



**HAL**  
open science

# Évaluation des pratiques de supplémentation en vitamine B12 en post-chirurgie bariatrique dans les centres spécialisés de l'obésité et élaboration d'un protocole d'étude comparant l'administration de vitamine B12 per os et intramusculaire

Hugo Pisaroni

## ► To cite this version:

Hugo Pisaroni. Évaluation des pratiques de supplémentation en vitamine B12 en post-chirurgie bariatrique dans les centres spécialisés de l'obésité et élaboration d'un protocole d'étude comparant l'administration de vitamine B12 per os et intramusculaire. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03585454

**HAL Id: dumas-03585454**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03585454v1>

Submitted on 23 Feb 2022

**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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----  
UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2021

par

M. Hugo PISARONI

Né le 22 septembre 1994 à Dieppe (Seine Maritime)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**EVALUATION DES PRATIQUES DE SUPPLEMENTATION EN VITAMINE B12 EN POST-  
CHIRURGIE BARIATRIQUE DANS LES CENTRES SPECIALISES DE L'OBESE ET  
ELABORATION D'UN PROTOCOLE D'ETUDE COMPARANT L'ADMINISTRATION DE  
VITAMINE B12 PER OS ET INTRAMUSCULAIRE**

**Président : Madame le Professeur Marie Astrid PIQUET**

**Membres : Monsieur le Professeur Pierre DECHELOTTE**

**Monsieur le Professeur Yves REZNIK**

**Monsieur le Professeur Michael JOUBERT**

**Madame le Docteur Charlotte GUILMINEAU**

**Directeur de thèse : Pr Marie Astrid PIQUET**

**Année Universitaire 2020/2021****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie

<b>M. DREYFUS Michel</b>	Gynécologie - Obstétrique
<b>M. DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale
<b>Mme ÉMERY Evelyne</b>	Neurochirurgie
<b>M. ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>M. FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GUÉNOLÉ Fabian</b>	Pédopsychiatrie
<b>Mme GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M. HANOUCZ Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
<b>M. HITIER Martin</b>	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
<b>M. HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>M. ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>M. JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M. JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>M. LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>M. LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M. LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
<b>M. MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
<b>M. MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M. MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M. MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M. MAUREL Jean</b>	Chirurgie générale
<b>M. MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M. MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M. MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>M. NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M. PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M. PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale

Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

Mme BELLOT Anne	Pédiatrie
M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

#### **PRCE**

Mme LELEU Solveig	Anglais
-------------------	---------

#### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

M. DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie



**Année Universitaire 2020/2021****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie

<b>M. SESBOÛÉ Bruno</b>	Physiologie
<b>M. TOUTIRAIS Olivier</b>	Immunologie
<b>M. VEYSSIERE Alexis</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**M. HUMBERT Xavier**

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme ABBATE-LERAY Pascale</b>	<b>Médecine générale</b>
<b>M. BANSARD Mathieu</b>	<b>Médecine générale</b>
<b>M. COUETTE Pierre-André</b>	<b>Médecine générale</b>
<b>Mme NOEL DE JAEGHER Sophie</b>	<b>Médecine générale</b>
<b>M. PITHON Anni</b>	<b>Médecine générale</b>
<b>M. SAINMONT Nicolas</b>	<b>Médecine générale</b>
<b>Mme SCHONBRODT Laure</b>	<b>Médecine générale</b>

**MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES**

<b>Mme DEBRUYNE Danièle</b>	Pharmacologie fondamentale
<b>Mme DERLON-BOREL Annie</b>	Hématologie
<b>Mme LEPORRIER Nathalie</b>	Génétique

Remerciements

**A mon directeur et président de thèse,**

**Madame le Professeur Marie Astrid Piquet**

Je vous remercie de tout votre soutien lors de l'élaboration de cette thèse, ainsi que pour vos enseignements synthétiques et pratiques qui m'ont été et demeureront précieux.

**Aux membres du jury,**

**Monsieur le Professeur Yves Reznik**

Vous m'avez accueilli dans votre service et enseigné l'endocrinologie avec passion.  
Je vous remercie de m'avoir fait confiance pendant ces 3 années.

**Monsieur le Professeur Pierre Déchelotte**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Vous m'avez initié à cette formidable discipline qu'est la nutrition clinique.

**Monsieur le Professeur Michael Joubert**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse, je vous remercie pour m'avoir partagé votre riche expérience tout au long de ces années.

**Madame le Docteur Charlotte Guilmineau**

Tu me fais l'honneur de participer à ce jury de thèse et je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

**A l'équipe de l'Unité Transversale de Nutrition Clinique du CHU de Caen,**

Je vous remercie de votre sollicitude dans l'élaboration de cette thèse, de m'avoir assisté dans mes recherches et orienté vers les bons correspondants. Un grand merci à Elise pour ton aide et ta disponibilité.

**A l'équipe d'Endocrinologie du CHU de Caen,**

Je vous remercie de votre accompagnement tout au long de mon internat, durant mes 3 passages dans le service où j'ai pu progresser à vos côtés.

**Aux Drs Al Mawlawi, Ciobanu, Couty, Durand, Fesq, Godart, et Husar, praticiens du CH de Dieppe,**

Je vous remercie de m'avoir soutenu et de m'avoir enseigné les bases de la médecine, vos conseils ont constitué un socle sur lequel j'ai pu ensuite m'épanouir.

**A mes co-internes,**

Agathe, Aline, Inès, Jérémy, Matthieu, Mona, Nicolas, Sandra, nous avons formé ensemble une formidable équipe, je vous remercie toutes et tous pour ces moments, j'espère travailler de nouveau avec vous bientôt.

**A mes parents, à mes grands parents,**

Voici l'aboutissement de longues années de labeur, que j'ai toujours pu mener à bien grâce à vous, cette thèse vous est dédiée.

**A Sarah,**

Tu m'as toujours soutenu et rendu la vie plus douce, cette thèse est aussi pour toi.

## Abréviations

AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report File (Cahier de Recueil de Données)
CSI	Comité de Surveillance Indépendant
CSO	Centre Spécialisé de l'Obésité
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EEP	Evènements Exceptions du Protocole
EI	Effet Indésirable
EIG	Effet Indésirable Grave
EIGI	Effet Indésirable Grave Inattendu
EvIG	Evènement Indésirable Grave
FI	Facteur intrinsèque
FOGD	Fibroskopie oesogastroduodénale
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporel
NASH	Stéatopathie non alcoolique
IPP	Inhibiteur de la pompe à proton
MMA	Acidémie méthylmalonique
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RGO	Reflux gastro-oesophagien
RI	Recherche Interventionnelle

RYBG	By-pass en Y
SG	Sleeve-gastrectomy
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (EIGI)
TCI	Transcobalamine de type 1
TCII	Transcobalamine de type 2
TCIII	Transcobalamine de type 3
TOGD	Transit oesogastroduodéal

## Figures

### I Figures

Figure 1 : Schéma d'un anneau gastrique

Figure 2 : Schéma d'une sleeve-gastrectomy

Figure 3 : Schéma d'un by-pass gastrique en Y

Figure 4 : Schéma d'un by-pass en oméga (à droite) comparativement à un by-pass en Y (à gauche)

Figure 5 : Schéma d'une dérivation bilio-pancréatique

Figure 6 : Schéma de l'absorption de la vitamine B12

Figure 7 : Schéma du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12

Figure 8 : Image tirée d'une IRM axiale T2 d'une patiente de 58 ans hospitalisée au CHU de Caen avec un tableau de pancytopenie et d'ataxie proprioceptive, présentant une carence profonde en vitamine B12 secondaire à une maladie de Biermer. Notez un aspect en hypersignal intramédullaire des deux pyramides postérieures en V inversé témoignant d'un syndrome cordonal postérieur, et permettant de poser le diagnostic de sclérose combinée de la moelle épinière.

Figure 9 : Pourcentage des médecins interrogés utilisant les différents marqueurs (vitamine B12, acidémie méthylmalonique urinaire, sérique et homocystéinémie) pour rechercher une carence en vitamine B12 en post chirurgie bariatrique.

Figure 10 : Pourcentage des médecins initiant une supplémentation en fonction du seuil de prescription en cas de suspicion de carence en post chirurgie bariatrique.

Figure 11 : Pourcentage des médecins interrogés utilisant chacune des voies citées (per os, intranasale, sous-cutanée, intramusculaire) en première intention pour la supplémentation en vitamine B12 après une chirurgie bariatrique.

Figure 12 : Pourcentage des médecins interrogés utilisant la voie intramusculaire pour chacune dans chacune des situations suscitées (systématique, échec de la voie orale, carence profonde, doute sur la compliance, carence symptomatique ou argument pour une malabsorption) pour la supplémentation en vitamine B12 après une chirurgie bariatrique

Figures 13, 14 et 15 : Nombre des médecins interrogés selon la voie de supplémentation utilisée en cas de traitement d'attaque. Parmi ceux utilisant la voie intramusculaire et per os, pourcentage de médecins interrogés utilisant chaque schéma de supplémentation.

Figures 16, 17 et 18 : Pourcentage de médecins interrogés selon la voie de supplémentation utilisée en cas de traitement d'entretien. Parmi ceux utilisant la voie intramusculaire et la voie per os, pourcentage de médecins interrogés utilisant chaque schéma de supplémentation.

Figure 19 : Diagramme circulaire représentant la proportion de médecins interrogés supplémentant de manière systématique en vitamine B12 après une sleeve-gastrectomy

Figure 20 : Evolution des actes de chirurgie bariatrique par technique chirurgicale de 2007 à 2019 au CHU de CAEN Normandie (adulte et pédiatrie), Source PMS/Pilot MCO

Figure 21 : Flow chart résumant le plan expérimental de l'étude CIMOS B12 (étude Comparant l'administration IntraMusculaire et per OS de vitamine B12)

## Table des matières

<b>I. Introduction.....</b>	<b>1</b>
1. La chirurgie bariatrique.....	1
a. Généralités et épidémiologie de l'obésité.....	1
b. Principes de la chirurgie bariatrique.....	1
c. Parcours de chirurgie bariatrique.....	2
d. Différents types de chirurgie bariatrique.....	3
i. L'anneau gastrique.....	3
ii. La sleeve-gastrectomy.....	4
iii. Le by-pass gastrique.....	5
iiii. La dérivation bilio-pancréatique.....	6
2. La vitamine B12.....	7
a. Caractéristiques et sources de vitamine B12.....	7
b. Physiologie de la vitamine B12.....	7
c. Situations de carence en vitamine B12 et conséquences.....	10
d. Modifications physiopathologiques après chirurgie bariatrique et diversion duodénale.....	12
e. Recommandations concernant la supplémentation en vitamine B12.....	13
f. Rôle des marqueurs fonctionnels de la vitamine B12.....	15
g. Proposition d'une enquête de pratiques et d'un protocole d'étude.....	16
<b>II. Evaluation des pratiques de supplémentation en vitamine B12 après une chirurgie bariatrique dans les centres spécialisés de l'obésité (CSO) français.....</b>	<b>17</b>
1. Enquête de pratiques.....	17
2. Résultats.....	17
a. Participation au questionnaire.....	17
b. Dosages pratiqués en post-chirurgie bariatrique.....	17
c. Seuil de prescription de vitamine B12.....	18
d. Modalités de supplémentation en première intention.....	19
e. Conditions de recours à la voie de supplémentation intramusculaire.....	20
f. Modalités du traitement d'attaque.....	20
g. Modalités du traitement d'entretien.....	22
h. Supplémentation en cas de sleeve-gastrectomy.....	24
3. Discussion.....	25

<b>III. Protocole de recherche afin de comparer la supplémentation par voie orale et par voie intramusculaire en vitamine B12 après chirurgie bariatrique.....</b>	<b>29</b>
1. Contexte.....	29
2. Synopsis.....	29
3. Protocole d'étude.....	34
IV. Conclusion.....	66
V. Bibliographie.....	67
VI. Annexes.....	71
Annexe I : Enquête de pratiques.....	71

## **I. Introduction**

### **1) La chirurgie bariatrique**

#### **a. Généralités et épidémiologie de l'obésité**

Le surpoids se définit chez l'adulte comme un indice de masse corporel (IMC) compris entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup> et l'obésité comme un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. On distingue l'obésité de grade 1 avec un IMC compris entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup>, l'obésité de grade 2 avec un IMC compris entre 35 et 40 kg/m<sup>2</sup> et l'obésité de grade 3 avec un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 39% des adultes sont en surpoids et 13% sont obèses dans le monde. Le nombre de cas a été multiplié par trois sur les 50 dernières années. La prévalence de l'obésité en France, dans la classe des 30 - 69 ans est de 15,8% chez les hommes et 15,6% chez les femmes en 2016 selon la cohorte épidémiologique généraliste Constances<sup>1-2</sup> concordante avec celle retrouvée dans l'enquête Obepi en 2012 de 15%.

Les complications de l'obésité sont multiples cardio-vasculaires (hypertension artérielle, diabète de type 2, dyslipidémie), pulmonaires (syndrome d'apnée du sommeil ou syndrome d'hypoventilation obésité), digestives (reflux gastro-œsophagien, stéatose hépatique, NASH, cirrhose), articulaires (arthrose chez l'adulte ou épiphysiolyse de la tête fémorale chez l'enfant), carcinologiques (augmentation du risque de cancers du sein, de l'endomètre et du foie) et psycho-sociales. L'obésité et le surpoids sont reconnus comme la cinquième cause de mortalité dans le monde.<sup>3</sup>

#### **b. Principes de la chirurgie bariatrique**

D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé en 2018, la chirurgie bariatrique est indiquée, après échec d'une prise en charge diététique optimale d'au moins 6 mois, pour le traitement de l'obésité de grade 3, ou de l'obésité de grade 2 lorsque cette dernière est compliquée d'une maladie pouvant être améliorée par la perte de poids. Il peut s'agir d'un diabète de type 2, d'une dyslipidémie, d'une hypertension artérielle, d'une stéatopathie non

alcoolique, d'un syndrome d'apnée du sommeil avec nécessité d'appareillage ou de troubles locomoteurs invalidants<sup>2</sup>.

Les principales contre-indications à la chirurgie bariatrique sont les suivantes : un âge supérieur à 65 ans, troubles cognitifs ou mentaux sévères, troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire, dépendance à l'alcool ou aux substances psychoactives, maladie mettant en jeu le pronostic vital à court et à moyen terme, contre-indication à l'anesthésie générale, absence de prise en charge médicale préalable identifiée ou incapacité prévisible du patient à participer à un suivi médical la vie durant.<sup>2</sup>

La chirurgie bariatrique se pratique largement de nos jours. Elle s'est imposée comme un traitement reconnu et efficace pour les patients en situation d'obésité complexe. Nous constatons un doublement des interventions dans le monde en 8 ans (334 421 en 2008 contre 685 874 en 2016). En France, le nombre annuel d'actes de chirurgie bariatrique a été multiplié par 7 de 1997 à 2006, et par 12 de 1997 à 2016, il s'élevait environ à 60 000 en 2016. La France est le troisième pays du monde en terme de volume chirurgical, après les Etats-Unis et le Brésil, notamment de par l'accès aux soins facilité et l'Assurance Maladie.<sup>4</sup>

Elle permet une diminution d'environ 30% de la mortalité cumulative à 15 ans comparativement aux patients avec obésité de grade 3 non opérés. Dallal et al ont montré un effet particulièrement intéressant sur les facteurs de risques cardiovasculaires, notamment sur la baisse de la tension artérielle, le contrôle de la glycémie et l'amélioration du bilan lipidique.<sup>6</sup> Selon Lupoli et al, la chirurgie bariatrique est associée à une diminution du risque cardiovasculaire de 42%.<sup>7</sup>

### **c. Le parcours de chirurgie bariatrique**

Les patients avec désir de chirurgie bariatrique entrent dans un long parcours de la première consultation à l'intervention. Il comporte au minimum, un suivi diététique d'au moins six mois, la pratique d'une activité physique régulière, une consultation psychiatrique, la recherche de complications de l'obésité ainsi qu'un bilan vitaminique, une consultation spécialisée afin de s'assurer de l'opérabilité des patients, une fibroscopie oesogastroduodénale pour rechercher et traiter des lésions existantes ou une infection à Helicobacter Pylori, un transit oesogastroduodéal (TOGD) et un sevrage tabagique si nécessaire.

Après l'intervention, les patients nécessitent un suivi à vie. La première année, il est recommandé un suivi tous les 3 mois, puis au minimum tous les ans.

Les éléments à surveiller sont les suivants :

- L'efficacité de l'intervention avec le calcul de la perte d'excès de poids.
- L'alimentation et notamment s'assurer du bon apport en protéines, en calcium, et de la bonne hydratation.
- La pratique d'une activité physique adaptée pour éviter une trop grande perte musculaire.
- Le bilan vitaminique avec prescription de compléments en fonction des éventuelles carences.
- La tolérance du montage (reflux gastro-oesophagien, diarrhée, dumping syndrome).<sup>2</sup>

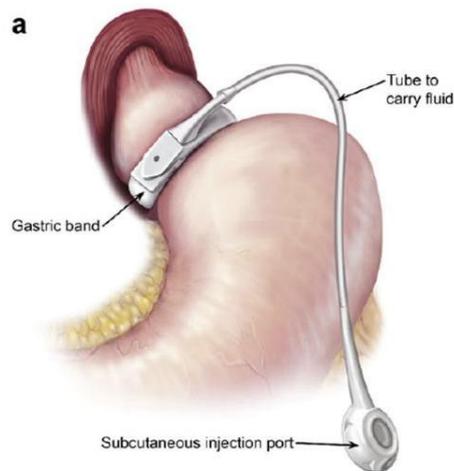
#### **d. Les différents types de chirurgie bariatrique**

Il existe différentes techniques de chirurgie bariatrique. Les plus courantes actuellement en France sont la sleeve-gastrectomy et le by-pass en Y.

Parmi les techniques restrictives pures, on retrouve l'anneau gastrique, la gastroplastie verticale calibrée et la sleeve-gastrectomy, parmi les techniques à la fois restrictives et malabsorptives, on retrouve le by-pass en Y, le by-pass en oméga et la dérivation bilio-pancréatique.

##### *i. l'anneau gastrique*

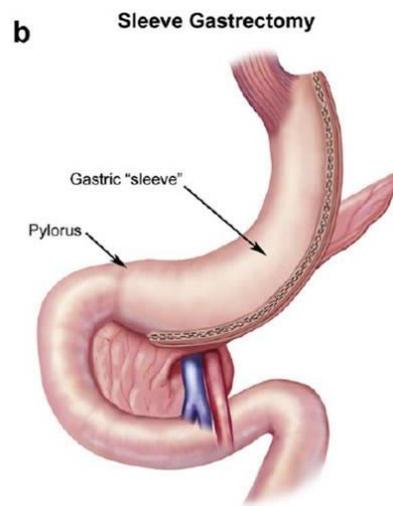
L'anneau gastrique est une technique restrictive pure qui consiste à placer un anneau sur la partie supérieure de l'estomac, quelques centimètres en dessous du cardia, permettant la formation d'une poche gastrique de 15 à 30 ml. Cette technique est réversible. Il est possible de moduler la pression dans l'anneau grâce à une solution saline injectée à un bouton placé dans le tissu sous cutané<sup>7</sup>. Les principales complications sont les perforations gastriques, les lésions hépatiques, les glissements et migrations de l'anneau, La mortalité liée à l'intervention est estimée à 0,1%, cette intervention semble de moins en moins pratiquée en France.<sup>8</sup>



**Figure 1** : Schéma d'un anneau gastrique<sup>5</sup>

*ii. la sleeve-gastrectomy*

La sleeve-gastrectomy est également une technique restrictive pure qui consiste à retirer les deux tiers de l'estomac, comportant notamment les cellules sécrétant la ghréline, hormone stimulant l'appétit. Elle est irréversible. Le pylore est préservé pour que la digestion ne soit pas altérée. Elle permet une perte d'excès de poids d'environ 50%. Les principales complications sont les régurgitations acides, les carences, les fuites et les hémorragies sur ligne d'agrafage, les péritonites. La mortalité est de 0,2%.<sup>8</sup>

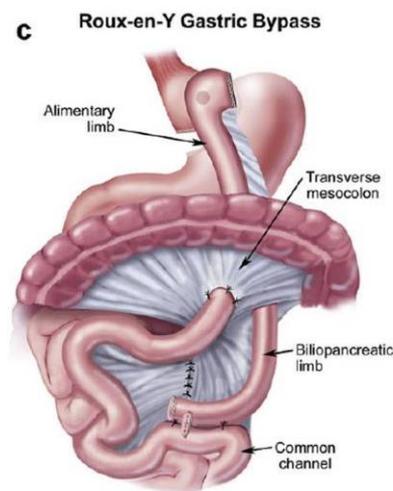


**Figure 2** : Schéma d'une sleeve-gastrectomy<sup>5</sup>

La gastroplastie verticale calibrée consiste à remodeler la partie supérieure de l'estomac pour créer une poche. Un anneau est ensuite mis à la partie supérieure de l'œsophage.<sup>8</sup>

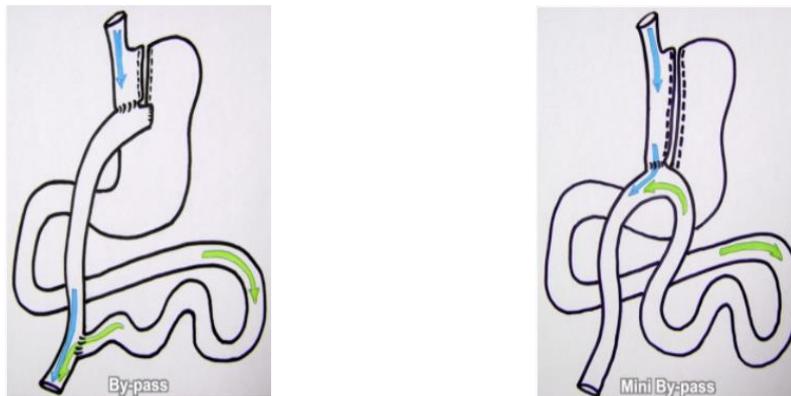
### iii. le by-pass gastrique

Le by-pass est une technique restrictive et malabsorptive, il consiste à court-circuiter une partie de l'estomac et de l'intestin et d'aboucher la partie supérieure de l'estomac. Elle permet une perte d'excès de poids supérieure à la sleeve-gastrectomy de 60%. Cette chirurgie peut être réversible. Les principales complications sont les fistules digestives, les occlusions intestinales par hernie interne, les sténoses et ulcères anastomotiques, les carences nutritionnelles et les dumpings syndromes précoces et tardifs. La mortalité est de 0,5%.<sup>10</sup>



**Figure 3 : Schéma d'un by-pass gastrique en Y<sup>5</sup>**

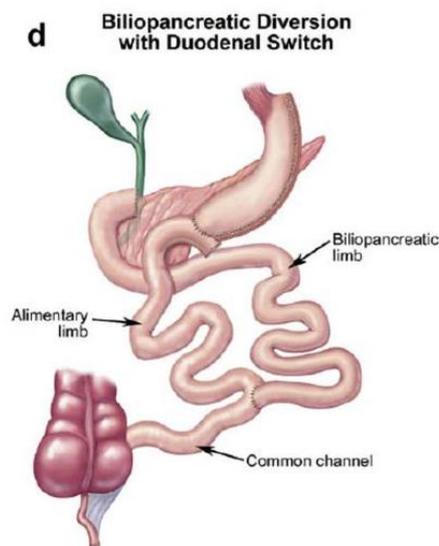
Le by-pass en oméga ou mini by-pass n'est plus recommandé, en raison de l'augmentation du risque de reflux gastro-oesophagien ou biliaire et de carences nutritionnelles. Son suivi nécessite donc une surveillance par fibroscopie oesogastroduodénale à 1, 3, 5 et 10 ans, comme la sleeve-gastrectomy. Cette technique ne nécessitait qu'une seule suture au lieu de deux pour le by-pass classique, était plus facile à réaliser, et présentait moins de complications chirurgicales immédiates.<sup>2</sup>



**Figure 4** : Schéma d'un by-pass en oméga (à droite) comparativement à un by-pass en Y (à gauche).<sup>9</sup>

*iiii. la dérivation bilio-pancréatique*

La dérivation bilio-pancréatique associe une sleeve-gastrectomy à un court-circuit important de l'intestin grêle. Elle est associée à des carences sévères et des diarrhées fréquentes avec une qualité de vie diminuée du fait de la digestion partielle des aliments. La perte d'excès de poids est importante et durable de l'ordre de 90%. Elle n'est donc proposée qu'exceptionnellement, le plus souvent pour des IMC supérieurs à 60 kg/m<sup>2</sup>.<sup>10</sup>



**Figure 5** : Schéma d'une dérivation bilio-pancréatique<sup>5</sup>

## **2. La vitamine B12**

### **a. Caractéristiques et sources de vitamine B12**

La vitamine B12 fait partie des vitamines du groupe B hydrosolubles, elle n'est pas naturellement produite par l'Homme donc essentielle, elle est formée d'un atome de cobalt qui en est la partie fonctionnelle, entouré d'un noyau hétérocyclique corrine. Il en existe différentes formes, nommées selon la nature du ligand au cobalt, incluant la deoxyadenosylcobalamine, l'aquacobalamine, la méthylcobalamine, l'hydroxocobalamine et la cyanocobalamine, les deux dernières exercent leurs effets biologiques chez l'Homme. La cyanocobalamine représente la forme la plus stable et la plus utilisée en médecine, alors que la forme la plus présente dans le sérum est la méthylcobalamine.<sup>11 - 12</sup>

Les principales sources de vitamine B12 alimentaires sont les viandes (foie et rognons), poissons, crustacés, jaune d'oeuf et produits laitiers. Certains aliments sont également enrichis artificiellement en vitamine B12 comme la margarine ou les préparations à base de soja<sup>13</sup>. Les fruits et légumes n'en contiennent pas. Les apports nutritionnels conseillés sont de 2,4 µg par jour chez l'adulte, selon le régime alimentaire, son apport quotidien varie entre 5 et 7 µg par jour. Le régime occidental en contiendrait 7 à 30 µg par jour.<sup>14</sup>

D'après Ströhle et al, les réserves de l'organisme sont estimées à environ 2 500 µg (soit environ 1 000 jours d'apports nutritionnels conseillés), la majorité de celles-ci sont stockées dans le foie (environ 50%). Le reste se partage entre les muscles, la moelle épinière et le tractus intestinal.<sup>15</sup> Le turnover journalier de cette vitamine est faible, ce qui explique un délai de plusieurs années entre l'apparition d'un déficit en vitamine B12 et les premiers signes cliniques.<sup>16</sup> Stover PJ et al nous rapportent que, chez l'adulte en bonne santé, environ la moitié de la vitamine B12 ingérée est absorbée dans l'organisme.<sup>11</sup>

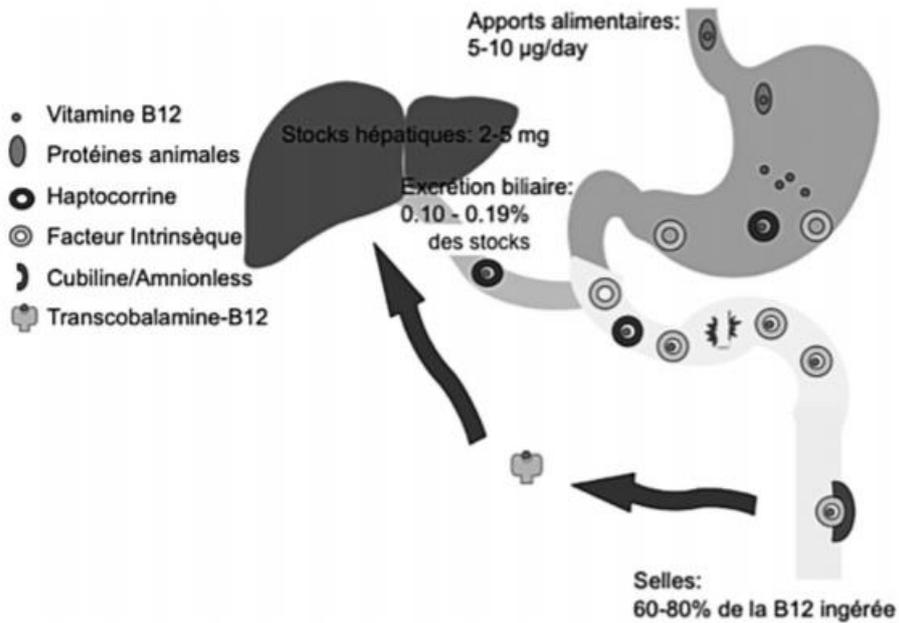
### **b. Physiologie de la vitamine B12**

La vitamine B12 est liée aux protéines de l'alimentation, une fois ingérée, elle en est séparée dans l'estomac par l'acide chlorhydrique produit par la muqueuse gastrique. La cobalamine ainsi libérée se fixe ensuite aux protéines R salivaires ou haptocorrine et passe dans le duodénum où cette dernière est éliminée par les sucs pancréatiques.<sup>17</sup>

Elle est ensuite liée au facteur intrinsèque, seconde protéine porteuse sécrétée par le fundus gastrique. Elle entre dans le système facteur intrinsèque-dépendant. Le complexe cobalamine/facteur intrinsèque est ensuite absorbé au niveau de l'iléon distal, en se liant à des récepteurs spécifiques cubam au niveau de la bordure en brosse des cellules entérocytaires, ce récepteur est composé d'une protéine de liaison au facteur intrinsèque, et d'un domaine transmembranaire. A ce niveau la cobalamine et le facteur intrinsèque se dissocient.<sup>18</sup>

Pour quitter l'entérocyte et rejoindre la circulation entéro-portale, elle doit être liée à la transcobalamine de type II (TCII) et forme le complexe nommé holotranscobalamine, qui joue le rôle le plus important dans l'apport de la vitamine aux voies de métabolisme intracellulaire. La cobalamine liée à la TCII forme donc la forme active de la B12.<sup>12</sup> Elle est finalement stockée par le foie dont les capacités de stockage correspondent à plusieurs années de besoin en B12. Dans la circulation, la B12 est liée à la transcobalamine de type I (TCI) ou haptocorrine.

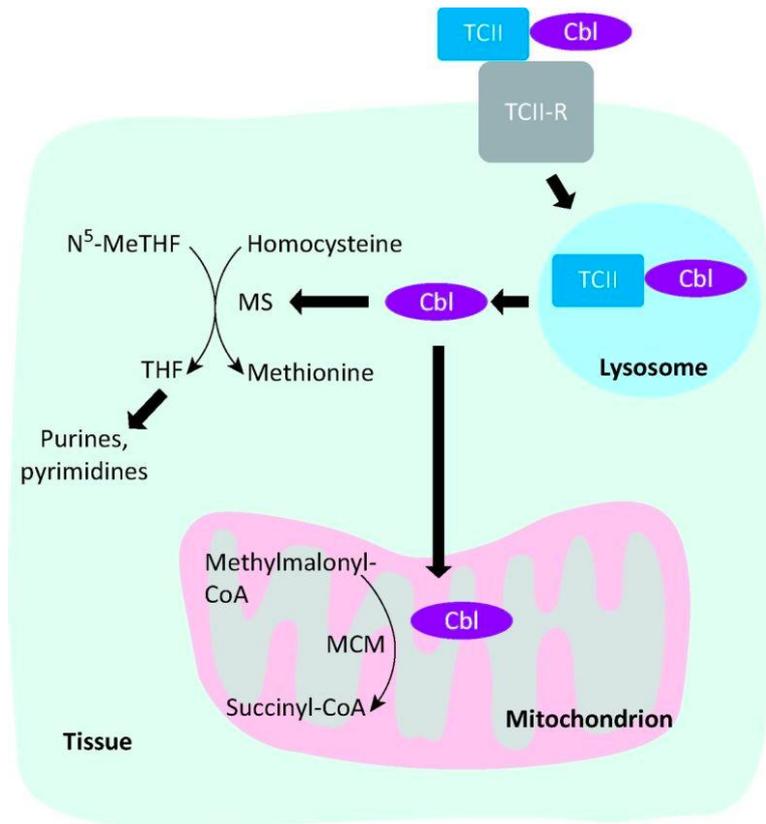
Environ 60 à 80% de la B12 ingérée n'est pas absorbée et éliminée dans les selles chez l'adulte en bonne santé.<sup>18</sup> Environ 1% de la vitamine B12 ingérée peut être absorbée par diffusion passive, de manière indépendante du facteur intrinsèque, à des doses supra physiologiques. Cette voie d'absorption n'est pas saturable à l'inverse du système facteur intrinsèque-dépendant.<sup>19</sup>



**Figure 6 : Schéma de l'absorption de la vitamine B12**

Quant au métabolisme intracellulaire de la vitamine B12, après avoir été distribuée dans les tissus périphériques, le complexe cobalamine-TCII est internalisé par le TCII-receptor, le lysosome dégrade alors ce complexe afin que la partie active puisse produire ses effets biologiques cytosoliques et mitochondriaux.

Dans le cytosol, la cobalamine est utilisée comme cofacteur par l'enzyme méthionine synthase afin de transformer l'homocystéine et la N5-méthyltetrahydrofolate en méthionine et tetrahydrofolate. Ce dernier est le substrat de la formation des purines et pyrimidines, bases essentielles de l'ADN. Dans la mitochondrie, la cobalamine permet le fonctionnement du cycle de Krebs, elle est cofacteur de l'enzyme méthylmalonyl-CoA mutase, transformant le méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA.<sup>18</sup> Il s'agit d'enzymes ubiquitaires.



**Figure 7 : Schéma du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12<sup>18</sup>**

### c. Situations de carence en vitamine B12 et conséquences

La prévalence d'un déficit en vitamine B12 est élevée dans la population générale, elle est estimée entre 5 et 60% en fonction de la définition utilisée, en effet plusieurs ont été proposées dans la littérature et prenaient en compte les taux sériques de vitamine B12, et/ou d'homocystéine totale, et/ou d'acidémie méthylmalonique et/ou les signes cliniques.<sup>13-21</sup> Un déficit est plus fréquemment retrouvé dans la population gériatrique (12 à 14%) et institutionnalisée (30 à 40%). La survenue d'une carence précède habituellement les symptômes.<sup>21</sup>

Les étiologies de carence en vitamine B12 sont multiples. Plusieurs niveaux peuvent être concernés. Les causes en sont les suivantes<sup>21</sup> :

- Une carence d'apport chez les personnes suivant un régime alimentaire de type végétarien ou vegan.
- Une anomalie de la phase gastrique et intestinale impliquant l'haptocorrine, les sécrétions gastriques, pancréatiques et biliaire, le facteur intrinsèque ou le cycle

entéro-hépatique chez les individus âgés, gastrectomisés, après chirurgie de l'obésité, atteints de maladie de Biermer, infectés par *Helicobacter Pylori* ou traités par IPP, ces pathologies entraînent un syndrome de non-dissociation qui compte pour 60% des situations de carence.

- Une anomalie de l'absorption impliquant le facteur intrinsèque et le récepteur cubilin en cas de résection iléale, de maladie inflammatoire du tube digestif, de pullulation microbienne, de radiothérapie digestive ou de traitement par Metformine.
- Une anomalie de transport dans le milieu intracellulaire par le déficit congénital en TCII, ainsi que d'utilisation intracellulaire par plusieurs déficits congénitaux enzymatiques.

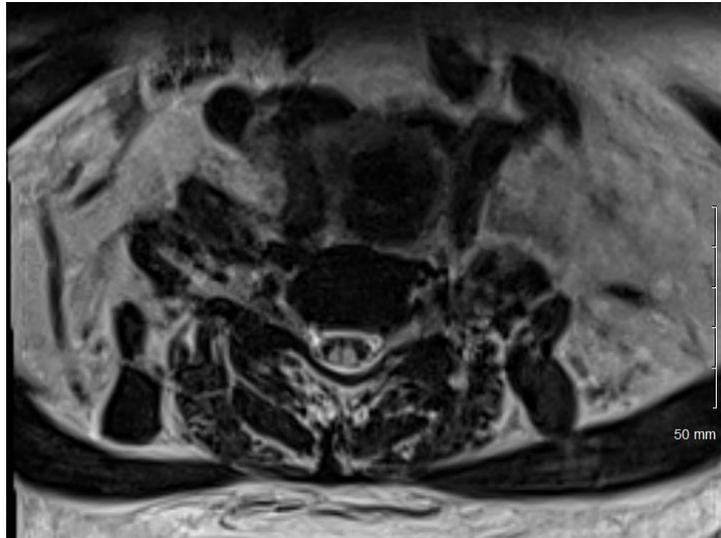
Enfin, la vitamine B12 peut être utilisée de manière anormale en cas d'anomalie congénitale, de maladie hépatique, ou de syndrome myéloprolifératif, dans ce dernier cas, cela résulte d'une anomalie de mesure de la B12 liée à la production augmentée de transcobalamine de type III (TCIII).<sup>12</sup>

Les conséquences d'une telle carence sont variées, elles comportent les manifestations courantes telles que l'anémie macrocytaire arégénérative, très fréquente après chirurgie avec une prévalence pouvant aller de 19 à 35% à 5 années post-opératoires<sup>22</sup> et les anomalies cutanéomuqueuses telles que les glossites. Il existe un risque neurologique beaucoup plus rare mais préoccupant, avec des atteintes pouvant être périphériques et centrales, notamment une polynévrite sensitive, voire une sclérose combinée de la moelle induit par un trouble de méthylation des gaines de myéline par l'accumulation d'homocystéine. Des cas d'atteinte encéphalique ou de neuropathie optique ont également été décrits. Ces atteintes neurologiques étaient surtout rapportés chez les patients atteints de maladie de Biermer, et pouvaient survenir isolément, sans atteinte hématologique associée.<sup>23</sup> Des tableaux de démence ont parfois été décrits.<sup>24</sup>

Il est également rapporté dans la littérature un sur-risque cardiovasculaire et plus particulièrement d'AVC découlant de l'hyperhomocystéinémie induite par la carence en B12<sup>25</sup> et osseux par activation des ostéoclastes majoré par insuffisance de conversion de l'homocystéine en méthionine dans la cellule.<sup>26-27</sup>

Le rôle d'une carence fonctionnelle en vitamine B12 sur le déclin cognitif est actuellement débattu, celle-ci étant associée à des taux d'holotranscobalamine et d'acide méthylmalonique

plus élevés et à un risque d'atrophie cérébrale plus important, les données sont contradictoires quant au bénéfice d'une supplémentation efficace en vitamine B12 dans cette situation.<sup>15</sup>



**Figure 8** : Image tirée d'une IRM axiale T2 d'une patiente de 58 ans hospitalisée au CHU de Caen avec un tableau de pancytopenie et d'ataxie proprioceptive, présentant une carence profonde en vitamine B12 secondaire à une maladie de Biermer. Notez un aspect en hypersignal intramédullaire des deux pyramides postérieures en V inversé témoignant d'un syndrome cordonal postérieur, et permettant de poser le diagnostic de sclérose combinée de la moelle épinière.

#### **d. Modifications physiopathologiques après chirurgie bariatrique et diversion duodénale.**

Dès lors, une des problématiques majeures réside en l'existence de carences nutritionnelles après by-pass, notamment en vitamine B12. Cette dernière concerne environ 30% des patients à 1 an de la chirurgie selon les séries, et ce malgré une augmentation relative des apports oraux en B12.<sup>28</sup> Par ailleurs, les carences préopératoires ne sont pas rares chez ces patients en raison de leurs habitudes alimentaires, celles-ci concerneraient environ 9% des opérés.<sup>29</sup>

La sleeve-gastrectomy est responsable d'un sur-risque de carence en vitamine B12 par un double mécanisme associant carence d'apport avec dégoût de la viande fréquent et d'une diminution de l'absorption provoquée par l'hypochloridrie et la diminution de synthèse du facteur intrinsèque. Il a toutefois été décrit, dans cette situation, la persistance d'une sécrétion

de facteur intrinsèque duodénale et jéjunale.<sup>30</sup> Le risque est encore majoré avec le by-pass, en raison d'une restriction des apports plus importante et d'une majoration de la perturbation de la physiologie gastro-intestinale. L'utilisation des inhibiteurs de la pompe à proton ainsi que de Metformine, médicament fréquemment utilisé chez ces patients démultiplie le risque de carence.<sup>31 - 32</sup>

#### **e. Recommandations concernant la supplémentation en vitamine B12**

Les nouvelles recommandations françaises de 2020 conseillent une supplémentation systématique après une chirurgie malabsorptive (by-pass en Y et dérivations biliopancréatiques). Après sleeve-gastrectomy, aucune donnée ne permet de trancher s'il faut ou non supplémenter de manière systématique. Toutefois, en cas de carence, la supplémentation doit être maintenue à vie pour ces patients. Dans tous les cas de chirurgie bariatrique, le suivi recommandé est de trois visites médicales la première année, puis une à deux par an à vie par la suite. Les doses conseillées sont soit 250 à 350 µg par jour par voie orale, soit 1 mg par semaine par voie orale, ou 1 mg tous les 1 à 3 mois en intramusculaire en préventif. Ils conseillent 1 mg par jour pendant 2 semaines en cas de carence.<sup>33</sup>

Pour la majorité des pays étrangers, le gold standard reste les injections intramusculaires à vie. Les recommandations anglaises préconisent, après toute chirurgie de l'obésité une supplémentation par trois injections intramusculaires de 1000 µg par mois de vitamine B12 en raison des conséquences dramatiques qu'aurait une telle carence.<sup>34</sup> Les recommandations américaines sont plus vagues et séparent les situations de prévention et de carence vraie. La supplémentation à visée préventive d'une carence en B12 peut être réalisée par trois voies différentes, 350 à 1000 µg par jour par voie orale ou sublinguale, ou 1000 µg par mois par voie intramusculaire, ou par voie intranasale sans préciser la dose et la fréquence d'administration. La supplémentation à visée curative doit être réalisée à la dose de 1000 µg par jour jusqu'à retrouver des valeurs normales de B12 plasmatique, toutefois il n'est pas précisé la voie utilisée à cette fin.<sup>35</sup>

Cependant, ce traitement administré par voie intramusculaire est lourd à mettre en place, il présente un coût important du fait de l'intervention d'une infirmière à domicile, il ne favorise donc pas l'autonomie du patient. De plus, il est contre-indiqué en cas de traitement anticoagulant en cours, et peut engendrer des douleurs plus particulièrement chez certains

patients amyotrophiques, rendant l'observance au long cours difficile à obtenir. C'est pourquoi en pratique, la voie orale est la plus souvent utilisée. Il convient de souligner l'innocuité de ce traitement. La seule contre-indication formelle à la prise orale concerne les patients présentant une neuropathie optique héréditaire de Leber, maladie mitochondriale dont la prévalence est de 1/50 000, la vitamine B12 accélérant la progression de la maladie vers l'atrophie optique.

Plusieurs études ont étayé le remplacement de la vitamine B12 intramusculaire par la voie orale dans d'autres indications, notamment la maladie de Biermer. Kuzminski et al. a montré qu'une supplémentation orale journalière de 2000 µg pendant 120 jours chez 18 patients récemment diagnostiqués carencés en vitamine B12 avaient des taux de vitamine B12 plasmatique supérieurs au groupe intramusculaire qui recevaient 1000 µg tous les 3 jours pendant 10 jours puis toutes les semaines les 3 semaines suivantes puis tous les mois.<sup>36</sup> Bolaman et al. avait comparé chez les sujets présentant une anémie macrocytaire sur carence en vitamine B12, 26 patients recevant une supplémentation orale journalière de 1000 µg pendant 90 jours versus 34 patients recevant une supplémentation intramusculaire 1000 µg tous les jours pendant 10 jours puis toutes les semaines pendant 1 mois, puis tous les mois, et ont constaté une augmentation significative des taux dans les deux groupes mais n'ont pas fait de comparaison entre ces derniers.<sup>37</sup>

Cependant, ces études randomisées portaient sur un nombre limité de patients, qui plus est suivis sur une courte période de 4 mois.<sup>36-37-38</sup> Nyholm et al. avait montré chez 50 patients supplémentés en vitamine B12 intramusculaire pour toute cause de carence, aucun évènement clinico-biologique délétère après passage à la voie orale pendant 18 mois. Il est dans l'ensemble mieux accepté par les patients puisque 83% d'entre eux avaient déclaré préférer la voie orale à la voie intramusculaire.<sup>39</sup>

Enfin, Schijns et al. a montré dans une étude randomisée et unicentrique, sur une population de 50 patients en post-chirurgie bariatrique carencés en vitamine B12 dont la valeur seuil était fixée à 200 pmol/L, qu'il n'y avait pas de différence significative à 6 mois de traitement sur les taux de vitamine B12 entre le groupe recevant une injection intramusculaire initiale de 2000 µg puis 1000 µg tous les 15 jours et un comprimé per os de 1000 µg tous les jours. Il s'agissait d'un traitement par hydroxycobalamine. Cette étude s'est aussi intéressée aux marqueurs fonctionnels de la vitamine B12, réputés plus sensibles que la cyanocobalamine pour dépister

la carence, le MMA urinaire et sérique et l'homocystéinémie, dont les taux se normalisaient dans les deux groupes à 6 mois malgré l'absence d'analyse intermédiaire et donc de données sur la cinétique de normalisation en raison des coûts des dosages.<sup>40</sup>

Ce mode de supplémentation semble globalement sous-utilisé malgré le fait qu'il soit connu depuis les années 1950. Il semble être une alternative intéressante économiquement parlant, son coût est à peu près équivalent à une supplémentation vitaminocalcique quotidienne.<sup>41</sup> Cependant, du fait de l'absence relative de facteur intrinsèque consécutif à un court-circuit gastrique, la supplémentation intramusculaire reste celle qui semble le plus faire consensus.

Les sources s'accordent cependant sur le point que les compléments multi-vitaminiques apportant 100% des apports nutritionnels conseillés sont insuffisants pour éviter une carence (24), et qu'une dose entre 350 et 1000 µg de vitamine B12 par jour par voie serait suffisante pour prévenir et corriger une carence après une chirurgie bariatrique.<sup>42</sup>

#### **f. Rôle des marqueurs fonctionnels de la vitamine B12**

Concernant les marqueurs fonctionnels de la carence en vitamine B12, leur utilisation peut se justifier en raison de l'imprécision du dosage de vitamine B12 seule pouvant être imprécis au vu d'une variabilité interindividuelle importante par la méthode immuno-enzymatique.<sup>43</sup>

L'homocystéine est augmentée en cas de carence, son dosage est déterminé par une technique analytique automatique, ce marqueur est plus sensible mais moins spécifique que le dosage de vitamine B12. Une concentration d'homocystéine supérieure à 20 µmol/L, sans insuffisance rénale associée oriente vers une dysfonction de l'enzyme méthionine synthase qui a pour cofacteur la cobalamine, prouvant la carence en B12 de manière indirecte. Les normes doivent être rapportées à l'âge et au sexe. Il faut prendre en compte une éventuelle carence en folates qui fausserait les résultats en raison de l'indisponibilité du substrat 5'-methyltetrahydrofolate qu'elle entraînerait.<sup>44</sup>

Ces marqueurs ont parfois été inclus dans les définitions de carence en B12, selon Klee, la carence était diagnostiquée si le taux sérique de vitamine B12 était inférieur à 200 pg/mL associé à un taux sérique de l'homocystéine totale < 13 pmol/L ou un taux de MMA > 0,4 µmol/L en l'absence d'une insuffisance rénale, d'un déficit en folates ou en vitamine B6.<sup>12</sup>

### **g. Proposition d'une enquête de pratiques et d'un protocole d'étude**

Pour toutes ces raisons, nous avons réalisé une enquête des pratiques actuelles de supplémentation et de surveillance de la vitamine B12 après chirurgie bariatrique en interrogeant l'ensemble des 34 centres spécialisés de l'obésité (CSO) français, afin de recueillir les pratiques de supplémentation de chacun.

Cette enquête a pour objectif de réaliser un protocole de recherche clinique en vue d'une étude comparant les différentes modalités de supplémentation en vitamine B12 après chirurgie bariatrique. Les objectifs secondaires seraient de déterminer les taux sériques de la vitamine B12 et de ses marqueurs fonctionnels (homocystéinémie, acide méthylmalonique urinaire), d'évaluer l'influence de la perte de poids sur l'efficacité de la supplémentation en B12 et d'évaluer les critères de carence fonctionnelle chez les patients en zone grise, c'est à dire présentant des taux limites en vitamine B12.

## **II. Evaluation des pratiques de supplémentation en vitamine B12 après une chirurgie bariatrique dans les centres spécialisés de l'obésité (CSO) français**

### **1. Enquête de pratiques**

En vue de réaliser une analyse des pratiques, il a été envoyé, à destination des médecins nutritionnistes de chaque CSO français le questionnaire ci-dessous, un lien hypertexte permettait au praticien d'y avoir accès. Le praticien devait rentrer ses coordonnées, sa fonction et la ville dans laquelle il exerçait. Le questionnaire était ouvert du 5 février 2021 au 10 mars 2021, avec une relance durant le mois de février. Le temps estimé de remplissage du questionnaire était d'environ 10 minutes.

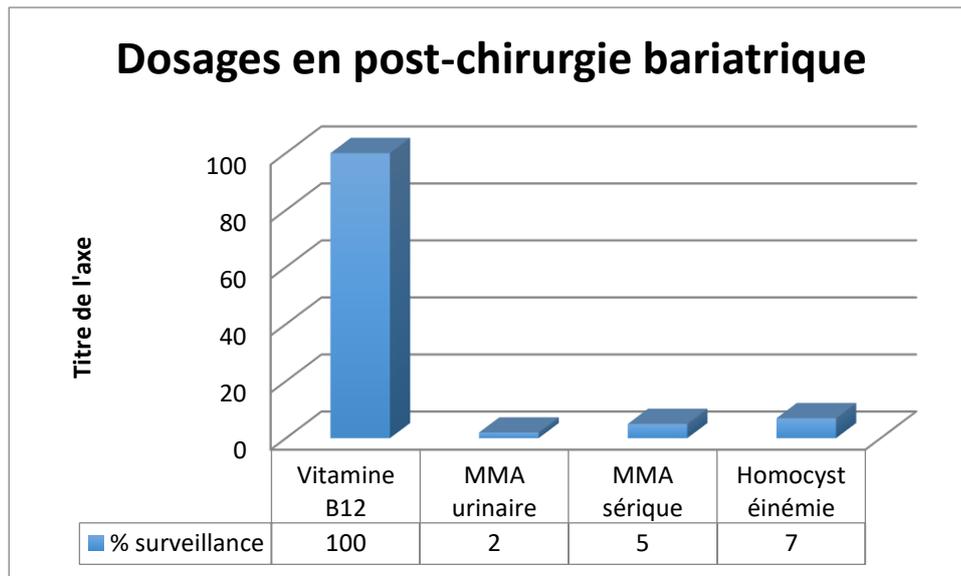
### **2. Résultats**

#### **a. Participation au questionnaire**

41 médecins nutritionnistes, provenant de 29 différents CSO, ont répondu au questionnaire, dont 5 médecins du centre initiateur de l'enquête (Caen) et de Paris. Parmi les autres CSO, entre un et deux médecins ont répondu (Amiens, Anjou Maine, Besançon, Bobigny, Boulogne sur mer, Champagne Ardenne, Clermont Ferrand, Dijon, Fort de France, Franche Comte, Grenoble, Lille, Limoges, Lyon, Metz Thionville (2), Midi Pyrénées, Nancy, Nantes, Nice, Orléans (2), Pau, Pointe-à-Pitre, Poitiers (2), Rennes, Rouen, Strasbourg, Toulouse, Tours).

#### **b. Dosages pratiqués en post-chirurgie bariatrique**

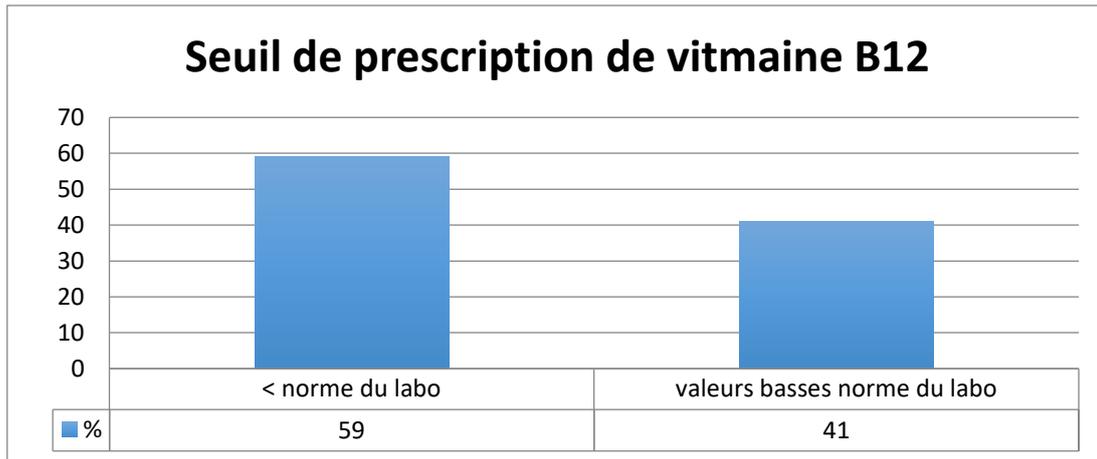
Sur les 41 participants, 100% utilisent le dosage de la vitamine B12 en routine, dans le cadre de la surveillance post-chirurgie bariatrique, un médecin (2% des participants) utilise le MMA urinaire, deux (5% des participants) utilisent le MMA sérique et 3 (7% des participants) l'homocystéinémie, pour rechercher une carence en vitamine B12 (Figure 8), les marqueurs fonctionnels restent donc peu utilisés en pratique. A noter qu'un médecin dose la B6 si la vitamine B12 est basse.



**Figure 9:** Pourcentage des médecins interrogés utilisant les différents marqueurs (vitamine B12, acidémie méthylmalonique urinaire, sérique et homocystéinémie) pour rechercher une carence en vitamine B12 en post chirurgie bariatrique.

### c. Seuil de prescription de vitamine B12

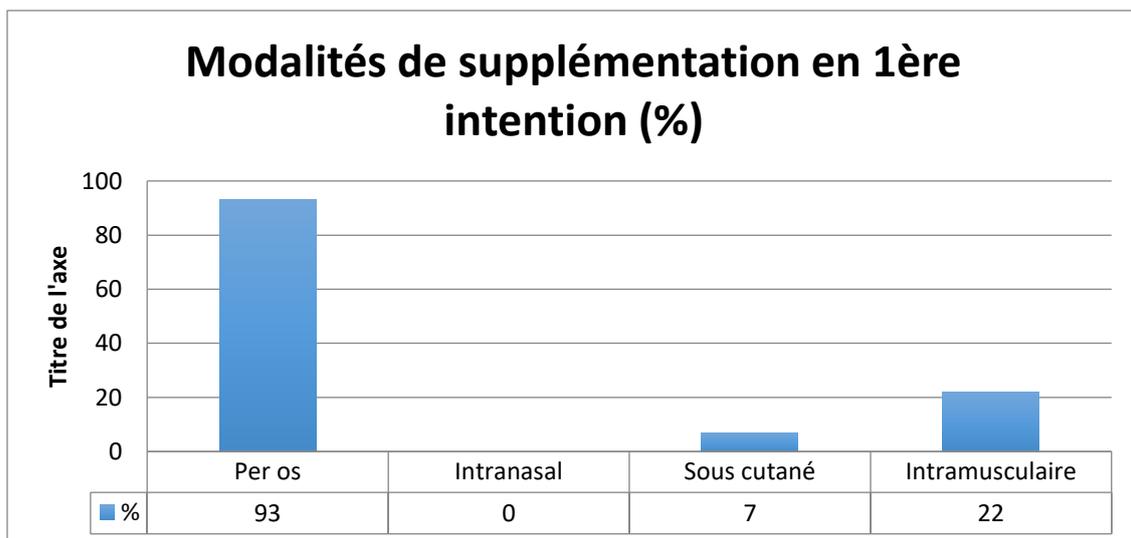
17 des médecins interrogés (41%) supplémentent leurs patients en vitamine B12 lorsque les valeurs sont dans les normales basses du laboratoire et 24 ne retiennent pas cette indication (59%). 8 médecins ont précisé le seuil utilisé : 2 utilisent le seuil de 300 pg/ml (221 pmol/l), un le seuil de 200 pg/ml (148 pmol/l), un supplémente dans les 20% les plus bas de la norme, 2 prennent en compte la cinétique du taux plasmatique au cours des visites.



**Figure 10 :** Pourcentage des médecins initiant une supplémentation en fonction du seuil de prescription en cas de suspicion de carence en post chirurgie bariatrique.

#### d. Modalités de supplémentation en première intention

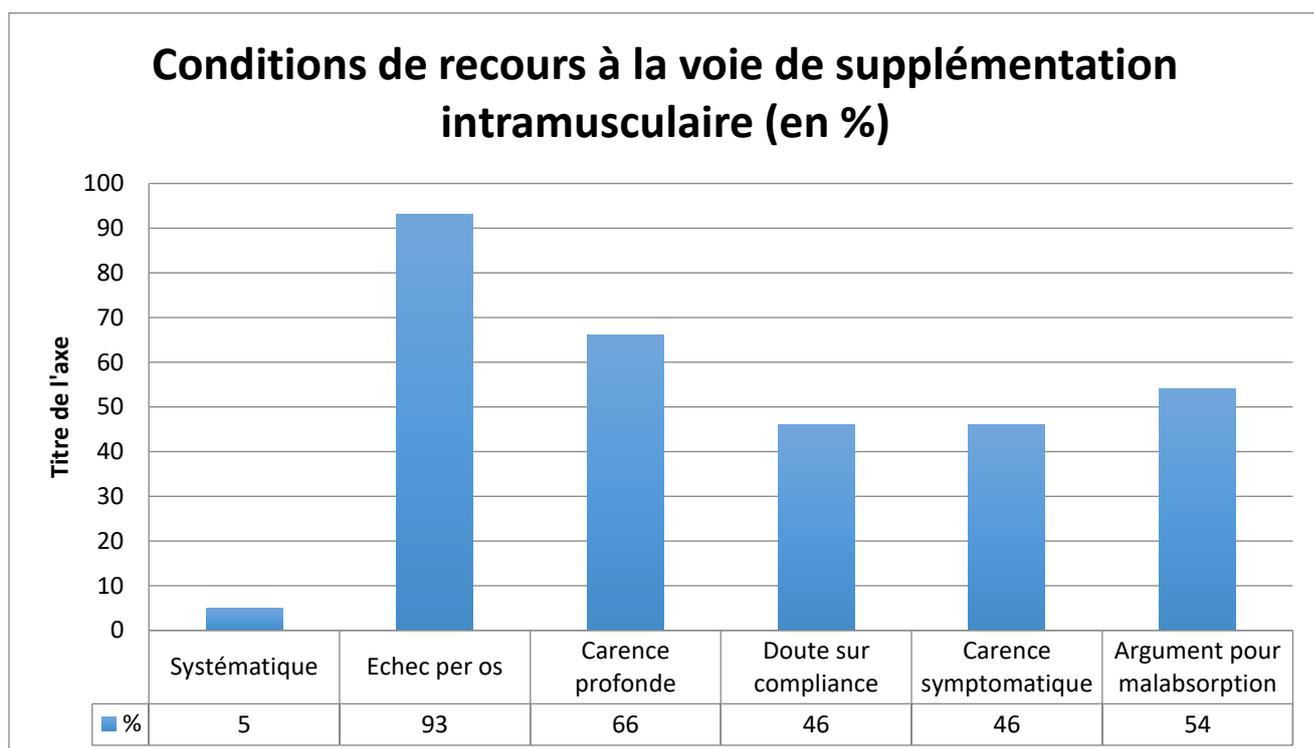
En ce qui concerne la voie de supplémentation en vitamine B12 envisagée en première intention après une chirurgie bariatrique, 38 (93%) utilisent la voie orale, 9 (22%) utilisent la voie intramusculaire, et 3 (7%) la voie sous-cutanée. Aucun n'utilise la voie intranasale. (Figure 10).



**Figure 11 :** Pourcentage des médecins interrogés utilisant chacune des voies citées (per os, intranasale, sous-cutanée, intramusculaire) en première intention pour la supplémentation en vitamine B12 après une chirurgie bariatrique.

### e. Conditions de recours à la voie de supplémentation intramusculaire

Parmi les médecins interrogés, 38 (93%) utilisent la voie intramusculaire en cas d'échec de la voie orale, 2 (5%) l'utilisent de manière systématique, 27 (66%) an cas de carence profonde, 22 (54%) en cas d'argument pour une malabsorption, 19 (46%) en cas de carence symptomatique ou de doute sur la compliance (Figure 11).



**Figure 12 :** Pourcentage des médecins interrogés utilisant la voie intramusculaire pour chacune dans chacune des situations suscitées (systématique, échec de la voie orale, carence profonde, doute sur la compliance, carence symptomatique ou argument pour une malabsorption) pour la supplémentation en vitamine B12 après une chirurgie bariatrique.

### f. Modalités du traitement d'attaque

En ce qui concerne le traitement d'attaque en cas d'apparition d'une carence en vitamine B12, les 2 schémas les plus utilisés sont 1 mg par jour par voie orale pendant 15 jours (8 réponses) et 1 mg par semaine par voie intramusculaire pendant 1 mois (4 réponses).

Parmi les autres réponses :

- Par voie intramusculaire, 2 utilisent 1 mg par semaine, pendant 1 mois, et 2 utilisent 1 mg par mois, pendant 3 mois.
- Par voie orale, 2 utilisent 1 mg par jour, pendant 7 jours puis tous les 7 jours pendant 1 mois et 2 utilisent 250ug par jour, pendant 10 jours.

Les autres schémas de supplémentation cités une seule fois sont les suivants :

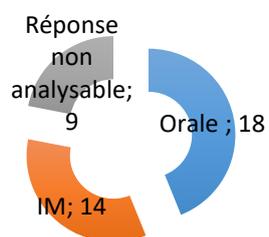
○ Par voie intramusculaire :

- 1 mg par semaine pendant 1 mois.
- 1 mg par semaine, jusqu'à normalisation.
- 1 mg par jour, pendant 3 jours puis tous les 3 jours pendant 1 mois.
- 1 mg par jour, pendant 10 jours puis tous les 10 jours pendant 1 mois.
- 1 mg 2 fois par semaine, pendant 1 mois.
- 1 mg tous les 14 jours, pendant 3 mois.

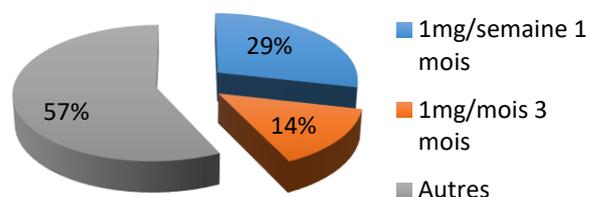
○ Per os :

- 1 mg par jour, pendant 10 jours puis 1 fois par semaine pendant 2 mois.
- 1 mg par jour, pendant 15 jours puis 3 fois par semaine pendant 2 mois.
- 1 mg par jour, pendant 1 mois.
- 1 mg tous les 2 jours, pendant 1 mois.
- 1 mg 2 à 3 fois par semaine, pendant 1 mois.

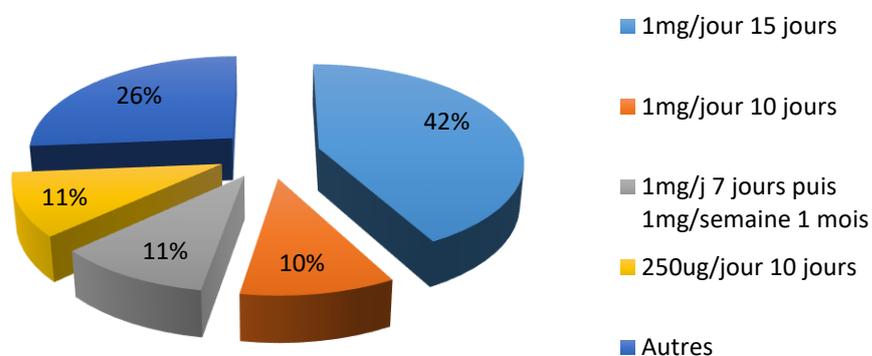
### Supplémentation d'attaque



### Intramusculaire (n = 14)



### Per os (n = 18)



**Figures 13, 14 et 15 : Nombre des médecins interrogés selon la voie de supplémentation utilisée en cas de traitement d'attaque. Parmi ceux utilisant la voie intramusculaire et per os, pourcentage de médecins interrogés utilisant chaque schéma de supplémentation.**

#### g. Modalités du traitement d'entretien

Pour le traitement d'entretien, en prévention de la carence en vitamine B12, les réponses sont plus unanimes puisque 21 médecins utilisent 1 mg par semaine, par voie orale.

Les autres schémas de supplémentation cités sont les suivants :

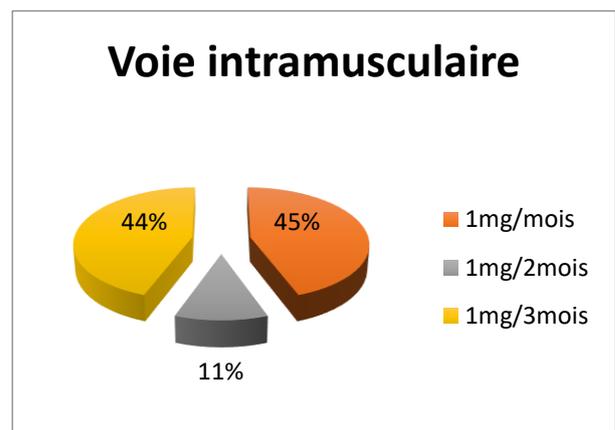
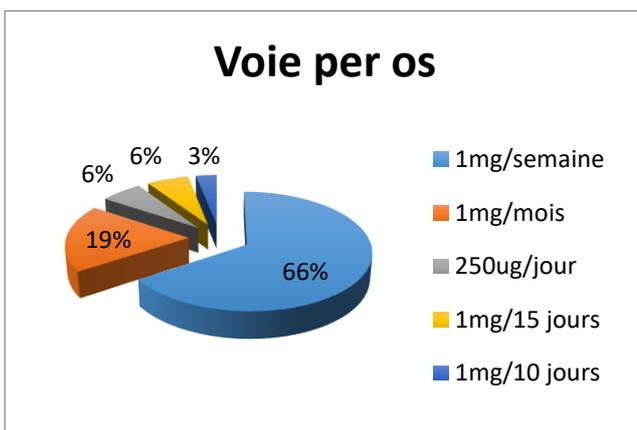
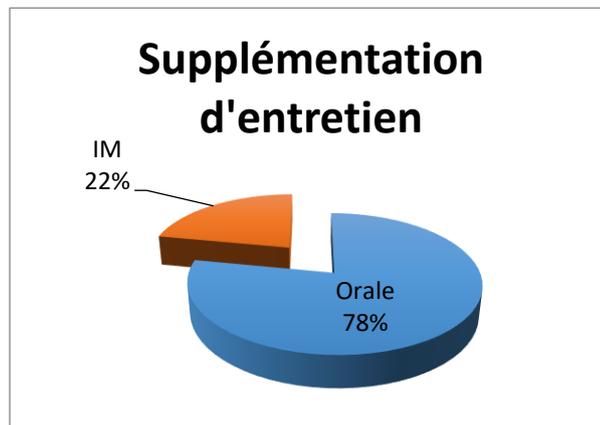
- Par voie intramusculaire :

- 4 utilisent 1 mg par mois.
- 4 utilisent 1 mg tous les 3 mois.
- 1 utilise 1 mg tous les 2 mois.

○ Per os :

- 6 utilisent 1 mg par mois.
- 2 utilisent 1 mg toutes les 2 semaines.
- 1 utilise 1 mg tous les 10 jours.
- 1 utilise 250ug par jour.

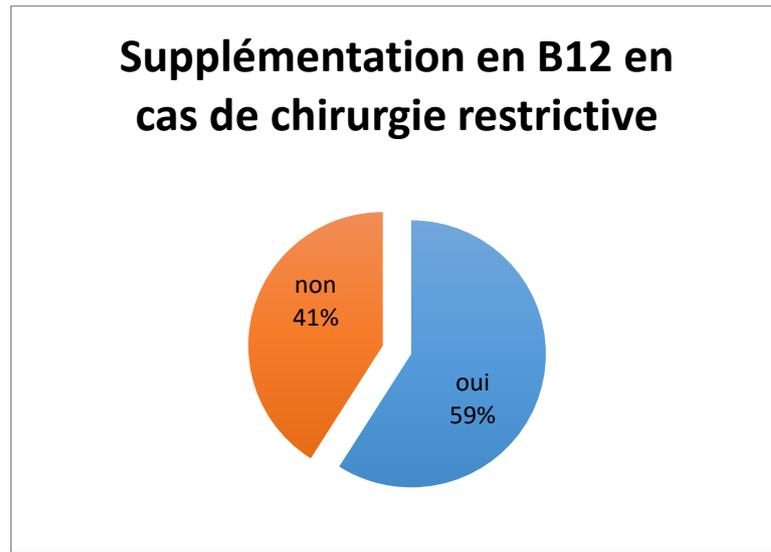
Tous les schémas cités ci-dessus sont poursuivis à vie.



**Figures 16, 17 et 18 : Pourcentage de médecins interrogés selon la voie de supplémentation utilisée en cas de traitement d'entretien. Parmi ceux utilisant la voie intramusculaire et la voie per os, pourcentage de médecins interrogés utilisant chaque schéma de supplémentation.**

#### **h. Supplémentation en cas de sleeve-gastrectomy**

La majorité (59%) des participants supplémente de manière systématique en cas de sleeve-gastrectomy, ce qui représente 24 médecins (Figure 18), 41% (17) ne supplémentent pas dans ce cadre.



**Figure 19 :** Diagramme circulaire représentant la proportion de médecins interrogés supplémentant de manière systématique en vitamine B12 après une sleeve-gastrectomy

### 3. Discussion

Nous avons mené une enquête sur les pratiques de supplémentation en vitamine B12 après une chirurgie bariatrique dans les centres spécialisés de l'obésité français, il en est ressorti quatre informations principales, à savoir :

- La non-utilisation des marqueurs fonctionnels de la vitamine B12, notamment du MMA, qui peut permettre de dépister des déficits modérés en B12, ces dosages ne semblent pas être réalisables dans tous les centres et s'avérer coûteux dans le cadre d'un dépistage, qui doit être renouvelé régulièrement au fil du suivi. La durée d'obtention des résultats de chacun de ces dosages est un autre facteur déterminant. En effet, les résultats des dosages de vitamine B12 doivent être interprétés avec prudence, ils reflètent le taux sérique de cette vitamine fixée à ses trois transporteurs (TCI, TCII et TCIII), dont seulement la partie liée à la TCII est active. Le déficit cellulaire est mieux reflété par l'homocystéinémie et le MMA sérique, ce dernier étant plus spécifique que ce premier en raison de l'élévation de l'homocystéine chez les patients carencés en vitamine B9. Le MMA sérique résulte du catabolisme de la valine, de l'isoleucine et de l'acide propionique et reste un marqueur peu fiable car pouvant être faussement augmenté en cas d'insuffisance rénale, le MMA urinaire est préféré.<sup>12</sup> Aucun de ces tests biologiques n'est recommandé actuellement à visée de dépistage.<sup>13-43</sup>

- L'absence de recommandation existante quant au seuil à utiliser afin de débiter une supplémentation d'attaque. D'où les réponses partagées représentées sur la figure 9. La plupart des médecins n'ont pas précisé la valeur seuil à partir de laquelle la prescription d'une supplémentation était nécessaire, et le peu de réponses le précisant étaient diverses, voire même prenaient en compte une cinétique des taux plutôt qu'un simple dosage statique. Concernant les cut-off de cyanocobalamine communément admis, il est possible de déterminer 3 zones distinctes, le déficit est improbable quand le taux est supérieur à 300 pmol/L, le déficit est très probable quand le taux est inférieur à 150 pmol/L, il reste donc une zone grise entre 150 à 300 pmol/L pour laquelle le choix d'instaurer ou non un traitement de supplémentation n'est pas clairement codifié.<sup>43</sup>

- Une sous-utilisation de la voie intramusculaire dans certaines situations à risque, où l'indication à l'intramusculaire est formelle. L'enquête a permis de mettre en évidence sur la figure 11 une certaine réticence au traitement intramusculaire, qui, malgré son statut de gold-

standard, ne fait pas l'unanimité en cas de situation à risque de carence ou de carence avérée. Cette réticence peut être expliquée par l'aspect invasif du traitement ainsi que par ses implications médico-économiques. Nous estimons qu'il puisse subsister une sous-estimation de la gravité potentielle de cette carence non seulement en médecine de ville mais également parmi les médecins spécialistes.

La supplémentation en vitamine B12 per os est utilisée largement en vie courante, cette modalité de supplémentation est validée par les experts à la dose de 1 000 µg par jour afin de maintenir les taux sériques dans les normes, cette forme s'intègre bien avec le reste des suppléments en micronutriments, en calcium et en fer prescrits dans ce cadre. En ce qui concerne les modalités de supplémentation en première intention, certains médecins ont répondu à la fois pour les voies per os et intramusculaire, probablement dans l'incapacité de trancher en raison de l'abondance de situations particulières, les items n'étant pas exclusifs.

Aucune réponse n'a été enregistrée pour la voie intranasale, ce qui est attendu au vu du manque de données de la littérature. Une étude de 6 patients carencés en B12 avait été menée, ils avaient reçu 1500µg d'hydroxycobalamine à J0, J14 et J21, il avait été montré une augmentation de la concentration de vitamine B12 plasmatique à 1 heure de la prise atteignant 8 fois la concentration initiale.<sup>44</sup> Les modalités parentérales (sous-cutanée ou intramusculaire) sont habituellement recommandées en cas d'échec de la voie per os, elles sont de ce fait peu utilisées en première intention.<sup>35</sup>

- Une multiplicité des schémas de supplémentation d'attaque et d'entretien, découlant de l'absence de consensus global quant à la voie d'administration et à la posologie de la supplémentation en vitamine B12 à employer en post chirurgie bariatrique. Les données de la littérature comparant les schémas de supplémentation en vitamine B12 intramusculaire et per os restent peu nombreuses. Parmi celles-ci, Moleiro et al<sup>30</sup> a réalisé une étude prospective unicentrique non contrôlée sur 26 patients ayant conclu à l'efficacité de la voie orale sur des patients adultes gastrectomisés pour des adénocarcinomes gastriques ou lymphomes du MALT, 2 groupes recevaient, 1000 µg par jour de vitamine B12 per os soit à distance d'une gastrectomie en relais d'une supplémentation intramusculaire, soit immédiatement après une gastrectomie. Les patients ont été suivis pendant 20 mois en moyenne et étaient évalués tous les 3 mois. Les deux groupes présentaient une hausse progressive de la B12 plasmatique dans les 12 premiers mois qui reste stable ensuite, sans différence significative entre les groupes à

6, 12, 18 et 24 mois. L'étude a donc conclu à une efficacité de la supplémentation en B12 par voie orale. Il s'agissait de la première étude mesurant l'effet d'une supplémentation per os à long terme, elle ne peut toutefois être extrapolée aux patients après une chirurgie bariatrique car les patients gastrectomisés ont une carence absolue facteur intrinsèque et donc potentiellement des troubles de l'absorption de la vitamine B12 plus importants, elle ne s'intéressait pas aux marqueurs fonctionnels.

Sanz Cruستا et al. a comparé les voies intramusculaire et orale chez 283 patients de plus de 65 ans présentant une carence en vitamine B12 asymptomatique pendant 52 semaines. Le bras intramusculaire recevait 1000 µg tous les 2 jours pendant 2 semaines, puis 1000 µg par semaine pendant 6 semaines, puis 1000 µg par mois, tandis que le bras per os recevait 1000 µg par jour pendant 8 semaines puis 1000 µg par semaine ensuite. Il a été observé en fin d'étude, une normalisation de la vitamine B12 chez 73,6% des patients dans le bras per os contre 80,4% dans le bras intramusculaire. Les auteurs ont conclu une non-infériorité de la voie orale par rapport à la voie IM avec les posologies utilisées en intention de traiter. L'observance du traitement est identique dans les deux groupes, à long terme celle-ci penchera probablement en faveur de la voie orale. 83,4% des patients de l'étude préféraient ce mode de supplémentation, de plus on recueillait un nombre de perdus de vue supérieur dans le groupe intramusculaire.<sup>14</sup> De la même manière, il est délicat d'extrapoler ces résultats à la prise en charge des patients en post chirurgie bariatrique, qui ont des troubles de l'absorption plus importants par rapport aux patients âgés sans pathologie digestive.

Une étude suivant 58 patients prenant une poly-supplémentation seule après un by-pass en Y avec des dosages 3, 6 et 12 mois après la chirurgie a montré un taux de vitamine B12 qui commençaient à baisser à la fin de la première année, suggérant qu'une poly-supplémentation est insuffisante la plupart du temps.<sup>47</sup> Les revues de la littérature suggèrent qu'après by-pass, 1000 µg par jour de supplémentation par voie orale suffit toujours à éviter les carences, de fortes doses permettraient une diffusion passive indépendante du facteur intrinsèque.<sup>48</sup> Ces posologies élevées ne sont pourtant pas utilisées en pratique dans les CSO français comme nous avons pu le voir précédemment dans l'enquête.

Ces trois dernières études sont favorables à l'utilisation de fortes doses par voie orale, cependant la plupart d'entre elles portaient sur de faibles effectifs et se déroulaient en ouvert, puisque l'aveugle s'avère inconfortable à mettre en place dans ce type d'étude, elle contraindrait

le patient à prendre la B12 par les deux voies de traitement simultanément et engendrerait des surcoûts conséquents aux éventuels promoteurs. Aucune modalité de supplémentation dans notre enquête ne semble prédominer ni en phase d'attaque, ni en phase d'entretien, même si l'on note une tendance à favoriser la voie orale. Retenons que les doses utilisées per os par les praticiens sont en général bien moindres que celles des différentes études ayant comparé les deux modalités de traitement.<sup>36-37-39-40</sup> En l'absence de recommandations claires, la plupart des praticiens s'en remettent aux habitudes des services. Cette hétérogénéité est problématique et persiste au sein des centres spécialisés de l'obésité.

Concernant la supplémentation en cas de sleeve-gastrectomy (figure 19), elle peut s'expliquer par la discordance des recommandations récentes françaises et étrangères, en outre, selon l'HAS en 2009, il n'est pas recommandé systématiquement d'engager une supplémentation en cas de chirurgie restrictive<sup>3</sup>, ce qui a été contredit par les recommandations des sociétés savantes américaines de 2013. Il s'agissait alors d'une recommandation de grade B.<sup>35</sup> Une étude incluant 11 femmes en post opératoire d'un by-pass gastrique en Y et 11 femmes en post opératoire d'une sleeve-gastrectomy a montré que les taux sanguins de vitamine B12 augmentaient de 498 à 736 pg/ml après une supplémentation journalière de 350 µg par voie orale pendant 3 mois. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes, suggérant que la supplémentation par voie orale aux doses administrées était efficace dans les deux cas.<sup>45</sup> Au vu de la grande fréquence des carences dans cette population, y compris en préopératoire, et de l'innocuité du traitement, il semble plus raisonnable de supplémenter systématiquement, quelle que soit la technique chirurgicale utilisée.

### **III. Protocole de recherche afin de comparer la supplémentation par voie orale et par voie intramusculaire en vitamine B12 après chirurgie bariatrique**

#### **1. Contexte**

Nous nous sommes donc appuyés, d'une part sur les études déjà existantes, que nous avons détaillées dans l'introduction, et d'autre part sur les résultats de notre enquête afin d'établir un protocole d'étude clinique. Nous avons vu qu'en vie réelle, la voie per os est majoritairement utilisée qu'il s'agisse d'une supplémentation d'attaque ou d'entretien. Cette étude a donc pour but d'évaluer sa non-infériorité par rapport à la voie intramusculaire, en utilisant les schémas d'attaque et d'entretien les plus cités de l'enquête pour les attribuer à chacun des groupes per os et intramusculaire.

L'inclusion de patients présentant des taux de vitamine B12 limites et qui pourraient être carencés en raison de l'imprécision du dosage fait la particularité de notre étude, le protocole instaurera un suivi d'un an, plus adapté pour objectiver les effets à long terme que la plupart des autres études sur le sujet.

Un groupe de patients supplémentaire, présentant une carence ou des taux limites en vitamine B12, mais non opéré sera inclus dans l'étude, il pourra s'agir de patients dénutris. Le but étant de former 4 sous groupes (post chirurgie bariatrique intramusculaire, non post chirurgie bariatrique intramusculaire, post chirurgie bariatrique per os et non post chirurgie bariatrique per os) afin de pouvoir comparer globalement l'effet de la supplémentation d'attaque et d'entretien. Dans chaque groupe (intramusculaire ou per os), les patients en post chirurgie bariatrique bénéficieront d'un traitement d'entretien intramusculaire ou per os, alors que les hors chirurgie bariatrique bénéficieront d'un traitement d'attaque intramusculaire ou per os au vu de leur statut carencé ou limite.

#### **2. Synopsis**

Titre de l'étude	Comparaison de schémas de supplémentation en vitamine B12 IntraMusculaire vs per OS après chirurgie bariatrique.
Protocole	CIMOS B12
Promoteur	CHU CAEN NORMANDIE
N° EudraCT	.....
Type de recherche	Recherche Interventionnelle à Risques et Contraintes Minimales
Investigateur coordinateur	Pr PIQUET Marie Astrid Unité Transversale de Nutrition Clinique, CHU CAEN NORMANDIE
Responsable scientifique	M. PISARONI Hugo
Population concernée	Patients en post-chirurgie bariatrique immédiate (Sleeve-gastrectomy ou By-pass gastrique) opérés au CHU de Caen.  Patients présentant une carence avérée ou des taux limites de vitamine B12, sur insuffisance d'apport, suivis au CHU de Caen.
Objectifs de l'étude	<p><b>Objectif principal :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparer le pourcentage de normalisation des taux sériques de vitamine B12 après supplémentation per os ou intramusculaire.</li> </ul> <p><b>Objectif(s) secondaire(s) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparer les taux sériques de vitamine B12, d'homocystéine et urinaires d'acide méthylmalonique après supplémentation dans chaque sous-groupe.</li> <li>• Evaluer l'influence de la perte de poids sur l'efficacité de la supplémentation en vitamine B12.</li> <li>• Evaluer les critères de carence fonctionnelle (acide méthylmalonique urinaire, homocystéinémie) chez les patients en zone grise.</li> </ul>

Titre de l'étude	Comparaison de schémas de supplémentation en vitamine B12 IntraMusculaire vs per OS après chirurgie bariatrique.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients entre 18 et 70 ans</li> <li>- Patients en post-opératoire de chirurgie bariatrique (by-pass ou sleeve-gastrectomy) ou présentant des taux sériques de vitamine B12 limites ou bas dans le cadre d'une carence nutritionnelle.</li> <li>- Patients affiliés à un régime de sécurité sociale</li> <li>- Information claire et loyale reçue</li> <li>- Consentement éclairé daté et signé</li> </ul>
Critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients mineurs</li> <li>- Patients privés de liberté, sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice</li> <li>- Patients participant à un autre protocole de recherche clinique</li> <li>- Patients dont le pronostic vital à court terme est engagé</li> <li>- Patients présentant une pathologie interférente <ul style="list-style-type: none"> <li>o Insuffisance rénale avec DFG &lt; 60 mL/min (CKD-EPI)</li> <li>o Thrombophilie</li> <li>o Acidémie méthyl malonique</li> </ul> </li> <li>- Patients sous anticoagulants</li> <li>- Patients présentant une obésité monogénique, une maladie de Biermer ou une neuropathie optique de Leber</li> <li>- Patients ayant bénéficié de deux manches de chirurgie bariatrique</li> </ul>
Critères d'évaluation	<p><b>Principal :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage de patients ayant normalisé leur taux de vitamine B12 douze mois après le début de la supplémentation.</li> </ul> <p><b>Secondaire(s) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparaison des taux sériques de vitamine B12, d'homocystéine et d'acide méthylmalonique urinaire après trois, six et douze mois de supplémentation.</li> <li>- Observance de la supplémentation en vitamine B12 intramusculaire et per os après trois, six et douze mois de supplémentation.</li> <li>- Enquête de retour de satisfaction du traitement selon la voie utilisée.</li> </ul> <p><b>Critère de sécurité :</b></p>

Titre de l'étude	Comparaison de schémas de supplémentation en vitamine B12 IntraMusculaire vs per OS après chirurgie bariatrique.
	Recueil systématique des événements indésirables de tout grade (échelle CTCAE V5.0) de la signature du consentement jusqu'à la visite de fin d'étude.
Stratégie étudiée	<p>Après <b>stratification</b> sur le statut chirurgie bariatrique ou non et <b>stratification</b> sur les traitements interférents (Metformine, Inhibiteurs de la pompe à proton, antiprotons)</p> <p><b>Les patients en post-chirurgie bariatrique reçoivent équitablement un traitement intramusculaire ou per os.</b></p> <p><b>Les patients présentant une carence avérée ou des taux limites de vitamine B12, sur insuffisance d'apport reçoivent équitablement un traitement intramusculaire ou per os.</b></p> <p>Puis tous les patients sont répartis dans les groupes comme suit :</p> <p><b><u>Groupe contrôle "IntraMusculaire" :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Post-chirurgie bariatrique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>1 000 µg de B12 par mois en intramusculaire.</b></li> </ul> </li> <li>• <b>Carence ou taux limites de vitamine B12 sur insuffisance d'apport</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>1 000 µg de B12 tous les 10 jours pendant 1 mois puis 1 mg par mois en intramusculaire.</b></li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Groupe d'intervention "Per Os" :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Post-chirurgie bariatrique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>1 000 µg de B12 par semaine per os.</b></li> </ul> </li> <li>• <b>Carence ou taux limites de vitamine B12 sur insuffisance d'apport</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>1 000 µg de B12 par jour pendant 2 semaines puis 1 mg par semaine per os.</b></li> </ul> </li> </ul> <p><b>Un patient du groupe per os qui présenterait une carence vraie au cours du suivi sera systématiquement reporté dans le groupe intramusculaire, et recevra le schéma correspondant à son statut</b></p>

Titre de l'étude	Comparaison de schémas de supplémentation en vitamine B12 IntraMusculaire vs per OS après chirurgie bariatrique.
	chirurgical ou carentiel.  Plusieurs <b>analyses intermédiaires</b> seront réalisées à 3 et 6 mois, le <b>bilan de fin d'étude</b> aura lieu à 1 an.
Actes ajoutés par la recherche	Mesure du périmètre abdominal, de la circonférence brachiale.  Dosage de l'acide méthylmalonique urinaire, de la créatininurie, de l'homocystéinémie, et de la vitamine B6 si l'homocystéinémie est élevée.  Enquête de retour de satisfaction du traitement selon la voie utilisée.
Nombre de patients	300 patients (150 par groupe)  Dans l'hypothèse d'un taux de normalisation équivalent de la vitamine B12 à 80% dans le groupe intramusculaire et 80% dans le groupe per os, avec un risque alpha de 5% et une puissance de 90%, il est nécessaire d'inclure 150 patients par groupe en tenant compte les perdus de vue. Chaque sous groupe serait alors doté de 75 patients.
Aveugle	Etude en ouvert :  Le groupe de randomisation est connu du patient et de l'investigateur
Nombre de centres	Monocentrique
Agenda prévisionnel	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Date prévue de début des inclusions : 01/06/2022</li> <li>- Durée des inclusions : 1 an</li> <li>- Durée de la période de suivi : 12 mois</li> <li>- Date prévue de la fin d'étude : 01/06/2024</li> </ul>

### 3. Protocole d'étude

#### 1. RÉSUMÉ

##### Contexte :

La supplémentation en vitamine B12 est essentielle à l'issue d'une chirurgie de l'obésité, il s'agit d'une **carence fréquente et potentiellement grave** avec de possibles complications neurologiques irréversibles.

La chirurgie bariatrique est responsable d'un sur-risque de carence en vitamine B12 par un double mécanisme associant carence d'apport et diminution de l'absorption par hypochlorhydrie et diminution de synthèse de facteur intrinsèque.

Il existe de nombreuses recommandations concernant la supplémentation en vitamine B12 dans ce contexte, aucune modalité ne fait consensus. Le gold-standard reste les injections intramusculaires à vie. **La supplémentation par voie orale à fortes doses semble cependant connue depuis plusieurs dizaines d'années et étayée par certaines études**, elle serait donc plus acceptable pour le patient. L'enquête de pratique que nous avons mené au sein des centres spécialisés de l'obésité français a relevé **une grande diversité des modes de supplémentation en vie réelle**.

Des incertitudes de mesure de la vitamine B12 incitent à prendre en compte les patients proches de la normale basse du seuil, qui pourraient être carencés. C'est pourquoi nous proposons d'inclure les patients proches de la limite définissant la carence dans cette étude.

Peu d'études ont été réalisées sur ce sujet, celles qui l'ont été présentaient des effectifs faibles et se rapportaient à des pathologies précises comme la maladie de Biermer ou à des populations spécifiques comme les personnes résidant en EHPAD. De plus, ces dernières ne s'intéressaient pas particulièrement aux patients en zone grise.

##### Objectif :

L'objectif principal de cette étude est de comparer les modalités de supplémentation en vitamine B12 intramusculaire et per-os.

Les objectifs secondaires sont les suivants : Comparer les taux sériques de vitamine B12, d'homocystéine et urinaires d'acide méthylmalonique après supplémentation dans chaque sous-groupe, évaluer l'influence de la perte de poids sur l'efficacité de la supplémentation en vitamine B12 et évaluer les marqueurs de carence fonctionnelle en vitamine B12 chez les patients en zone grise.

### Matériel et méthodes :

Pour l'évaluation des modalités de traitement des carences en vitamine B12, cette étude doit inclure environ 300 patients qui seront randomisés dans un groupe de supplémentation per os ou intramusculaire pour une durée d'étude d'un an.

### Hypothèse testée :

Le but de ce travail est d'évaluer la non infériorité de la supplémentation en vitamine B12 per os par rapport à la voie intramusculaire.

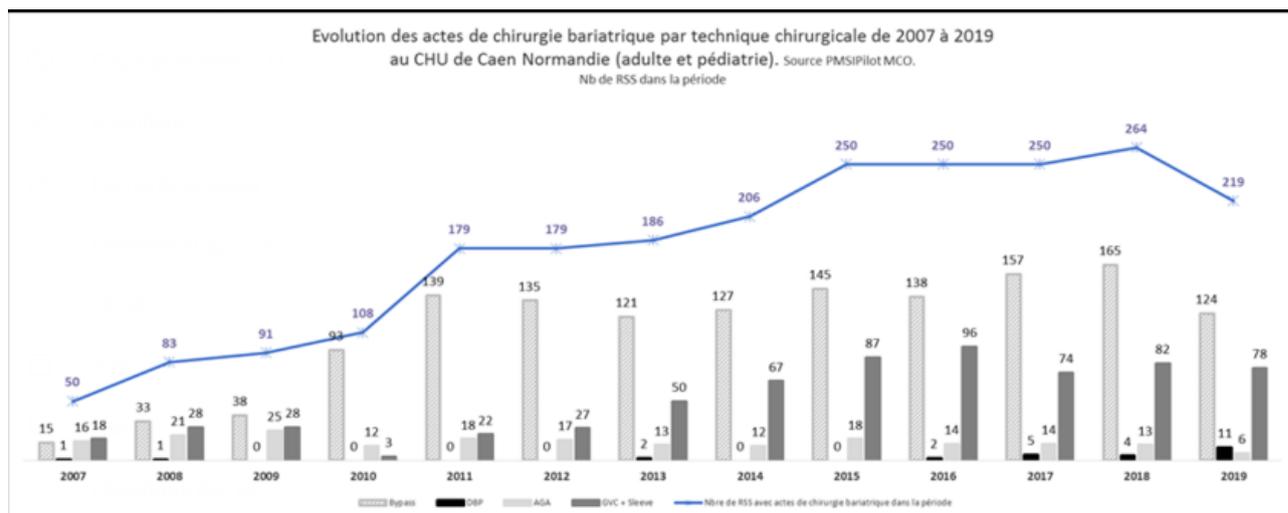
**Mots clés** : Vitamine B12 ; chirurgie bariatrique ; carence ; intramusculaire ; per os

## **2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE L'ÉTUDE ET DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE**

La **chirurgie bariatrique** est largement pratiquée de nos jours et s'est imposée comme un traitement reconnu et efficient pour les patients en situation d'obésité complexe. En France, le nombre annuel d'actes de chirurgie bariatrique a été multiplié par 7 de 1997 à 2006, et par 12 de 1997 à 2016, il s'élevait environ à 60 000 en 2016<sup>4</sup>.

Elle permet une diminution d'environ 30% de la mortalité cumulative à 15 ans comparativement aux patients avec obésité de grade 3 non opérés. Dallal et al a montré un effet particulièrement intéressant sur les facteurs de risques cardiovasculaires, notamment sur la baisse de la tension artérielle, le contrôle de la glycémie et l'amélioration du bilan lipidique<sup>6</sup>. Selon Lupoli et al, la chirurgie bariatrique est associée à une diminution du risque cardiovasculaire de 42%<sup>7</sup>.

Cela représente en volume environ **250 actes par an au CHU de Caen**, néanmoins cette chirurgie présente un **risque inhérent de carence nutritionnelle** qui doit être pris en charge dès l'initiation du parcours de chirurgie, par la prescription de comprimés multivitaminés. Une des problématiques majeures réside en l'existence de carences nutritionnelles après by-pass, notamment en **vitamine B12**. Cette carence concerne environ 30% des patients à 1 an de la chirurgie selon les séries, et ce malgré une augmentation relative des apports oraux en B12<sup>28</sup>. Par ailleurs, les carences préopératoires ne sont pas rares chez ces patients en raison de leurs habitudes alimentaires, celles-ci concerneraient environ 9% des opérés<sup>29</sup>.



**Figure 20 : Evolution des actes de chirurgie bariatrique par technique chirurgicale de 2007 à 2019 au CHU de CAEN Normandie (adulte et pédiatrie), Source PMS/Pilot MCO**

**Les conséquences d'une telle carence peuvent être graves**, incluant un risque hématologique, psychiatrique et neurologique, ceux-ci peuvent notamment se traduire par un tableau dramatique de sclérose combinée de la moelle épinière, qui se manifeste cliniquement par une paraplégie définitive.

La sleeve-gastrectomy est responsable d'un sur-risque de carence en vitamine B12 par un double mécanisme associant **carence d'apport** avec dégoût de la viande fréquent et d'une **diminution de l'absorption provoquée par l'hypochloridrie et la diminution de synthèse du facteur intrinsèque**. Il a toutefois été décrit la persistance d'une sécrétion de facteur intrinsèque duodénale et jéjunale<sup>30</sup>. Le risque est encore majoré avec le by-pass, en raison d'une restriction des apports plus importante et d'une majoration de la perturbation de la physiologie gastro-intestinale. L'utilisation des inhibiteurs de la pompe à proton ainsi que de metformine, médicament fréquemment utilisé chez ces patients démultiplie le risque de carence<sup>31-32</sup>.

Les nouvelles recommandations françaises de 2020 conseillent une **supplémentation systématique après une chirurgie malabsorptive** (by-pass en Y et dérivations biliopancréatiques). Les doses conseillées sont 250 à 350 µg par jour par voie orale, ou 1000 µg par semaine par voie orale, ou 1000 µg tous les 1 à 3 mois en intramusculaire en préventif. Il est conseillé une supplémentation de 1000 µg par jour pendant 2 semaines en cas de carence<sup>33</sup>.

**Pour la majorité des pays étrangers, le gold standard reste les injections intramusculaires à vie.** Les recommandations anglaises préconisent, après toute chirurgie de l'obésité une supplémentation par trois injections intramusculaires de 1000 µg par mois de vitamine B12 en raison des conséquences dramatiques d'une telle carence<sup>34</sup>. Les recommandations américaines sont plus vagues et séparent les situations de prévention et de carence vraie, la supplémentation à visée préventive d'une carence en B12 peut être réalisée par trois voies différentes, 350 à 1000 µg par jour par voie orale ou sublinguale, ou 1000 µg par mois par voie intramusculaire, ou par voie intranasale sans préciser la dose et la fréquence d'administration. La supplémentation à visée curative doit être réalisée à la dose de 1000 µg par jour jusqu'à retrouver des valeurs normales de B12 plasmatique, toutefois il n'est pas précisé la voie utilisée à cette fin<sup>35</sup>.

Cependant, ce traitement administré par voie intramusculaire est lourd à mettre en place, il présente un coût important du fait de l'intervention d'une infirmière à domicile, il ne favorise donc pas l'autonomie du patient. De plus, il est contre-indiqué en cas de traitement anticoagulant en cours, et peut engendrer des douleurs chez certains patients amyotrophiques, rendant l'observance au long cours difficile à obtenir. **C'est pourquoi en pratique, la voie orale est la plus souvent utilisée.**

**Plusieurs études ont étayé le remplacement de la vitamine B12 intramusculaire par la voie orale dans d'autres indications,** notamment la maladie de Biermer, Kuzminski et al. a montré qu'une supplémentation orale journalière de 2000 µg pendant 120 jours chez 18 patients récemment diagnostiqués carencés en vitamine B12 avaient des taux de vitamine B12 plasmatique supérieurs au groupe intramusculaire qui recevaient 1000 µg tous les 3 jours pendant 10 jours puis toutes les semaines les 3 semaines suivantes puis tous les mois. Bolaman et al. avait comparé chez les sujets présentant une anémie macrocytaire sur carence en vitamine B12, 26 patients recevant une supplémentation orale journalière de 1000 µg pendant 90 jours contre 34 patients recevant une supplémentation intramusculaire 1000 µg tous les jours pendant 10 jours puis toutes les semaines pendant 1 mois, puis tous les mois, et a constaté une augmentation significative des taux dans les deux groupes mais n'a pas réalisé de comparaison entre ceux-ci<sup>36-37</sup>.

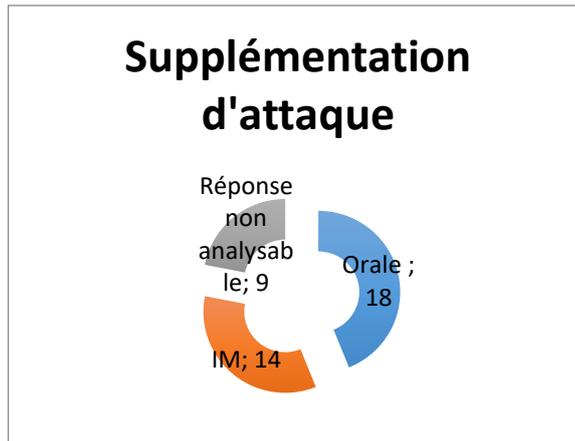
Nyholm et al. avait montré, chez 50 patients supplémentés en vitamine B12 intramusculaire pour toute cause de carence, aucun évènement clinico-biologique délétère après passage à la voie orale pendant 18 mois. Il est dans l'ensemble mieux accepté par les patients puisque 83% d'entre eux déclaraient préférer la voie orale à la voie intramusculaire<sup>38</sup>.

Enfin, Schijns et al. a montré, dans une étude randomisée et unicentrique, sur une population de 50 patients en post-chirurgie bariatrique carencés en vitamine B12 dont la valeur seuil était fixée à 200 pmol/L, qu'il n'y avait pas de différence significative à 6 mois de traitement sur les taux de vitamine B12 entre le groupe recevant une injection intramusculaire initiale de 2000 µg puis 1000 µg tous les 15 jours et le groupe recevant un comprimé per os de 1000 µg tous les jours. Il s'agissait d'un traitement par hydroxycobalamine.

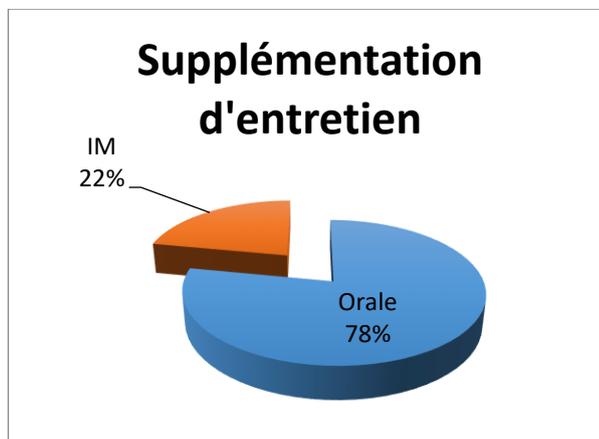
Cette dernière étude s'est aussi intéressée aux marqueurs fonctionnels de la vitamine B12, réputés plus sensibles que le dosage de la cyanocobalamine pour dépister la carence, l'acide méthylmalonique urinaire et sérique, ainsi que l'homocystéinémie, dont les taux se normalisaient dans les deux groupes à 6 mois malgré l'absence d'analyse intermédiaire et donc de données sur la cinétique de normalisation en raison des coûts induits par ces dosages<sup>39</sup>.

**Le mode de supplémentation orale semble globalement sous-utilisé** malgré le fait qu'il soit connu depuis les années 1950, et semble être une **alternative intéressante économiquement parlant**, son coût est à peu près équivalent à une supplémentation vitaminocalcique quotidienne<sup>40</sup>. Les sources s'accordent cependant sur le point que les compléments multi-vitaminiques apportant 100% des apports nutritionnels conseillés sont insuffisants pour éviter une carence, et qu'une dose entre 350 et 1000 µg de vitamine B12 par jour par voie serait suffisante pour prévenir et corriger une carence après une chirurgie bariatrique<sup>41</sup>.

**Nous avons montré, par l'envoi d'une enquête de pratiques de supplémentation en vitamine B12 aux différents centres spécialisés de l'obésité français, qu'il existait une multiplicité des modes et des schémas de supplémentation d'attaque et d'entretien**, découlant de l'absence de consensus global quant à la voie d'administration et à la posologie de la supplémentation B12 post chirurgie bariatrique. **En vie réelle, la voie per os est majoritairement utilisée qu'il s'agisse d'une supplémentation d'attaque ou d'entretien comme nous pouvons le voir sur les figures 13 et 16. Cette étude a donc pour but d'évaluer sa non-infériorité par rapport à la voie intramusculaire**, en utilisant les schémas d'attaque et d'entretien les plus cités de l'enquête pour les attribuer à chacun des groupes intramusculaire et per os.



**Figure 13 :** Nombre des médecins interrogés selon la voie de supplémentation utilisée en cas de traitement d'attaque.



**Figure 16 :** Pourcentage de médecins interrogés selon la voie de supplémentation utilisée en cas de traitement d'entretien.

Par ailleurs, des incertitudes de mesure de la vitamine B12 existent par méthode immuno-enzymatique, et sont accentuées dans les valeurs limites ou basses, selon l'équipe de biochimie du CHU de Caen, elles peuvent atteindre jusqu'à 30% d'erreur, **ce qui nous incite à prendre en compte les patients proches de la normale basse du seuil, qui pourraient être carencés.**

### **3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE**

L'étude que nous souhaitons réaliser a pour objectif de comparer la fréquence de normalisation de la vitamine B12 dans chaque groupe après supplémentation intramusculaire ou per os.

#### **1. Objectif primaire :**

Comparer le pourcentage de normalisation des taux sériques de vitamine B12 après supplémentation per os ou intramusculaire.

#### **2. Objectifs secondaires :**

Comparer les taux sériques de vitamine B12, d'homocystéine et urinaires d'acide méthylmalonique après supplémentation dans chaque sous-groupe.

Evaluer l'influence de la perte de poids sur l'efficacité de la supplémentation en vitamine B12.

Evaluer les critères de carence fonctionnelle (acide méthylmalonique urinaire, homocystéinémie) chez les patients en zone grise.

### **4. CRITÈRES D'ÉVALUATION**

#### **1. Critère principal de jugement :**

Pourcentage de patients ayant normalisé leur taux de vitamine B12 douze mois après le début de la supplémentation.

#### **2. Critères d'évaluation secondaires :**

Comparaison des taux sériques d'homocystéine et d'acide méthylmalonique urinaire après trois, six et douze mois de supplémentation.

Evaluation de l'observance de la supplémentation en vitamine B12 intramusculaire et per os après trois, six et douze mois de supplémentation.

Enquête de retour de satisfaction du traitement selon la voie utilisée.

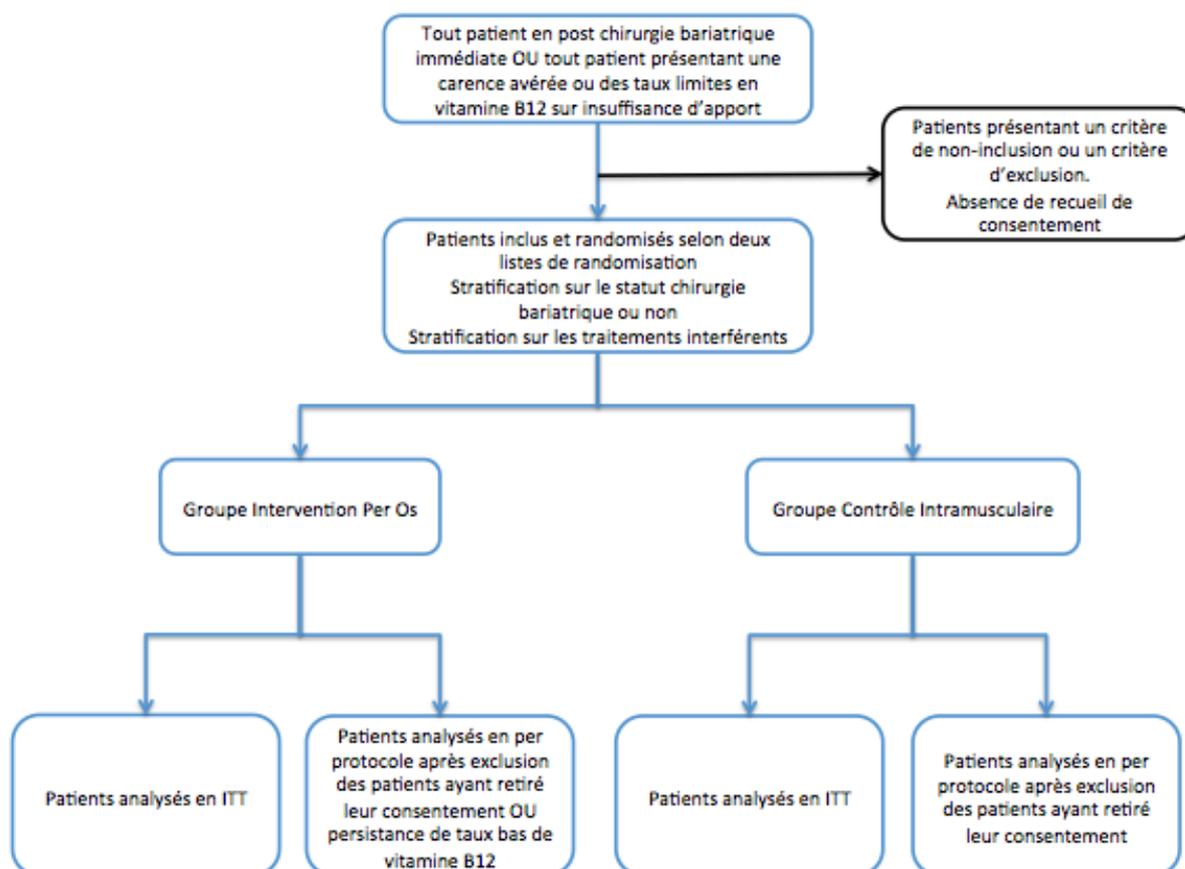
#### **3. Critère de sécurité :**

Recueil systématique des événements indésirables de tout grade (échelle CTCAE V5.0) de la signature du consentement jusqu'à la sortie d'étude.

## 5. MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

### 1. Plan expérimental :

Etude comparative, contrôlée, monocentrique, prospective, d'évaluation d'un schéma et d'un mode de supplémentation en vitamine B12, chez les patients récemment opérés d'une chirurgie de l'obésité, ou présentant une carence ou des taux limites de vitamine B12 secondaire à une insuffisance d'apport, suivis au sein du CHU de Caen.



**Figure 21** : Flow chart résumant le plan expérimental de l'étude CIMOS B12 (étude Comparant l'administration IntraMusculaire et per OS de vitamine B12)

Groupe d'intervention : Patients en post-chirurgie bariatrique reçoivent **1 mg de B12 par semaine per os**, et patients présentant une carence ou des taux limites de vitamine B12 due à une insuffisance d'apport reçoivent **1 mg de B12 par jour pendant 2 semaines puis 1 mg par semaine per os**.

Groupe contrôle : Patients en post-chirurgie bariatrique reçoivent **1 mg de B12 par mois en intramusculaire**, et patients présentant une carence ou des taux limites de vitamine B12 due à une insuffisance d'apport reçoivent **1 mg de B12 tous les 10 jours pendant 1 mois puis 1 mg par mois en intramusculaire**.

Un patient qui présenterait une carence en vitamine B12 au moment du suivi serait reversé dans le sous-groupe intramusculaire correspondant. Pour les patients en post chirurgie bariatrique, le suivi sera assuré à 3 mois (consultation médicale nutritionniste), 6 mois (consultation chirurgicale) et 12 mois (consultation médicale nutritionniste). Pour les patients présentant une carence ou des taux limites de vitamine B12 due à une insuffisance d'apport, le suivi sera assuré à 3 mois (consultation médicale ou diététique), 6 mois (consultation médicale ou diététique) et 12 mois (consultation médicale ou diététique).

## 2. Randomisation :

L'inclusion des patients est effectuée en hospitalisation, après vérification des critères de non inclusion, validation des critères d'inclusion et recueil du consentement éclairé signé.

L'allocation au groupe Contrôle ou Intervention se fera suivant une liste de randomisation par bloc de 4 afin de répartir équitablement les patients en post-chirurgie bariatrique et les patients carencés ou présentant des taux limites en vitamine B12 dans les deux groupes. Cette randomisation sera centralisée par un site internet dédié à l'étude. Une stratification sur les traitements par Metformine, inhibiteurs de la pompe à proton et antiprotone sera réalisée afin de limiter les biais.

## 3. Aveugle :

Non applicable car étude en ouvert.

## 4. Règles d'arrêt de participation d'un sujet :

Les patients peuvent interrompre leur participation à la recherche s'ils le désirent, à tout moment et quelle qu'en soit la raison, ou sur décision de l'investigateur.

Les sorties prématurées d'étude peuvent être :

- le refus du patient de poursuivre,
- le retrait de consentement,
- une violation au protocole nécessitant une sortie d'étude,
- une toxicité sévère,
- sur décision de l'investigateur,
- sur décision du promoteur,
- non compliance du participant.

#### 5. Procédure de suivi des personnes exclues :

Toute sortie devra être documentée et l'investigateur devra en préciser la raison. Le cahier d'observation devra être rempli jusqu'à la sortie d'essai.

En cas de sortie d'étude prématurée l'équipe investigatrice envoie le formulaire de sortie d'étude à l'Attaché de Recherche Clinique de la Cellule Promotion de la Recherche Clinique (CPRC) (02 31 06 50 68).

En cas d'exclusion d'un patient de la recherche, celui-ci aura une prise en charge médicale standard qui ne différera pas des pratiques habituelles du service. Ses données seront analysées dans le bras dans lequel elle aura été randomisée, en intention de traiter.

#### 6. Conséquences des sorties d'essai :

Les données des patients sortis de l'essai seront analysées en intention de traiter.

#### 7. Gestion des perdus de vue :

L'étude comporte un risque élevé de perdus de vue en raison des difficultés de suivi des patients ayant subi une chirurgie bariatrique en vie réelle, le médecin traitant d'un patient perdu de vue sera contacté afin de s'assurer de la poursuite du suivi médical de celui-ci.

En cas de perdu de vue ou de données manquantes, nous considérerons qu'il s'agit d'un échec de la voie de supplémentation testée dans l'analyse en intention de traiter. Par définition, les perdus de vue ne rentreront pas dans l'analyse en per-protocole.

#### 8. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire d'une partie ou de la totalité de la recherche :

La recherche sera arrêtée en cas de balance bénéfice risque défavorable en cours d'essai, sur décision du promoteur ou sur demande des autorités compétentes.

Aucune analyse intermédiaire n'est prévue.

## **6. SÉLECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE**

### 1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche :

Pour être éligibles, les sujets doivent vérifier l'ensemble des critères d'inclusion définis. Ces critères peuvent faire intervenir :

- Patients majeurs, dont l'âge est compris entre 18 et 70 ans

- Patients en post-opératoire de chirurgie bariatrique (by-pass ou sleeve-gastrectomy), ou présentant une carence vraie ou des taux limites de vitamine B12 secondaires à une carence d'apport.

## 2. Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche :

Les sujets vérifiant un seul des critères de non-inclusion ne peuvent être éligibles pour participer à la recherche. *Ces critères peuvent porter sur :*

- Patients mineurs
- Patients privés de liberté, sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice
- Patients non affiliés à un régime de sécurité sociale
- Patients présentant une pathologie interférente (Insuffisance rénale avec DFG < 60 mL/min (CKD-EPI), thrombophilie, acidémie méthyl malonique)
- Patients dont le pronostic vital à court terme est engagé
- Patients ayant bénéficié de deux manches de chirurgie bariatrique
- Patients sous anticoagulants
- Patients participant à un autre protocole de recherche clinique
- Patients présentant une obésité monogénique ou une maladie de Biermer

## 9. TRAITEMENTS ADMINISTRES AUX PERSONNES

### 1. Description/Présentation du (des) médicament(s) expérimental (aux) et de comparaison :

	Médicament expérimental	
Dénomination Commune Internationale (DCI) et dosage	Cyanocobalamine 1000ug	
Nom commercial et dosage	Vitamine B12 DELAGRANGE 1000ug / 2ml, solution injectable (IM) et buvable	
Forme pharmaceutique	Ampoule (verre type I incolore)	
Posologie à l'étude	<b><u>Groupe 1 : post chirurgie bariatrique</u></b>	
	Sous-groupe « voie orale »	<b>1000 µg/semaine VO</b>
	Sous-groupe « voie IM »	<b>1000 µg /mois IM</b>
	<b><u>Groupe 2 : déficit B12 d'origine carencielle</u></b>	
	Sous-groupe « voie orale »	<b>1000 µg/jour VO pendant 14 jours puis 1000µg par semaine VO</b>
Sous-groupe « voie IM »	<b>1000 µg IM tous les 10 jours pendant un mois puis 1000µg par mois</b>	

	Médicament expérimental
	Durée totale de traitement : <b>12 mois</b>
Mode d'administration	Voie orale ou intramusculaire
Conditions de conservation	A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière

Le document de référence utilisé pour cette étude sera le RCP de la vitamine B12 DELAGRANGE 1000ug / 2ml dans sa dernière version en vigueur, disponible en ligne : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60423791&typedoc=R>

## 2. Circuit du (ou des) traitement (s) expérimental (aux) et de comparaison :

### a. Provenance du (des) médicament(s) expérimental (aux) et de comparaison :

Les quantités nécessaires de vitamine B12 DELAGRANGE 1000ug / 2ml seront achetées au laboratoire OPELLA HEALTHCARE par la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) coordinatrice du CHU de Caen. Un certificat de libération des lots et, le cas échéant, les certificats d'analyse seront exigés auprès du fournisseur pour chaque lot commandé et reçu

### b. Conditionnement :

Le traitement à l'étude sera conservé sous son conditionnement commercial d'origine : boîte de 6 ampoules

### c. Etiquetage :

Les conditionnements primaires et secondaires du traitement à l'étude seront étiquetés conformément à l'article R.5121-16 du Code de la Santé Publique, à l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments et à l'annexe 13 des Bonnes Pratiques de Fabrication.

### d. Approvisionnement / réapprovisionnement :

L'étude est monocentrique (centre investigateur : CHU de CAEN NORMANDIE). L'approvisionnement sera réalisé par la PUI coordinatrice.

e. Conditions de stockage :

Le traitement à l'étude sera conservé dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas 25°C, dans une pièce où la température est contrôlée et fermée à clé.

f. Dispensation :

La dispensation du traitement à l'étude sera *réalisée aux visites V0, M3 et M6* sur présentation de l'ordonnance nominative spécifique de l'étude fournie par le promoteur.

Les numéros de lots et les dates de péremption des produits dispensés seront reportés sur une fiche de comptabilité nominative afin d'assurer une traçabilité de ces produits.

g. Administration :

Le traitement à l'étude sera administré soit par voie orale, soit par voie intramusculaire en fonction du groupe / sous-groupe (cf tableau chapitre 9.1) :

- Voie orale : le contenu de l'ampoule sera versé dans un verre d'eau
- Voie intramusculaire : administration réalisée par un infirmier à domicile.

h. Retours et destruction :

Les traitements à l'étude utilisés, non utilisés et périmés doivent être retournés à la PUI du centre participant. Les quantités retournées seront reportées sur une fiche de comptabilité nominative.

Les traitements à l'étude seront mis en destruction sur site après accord écrit du promoteur et un certificat de destruction sera délivré par le pharmacien de l'établissement ou l'organisme destructeur.

3. Modalités de prise en charge des toxicités liées au médicament expérimental ou liées au mode d'administration du traitement expérimental :

Allergie/hypersensibilité, prurit, urticaire, eczéma, oedème : prescription d'antihistaminiques à la discrétion de l'investigateur

Douleur au point d'injection : antalgiques usuels de palier I.

Hématome au point d'injection : glaçage.

Coloration rouge des urines : pas de prise en charge particulière.

En cas de réaction d'hypersensibilité sévère lors de l'injection par voie intramusculaire (nécrose cutanée, angioedème, choc anaphylactique), le traitement sera arrêté définitivement.

4. Description des traitements associés :

*Non applicable*

5. Liste des traitements autorisés et interdits :

a. Traitements non autorisés

**Anticoagulants** : Si patient mis sous anticoagulants pendant l'étude, il sera exclu de l'étude.

b. Traitements autorisés sous précautions

*Non applicable*

c. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La cyanocobalamine ne doit pas être utilisée en cas de neuropathie optique héréditaire de Leber en raison d'un risque accru d'atrophie optique, potentiellement rapide et sévère

6. Méthodes de suivi de l'observance au traitement :

Les patients devront rapporter les boîtes et ampoules vides de traitement lors des visites, et reporter les prises de traitement sur un carnet de suivi.

## 7. DÉROULEMENT PRATIQUE DE L'ÉTUDE

Cette étude n'entraîne pas de modification des pratiques médicales et paramédicales, concernant la prise en charge des patients en post-chirurgie bariatrique au CHU de Caen. Le suivi clinique et biologique avant, pendant et après la grossesse et l'accouchement est strictement identique aux pratiques habituelles de la maternité du CHU de Caen.

Tous les patients de 18 à 70 ans en post-opératoire immédiat d'une chirurgie de l'obésité OU les patients présentant des taux limites ou bas en vitamine B12 d'origine carencielle

remplissant les critères d'inclusion et ne présentant aucun critère de non-inclusion seront inclus, après obtention d'un consentement libre et éclairé.

L'évaluation de l'efficacité de la supplémentation sera effectuée à l'aide des données anthropométriques et biologiques. Les patients recevront après randomisation 1:1, par bloc de 4 patients, stratifiée sur la chirurgie bariatrique, les taux bas en vitamine B12 et l'existence de facteurs confondants tels que les traitements par Metformine, inhibiteurs de la pompe à protons et antiprotos.

Il sera initié un traitement de supplémentation per os ou intramusculaire en vitamine B12 avec évaluation régulière des taux de vitamine B12 circulante, reflet du stock hépatique après supplémentation, afin de déterminer l'équivalence de la voie per os par rapport au gold standard intramusculaire.

Parmi les patients opérés, les visites de suivi suivront le parcours habituel de suivi en post-chirurgie bariatrique, soit à 3 mois, 6 mois, et 1 an post-opératoires, en consultation avec le médecin nutritionniste ou le chirurgien la mesure de la compliance, l'examen clinique, anthropométrique, biologique et le recueil des effets indésirables seront renouvelés à chaque visite. Une enquête de satisfaction sera donnée au patient, afin de mesurer l'acceptabilité de chacune des voies de traitement.

Parmi les patients non opérés et carencés ou présentant des taux limites, les visites de suivi suivront un schéma de suivi précis, calqué sur le parcours de suivi en post-chirurgie bariatrique, c'est à dire à 3 mois, 6 mois, et 1 an de la mise en route de la supplémentation, en consultation avec la diététicienne, l'infirmière de l'UTNC ou le gastro-entérologue, l'examen clinique, anthropométrique, biologique et le recueil des effets indésirables seront renouvelés à chaque visite. Une enquête de satisfaction sera donnée au patient, afin de mesurer l'acceptabilité de chacune des voies de traitement. Le programme des consultations de suivi prévues correspond globalement au rythme de suivi des patients dénutris.

### 3. Visite de pré-inclusion (VS) : entre J-1 et J-30 avant l'inclusion.

Les sujets seront sélectionnés parmi les patients âgés de 18 à 70 ans en pré-chirurgie bariatrique au CHU de Caen. Tout patient présentant les critères d'inclusion et ne présentant pas de critère de non-inclusion sera invité à participer à l'étude. La visite de pré-inclusion ne concernera que ceux-ci.

Pour les patients qui subiront une chirurgie bariatrique : La visite de pré-inclusion aura lieu lors de la consultation chirurgicale ou diététique précédant l'intervention (environ 15 jours à 1 mois avant la chirurgie), avec information et recueil du consentement éclairé.

Pour les patients non opérés carencés ou avec des taux limites de vitamine B12 : La visite de pré-inclusion aura lieu dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU de Caen, il s'agira de patients hospitalisés. Si le patient donne son accord pour l'inclusion dans l'étude, le consentement devra être signé avant la sortie d'hospitalisation de celui-ci.

Une information claire et loyale sur l'étude, son intérêt et sa réalisation sera remise et expliquée au patient. Le patient pourra obtenir toutes les réponses à ses questions de la part du médecin avant toute procédure d'évaluation. Une lettre d'information sur les données de l'étude, les bénéfices attendus et les risques éventuels sera remise au patient.

Un formulaire de recueil du consentement libre et éclairé sera confié au patient qui pourra alors le lire, remplir, signer et le donner le jour même au médecin. Il pourra également, s'il le souhaite, bénéficier d'un temps de réflexion. Dans ce cas, le jour de l'intervention, le patient pourra poser de nouveau des questions si nécessaires au médecin investigateur de l'étude et signer le consentement éclairé en sa présence s'il souhaite effectivement participer à l'étude.

4. Visite d'inclusion (V0) : J1 post-chirurgie pour les opérés, à quelques jours du diagnostic de carence en vitamine B12 pour les carencés.

Si le patient donne son accord de participation, il inscrira son nom ainsi que le médecin investigateur sur le formulaire de consentement, puis ils dateront et signeront ce formulaire en deux exemplaires. Un exemplaire du consentement sera conservé par l'investigateur pour une durée de quinze ans après la fin de l'essai. Un autre exemplaire sera remis à la patiente.

Données à recueillir lors de la visite d'inclusion : Identité, Age, Sexe, Antécédents, Examen clinique, données de biométrie (poids, taille, IMC, perte de poids, périmètre abdominal, circonférence brachiale)

Le bilan préopératoire prescrit sera le suivant : NFS, plaquettes, VGM, créatininémie + calcul de la clairance (CKD-EPI), TGO, TGP, PAL, GGT, bilirubine, TP, Albumine, CRP, Magnésium, Phosphore, Calcium, 25 OH vitamine D, Ferritine, Coefficient de saturation de la transferrine, Vitamine B12.

En vue d'une analyse en sous-groupe, une sérothèque sera constituée pour dosages de l'*Acide Méthylmalonique urinaire, créatininurie, Homocystéine, Vitamine B6 dosée si Homocystéine haute, Vitamine B9*, habituellement non inclus dans les prélèvements.

Au cours de cette visite :

- Vérification des critères d'inclusion/non inclusion par l'investigateur
- Information du patient des modalités, des contraintes et des risques prévisibles de l'essai
- Remise de la lettre d'information et signature du consentement éclairé
- Recueil des principaux antécédents et des traitements concomitants
- Examen clinique avec signes vitaux
- Explication des procédures de l'étude et programmation des visites ultérieures

5. Bilan(s) de suivi en cours d'étude (M3, M6) :

Afin de ne pas engendrer de visite supplémentaire dans le parcours post-chirurgie ou dans les prises en charge des carences en vitamine B12 d'autre origine, il s'agit d'un suivi habituel, les prélèvements seront conservés dans une sérothèque afin d'être analysés chez un nombre limité de patients de l'étude. (***Acide Méthylmalonique urinaire, Homocystéine, Vitamine B6 dosée si Homocystéine haute, Vitamine B9***)

Au cours de ces visites, seront évalués les mêmes paramètres cliniques qu'en baseline (Examen clinique, données de biométrie (poids, taille, IMC, perte de poids, périmètre abdominal, circonférence brachiale)

Le bilan prescrit sera le suivant : NFS, plaquettes, VGM, créatininémie + calcul de la clairance (CKD-EPI), TGO, TGP, PAL, GGT, bilirubine, TP, Albumine, CRP, Magnésium, Phosphore, Calcium, 25 OH vitamine D, Ferritine, Coefficient de saturation de la transferrine, Vitamine B12.

La mesure de la compliance et de l'observance du traitement sera effectuée par le traçage des ampoules de vitamine B12. Le recueil des effets indésirables sera réalisé en consultation.

6. Bilan de fin d'étude (M12) :

Afin de ne pas engendrer de visite supplémentaire dans le parcours post-chirurgie ou dans les prises en charge des carences en vitamine B12 provenant d'une autre étiologie, il s'agit d'un suivi habituel, les prélèvements seront conservés dans une sérothèque afin d'être

analysés chez un nombre limité de patients de l'étude. (**Acide Méthylmalonique urinaire, Homocystéine, Vitamine B6 dosée si Homocystéine haute, Vitamine B9**)

Au cours de cette visite, seront évalués les mêmes paramètres cliniques qu'en baseline (Examen clinique, données de biométrie (poids, taille, IMC, perte de poids, périmètre abdominal, circonférence brachiale)

Le bilan prescrit sera le suivant : NFS, plaquettes, VGM, créatininémie + calcul de la clairance (CKD-EPI), TGO, TGP, PAL, GGT, bilirubine, TP, Albumine, CRP, Magnésium, Phosphore, Calcium, 25 OH vitamine D, Ferritine, Coefficient de saturation de la transferrine, Vitamine B12.

La mesure de la compliance et de l'observance du traitement sera effectuée par le traçage des ampoules de vitamine B12. Le recueil des effets indésirables sera réalisé en consultation.

Une enquête de retour de satisfaction du traitement selon la voie utilisée sera proposée au patient.

7. Bilan de suivi à long terme :

*Non applicable*

8. Calendrier récapitulatif :

Evaluations	VS (J-1 à J-30)	V0 (J1)	V1 (M3)	V2 (M6)	V3 (M12)
Information des sujets *	X				
Vérification des critères d'éligibilité *	X				
Recueil du consentement éclairé *		X			
Randomisation *		X			
Examen clinique		X	X	X	X
Mesures anthropométriques		X	X	X	X
Examens biologiques		X	X	X	X
Recueil des effets indésirables			X	X	X
Mesure de la compliance et de l'observance du traitement			X	X	X
Visite de fin d'étude *					X

\* examen spécifiquement lié à la recherche

## 8. DESCRIPTION DES DONNÉES A RECUEILLIR

Données recueillies :

- Identité du sujet (nom, prénom, date de naissance) afin de regrouper les résultats et de ne pas faire de doublon. L'identité sera conservée tout au long de l'étude. Seuls les investigateurs auront accès à l'identité.
- Sexe (masculin ou féminin)
- Traitement en cours
- Effets indésirables recueillis
- Examen clinique
- Poids (kg) à l'aide d'une balance électronique
- Taille (cm) à l'aide d'une toise
- IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) calculé selon la formule poids divisé par la taille au carré
- Périmètre abdominal (cm) à l'aide d'une mètre ruban
- Circonférence brachiale (cm) à l'aide d'un mètre ruban
- Données biologiques dont vitamine B6, B9, B12, acidurie méthylmalonique et homocystéinémie

Les données recueillies pour ses évaluations pourront être utilisées à partir du dossier patient informatisé dans le système d'information hospitalière du CHU de Caen.

Les données seront utilisées uniquement par les investigateurs de l'étude.

Les données recueillies seront ensuite regroupées dans un tableau Microsoft Excel®. Seuls les investigateurs de l'étude auront accès à ces données.

Aucune donnée recueillie ne sera transférée en dehors de l'Union Européenne.

Le cahier d'observation de l'étude et/ou questionnaires est fourni en annexe du protocole.

## 9. MÉTHODOLOGIE STATISTIQUE

### 1. Nombre de sujets nécessaires :

Une étude de non infériorité, randomisée et multicentrique menée parmi les patients âgés de plus de 65 ans carencés en vitamine B12 et non symptomatiques comparant la voie per os et la voie intramusculaire avait montré un taux de normalisation et donc de réussite à un an

d'environ 80% dans les deux groupes, validant leur hypothèse de non-infériorité de la voie orale par rapport à la voie IM avec les posologies utilisées en intention de traiter.

En prenant une hypothèse de fréquence de normalisation de la vitamine B12 de 80% dans les groupes contrôle et intervention, une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 5%,

137 patients par groupe (soit 274 participants au total) sont nécessaires pour démontrer la non infériorité du traitement per os.

En raison de l'incertitude liée à l'estimation de la taille d'effet et des perdus de vue, nous prévoyons d'inclure 300 participants, soit 150 par groupe.

## 2. Méthodologie statistique :

Concernant le critère principal de jugement, une comparaison du pourcentage d'hypotension entre les groupes Individualisé et Contrôle sera réalisée à l'aide d'un test du chi-2. Les comparaisons portant sur les autres critères de jugement seront conduites à l'aide des tests appropriés après le gel de la base par le Dr. Morello à l'Unité de Recherche Clinique du CHU de Caen. Une valeur de  $p < 0,05$  sera considérée comme statistiquement significative pour le critère principal de jugement.

## 3. Gestion des données :

Les données seront gérées dans une base de données administrée par le promoteur. La saisie des données sera réalisée par les investigateurs de chaque centre et pourra être réalisée par toute personne inscrite sur la liste de délégation des tâches. Le système utilisé pour la base de données informatisée sera en accord avec la réglementation en vigueur notamment la MR-01. Les accès à la base de données seront limités aux seules personnes autorisées (équipe promoteur, équipe investigation, investigateur principal) et les droits (lecture, écriture, pages spécifiques du CRF, patients du centre ou tous les patients, ...) seront attribués en fonction de leur rôle dans l'étude et de leur centre. L'authentification des utilisateurs se fera au moyen d'un nom d'utilisateur et d'un mot de passe personnalisé pour chaque utilisateur. Les connexions à la base de données seront enregistrées dans l'historique des connexions.

Des tests de cohérence seront programmés selon le niveau de risque et/ou l'impact de l'étude défini par le promoteur. Suite à l'exécution de ces tests, des demandes de clarification (queries) pourront être envoyées aux investigateurs pour corriger ou confirmer

des données saisies dans la base de données. En fonction du risque et/ou de l'impact de l'étude, un comité de pré-analyse pourra avoir lieu selon le niveau de risque et/ou l'impact de l'étude défini par le promoteur avant l'export des données afin de qualifier les déviations relevées au cours de l'étude et statuer sur l'inclusion ou non des données recueillies dans l'étude.

## **10. BALANCE BÉNÉFICES/RISQUES POUR LE PATIENT**

*Les paragraphes bénéfice/risque, évaluation de la sécurité et déclaration des événements indésirables sont soumis à la relecture du pharmacovigilant ou rédigés avec son aide.*

### **9. Bénéfices :**

*Etayer la possibilité de prise en charge de supplémentation en vitamine B12 par voie orale des patients en post-chirurgie bariatrique immédiate. Favoriser l'autonomie du patient, éviter les contraintes des injections intramusculaires en vitamine B12, éviter les surcoûts induits par le déplacement à domicile d'une IDE libérale.*

### **10. Risques :**

- *Douleur et inconfort liés aux injections intramusculaires de vitamine B12*

## **11. ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ**

### **11. Description des paramètres d'évaluation de la sécurité :**

*Non applicable car traitement connu, ayant l'AMM.*

*Spécialité habituellement prescrite dans ces indications hors protocole.*

## 12. DÉCLARATION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

### 1. Définitions :

Événement Indésirable (EI) : Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Événement Indésirable Grave (EviG) : Tout événement indésirable qui :

- entraîne la mort,
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,
- est considéré comme grave par l'investigateur.

Un Événement Indésirable Grave lié à la recherche devient un Effet Indésirable Grave (EIG).

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relève pas du critère de gravité « hospitalisation » :

- l'hospitalisation prévue dans le protocole,
- l'hospitalisation programmée avant l'inclusion,
- l'hospitalisation pour raison sociale ou administrative.

Effet Indésirable Grave Inattendu (EIGI) : Tout effet indésirable du médicament dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la brochure pour l'investigateur lorsque le produit n'est pas autorisé ;

Localisation des informations de référence sur la sécurité (IRS) pour la qualification du caractère attendu/inattendu des effets indésirables graves : à *compléter*.

Événements exceptions du protocole (EEP) : les « événements exceptions du protocole » (EEP) sont les événements anticipés dont la déclaration immédiate sur rapport d'EviG est dispensée par le présent protocole.

*A définir en accord avec la Vigilance des Essais Cliniques.*

Les EEP listés ci-dessous seront recueillis dans le CRF :

- ..... par exemple, Les EvIG liés à l'évolution de la maladie, aux médicaments associés.

Ces événements seront analysés, et déclarés par le promoteur aux autorités compétentes, dans le paragraphe sécurité du rapport final.

## 2. L'investigateur :

### **Modalités de détection et de recueil des événements indésirables**

Tous les événements indésirables doivent être recherchés, rapportés et enregistrés, traités et évalués de la signature du consentement jusqu'à la visite de fin d'étude et jusqu'à leur résolution. Les événements indésirables sont recueillis :

- lors des examens cliniques, biologiques ou autres prévus et par un interrogatoire systématique par l'investigateur,
- par notification spontanée par les participants, qui seront informés de la nécessité de contacter le médecin investigateur en cas d'événement indésirable.

*Tous les événements indésirables de tout grade (en échelle CTCAE V5.0) seront notés sur les formulaires de recueil des événements indésirables du cahier d'observation. Chaque événement indésirable observé sera consigné individuellement. Tous les événements indésirables doivent être gradés.*

L'intensité des événements indésirables sera déterminée de la façon suivante :

- légère (grade 1) : pas d'interférence sur l'activité au quotidienne du patient,
- modérée (grade 2) : interférence modérée sur l'activité quotidienne du patient mais encore acceptable,
- sévère (grade 3) : interférence importante sur l'activité quotidienne du patient et inacceptable,
- menace du pronostic vital (grade 4),
- décès (grade 5).

### **Notification des EvIG**

L'investigateur notifie au promoteur sans délai à compter du jour où il en a connaissance tous les événements indésirables graves, imputables ou non à la recherche, qu'ils soient

attendus ou inattendus, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole (EEP) comme ne nécessitant pas une notification immédiate.

*Cas particulier d'une recherche sur le volontaire sain : en cas d'événement indésirable grave susceptible d'être lié à la recherche, l'investigateur prend sans délai les mesures urgentes de sécurité et suspend l'administration à tous les volontaires avant d'informer le promoteur.*

### **Événements non graves soumis à déclaration immédiate = Evènements d'intérêt spéciaux**

Tous les événements indésirables non graves et/ou les résultats d'analyse anormaux, définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes qui se prêtent à l'essai clinique, doivent être notifiés au promoteur par l'investigateur, sur formulaire d'EvIG par fax. (= Adverse Event of Special Interest)

### **Exposition in utero**

Si une femme débute une grossesse dans le cadre de la recherche ou dans certains cas si c'est son compagnon qui participe à la recherche (médicament pouvant atteindre la lignée séminale de l'homme), la grossesse doit faire l'objet d'une notification selon les mêmes modalités qu'un EvIG. L'investigateur informe le service de vigilance du promoteur de la date prévue d'accouchement, des coordonnées de l'obstétricien et de la maternité prévue pour l'accouchement si la grossesse se poursuit.

L'investigateur doit suivre la patiente jusqu'au terme de la grossesse ou de son interruption et en notifier l'issue au promoteur.

S'il s'agit d'une exposition paternelle, l'investigateur doit obtenir l'accord de la parturiente pour recueillir les informations sur la grossesse.

### **Formulaire de déclaration**

L'investigateur notifie sans délai tout EvIG au promoteur au moyen d'un rapport d'EvIG faxé au N° 02.31.06.35.09 (Fax Vigilance de la Recherche Clinique).

L'investigateur communique sans délai au promoteur des informations complémentaires concernant les événements indésirables graves. Il évalue la gravité, l'intensité et la causalité.

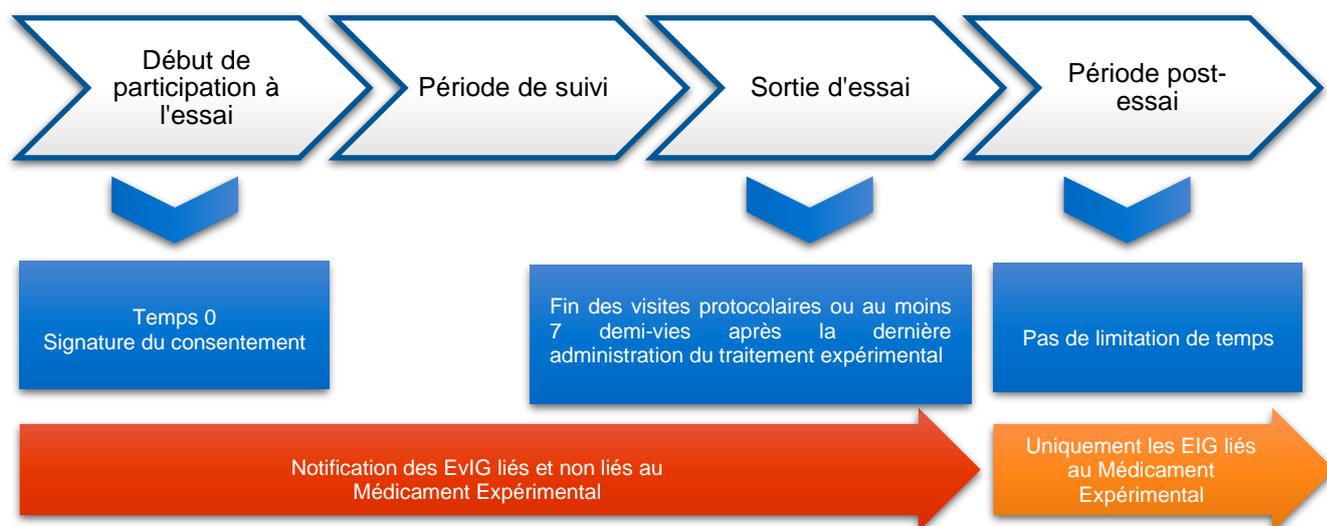
Tous les événements indésirables graves seront suivis par l'investigateur jusqu'à résolution complète (que le patient soit sorti ou non de l'étude).

Tous les événements indésirables retardés considérés comme raisonnablement liés au(x) traitement(s) protocolaire(s) ou à la recherche doivent être déclarés sans limitation de délai.

### Période de notification

Tout EvIG doit être déclaré, s'il survient pour un participant à la recherche :

- A partir de la date de signature du consentement.
- Pendant toute la durée de suivi du participant prévue par l'essai.
- Jusqu'à plus de 7 demi-vies après la dernière prise du médicament expérimental par le participant à la recherche (*tenir compte éventuellement des caractéristiques pharmacologiques des médicaments expérimentaux pour augmenter cette période*).
- Au-delà de cette période et sans limitation de durée lorsqu'il est susceptible d'être dû au(x) médicament(s) expérimental (aux) (par exemple des effets graves pouvant apparaître à grande distance de l'exposition au traitement, tels des cancers ou des anomalies congénitales).



### Modalités de notification des événements indésirables par l'investigateur au promoteur : Synthèse

Type d'évènement	Modalités de notification par l'investigateur	Délai de notification
EI non grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans le cahier d'observation</li> </ul>	Pas de notification immédiate

Type d'évènement	Modalités de notification par l'investigateur	Délai de notification
Evènements d'intérêt spéciaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans le cahier d'observation</li> <li>• Formulaire fax de déclaration</li> <li>• Suivi si nécessaire</li> </ul>	Notification immédiate au promoteur
Evènement indésirable grave (lié ou non lié, et si lié : attendu ou inattendu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans le cahier d'observation</li> <li>• Formulaire fax de déclaration</li> <li>• Suivi si nécessaire</li> </ul>	Notification immédiate au promoteur
Exception à la déclaration (EEP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans le cahier d'observation</li> </ul>	Pas de notification immédiate
Grossesse/Exposition in utero	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formulaire fax de déclaration</li> <li>• Suivi jusqu'à la naissance et au-delà en cas de problème</li> </ul>	Dès confirmation de la grossesse

### 3. Le promoteur :

#### **Déclaration des effets indésirables graves inattendus**

Le promoteur doit évaluer le lien de causalité entre l'évènement indésirable grave et le(s) médicament(s) expérimental (aux), les traitements associés ou la recherche.

Tous les événements indésirables graves pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité avec le médicament expérimental peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables graves.

Il évalue si l'effet indésirable est attendu ou inattendu en s'aidant du document de référence.

Il déclare dans les délais réglementaires tous les effets indésirables graves et inattendus à l'EMA (European Medicines Agency) (saisie Eudravigilance, base de données de pharmacovigilance Européenne), et à l'ANSM.

La déclaration réglementaire est faite dans un délai maximum de :

- sans délai : pour les effets indésirables graves inattendus fatals ou menaçant le pronostic vital. Dans ces cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

- 15 jours calendaires pour tous les autres effets graves inattendus. De même des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

Dans le cas d'essai en insu, en règle générale, le promoteur déclare l'effet indésirable grave et inattendu aux autorités de Santé compétentes et aux Comités d'Ethique concernés après avoir levé l'insu sur le médicament expérimental.

Pour les recherches portant sur des volontaires sains, les événements indésirables graves sont déclarés par le promoteur sans délai à l'ANSM.

### **Déclaration des Faits nouveaux de sécurité**

Définition : Toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.

Le promoteur déclare sans délai à l'ANSM et au CPP, tout fait nouveau de sécurité.

### **Rapport annuel de sécurité**

Dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'autorisation d'essai délivrée par l'ANSM, le promoteur rédige et envoie à l'ANSM et au CPP concerné un rapport de sécurité comprenant :

- La liste des effets indésirables graves susceptibles d'être lié(s) au(x) médicament(s) expérimental (aux) de l'essai incluant les effets graves inattendus et attendus.
- La liste de tous les EvIG, liés ou non liés.
- Une analyse concise et critique de la sécurité des patients se prêtant à la recherche.

### **13. PARTICIPATION A L'ÉTUDE**

- *Le sujet participe à l'étude de la pré-inclusion à la dernière visite.*
- *Le patient devra se prêter aux examens habituels, hormis plusieurs dosages spécifiques (homocystéinémie, acidémie méthylmalonique...)*
- *Les critères d'éligibilité seront vérifiés après interrogatoire ainsi que dans le dossier patient*

- *Les patients ne seront pas inclus s'ils participent à une autre étude interventionnelle en parallèle.*
- *Les patients pourront participer à d'autres essais simultanément s'il s'agit d'études observationnelles.*
- *Il n'y a pas de surcoût induit par les consultations, il s'agit d'un suivi habituel d'un patient ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique.*
- *Il n'y a pas de contrainte spécifique pour le participant, celui-ci peut retirer son consentement à tout moment de l'étude.*
- *L'étude est unicentrique, et se déroulera au CHU de CAEN, certains examens biologiques seront envoyés pour interprétation dans d'autres CHU.*

Tous les participants à la recherche doivent être bénéficiaires du régime de la sécurité sociale.

#### **14. DROITS D'ACCÈS AUX DONNÉES ET AUX DOCUMENTS SOURCES**

##### 12. Information des patients :

Conformément à la loi informatique et libertés et à la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002, le patient pourra exercer à tout moment son droit d'accès et de rectification aux données recueillies. La participation de la personne à la recherche ainsi que les modalités du recueil de son consentement et de la délivrance de l'information en vue de le recueillir sont précisées dans le dossier médical du patient. Le CHU CAEN NORMANDIE tiendra informés les patients des résultats globaux de cette recherche à la fin de l'étude.

##### 13. Accès aux données sources de la recherche :

Une personne mandatée par le promoteur (CHU CAEN NORMANDIE) assurera le monitoring des données colligées dans le cahier de recueil (vérification à partir du dossier médical du patient).

## **15. CONTROLE ET ASSURANCE QUALITÉ**

### **14. Considérations réglementaires :**

Les procédures médicales de cet essai sont conformes aux recommandations les plus récentes de la déclaration d'Helsinki et de la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 et de son décret d'application n° 2016-1537 du 16 novembre 2016.

### **15. Monitoring des données :**

Une personne mandatée par le CHU CAEN NORMANDIE, l'Attaché de Recherche Clinique promoteur, assurera le monitoring de cet essai, afin de garantir le recueil de données exactes, complètes et fiables.

Le niveau de monitoring sera adapté au risque de l'étude.

### **16. Le promoteur ou ses représentants :**

- Fourniront aux centres investigateurs les instructions et documents nécessaires à la bonne conduite de l'essai (protocole, cahiers de recueil des données, classeur investigateur),
- Organiseront une séance de mise en place pour former les investigateurs et les coordinateurs de l'étude (lors de cette séance, toutes les sections du protocole seront examinées, la façon de remplir les cahiers d'observation sera expliquée, ainsi que les procédures de l'étude),
- Effectueront des visites régulières dans les centres investigateurs,
- Seront disponibles à tout moment pour consultation et resteront en liaison avec le personnel du centre investigateur par courrier, par téléphone et/ou fax,
- Examineront et évalueront les données figurant dans le cahier d'observation (selon le plan de monitoring) et rechercheront des éventuelles erreurs de recueil de données.

### **17. Obligations de l'investigateur :**

L'investigateur s'engage à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur et les inspections effectuées par les autorités de santé.

Il s'engage également à transmettre au promoteur les informations suivantes :

- Numéro d'enregistrement sur le site ClinicalTrials (numéro NCT) : <https://clinicaltrials.gov/>
- Date de la première inclusion dans l'étude
- Mise à jour annuelle (année civile) du nombre d'inclusions
- Date de la dernière inclusion dans l'étude
- Date de la dernière visite de suivi du dernier patient suivi dans l'étude

## 16. CONSIDÉRATIONS LÉGALES ET ÉTHIQUES

### 18. Information et consentement des participants :

Le consentement **libre, éclairé et exprès** sera recueilli après que le patient ait été informé de l'objectif de la recherche, du déroulement et de la durée de l'étude, des bénéfices, risques potentiels et contraintes de l'étude ainsi que de la nature du produit étudié et de l'avis donné par le CPP et après qu'il ait eu un temps de réflexion adéquat.

La note d'information sera remise au patient.

Le formulaire de consentement sera daté et signé personnellement par le patient et par un investigateur déclaré pour le protocole, avant toute procédure liée à la recherche.

La participation du patient au protocole sera mentionnée dans le dossier médical du patient au moment de la visite d'inclusion (date d'inclusion, dates visites protocolaires).

Pour les mineurs aptes à exprimer leur volonté, une fiche d'information indépendante de celle des parents leur sera remise. De même, le consentement devra être signé à la fois par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale ainsi que par le mineur.

Les analyses de génétique feront l'objet d'un formulaire d'information et de consentement spécifiques à ces examens.

### 19. Demande d'avis au CPP et déclaration à l'autorité compétente (AC) :

La « Recherche interventionnelle » au sens de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (loi n°2012-300 du 5 mars 2012 et de son décret d'application n° 2016-1537 du 16 novembre 2016) sera soumise à l'avis d'un CPP.

Le CHU CAEN NORMANDIE, promoteur de cette étude, déclarera en parallèle le protocole à l'Autorité Compétente concernée et devra obtenir son autorisation.

Le CHU CAEN NORMANDIE, en tant que promoteur de l'étude, devra souscrire une assurance pour tous les patients et centres participants.

#### 20. Modifications substantielles :

Toute modification au protocole ou aux documents d'information et de consentement devra faire l'objet d'une demande d'autorisation au CPP et à l'ANSM.

#### 21. Déclaration de fin d'essai :

Le promoteur déclare la fin de l'essai dans un délai de 90 jours suivant la fin de l'essai (date de dernière visite du dernier patient inclus dans la recherche) lorsque la recherche a atteint son terme prévu (arrêt prévu) ou dans les 15 jours lorsque la recherche est arrêtée de façon prématurée (arrêt anticipé).

#### 22. Rapport final de la Recherche :

Le résumé du rapport final résume les résultats de la recherche. Ce document doit être transmis par le promoteur dans un délai d'un an suivant la fin de l'essai (fin prévue ou anticipée, à l'exception des fins d'essai pour non inclusion). Le rapport final est tenu à disposition de l'ANSM.

### **17. TRAITEMENT DES DONNÉES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE**

Dans la mesure où ces recherches sont conduites dans le cadre d'exigences législatives et réglementaires strictes selon des méthodologies standardisées, le CHU CAEN NORMANDIE s'engage à adopter et à se conformer aux Délibérations n° 2018-153 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée (MR-001) – Numéro de déclaration 2012002-V 0.

Ce traitement automatisé des données de santé est conforme au règlement Européen du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.

Cette méthodologie de référence couvre tous les traitements des données personnelles mis en œuvre dans le cadre de la recherche.

L'investigateur coordinateur de l'étude s'engage à réaliser la Recherche selon cette méthodologie de référence et à conserver les documents sources pour une durée de 15 ans : compte-rendu des examens échographiques, examens biologiques, observations cliniques du dossier médical du patient etc.

## **18. RÈGLES DE PUBLICATION**

Toutes les données de l'étude sont la propriété exclusive du Promoteur. Toute publication relative à celles-ci ne pourra être faite qu'après validation du Promoteur et du méthodologiste référent le cas échéant.

Toute personne désignée en tant qu'auteur doit en avoir la compétence et les investigateurs sont tenus, selon les termes de la loi, au secret professionnel. Selon l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) chaque auteur doit avoir suffisamment participé au travail pour prendre la responsabilité de tout ou partie de son contenu. La crédibilité de la paternité de l'article est fondée sur 3 contributions essentielles :

- Conception et méthode et/ou analyse et interprétation des résultats,
- Rédaction de l'article ou révisions critiques avec participation importante au contenu intellectuel,
- Approbation finale de la version publiée.

Ordre d'apparition des auteurs (investigateur(s) coordinateur(s), méthodologiste, investigateurs principaux des centres impliqués) :

L'ordre tiendra compte de la participation des différents investigateurs à l'essai (nombre de patients inclus et évaluables) et de ceux qui viendraient apporter une contribution significative au cours de son déroulement.

Une mention indiquera l'origine du financement.

En cas d'études annexes, les résultats de celles-ci ne pourront être publiés qu'avec l'accord du promoteur et du méthodologiste, et uniquement après publication de l'étude principale qui devra être citée.

L'investigateur coordinateur signera le rapport final d'essai clinique, indiquant par là son accord avec les analyses, les résultats et les conclusions du rapport.

L'analyse des résultats fera l'objet de communications dans les congrès et de publications.

Le texte des publications et des communications sera discuté avec l'ensemble des investigateurs participants à l'essai.

## **IV. Conclusion**

Comme nous l'avons vu précédemment, les recommandations de supplémentation en vitamine B12 restent imprécises, il n'y a pas de consensus entre les voies orale et intramusculaire.

C'est pourquoi les pratiques de supplémentation en B12 après chirurgie bariatrique sont très hétérogènes selon les centres, et peuvent représenter une perte de chance pour le patient.

Nous avons donc, à l'issue de notre étude d'analyse des pratiques de supplémentation en vitamine B12 dans les centres spécialisés de l'obésité, établi un protocole d'étude avec pour objectif principal de comparer l'efficacité des voies supplémentation en vitamine B12 orale et intramusculaire après chirurgie bariatrique. Notre but, au delà de prouver la non-infériorité de la voie orale, est d'étayer à l'avenir l'écriture de recommandations pleinement consensuelles. D'autres études seront nécessaires afin d'asseoir les recommandations.

## V. Bibliographie

1. *Matta J, Zins M, Feral-Pierssens AL, Carette C, Ozguler A, Goldberg M, et al. Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances. Bull Epidemiol Hebd. 2016;(35-36):640-6.*
2. *Haute Autorité de santé. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Janvier 2009*
3. *Inserm. Obésité. Une maladie des tissus adipeux, Juillet 2017*
4. *Emmanuelli, Situation de la chirurgie de l'obésité, Rapport inspection des affaires sociales n°2017-059R, 2017*
5. *Atlas of Metabolic and Weight Loss Surgery, Jones et al. Cine-Med, 2010.*
6. *Dallal RM, Hatalski A, Trang A, Chernoff A. Longitudinal analysis of cardiovascular parameters after gastric bypass surgery. Surg Obes Relat Dis. 2012 Nov-Dec;8(6):703-9.*
7. *Lupoli R, Lembo E, Saladamacchia G, Avola CK, Angrisani L, Capaldo B. Bariatric surgery and long-term nutritional issues. World J Diabetes 2017; 8(11): 464-474*
8. *<http://fr.ap-hm.fr/site/cso-paca-ouest/obesite/techniques-chirurgie-bariatrique>*
9. *<https://www.abcd-chirurgie.fr/patients/les-interventions/chirurgie-de-l-obesite/gastroplastie-verticale-calibree.html>*
10. *<https://bariatrique.ihu-strasbourg.eu/techniques-chirurgicales/la-derivation-bilio-pancreatique>*
11. *Stover PJ. Vitamin B12 and older adults. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010 Jan;13(1):24-7.*
12. *Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. Clin Chem. 2000 Aug; 46 (8 Pt 2):1277-83.*
13. *Loup-Leuciuc A, Loup PJ, Lombardi T, Samson J, Carence en vitamine B12 : mise au point Med Buccale Chir Buccale 2011; 17: 211-224*
14. *Sanz Cruستا et al, oral versus intramuscular administration of vitamine B12 for vitamine B12 deficiency in primary care : a pragmatic, randomised non-inferiority clinical trial, 2020. (OB12). BMJ Open. 2020 Aug 20; 10(8)*
15. *Ströhle, A., Richter, M., González-Gross, M., Neuhäuser-Berthold, M., Wagner, K., Leschik-Bonnet, E., Egert, S., The Revised D-A-CH-Reference Values for the Intake of Vitamin B12: Prevention of Deficiency and Beyond. Mol. Nutr. Food Res. 2019 Mar;63(6)*

16. *Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. Hypovitaminose B12 : challenge diagnostique et thérapeutique. Rev Med Suisse 2008; 4:2212-7*
17. *O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. Nutrients. 2010;2(3):299-316.*
18. *Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective .Clin Med (Lond). 2015;15(2):145-150.*
19. *Collège des Enseignants de Nutrition, Bull. Acad. Natle Méd., 2014, 198, no 6, 1141-1156, séance du 24 juin 2014*
20. *Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. Acta Med Scand. 1968 Oct; 184(4):247-58*
21. *Andrès E, Perrin Affenberger S, Vinzio S, et al. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. Rev Med Interne 2005; 26: 938-46*
22. *Blume CA, Boni CC, Casagrande DS, Rizzolli J, Padoin AV, Mottin CC. Nutritionnal profile of patients before and after Roux-en-Y gastric bypass : 3-year follow-up. Obes Surg 2012; 22: 1676-1685*
23. *Berri MA, Taous A, Boulahri T, Traibi I, Rouimi A. Les troubles neurologiques secondaires à une carence en vitamine B12: analyse de 29 cas [Neurological disorders secondary to vitamin B12 deficiency: about 29 cases]. Pan Afr Med J. 2019 Mar 8;32:108.*
24. *Durand C, Mary S, Brazo P, Dollfus S. Manifestations psychiatriques de la maladie de Biermer: à propos d'un cas [Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report]. Encephale. 2003 Nov-Dec; 29(6):560-5.*
25. *Yuan S, Mason AM, Carter P, Burgess S, Larsson SC. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. BMC Med. 2021 Apr 23; 19(1):97*
26. *He Y, Li Y, Chen Y, Feng L, Nie Z. Homocysteine level and risk of different stroke types: a meta-analysis of prospective observational studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014 Nov;24(11):1158-65.*
27. *M. Herrmann, J. Schmidt, N. Umanskaya, G. Colaianni, F. Al Marrawi, T. Widmann, A. Zallone, B. Wildemann, W. Herrmann, Bone 2007, 41, 584.*
28. *Provenzale D, Reinhold RB, Golner B, Irwin V, Dallal GE, Papathanasopoulos N, Sahyoun N, Samloff IM, Russell RM. Evidence for diminished B12 absorption after gastric bypass: oral supplementation does not prevent low plasma B12 levels in bypass patients. J Am Coll Nutr. 1992 Feb;11(1):29-35.*

29. Dogan K, Aarts EO, Koehestanie P, Betzel B, Ploeger N, de Boer H, Aufenacker TJ, van Laarhoven KJHM, Janssen IMC, Berends FJ. Optimization of vitamin supplementation after Roux-en-Y gastric bypass surgery can lower postoperative deficiencies: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Nov; 93(25).
30. Moleiro J, Mão de Ferro S, Ferreira S, Serrano M, Silveira M, Dias Pereira A. Efficacy of Long-Term Oral Vitamin B12 Supplementation after Total Gastrectomy: Results from a Prospective Study. *GE Port J Gastroenterol*. 2018 Apr;25(3):117-122.
31. Majumder S, Soriano J, Louie Cruz A, Dasanu CA. Vitamin B12 deficiency in patients undergoing bariatric surgery: preventive strategies and key recommendations. *Surg Obes Relat Dis*. 2013 Nov-Dec;9(6):1013-9.
32. Shivaprasad C, Gautham K, Ramdas B, Gopaldatta KS, Nishchitha K. Metformin Usage Index and assessment of vitamin B12 deficiency among metformin and non-metformin users with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2020 Sep;57(9):1073-1080.
33. Quilliot et al, *Recommandations for nutritional care after bariatric surgery : Recommandations for best practices and SOFFCO-MM/AFERO/SFNCM/expert consensus*, 2020.
34. O'Kane M, Parretti HM, Pinkney J, Welbourn R, Hughes CA, Mok J, Walker N, Thomas D, Devin J, Coulman KD, Pinnock G, Batterham RL, Mahawar KK, Sharma M, Blakemore AI, McMillan I, Barth JH. *British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update*. *Obes Rev*. 2020 Nov;21(11)
35. Mechanick, Jeffrey I et al. "Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery." *Obesity (Silver Spring, Md.)* vol. 21 Suppl 1,0 1 (2013): S1-27.
36. Antoinette M. Kuzminski, Eric J. Del Giacco, Robert H. Allen, Sally P. Stabler, John Lindenbaum, *Effective Treatment of Cobalamin Deficiency With Oral Cobalamin, Blood*, Volume 92, Issue 4, 1998, Pages 1191-1198
37. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther*. 2003 Dec;25(12):3124-34.

38. Chan CQ, Low LL, Lee KH. Oral Vitamin B12 Replacement for the Treatment of Pernicious Anemia. *Front Med (Lausanne)*. 2016 Aug 23;3:38.
39. Nyholm E, Turpin P, Swain D, Cunningham B, Daly S, Nightingale P, et al. Oral vitamin B12 can change our practice. *Postgrad Med J* 2003;79(930):218-20
40. Schijns W, Homan J, van der Meer L, Janssen IM, van Laarhoven CJ, Berends FJ, et al. Efficacy of oral compared with intramuscular vitamin B-12 supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 01 2018;108(1):6-12.
41. Kolber MR, Houle SK. Oral vitamin B12: a cost-effective alternative. *Can Fam Physician*. 2014 Feb;60(2):111-2.
42. Mahawar KK, Reid A, Graham Y, Callejas-Diaz L, Parmar C, Carr WR, Jennings N, Singhal R, Small PK. Oral Vitamin B<sub>12</sub> Supplementation After Roux-en-Y Gastric Bypass: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2018 Jul;28(7):1916-1923.
43. Brokner M, Hager HB, Lindberg M. Biological variation of holotranscobalamin and cobalamin in healthy individuals. *Scand J Clin Lab Invest*. oct 2017;77(6):433-6
44. Harrington DJ. Laboratory assessment of vitamin B12 status. *J Clin Pathol*. 2017 Feb;70(2):168-173.
45. Braillard O, Casini A, Samii K, Rufenacht P, Junod PN. Vitamin B12 deficiency: what's new? *Rev Med Suisse* 2012 ; 8(355) : 1805-10.
46. Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, Tytgat GN. Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B12-deficient patients. *Gastroenterology*. 1997 Aug;113 (2) :430-3.
47. Moore CE, Sherman V. Effectiveness of B vitamin supplementation following bariatric surgery: rapid increases of serum vitamin B12. *Obes Surg*. 2015 Apr;25(4):694-9.
48. Donadelli SP, Junqueira-Franco MV, de Mattos Donadelli CA, Salgado W Jr, Ceneviva R, Marchini JS, Dos Santos JE, Nonino CB. Daily vitamin supplementation and hypovitaminosis after obesity surgery. *Nutrition*. 2012 Apr;28(4):391-6.
49. Mahawar KK, Reid A, Graham Y, Callejas-Diaz L, Parmar C, Carr WR, Jennings N, Singhal R, Small PK. Oral Vitamin B<sub>12</sub> Supplementation After Roux-en-Y Gastric Bypass: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2018 Jul;28(7):1916-1923.

## VI. Annexes

### Annexe I. Enquête de pratiques

# Enquête sur les modalités de supplémentation et surveillance en vitamine B12 des patients après chirurgie bariatrique.

\*Obligatoire

1. Ville du CSO \*

---

---

---

---

---

2. Nom \*

---

---

---

---

---

3. Courriel \*

---

---

---

---

---

4. Fonction \*

---

5. Pour évaluer le statut en vitamine B12, quel(s) marqueur(s) biochimique(s) utilisez-vous en routine ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- le dosage de la vitamine B12
- le dosage de l'acide méthylmalonique (MMA) urinaire
- le dosage de l'acide méthylmalonique (MMA) sérique
- le dosage d'homocystéine plasmatique

Autre :  \_\_\_\_\_

6. En cas de suspicion de carence, quel est votre seuil de prescription de supplémentation en vitamine B12 ? (merci de préciser dans "autre")

*Plusieurs réponses possibles.*

- valeur inférieure à la norme du laboratoire
- valeur normale mais située dans les valeurs basses de la norme du laboratoire

Autre :  \_\_\_\_\_

7. Quelle est la modalité de votre prescription de vitamine B12 en première intention ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- per os
- intranasal
- en SC
- en IM

8. Dans quel(s) cas utilisez-vous la voie intramusculaire plutôt que la voie orale ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- systématique, sauf refus du patient
- échec de la voie orale
- en cas de carence profonde
- en cas de doute sur la compliance
- en cas de carence symptomatique
- en cas d'argument pour une malabsorption

Autre :  \_\_\_\_\_

9. Si vous prescrivez un traitement d'attaque de la carence, veuillez préciser la posologie (mg par jour/sem/mois), la durée et la voie d'administration ?

---

---

---

---

---

10. Si vous prescrivez un traitement d'entretien ou préventif, veuillez préciser la posologie (mg par jour/sem/mois), la durée et la voie d'administration ?

---

---

---

---

---

11. En cas de sleeve, prescrivez-vous une supplémentation en vitamine B12 en systématique ?

- oui
- non

12. Commentaires libres

---

---

---

---

---

Merci pour votre participation - [centre.obesite@chu-caen.fr](mailto:centre.obesite@chu-caen.fr)



---

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

Google Forms

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : PISARONI Hugo

TITRE DE LA THESE : Evaluation des pratiques de supplémentation en vitamine B12 en post-chirurgie bariatrique dans les centres spécialisés de l'obésité et élaboration d'un protocole d'étude comparant l'administration de vitamine B12 per os et intramusculaire.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : La chirurgie bariatrique, très répandue de nos jours, s'accompagne d'un risque de carence en vitamine B12 important, pouvant se solder à l'extrême par un retentissement neurologique irréversible. En pratique, les modalités de supplémentation post-opératoires ne sont pas claires et certaines recommandations sont discordantes. Le traitement historiquement utilisé reste les injections intramusculaires malgré ses inconvénients, l'émergence d'une supplémentation per os est de plus en plus manifeste dans cette situation. Notre objectif principal est de comparer l'efficacité de ces deux voies de traitement.

Matériel et méthodes : Nous avons envoyé, aux 37 centres spécialisés de l'obésité français, une enquête portant sur la supplémentation en vitamine B12 des patients en post-chirurgie bariatrique afin de faire un état des lieux des pratiques.

Résultats : 41 médecins provenant de 29 centres spécialisés de l'obésité ont répondu à l'enquête. Il a été mis en évidence une grande diversité des pratiques de supplémentation, avec une tendance à favoriser la voie orale. A l'aide des résultats de cette enquête et des données déjà présentes dans la littérature, nous avons élaboré un protocole d'étude ayant pour objectif de prouver la non-infériorité de la voie orale par rapport à la voie intramusculaire.

Conclusion : Nous avons élaboré un protocole d'étude afin d'étayer de futures recommandations de bonnes pratiques et de minimiser les risques d'une potentielle carence en B12 chez une population opérée de plus en plus nombreuse. D'autres études seront nécessaires afin d'asseoir les recommandations.

MOTS CLES : vitamine B12 ; chirurgie bariatrique ; carence ; intramusculaire ; per os

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Assessment of vitamin B12 supplementation practices after bariatric surgery in specialized obesity centers in order to design a study protocol comparing oral versus intramuscular vitamin B12 delivery.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction : There is still a significant risk of vitamin B12 deficiency associated with widespread bariatric surgery. It might results in irreversible neurological repercussions. The current clinical practices guidelines are unclear and even some recommendations are discordant. The treatment historically used remains repeated intramuscular injection in spite of its drawbacks. Nevertheless, more and more studies supported the efficiency of the oral route. Our main objective is to compare the effectiveness of these two treatment routes.

Methods : We sent a survey to 37 French specialized obesity centers on vitamin B12 supplementation in post-bariatric surgery patients to draw an assessment of current practices.

Results : 41 physicians from 29 specialized obesity centers answered the survey. It highlighted a great diversity of supplementation practices, with a trend to foster the oral route. Using the results of this survey and the data already present in the literature, we developed a study protocol with the objective of proving the non-inferiority of the oral route compared to the intramuscular one.

Conclusion : We developed a study protocol in order to support future guidelines and to lower the risk of a potential B12 deficiency in this increasingly numerous operated population. Further studies will be needed to substantiate the recommendations.

KEY WORDS : vitamin B12 ; bariatric surgery ; deficiency ; intramuscular ; per os