



**HAL**  
open science

## Hypervitaminémie B12 : facteur pronostic de morbi-mortalité de la personne âgée ?

Guillaume Lecomte

► **To cite this version:**

Guillaume Lecomte. Hypervitaminémie B12 : facteur pronostic de morbi-mortalité de la personne âgée ?. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02328671

**HAL Id: dumas-02328671**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02328671v1>**

Submitted on 23 Oct 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4  
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

Année : 2019

**HYPERVITAMINEMIE B12 : FACTEUR PRONOSTIC DE MORBI-  
MORTALITE DE LA PERSONNE AGEE ?**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

Guillaume LECOMTE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 14/10/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Gaëtan GAVAZZI

Membres :

Mme. le Docteur Sylvie MAZIERE, directrice de thèse

M. le Professeur Jean-Luc BOSSON

M. le Docteur Bernard LARDY

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## **REMERCIEMENTS**

*Au Professeur Gaëtan GAVAZZI pour me faire l'honneur de présider ce jury et pour m'avoir initié à la gériatrie lors de mon externat.*

*Au Professeur Jean-Luc BOSSON pour avoir accepté de participer à ce jury et pour ses précieux conseils.*

*Au Docteur Bernard LARDY pour s'être intéressé à mon travail, pour son regard spécialisé et pour avoir accepté de participer au jury de ma thèse.*

*A l'équipe de recherche du GHM et à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à cette étude.*

*Mille mercis à Sylvie, ma directrice de thèse, pour avoir su faire face à ma procrastination et sans qui ce travail ne serait pas le dixième de ce qu'il est.*

*A mes parents pour leur soutien à toute épreuve.*

*A mes sœurs Anne, Mathilde et mon frère Alexandre pour notre complicité.*

*A mes grands-parents et mon oncle pour m'avoir montré la voie.*

*Et plus généralement à toute ma famille, proche comme éloignée.*

*A mes chefs passés, présents et futurs notamment Alex, Adèle, Christelle, Clara, Lucile, Ségolène et Sylvie pour les fous-rires, leur pédagogie et surtout leur patience.*

*A mes amis de la Fac, ceux restés à Grenoble (entre autres les "Barathoniens") et ceux malheureusement partis ailleurs : pour notre cursus entre soirées et travail (dans des proportions que nous tairons...)*

*A l'ensemble du groupe "PNF", pour les bons moments depuis le lycée malgré les séparations trop fréquentes, puisse ce groupe resté uni et encore s'agrandir...*

*Aux festoyeurs Dijonnais pour tous ces décibels et ces voyages, qu'ils soient encore nombreux.*

*A Mathilde pour son aide dans la récupération des articles.*

*A toute l'équipe de gériatrie du GHM pour m'avoir si bien accueilli depuis le premier jour en tant qu'interne (en tisanerie) jusqu'à maintenant...*

*Aux différentes "fournées" d'internes pour m'avoir épaulé.*

*A tous ceux que j'aurais pu oublier.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APIEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

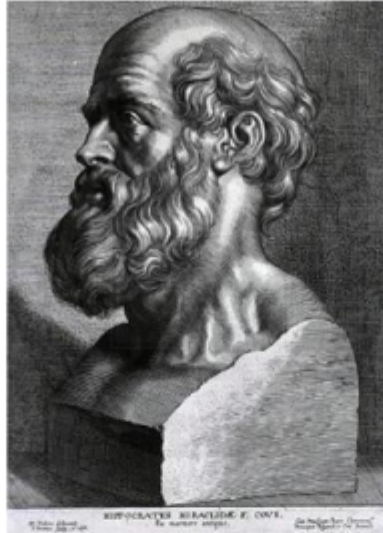
CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie



CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUTI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
**PR Ass.MG** : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
**MCF Ass.MG** : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## **TABLE DES MATIÈRES**

ABREVIATIONS .....	10
RESUME .....	11
ABSTRACT .....	13
INTRODUCTION .....	15
MATERIEL ET METHODE .....	16
Population .....	17
Caractéristiques .....	17
Dosage de la vitamine B12 .....	18
Analyse statistique principale .....	19
Analyse statistique complémentaire .....	20
RESULTATS .....	20
Caractéristiques de la population .....	21
Analyse univariée .....	22
Analyse multivariée .....	24
Analyse de la survie à 1 an .....	24
DISCUSSION .....	26
CONCLUSION .....	31
BIBLIOGRAPHIE .....	32
ANNEXE 1 : Questionnaire téléphonique .....	34
ANNEXE 2 : Echelle ADL .....	35
ANNEXE 3 : Score CIRS-G .....	36
ANNEXE 4 : MMSE .....	40
ANNEXE 5 : Analyse complémentaire des perdus de vue .....	41

## ABREVIATIONS

- **ADL** : *Activity of Daily Living* (activité de la vie quotidienne)
- **ADLJ-15** : Activités de la vie quotidienne 15 jours avant l'admission
- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- **CIRS-G** : *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*
- **CKD-EPI** : *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration.*
- **DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire
- **DPI** : Dossier du Patient Informatisé
- **DS** : Dérivations Standards
- **GHM** : Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **IC 95%** : Intervalle de confiance à 95%
- **MMSE** : *Mini Mental Status Examination*
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **RUM** : Résumé d'Unité Médicale



Ce travail a été mené au sein du service de court séjour gériatrique du Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble.

## **RESUME**

**INTRODUCTION.** En dehors des suspicions de carence, le dosage de la vitamine B12 ne fait pas l'objet d'un consensus. Pourtant plusieurs études ont permis d'associer l'hypervitaminémie B12 à la présence de maladies graves.

L'objectif principal de ce travail était d'étudier dans une population gériatrique une potentielle association entre hypervitaminémie B12 et les diagnostics de néoplasie solide, d'hémopathie maligne ou d'hépatopathie au regard des caractéristiques de l'évaluation gériatrique. L'objectif secondaire était d'étudier la relation entre hypervitaminémie B12 et le parcours de soins à 1 an de ces patients.

**METHODES.** Cette étude de cohorte, observationnelle rétrospective et monocentrique, incluait tous les patients hospitalisés dans le service de court séjour gériatrique du Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble entre le 01/01/2015 et le 31/12/2016. Les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe et lieu de vie), de l'évaluation gériatrique (dénutrition, état cognitif, fonctionnel et comorbidités) et du parcours de soins (durée d'hospitalisation, réadmission et décès) ont été recueillies à partir du Résumé d'Unité Médicale puis à 1 an à partir de leur dossier médical informatisé ou à défaut via un questionnaire téléphonique adressé aux médecins traitants.

Les patients ont été considérés comme perdus de vue lorsque les données à 1 an n'étaient pas disponibles. Le critère de jugement principal était la présence ou la survenue à 1 an d'une néoplasie solide, d'une hémopathie maligne et/ou d'une hépatopathie. Les caractéristiques retrouvées comme statistiquement significatives à l'analyse univariée ont été retenues pour l'analyse multivariée, le seuil de significativité étant  $p < 0,05$ .

RÉSULTATS. Au total 397 patients ont été hospitalisés, 25 d'entre eux ont été exclus car le dosage n'avait pas été réalisé. Le recueil comptait 233 dossiers analysables car 139 ont été considérés perdus de vues. La moyenne d'âge de cette population était de 87.6 ans, 76.4% étaient des femmes et 13.3% présentaient une hypervitaminémie B12.

L'étude univariée a montré que les patients présentant une hypervitaminémie B12 avaient significativement un CIRS-G (reflet des comorbidités) plus élevé ( $p=0,01$ ) et étaient plus souvent réadmis avant 1 an ( $p=0,03$ ). Les résultats de l'analyse multivariée ont montré que le seul facteur indépendamment associé à l'hypervitaminémie B12 était la présence d'une néoplasie solide, hémopathie maligne ou hépatopathie (OR 6.23 IC95% [2.58;15.02]).

CONCLUSION. Dans cette population âgée, l'hypervitaminémie B12 était associée de manière significative à la présence de pathologies graves indépendamment des paramètres de l'évaluation gériatrique. Il semblerait qu'une hypervitaminémie B12 soit par ailleurs un facteur de risque de réadmission à 1 an, mais pas de surmortalité. De plus amples études sont à mener au sein de la population gériatrique afin de préciser cette association.

MOTS CLÉS : Hypervitaminémie B12 ; Gériatrie ; Morbidité ; Mortalité ; Évaluation gériatrique standardisée

**TITLE.** High vitamin B12 levels: Pronostic factor of morbidity-mortality in elderly people?

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND.** Apart from the suspicions of deficiency, the dosage of vitamin B12 is not standardized. However, several studies have linked high vitamin B12 levels to the presence of serious illnesses.

The main objective of this work was to study in a geriatric population a potential association between high vitamin B12 levels and the diagnosis of solid neoplasia, malignant blood or liver diseases considering the characteristics of the geriatric assessment. The secondary objective was to study the relationship between high vitamin B12 levels and the care pathway of these patients the following year.

**METHODS.** This cohort study, observational retrospective and monocentric, included all the patients hospitalized in the acute care for elders unit of the Groupe Hospitalier Mutualiste of Grenoble between 01/01/2015 and 12/31/2016.

Socio-demographic characteristics (age, gender and living space), geriatric assessment (Nutritional, cognitive and functional status and comorbidities) and care pathway (length of stay, readmission and death) were collected from the medical report and then after 1 year from their computerized medical file or by a telephone questionnaire to the general practitioner in case of lack of data.

Patients were considered lost to follow-up when 1-year data was not available.

The main judgement criterion was the presence or occurrence at 1 year of solid neoplasia, malignant blood or liver diseases.

The characteristics found to be statistically significant for univariate analysis were used for multivariate analysis, the threshold of significance being  $p < 0.05$ .

RESULTS. A total of 397 patients were hospitalized, 25 of whom were excluded because the sample had not been performed. The data collection included 233 analyzed files because 139 were considered lost to follow-up. The average age of this population was 87.6 years, 76.4% were women and 13.3% had high vitamin B12 levels.

The univariate study showed that patients with high vitamin B12 levels had a significantly higher CIRS-G (reflection of comorbidities) ( $p = 0.01$ ) and were more frequently readmitted within the following year ( $p = 0.03$ ). The results of the multivariate analysis showed that the only independent factor associated with high vitamin B12 levels was the presence of solid neoplasia, malignant blood or liver diseases (OR 6.23 95% CI [2.58; 15.02]).

CONCLUSION. In this elderly population, high vitamin B12 levels were significantly associated with the presence of serious diseases regardless of the geriatric assessment. It also appears that high vitamin B12 level is a risk factor for readmission at 1 year, but not for mortality. More studies have to be conducted within the geriatric population to clarify this association.



## **INTRODUCTION**

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble indispensable à la synthèse de l'ADN.

Elle est apportée par l'alimentation à partir principalement des protéines animales.

Le transport sanguin de la vitamine B12 se fait par le biais de protéines transporteuses, les transcobalamines, et son stockage est principalement hépatique.

La production des transcobalamines est principalement issue, de manière physiologique, de la lignée granuleuse (Polynucléaire neutrophile, éosinophile et basophile) et des hépatocytes, mais également de manière pathologique issue des cellules tumorales ce qui explique leur accroissement dans certaines pathologies myéloprolifératives, les atteintes hépatiques et les néoplasies solides.

L'augmentation de ces protéines transporteuses aboutit *in fine* à une hypervitaminémie B12 (1,2).

Actuellement les indications du dosage de la vitamine B12 ne font pas l'objet d'un consensus et son analyse sanguine se limite au bilan d'anémie lors des suspicions de carence.

Quelques études ont permis d'associer la présence d'une hypervitaminémie B12 avec l'existence de maladies néoplasiques, hématologiques et hépatiques (1–6). La première association entre pathologie néoplasique et hypervitaminémie B12 avait été décrite par Carmel *et al.* en 1975 (6).

Les maladies connues comme associées à une hypervitaminémie B12 étant potentiellement graves, la précocité de leur diagnostic en améliorerait possiblement le pronostic. La place du dosage de la vitamine B12 dans leur dépistage mérite d'être étudiée.

La définition d'une hypervitaminémie B12 ne fait pas l'objet d'un consensus et sa norme varie selon les laboratoires. Sa prévalence est estimée entre 12 et 18% dans la population générale (3,4,7) voire jusqu'à 50% dans une étude gériatrique (8).

Les différentes études qui ont été menées s'appuyaient sur des dosages réalisés en milieu hospitalier, dans les situations cliniques où une carence en vitamine B12 était suspectée. Peu d'études ont été effectuées dans un contexte de dosage systématique (9). Ces précédentes études ont montré que l'hypervitaminémie B12 concernait majoritairement les personnes âgées (3,10) alors même que peu d'études ont été menées spécifiquement dans des services hospitaliers de gériatrie (9), et à notre connaissance aucune n'a analysé de façon concomitante les caractéristiques de l'évaluation gériatrique de ces patients. L'objectif principal de ce travail était d'étudier l'association entre hypervitaminémie B12 et néoplasie solide, hémopathie maligne ou hépatopathie dans une population gériatrique. L'objectif secondaire était d'étudier le parcours de soins de ces patients dans l'année ayant suivi le dépistage de cette anomalie.

## **MATERIELS ET METHODES**

Il s'agissait d'une étude de cohorte, observationnelle rétrospective et monocentrique, réalisée au sein du service de court séjour gériatrique du Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble.

Les données initiales ont été recueillies rétrospectivement à partir du Résumé d'Unité Médicale du Dossier Patient Informatisé (DPI). Les données à 1 an (diagnostic de néoplasie solide, hémopathie maligne et/ou hépatopathie, réadmission non programmée, décès) ont été recueillies à partir des DPI, ou à défaut par un questionnaire téléphonique aux médecins traitants [annexe 1]. En l'absence de

données à 1 an disponibles sur le DPI et après 3 échecs de contact des médecins traitants, les patients ont été considérés comme perdus de vue.

Les résultats ont été saisis dans un tableur Excel (Microsoft Office® version 2016) puis anonymisés.

Les données étant anonymes et l'étude n'ayant comporté ni protocole ni action sur le patient, elle n'a pas donné lieu à un accord écrit entre les patients et le GHM.

## POPULATION

Tous les patients hospitalisés dans le service de court séjour gériatrique du Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble entre le 01/01/2015 et le 31/12/2016 ont été inclus. Les patients n'ayant pas bénéficié du dosage de la vitaminémie B12 ou perdus de vue ont été exclus.

## CARACTERISTIQUES

Les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe et lieu de vie) ainsi que celles de l'évaluation gériatrique standardisée ont été recueillies.

La dénutrition était définie par le dosage de l'albuminémie, elle était considérée comme sévère en cas d'albuminémie < 30 g/L (Haute Autorité de Santé (HAS) 2007)(11).

La fonction rénale a été évaluée en se basant sur la créatininémie contemporaine du dosage de la vitaminémie B12. Nous avons estimé ensuite le débit de filtration glomérulaire selon la formule CKD-EPI plus adaptée à la population gériatrique (12).

L'autonomie était quantifiée selon l'échelle de Katz qui cote de 0 à 6 la dépendance des patients en fonction de leur capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne. Chaque item était coté entre 1 (parfaitement autonome) et 0 (dépendance totale) (13).

[annexe 2]

Les comorbidités des patients étaient évaluées par le *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*. L'échelle de comorbidité (CIRS) avait été développée pour la première fois en 1968 par B-S. Linn *et al.* (14) puis validée en gériatrie sous une forme modifiée par Miller *et al.* (CIRS-G) (15). [annexe 3]

Enfin le statut neurocognitif a été évalué par le *Mini Mental Status Examination* (MMSE) développé par Folstein *et al.* (16). Les troubles cognitifs étaient ensuite classés en légers entre 20 et 25, modérés entre 10 et 20 puis sévères si inférieur à 10 selon l'HAS (17). [annexe 4]

## DOSAGE DE LA VITAMINEMIE B12

Au sein de ce service de gériatrie, le prélèvement sanguin était réalisé de façon systématique pour chaque patient dans les 48h suivant son entrée, le matin entre 8h00 et 10h00 (la prise ou non du repas n'étant pas un facteur interférent (18)) par une technicienne du laboratoire sur ponction veineuse périphérique et recueil sur tube sec avec gel (Tubes BD Vacutainer® SST™ II Advance (19)).

Le prélèvement était ensuite acheminé au laboratoire par pneumatique (le délai n'excédait pas 4h donc l'absence de conservation en milieu réfrigéré et la photo-exposition n'interférait pas avec l'analyse (18)).

Le laboratoire procédait à l'analyse par chimiluminescence à l'aide de l'automate Abbott Alinity®. La norme était définie comme étant comprise entre 187 et 883 ng/L (pas de valeurs rendues au-delà de 6000 ng/L).

Une étude a été menée conformément au document C28-A2 du *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (20). Des échantillons de sérum provenant de 143 individus avec des valeurs normales de volume globulaire moyen, d'homocystéine et de folates ont été analysés avec le dosage ARCHITECT B12. La plage de concentration en B12 de cette population était comprise entre 141 et > 1 218 pg/ml

avec une moyenne de 407 pg/ml. Les bornes du laboratoire ont été définies à partir de l'intervalle de confiance à 95% de cette population d'échantillons, entre 187 et 883 pg/ml (21). Une hypervitaminémie B12 était donc définie par une valeur supérieure à 883 pg/ml.

Le diagnostic de néoplasie solide ou d'hémopathie maligne active était retenu selon les définitions de l'OMS (22,23). Les diagnostics n'étaient pas exclusifs. Ont été exclus certains cancers présentant une malignité simplement locale (Méningiome, carcinome basocellulaire *etc.*). Le diagnostic d'hépatopathie était défini par la présence d'une anomalie enzymatique contemporaine au dosage de la vitaminémie B12 qu'elle soit transitoire ou chronique (au moins 2 enzymes parmi les ASAT, ALAT ou GGT > 1.5N) (7,24). Nous regrouperons sous l'appellation « pathologies d'intérêt » les néoplasies solides, les hémopathies malignes et les hépatopathies.

## ANALYSE STATISTIQUE PRINCIPALE

Cette population a été distinguée en deux sous-groupes selon si les patients présentaient une hypervitaminémie B12 ou non. Des analyses descriptives puis univariées des caractéristiques socio-démographiques, de l'évaluation gériatrique et du devenir à 1 an ont été réalisées pour la population générale puis pour les deux sous-groupes.

Les variables quantitatives étaient exprimées en moyennes et dérivations standards (DS) et ont été comparées à l'aide du test de Student. Les variables qualitatives étaient exprimées pourcentages puis en nombre de patients et ont été comparées avec le test du Chi<sup>2</sup> ou à défaut avec le test de Fisher (lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5).

Les variables retrouvées comme statistiquement significatives à l'analyse univariée ont été incluses dans l'analyse multivariée. Cette dernière a été réalisée par une régression logistique multiple. Le seuil de significativité retenu était  $p=0.05$ .

## ANALYSE STATISTIQUE COMPLEMENTAIRE

Nous avons analysé la survie des patients de cette population jusqu'à 1 an après le dosage en fonction de la présence ou non d'une hypervitaminémie B12. Les sous-groupes ont été constitués dans un premier temps en fonction du seuil défini par notre laboratoire (883 pg/ml) puis dans un second temps en fonction du seuil défini par l'étude de Salles *et al.* (542 pg/ml) (9) compte-tenu de la similarité de notre population avec celle de cette dernière, ce seuil ayant été établi comme le plus prédictif de la surmortalité.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels Microsoft Office® Excel 2016 et SPSS® version 25.0.

## **RESULTATS**

Le service de court séjour gériatrique du GHM a admis, entre le 01/01/2015 et le 31/12/2016, 397 patients. Parmi ces patients, 25 ont dû être exclus par défaut de dosage de la vitamine B12 (6.3%), et 139 patients (37.4%) ont été considérés comme perdus de vue par défaut de données disponibles à 1 an du dosage (figure I).

L'analyse a donc porté sur 233 patients (62.6% des patients inclus). Les données à 1 an ont été recueillies sur le DPI pour 158 patients (68%) et par questionnaire téléphonique aux médecins traitants pour 75 d'entre eux (32%).

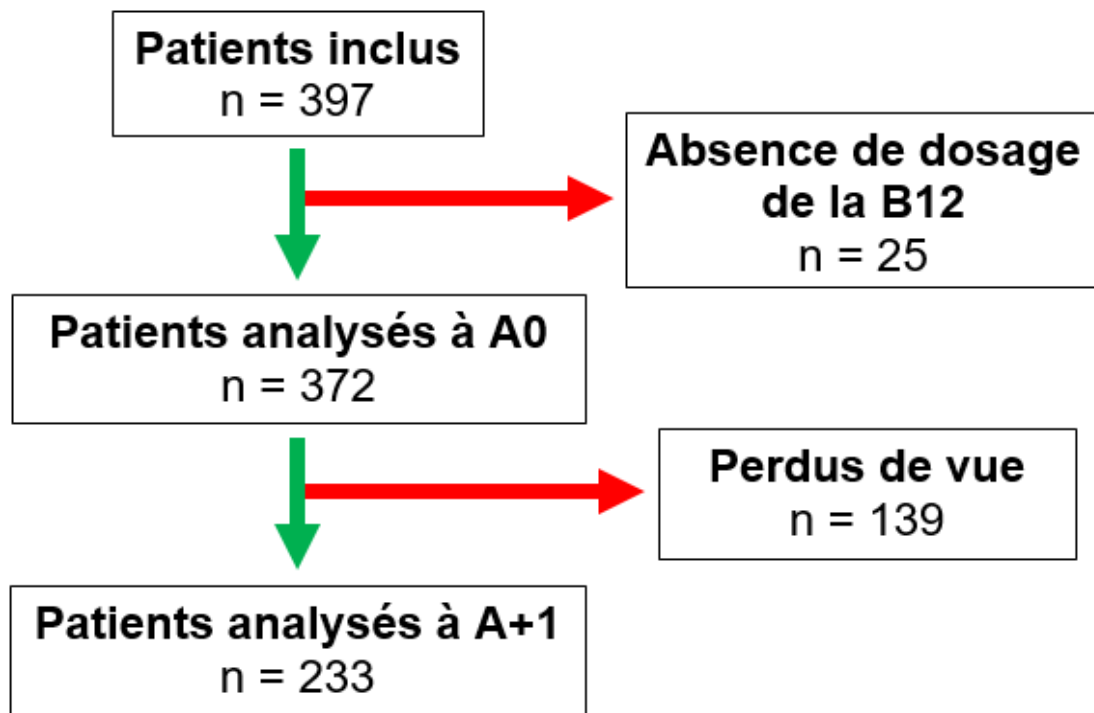


Figure I. Diagramme de flux

La population analysée présentait de manière statistiquement significative un nombre accru de pathologie d'intérêt ( $p=0.02$ ) ainsi que des comorbidités plus nombreuses ou plus sévères ( $p<0.01$ ) par rapport à la population perdue de vue. La prévalence de l'hypervitaminémie B12, les caractéristiques socio-démographiques et les autres caractéristiques gériatriques ne différaient pas de manière significative. Ces données sont résumées en annexe 5. Par ailleurs, 2 patients inclus dans l'étude bénéficiaient d'une supplémentation en vitamine B12 dans leur traitement habituel. Ces 2 patients faisaient partie de la population exclue de l'analyse car perdus de vue.

#### CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

La population analysée comprenait des patients d'une moyenne d'âge de 87.6 ans ( $\pm 6.0$ ), 76.4% d'entre eux étaient des femmes et 89.7% vivaient à domicile. Concernant l'évaluation gériatrique nous comptons un score CIRS-G moyen à 12.3 ( $\pm 3.8$ ), des ADL moyens avant hospitalisation à 4.8 ( $\pm 1.5$ ), leur DFG moyen était de 55.1 ml/min

( $\pm$  21.6). 57.1% d'entre eux étaient sévèrement dénutris et 54.8% présentaient un MMSE < 26.

Notre population comptait un taux de vitamine B12 moyen de 574.3 pg/ml ( $\pm$  563) et une médiane à 419 pg/ml. La prévalence de l'hypervitaminémie B12 était de 13.3% (31 patients sur 233). Au sein des patients présentant une hypervitaminémie B12, 29.2% présentaient une pathologie d'intérêt (20.6% une néoplasie solide, 3.4% une hémopathie maligne et 12.9% une hépatopathie).

## ANALYSE UNIVARIEE

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le tableau I.

Les patients présentant une hypervitaminémie B12 ne différaient pas de manière significative des autres patients concernant leur âge, leur sexe ou leur lieu de vie. Les caractéristiques de l'évaluation gériatrique comme le statut fonctionnel avant l'hospitalisation, la dénutrition sévère, le statut cognitif et le débit de filtration glomérulaire ne différaient pas de manière significative. Cependant il apparaissait de manière statistiquement significative que la présence d'une hypervitaminémie B12 était associée à des comorbidités plus nombreuses ou plus sévères ( $p=0.01$ ), ainsi qu'à la présence d'au moins une des pathologies d'intérêt ( $p<0.01$ ).

Concernant le parcours de soins des patients à 1 an, nous pouvions noter que la présence d'une hypervitaminémie B12 n'était pas associée à une perte fonctionnelle durant l'hospitalisation, ni à une durée moyenne de séjour plus importante, ni à une surmortalité à 1 an. En revanche elle était associée à un nombre plus important de réadmission non programmée avant 1 an ( $p=0.03$ ).



	Population totale n = 233	Sous-groupe HyperB12 + n = 31	Sous-groupe HyperB12 - n = 202	p-value
<b>Caractéristiques socio-démographiques</b>				
Âge : Années (moyenne ± DS)	87.6 ± 6.0	86.5 ± 7.7	87.8 ± 5.7	0.35
Sexe : Femmes (% (n))	76.4 (178)	77.4 (24)	76.2 (154)	0.89
Lieu de vie : Domicile (% (n))	89.7 (209)	83.9 (26)	90.6 (183)	0.23
<b>Critère principal composite</b>				
<b>Maladie d'intérêt présente (% (n))</b>	29.2 (68)	67.7 (21)	23.3 (47)	<b>&lt; 0.01</b>
Néoplasie solide (% (n))	20.6 (48)	35.5 (11)	18.3 (37)	<b>0.03</b>
Hémopathie maligne (% (n))	3.4 (8)	9.7 (3)	2.5 (5)	0.08
Hépatopathie (% (n))	12.9 (30)	45.2 (14)	7.9 (16)	<b>&lt; 0.01</b>
<b>Caractéristiques de l'évaluation gériatrique</b>				
<b>Comorbidités :</b>				
CIRS-G (moyenne ± DS)	12.3 ± 3.8	13.9 ± 3.5	12.1 ± 3.8	<b>0.01</b>
<b>Statut fonctionnel :</b>				
ADL J-15 (moyenne ± DS)	4.8 ± 1.5	4.7 ± 1.6	4.8 ± 1.5	0.79
<b>Statut cognitif : MMSE (% (n))</b>				
MMSE 26-30	23.6 (55)	22.6 (7)	23.8 (48)	0.81
MMSE 21-25	19.7 (46)	22.6 (7)	19.3 (39)	0.72
MMSE 10-20	24.0 (56)	25.8 (8)	23.8 (48)	0.86
MMSE < 10	8.2 (19)	6.5 (2)	8.4 (17)	1.00
MMSE non réalisés	24.5 (57)	22.6 (7)	24.8 (50)	0.79
<b>Fonction rénale :</b>				
CKD-EPI ml/min (moyenne ± DS)	55.1 ± 21.6	57.5 ± 22.8	54.8 ± 21.4	0.53
<b>Statut nutritionnel :</b>				
Dénutrition sévère (% (n))	57.1 (133)	67.7 (21)	55.4 (112)	0.20
<b>Caractéristiques du parcours de soins</b>				
<b>Durée d'hospitalisation :</b>				
Jours (moyenne ± DS)	15.3 ± 10.0	16.3 ± 10.7	15.2 ± 9.9	0.58
<b>Réadmission non programmée avant 1 an (% (n))</b>	43.8 (102)	61.3 (19)	41.1 (83)	<b>0.03</b>
<b>Décès avant 1 an (% (n))</b>	30.0 (70)	32.3 (10)	29.7 (60)	0.77
<b>Perte fonctionnelle :</b>				
ADL (moyenne ± DS)	0.3 ± 0.9	0.5 ± 0.9	0.3 ± 0.9	0.45

Tableau I. Caractéristiques de la population analysée et résultats de l'analyse univariée.

## ANALYSE MULTIVARIEE

L'analyse multivariée est présentée dans le tableau II. Seule la présence d'une néoplasie solide, d'une hémopathie maligne ou d'une hépatopathie restait significativement associée à la présence d'une hypervitaminémie B12 (OR ajusté = 6.23, IC 95% [2.58 ; 15.02]).

	<b>Odds Ratio [IC 95%]</b>	<b>p-value</b>
<b>Maladie d'intérêt présente</b>	<b>6.23 [2.58 ; 15.02]</b>	<b>&lt; 0.01</b>
<b>Comorbidités : CIRS-G</b>	1.04 [0.93 ; 1.15]	0.66

Tableau II. Résultats de l'analyse multivariée.

## ANALYSE DE LA SURVIE A 1 AN

La mortalité à 1 an de notre population analysée était de 30.0% (n=70). En prenant en compte le seuil à 883 pg/ml, la mortalité des patients présentant une hypervitaminémie B12 n'a pas été démontrée significativement différente de ceux ne présentant pas d'hypervitaminémie B12 ( $p=0.77$ ) (Cf tableau I).

Une analyse complémentaire avec réalisation de courbes de survie de Kaplan-Meier est présentée dans la figure II.

En considérant le seuil à 542 pg/ml, nous retrouvons une prévalence d'hypervitaminémie B12 de 32.2% (n=75), et le pourcentage de décès à 1 an était à 41.3% (n=31) au sein du sous-groupe avec une hypervitaminémie B12 contre 24.7% (n=39) au sein du sous-groupe ne présentant pas cette anomalie. Avec cette norme nous constatons une surmortalité significative pour les patients présentant une hypervitaminémie B12 ( $p=0.01$ ).

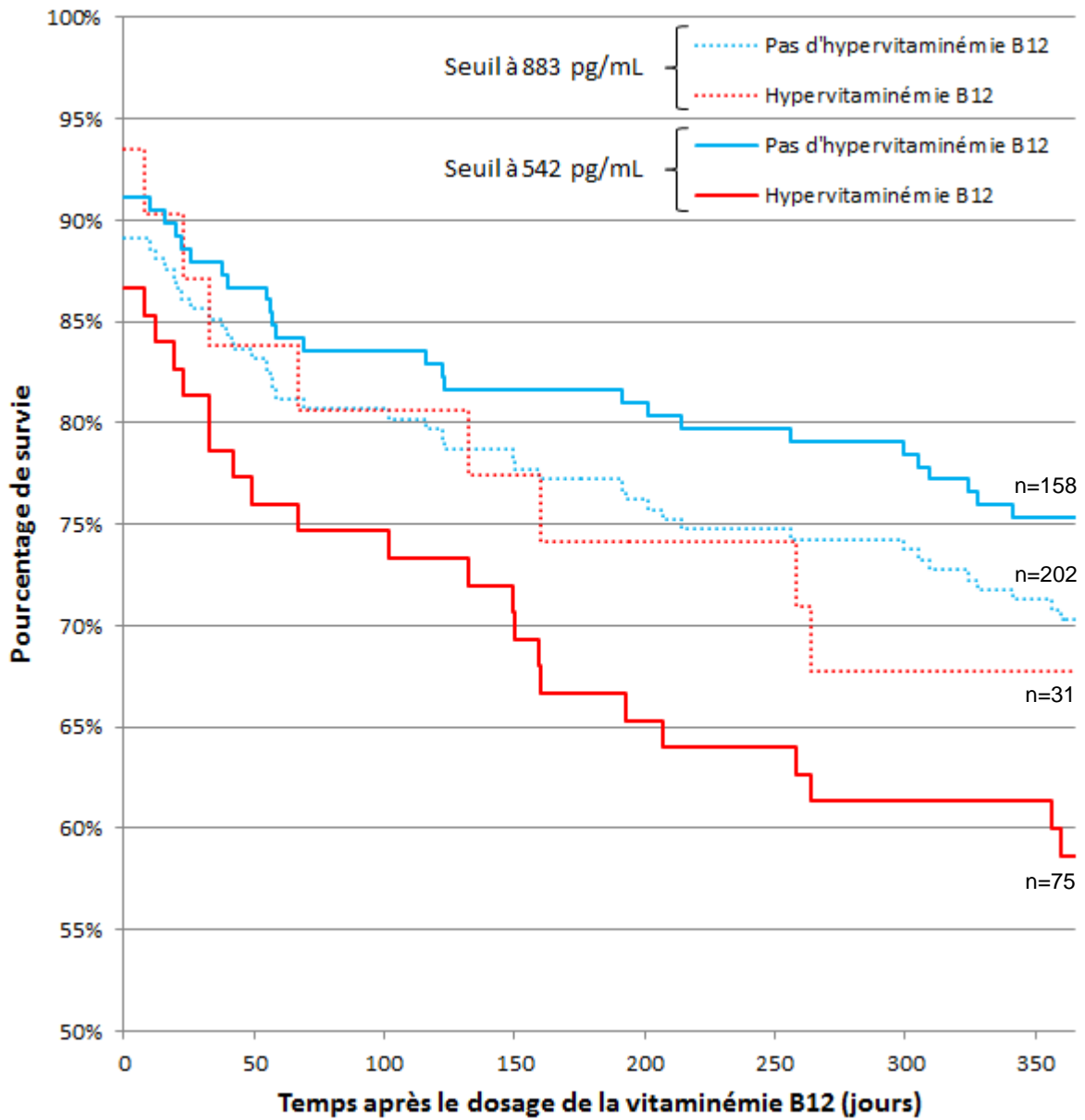


Figure II. Courbes de survie de Kaplan-Meier selon la norme supérieure de la vitaminémie B12.

## **DISCUSSION**

Notre étude a montré qu'il existait dans cette population âgée une association significative entre hypervitaminémie B12 et le diagnostic de néoplasie solide, d'hémopathie maligne et/ou d'hépatopathie, et ce, indépendamment des caractéristiques de l'évaluation gériatrique standardisée (OR 6.23 [2.58 ; 15.02]).

Notre étude a confirmé la forte association entre les hépatopathies et l'hypervitaminémie B12 chez la personne âgée, déjà décrite dans d'autres études réalisées en population générale (4,7). Ceci peut s'expliquer par la place centrale qu'occupe le foie dans le métabolisme de cette vitamine tant sur le plan physiologique que pathologique (1). Parmi ces hépatopathies nous retrouvons des néoplasies primitives ou secondaires (47%, n=14), des hépatopathies métaboliques, alcooliques ou virales (34%, n=10), des cardiopathies sévères (13%, n=4), une pathologie lithiasique (3%) et une cause iatrogène (3%), soit au total 94% de pathologies chroniques graves.

Il en est de même pour l'association avec les néoplasies solides ( $p=0.03$ ). Nous dénombrons pour les principales pathologies des cancers du tube digestif (50%, n=24), des cancers du sein (23%, n=11), des cancers de l'arbre urinaire (13%, n=6) et des cancers du poumon et de la prostate (pour chacun 8%, n=4).

Cependant l'association n'a pas été démontrée pour les hémopathies malignes ( $p=0.08$ ) contrairement aux autres études (1,3,4,7). Cette différence peut s'expliquer par la faiblesse de l'effectif concerné (3.4%, n=8), en effet les patients présentant ce type de pathologie sont préférentiellement admis dans les unités d'onco-hématologie du GHM (Institut Daniel Hollard).

L'objectif secondaire de l'analyse était d'étudier le parcours de soins de ces patients en fonction de la présence ou non d'une hypervitaminémie B12 en considérant la perte fonctionnelle pendant le séjour, la durée moyenne de séjour, les réadmissions non programmées et la mortalité à 1 an.

Les nouvelles admissions non programmées avant 1 an ont ici été démontrées comme significativement plus fréquentes chez les patients présentant une hypervitaminémie B12. Celles-ci s'expliquent très probablement car le sous-groupe avec une hypervitaminémie B12 présentait proportionnellement plus de maladies graves et était donc par conséquent plus consommateur de soins hospitaliers.

La surmortalité des patients présentant une hypervitaminémie B12 a pu être démontrée dans certaines études chez des sujets atteints de cancer (25,26), mais également sur des populations âgées (8,9). Cependant notre étude n'a pas permis de confirmer ce mauvais pronostic malgré les similitudes de notre population étudiée avec l'analyse de Salles *et al.* (Recrutement dans un service de court séjour gériatrique, âge moyen à 84.7 ans, 79.5% de femmes). Ceci pourrait tenir au fait que nos effectifs étaient plus restreints (488 patients contre 233 dans notre étude) avec un nombre conséquent de perdus de vue, mais surtout car les normes de l'hypervitaminémie B12 différaient (Norme supérieure à 542 pg/ml contre 883 pg/ml dans notre étude). A partir de la norme de cette autre étude constatée comme la plus prédictive d'un sur-risque de décès, nous avons réalisé une analyse complémentaire. Il apparaissait alors que la présence d'une hypervitaminémie B12 était un facteur de surmortalité à 1 an de notre population gériatrique ( $p=0.01$ ) (figure II).

Les normes de la vitaminémie B12 ne font pas l'objet d'un consensus. Les études menées sur l'hypervitaminémie B12 s'appuyaient pour certaines, dont la nôtre, sur les normes de leur laboratoire qui peut varier entre 663 et 950 pg/ml (3,7,10) et sur une

valeur plus discriminante pour d'autres pouvant aller jusqu'à 474 pg/ml (8). Ceci constitue un biais notable dans la comparaison de ces études et influe fortement sur la prévalence de l'hypervitaminémie B12.

La prévalence de l'hypervitaminémie B12 varie entre 12 et 18% pour des populations générales avec une norme supérieure à 663 pg/ml (3,4,7), à 33.8% dans une population gériatrique pour une norme à 542 pg/ml (9) voire jusqu'à 50% avec un seuil plus bas à 474 pg/ml (8). Notre population analysée comptait des prévalences comparables avec 13.3% pour un seuil à 883 pg/ml et 32.2% pour un seuil à 542 pg/ml. Les normes des laboratoires sont définies par rapport à une distribution des valeurs dans un échantillon considéré comme représentatif de la population générale, encadrées par un intervalle de confiance. Les études optant pour une norme plus basse car plus discriminante ont permis d'associer la présence d'une hypervitaminémie B12 à une surmortalité, il paraît donc opportun d'uniformiser la définition et de nous questionner plus généralement sur l'intérêt de définir une norme par rapport à une valeur ayant une réelle pertinence clinique pour les patients plutôt que par rapport à une répartition dans un échantillon de population.

Outre ces divergences de norme cette augmentation de la prévalence avec l'âge pourrait s'expliquer d'une part par l'augmentation de la prévalence des pathologies causales (27) mais d'autre part par un biais de recrutement. En effet le dosage de la vitamine B12 est encore largement limité aux suspicions de carence qui concernent de manière plus importante les personnes âgées (28). Dans notre étude, la prévalence a pu être également augmentée par le caractère systématique du dosage pour tout patient entrant dans l'unité, indépendamment des pathologies présentées.

Notre définition de la dénutrition était basée sur un critère biologique par souci de reproductibilité et par facilité d'accès des données même si actuellement la littérature

met en avant la perte de poids non consentie comme un critère majeur de la dénutrition (11). Ce critère clinique est souvent difficile à recueillir chez la personne âgée. Nos patients d'intérêt présentaient souvent des maladies inflammatoires chroniques connues pour abaisser le taux d'albumine indépendamment du statut nutritionnel. La dénutrition pouvait donc être surévaluée dans le sous-groupe présentant une hypervitaminémie B12. Nous avons voulu limiter ce biais de surestimation en considérant l'analyse de la dénutrition sévère plutôt que la dénutrition modérée. De plus, il a été démontré que la dénutrition sévère avait un impact plus fort sur la morbi-mortalité du sujet âgé (29). Même en considérant une prévalence réelle inférieure de la dénutrition sévère chez les patients présentant une hypervitaminémie B12, cela irait également dans le sens d'une différence non significative entre les deux sous-groupes.

Notre recueil des données à 1 an reposait sur le RUM et les réponses au questionnaire des médecins traitants, ce qui pouvait être à l'origine d'un biais si les données étaient erronées ou incomplètes (biais de rappel). De plus, l'étude étant monocentrique la survenue ou non d'une réadmission a pu être sous-estimée car ces paramètres étaient évalués à partir des dossiers d'admission du GHM, or les patients âgés poly-pathologiques de l'agglomération grenobloise sont régulièrement réadmis dans d'autres structures.

Concernant les perdus de vue, nous voulions nous assurer par la réalisation d'une analyse univariée complémentaire (annexe 5) que la population finalement analysée et celle perdue de vue ne différaient pas de manière significative au regard de leurs caractéristiques. Il apparaissait que la présence d'une pathologie d'intérêt et les comorbidités étaient plus nombreuses ou plus sévères dans la population analysée probablement du fait que leurs données étaient plus disponibles, car ces patients plus vulnérables étaient admis en milieu hospitalier plus fréquemment.

Nous dénombrions cependant un nombre conséquent de perdus de vue (37.4%, n=139) étant le reflet du faible taux de réponse au questionnaire téléphonique des médecins traitants (35% de réponse, n=75). Cela pouvait s'expliquer car le recueil a été effectué au cours de la période estivale, donc le nombre de médecins traitants permanents était moins conséquent.

Peu d'analyses ont été menées sur l'hypervitaminémie B12 dans la population gériatrique (8–10) et aucune d'entre elles n'avait pris en compte les caractéristiques gériatriques de la population. Or les données scientifiques actuelles ont démontré que la morbidité et la mortalité du sujet âgé étaient influencées par l'état cognitif (30), le statut nutritionnel (29) et le statut fonctionnel (31). Dans notre analyse ces caractéristiques ne différaient pas en fonction de la présence ou non d'une hypervitaminémie B12. Au total, dans notre population âgée, l'hypervitaminémie B12 était un facteur pronostic plus important de morbi-mortalité que les paramètres usuels de l'évaluation gériatrique habituellement retrouvés.



## **CONCLUSION**

Notre étude a montré que dans cette population âgée l'hypervitaminémie B12 était associée de manière significative à la présence de cancer solide, d'hémopathie maligne et/ou d'hépatopathie, indépendamment des paramètres de l'évaluation gériatrique standardisée. Il semblerait par ailleurs que la présence d'une hypervitaminémie B12 soit un facteur de risque de réadmission et de mortalité à 1 an selon le seuil utilisé.

De plus amples études sont à mener au sein de la population gériatrique afin de préciser cette association. Il convient par ailleurs de se questionner sur l'établissement des normes et de la pertinence clinique des seuils de vitaminémie B12 considérés comme normaux en pratique courante.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Serraj K, Mecili M, Housni I, Andrès E. Hypervitaminémie B12 : physiopathologie et intérêt en pratique clinique. *Presse Médicale*. déc 2011;40(12):1120-7.
2. Arendt JFB, Nexo E. Unexpected high plasma cobalamin : proposal for a diagnostic strategy. *Clin Chem Lab Med*. 1 mars 2013;51(3):489-96.
3. Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. Implications cliniques de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en médecine interne. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/95369>
4. Deneuille T, Mario N, Tiev K-P, Tolédano C, Josselin-Mahr L, Gain M, et al. Concentration plasmatique élevée de la vitamine B12 : un indicateur des maladies hépatiques ou tumorales ? ; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/214897>
5. Chiche L, Molines C, Durand JM, Heim M. Hypervitaminémie B12 : Les métastases ne sont pas loin.... ; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/32667>
6. Carmel R. Extreme Elevation of Serum Transcobalamin I in Patients with Metastatic Cancer. *N Engl J Med*. 6 févr 1975;292(6):282-4.
7. Chiche L, Mancini J, Arlet J-B. Hypervitaminémies B12 en médecine interne : résultats de l'étude BDOSE. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/233687>
8. Tal S, Shavit Y, Stern F, Malnick S. Association between vitamin B12 levels and mortality in hospitalized older adults. *J Am Geriatr Soc*. mars 2010;58(3):523-6.
9. Salles N, Herrmann F, Sakbani K, Rapin C-H, Sieber C. High vitamin B12 level: a strong predictor of mortality in elderly inpatients. *J Am Geriatr Soc*. mai 2005;53(5):917-8.
10. Zulfiqar A-A, Sebaux A, Dramé M, Andres E. Hypervitaminémie B12 et pathologies malignes : à propos d'une étude transversale dans une unité gériatrique aiguë. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 mars 2017;75(2):193-203.
11. *Synthese\_denutrition\_personnes\_agees.pdf* [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese\\_denutrition\\_personnes\\_agees.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese_denutrition_personnes_agees.pdf)
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 5 mai 2009;150(9):604-12.
13. Katz S. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*. 21 sept 1963;185(12):914.
14. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. mai 1968;16(5):622-6.
15. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. mars 1992;41(3):237-48.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. nov 1975;12(3):189-98.
17. *Maladie\_dAlzheimer\_-\_synthese\_-\_septembre\_2009.pdf* [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/maladie\\_dalzheimer\\_-\\_synthese\\_-\\_septembre\\_2009.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/maladie_dalzheimer_-_synthese_-_septembre_2009.pdf)

18. Vitamine-B12.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/VITAMINE-B12.pdf>
19. resource.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=26132>
20. C28-A How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Second Edition. :59.
21. FicheTechniqueB12.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://www.laboratoire-duquaivalliere.fr/notices%20analyses/FicheTechniqueB12.pdf>
22. OMS | Cancer [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/topics/cancer/fr/>
23. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
24. Overbeck-Rezaeian K, Helbling B. Transaminases: quand les doser – comment les interpréter? *Forum Méd Suisse*. 21 mai 2014;14(21):422-5.
25. Kane SP, Murray-Lyon IM, Paradinas FJ, Johnson PJ, Williams R, Orr AH, et al. Vitamin B12 binding protein as a tumour marker for hepatocellular carcinoma. *Gut*. déc 1978;19(12):1105-9.
26. Geissbühler 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*. août 2000;20(2):93-103.
27. Cancers – Santé publique France [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
28. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM Mon J Assoc Physicians*. janv 2009;102(1):17-28.
29. Bouillanne O, Dupont C, Hay P, Duché C, Cynober L, Aussel C. P180 - L'albumine est un marqueur pronostique de morbidité et de mortalité et non un marqueur de l'état nutritionnel chez les patients âgés hospitalisés. [Internet]. 4 déc 2008; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/194511>
30. BMJ Publishing Group Ltd RC of P and BPS. Dementia in advanced age led to higher mortality rates and shortened life. *Evid Based Ment Health*. 1 mai 2000;3(2):57-57.
31. Stineman MG, Xie D, Pan Q, Kurichi JE, Zhang Z, Saliba D, et al. All-Cause 1-, 5-, and 10-Year Mortality Among Elderly People According to Activities of Daily Living Stage. *J Am Geriatr Soc*. mars 2012;60(3):485-92.

**ANNEXE 1.** Questionnaire adressé par téléphone aux médecins traitants.

Concernant votre patient(e) Mme/Mr XX

La(e) patient(e) présente ou présentait une maladie néoplasique solide évolutive ? : **Oui/ Non**

Quelle est la date du diagnostic ? : **mm/aaaa**

La(e) patient(e) présente ou présentait une hémopathie maligne ? : **Oui / Non**

Quelle est la date du diagnostic ? : **mm/aaaa**

La(e) patient(e) présente ou présentait une maladie hépatique ? : **Oui / Non**

Quelle est la date du diagnostic ? : **mm/aaaa**

La(e) patient(e) est supplémenté(e) en vitamine B12 ? : **Oui/ Non**

Si oui, quelle indication ? :

Est-elle/il décédé(e) : **Oui / Non**

Si oui, date du décès : **jj/mm/aaaa**

La(e) patient(e) est-il(elle) institutionnalisé(e) ? : **Oui/ Non**

Si oui, depuis quelle date ? :

**ANNEXE 2.** Echelle d'autonomie (ADL) de Katz *et al.*

<b>ECHELLE A.D.L</b>		Nom .....
		Prénom .....
		Date .....
		Score .....
<b>Hygiène Corporelle</b>	Autonomie Aide partielle Dépendant	1 ½ 0
<b>Habillage</b>	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais besoin d'aide pour se chausser. Dépendant	1 ½ 0
<b>Aller aux toilettes</b>	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite. Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller. Ne peut aller aux toilettes seul	1 ½ 0
<b>Locomotion</b>	Autonomie A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant) Grabataire	1 ½ 0
<b>Contenance</b>	Continent Incontinence occasionnelle Incontinent	1 ½ 0
<b>Repas</b>	Se sert et mange seul Aide pour se servir, couper le viande ou peler un fruit Dépendant	1 ½ 0

Total =        /6

**ANNEXE 3.** Score de *Cumulative Illness Rating Scale* ajusté à la Gériatrie (CIRS-G) par Miller *et al.*

Organ System	Variable	Points
Heart	No problem	0
	MI >5 years ago, occasional angina treated with meds as needed	1
	CHF compensated with meds, daily antianginal meds, left ventricular hypertrophy, atrial fibrillation, bundle branch block, daily antiarrhythmic drugs	2
	MI ≤5 years ago, abnormal stress test, past PTCA or CABG	3
	Marked activity restriction secondary to cardiac status (i.e., unstable angina or intractable CHF)	4
Vascular	No problem	0
	Hypertension compensated with salt restriction and weight loss, cholesterol >200 mg/dL	1
	Daily antihypertensive meds, one symptom of atherosclerotic disease (angina, claudication, bruit, amaurosis fugax, absent pedal pulses), aortic aneurysm <4 cm	2
	≥2 symptoms of atherosclerosis	3
	Previous vascular surgery, aortic aneurysm ≥4 cm	4
Hematopoietic	No problem	0
	Hemoglobin: females 10-12 g/dL, males 12-14 g/dL, anemia of chronic disease	1
	Hemoglobin: females 8 to <10 g/dL, males 10 to <12 g/dL, anemia secondary to iron/vitamin B-12/folate deficiency or chronic renal failure, total WBC 2,000-4,000	2
	Hemoglobin: females <8 g/dL, males <10 g/dL, total WBC <2,000	3
	Any leukemia or lymphoma	4
Respiratory	No problem	0
	Recurrent episodes of acute bronchitis, current treated asthma with inhalers as needed, cigarette smoker 10-20 pack years	1
	X-ray evidence of COPD, requires daily theophylline or inhalers, treated for pneumonia two or more times in the past 5 years, smoked 21-40 pack years	2
	Limited ambulation secondary to limited respiratory capacity, requires oral steroids for lung disease, smoked >40 pack years	3
	Requires supplemental oxygen, ≥1 episode of respiratory failure requiring assisted ventilation, any lung cancer	4
	No problem	0
	Corrected vision 20/40, chronic sinusitis, mild hearing loss	1

Eyes, ears, nose, throat, and larynx	Corrected vision 20/60 or reads newsprint with difficulty, requires hearing aid, chronic sinonasal complaints requiring medication, requires medication for vertigo	2
	Partially blind (requires an escort to venture out), unable to read newsprint, conversational hearing still impaired with hearing aid	3
	Functional blindness, functional deafness, laryngectomy, requires surgical intervention for vertigo	4
Upper GI	No problem	0
	Hiatal hernia, heartburn complaints treated with as-needed meds	1
	Needs daily H <sub>2</sub> blocker or antacid, documented gastric or duodenal ulcer within 5 years	2
	Active ulcer, guaiac positive stools, any swallowing disorder or dysphagia	3
	Gastric cancer, history of perforated ulcer, melena or hematochezia from upper GI source	4
Lower GI	No problem	0
	Constipation managed with meds as needed, active hemorrhoids, status post hernia repair	1
	Requires daily bulk laxatives or stool softeners, diverticulosis, untreated hernia	2
	Bowel impaction in the past year, daily use of stimulant laxatives or enemas	3
	Hematochezia from lower GI source, currently impacted, diverticulitis flare up, status post bowel obstruction, bowel carcinoma	4
Liver, pancreas, and biliary	No problem	0
	History of hepatitis >5 years ago, cholecystectomy	1
	Mildly elevated LFTs ( $\leq 150\%$ of normal), hepatitis within 5 years, cholelithiasis, daily or heavy alcohol use within 5 years	2
	Elevated bilirubin (total >2 mg/dL), marked elevation of LFTs (>150% of normal), requires supplemental pancreatic enzymes for digestion	3
	Clinical or lab evidence of biliary obstruction, any biliary tree carcinoma, cholecystitis, pancreatitis, active hepatitis	4
Renal	No problem	0
	Kidney stone passage within the past 10 years or asymptomatic kidney stone, pyelonephritis within 5 years	1
	Serum creatinine 1.5-3.0 mg/dL without diuretic or antihypertensive medication	2
	Serum creatinine >3.0 mg/dL OR serum creatinine >1.5 mg/dL on diuretic, antihypertensive, or bicarbonate therapy, current pyelonephritis	3
	Requires dialysis, renal carcinoma	4
Genitourinary	No problem	0

	Stress incontinence, hysterectomy, BPH without urinary symptoms	1
	Abnormal pap smear, frequent UTIs ( $\geq 3$ in past year), urinary incontinence (non-stress) in females, BPH with hesitancy or frequency, current UTI, any urinary diversion procedure, status post TURP	2
	Prostate cancer in situ (i.e., found incidently during TURP), vaginal bleeding, cervical carcinoma in situ, hematuria, status post urosepsis in past year	3
	Acute urinary retention, any GU carcinoma except as above	4
	No problem	0
Musculoskeletal and skin	Uses meds as needed for arthritis or has mildly limited activities of daily living (ADLs) from joint pathology, excised non-melanoma skin cancers, skin infections requiring antibiotics within a year	1
	Daily antiarthritic meds or use of assistive devices or moderate limitation in ADLs, daily meds for chronic skin conditions, melanoma without metastasis	2
	Severely impaired ADLs secondary to arthritis, requires steroids for arthritic condition, vertebral compression fractures from osteoporosis	3
	Wheelchair bound, severe joint deformity or severely impaired usage, osteomyelitis, any bone or muscle carcinoma, metastatic melanoma	4
	No problem	0
Neurologic	Frequent headaches requiring meds as needed without interference with daily activities, history of TIA phenomena (at least one)	1
	Requires daily meds for chronic headaches or headaches that regularly interfere with daily activities, status post CVA without significant residual, mild neurodegenerative disease (Parkinson's, MS, ALS, etc)	2
	Status post CVA with mild residual dysfunction, any CNS neurosurgical procedure, moderate neurodegenerative disease	3
	Status post CVA with residual functional hemiparesis or aphasia, severe neurodegenerative disease	4
	No problem	0
Endocrine and breast	Diabetes mellitus compensated with diet, obesity (BMI $>30$ ), requires thyroid hormone replacement	1
	Diabetes mellitus requiring insulin or oral agents, fibrocystic breast disease	2
	Any electrolyte disturbance requiring hospital treatment, morbid obesity (BMI $>45$ )	3
	Brittle or poorly controlled diabetes mellitus or diabetic coma in the past year, requires adrenal hormone replacement, adrenal, thyroid, or breast carcinoma	4
	No problem	0
Psychiatric illness	Minor psychiatric condition or history thereof: specifically, previous outpatient mental health treatment during a crisis, outpatient treatment for depression $>10$ years ago, current use of minor tranquilizers for episodic anxiety (occasional usage), mild early dementia	1



---

A history of major depression (by DSM*) within the past 10 years (treated or untreated), mild dementia, any previous psychiatric hospitalization, any psychotic episode substance abuse history >10 years ago	2
---	---

---

Currently meets DSM* criteria for major depression or two or more episodes of major depression in the past 10 years, moderate dementia, current usage of daily anti-anxiety medication, currently meets DSM* criteria for substance abuse or dependency, requires daily antipsychotic medication	3
--	---

---

Current mental illness requiring psychiatric hospitalization, institutionalization, or intensive outpatient management (e.g. patients with severe or suicidal depression, acute psychosis or psychotic decompensation, severe agitation from dementia, severe substance abuse, etc), severe dementia	
--	--

---

**ANNEXE 4. Mini Mental State Examination (MMSE) par Folstein et al.**

<p><b>MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)</b></p> <p>Date : .....</p> <p>Évalué(e) par : .....</p> <p>Niveau socio-culturel .....</p>	<p>Étiquette du patient</p>
---	-----------------------------

**ORIENTATION**

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? .....

☞ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- |   |   |
|---|---|
| <p>1. en quelle année sommes-nous ? !<u>00u1</u>!</p> <p>2. en quelle saison ? !<u>    </u>!</p> <p>3. en quel mois ? !<u>    </u>!</p> | <p>4. Quel jour du mois ? !<u>    </u>!</p> <p>5. Quel jour de la semaine ? !<u>    </u>!</p> |
|---|---|

☞ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

- |  |                 |
|--|-----------------|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ?                       | ! <u>    </u> ! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?                                  | ! <u>    </u> ! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | ! <u>    </u> ! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?           | ! <u>    </u> ! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ?                                     | ! <u>    </u> ! |

**APPRENTISSAGE**

☞ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- |            |    |         |    |           |                 |
|------------|----|---------|----|-----------|-----------------|
| 11. Cigare |    | [citron |    | [fauteuil | ! <u>    </u> ! |
| 12. fleur  | ou | [clé    | ou | [tulipe   | ! <u>    </u> ! |
| 13. porte  |    | [ballon |    | [canard   | ! <u>    </u> ! |

Répéter les 3 mots.

**ATTENTION ET CALCUL**

☞ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- |        |                 |
|--------|-----------------|
| 14. 93 | ! <u>    </u> ! |
| 15. 86 | ! <u>    </u> ! |
| 16. 79 | ! <u>    </u> ! |
| 17. 72 | ! <u>    </u> ! |
| 18. 65 | ! <u>    </u> ! |

☞ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

**RAPPEL**

☞ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- |            |    |         |    |           |                 |
|------------|----|---------|----|-----------|-----------------|
| 19. Cigare |    | [citron |    | [fauteuil | ! <u>    </u> ! |
| 20. fleur  | ou | [clé    | ou | [tulipe   | ! <u>    </u> ! |
| 21. porte  |    | [ballon |    | [canard   | ! <u>    </u> ! |

**LANGAGE**

- |   |                                  |                 |
|---|----------------------------------|-----------------|
| 22. quel est le nom de cet objet?       | Montrer un crayon.               | ! <u>    </u> ! |
| 23. Quel est le nom de cet objet        | Montrer une montre               | ! <u>    </u> ! |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : | « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | ! <u>    </u> ! |

☞ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :

- |   |                 |
|---|-----------------|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | ! <u>    </u> ! |
| 26. Pliez-la en deux.                                   | ! <u>    </u> ! |
| 27. et jetez-la par terre ».                            | ! <u>    </u> ! |

☞ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

- |                                 |                 |
|---------------------------------|-----------------|
| 28. «faites ce qui est écrit ». | ! <u>    </u> ! |
|---------------------------------|-----------------|

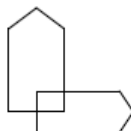
☞ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :

- |   |                 |
|---|-----------------|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | ! <u>    </u> ! |
|---|-----------------|

**PRAXIES CONSTRUCTIVES.**

☞ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

- |   |                 |
|---|-----------------|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | ! <u>    </u> ! |
|---|-----------------|



**SCORE TOTAL (0 à 30) !    !**

**ANNEXE 5.** Caractéristiques des populations analysée et perdue de vue et résultats de l'analyse univariée.

	Population analysée n = 233	Perdus de vue n = 139	p-value
<b>Caractéristiques de l'objectif principal</b>			
<b>Hypervitaminémie B12 (% (n))</b>	13.3 (31)	8.6 (12)	0.17
<b>Maladie d'intérêt présente (% (n))</b>	29.2 (68)	18.0 (25)	<b>0.02</b>
<b>Caractéristiques socio-démographiques</b>			
<b>Âge : Années (moyenne ± DS)</b>	87.6 ± 6.0	86.8 ± 5.8	0.20
<b>Sexe : Femmes (% (n))</b>	76.4 (178)	69.1 (96)	0.12
<b>Lieu de vie : Domicile (% (n))</b>	89.7 (209)	89.2 (124)	0.88
<b>Caractéristiques de l'évaluation gériatrique</b>			
<b>Comorbidités : CIRS-G (moyenne ± DS)</b>	12.3 ± 3.8	10.8 ± 3.7	<b>&lt; 0.01</b>
<b>Statut fonctionnel : ADL J-15 (moyenne ± DS)</b>	4.8 ± 1.5	4.9 ± 1.6	0.70
<b>Statut cognitif : MMSE (% (n))</b>			
MMSE 26-30	23.6 (55)	27.3 (38)	0.42
MMSE 21-25	19.7 (46)	15.1 (21)	0.26
MMSE 10-20	24.0 (56)	23.0 (32)	0.82
MMSE < 10	8.2 (19)	9.4 (13)	0.69
MMSE non réalisés	24.5 (57)	25.2 (35)	0.88
<b>Fonction rénale : CKD-EPI ml/min (moyenne ± DS)</b>	55.1 ± 21.6	58.1 ± 19.7	0.18
<b>Statut nutritionnel : Dénutrition sévère (% (n))</b>	57.1 (133)	48.2 (67)	0.10

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Guillaume LECOMTE

**TITRE :** Hypervitaminémie B12 : Facteur pronostic de morbi-mortalité de la personne âgée ?

**CONCLUSION :**

En dehors des suspicions de carence, le dosage de la vitamine B12 ne fait pas l'objet d'un consensus. Pourtant plusieurs études ont permis d'associer l'hypervitaminémie B12 à la présence de maladies graves.

L'objectif principal de ce travail était d'étudier dans une population gériatrique une potentielle association entre hypervitaminémie B12 et les diagnostics de néoplasie solide, d'hémopathie maligne ou d'hépatopathie au regard des caractéristiques de l'évaluation gériatrique. L'objectif secondaire était d'étudier la relation entre hypervitaminémie B12 et le parcours de soins à 1 an de ces patients.

Cette étude de cohorte, observationnelle rétrospective et monocentrique, incluait tous les patients hospitalisés dans le service de court séjour gériatrique du Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble entre le 01/01/2015 et le 31/12/2016.

Les caractéristiques socio-économiques (âge, sexe et lieu de vie), de l'évaluation gériatrique (dénutrition, état cognitif, autonomie et comorbidités) et du parcours de soin (durée d'hospitalisation, réadmission et décès) ont été recueillies à partir du Résumé d'Unité Médicale puis à 1 an à partir de leur dossier médical informatisé ou à défaut d'un questionnaire téléphonique aux médecins traitants.

Les patients ont été considérés comme perdus de vue lorsque les données à 1 an n'étaient pas disponibles.

Le critère de jugement principal était la présence ou la survenue à 1 an d'une néoplasie solide, d'une hémopathie maligne et/ou d'une hépatopathie.

Les caractéristiques retrouvées comme statistiquement significatives à l'analyse univariée ont été retenues pour l'analyse multivariée, le seuil de significativité étant  $p < 0,05$ .

Au total 397 patients ont été hospitalisés, 25 d'entre eux ont été exclus car le dosage n'avait pas été réalisé. Le recueil comptait 233 dossiers analysables car 139 ont été considérés perdus de vues. La moyenne d'âge de cette population était de 87.6 ans, 76.4% étaient des femmes et 13.3% présentaient une hypervitaminémie B12.

L'étude univariée a montré que les patients présentant une hypervitaminémie B12 avaient significativement un CIRS-G (reflet des comorbidités) plus élevé ( $p=0,01$ ) et étaient plus souvent réadmis avant 1 an ( $p=0,03$ ). Les résultats de l'analyse multivariée ont montré que le seul facteur associé à l'hypervitaminémie B12 était la présence d'une néoplasie solide, hémopathie maligne ou hépatopathie (OR 6.23 IC95% [2.58;15.02]).

Dans cette population âgée, l'hypervitaminémie B12 était associée de manière significative à la présence de pathologies graves indépendamment des paramètres de l'évaluation gériatrique. Il semblerait qu'une hypervitaminémie B12 soit par ailleurs un facteur de risque de réadmission à 1 an, mais pas de surmortalité. De plus amples études sont à mener au sein de la population gériatrique afin de préciser cette association.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 21/01/19

**LE DOYEN**



**Pr. Patrice MORAND**

Pour le Président  
et par délégation

Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**

CHU de Grenoble  
Pôle Pluridisciplinaire de Médecine  
Médecine Gériatrique  
Docteur Gaétan GAVAZZI

**Pr. Gaétan GAVAZZI**