

## ARTICLE ORIGINAL

## EVALUATION DU DEFICIT EN VITAMINE B12 CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES TYPE 2 TRAITES PAR METFORMINE COMPARATIVEMENT A UN GROUPE TEMOIN

SOBHI Nacer<sup>1</sup>, SOBHI Khaled<sup>2</sup>, AIT ABDERRAHMANE Samir<sup>3</sup>, DJABI Farida<sup>4</sup>

1- LABORATOIRE CENTRAL ET CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE /HOPITAL MIXTE DE TINDOUF.

(sobhinacer@yahoo.fr)

2- LABORATOIRE DE TOXICOLOGIE /HOPITAL CENTRAL DE L'ARMEE/ALGER

3- SERVICE DE DIABETOLOGIE/ HOPITAL CENTRAL DE L'ARMEE /ALGER

4- LABORATOIRE CENTRAL/CHU SETIF

**Résumé Introduction** La prise des biguanides (Metformine), pierre angulaire du traitement du diabète type 2, est une entité nouvellement décrite et occupe actuellement une place parmi les étiologies des carences en cobalamine (Vitamine B12). Cette carence influence le métabolisme de l'homocystéine et contribue à la progression de la neuropathie périphérique. **Matériels et méthodes :** Notre étude est de type cas-témoin, comparant le statut vitaminique B12 de 247 diabétiques type 2 sous metformine à un groupe témoin composé de 100 sujets non diabétiques. Dans cette étude, nous avons fixé comme objectifs : déterminer la prévalence de déficit en vitamine B12 chez les diabétiques sous metformine comparativement à un groupe témoin non diabétiques ; rechercher la corrélation entre la vitamine B12 avec la durée, la dose du traitement par la metformine ainsi que les différents paramètres cliniques et métaboliques. **Résultats :** Concernant le groupe des diabétiques (n=247), l'âge moyen est de 60 ans (IC95% : 59 - 62 ans), la durée moyenne de traitement par la metformine est de 9,38 ans (IC95% : 8,4 - 10,4 ans), la dose moyenne de metformine est de 1965,32 mg/24h (IC95% : 1889 - 2041 mg/24h). Alors que le groupe témoin est composé de 100 sujets non diabétiques non traités par la metformine avec un âge moyen de 38,5 ans (IC95% : 35,83- 41,17).

La prévalence de déficit en vitamine B12 chez les patients diabétiques type 2 sous metformine est de 11,4 % contre 1% chez le groupe témoin. La différence est très significative ( $p < 10^{-3}$ ).

Il n'y a pas de corrélation entre les taux sériques de la vitamine B 12 et la durée de traitement ( $p=0,305$ ), la dose de la metformine ( $p=0,203$ ), l'âge ( $p=0,845$ ), l'IMC ( $p=0,457$ ), l'HB ( $p=0,958$ ) et le VGM ( $p=0,653$ ). **Conclusion :**Le traitement des patients diabétiques de type 2 par metformine augmente le risque de carence en vitamine B 12. Les conséquences cliniques et métaboliques doivent être évaluées régulièrement chez ces patients. En rajoutant tous les facteurs de risque, dont les principaux sont l'âge et la malnutrition, cette prévalence est probablement beaucoup plus élevée que ce qu'a révélé ce travail. **Mots clés :** Diabète type 2 - Metformine – Déficit en Vitamine B12.

**Abstract Introduction:** Vitamin B 12 deficiency secondary to taking biguanides, the cornerstone of the treatment of type 2 diabetes, is a newly described entity which currently occupies a place among the etiologies of cobalamin deficiencies. This deficiency influences homocysteine metabolism and contributes to the progression of peripheral neuropathy. **Materials and methods:** Our study is of the case-control type comparing the vitamin B 12 status between 247 type 2 diabetics on metformin and a control group composed of 100 non-diabetic subjects. In this study, we set the objective of determining the prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetics on metformin compared to a non-diabetic control group, to seek the correlation between the duration, the dose and the different clinical and metabolic parameters. **Results:** Our group comprises 247 with an average age of 60,38 years, IC [59,04-61,73] years. The mean duration of treatment with metformin is 9,3845 years, with a CI (8,40-10,36) years, and a mean dose of 1965,32 mg/24h, with a CI (1889,43-2041,22) mg/24h.while the control group is composed of 100 non diabetic subjects not treated with metformin an average age of 38,5 years, CI [35,83-41,17] years.

A prevalence of 11,39% (27/237) of vitamin B12 deficiency was found in type 2 diabetic patients on metformin compared to 1% in the control group, with a  $p < 10^{-3}$  (very significant difference).

No correlation between treatment duration, dose of metformin, age, BMI, BH and MCV and serum levels of vitamin B 12 ( $p=0,305$ ,  $p=0,203$ ,  $p=0,845$ ,  $p=0,457$ ,  $p=0,958$ ,  $p=0,653$  respectively). **Conclusion:** The treatment of type 2 diabetic patients with metformin increases the risk of vitamin B 12 deficiency. The clinical and metabolic consequences must be evaluated regularly in these patients. by adding all the risk factors; this prevalence is probably much higher than what this work revealed. **Keywords:** Type 2 diabetes - Metformin - Vitamin B12 deficiency.

### INTRODUCTION

Le diabète type 2 est une maladie chronique dont l'évolution est marquée par la survenue des complications dégénératives. Leurs conséquences peuvent avoir un impact sur le pronostic vital, et fonctionnel et sur la qualité de vie des patients atteints. Ses conséquences humaines et médico-économiques font de sa prise en charge un enjeu majeur de santé publique.

Le traitement du diabète type 2 repose à la fois sur les modifications du mode de vie (équilibre alimentaire et activité physique) et sur les traitements médicamenteux [1].

La metformine est le traitement de première intention du diabète type 2, du fait de ses avantages prouvés et de sa bonne tolérance dont l'amélioration de la morbidité et la mortalité cardiovasculaire, qui est une cause majeure de décès chez les patients atteints de diabète type

2. Néanmoins cette molécule peut provoquer un déficit en vitamine B12 par interférence avec l'absorption intestinale du complexe vitamine B12-facteur intrinsèque [2-8].

Plusieurs études ont examiné l'impact de traitement par la metformine sur l'apparition d'une carence en vitamine B12 chez les patients diabétiques type 2. Cependant, la présence de cette association est sujette à un débat dans la littérature.

Le diagnostic d'une carence ou le déficit en vitamine B12 chez un patient diabétique sous metformine est un diagnostic d'élimination ; il faut toujours penser à rechercher d'autres étiologies. Classiquement le déficit en vitamine B12 présente des symptômes cliniques et biologiques tels que l'anémie mégalo-blastique, la neuropathie périphérique, la dépression et les troubles cognitifs [9].

Selon les auteurs, l'hypovitaminose B 12 est largement sous-diagnostiquée chez les diabétiques type 2 traités par la metformine et peu de médecin pense à ce déficit, malgré que la prise en charge est facile et moins coûteuse. La neuropathie diabétique qui est irréversible et représente une complication très sérieuse d'un diabète déséquilibré est souvent confondue avec la neuropathie périphérique provoquée par le déficit en vitamine B12 [9].

En 1969, Berchtold décrit pour la 1ère fois une altération de l'absorption intestinale de la vitamine B12 induite par la metformine [6,10], et le premier cas de ce déficit due à une prise prolongée de metformine est rapporté en 1980 [6,11].

Devant les controverses sur la relation vitamine B12 et metformine et la très haute prévalence de déficit en vitamine B12 qui peut toucher les 30 %, et en l'absence des consensus codifiés pour le diagnostic et le traitement de ce déficit. Il nous a semblé opportun de faire un travail pour examiner l'association de traitement par metformine et carence en vitamine B12.

### Objectifs

- Comparer la prévalence du déficit en vitamine B12 chez les diabétiques de type 2 sous metformine avec celle du groupe témoin de patients non traités par la metformine.
- Rechercher une éventuelle corrélation entre la dose, la durée du traitement par la metformine et les différents paramètres cliniques et métaboliques et le statut vitaminique B12.

### Matériels et Méthodes

#### Matériels

#### Groupes d'étude

-Le groupe d'étude est représenté par des sujets diabétiques type 2 qui sont sous metformine (N = 247 patients).

-Le groupe témoin est représenté par des sujets sains non diabétiques qui ne prennent pas de la metformine (N = 100 sujets).

#### Type d'enquête

Il s'agit d'une enquête cas-témoin qui consiste à recruter un groupe de patients adultes des deux sexes présentant un diabète sucré de type 2 traités par la metformine et un groupe témoin composé de sujets non diabétiques des deux sexes.

#### Sites de l'enquête

Le recrutement des patients diabétiques est réalisé au niveau :

- De la consultation de diabétologie de l'Hôpital Central de l'Armée (HDJ ; Hôpital du jour).
- De la consultation de médecine interne de l'hôpital militaire universitaire spécialisé de staoueli.

Le groupe témoin est représenté essentiellement par le personnel de l'hôpital et des sujets non diabétiques recrutés au niveau de l'unité de prélèvement du laboratoire central de l'hôpital militaire universitaire spécialisé de staoueli.

#### Période d'enquête

Le recueil des informations sur la fiche de renseignement (socio-administratives et cliniques), la collecte et le traitement des échantillons a pris 18 mois.

#### Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude pour le groupe sous metformine sont des adultes des deux sexes présentant un diabète type 2 traités par la metformine.

Les sujets inclus dans l'étude pour le groupe témoin sont des adultes des deux sexes, non diabétiques, sans traitement par metformine.

#### Critères d'exclusion

Les sujets exclus de l'étude pour les deux groupes présentent les causes suivantes : refus de participer à l'étude, patients qui présentaient une anémie pernicieuse, les femmes enceintes, diabète de type 1, insuffisance rénale, patient sous vitamine b 12, gastrectomie, colectomie et maladie cœliaque, maladies inflammatoires de l'intestin : Crohn et RCUH, végétarisme, pathologies graves, comme la septicémie, une infection grave, une tumeur maligne, la cirrhose du foie, une insuffisance cardiaque, médicaments et compléments alimentaires, qui comprenaient des multivitamines, des suppléments de calcium, les ARH2 et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), Malabsorption-cobalamine alimentaire (FCM).

#### Matériel biologique

- Sérum : pour les paramètres biochimiques et immunologiques (vitamine B12, glycémie, urée, créatinine, ...), le prélèvement se fait sur un tube sec à jeun entre 8h et 10h du matin. Après une centrifugation, les échantillons sont traités le jour même (sauf pour la recherche des anticorps qui se fait à distance).
- Sang total : prélèvement sur EDTA pour le dosage de l'HBA1C et la détermination de la FNS.

#### Dosages spécifiques :

- Vitamine B12 sérique.

- Anticorps anti Cellules pariétales.
- Anticorps anti facteur Intrinsèque.

### Méthodes

Les méthodes d'analyse utilisées pour le dosage des différents paramètres métaboliques et hématologiques sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 1 : méthodes d'analyse des paramètres métaboliques et hématologiques.**

Paramètres	Méthodes de dosage	Automates	Valeurs normales
Glycémie	Hexokinase/enzymatique/uv	Cobas intégra 400	0,70-1,10 g/l
HbA1c	Immuno- Turbidimétrie	Cobas intégra 400	4,0-6,0 %
CREATININE	Réaction de Jaffé cinétique/colorimétrique	Cobas intégra 400	4- 12 mg/l
UREE	cinétique utilisant l'uréase et la glutamate déshydrogénase / UV	Cobas intégra 400	0,15 -0,50 g/l
TRIGLYCERIDES	Méthode enzymatique, colorimétrique (GPO/PAP)	Cobas intégra 400	0,50-1,50 g/l
CHOLESTEROL	Méthode enzymatique, colorimétrique (CHOD/PAP)	Cobas intégra 400	1,50-2,00 g/l
HDLC	Méthode directe enzymatique colorimétrique (CHOD/PAP)	Cobas intégra 400	0,40-0,60
CALCIUM	Schwarzenbach avec l'o-crésolphtaléinecomplexon/colorimétrique	Cobas intégra 400	81-105 mg/l
HB	Colorimétrie/sans cyanure/sodium sodique de Lauryle (SDS)	SYSMEX	F : 12 -15,3 g/dl H : 13,0-17,5
VGM	Calculé	Calculé	80-96 fl
Anticorps anti-facteur intrinsèque	ImmunoEnzymatique	ELISA	< 20 UI/l
Anti-cellules pariétales gastriques	Immunofluorescence	IFI	< 20 UI/l
VITAMINE B12	électrochimiluminescence	E 411	200 à 866 pg/ml

### Résultats

Le tableau suivant représente les caractéristiques anamnestiques et métaboliques de chaque groupe.

**Tableau 2 : Caractéristiques anamnestiques et métaboliques des deux groupes**

	Malades	Témoins	Significativité
Nombre	247	100	
Age : (année)			
• Moyenne	60,38	38,5	p<10 <sup>-3</sup>
• Intervalle de confiance	[59,04- 61,73]	[35,83-41,17]	
Sexe ratio H/F	134/113	61/39	
	1,18	1,56	p=0,25
Tabac	0,41%	5%	p=0,003
HTA	60,82 %	10 %	p<10 <sup>-3</sup>
Taille (cm)			
• Moyenne	165,82	172,27	p<10 <sup>-3</sup>
• Intervalle de confiance	(164,60 - 167,05)	(170,34 - 174,20)	
Poids (kg)			
• Moyenne	80,51	78,93	p=0,334
• Intervalle de confiance	(78,76 - 82,26)	(76,28 - 81,58)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )			
• Moyenne	29,29	26,70	p<10 <sup>-3</sup>
• Intervalle de confiance	[28,72-29,87]	[25,78-27,62]	
Obésité	41,22%	26%	p=0,003
Dose de la metformine (mg/24h)			
• Moyenne	1965,32		
• Intervalle de confiance	(1889,43-2041,22)		
Durée du traitement (année)			
• Moyenne	9,38		
• Intervalle de confiance	(8,40-10,36)		

Le tableau suivant représente les caractéristiques métaboliques de chaque groupe.

**Tableau 3 : Caractéristiques métaboliques des deux groupes**

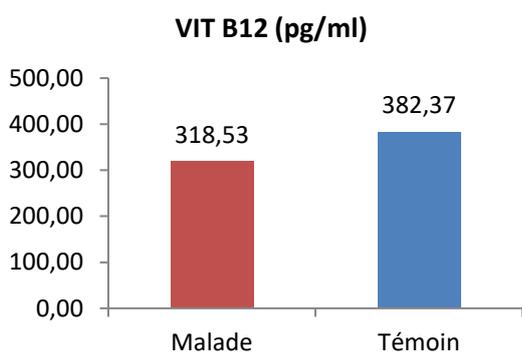
	Malades	Témoins	Significativité
Clairance de la créatinine (ml/mn)			
• Moyenne	112,86	142,28	p<10 <sup>-3</sup>
• Intervalle de confiance	[107,37-118,36]	[135,20-149,37]	
Glycémie (g/l)			
• Moyenne	1,56	0,95	p<10 <sup>-3</sup>
• Intervalle de confiance	[1,50-1,61]	[0,93-0,97]	
HBA1C (%)			
• Moyenne	7,035	5,341	p<10 <sup>-3</sup>
• Intervalle de confiance	(6,887 - 7,184)	(5,272 - 5,410)	
Urée (g/l)			
• Moyenne	0,359	0,313	p=0,001
• Intervalle de confiance	(0,342 - 0,376)	(0,292 - 0,334)	
Créatinine (mg/l)			
• Moyenne	8,520	8,070	p=0,026
• Intervalle de confiance	(8,131 - 8,910)	(7,720 - 8,420)	
TGO (UI/l)			
• Moyenne	21,10	20,71	p=0,635
• Intervalle de confiance	(19,95-22,24)	(19,58-21,84)	
TGP (UI/l)			
• Moyenne	20,61	18,51	p=0,191
• Intervalle de confiance	(18,87-22,35)	(16,0-21,02)	
PAL (UI/l)			
• Moyenne	75,26	73,72	p=0,565
• Intervalle de confiance	(72,53 - 77,99)	(68,85 - 78,59)	
GGT (UI/l)			
• Moyenne	30,91	22,32	p<10 <sup>-3</sup>
• Intervalle de confiance	(28,13 - 33,68)	(19,48 - 25,16)	
Bilirubine totale (mg/l)			t= 3,319 ; p=0,001
• Moyenne	4,644	6,270	
• Intervalle de confiance	(4,296 - 4,991)	(5,363 - 7,177)	
Bilirubine directe (mg/l)			
• Moyenne	1,530	1,930	p=0,001
• Intervalle de confiance	(1,436 - 1,625)	(1,713 - 2,147)	
LDH (UI/l)			
• Moyenne	195,37	204,26	p=0,224
• Intervalle de confiance	(187,31 - 203,42)	(193,39 - 215,12)	
Acide urique (mg/l)			
• Moyenne	56,28	51,56	p=0,006
• Intervalle de confiance	(54,51 - 58,04)	(48,41 - 54,71)	
TG (g/l)			
• Moyenne	1,491	1,190	p=0,001
• Intervalle de confiance	(1,398 - 1,584)	(1,035 - 1,346)	
Cholestérol (g/l)			
• Moyenne	1,670	1,670	p=0,994
• Intervalle de confiance	(1,818 - 1,720)	(1,595 - 1,743)	
HDL (g/l)			
• Moyenne	0,425	0,442	p= 0,187
• Intervalle de confiance	(0,412 - 0,438)	(0,419 - 0,464)	
Protéines (g/l)			
• Moyenne	73,33	73,69	p= 0,694
• Intervalle de confiance	(72,22 - 74,45)	(72,92 - 74,46)	
Albumine (g/l)			
• Moyenne	48,77	49,30	p= 0,299
• Intervalle de confiance	(48,27 - 49,27)	(48,30 - 50,30)	
CRP US (mg/l)			
• Moyenne	3,65	2,71	p =0,182
• Intervalle de confiance	(2,70- 4,60)	(1,78-3,64)	
Magnésium (mg/l)			
• Moyenne	19,63	19,56	p=0,95
• Intervalle de confiance	(19,39 - 19,88)	(19,29 - 19,85)	
Calcium (mg/l)			
• Moyenne	84,68	84,82	p=0,95
• Intervalle de confiance	(83,69 - 85,67)	(84,08-85,56)	
Phosphore (mg/l)			
• Moyenne	38,08	38,44	p=0,564
• Intervalle de confiance	(37,44 - 38,72)	(37,35 - 39,53)	
Fer (µg/dl)			
• Moyenne	89,72	110,32	p= <10 <sup>-3</sup>
• Intervalle de confiance	(85,74 - 93,70)	(101,71 - 118,93)	
Stfr (mg/l)			
• Moyenne	6,07	7,42	p=0,007
• Intervalle de confiance	(5,63 - 6,51)	(6,55 - 8,29)	
GR (millions/mm <sup>3</sup> )			
• Moyenne	4,65	4,85	p=0,001
• Intervalle de confiance	(4,58 - 4,71)	(4,74 - 4,97)	
HB (g/dl)			
• Moyenne	13,10	13,84	p= <10 <sup>-3</sup>
• Intervalle de confiance	(12,90 - 13,30)	(13,48 - 14,20)	
HTE (%)			
• Moyenne	40,08	41,27	p =0,094
• Intervalle de confiance	(39,45-40,7)	(40,02 - 42,52)	
VGM (FL)			
• Moyenne	85,83	85,39	p=0,601
• Intervalle de confiance	(85,01 - 86,65)	(83,67 - 87,10)	
PLQ (10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )			
• Moyenne	256,98	251,42	p=0,486
• Intervalle de confiance	(248,56 - 265,40)	(238,09 - 264,75)	
GB (10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )			
• Moyenne	6,90	6,71	p=0,387
• Intervalle de confiance	(6,68 - 7,12)	(6,28 - 7,14)	

**Vitamine B12 :**

La distribution des deux groupes selon la vitamine B12 est illustrée dans la figure 1.

- Groupe sous metformine :
  - La vitamine B12 moyenne de notre groupe malade est de **318,53 pg/ml** avec un IC de (301,21 – 335,86) pg/ml.
- Groupe témoin :
  - La vitamine B12 moyenne de notre groupe témoin est de **382,37 pg/ml** avec un IC de (357,31 – 407,43) pg/ml.
- $t=3,992$  ;  $p<10^{-3}$ , il y a une **différence significative** de la vitamine B12 entre le groupe malade et témoin.

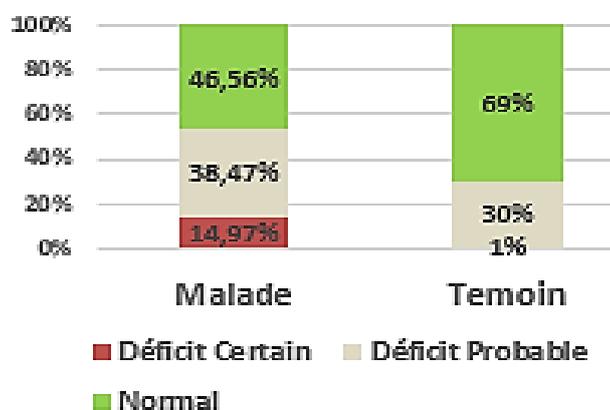
Figure 1: Distribution du groupe malade/groupe témoin



(vitamine B12). Trois situations se présentent :

1. Si le taux est inférieur à 200 pg.mL<sup>-1</sup>, le diagnostic d'hypovitaminose B12 est très probable (spécificité de 95 %) ; (On le nomme Sous-groupe 1)
2. Si le taux est supérieur à 300 pg.mL<sup>-1</sup>, le diagnostic d'hypovitaminose B12 est peu probable (5 % faux négatifs) ; (On le nomme Sous-groupe 3)
3. Si le taux se situe entre ces deux valeurs, le diagnostic d'hypovitaminose B12 doit être envisagé (zone grise). (On le nomme Sous-groupe 2)

### Distribution des sous-groupes de la VitB12



**Figure 2 : Distribution des sous-groupes malade/ témoin (vitamine B12).**

$-X^2=20,60$  ;  $p<10^{-3}$ . Il y a une différence significative de la vitamine B12 entre les sous-groupes le groupe malade et témoin.

- **46,56% (115 malades)** du groupe sous metformine présente un taux de vitamine B12 > à 300 pg/ml (déficit peu probable) contre **69 %** chez le groupe témoin.
- **38,47 (95 malades)** présente des taux de vitamine B12 entre 200 -300 pg/ml (zone grise) où le déficit est probable, contre **30%** chez le groupe témoin.
- **14,97% (37 malades)** de notre groupe présente des taux de vitamine B12 < 200 pg/ml (déficit certain) contre **1 %** chez le groupe témoin.

Chez le sous-groupe avec un taux de vitamine B12 < 200 pg/ml (déficit certain) ; on a procédé à la recherche des anticorps anti cellules pariétales, et des anticorps anti facteur intrinsèque.

Les résultats sont figurés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Résultats de la recherche d'anticorps anti cellules pariétales et d'anticorps anti facteur intrinsèque.

Nombre de malades	Anticorps anti cellules pariétales	Anticorps anti facteur intrinsèque	Observations
27	Négatif	Négatif	Inclus
5	Positif	Négatif	Exclus
1	Négatif	Positif	Exclus
4	Positif	Positif	Exclus

Les malades chez lesquels (Dix malades), on a trouvé des anticorps anti cellules pariétales et/ou des anticorps anti facteur intrinsèque sont exclus du sous-groupe avec déficit certain. Afin d'éliminer tout risque d'avoir une gastrite atrophique auto-immune.

Donc la distribution des trois sous-groupes devient comme suit :

- **48,51% (115 malades)** du groupe sous metformine présente un taux de vitamine B12 > à 300 pg/ml (déficit peu probable) contre **69 %** chez le groupe témoin.
- **40,1 % (95 malades)** présente des taux de vitamine B12 entre 200 -300 pg/ml (zone grise) où le déficit est probable, contre **30%** chez le groupe témoin.

**Par ailleurs la prévalence de déficit en vitamine B12 qui peut être lié au traitement par la metformine chez les diabétiques type 2 est de 11,39 % (27/237) contre 1% du groupe témoin.**

### Corrélation entre le taux de la vitamine B12 et les différents paramètres socio, cliniques et biologiques :

Les corrélations des différents paramètres avec la vitamine B12 des groupes malades et témoins sont inscrits dans le tableau suivant :

**Tableau 5 : Corrélations entre la vitamine b12 et les différents paramètres cliniques et biologiques.**

Paramètres	Groupe malade	Groupe témoin
Age	Absence	Absence
IMC	Absence	Absence
Glycémie	Absence	Absence
HBA1C	Absence	Absence
Urée	Corrélation positive P=0,403 / (y=182,86x+262,17)	Absence
Créatinine	Absence	Absence
Clairance Créatinine	Absence	Absence
Cholestérol	Absence	Absence
Triglycérides	Absence	Corrélation négative P=0,026 / (y= -35,189x + 425,02)
HDLc	Absence	Absence
Calcium	Absence	Absence
HB	Absence	Absence
VGM	Absence	Corrélation négative P=0,029 / (y= -0,0156x + 91,785)

**Corrélation entre la vitamine B12 et la durée du traitement par la metformine**

La corrélation entre la vitamine B12 et la durée de traitement par la metformine est illustrée dans la figure 3.

- Degré de signification : P=0,305.
- Il n'y a pas de corrélation entre la vitamine B12 et la durée de traitement par la metformine du groupe sous metformine.

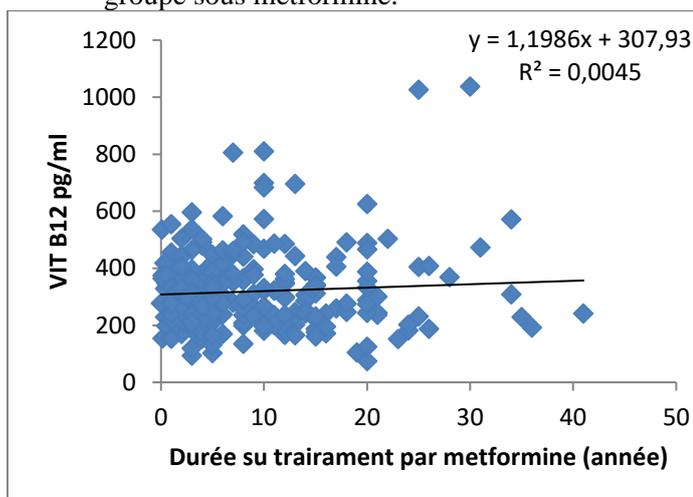


Figure 3 : Corrélation entre la vitamine B12 et la durée de traitement par la metformine

**Corrélation entre la vitamine B12 et la dose de la metformine**

Groupe sous metformine :

La corrélation entre la vitamine B12 et la dose de la metformine est illustrée dans la figure 4.

- Degré de signification : P=0,203
- Il n'y a pas de corrélation entre la vitamine B12 et la dose de la metformine du groupe sous metformine.

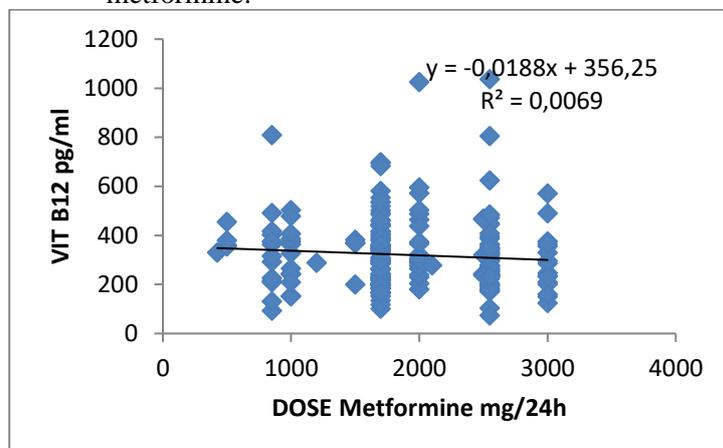


Figure 4 : Corrélation entre la vitamine B12 et la dose de la metformine

**Corrélation entre la vitamine B12 et la dose de la metformine corrigée par rapport au poids**

La corrélation entre la vitamine B12 et la dose de la metformine corrigée au poids est illustrée dans la figure 5

- Degré de signification : P=0,701.
- Il n'y a pas de corrélation entre la vitamine B12 et la dose de la metformine corrigée au poids du groupe sous metformine.

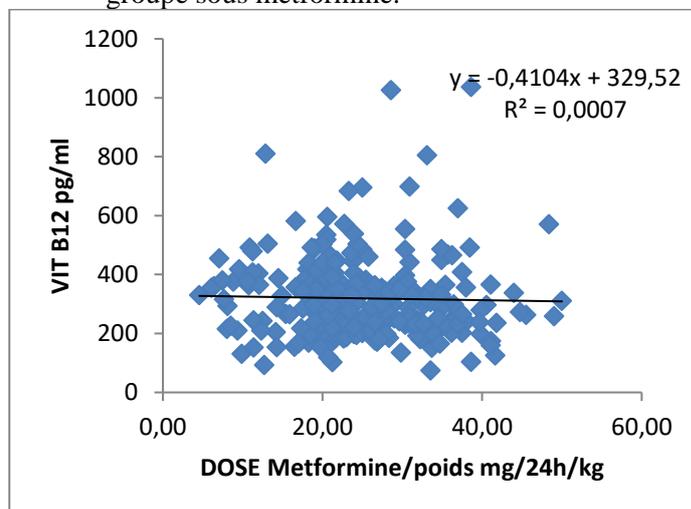


Figure 5 : Corrélation entre la vitamine B12 et la dose de la metformine corrigée au poids

**Discussion****Prévalence de la vitamine B12 chez le groupe diabétique type 2 sous metformine**

Le groupe principal est représenté par des sujets diabétiques type 2 qui sont sous metformine et comporte 247 patients avec un âge moyen de 60,38 ans, IC [59,04-61,73] années. La durée moyenne de traitement par la metformine est de 9,3845 années, avec un IC (8,40-10,36) années, et une dose moyenne de 1965,32 mg/ 24h, avec

un IC (1889,43-2041,22) mg/24h. Le groupe témoin est représenté par des sujets sains non diabétiques (n=100) qui ne prennent pas de la metformine, avec un âge moyen de 38,50 ans, IC [35,92-41,24] années.

On a trouvé une prévalence de **11,39 %** (27/237) de déficit en vitamine B12 chez les patients diabétiques type 2 sous metformine contre **1%** chez le groupe témoin, avec un  **$p < 10^{-3}$**  (différence très significative).

En plus, on a comparé la moyenne des deux groupes en vitamine B12 :

•Groupe sous metformine :

-La vitamine B12 moyenne de notre groupe malade est de **318,53 pg/ml** avec un IC de (301,21 – 335,86) pg/ml.

•Groupe témoin :

-La vitamine B12 moyenne de notre groupe témoin est de **382,37 pg/ml** avec un IC de (357,31 – 407,43) pg/ml.

• $t=3,992$  ;  **$p < 10^{-3}$** , il y a une différence significative entre le groupe malade et témoin.

Ces résultats concordent avec plusieurs études, citons :

Auteurs	Année	Pays	Type	p
<i>Reinstatler et al</i> [12]	1999-2006	USA	-Diabétiques sous metformine (5,8%) -Diabétiques non traités (2,4%) -Personnes non diabétiques (3,3%)	<b>0,0026</b> <b>0,0002</b>
<i>Wulffele et al</i> [5]	2003	HOLLAND	-Diabétiques sous metformine (après16s) -14%	<b>P &lt; 0.001</b>
<i>De Jager et al</i> [13]	2010	HOLLAND	-Insuline -> • Metformine – 19% • Placebo	<b>P &lt; 0.001</b>
<i>Nervo et al</i> [14]	2011	BRESIL	-Diabétiques sous metformine 6,9%	/
<i>Gastaldi et al</i> [4]	2011	USA	-Metformine 12,9% -Placebo 5,6%	<b>p &lt; 0,01</b>
<i>Romero et Lozano</i> [15]	2012	SPAIN	-Diabétiques sous metformine (8,6%) -Diabétiques non traités (0,0%)	<b>p = 0,0008</b>
<i>Sun-Hye Ko et al</i> [7]	2014	S/KOREA	-Diabétiques sous metformine 9,5%	/
<i>Liu et al</i> [16]	2014	CHINA	-Metformine -Placebo -rosiglitazone	<b>Différence significative</b>
<i>Aroda et al</i> [17]	2016	USA	-Metformine 4,3% après 5ans /à15ans pas de différence) -Placebo 2,4%	<b>p =0,02</b>
<i>Zahid Miyan et al</i> [18]	2020	PAKISTAN	-Metformine 3,9% -Placebo 2,1%	<b>p= 0,002</b>

En revanche, certaines publications montrent qu'il n'y a pas d'association entre le déficit en vitamine B12 et le traitement par la metformine :

*Adetunji et al en 2009* n'ont pas trouvé de différence significative des taux sériques de la vitamine B12 entre le groupe sous metformine et le groupe témoin, avec un  $p=0,31$ [19].

*Sahin et al en 2007*, après 6 semaines de traitement par la metformine chez les patients diabétiques de type 2, il y a une diminution des niveaux de la vitamine B12 sérique de 20,2 pg/ml, ce qui est statistiquement non significatif [20].

*Gauthier et al en 2011*, sur 106 patients 64 sont sous metformine, la vit B12 était plus basse chez les patients traités par la metformine ( $415 \pm 293$  vs  $560 \pm 204$  pg/mL). Cependant pas plus de déficit en vitamine B12 (< 200 pg/ml) chez les patients traités par metformine (2 vs. 9 patients) [21].

#### **Vitamine B12 et durée du traitement par la metformine**

On ne trouve pas de corrélation entre les taux de la vitamine B12 et la durée du traitement par la metformine avec un degré de signification  $p = 0,305$ .

*Sorich et al* en 2008 [22], *Romero et Lozano* en 2012 [15], *Sugawara et al* en 2020 [23] n'ont pas trouvé une corrélation entre les concentrations sériques de la vitamine B12 et la durée du traitement par la metformine. Alors que, des études trouvent une corrélation entre les taux de la vitamine B12 et la durée du traitement par la metformine comme celles de : *Monique Nervo et al* en 2011 [14], *Gauthier et al* en 2011 [21], *Sun-Hye Ko et al* en 2014 [7], *Vanita R. Aroda* en 2016 [17], *Langan et al* en 2017 [24] et *Zahid Miyan et al* en 2020 [18].

#### **Vitamine B12 et dose de la metformine**

Dans notre groupe sous metformine, il n'y a pas de corrélation entre les concentrations sériques de la vitamine B12 et la dose de metformine avec un degré de signification  $p=0,203$ . De même, cette corrélation n'existe pas même après correction de la dose de la metformine par rapport au poids  $P=0,701$ .

*Monique Nervo et al* en 2010 [14] et *Romero et Lozano* en 2012 [15] ont eu le même résultat. Tandis que, *Sorich et al* en 2008 [22], *Gauthier et al* en 2011 [21], *Sun-Hye Ko et al* en 2014 [7], *Langan et al* en 2017 [24], *Sugawara et al* en 2020 [23] et *Zahid Miyan et al* en 2020 [18] ont trouvé une corrélation.

On suppose que les malades manquent de l'observance thérapeutique dans la prise de la metformine, en croyant qu'avoir un bilan glucidique bien équilibré surtout le taux d'HbA1C leur permet d'arrêter momentanément le traitement par la metformine.

### Conclusion

Le traitement des patients diabétiques de type 2 par metformine augmente le risque de carence en vitamine B 12. Les conséquences cliniques et métaboliques doivent être évaluées régulièrement chez ces patients. En rajoutant tous les facteurs de risque, dont la malnutrition, cette prévalence est probablement beaucoup plus élevée que ce qu'a révélé ce travail.

### Références bibliographiques

[1]Diabète, taux de vitamine B12 et Metformine. ARgalys Essent 2019. <https://www.argalys.com/diabete-de-type-2-carence-en-vitamine-b12-et-metformine/> (accessed January 9, 2022).

[2]Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger J-L. Carences en vitamine B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Médecine Interne* 2005;26:938–46.

[3]Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97:359–67.

[4]Gastaldi G, Mura T, Sultan A, Piot C, Cristol J-P, Renard E, et al. P 29-Déficit en vitamine B12 et metformine: quelles répercussions cliniques? *Diabetes Metab* 2011;37:A42.

[5]Wulffele MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger Van Der Burg B, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med* 2003;254:455–63.

[6]Rabia Jamil. Étude de la vitamine b12 et sa relation avec traitement de la metformine chez les diabétiques. *Rev Eur Sci* 2015.

[7]Ko S-H, Ko S-H, Ahn Y-B, Song K-H, Han K-D, Park Y-M, et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2014;29:965–72.

[8]Adams JF, Clark JS, Ireland JT, Kesson CM, Watson WS. Malabsorption of vitamin B 12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. *Diabetologia* 1983;24:16–8.

[9]Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Spectr* 2012;25:154–71.

[10]Andrès E, Renaux V, Campos F, Oprea C, Sonntag-Fohrer C, Warter JM, et al. Troubles neurologiques isolés révélant une

maladie de Biermer chez le sujet jeune. *Rev Médecine Interne* 2001;22:389–93.

[11]Loup-Leuciuc A, Loup P-J, Lombardi T, Samson J. Carence en vitamine B12 (1re partie): mise au point. *Médecine Buccale Chir Buccale* 2011;17:211–24.

[12]Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care* 2012;35:327–33.

[13]De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, Van der Kolk J, Bets D, et al. 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.

[14]Nervo M, Lubini A, Raimundo FV, Faulhaber GAM, Leite C, Fischer LM, et al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Rev Assoc Médica Bras* 2011;57:46–9.

[15]Romero JMC, Lozano JMR. Vitamin B12 in type 2 diabetic patients treated with metformin. *Endocrinol Nutr Engl Ed* 2012;59:487–90.

[16]Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PloS One* 2014;9:e100379.

[17]Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1754–61.

[18]Miyan Z, Waris N. Association of vitamin B12 deficiency in people with type 2 diabetes on metformin and without metformin: a multicenter study, Karachi, Pakistan. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001151.

[19]Adetunji OR, Mani H, Morgan C, Gill GV. Metformin and anaemia: myth or reality? *Pract Diabetes Int* 2009;26:265–6.

[20]Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Complications* 2007;21:118–23.

[21]Gauthier C, Radu A, Gonfroy C, Rotariu M, Saadjan L, Bernard V, et al. PO46-Baisse de la concentration de cobalamine chez les patients diabétiques de type 2 traités par metformine. *Diabetes Metab* 2011;37:A34–5.

[22]Sorich W, Stranks SN, Kowalski SR, Kuruvila MT, Sorich MJ. Vitamin B12 deficiency in the elderly using metformin long term: Prevalence and relationship to putative risk factors. *J Pharm Pract Res* 2008;38:111–3.

[23]Sugawara K, Okada Y, Hirota Y, Sakaguchi K, Ogawa W. Relationship between metformin use and vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig* 2020;11:917–22.

[24]Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: recognition and management. *Am Fam Physician* 2017;96:384–9.