophiles,
archéobactéries sulfo-dépendantes*

Vignette Historique



*Thomas Addison (1793-1860)
décrit une anémie pernicieuse
(fatale) 1849 Londres*



*Anton Biermer (1827-1892) .
Anémie décrite en 1872, Bavière*



1934-The Nobel Prize in Physiology or Medicine George H. Whipple, George R. Minot, William P. Murphy

❖ George H. Whipple George R. Minot William P. Murphy



“for their discoveries concerning liver therapy in cases of anaemia”



1957 - Nobel Prize in Chemistry Synthèse de la vitamine B12

- ❖ **Karl A. Folkers and Lord Alexander R. Todd**
- ❖ Chercheurs Américain et Anglais qui découvrent , isolent et nomment simultanément la cobalamine, ou vitamine B12 en 1948.



The Nobel Prize in Chemistry 1957 was awarded to Lord Todd "for his work on nucleotides and nucleotide co-enzymes".



1964-Nobel Prize in Chemistry

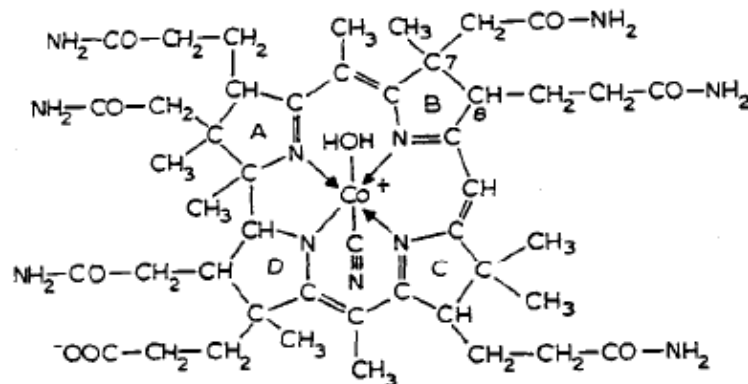
CRISTALLOGRAPHIE DE LA VIT B12

- ❖ **Prix Nobel 1964** : "for her determinations by X-ray techniques of the structures of important biochemical



The Nobel Prize in Chemistry 1964
Dorothy Crowfoot Hodgkin

X-RAY ANALYSIS OF COMPLICATED MOLECULES



Formula I.

(1910-1994)



1965-The Nobel Prize in Chemistry

Robert B. Woodward



(1917-1979)

Prize motivation: "for his outstanding achievements in the art of organic synthesis"

En 1973, avec une équipe d'une centaine de personnes, il publie et reproduit la synthèse organique de la vit B12

Test de Schilling pour la malabsorption de B12



Robert Frederick Schilling
(1919 -2014)

Le test utilise B12 marquée avec Cobalte, mesurée dans les urines

Le test de Schilling permet de confirmer une malabsorption sur anémie pernicieuse par manque de facteur intrinsèque.

Stage 1: vitamin B12 orale + intramuscular vitamin B12

Stage 2: vitamin B12 + intrinsic factor

Stage 3: vitamin B12 et antibiotiques

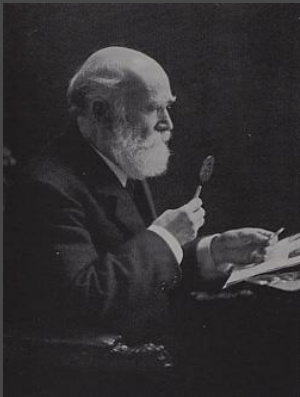
Stage 4: vitamin B12 + enzymes pancreatiques

Stage 5: stage 1 and stage 2 combinés

B12: La Contribution des Maladies Rares



Prof Armas Ralph Gustaf
Gräsbeck (1930 - 2016)



Gustave Leber
(1840-1917)

La maladie de Imerslund-Grasbeck :

Dr Olga Imerslund (1907 –1987): Pédiatre norvégienne

Prof Ralph Grasbeck: Médecin et biologiste finnois. Purification and isolation of **intrinsic factor** from gastric juice (1965) and the description of R-protein (today called **haptocorrin**)

Maladie autosomique récessive, 1:200,000 naissances (Pays nordiques).

- Atteinte neurologique, hématologique et rénale (protéinurie)
- Récepteur du complex B12-intrinsic factor x dans l' enterocyte iléal
- Mutation dans un ou deux genes: **cubilin** (CUBN) , chromosome 10 ou **amniotranscobalamin** (AMN) , chromosome 14.

Neuropathie héréditaire de Leber ou amaurose de Leber :

- transmission maternelle et l'atteinte préférentielle des garçons
- mutations de l'ADN mitochondrial maternel
- Atrophie optique, troubles de la conduction cardiaque
- Anomalie fonctionnelle de sous-unités des complexes I et III de la chaîne respiratoire cellulaire

CYANOCOBALAMINE toxique chez ces patients car haut niveaux de cyanides et fixation cytochrome oxydase a3 mitochondriale !!!!!

Gräsbeck R et al. Selective vitamin B12 malabsorption and proteinuria in young people. A syndrome. Acta Med Scand. 1960;167:289–296.

Imerslund O. Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. Acta Paediatr Scand. 1960. pp. 1–115

Wilson J, Linnell JC, Matthews DM Plasma-cobalamins in neuro-ophthalmological diseases Lancet. 1971 Feb 6;1(7693):259-61

Vitamine B12: composition chimique

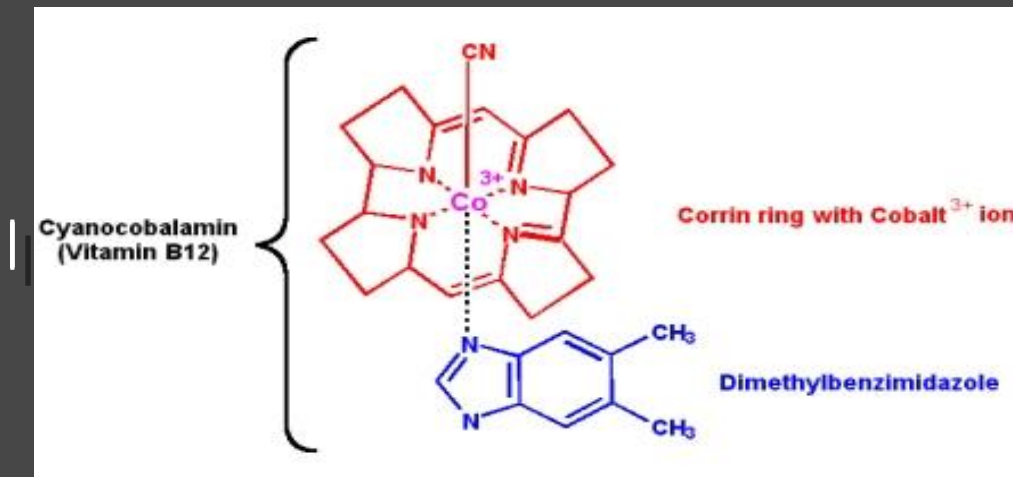
❖ Cobalamines: composés contenant un anneau de corrine avec un atome de cobalt central.

❖ 4 Cobalamines

☛ **Methylcobalamine** et **5-déoxyadénosyl-cobalamine** sont les formes utilisées dans le métabolisme humain.

☛ **Hydroxocobalamine**: produite par les bactéries et présente dans les aliments.

☛ **Cyanocobalamine** est habituellement utilisée dans les compléments vitaminés. Convertie en méthylcobalamine dans le corps humain.





B12: Vignette historique

B12: Physiologie et pathologie

B12: Ce que nous ne savons pas

*Si tu donnes un poisson à un homme, tu le nourriras un jour.
Si tu lui apprends à pêcher, il sera capable de se nourrir toute sa vie . (Lao-tzu 老子)*

Sources de Vitamine B12



*l'apport quotidien de B12 : 5 et 7 μg , pour une dose adulte recommandée de 2.4 $\mu\text{g}/\text{j}$
réserves de B12: 2 et 5 mg : ceci correspond à environ à 1000 jours d'apport*

Delannoy, Vranken, Cavalier, Valdes-Socin Tempo Medical 2019 (in press)

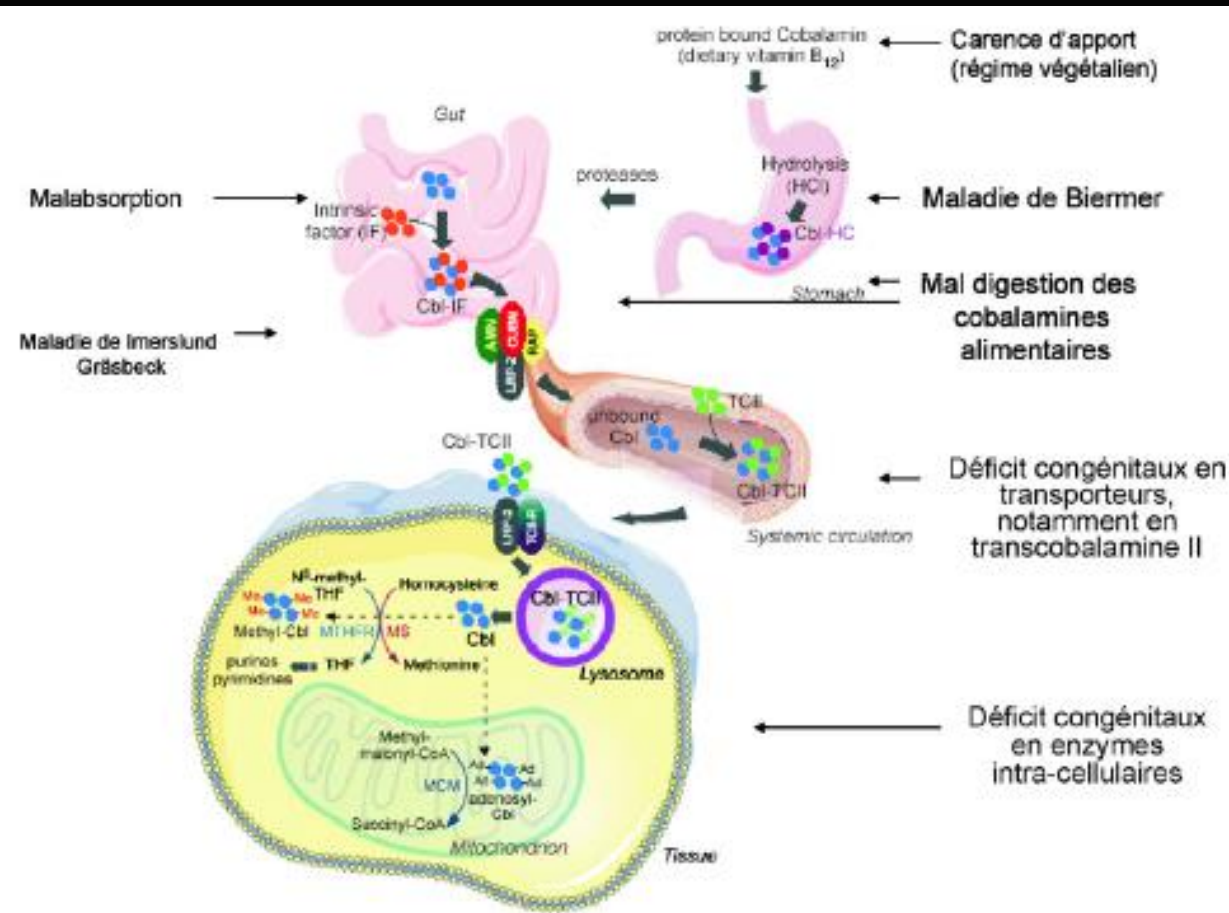
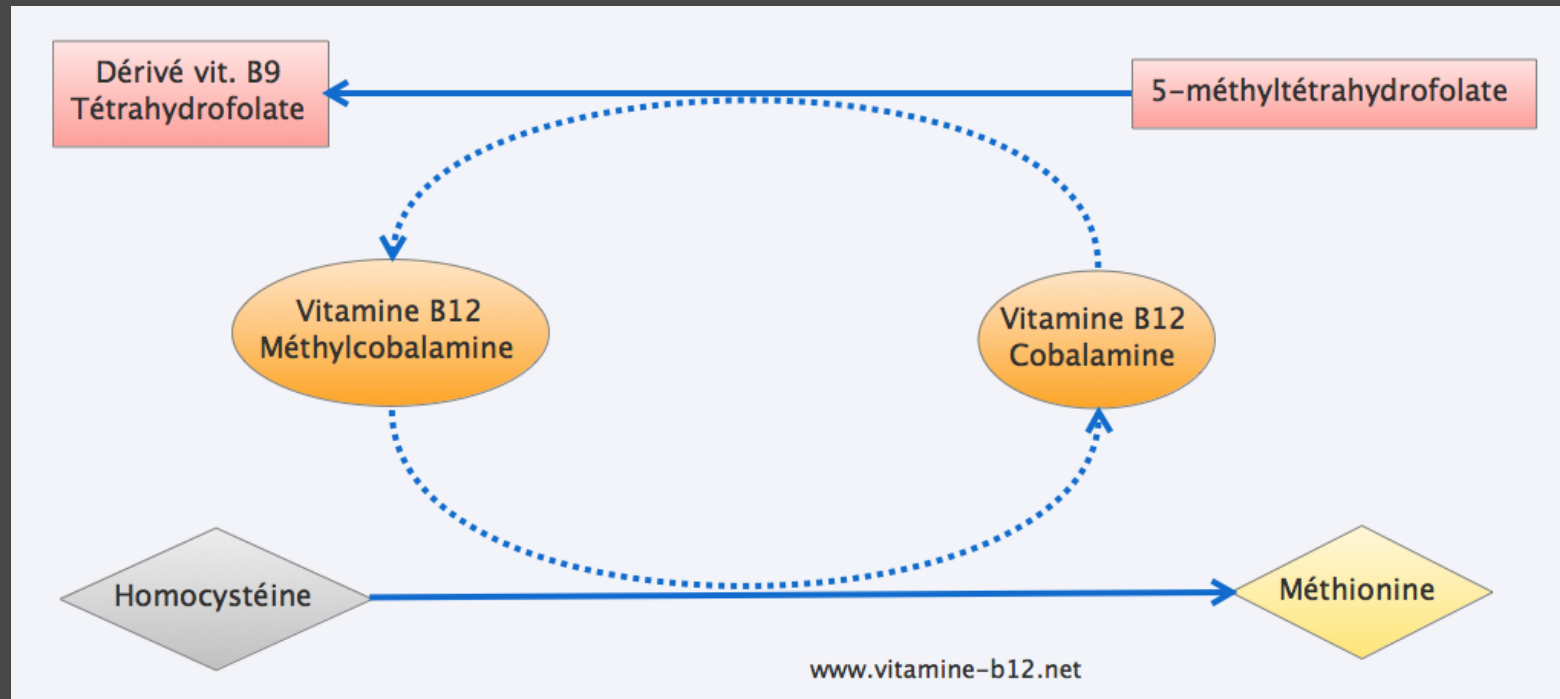


Fig. 1. Étapes du métabolisme de la vitamine B12 et étiologies correspondantes.
Steps of cobalamin metabolism and etiologies of cobalamin deficiency.

Anomalies B12 congénitales

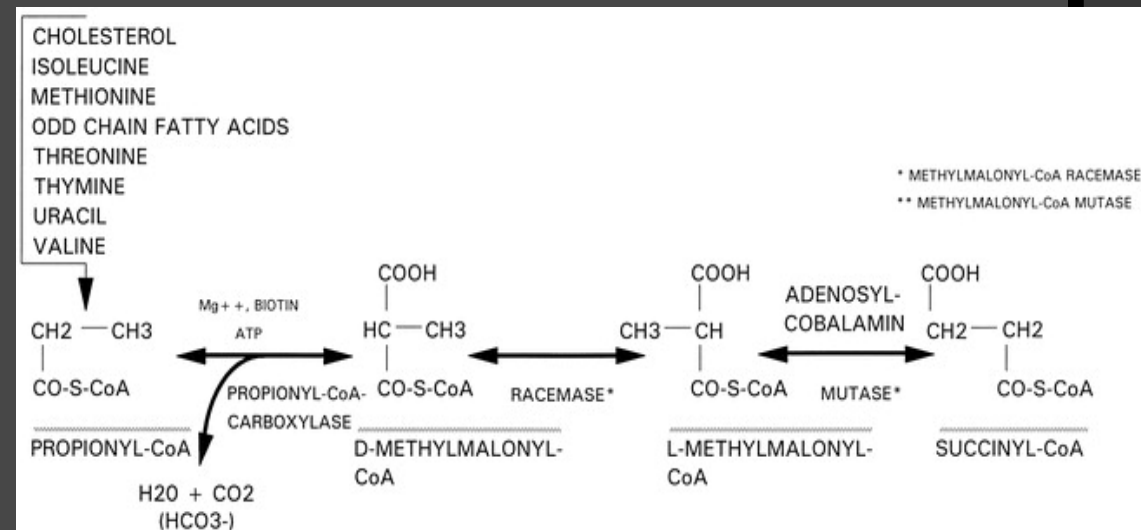
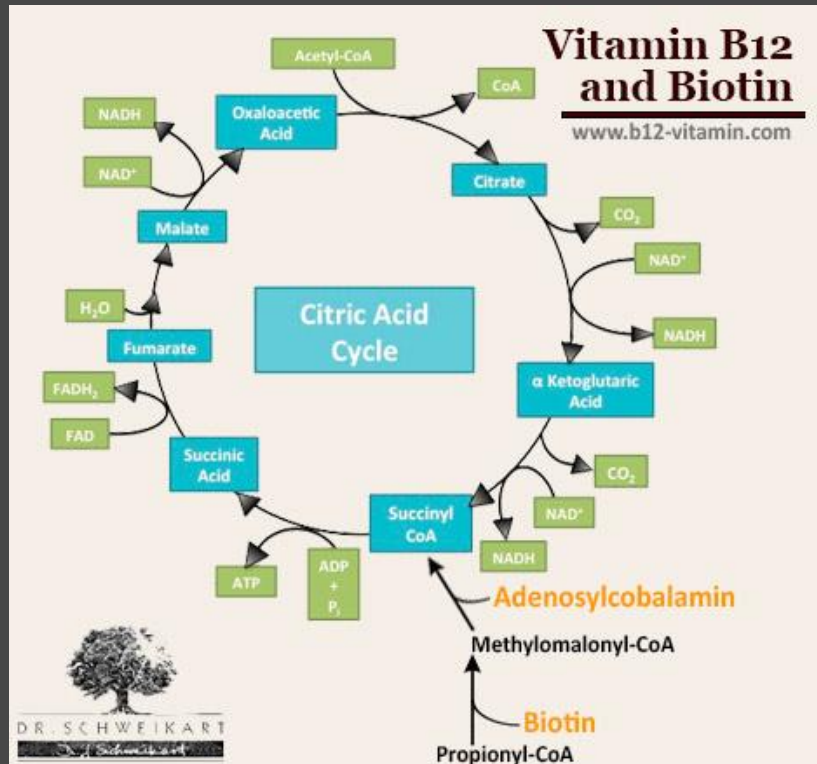
- Déficit congénital Facteur Intrinsèque (GIF gene) (100 cas)
- CUBAM: CUBN gene for cubilin, the AMN gène (250 cas)
- Congenital deficiency of TC (50 cas)
- methylmalonic acidurie (150 cas?)

Le Duo Vitamine B12-B9 (ac folique)



Corollaire: un déficit en B12 peut paradoxalement déterminer une carence en B9 avec un niveau suffisant de B9 (ac folique)

Le Duo Vitamine B12-B8 (Biotine)



Corollaire: un déficit en Biotine peut paradoxalement déterminer une carence en B12 avec un niveau suffisant de B12, mais pas utilisable

Stadtman ER, Overath P, Eggerer H, Lynen F (1960) The role of biotin and vitamin B12 coenzyme in propionate metabolism. Biochem Biophys Res Commun 2:1-7

Le Duo Vitamine B12-Calcium

L'absorption orale de vitamine B12 orale via l'action du Facteur Intrinsèque, nécessite la présence de Calcium.

En absence de Calcium, l'assimilation de la vitamine B12 est réduite:

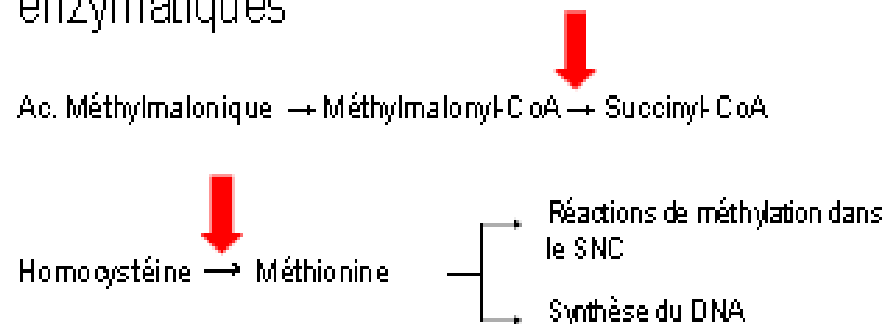
- probabilité de carence fonctionnelle en B12*
- mécanisme évoqué pour la Metformine et le déficit en B12*

Bauman WA, et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. Diabetes Care. 2000 Sep;23(9):1227-31.

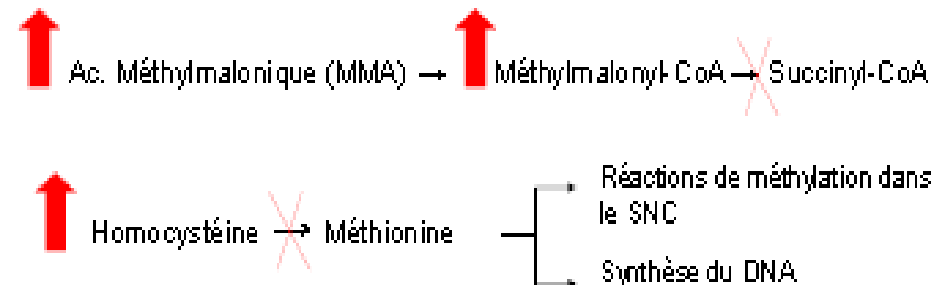
Absorption et métabolisme de la vit B12

A quoi ça sert?

- La vit B12 intervient dans deux réactions enzymatiques



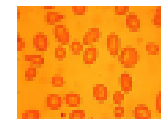
En cas de déficit en Vit B12



Résultats:

- Défaut de synthèse du DNA

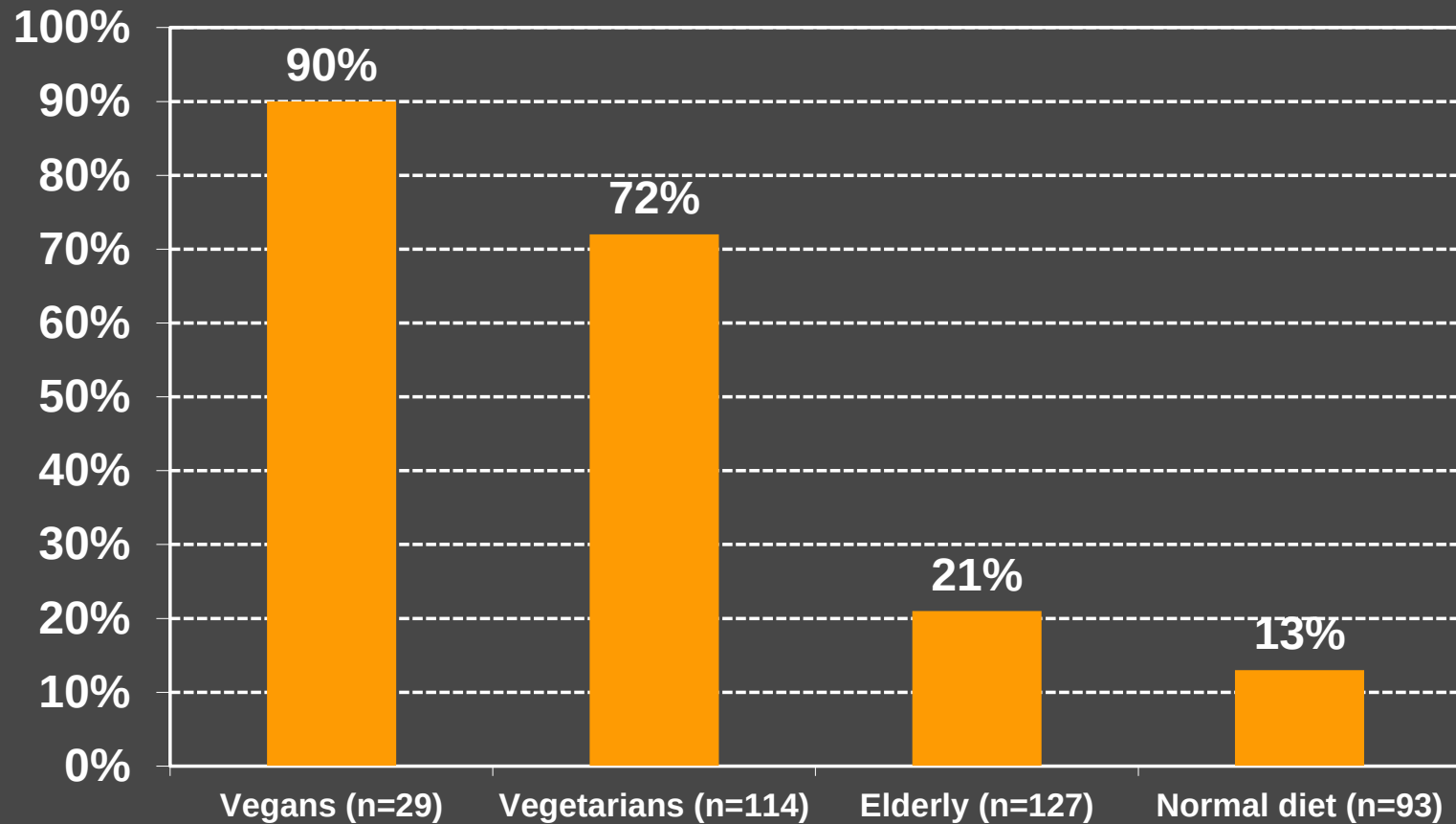
- Défaut de formation de la myéline





Ce que j'entends, j'oublie. Ce que je vois je me rappelle. Ce que je fais, j'apprends
(Confucius 孔夫子)

Déficit B12 Active: incidence



Obeid R, et al Clin Chem 2002;48:2064-5.

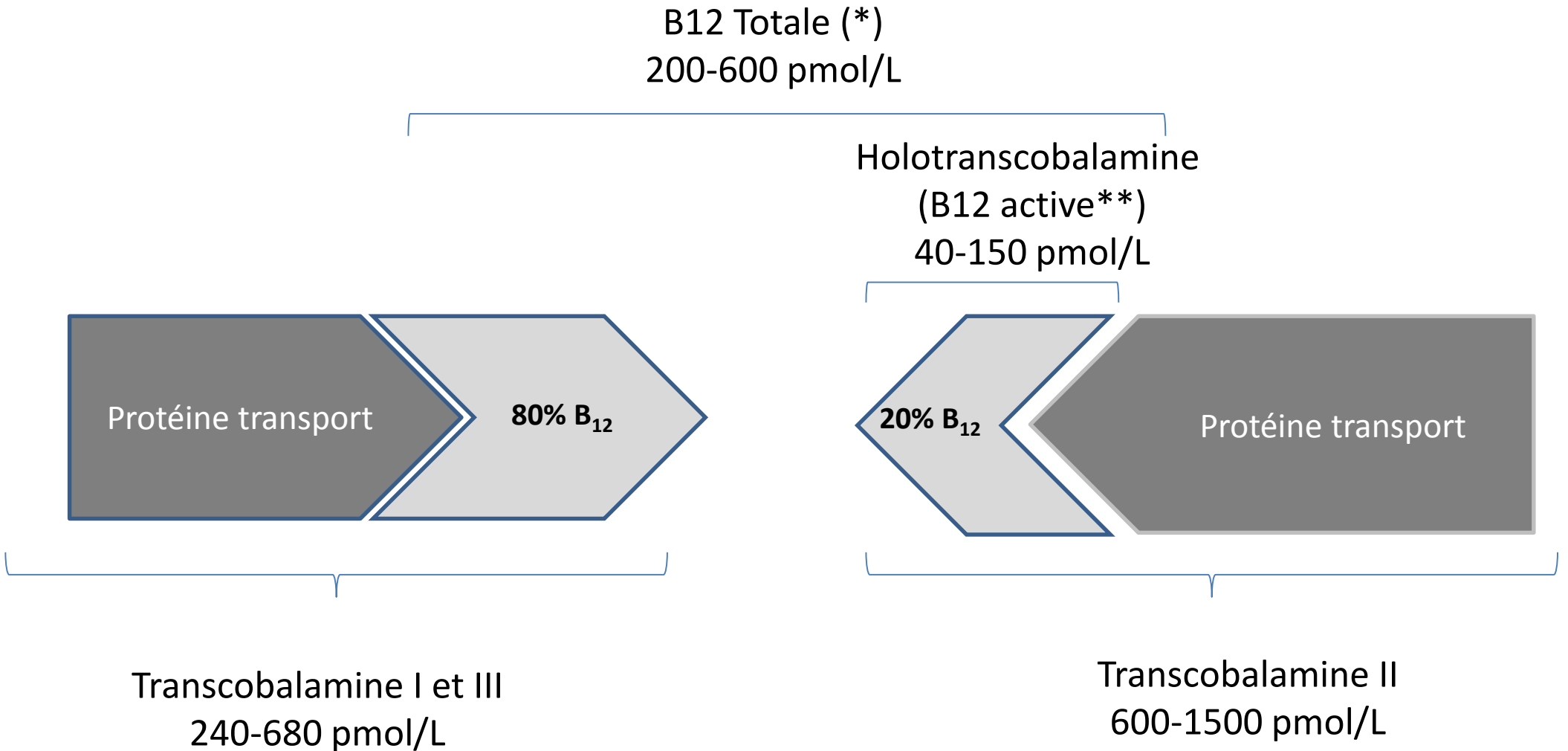
Herrmann W et al Clin Chem Lab Med 2003;41: 1478-88.

Herrmann W et al Am J Clin Nutr 2003;78:131-67

Swisswanto et al Nutr Health Aging. 2015

■ %Abnormal HoloTC

Figure 1: COBALAMINE ET SES PROTEINES TRANSPORTEUSES



Manifestations cliniques du déficit en B12

- Cutanée

- ☞ Vitiligo

- Gastrointestinale

- ☞ Glossite

- ☞ Jaunisse

- Hématologique

- ☞ Anémie (macrocytaire, mégaloblastique)

- ☞ Thrombocytopénie

- *Neuropsychiatriques*

- Troubles cognitifs

- Troubles équilibre

- Neuropathie périphérique

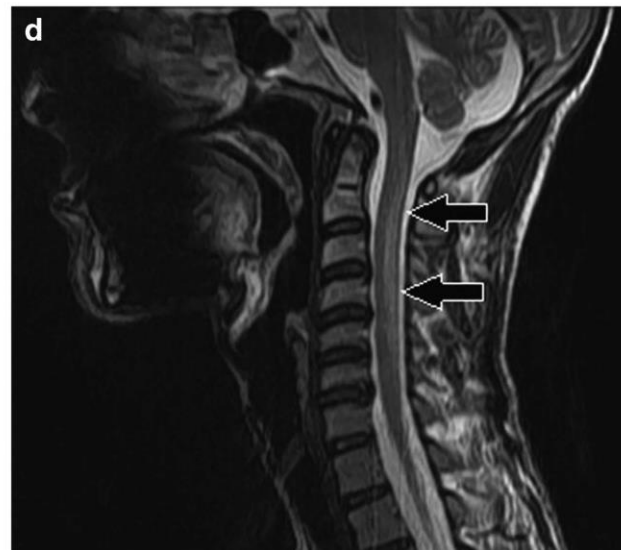
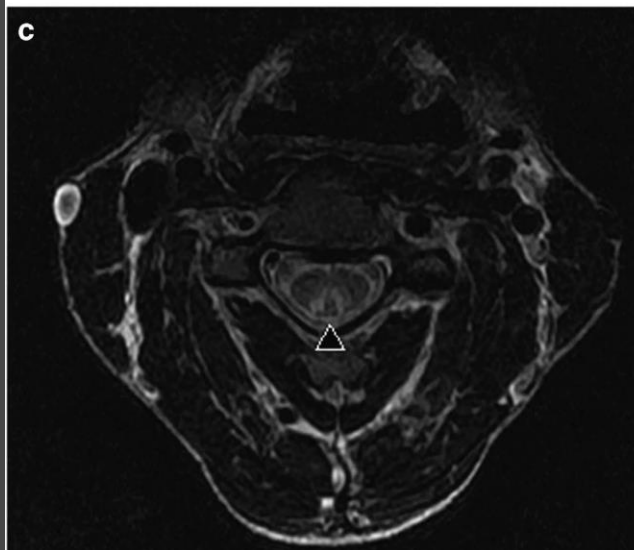
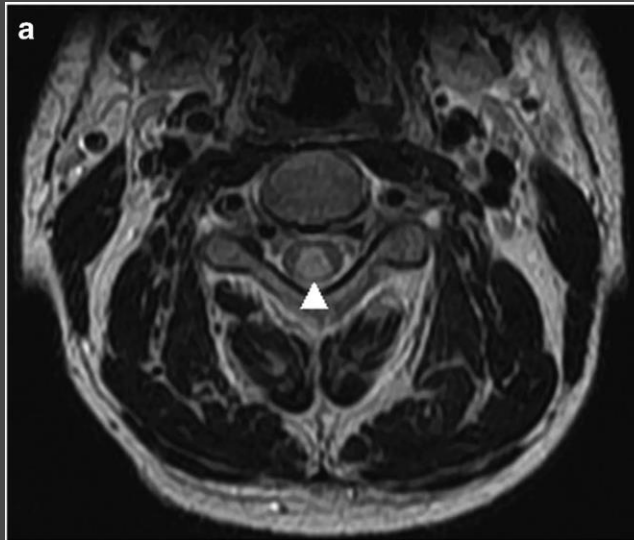
- Asthénie

Examen Clinique

- ❖ Dysautonomie
 - ❖ Troubles neuro sphinctériens
 - ❖ Hypotension orthostatique
- ❖ Neuropathie périphérique
 - ❖ Ataxie proprioceptive
 - ❖ Apalesthésie
- ❖ Syndromes démentiels
- ❖ Glossite de Hunter



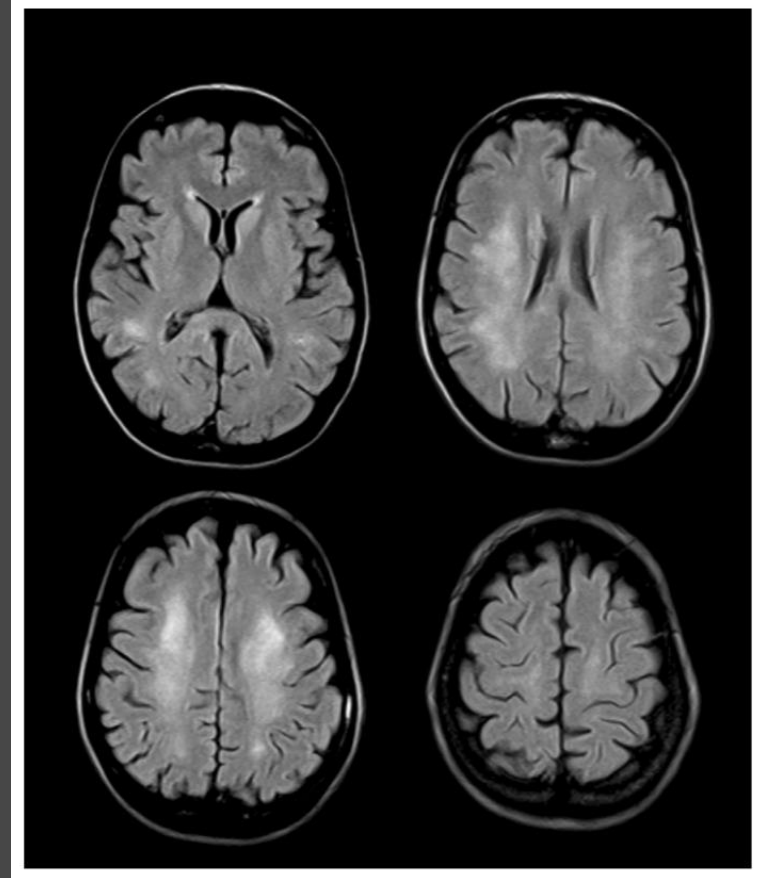
B12 et myélopathie



B12 , cerveau et moelle osseuse



*Neutrophile hypersegmenté
Delannoy et al.
Tempo Médical 2019 (in press)*



*Coral M. Stredny et al
Nutrients. 2013 Nov 15;5(11):4521-39*

Facteurs de risque de carence en vitamine B12

- Déficit alimentaire

- Ethylisme
- Sujet âgé
- Végétariens

- Médicaments

- Antiacide anti H2
- IPP
- **Metformine**
- Protoxide d'azote (anesthésie)
- Piège ac Folique

- Diminution de l'absorption

- ⤵ Maladie de Crohn
- ⤵ Chirurgie de l'intestin, **bypass**
- ⤵ Infection de l'intestin (dysbactériose, Giardiose, parasites)

- Diminution du transport actif

- ⤵ Gastrite atrophique
- ⤵ Anémie de Biermer
- ⤵ Imerslund-Grasbeck

Les patients à risque pour un déficit B12 :

Personnes âgées, grossesse, végétariens / végétaliens, maladies intestinales

Facteurs de risque de carence en vitamine B12 (II)

❖ Anomalies Génétiques:

- ❖ Déficit facteur intrinsèque congénitale avec muqueuse N
- ❖ Déficit Transcobalamine II
 - ☞ néonatale
- ❖ Imerslund-Grasbeck :
 - ☞ déficit en cubiline/amnionless dans l'entérocyte
 - ☞ Protéinurie tubulaire

❖ Supplémentation

- ☞ Tribvit
- ☞ Befact Forte
- ☞ Pure B 1mg (transmuqueuse)
- ☞ Neurobion 1 mg (PO-IM)
- ☞ Sterop B12 1 mg (PO-IM)

*Apports recommandés B12:
2.4 µg/J*

B12: Les défis pour le clinicien

- ❖ La malabsorption de B12
- ❖ La iatrogénie et la B12
- ❖ L'excès de B12, mais non...
- ❖ Traitement par B12: le mauvais choix



Cas Clinique

- ❖ *Femme de 75 ans, 80kg, fatigue, asthénie, pâleur cutanée, voix rauque, frilosité, constipation.*

Biologie

- ❖ *Hb: 10.5 g/L, Hématocrite: 31%; VCM: 100 μ 3*
- ❖ *Cholestérol 3g/L, TG=2g/L*
- ❖ *Quel Bilan ?*



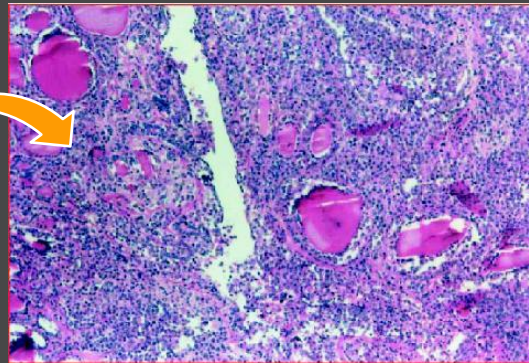
EXPLORATIONS complémentaires

❖ Diagnostic Thyroïdien

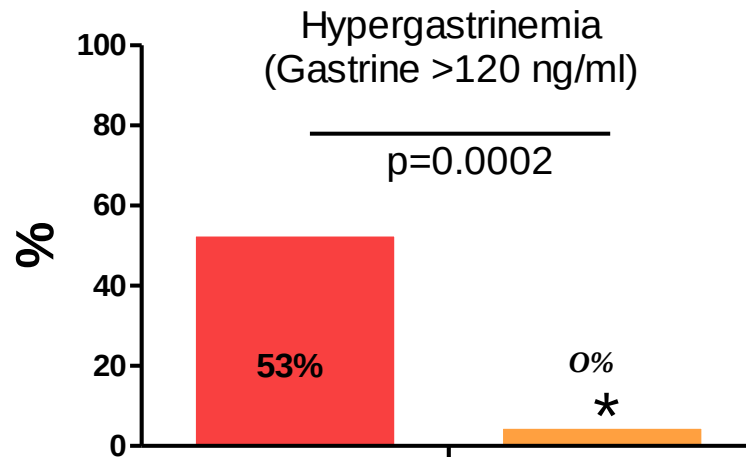
- ☹ TSH= 50 UI/ml (0.5-4 mUI/L)
- ☹ FT4= 7 ng/ml (10-17)
- ☹ ATPO= 600 UI/L (<30)

❖ Diagnostic d'Anémie

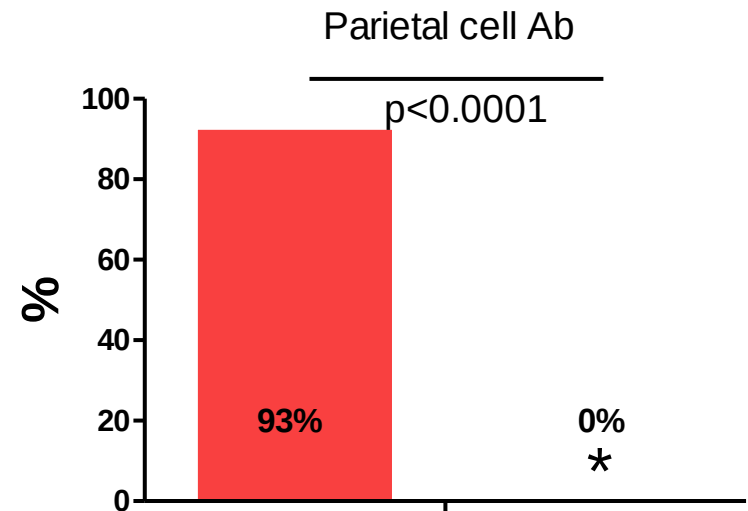
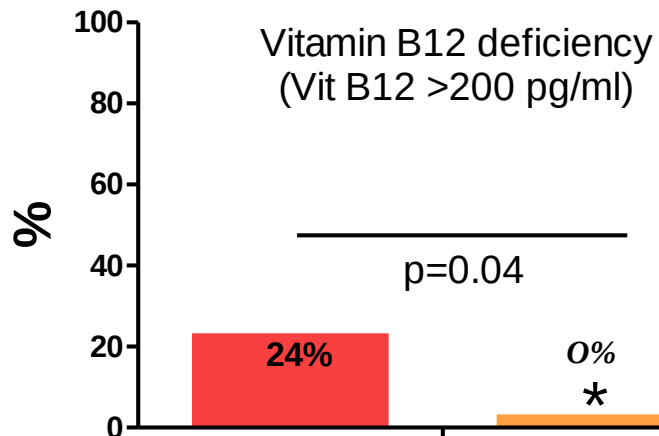
- Réticulocytes = 2.2%
- Ferritine = 50 ng/%
- Vit B12 = 80 ng/ml (>200)
- Gastrine = 700 ng/ml(<60)
- Anti MG = 1/1200, anti FI+



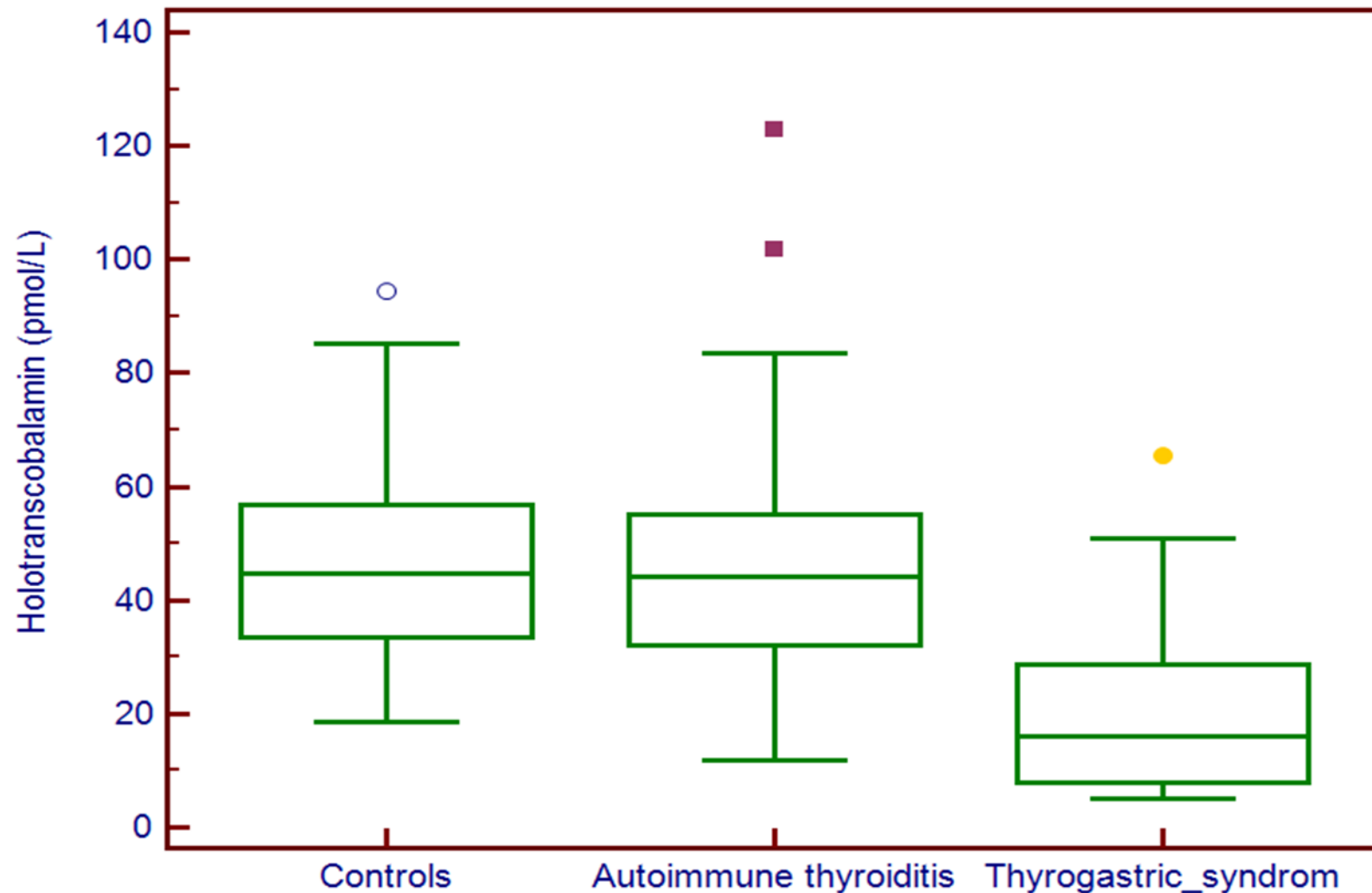
Syndrome Thyro Gastrique auto-immun



- Positive gastric autoimmunity (N= 56)
- Negative gastric autoimmunity (N= 45 controls)



Holotranscobalamine dans le syndrome thyrogastrique



Dosage des métabolites

	Déficit en vitamine B12	Déficit en ac. folique
MMA	augmenté	normal
Homocysteine	augmenté	augmenté
Sensibilité	94%	86%
Spécificité	99%	99%

Savage et al, Am J Med 1994

Metformine et B12 : Etude CHU de Liège

- ❖ Prevalence of vitamin B12 deficiency 106 T2DM patients treated by Metformin-425 to 3400mg/day (1 to 21 years). Antacids were present in 29/106 patients
- ❖ Blood samples analyzed for:
 - ☞ total VB12, HTc and Hcy on Abbott Architect.
 - ☞ MMA was measured with a LCMS/MS method with the Chromsystems kit.
- ❖ VB12 deficiency
 - ☞ total VB12 < 200 ng/L,
 - ☞ HoloTc < 35 pmol/L,
 - ☞ Hcy > 15 µmol/L
 - ☞ and MMA >300 nmol/L.

Metformine et B12: Résultats (1)

- ❖ .
- ❖ 106 T2DM patients treated with Metformin
- ❖ Mean age: 60.9 years (range: 36 to 90)
- ❖ Some **17%** patients (18/106) deficient with total B12 assay
- ❖ But only
 - ☹ **8.5%** patients (9/106) deficient with HTc,
 - ☹ **27%** patients (29/106) with high Homocysteine
 - ☹ **21.6%** with high Methyl Malonic Acid
- ❖ Mean HTc in patients with B12<200 ng/L was 46.0±15.5 pmol/L

Metformine et B12: Résultats (2)

- ❖ 106 T2DM patients treated with Metformin
- ❖ 5 /34 patients with macrocytosis among 34 patients with low total B12 (<230)
- ❖ Neuropathy not studied!

Metformine et B12: Mécanismes/Solutions ?



MECHANISMES

1-A metformin-induced decrease in gastric acid secretion promotes bacterial overgrowth

PRACTICAL POINTERS

Metformin With Either Histamine H2-Receptor Antagonists or Proton Pump Inhibitors: A Polypharmacy Recipe for Neuropathy via Vitamin B₁₂ Depletion

Matthew J. Zdilla



3- Decreased intestinal absorption resulting from metformin's antagonism of the calcium-dependent B12-intrinsic factor cell surface receptors in the ileum (*Bauman et al. Diabetes Care 2000*)

Oral administration of the antibiotic doxycycline (100 mg daily for 8 days) (*Caspary et al. Diabetologia 1977*)

Oral calcium supplementation (1.2g Ca / 1 mois) (*Bauman et al Diabetes Care 2000*)

B12 – Un Antidote

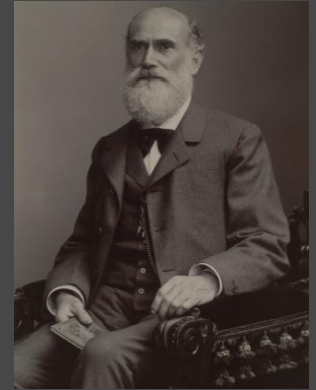
❖ Cyanocobalamine:

- ⌚ Contre-indiquée dans la neuropathie de Leber (1840-1917) car libération de cyanure pendant le métabolisme de cyanocobalamine. C'est possible la hydroxocobalamine
- ⌚ L'amaurose congénitale de Leber est aggravée par l'intoxication au cyanure qui interrompt la chaîne d'électrons mitochondriale

Corollaire:

L'administration d'hydroxocobalamine est indiquée en cas d'intoxication par du cyanure (amandes, tabac, etc) ou des substances cyanogènes

- ⌚ Dans les cas d'intoxication au cyanure : la dose d'hydroxocobalamine sera portée à 5 g toutes les 15 minutes à 2 heures par voie intraveineuse.
- ⌚ L'hydroxocobalamine forme alors de la cyanocobalamine avec l'ion cyanure. En fonction de la sévérité de l'intoxication et de la réponse clinique, une deuxième dose peut être administrée. **Urines et muqueuse rouges !**



Gustave Leber (1840-1917)



B12 élevée, mais non !

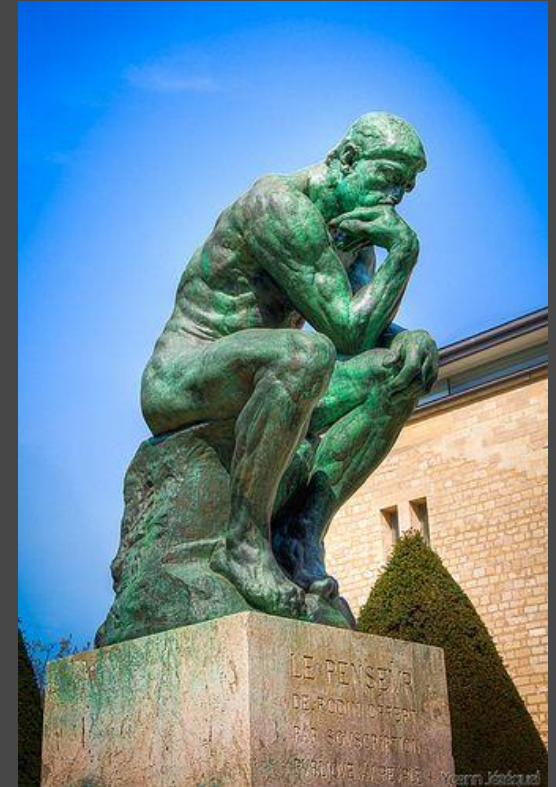
- ❖ Femme âgée de 51 ans, qui consulte pour asthénie et douleurs articulaires.
- ❖ B12 (> 2000 ng/L) mesurés avec Roche Modular, Abbott architect B12 « total » et DXI Beckman (> 1500 ng/l), sans aucun supplément de B12.
- ❖ Recherche d'anticorps Hétérophiles, anti-RF, **anticorps** anti-FI et anti-ACCP n'est pas contributive.
- ❖ Recherche de complexes (IGM) - IgG - B12, de 40 % des précipitations de PEG (d'après Remacha et al.)
- ❖ La B12 mesurée sur surnageant diminué, passant de " > 2000 " à 363 ng/L !
- ❖ **La Chromatographie d'exclusion** confirme la présence de « complexes B12-anticorps. ». (Luyckx et al 2013)



*Je n'essaye pas de connaître les réponses,
j'essaye de comprendre les questions. (Confucius 孔夫子)*

Déficit en Vitamine B12 : Comment est-il défini?

- Vitamin B12 totale < 170 – 250 pg/mL
- Mais la vit B12 totale ne reflète pas correctement les concentrations intracellulaires!



Le penseur
Auguste Rodin (1840-1917)

Quelle Stratégie pour B12?

- ❖ World Health Organization (WHO)
 - ☉ vitamin B12 status chez les adultes est défini par le taux sérique avec comme cut-offs :
 - ☉ >221 pmol/L = vitamine B12 adéquate”;
 - ☉ Entre 148 and 221 pmol/L= “B12 abaissée,”
 - ☉ Moins que 148 pmol/L = “B12 déficience.
- ❖ B12 totale sérique n'est pas suffisante pour un diagnostic certain de vitamine B12 déficience (Fedosov, 2013; Palacios et al., 2013; Remacha et al., 2014; Fedosov et al., 2015).
- ❖ Algorithms qui combinent au moins 2 biomarqueurs, avantages et désavantages (Palacios et al., 2013; Remacha et al., 2014).

Défis pour le diagnostic du déficit en B12

- ❖ Subclinical B12 deficiency is asymptomatic
 - ☉ A study with a population of asymptomatic B12-deficient elderly Chileans showed that patients displayed improved function of myelinated peripheral nerves after vitamin B12 treatment and a positive association with folate status (Brito et al., 2016).
- ❖ Functional B12 deficiency: serum markers vs. cellular concentration cellulaire
 - ☉ Manque de correlation concentrations sériques et cellulaires de B12 (*Carmel, 2000; Solomon, 2005; Devalia et al., 2014; Lysne et al., 2016*)
 - ☉ Les études fonctionnelles incluent: incorporation cellulaire de [14C]-propionate or [14C]-N5-methyl-tetrahydrofolate , to assess the activities of MCM and MS, respectively, et biosynthese de MeCbl and AdoCbl upon metabolic labeling with holo-TC made from apo-TC and commercially available [57Co]-vitamin B12 (*Watkins and Rosenblatt, 2013*)

Vitamine B12 et Metformine

- ❖ Series of 106 diabetic patients treated with metformin.
- ❖ Antacids were present in 29/106 patients
- ❖ Metformin dose ranged from 425 to 3400mg/day (from 1 to 21 years)
- ❖ A total of 18/106 patients (17%) deficient with total B12
- ❖ 29/106 (27%) with Hcy and 21.6% with MMA
- ❖ 9/106 patients (8.5%) with HTc,
- ❖ **Conclusions:**
- ❖ HTC seems more specific than total B12 to assess vitamin B12 deficiency.
- ❖ Antacids seem to have an impact of vitamin B12 absorption.

Vitamine B12 et Metformine

- ❖ Series of 106 diabetic patients treated with metformin.
- ❖ Antacids were present in 29/106 patients
- ❖ Metformin dose ranged from 425 to 3400mg/day (from 1 to 21 years)
- ❖ A total of 18/106 patients (17%) deficient with total B12
- ❖ 29/106 (27%) with Hcy and 21.6% with MMA
- ❖ 9/106 patients (8.5%) with HTc,
- ❖ **Conclusions:**
- ❖ HTC seems more specific than total B12 to assess vitamin B12 deficiency.
- ❖ Antacids seem to have an impact of vitamin B12 absorption.

Que faire si B12 basse?

- ❖ Anamnèse alimentaire et médicaments (IPP, metformine, etc)
- ❖ Examen neurologique avec diapason, bouche et muqueuses
- ❖ Caractériser une éventuelle anémie (VCM, réticulocytes, ac folique, bilan hépatique)
- ❖ Rechercher une malabsorption (anti MG, anti FI, sérologie Helicobacter pylori, gastrine)
- ❖ Gastroskopie + biopsies étagées pour confirmation de Biermer

La sensibilité proprioceptive

✚ La pallesthésie est l'étude de la perception du diapason appliqué sur des surfaces osseuses.



Quel traitement pour le déficit en B12?

- ❖ En Belgique, une dose initiale de 1 mg d'hydroxycobalamine ou de cyanocobalamine par voie intramusculaire tous les 2 à 3 jours jusqu'à un total de 6 mg. La dose d'entretien est de 1 mg par voie intramusculaire tous les 2 mois (cyanocobalamine) ou tous les 3 mois (hydroxycobalamine). Dépendant des étiologies de la carence en B12, le traitement devra être proposé à vie.
- ❖ Par voie orale (cyanocobalamine) amélioration significative du taux sanguin de vitamine B12 et des paramètres hématologiques (réticulocytose à 7 jours, normalisation du MCV et de l'anémie ensuite) de manière comparable à la voie intramusculaire. Les lésions muqueuses régressent totalement en 2 à 7 jours
- ❖ L'efficacité de la voie orale est basée sur un mécanisme d'absorption passive de la vitamine B12 libre (ou cristalline), ne requérant pas de facteur intrinsèque, nécessitant de fortes doses de vitamine B12 (dose journalière supérieure à 500 µg/jour).

Quelle B12 choisir?

❖ Supplémentation

☞ Tribvit (PO) cyanocobalamine	comp x60	=16,95 euro
☞ Befact Forte (PO) cyanocobalamine	comp x 60	=18,56 euro
☞ Neurobion 1 mg (PO-IM) cyanocobalamine	amp x 6	= 9,78 euro
☞ Pure B 1mg (sublinguale) méthylcobalamine	comp x 60	=15,37 euro
☞ Sterop B12 1 mg (PO-IM) hydroxocobalamine	3 x10 mg /2ml	= 10,25 euro

Andres & al QJM. 2013

The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice.

Que faire si B12 très élevée?

- ❖ Anamnèse vis-à-vis des suppléments alimentaires
- ❖ Contacter le labo pour éventuelles interférences : IgG
- ❖ Fonction rénale
- ❖ Bilan hépatique
 - ☞ Hépatopathie chronique-cirrhose
 - ☞ Hépatite/ Métastases hépatiques
- ❖ Bilan hématologique
- ❖ Rechercher des néoplasies solides ou hématologiques

B12: Vignette historique

B12: Physiologie ➔

B12: Ce qui reste à élucider



*Purmamarca. Montagne des 7 couleurs (Patrimoine de l'Humanité)
Argentine*

Vitamine B12 & Santé

- ❖ Maladie Cardiovasculaire, neurovasculaire et Diabète
- ❖ Anomalies du Tube neural
- ❖ Comment évaluer la suffisance en B12?



Keukenof, Pays Bas

Vit B12, maladie cardiovasculaire, cérébro-vasculaire et diabète

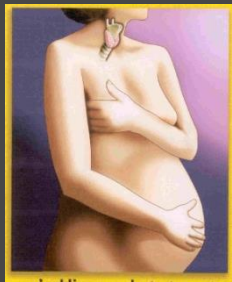
❖ Révision de la littérature:

- ☞ 7 études et incluant quelques 4000 patients,
- ☞ Effets potentiels des taux de vitamine B12 sur le risque cardiovasculaire et le risque de survenue de diabète.
- ☞ Une seule de ces études rapporte des taux abaissés de vitamine B12 et les relie au risque d'accident cérébro-vasculaire ischémique.
- ☞ Les auteurs de cette révision concluent à un manque de données sur le rôle protecteur de la vitamine B12 sur le risque cardiovasculaire ou sur le développement du diabète.

Rafnsson & al. Eur J Nutr 2011.

B12 et tube neural

- ❖ La supplémentation avec acide folique en pré-conceptionnel et au cours de la gestation a réduit de 50-70% les malformations du tube neural (OMS)
- ❖ Vit B12 (2.6µg/J) +Ac Folique?
 - ☞ Les grossesses avec vit B(12) <250 ng/L associées avec un risque de MTN.



Molloy & al Pediatrics 2009

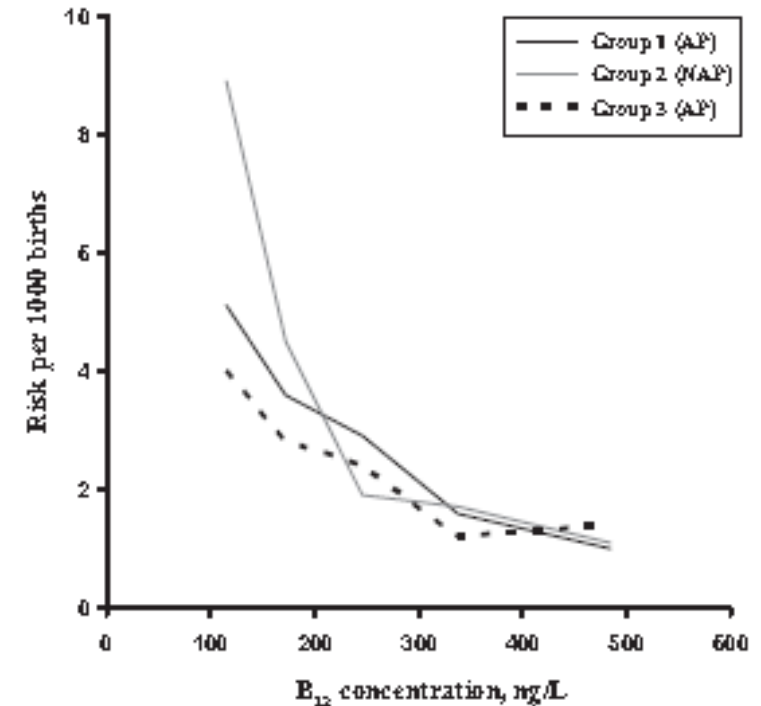
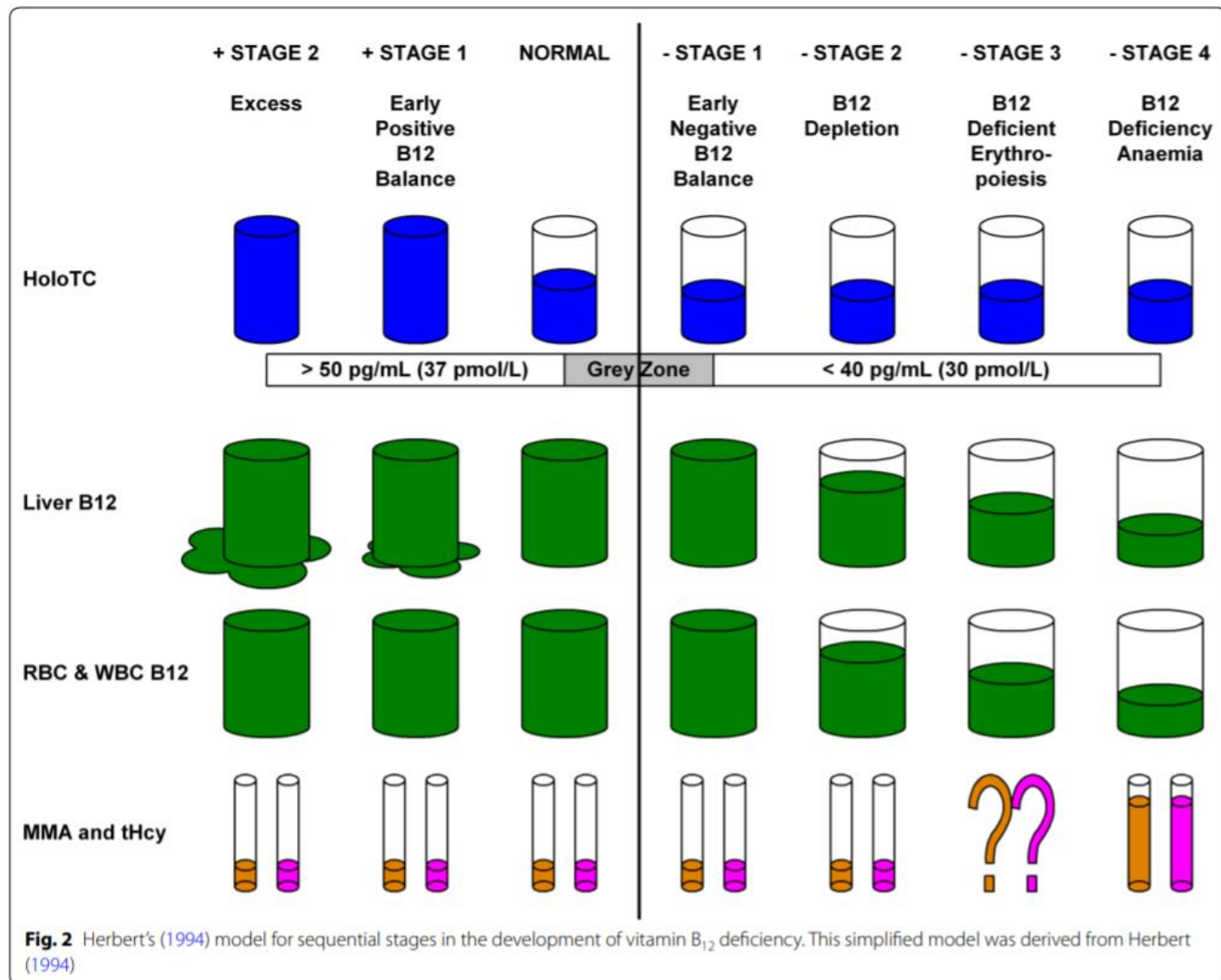


FIGURE 1

Risk of being the mother of an NTD-affected child according to pregnancy vitamin B₁₂ status during an AP or NAP. Risks were calculated from the proportion of case and control subjects in defined B₁₂ categories, multiplied by the prevalence of NTD at the time of sampling. x-axis values are the median B₁₂ values within each category.

Déficit B12 et Holo TC: Le modèle de Herbert (1994)



Une hypothèse alternative: le modèle de Golding (2016)

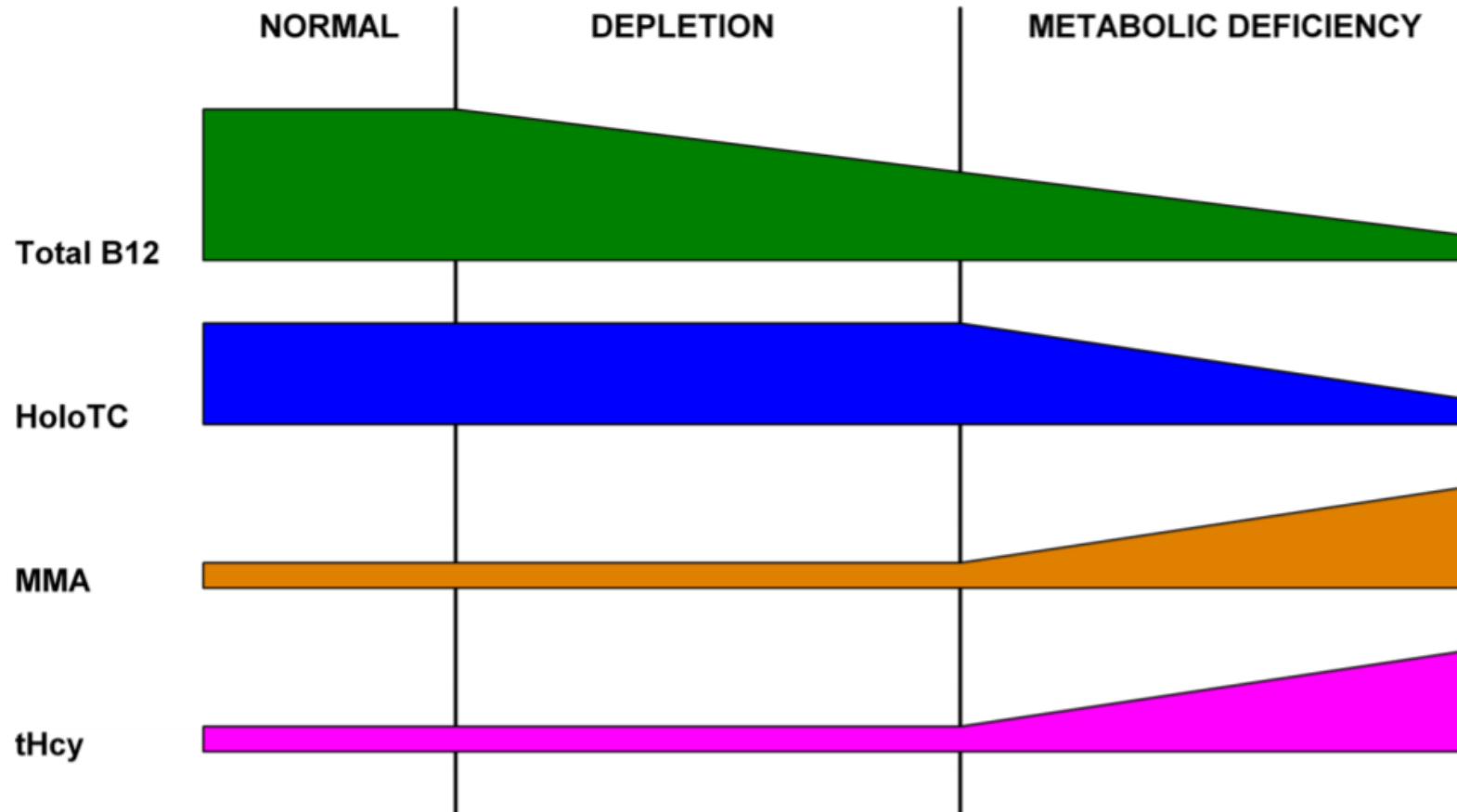


Fig. 5 Alternative model for the development of vitamin B₁₂ deficiency. Total B₁₂, serum total vitamin B₁₂ concentration; HoloTC, serum holotranscobalamin concentration; MMA, plasma methylmalonic acid concentration; tHcy, plasma total homocysteine concentration

Approche clinico-biologique de la Vitamine B12

Vitamine B12 totale < 200 pg/ml

200 < Vit B12 totale < 800 pg/ml

Vitamine B12 totale > 1000 pg/ml

Algorithme 2 ou + biomarqueurs.
MMA, homocystéine, ac folique...

Holotranscobalamine ?

Marqueurs cellulaires ??

Déficits Cliniques?

Exclure :

- Apports/supplémentation
- Hépatopathie?
- Insuffisance Rénale?

Piège Analytique?

-PEG et surnageant

B12 Normale
ou diminuée

B12 élevée:
Néoplasie
Maladie lymphoproliférative

CONCLUSIONS



Prof Fuller ALBRIGHT
(1900-1969)

- ❖ 1- Je vous ai dit plus sur le sujet que ce que je sais moi-même.
- ❖ 2- Ce qui a été dit, peut changer par la suite.
- ❖ 3- J'espère avoir soulevé plus de questions que de réponses.
- ❖ 4- En tout cas, comme toujours, plus de recherches sont nécessaires.

Fuller Albright

REMERCIEMENTS

Service de Biologie Clinique

- ❖ Dr Vranken
- ❖ Dr Lutteri
- ❖ Dr Luyckx
- ❖ Prof Cavalier

❖ Service de Gastroentérologie

- ❖ Prof Louis
- ❖ Dr P Leclercq
- ❖ Dr Reenaers
- ❖ Dr Polus
- ❖ Prof Delwaide
- ❖ Dr Latour
- ❖ Dr Mesureur
- ❖ Dr Daenen

Service d'Hématologie

- ❖ Prof Beguin
- ❖ Dr Caers



Lauréat 2017
Fondation JAUMAIN