

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Sonia DERDOUCH

Née le 21 Octobre 1977 à Chartres (28)

TITRE

UN ENCADREMENT DES PRESCRIPTIONS DE DOSAGE BIOLOGIQUE PERMET-IL DE MODIFIER LES HABITUDES DE PRESCRIPTIONS ? EXEMPLE DES DOSAGES DES VITAMINES B9 ET B12.

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 2020 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT, Médecine interne, Faculté de médecine de Tours

Membres du Jury :

Professeur Capucine PICARD, Immuno-Hématologie, Faculté de médecine de Paris V

Professeur Emmanuel GYAN, Hématologie, transfusion, Faculté de médecine de Tours

Docteur Adrien BIGOT, Médecine interne, Faculté de médecine de Tours

Directeur de thèse : *Docteur Richard DAMADE, Médecine Interne et Rhumatologie, CH de Chartres*

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens-relations avec
l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON(†)–1962–1966

Directeur de l'Ecole de Médecine–1947–1962

Pr Georges DESBUQUOIS(†)–1966–1972

Pr André GOUAZE–1972–1994

Pr Jean-Claude ROLLAND–1994–2004

Pr Dominique PERROTIN–2004–2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Dominique GOGA

Pr Alain GOUDEAU

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P.ANTHONIOZ–A.AUDURIER–A.AUTRET–P.BAGROS–P.BARDOS–J.L.BAULIEU

C.BERGER–J.C.BESNARD–P.BEUTTER–C.BONNARD–P.BONNET–P.BOUGNOUX

P.BURDIN–L.CASTELLANI–B.CHARBONNIER–P.CHOUTET–T.CONSTANS–

C.COUET–L.DELALANDE.DE.CALAN–J.P.FAUCHIER–F.FETISSO-

J.FUSCIARDI–P.GAILLARD–G.GINIES–A.GOUAZE–J.L.GUILMOT–
 N.HUTEN.M.JAN–J.P.LAMAGNERE–F.LAMISSE–Y.LANSON–O.LEFLOCH–
 Y.LEBRANCHU–E.LECA–P.LECOMTE–E.LEMARIE–G.LEROY–
 M.MARCHAND–C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ –
 J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD–
 D.RICHARD-LENOBLE–A.ROBIER–J.C.ROLLAND–D.ROYERE–A.SAINDELLE–
 JJSANTINI–D. SAUVAGE–D.SIRINELLI–B.TOUMIEUX–J.WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian..... Biochimie et biologie moléculaire
 ANGOULVANT Denis..... Cardiologie
 AUPART Michel Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 BABUTY Dominique Cardiologie
 BAKHOS David..... Oto-rhino-laryngologie
 BALLON Nicolas Psychiatrie-addictologie
 BARILLOT Isabelle Cancérologie-radiothérapie
 BARON Christophe Immunologie
 BEJAN-ANGOULVANT Théodora..... Pharmacologie clinique
 BERNARD Anne Cardiologie
 BERNARD Louis..... Maladies infectieuses et maladies tropicales
 BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.. Biologie cellulaire
 BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
 BONNET-BRILHAULT Frédérique Physiologie
 BRILHAULT Jean..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
 BRUNEREAU Laurent..... Radiologie et imagerie médicale
 BRUYERE Franck Urologie
 BUCHLER Matthias..... Néphrologie
 CALAIS Gilles Cancérologie-radiothérapie
 CAMUS Vincent..... Psychiatrie d'adultes
 COLOMBAT Philippe..... Hématologie et transfusion
 CORCIA Philippe Neurologie
 COTTIERJ ean-Philippe..... Radiologie et imagerie médicale
 DETOFFOL Bertrand Neurologie
 DEQUIN Pierre-François..... Thérapeutique
 DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie
 DESTRIEUX Christophe..... Anatomie
 DIOT Patrice Pneumologie
 DUBOUEXIC de PINIEUX Gonzague Anatomie et cytologie pathologiques
 DUCLUZEAU Pierre-Henri Endocrinologie, diabétologie et nutrition
 DUMONT Pascal Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 ELHAGE Wissam..... Psychiatrie adultes
 EHRMANN Stephan..... Réanimation
 FAUCHIER Laurent Cardiologie
 FAVARD Luc Chirurgie orthopédique et traumatologique
 FOUGERE Bertrand Gériatrie
 FOUQUET Bernard Médecine physique et de réadaptation
 FRANCOIS Patrick..... Neurochirurgie
 FROMONT-HANKARD Gaëlle..... Anatomie et cytologie pathologiques
 GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
 GOUPILLE Philippe..... Rhumatologie
 GRUEL Yves..... Hématologie et transfusion
 GUERIF Fabrice Biologie et médecine du développement et de
 la reproduction
 GUYETANT Serge..... Anatomie et cytologie pathologiques
 GYAN Emmanuel..... Hématologie et transfusion
 HAILLOT Olivier Urologie
 HALIMI Jean-Michel..... Thérapeutique
 HANKARD Régis Pédiatrie
 HERAULT Olivier..... Hématologie et transfusion
 HERBRETEAU Denis..... Radiologie et imagerie médicale

HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie-hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie et radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie et hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien..... Soins palliatifs
POTIER Alain..... Médecine Générale
ROBERT Jean

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2nd DEGRE

MCCARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul..... Psychiatrie d'adultes et addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies
de communication
CLEMENTY Nicolas..... Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure..... Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine..... Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie..... Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe..... Néphrologie
GOUILLEUX Valérie..... Immunologie
GUILLON Antoine Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et
prévention
HOARAU Cyrille..... Immunologie

IVANES Fabrice Physiologie
LEGUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale,
pharmacologie clinique
LEFORT Bruno Pédiatrie
LEGRAS Antoine Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien..... Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste Radiologie pédiatrique
PIVER Éric Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille..... Médecine légale
ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte..... Thérapeutique
TERNANT David Pharmacologie fondamentale, pharmacologie
clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure Génétique
ZEMMOUR Aïlyess Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia..... Neurosciences
BOREL Stéphanie..... Orthophonie
NICOGLOU Antonine Philosophie – histoire des sciences et des
techniques
PATIENT Romuald Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine Médecine Générale
RUIZ Christophe..... Médecine Générale
SAMKO Boris Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS -INRA

BOUAKAZ Ayache.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM1253
CHALON Sylvie.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM1253
COURTY Yves.....Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM1100
DEROCQUIGNY Hugues.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....Chargé de Recherche INSERM–UMRINSERM1253
GILOT Philippe.....Chargé de Recherche INRA – UMR INRA1282
GOUILLEUX Fabrice.....Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS7001
GOMOT Marie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....Chargée de Recherche INSERM–UMRINSERM1100
KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM1100
LAUMONNIER Frédéric.....Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS7001
MEUNIER Jean-Christophe.....Chargé de Recherche INSERM–UMRINSERM1259
PAGET Christophe.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM1100
RAOUL William.....Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS7001
SITAHAR Mustapha.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM1100
WARDAK Claire.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice..... Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur François Maillot, merci de nous faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez accepter l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame Capucine PICARD, merci d'avoir accepté avec spontanéité et gentillesse de faire partie de ce jury. Je suis très touchée que tu y participes. J'avais, comme je te l'avais dit, envie d'avoir dans mon jury une personne m'ayant connue dans ma vie d'avant la médecine, dans ma vie de chercheur et je suis très heureuse de ta présence. Reçois ici l'expression de ma plus profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Gyan, merci de nous faire l'honneur de juger ce travail et d'y apporter votre regard et votre expérience. Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Adrien Bigot, merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Richard DAMADE, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse avec bienveillance et patience.

A toi Jérôme, merci pour ta patience, ton soutien pendant ces longues années d'études et tout le bonheur que tu m'apportes. Merci d'être toujours là pour moi.

A mes 2 filles Océane et Inès pour toute la joie que vous m'apportez chaque jour

A ma mère, merci pour tes encouragements et pour tes attentions bienveillantes pendant toutes ces années.

A mon frère Emmanuel, merci pour notre complicité et pour mon 2^{ème} titre de Docteur après celui en « Cancérologie moléculaire ».

A la Cookie Monster Team, Camille, Axelle et Jessica, en souvenir de nos années d'externat. Que de chemin parcouru depuis nos premières expériences en blouse! Et comme dirait Freddie « Friends will be friends ».

A tous mes co-internes Marion, Elodie, Baptiste, Jérôme, pour toi Anne-Sophie pour notre belle complicité lors de notre stage en rhumatologie et enfin Maïté ma copine de Pithiviers, j'aurais bien aimé que l'on fasse un stage ensemble, je pense que l'on aurait formé un excellent binôme.

A tous mes amis du service de Neurovirologie du CEA de Fontenay-aux-Roses, de l'Unité INSERM U768 de Necker et de L'IGR UMR8203, vous avez tous partagé ma vie avant cette folie de reprendre des études de médecine.

A tous mes potes de la capoeira. Promis je reviens vite !

A tous les médecins et soignants qui ont croisé ma route, merci pour votre accueil, votre sympathie et votre soutien. Merci pour vos conseils, j'ai énormément appris à vos côtés.

Un encadrement des prescriptions de dosage biologique permet-il de modifier les habitudes de prescriptions ? Exemple des dosages des vitamines B9 et B12.

Introduction : Les dosages des vitamines B9 et B12 sont largement prescrits en médecine, malgré des indications pertinentes limitées.

Méthodes : Nous avons évalué l'évolution du volume de prescriptions de 2003 à 2016, puis prospectivement, sur les mois de mars et septembre 2016, l'effet d'un encadrement des prescriptions sur le nombre d'examens réalisés.

Résultats : Le nombre annuel de dosages de B12 et B9 a triplé entre 2003 et 2016, sans augmentation concomitante de l'activité d'hospitalisation, le nombre de séjour d'hospitalisation a été multiplié par 1,32 entre 2003 et 2016. Parmi l'ensemble des personnes hospitalisées, la proportion de patients ayant bénéficié d'un dosage de B12 a augmenté de 234 % sur la même période, et de 226% pour la B9. L'information des prescripteurs par courriel annonçant l'étude observationnelle en mars n'a eu aucun effet sur le volume de prescriptions. Durant cette période, un nombre important de dosages n'ont aucune justification clinique, la co-prescription des deux dosages est systématique. L'annonce, que seules les demandes de dosages précisant l'indication seraient réalisées en septembre, a entraîné une baisse significative mais temporaire des prescriptions, d'importance variable selon les services. En mars, seules 52.5 % des carences en B12/B9 ou mixtes ont été supplémentées. Cette proportion a augmenté au cours de la période d'encadrement des prescriptions, atteignant 77% de suppléments.

Conclusion : L'évolution importante du volume de prescription de B12 et B9 au cours des dernières années ne se justifie pas par de nouvelles données scientifiques. Des recommandations pour encadrer ces dosages semblent nécessaires, associées à une sensibilisation des prescripteurs.

Mots clés :

Vitamine B12

Vitamine B9

Dosage biologique

Prescription

Insights into prescribing habits of vitamin B12 and B9 assays: a need for clear recommendations.

Introduction - Assays to determine serum levels of vitamins B9 and B12 are extensively prescribed despite limited relevance indicators.

Methods - We retrospectively investigated vitamin B9/B12 assay prescribing practices between 2003 and 2016 in all departments of our hospital. Prescribing departments were sent an email in February 2016 informing them that all prescriptions would be collated in March. A second email was sent in July stipulating that assays would only be performed for clinically justified prescriptions. The effects of these emails on prescribing volumes were noted for March and September.

Results - The total annual number of B12/B9 assays tripled from 2003 to 2016 although hospitalizations increased only 1.32-fold over the same period. Overall, the proportion of patients who had a B12 assay increased by 234% over the period studied, and for those with a B9 assay by 226%. These prescribing volumes remained unchanged from March to September 2016 with 15% of assays not clinically justified, and systematic co-prescription of the two assays. A significant, but temporary, drop in the number of prescriptions of B9 assays was noted following the second email in September. The extent of the decrease varied depending on the hospital department. The number of patients with a B9, B12 or mixed deficiency, who were treated with supplements, rose from 52.5% in March to 77% in September.

Conclusion - The volume of B12/B9 assay prescriptions has risen significantly in recent years despite a lack of scientific data. Prescribing recommendations could reduce the number of unnecessary assays performed and raise awareness in prescribers.

Keywords :

Vitamin B12
Vitamin B9
Biological dosage
Prescription

Sommaire

Introduction.....	12
Matériel et méthode.....	13
Résultats.....	14
Discussio.....	23
Conclusion.....	26
Références.....	27

Introduction

Le volume de prescriptions du dosage sérique de la vitamine B12 (B12) ou cobalamine et de la vitamine B9 (B9) ou folates, dans les services hospitaliers français, a été assez peu étudié alors qu'il s'agit d'examens biologiques très largement prescrits en pratique. En 2015, des internistes français s'interrogeaient devant la sur-prescription des dosages de Vit B12(1). En 2006, un travail rétrospectif, conduit dans un service universitaire de médecine interne, rapportait qu'un dosage de B12 avait été prescrit chez 20 % (411 patients sur 2061) des patients hospitalisés sur une période de 8 mois(2). Pourtant, le dosage de cette vitamine a de nombreuses limites (faux positifs et faux négatifs) et ne présente finalement que très peu d'indications réellement validées(3-5). Dans les années 1990, des travaux, le plus souvent rétrospectifs, avaient conduit à recommander largement la prescription de ce dosage chez les sujets âgés du fait de la prévalence élevée (10 à 15 %) des carences en B12 dans cette population et de son rôle présumé dans la survenue de syndromes démentiels (6,7). Cependant, des travaux plus récents, de meilleure qualité méthodologique, remettent en question cette pratique. Dans l'étude menée par Den Elzen en 2008, dans une cohorte de 423 sujets âgés de plus de 85 ans, 68 (16,1 %) sujets présentant un déficit en B12 n'étaient pas plus souvent anémiques que ceux sans déficit à l'inclusion dans l'étude (8). De plus, après un suivi de 5 ans sans supplémentation vitaminique, les patients déficitaires en B12 ne développaient pas plus d'anémie ou de macrocytose que les autres (8). Par ailleurs, une étude récente menée en 2018 montre que chez les patients atteints de sclérose en plaque il n'y a pas de corrélation entre les taux de B12 et B9 et les troubles cognitifs (9). Enfin, chez le sujet âgé présentant une démence associée à une carence en B12, aucun bénéfice clinique d'une supplémentation vitaminique n'est à ce jour démontré (10,11). A notre connaissance, l'influence sur le volume de prescriptions de dosage de la B12 de ces nouvelles données n'a pas été étudiée. Nous avons donc analysé de façon rétrospective, sur 14 ans, l'évolution du volume de prescriptions du dosage de la B9 et de la B12 dans un hôpital non universitaire, puis évalué les effets d'un encadrement de la prescription dans une étude prospective.

Matériel et méthode

Population étudiée

Dans cette étude rétrospective et prospective monocentrique, la population étudiée comprenait l'ensemble des patients hospitalisés dans les services de médecine de l'Hôpital Louis Pasteur de Chartres entre 2003 et 2016. Nous avons pris en compte les hospitalisations conventionnelles, les hospitalisations de jour, de semaine et les consultations. Le nombre total de dosages de B9 et de B12 réalisés chaque année, ainsi que le pourcentage annuel de patients ayant eu au moins un dosage de ces vitamines parmi l'ensemble des patients hospitalisés ont été recueillis. L'analyse a d'abord été globale, sur l'ensemble des services médicaux, puis focalisée, pour l'étude prospective, sur les services regroupant plus de 90% des demandes. La gynécologie, la pédiatrie, le SSR, les EPHAD, la médecine du travail, et la réanimation, regroupant ensemble moins de 10% des demandes d'examens, ont donc été exclus de l'analyse prospective. La diabétologie, la cardiologie, la neurologie, la rhumatologie-médecine interne, la gastro-entérologie, la pneumologie, les urgences, la chirurgie, la néphrologie et l'onco-hématologie ont fait l'objet de l'étude.

Prélèvements et analytique

Le prélèvement sanguin est réalisé sur un tube sec ou tube héparine de 5 millilitres BD Vacutainer[®] (BD, Plymouth, Angleterre). Immédiatement après réception au laboratoire de biologie médicale, le prélèvement est centrifugé à température ambiante, 10 minutes à 1 800 g (3 150 tours/minute).

Les dosages de la B9 et de la B12 ont été réalisés sur un module e 601 d'un analyseur Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne – Hitachi, Tokyo, Japon) en électrochimiluminescence. Les données des résultats des dosages ont été extraites à partir du système informatique du laboratoire de biologie médicale (LABO Serveur, version 6.6.1.1, Haemonetics, Signy Centre, Suisse).

Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été évaluées par analyse de variance (ANOVA). Pour les variables qualitatives, des tests de comparaison de proportion ainsi qu'un test de corrélation de Pearson ont été utilisés. L'analyse statistique a été réalisée via le service de biostatistique en ligne BiostaTGV, une valeur de $p < 0,05$ ou une valeur de l'écart réduit supérieure à 1,96 étaient considérées comme statistiquement significatives.

Résultats

Entre 2003 et 2016, sur l'ensemble des services médicaux de l'établissement, le nombre annuel de dosages de B12 a triplé au cours de la période d'étude, passant de 898 dosages en 2003 à 2714 dosages en 2016 (x 3,02) ; de même pour les dosages de la B9 passant de 917 à 2720 dosages (figure 1). Ces augmentations sont statistiquement significatives $p=0,0014$ pour la B12 et $p=0,0013$ pour la B9 (test ANOVA entre 2003/2004 et 2015/2016).

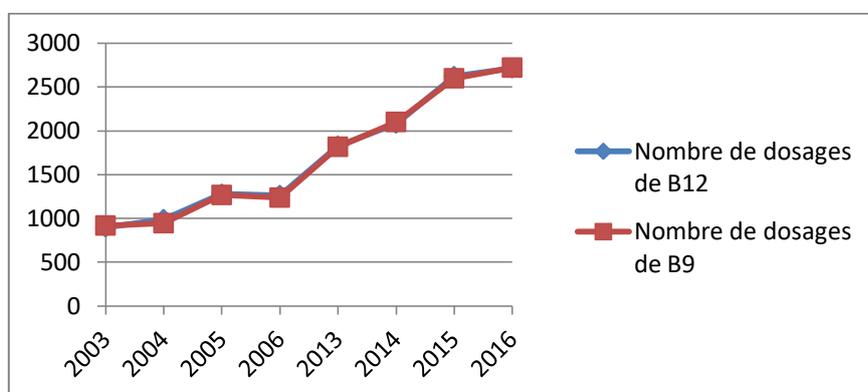


Figure 1. Évolution des prescriptions du dosage de la B12 et de la B9 entre 2003 et 2016

Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'au moins un dosage de B12 ou de B9, parmi l'ensemble des patients hospitalisés, a suivi la même cinétique. En 2003, 898 dosages de B12 ont été réalisés au cours de 33485 séjours, et 2714 durant 44224 séjours en 2016 (+202%). De même, les dosages de B9 passent de 917 dosages à 2720 à (+196%) entre 2003 et 2016 (figure 2). La valeur de l'écart-réduit est de 22,66, au seuil de 0,05 ce résultat est très significatif (test de comparaison des proportions).

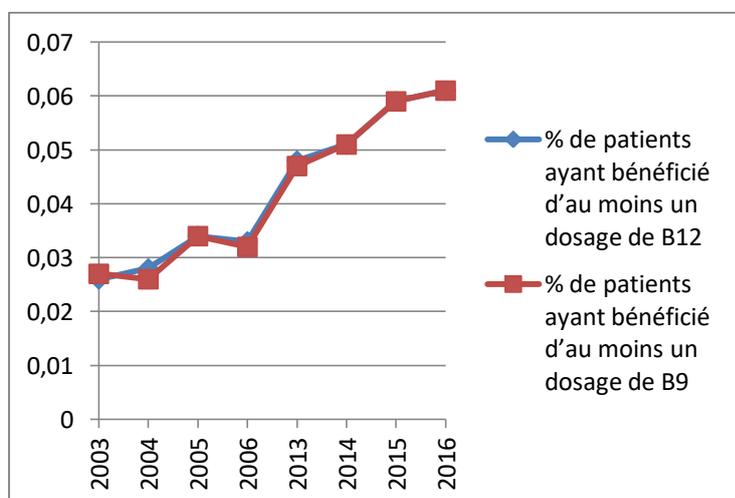


Figure 2. Pourcentage de patients ayant bénéficié d'au moins un dosage de B12 ou de B9 entre 2003 et 2016.

On remarque que les deux courbes sont parfaitement superposables, témoignant d'une prescription concomitante systématique des deux dosages.

Cette augmentation n'est pas corrélée à une augmentation de l'activité d'hospitalisation (test de corrélation de Pearson) : $p=0,14$ pour la B12 et $p=0,16$ pour la B9 bien que le nombre de séjours d'hospitalisation ait augmenté de manière significative entre 2003 et 2016 (+32%, $p=0,006$ test ANOVA entre 2003/2004 et 2015/2016), (figure. 3).

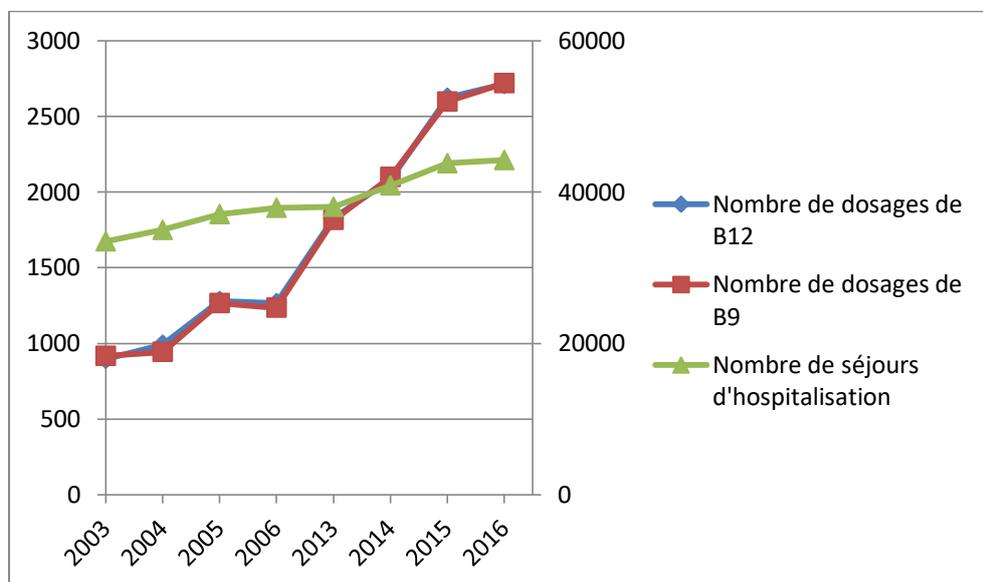


Figure 3. Nombre de séjours d'hospitalisation corrélés à l'évolution des prescriptions du dosage de B12 et de B9 entre 2003 et 2016

En analysant précisément les prescriptions mois par mois en 2014 et 2015, nous avons recherché s'il existait des variations saisonnières pour éviter un éventuel biais et déterminer quels étaient les mois à éviter pour la réalisation de l'étude prospective. Pour cela, nous avons pris le parti de ne prendre en compte que les mois où le nombre de dosages prescrits atteignait un minimum de 7,5% du nombre total de dosages, parmi les services éligibles à l'étude. Cette valeur représente le seuil minimum mensuel pour obtenir les résultats de 90% des dosages sur les années étudiées. Par conséquent, les mois de février, qui ne comptent que 28 jours, mai en raison des jours fériés et du changement semestriel des internes, ainsi que juillet et août, en raison de la fermeture de certaines unités d'hospitalisation durant les vacances d'été, n'ont pas été retenus. Le mois de novembre a également été écarté de l'étude, ce mois étant tout comme le mois de mai, une période de changement d'internes. Les résultats sont colligés dans le tableau 1.

Tableau 1- Nombre et pourcentage de dosages de B12 et de B9 par mois en 2014 et en 2015

Mois	Dosage de B12				Dosage de B9			
	2014		2015		2014		2015	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Janvier	191	9,2	240	9,1	191	9,1	235	9,0
Février	148	7,1	163	7,0	146	6,2	148	5,7
Mars	186	8,9	211	8,8	185	8,0	195	7,5
Avril	165	7,9	226	7,9	166	8,6	229	8,8
Mai	195	9,4	177	9,3	195	6,7	177	6,8
Juin	183	8,8	225	9,0	189	8,6	222	8,5
Juillet	132	6,3	187	6,5	136	7,1	189	7,3
Août	143	6,9	193	6,7	141	7,4	196	7,5
Septembre	186	8,9	259	9,0	189	9,9	256	9,9
Octobre	184	8,8	259	8,8	185	9,9	261	10,1
Novembre	180	8,6	223	8,4	177	8,5	232	8,9
Décembre	189	9,1	260	9,5	200	9,9	258	9,9
Total	2082	99,9	2623	100	2100	99,9	2598	99,9

N = effectif ; % = pourcentage

Nous avons ainsi décidé de mener notre étude prospective au mois de mars 2016, puis en septembre 2016, dans les services regroupant plus de 90% des demandes (*cf. supra*). Tous les médecins et cadres de santé des différents services concernés ont reçu 2 courriels d'information. Le premier en février 2016 indiquant que toutes les prescriptions de dosage de B12 et de B9 seraient colligées du 1^{er} au 31 mars 2016 inclus, et que ce recueil servirait de base de travail pour recenser les indications de prescription. Le second, en juillet 2016, indiquant que toutes les prescriptions de dosages de B12 et de B9 seraient colligées du 1^{er} au 30 septembre 2016, et que seuls les dosages renseignant un contexte clinique motivant la demande seraient réalisés.

L'étude montre que notre premier courriel, qui ne comportait pas d'information concernant l'obligation de préciser l'indication du prélèvement, n'a eu aucun impact sur le nombre des dosages vitaminiques (figure 4).

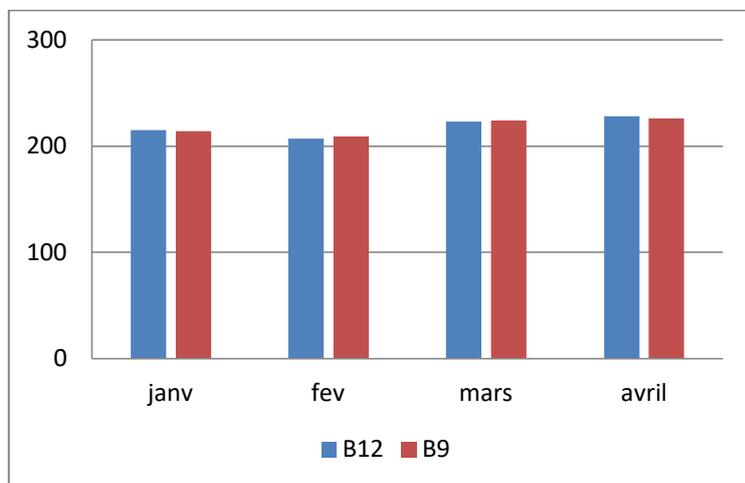


Figure 4. Nombre de dosages vitaminiques de janvier à avril 2016.

L'étude, durant le mois de mars 2016, montre que sur les 231 patients inclus, 6 ont eu des demandes en doublon. Pour ces 6 patients, le laboratoire n'a pas réalisé de deuxième dosage. Parmi les 223 patients ayant bénéficié d'un dosage de B12, nous avons exclu 1 patient pour lequel il n'y avait pas de dossier, la demande de prélèvement ayant été faite en externe. Parmi les 222 patients restants, 15 étaient carencés en B12 et 6 avaient une carence mixte B12 et B9. Seulement 6 patients sur les 15 ont été supplémentés en B12, (40%).

De même, pour la B9, parmi les 224 patients dosés, en retirant également deux patients pour lesquels les demandes avaient été faites en externe et pour lesquels nous n'avions pas de dossier, 30 patients étaient carencés, dont 6 avec une carence mixte, et seulement 20 ont été supplémentés (66,6%).

Nous nous sommes également intéressés à la motivation de ces dosages. Pour cela, nous avons recherché, dans chaque dossier médical, quelle pouvait être la raison de la demande du ou des dosage(s), et considéré toutes les indications potentielles, même si certaines ne sont pas du tout consensuelles. Les résultats figurent dans le tableau 2.

Tableau 2. Motifs pouvant justifier la demande de dosage en vitamines B12 et en B9

Motifs du dosage	B12			B9		
	Nombre de dosage	Nombre de carence	Nombre de supplémentation	Nombre de dosage	Nombre de carence	Nombre de supplémentation
Macrocytose	19	0	0	21	4	3
Anémie macrocytaire	36	7	4	33	11	8
Anémie normocytaire	71	2	1	72	10	5
Anémie microcytaire	15	0	0	15	1	1
Post-Chirurgie bariatrique	3	0	0	4	0	0
Troubles cognitifs/mnésiques	19	2	0	18	0	0
Bilan nutritionnel	2	0	0	4	0	0
Bilan pré-biothérapie	1	1	0	1	0	0
LLC	1	0	0	1	0	0
Projet de grossesse	1	0	0	1	0	0
Projet de chirurgie bariatrique	13	0	0	13	2	1
Bilan endocrinien	1	0	0	1	0	0
Antécédent d'anémie	2	1	1	2	1	1
Polyglobulie	1	0	0	1	0	0
Aucun motif apparent	37	2	0	35	1	1
Total	222	15	6	222	30	20

Pour la Vit B12, on observe que dans 36 cas sur 222 (16,2%) le dosage est motivé par une anémie macrocytaire et, parallèlement, que dans 37 cas sur 222 (16.7%) aucune motivation de prescription n'est retrouvée.

Pour la B9, là encore on observe que dans 33 cas sur 222 (14,9%) le dosage est motivé par une anémie macrocytaire et, parallèlement, que dans 35 cas sur 222 (15%) aucune motivation de prescription n'est retrouvée.

Sur les 6 carences mixtes seulement 50% des patients ont reçu une supplémentation adéquate (tableau.3).

Tableau 3. Nombre de patients avec une carence mixte supplémentés ou pas.

Supplémentations réalisées	
Uniquement en B12	1
Uniquement en B9	1
Mixte B12/B9	3
Aucune	1
Total	6

Enfin, sur les 40 patients avec 1 ou 2 carences, 21 patients ont été complémentés efficacement, soit 52,5%.

L'analyse des données du mois de septembre, comparées au mois de mars, montre une diminution du pourcentage de prescriptions de l'ensemble des services sélectionnés en septembre qui n'est significative que pour les dosages de la B9 (écart réduit =2.66). La même tendance est observée pour la B12, mais l'écart réduit de 1.76 ne permet pas de retenir la significativité (figure 5). Par ailleurs cette diminution persiste pendant le mois d'octobre 2016 mais elle n'est plus significative. Notre étude a permis d'observer une diminution importante et très significative des prescriptions de dosages de B12 et de B9 dans le service de cardiologie $p=0,03$ pour la B12 et $p=0,02$ pour la B9 (ANOVA entre juin/juillet/août et septembre/octobre), (figure 6).

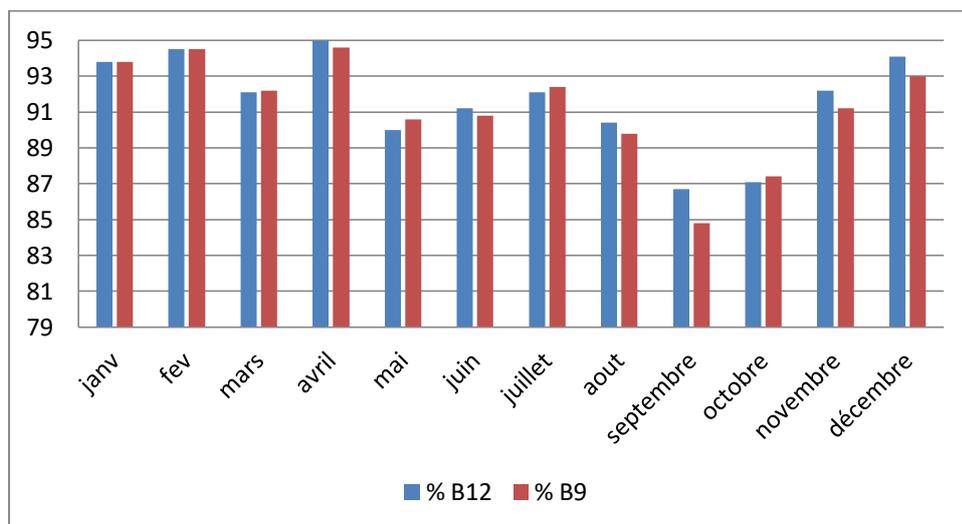


Figure 5. Pourcentage de dosages vitaminiques réalisés par les services sélectionnés, comparés au total des prescriptions entre janvier et décembre 2016.

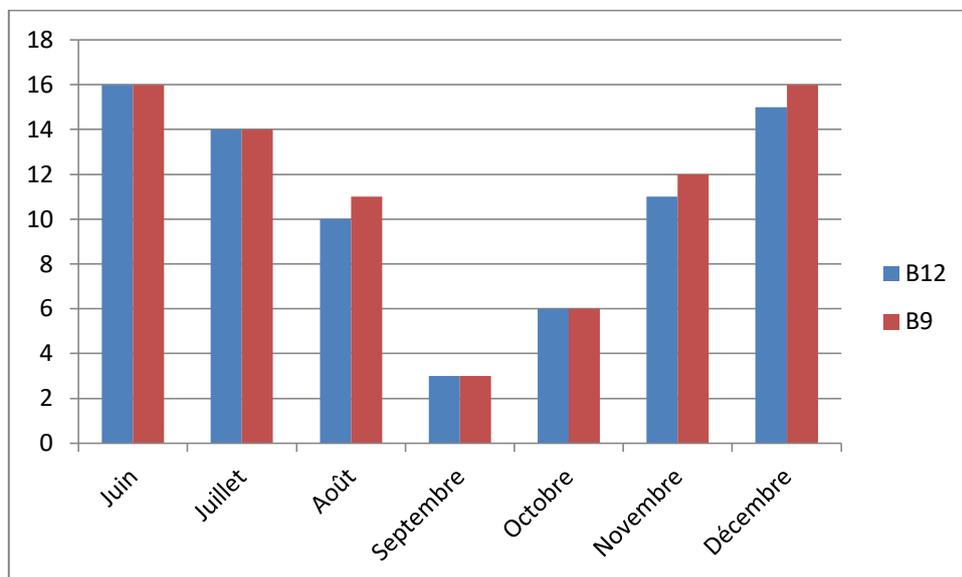


Figure 6. Nombre de dosages vitaminiques entre juin et décembre 2016 demandés par le service de cardiologie.

Au mois de septembre, parmi les 196 patients ayant bénéficié d'un dosage de B12, 20 étaient carencés et 4 avaient une carence mixte B12 et B9. En excluant 1 patient pour lequel le résultat n'était pas connu avant sa sortie, seulement 13 patients sur 19 ont été supplémentés, soit 68,4% (tableau 4)

De même pour la B9, sur les 195 patients explorés, 34 étaient carencés. En excluant 1 autre patient pour la même raison que précédemment, sur les 33 patients carencés seulement 26 ont été supplémentés, soit 78,8%, (tableau 4).

Tableau 4. Pourcentage des carences qui ont été supplémentées en mars et septembre 2016

	B12	B9
% des carences supplémentées en mars	40	64,5
% des carences supplémentées en septembre	68,4	78,8

Tout comme pour le mois de mars, nous nous sommes intéressés à la motivation des dosages au mois de septembre 2016. Les résultats figurent dans le tableau 5.

Tableau.5. Motifs pouvant justifier la demande de dosage en vitamines B12 et en B9

Motifs du dosage	B12			B9		
	Nombre de dosage	Nombre de carence	Nombre de supplémentation	Nombre de dosage	Nombre de carence	Nombre de supplémentation
Macrocytose	20	1	1	20	6	6
Anémie macrocytaire	29	5	4	29	7	5
Anémie normocytaire	55	7	3	54	14	9
Anémie microcytaire	8	1	1	8	2	1
Post-Chirurgie bariatrique	12	0	0	12	0	0
Troubles cognitifs/mnésiques	28	3	1	28	1	1
Bilan nutritionnel	22	0	0	22	0	0
Projet de chirurgie bariatrique	8	1	1	8	3	3
Antécédent d'anémie	1	0	0	1	0	0
Antécédents de carences B12/B9	2	0	0	2	0	0
Aucune motif apparent	11	2	2	11	1	1
Total	196	20	13	195	34	26

Pour la Vit B12, on observe, qu'au mois de septembre, il y a une diminution significative du nombre de prescriptions sans motif apparent. En effet dans 11 cas sur 196 (5,6%) aucune motivation de prescriptions n'est retrouvée comparé aux 37 cas sur 222 (16,7%) au mois de mars. Soit un écart réduit = 3,60.

Pour la B9, là encore on observe la même diminution significative du nombre de prescription. Dans 11 cas sur 195 (5,6%) aucune motivation de prescriptions n'est retrouvée comparé aux 35 cas sur 222 (15%) au mois de mars. Soit un écart réduit = 3,35.

Parmi les 4 patients atteints de carence mixte, seulement 1 sur 2 a reçu une supplémentation adéquate.

Enfin, parmi les 50 patients avec 1 ou 2 carences, en excluant les 2 patients précédents, 37 patients sur 48 ont été complétés efficacement, soit 77,1%.

Il y a donc eu en septembre une nette amélioration du nombre de supplémentations comparées à celles du mois de mars, avec 28,4% de supplémentations en plus pour la B12 et 14,3% pour la B9. Comparativement à mars où seulement la moitié (52,5%) des patients carencés étaient supplémentés, trois quarts des patients (77,1%) sont supplémentés en septembre ce qui représente une amélioration statistiquement significative de 24,6% ($p < 0,05$), (figure 7).

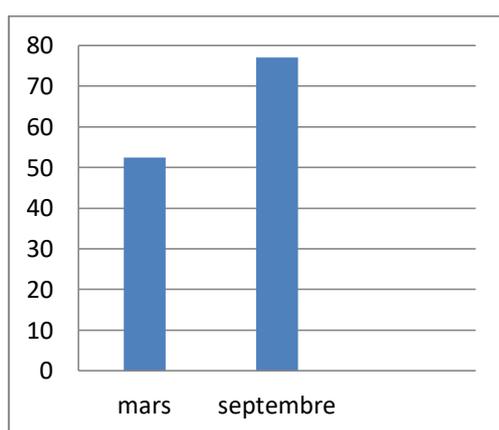


Fig. 7. Pourcentage de patients supplémentés en mars et septembre 2016.

Discussion

Malgré son caractère monocentrique, ce travail montre, qu'en dépit des données récentes qui mettent en avant le faible intérêt d'un dosage non ciblé de la B12 et de la B9, le volume de prescriptions de ces examens biologiques a paradoxalement triplé au cours de ces 13 dernières années, au sein de l'établissement. Cette augmentation de prescriptions des dosages de B12 pourrait être le fait de données publiées, avant notre étude, sur l'association possible de l'hypovitaminémie B12 avec les traitements par inhibiteurs de la pompe à protons et les biguanides (12,13). Ces associations ne sont, cependant, pas une justification à une prescription large de ce dosage en l'absence de signes cliniques ou biologiques en faveur d'une carence en B12. Ces études ont, en revanche, permis l'identification de nouvelles étiologies d'hypovitaminémie B12, ce qui est important pour éviter de réaliser des examens étiologiques coûteux et potentiellement invasifs. La seule donnée nouvelle ayant pu éventuellement motiver un surcroît de prescriptions de B12 est l'association, décrite dès 2003, entre des concentrations sériques basses en B12 et la survenue de thromboses veineuses. Cette observation a été confirmée par l'étude menée par Chiche et al. en 2013 (14). Ces données de la littérature auraient donc pu contribuer à l'augmentation de la prescription dans certains services à orientation cardiovasculaire de notre hôpital, ce que nous n'avons pas observé.

Un biais potentiel lié à l'intérêt scientifique d'un ou plusieurs services peut être exclu, aucun service de notre structure n'ayant publié sur le sujet. De plus, aucun nouveau service de médecine pouvant avoir un intérêt dans l'étude de la B12 n'a été ouvert durant la période de l'étude.

Les données dégagées par notre travail permettent de mieux appréhender les raisons ayant conduit à la prescription d'un dosage de B12. Tout comme une étude multicentrique prospective conduite dans des services de médecine interne français (BDOSE), notre étude a mis en évidence un grand nombre de prescriptions en dehors d'indications validées (14). L'analyse des résultats du mois de mars 2016 permet d'identifier 72 demandes de dosages sans justification, soit 16%. Dans l'étude de Chiche et al, 10 % des 380 patients ayant eu un dosage présentaient une B12 abaissée. La présence d'une anémie macrocytaire était le seul motif de prescription de ce dosage vitaminique permettant d'augmenter le rendement diagnostique. De plus, des tests plus spécifiques permettant d'affirmer l'existence d'un déficit en B12 (homocystéinémie et surtout acide méthyl-malonique) n'étaient pratiquement jamais prescrits et les causes de la carence souvent non ou mal identifiées (14).

Nous nous sommes intéressés au coût des dosages vitaminiques. En 2015, les différents dosages ont coûté 66837,15 €, pour un coût unitaire de 12,15 €. Pour les 72 dosages demandés sans justification, le montant s'élève à 874,8 €, coût qui, rapporté à une année, correspond à environ 10500 €. Comparé au budget annuel de l'établissement cette somme peut paraître insignifiante. Mais, des indications larges de prescriptions ont été retenues dans ce travail, certaines indications étant loin d'être consensuelles, afin de ne mesurer que l'impact de l'obligation de renseigner le motif de prescription et non de discuter l'indication de la prescription. Le coût est donc probablement supérieur. Si on étend le raisonnement à toutes les prescriptions demandées potentiellement sans justification, on aboutit vraisemblablement à des sommes non négligeables.

Indépendamment des coûts potentiellement inutiles générés, le manque de fiabilité du dosage de la B12 peut conduire à des décisions parfois inappropriées. En effet, il existe un risque de faux négatif, patient présentant une véritable carence en B12 en présence d'une concentration sérique non abaissée de cette vitamine, notamment dans certaines situations pathologiques comme les hépatopathies, l'insuffisance rénale, l'alcoolisme, les syndromes myéloprolifératifs et les néoplasies, où la B12 peut même s'avérer paradoxalement élevée (15). Inversement, il existe un risque de faux positif, patient présentant une concentration sérique en B12 abaissée mais ne correspondant pas à une véritable carence en cette vitamine ayant des conséquences pathologiques (3). Cette découverte peut alors conduire à attribuer à tort certaines manifestations clinico-biologiques à ce seul résultat biologique et retarder la réalisation d'explorations, pourtant nécessaires, comme un myélogramme devant une anémie normocytaire arégénérative à la recherche d'une hémopathie. A contrario, un résultat biologique anormal peut induire des examens invasifs inutiles, comme la réalisation d'une fibroscopie œsogastroduodénale. Enfin, des supplémentations peuvent être mises en place au long cours, alors que ces traitements n'ont pas prouvé leur intérêt et dont l'innocuité supposée n'a pas été démontrée (8,16,17). Une méta-analyse de deux grandes études randomisées a même démontré une augmentation significative de 21 % du risque de cancer essentiellement pulmonaire, et de 18 % de la mortalité, toutes causes confondues, chez des patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique et recevant une supplémentation orale par B9 et B12 (0,4 mg/j), traitements pris en médiane pendant 3 ans, sans améliorer la morbi-mortalité cardiovasculaire (17).

Comme le souligne le travail mené par Arlet *et al.* des recommandations françaises semblent nécessaires pour encadrer le dosage de la B12 mais également de la B9 (1). Les seules recommandations publiées sur le sujet en 1994 (4) par le British Committee for Standards in Haematology ont été mises à jour en 2014 (18).

S'il est indéniable que ces vitamines sont importantes, notamment en participant au développement neurologique et cognitif de l'enfant, comme le montre une étude récente de neuro-imagerie où le taux d'acide folique était corrélé de manière significative à une myélinisation précoce (19), en revanche, nous pensons que ces dosages ne doivent pas être systématiques dans la démarche diagnostique d'une démence. Les indications indiscutables sont la macrocytose isolée et les anémies macrocytaires arégénératives -et dans ces deux cas, un myélogramme doit être discuté- mais également un tableau clinique compatible avec une maladie de Biermer, un antécédent de chirurgie de l'estomac ou de l'intestin grêle, y compris la chirurgie bariatrique, une maladie intestinale chronique avec malabsorption et le régime végétalien strict. La malnutrition ne fait pas partie des causes de carence en vitamine B12, mais reste néanmoins un motif de prescription très fréquent en France (14). Des économies significatives pourraient probablement être réalisées en limitant ces prescriptions, sans compromettre la qualité des soins, ni la sécurité des patients. Peu d'études ont évaluées la prescription de B9.

Une rationalisation des prescriptions d'examens biologiques, mais également radiologiques, pourrait même s'avérer intéressante en termes de réduction de la spoliation sanguine et des risques liés à l'irradiation et au transport des patients. Plusieurs études récentes vont dans ce sens. Concernant les examens biologiques, Kumwilaisak *et al.* ont comparé les prélèvements sanguins avant et après l'édition de recommandations en réanimation chirurgicale à Boston (20). Alors que la durée de séjour médiane est restée identique, le nombre d'examens est passé de 115 à 73 par patient, soit - 37%, sans qu'il n'y ait de modification du devenir des patients en terme de morbi-mortalité, de réadmissions ou de réintubations. Il n'y avait pas non plus d'augmentation des valeurs biologiques extrêmes pouvant témoigner de souffrances viscérales ou de situations à risque.

A Brest, Prat *et al.* ont institué une politique de prescription encadrée (vérification des prescriptions informatisées précédentes, connaissance des coûts) aboutissant à une réduction des examens biologiques d'environ 50% et des radiographies thoraciques au lit de 40,8% (21). Lehot *et al.* ont rapporté qu'en réanimation cardio-chirurgicale à Lyon, une méthodologie similaire, mais tenant compte de l'avis des biologistes et des radiologues, permettait de diminuer de 30% les dépenses de biologie médicale en 3 ans sans altérer les résultats cliniques (22). Une économie de 20 732 € par an et par lit était ainsi réalisée. Les enjeux des Recommandations Spécialisées d'Experts, qui visent à proposer aux praticiens un cadre raisonné et raisonnable de prescriptions, sont donc fondamentaux. D'autres auteurs ont insisté sur l'intérêt de limiter les prélèvements sanguins pour préserver le capital érythrocytaire des

patients, la quantité moyenne de prélèvements allant de 25 à 65 ml par jour, et s'élevant même à 85 ml durant les premiers jours de l'admission (23,24).

Conclusion

Le volume d'examens complémentaires réalisé annuellement pour les patients hospitalisés est considérable, et représente un coût important. Dans notre étude, un grand nombre d'examens ne répondent pas à une indication indubitable, et les résultats anormaux ne débouchent sur un traitement approprié qu'une fois sur deux à une fois sur trois. Leur prescription résulte d'un processus complexe dans lequel la formation initiale et la formation continue des médecins jouent un rôle important. A cet égard, les services des hôpitaux universitaires et des hôpitaux non universitaires, qui accueillent des internes, ont une responsabilité particulière dans la formation des jeunes médecins à la prescription.

La qualité de l'enseignement et le raisonnement clinique restent la clé de la pertinence des prescriptions.

Références

1. Arlet J-B, Rachas A, Colombet I, Pouchot J, Chiche L. [Is cobalamin measurement overprescribed by physicians? Results of an eight-year single academic centre survey]. *Rev Med Interne* 2015;36:495-7.
2. Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. [Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine]. *Rev Med Interne* 2008;29:187-94.
3. Willis CD, Elshaug AG, Milverton JL, Watt AM, Metz MP, Hiller JE, et al. Diagnostic performance of serum cobalamin tests: a systematic review and meta-analysis. *Pathology (Phila)* 2011;43:472-81.
4. Guidelines on the investigation and diagnosis of cobalamin and folate deficiencies. A publication of the British Committee for Standards in Haematology. BCSH General Haematology Test Force. *Clin Lab Haematol* 1994;1:101-15.
5. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.
6. Stabler SP. Screening the older population for cobalamin (vitamin B12) deficiency. *J Am Geriatr Soc* 1995;4:1290-7.
7. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-53.
8. den Elzen WPJ, Westendorp RGJ, Frölich M, de Ruijter W, Assendelft WJJ, Gussekloo J. Vitamin B12 and folate and the risk of anemia in old age: the Leiden 85-Plus Study. *Arch Intern Med* 2008;168:2238-44.
9. Fahmy EM, Elfayoumy NM, Abdelalim AM, Sharaf SA-A, Ismail RS, Elshebawy H. Relation of serum levels of homocysteine, vitamin B12 and folate to cognitive functions in multiple sclerosis patients. *Int J Neurosci* 2018;128:835-841.
10. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:1774-83.
11. Ford AH, Flicker L, Alfonso H, Thomas J, Clarnette R, Martins R, et al. Vitamins B(12), B(6), and folic acid for cognition in older men. *Neurology* 2010;75:1540-7.
12. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffélé MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
13. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013;310:2435-42.
14. Chiche L, Mancini J, Arlet J-B, BDOSE study investigators. Indications for cobalamin level assessment in departments of internal medicine: a prospective practice survey. *Postgrad Med J* 2013;89:560-5.

15. Brah S, Chiche L, Mancini J, Meunier B, Arlet J-B. Characteristics of patients admitted to internal medicine departments with high serum cobalamin levels: results from a prospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2014;25:e57-8.
16. Schleinitz N, Costello R, Veit V, Swiader L, Harle JR, Bouabdallah R, et al. Rapid evolution of multiple myeloma after cobalamin therapy for megaloblastic erythropoiesis with macrocytic anemia. *Leuk Res* 1998;22:287.
17. Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009;302:2119-26.
18. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol* 2014;166(4):496-513.
19. Deoni S, Dean D, Joelson S, O'Regan J, Schneider N. Early nutrition influences developmental myelination and cognition in infants and young children. *NeuroImage* 2018;178:649-59
20. Kumwilaisak K, Noto A, Schmidt UH, Beck CI, Crimi C, Lewandrowski K, et al. Effect of laboratory testing guidelines on the utilization of tests and order entries in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2008;36:2993-9.
21. Prat G, Lefèvre M, Nowak E, Tonnelier J-M, Renault A, L'Her E, et al. Impact of clinical guidelines to improve appropriateness of laboratory tests and chest radiographs. *Intensive Care Med* 2009;35:1047-53.
22. Lehot J-J, Heuclin C, Neidecker J, Cartier R, Ffrench P, Reverdy ME, et al. [How can we optimize medical orderings in intensive care unit (ICU)?]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29:682-6.
23. Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499-507.
24. Alazia M, Colavolpe JC, Botti G, Corda N, Ramero C, François G. [Blood loss from diagnostic laboratory tests performed in intensive care units. Preliminary study]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15:1004-7.

Vu, le Directeur de Thèse



Capitule indéterminé

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

DERDOUCH Sonia

31 pages – 5 tableaux – 7 graphiques

Résumé :

Introduction. - Les dosages des vitamines B9 et B12 sont largement prescrits en médecine malgré des indications pertinentes limitées.

Méthodes. - Nous avons évalué l'évolution du volume de prescriptions de 2003 à 2016, puis prospectivement, sur les mois de mars et septembre 2016, l'effet d'un encadrement des prescriptions sur le nombre d'examens réalisés.

Résultats. - Le nombre annuel de dosages de B12 et B9 a triplé entre 2003 et 2016, sans augmentation concomitante de l'activité d'hospitalisation, le nombre de séjour d'hospitalisation a été multiplié par 1,32 entre 2003 et 2016. Parmi l'ensemble des personnes hospitalisées, la proportion de patients ayant bénéficié d'un dosage de B12 a augmenté de 234 % sur la même période, et de 226% pour la B9. L'information des prescripteurs par courriel annonçant l'étude observationnelle en mars n'a eu aucun effet sur le volume de prescriptions. Durant cette période, un nombre important de dosages n'ont aucune justification clinique, la co-prescription des deux dosages est systématique. L'annonce que seules les demandes de dosages précisant l'indication seraient réalisées en septembre a entraîné une baisse significative, mais temporaire, des prescriptions, d'importance variable selon les services. En mars, seules 52.5 % des carences en B12/B9 ou mixtes ont été supplémentées. Cette proportion a augmenté au cours de la période d'encadrement des prescriptions, atteignant 77% de suppléments.

Conclusion. - L'évolution importante du volume de prescriptions de B12 et B9 au cours des dernières années ne se justifie pas par de nouvelles données scientifiques. Des recommandations pour encadrer ces dosages semblent nécessaires, associées à une sensibilisation des prescripteurs.

Mots clés : Vitamine B12, Vitamine B9, Dosage biologique, Prescription

Jury :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT

Directeur de thèse : Docteur Richard DAMADE

Membres du Jury : Professeur Capucine PICARD

Professeur Emmanuel GYAN

Docteur Adrien BIGOT

Date de soutenance : 17 septembre 2020