

## Mise au point

# Carence en vitamine B12 (1<sup>re</sup> partie) : mise au point

Angelica Loup-Leuciuc<sup>1\*</sup>, Pierre-Jean Loup<sup>2</sup>, Tommaso Lombardi<sup>3</sup>, Jacky Samson<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Division de Stomatologie et Chirurgie orale, Faculté de Médecine, Genève, Suisse

<sup>2</sup> Division de Physiopathologie buccale et Parodontie, Faculté de Médecine, Genève, Suisse

<sup>3</sup> Laboratoire d'Histopathologie buccale, Faculté de Médecine, Genève, Suisse

(Reçu le 12 mai 2011, accepté le 24 juin 2011)

**Mots clés :**  
vitamine B12 /  
métabolisme /  
carence /  
manifestations

**Résumé** – Classiquement, la carence en vitamine B12 s'accompagne d'une anémie mégalo-blastique, de manifestations neuropsychiatriques et d'une glossite de Hunter. En réalité, les manifestations sont protéiformes et chacune d'elles peut rester longtemps isolée. Les manifestations stomatologiques, souvent discrètes, peuvent précéder de plusieurs années les autres manifestations. Elles constituent parfois un signe d'appel pour le dépistage précoce de cette carence.

Depuis une bonne dizaine d'années, la conception de la physiopathologie de la carence en vitamine B12 a beaucoup évolué : on a identifié le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 des protéines porteuses qui constitue maintenant la principale cause de carence en vitamine B12 et il a été démontré qu'on peut effectuer un traitement de la carence par os.

**Key words:**  
vitamin B12 /  
metabolism /  
deficiency /  
manifestations

**Abstract – Vitamin B12 deficiency. Part 1: update and literature review.** Vitamin B12 deficiency is classically accompanied by a megaloblastic anemia, neuropsychiatric disorders and an Hunter glossitis. Clinical manifestations are indeed polymorphic and each may remain the only one for a long period of time. Stomatological manifestations, often mild, may precede the others of many years. They sometimes are the first sign to early diagnose this deficiency.

Since the last ten years, the physiopathology of vitamin B12 deficiency has considerably changed. In fact, nowadays, the main cause is the syndrome of food cobalamin malabsorption. It has also been demonstrated that the deficiency may now be treated by an oral cobalamin therapy.

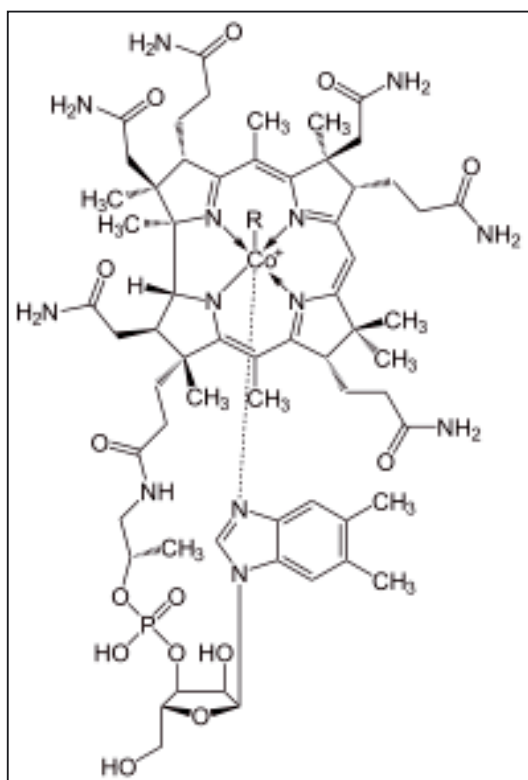
La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble qui a une structure chimique proche de celle de l'hème avec un atome central constitué par du cobalt, d'où le nom de cobalamine (Fig. 1).

Elle existe sous plusieurs formes regroupées dans la famille des cobalamines : cyanocobalamine, hydroxocobalamine, méthylcobalamine et adénosylcobalamine. La cyanocobalamine et l'hydroxocobalamine sont les seules formes stables. On peut considérer que les recherches sur la vitamine B12 ont commencé au XIX<sup>e</sup> siècle avec la description d'une anémie mortelle, l'anémie pernicieuse, par Thomas Addison et Michael Anton Biermer. Vers 1920, George Whipple, George Minot et William Murphy, tous les trois Prix Nobel de médecine en 1934, ont démontré que des extraits de foie sous forme de compléments alimentaires étaient susceptibles de corriger certaines anémies. On en a conclu que les extraits de foie contenaient le facteur extrinsèque, en réalité de la vitamine

B12. C'est William Castle qui a découvert l'existence du facteur intrinsèque, absent chez les patients atteints d'anémie pernicieuse ; il l'a nommé facteur intrinsèque par opposition au facteur extrinsèque contenu dans le foie. La molécule de la vitamine B12 a été isolée en 1948 par Karl Folker du laboratoire Merck et par Lester Smith du laboratoire Glaxo. Sa configuration tridimensionnelle a été établie par Dorothy Hodgkin (Prix Nobel de chimie en 1964) (Fig. 1). En 2007, des chercheurs du Massachusetts Institute of Technology et de la Harvard Medical School ont achevé l'étude de la synthèse de la vitamine B12 par des microorganismes [88].

La carence en vitamine B12 est fréquente et potentiellement grave. Les manifestations cliniques sont souvent initialement frustes et elles s'installent de façon insidieuse [6, 16, 53, 74]. De ce fait, la carence en vitamine B12 reste très souvent longtemps méconnue. Toutefois, la gravité potentielle de ses complications, en particulier les manifestations neuropsychiatriques (sclérose combinée médullaire), mais également hématologiques (pancytopénie,

\* Correspondance :  
Angelica Loup-Leuciuc, angelica.leuciuc@unige.ch



**Fig. 1.** Structure chimique de la vitamine B12.

*Fig. 1. Chemical structure of B12 vitamin.*

pseudomicroangiopathie thrombotique), invite à la recherche systématiquement [6, 23, 58, 68, 78].

## Physiopathologie de la carence en vitamine B12

### Définitions de la carence en vitamine B12

Plusieurs définitions de la carence en vitamine B12 sont proposées dans la littérature :

1. taux sérique  $< 200 \text{ pg.mL}^{-1}$  ( $150 \text{ pmol.L}^{-1}$ ) sur 2 prélèvements [13] ;
2. taux sérique  $< 160 \text{ pg.mL}^{-1}$  [90] ;
3. taux sérique  $< 200 \text{ pg.mL}^{-1}$  et taux sérique de l'homocystéine totale  $< 13 \text{ pmol.L}^{-1}$  ou taux de l'acide méthylmalonique  $> 0,4 \text{ } \mu\text{mol.L}^{-1}$  en l'absence d'une insuffisance rénale, d'un déficit en folates ou en vitamine B6 [44] ;
4. taux sérique  $< 200 \text{ pg.mL}^{-1}$  avec des signes cliniques neurologiques et/ou des anomalies hématologiques [76].

La 3<sup>e</sup> définition apparaît la plus pertinente. C'est la plus utilisée pour confirmer une carence en vitamine B12 [2], sauf chez le sujet âgé en raison de la prévalence élevée des manifestations neuropsychiatriques et de l'absence de normes

bien établies pour le taux de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique qui constituent des marqueurs de la carence fonctionnelle en vitamine B12.

Chez les patients carencés en vitamine B12, il y a une discordance entre le test de Schilling standard, utilisant de la vitamine B12 radioactive libre, et le test de Schilling modifié où la vitamine B12 radioactive est liée à des protéines alimentaires. Ces tests, qui ne sont pas disponibles en pratique courante, sont utilisés dans les laboratoires de recherche.

### Epidémiologie de la carence en vitamine B12

Les études épidémiologiques donnent une prévalence pour la carence en vitamine B12 de l'ordre de 20 % dans la population générale des pays industrialisés ; 15 % dans l'étude de Framingham [54]. La prévalence s'élèverait entre 30 et 40% chez les sujets âgés et/ou institutionnalisés [63, 82]. Ces chiffres varient selon le seuil de normalité retenu par les auteurs.

### Besoins physiologiques en vitamine B12

La vitamine B12 est fournie exclusivement par l'alimentation d'origine animale (Tab. 1). L'apport quotidien varie entre 5 et 7  $\mu\text{g.j}^{-1}$  selon le régime alimentaire [6, 69, 76]. Les besoins sont estimés entre 2 et 5  $\mu\text{g.j}^{-1}$ . Une partie de l'excédent en vitamine B12, environ 50 %, est stockée dans le foie. La réserve hépatique varie entre 2 et 5 mg, ce qui représente environ 1000 jours d'apport [69].

### Absorption de la vitamine B12 (Fig. 2)

La vitamine B12 ingérée est liée à des protéines alimentaires. Elle en est dissociée sous l'influence du suc gastrique, surtout de l'acide chlorhydrique et de la pepsine. Puis, elle se lie aux haptocorrines, glycoprotéines porteuses présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques [6, 61, 69]. Dans le duodénum, ces protéines sont progressivement digérées et la vitamine B12 libre se lie alors au facteur intrinsèque (FI), sous l'effet des sécrétions biliaires et pancréatiques. Le FI sécrété par les cellules de la muqueuse gastrique, en se liant à la vitamine B12, la protège du catabolisme bactérien iléal.

Deux systèmes distincts contribuent à son absorption intestinale. Le premier, spécifique et dépendant du FI, est saturable. Une succession de transports intraluminaux aboutit, dans l'iléon terminal, à la liaison du complexe vitamine B12-FI avec un récepteur cellulaire, la cubuline [61, 69]. Le second système d'absorption est indépendant du FI : 1 % à 5 % de la dose de vitamine B12 ingérée est absorbée par simple diffusion [69]. Il ne permet pas l'absorption d'une dose suffisante avec le régime alimentaire habituel mais, étant insaturable, il a fait envisager un traitement substitutif per os. Après endocytose, la vitamine B12, dissociée du FI, se lie surtout à la

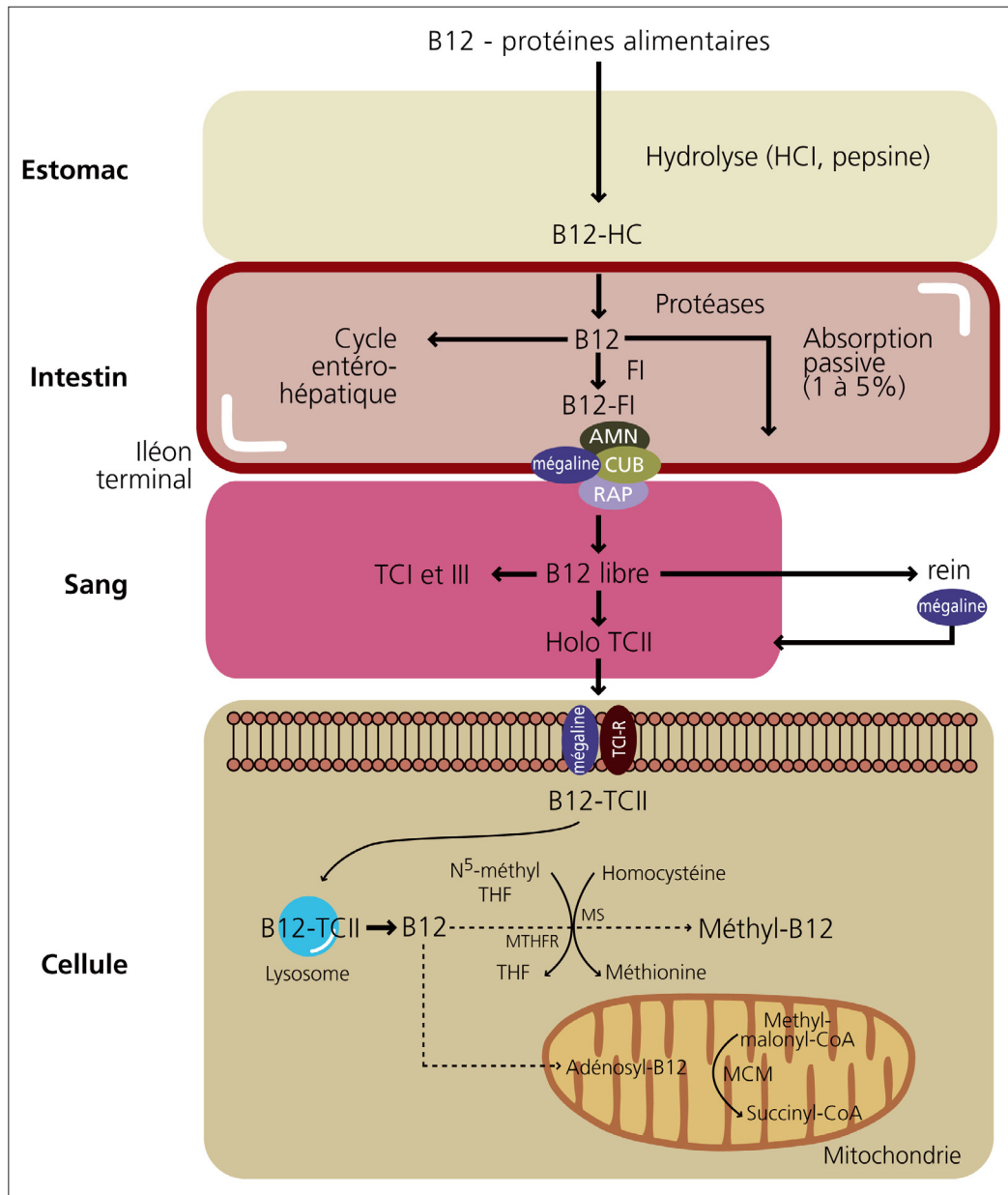
**Tableau I.** Aliments ayant une teneur élevée en vitamine B12 (réf. : compilation des sources disponibles sur internet).  
*Table I. Food products with high vitamin B12 content (from internet).*

Aliments riches en vitamine B12		Teneur en vitamine B12 ( $\mu\text{g } 100 \text{ g}^{-1}$ )
Viande	Foie de bœuf	110 $\mu\text{g}$
	Foie de mouton	65 $\mu\text{g}$
	Foie de veau	60 $\mu\text{g}$
	Rognons de bœuf	35 $\mu\text{g}$
	Rognons de veau	25 $\mu\text{g}$
	Foie de volaille	20 $\mu\text{g}$
	Rognons de porc	15 $\mu\text{g}$
	Viande cuite (moyenne)	1.9 $\mu\text{g}$
Poisson et crustacés	Hareng	15 $\mu\text{g}$
	Huîtres	15 $\mu\text{g}$
	Maquereau	12 $\mu\text{g}$
	Morue séchée	10 $\mu\text{g}$
	Crabe	10 $\mu\text{g}$
	Sardine	10 $\mu\text{g}$
	Saumon	7 $\mu\text{g}$
	Thon	4 $\mu\text{g}$
	Poisson cuit (moyenne)	2.5 $\mu\text{g}$
Produits laitiers	Fromage frais	8 $\mu\text{g}$
	Camembert	3 $\mu\text{g}$
Œufs	Jaune seulement, cru	1,3 $\mu\text{g}$
Aliments supplémentés	Margarine fortifiée	5 $\mu\text{g}$
	Poudre de soja fortifiée	5 $\mu\text{g}$
	Laït de soja (1/2 l)	1 $\mu\text{g}$
	Jus multivitaminés, jus de fruits (1/5 à 2/3 l)	1 $\mu\text{g}$
Levure	Extrait de levures	2–50 $\mu\text{g}$

transcobalamine II. Ce nouveau complexe, ou holotranscobalamine, passe dans le sang et transporte la vitamine B12 jusqu'aux cellules [69]. Il existe un cycle entéro-hépatique qui favorise le stockage de la vitamine B12 dans le foie. Dans le rein, la mégaline, un récepteur du tubule rénal proximal, permet la réabsorption de la vitamine B12 excrétée dans l'urine primitive. De ce fait, les réserves physiologiques en vitamine B12 sont abondantes : ceci explique l'installation tardive et insidieuse des signes cliniques (en moyenne 7 ans après l'arrêt de l'absorption) et la dissociation fréquente entre l'importance des anomalies biologiques (l'anémie en particulier) et le caractère discret des manifestations cliniques [2, 61, 74].

La physiologie de la phase sanguine n'est pas totalement élucidée. Il y aurait au moins trois transporteurs sériques, les transcobalamines 1, 2 et 3, (TC I, II et III), qui participent à des systèmes de transport parallèles. Seule l'holotranscobalamine II (holo TC II) semble avoir un rôle physiologique important. Celle-ci se lie de façon spécifique à la membrane cellulaire, permettant ainsi l'apport vitaminique aux voies du métabolisme cellulaire [69].

La vitamine B12 est une coenzyme ubiquitaire impliquée dans de nombreuses réactions enzymatiques intracellulaires [31]. Elle intervient dans les réactions qui aboutissent à la synthèse de l'ADN et de la méthionine à partir de l'homocystéine [46, 70, 74]. L'altération de la synthèse de l'ADN entraîne un blocage de la maturation cellulaire touchant d'abord les cellules à multiplication rapide d'où les manifestations hématologiques et cutanéomuqueuses [74]. L'altération de la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine se traduit par un défaut de synthèse de la protéine de base de la myéline ; ce défaut de synthèse est responsable de l'apparition des anomalies de la conduction nerveuse [14, 31, 70, 73]. Les troubles neurologiques peuvent aussi être expliqués par le rôle de cofacteur de la vitamine B12 dans la régulation de la synthèse et de l'activité de certaines cytokines à tropisme neurologique [70, 72, 77]. Chez des patients présentant une carence en vitamine B12 accompagnée d'une atteinte neurologique, on a mis récemment en évidence une baisse de certaines cytokines neurotrophiques comme l'EGF (epidermal growth factor) et l'interleukine 6 (IL-6), et une augmentation



**Fig. 2.** Voies métaboliques de la vitamine B12, d'après Serraj et al. modifié [74].  
 Fig. 2. Metabolic pathways of the vitamin B12 [74].

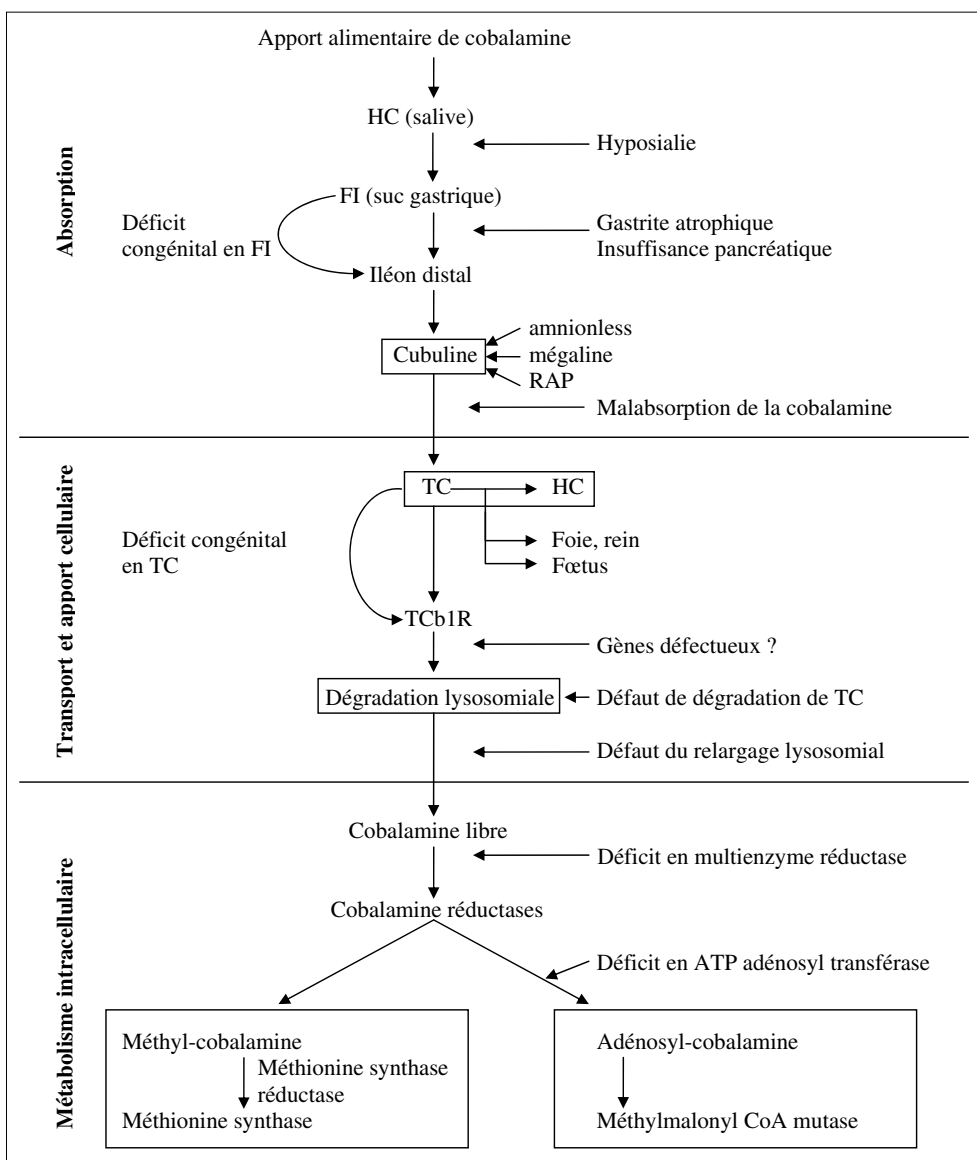
dans le sang et le liquide céphalorachidien du taux de cytokines neurotoxiques comme le TNF (tumor necrosis factor), le NGF (nerve growth factor) et le ligand du facteur CD 40 soluble. Après correction de la carence en vitamine B12, le taux de ces différentes cytokines se normalise [71, 74].

**Etiologies de la carence en vitamine B12 (Fig. 3)**

Elles sont intimement liées aux étapes de son ingestion, de sa digestion et de son absorption. Chez l'adulte, les

étiologies de la carence en vitamine B12 sont par ordre de fréquence décroissant (Fig. 4) [2, 13, 63] :

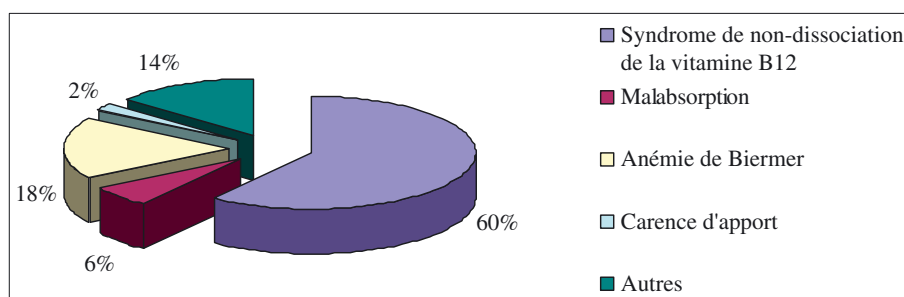
- le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses [2, 22] ;
- la maladie de Biermer ;
- la malabsorption ;
- une carence d'apport ;
- autres : médicaments (surtout anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons, hydantoïne, Bactrim®, colchicine, éthotrexate, metformine ...) et syndromes congénitaux.



**Fig. 3.** Métabolisme de la vitamine B12 : protéines impliquées dans son assimilation et défauts innés ou acquis identifiés [66].  
*Fig. 3. Vitamin B12 metabolism: involved proteins in the absorption process and identified acquired or congenital defects [66].*

Il existe quelques rares syndromes congénitaux comportant une carence en vitamine B12 due à un déficit enzymatique, ou en transporteur, ou à une anomalie sur un récepteur. Le plus connu est sans doute le syndrome d'Imerslund-Grasbeck, où l'anémie mégalo-blastique par malabsorption sélective de la cobalamine est associée à une protéinurie. C'est une maladie autosomique récessive rare qui se caractérise par un déficit en vitamine B12 aboutissant à une anémie mégalo-blastique dans l'enfance. Le début de la maladie peut survenir quelques mois après la naissance ou quelquefois après plusieurs années. Le traitement consiste à faire des injections de vitamine B12 mais la protéinurie persiste. Cet déficit est associé à une

insuffisance staturo-pondérale, des infections fréquentes et des signes neurologiques. La protéinurie sans lésion rénale est présente chez la moitié des malades. Des anomalies de l'arbre urinaire sont parfois observées. Les tests d'absorption de la vitamine B12 montrent une absorption lente, non corrigée par l'administration de FI. Le syndrome a été décrit pour la première fois en Finlande et en Norvège; la prévalence est d'environ 1/200 000. Il est dû à un défaut de fonctionnement du récepteur de la vitamine B12 dans les cellules de la muqueuse intestinale par mutation des gènes CUBN ou AMN qui sont responsables de l'absorption intestinale de vitamine B12 et de la réabsorption tubulaire rénale des protéines [34].



**Fig. 4.** Principales étiologies des carences en vitamine B12, d’après Andrès et al. modifié [2, 6, 12].

*Fig. 4. Main vitamin B12 deficiency etiologies, modified from Andres [2, 6, 12].*

### Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 des protéines porteuses (protéines alimentaires ou haptocorrines)

Ce syndrome décrit dans les années 90 est défini par les critères de Carmel [22]. Il regroupe les pathologies responsables d’une rupture de l’intégrité du système de transport (Tab. II).

La principale cause du syndrome de non-dissociation est liée à l’atrophie gastrique, en rapport ou non avec une infection à *Helicobacter pylori* [24, 43]. Dans l’étude de Kaptan et al. [43], 40 % des 77 sujets ayant une carence en vitamine B12 liée à *H. pylori* ont été guéris après un traitement antibiotique adapté.

Les autres facteurs prédisposants rapportés sont les suivants :

- la pullulation microbienne intestinale (carence réversible après une antibiothérapie adaptée) [22] ;
- la prise au long cours d’anti-acides, d’antihistaminiques II ou d’inhibiteurs de la pompe à protons [9, 25, 39]. La dissociation du complexe vitamine B12-protéines alimentaires est alors réduite en raison de l’achlorhydrie induite par les médicaments : la vitamine B12 ne peut donc pas se lier au FI. De plus, l’achlorhydrie favorise la pullulation bactérienne : la vitamine B12 est alors catabolisée par les bactéries [86] ;
- l’intoxication alcoolique chronique ;
- les interventions de chirurgie ou de plastie gastrique (en particulier le bypass réalisé pour traiter une obésité) ;
- l’insuffisance pancréatique exocrine partielle [23, 61] ;
- le syndrome de Sjögren [3] ;
- la sclérodermie ;
- ...

#### Maladie de Biermer ou anémie pernicieuse

Elle représente, selon les études, de 20 à 50 % des causes de carence en vitamine B12 chez l’adulte [51, 65]. Il s’agit d’une maladie auto-immune caractérisée par :

- la destruction de la muqueuse gastrique, en particulier de la muqueuse fundique, par un processus auto-immun à médiation principalement cellulaire [81] ;

**Tableau II.** Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 : causes et diagnostic [12].

*Table II. Syndrome of food cobalamin malabsorption : etiologies and diagnosis [12].*

Causes possibles
<p>Etiologie gastrique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrite atrophique</li> <li>• Infection à <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>• Gastrectomie</li> <li>• Bypass gastrique</li> <li>• Vagotomie</li> </ul>
<p>Insuffisance pancréatique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abus d’alcool</li> <li>• Mucoviscidose</li> </ul>
<p>Pullulation bactérienne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Achlorhydrie</li> <li>• Sprues</li> <li>• Syndrome d’Ogilvie</li> <li>• Infection à VIH</li> </ul>
<p>Médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biguanides (metformine)</li> <li>• Anti-acides : anti-H<sub>2</sub>, inhibiteurs de la pompe à protons</li> </ul>
Conditions nécessaires pour le diagnostic
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux sérique de la vitamine B12 diminué</li> <li>• Absence d’anticorps anti-FI</li> <li>• Apports suffisants (&gt;2 µg.j<sup>-1</sup>)</li> </ul>

- la présence de deux anticorps retrouvés dans le plasma et les sécrétions gastriques [51, 81] :
  - un anticorps anti-FI (sensibilité de 50 %, spécificité supérieure à 98 %) ;

**Tableau III.** Principales manifestations cliniques d'une carence en vitamine B12, modifié d'après Serraj et al. [74].  
*Table III. Main clinical manifestations of vitamin B12 deficiency, modified after Serraj et al. [74].*

Manifestations	Lien certain	Lien probable
Hématologiques	Anémie mégaloblastique Thrombopénie Leucopénie Pancytopenie Hémolyse intramédullaire Pseudomicroangiopathie thrombotique	
Neuropsychiatriques	Sclérose combinée de la moelle Polynévrite, ataxie, signe de Babinski Syndrome cérébelleux	Troubles cognitifs Dépression Troubles du sommeil
Epithéliales	Glossite de Hunter Erosions muqueuses rebelles et récidivantes Atrophie de la muqueuse buccale et génitale	Troubles digestifs Infections urinaires Hyposialie Candidose buccale
Vasculaires	Thrombose veineuse profonde	Athérosclérose
Autres		Hypofertilité Avortements spontanés

- un anticorps anti-cellules pariétales gastriques spécifiquement dirigé contre la pompe à protons H<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> ATP<sup>ase</sup> (sensibilité de 90 %, spécificité de 50 %);
- une hypergastrinémie réactionnelle (sensibilité supérieure à 80 %, spécificité inférieure à 50) [51, 65].

La maladie de Biermer peut être associée à de nombreuses maladies auto-immunes : vitiligo, maladie d'Addison, syndrome de Sjögren, etc.

#### Malabsorption de la vitamine B12

Plus fréquemment rencontré, le déficit de la fonction exocrine du pancréas, secondaire à une pancréatite chronique (alcoolisme) ou à une pancréatectomie [4, 27, 63]. Les sujets ayant subi une gastrectomie ou une résection chirurgicale de l'intestin grêle terminal représentent 5 % des carences de la vitamine B12 [23, 43, 57]. Plus rarement (moins de 2 % des cas) [12], la malabsorption de la vitamine B12 est secondaire à une maladie de Crohn, un lymphome, une tuberculose, une amylose, une sclérodermie, une maladie de Whipple, à la prise de colchicine, de cholestyramine ou de metformine [27, 44]. Dans le traitement par la metformine [10, 26], le risque carenciel n'apparaît que pour une dose moyenne de 2 g.j<sup>-1</sup> et après une durée moyenne de traitement de 4 ans [80]. La metformine confère à la membrane des cellules pariétales de l'iléon une charge positive qui inhibe l'endocytose calcium-dépendante du complexe vitamine B12-FI; cette inhibition est réversible après un apport calcique [18].

#### Carence d'apport en vitamine B12

Elle est rare chez l'adulte en bonne santé dans les pays industrialisés (prévalence de 5 % dans l'étude strasbourgeoise) [4, 12]. Elle s'observe principalement chez des sujets ayant un régime végétarien [37], les sujets dénutris, comme chez les sujets âgés ou institutionnalisés, et chez les patients en hôpital psychiatrique [6].

#### Manifestations biologiques et cliniques d'une carence en vitamine B12

Les principales manifestations biologiques et cliniques de la carence en vitamine B12 sont présentées dans le Tab. III.

Elles sont très polymorphes et de gravité variable, se traduisant par des anomalies isolées de l'hémogramme (une macrocytose ou une hypersegmentation des polynucléaires neutrophiles) ou des polynévrites sensitives banales, mais aussi parfois par des tableaux sévères (anémie hémolytique, pancytopenie, pseudomicroangiopathie thrombotique, sclérose combinée de la moelle ...) [2, 6, 12, 16, 51, 74, 78].

#### Anomalies hématologiques

La carence en vitamine B12 est classiquement responsable d'une anémie mégaloblastique [28, 51] caractérisée par une anémie macrocytaire (VGM supérieur à 110 µm), normochrome, arégénérative, avec mégaloblastose médullaire donnant un aspect de moelle bleue. Une leucopénie et une thrombopénie modérées sont souvent associées [2, 28, 51]. Le frottis

sanguin montre des hématies de grande taille, avec une anisocytose, des corps de Jolly, des déformations globulaires (ovalocytes) et des polynucléaires neutrophiles de grande taille avec des noyaux hypersegmentés (déviation de la formule d'Arneth vers la droite) [28, 51]. Le syndrome anémique lié à la carence en vitamine B12 est d'installation très progressive puisque les réserves en vitamine B12 correspondent à cinq à dix ans d'apport journalier. Le patient a souvent un teint subictérique secondaire à la composante hémolytique associée, les cheveux sont gris et le visage légèrement bouffi [28, 31, 51]. L'avortement intramédullaire, lié à l'hématopoïèse inefficace, et la mégaloblastose sont responsables de tableaux clinico-biologiques pouvant simuler une authentique anémie hémolytique, une microangiopathie thrombotique ou une leucose aiguë [28, 46, 51, 74].

### Manifestations neuropsychiatriques

Les manifestations neurologiques sont extrêmement polymorphes. Elles peuvent survenir de manière isolée, sans aucune perturbation de l'hémogramme [53], ou associée au syndrome hématologique. Dans une étude récente portant sur 300 patients ayant un âge médian de 71 ans, Federici *et al.* [31] ont montré que les manifestations neuropsychiatriques sont isolées et révélatrices de la carence en vitamine B12 dans un quart des cas. Les polynévrites, surtout sensitives, l'ataxie et le signe de Babinski représentent les manifestations neurologiques les plus courantes.

La sclérose combinée de la moelle constitue l'atteinte classique du système nerveux central, mais elle est rarement observée ; cette affection associe un syndrome cordonal postérieur et un syndrome pyramidal déficitaire [2, 14, 33, 54]. Il y a d'autres manifestations, plus rares encore, comme le syndrome cérébelleux, l'atteinte des nerfs crâniens (névrite optique, atrophie optique ...) et les troubles sphinctériens. La carence en vitamine B12 semble être plus fréquente chez les patients présentant certaines affections neurologiques chroniques comme une démence, une maladie d'Alzheimer, des antécédents d'accident vasculaire cérébral, une maladie de Parkinson ou une dépression, mais le lien de causalité n'est pas clairement établi [14].

### Manifestations vasculaires

La carence en vitamine B12 représente l'une des causes d'hyperhomocystéinémie. Le taux sérique d'homocystéine totale est normalement inférieur à  $13 \mu\text{mol.L}^{-1}$ . Lors d'une carence en vitamine B12, le taux d'homocystéine est, en moyenne, de 20 à  $30 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , ce qui représente une hyperhomocystéinémie modérée (par rapport à l'hyperhomocystéinémie sévère où le taux est supérieur à  $80 \mu\text{mol.L}^{-1}$ ). L'hyperhomocystéinémie est actuellement reconnue comme un facteur de risque indépendant de maladie thromboembolique veineuse (odds ratio de 1,5 à 2) [72]. Théoriquement, l'hyperhomocystéinémie, même modérée, a des effets procoagulants sur les cellules endothéliales. Elle agit également sur

les cellules musculaires lisses des vaisseaux et favorise l'initiation et la progression du processus d'athéromatose. En pratique, une thrombose associée à une anémie arégénérative, une macrocytose ou une hémolyse et/ou à des manifestations neuropsychiatriques doit faire rechercher une carence en vitamine B12. Les cas de carence en vitamine B12 révélés par une thrombose veineuse profonde sont le plus souvent en rapport avec une maladie de Biermer ou avec une insuffisance d'apport exogène [72].

Le traitement de la thrombose secondaire à une carence en vitamine B12 fait appel à l'anticoagulation classique ainsi qu'à la supplémentation en cobalamine. Cette dernière aurait un rôle protecteur contre les récurrences thrombotiques [17]. La supplémentation en cobalamine a été comparée au placebo dans huit essais cliniques menés auprès de 24 000 sujets. Les résultats ne démontrent pas que cette supplémentation a un impact positif sur l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, et elle ne modifie pas la mortalité cardiovasculaire.

### Manifestations stomatologiques

Dans les traités de Médecine, les manifestations stomatologiques de la carence en vitamine B12 se résument le plus souvent à la glossite de Hunter.

#### Glossite de Hunter

Elle constitue le signe classique et fréquent de la carence en vitamine B12 [42, 60, 64]. Elle a été décrite en 1851 par Julius Otto Ludwig Möller. Elle peut se présenter sous deux aspects cliniques. La forme initiale, inflammatoire ou pré-atrophique, est caractérisée par la perte de l'aspect velouté du dos de la langue et l'apparition de zones vernissées et de plaques érythémateuses brillantes et sèches, intéressant la pointe et les bords de la langue. Ces plaques, souvent œdématisées et papuleuses, peuvent s'ulcérer. Histologiquement, on observe une atrophie modérée de l'épithélium, un infiltrat lymphoplasmocytaire sous-épithélial et un œdème. La phase atrophique fait suite à la phase précédente ou survient d'emblée. Les papilles filiformes disparaissent, la langue devient lisse et prend un aspect vernissé, avec une couleur variable, allant du rose pâle au rouge carminé. A la protraction, elle apparaît parfois amincie et pointue. A ce stade, l'examen histopathologique montre une atrophie importante de l'épithélium et un infiltrat lymphoplasmocytaire dans le chorion [67]. Maintenant, la glossite de Hunter est rarement observée car elle correspond à un stade évolutif avancé. Elle constituait jadis un signe caractéristique de l'anémie de Biermer et les signes précoces étaient méconnus. Dans la majorité des cas publiés, la glossite atrophique d'origine carencielle n'intéresse qu'une partie de la langue [21, 67]. Il y a toujours une zone de transition entre la zone atrophique et le reste de la langue [64]. Certains auteurs considèrent que 50 % de



la surface de la langue doit être atteinte pour parler d'atrophie [19]. L'érythème peut prendre un aspect en bandes semblable à celui de la glossite de Moëller que les auteurs allemands identifient à la glossite de Hunter.

### Stomatodynies

Les stomatodynies (sensations douloureuses intéressant la cavité buccale) constituent, après la glossite de Hunter, l'autre symptôme classique de la carence en vitamine B12. Jadis, on distinguait deux types de stomatodynies :

- le type I, ou stomatodynies psychogènes, avec des symptômes qui évoluent de façon épisodique ou continue et qui sont absents le matin au réveil. Ils apparaissent et augmentent progressivement dans la journée ; généralement, ils disparaissent pendant la nuit et les repas. Ces stomatodynies sont décrites sous de nombreux termes tant en français (paresthésies buccales psychogènes, paresthésies buccales médicalement inexplicables . . .) qu'en anglais (burning mouth, burning tongue . . .) qui reflètent la méconnaissance des mécanismes étiopathogéniques.
- le type II, ou stomatodynies organiques, avec des douleurs qui peuvent être présentes toute la journée, ou être déclenchées par l'alimentation [64].

Dans la carence en vitamine B12, les paresthésies rencontrées sont variables, tant dans leur forme – sensation de brûlure, picotements, trouble du goût (dysgueusie) – que dans leur intensité ou leur localisation (langue, lèvres, palais, gencives, joues, ou diffuse). Dans les cas rapportés par Field *et al.* [32], 64 % des patients ayant une carence en vitamine B12 avaient des glossodynies, 36 % des stomatodynies à type de brûlures diffuses. Parfois, on retrouve une sensation d'hypoesthésie péri-labiale [45] ou une dysgueusie [32].

### Manifestations précoces

La vitamine B12, coenzyme impliquée dans de nombreuses réactions enzymatiques intracellulaires, est essentielle à la synthèse de l'ADN. Elle intervient avec l'acide folique (vitamine B9) dans le métabolisme des bases puriques (adénine et guanosine) et pyrimidiques (cytosine et thymidine). La perturbation de la synthèse de l'ADN se traduit par un retard de la division cellulaire et par un ralentissement du turn-over des tissus à renouvellement rapide (épithélium buccal, digestif, génital et urinaire) [46, 70, 74, 77]. Le plus souvent, les manifestations buccales apparaissent avant les signes systémiques de la carence (syndrome anémique et syndrome neuropsychiatrique) [32, 64]. Les lésions buccales sont très polymorphes. Initialement, elles sont constituées par des macules érythémateuses ou parfois des plaques érosives souvent assimilées à des aphtes. Ces lésions, peu douloureuses, peuvent le devenir lors de l'alimentation (sensation de brûlure avec certains aliments). Les lésions qui siègent sur la muqueuse labiale, jugale ou linguale, évoluent initialement par poussées, de plus en plus douloureuses, séparées par des périodes

de guérison clinique presque complète d'une ou deux semaines [29, 35, 67]. L'examen histopathologique montre un épithélium d'épaisseur inégale avec des zones d'atrophie, des crêtes épithéliales amincies, un infiltrat lymphoplasmocytaire sous-épithélial et une atrophie des glandes salivaires accessoires, également accompagnée d'un infiltrat lymphoplasmocytaire. Les lésions peuvent s'étendre à d'autres régions de la sphère bucco-pharyngée (voile du palais, pharynx) [21, 67]. Des ulcérations aphtoides, à fond blanchâtre, de quelques millimètres de diamètre, sont parfois observées : le plus souvent, elles sont superficielles et évoluent pendant quelques semaines [59]. D'autres signes buccaux ont été plus rarement rapportés comme une aphtose [67] ou une perlèche [32, 56].

### Dépistage

Des manifestations buccales discrètes précèdent fréquemment de plusieurs années (4 ans par exemple, dans l'article de Campana *et al.* [21]), le diagnostic d'anémie par carence en vitamine B12. Elles constituent donc parfois des manifestations précoces de la carence qui peuvent apparaître bien avant l'anémie et les autres signes cliniques. Il est important de dépister la carence en vitamine B12 à ce stade afin d'entreprendre le traitement avant l'apparition des autres manifestations, en particulier l'atteinte neuropsychiatrique souvent irréversible. La découverte de manifestations buccales non spécifiques justifie la demande d'une numération formule sanguine et d'un dosage de la vitamine B12 et des folates chez tous les patients consultant pour une symptomatologie buccale chronique inexplicée, surtout si les sujets sont âgés. Le diagnostic est alors posé en fonction du taux de la vitamine B12 et éventuellement du résultat du test de Schilling.

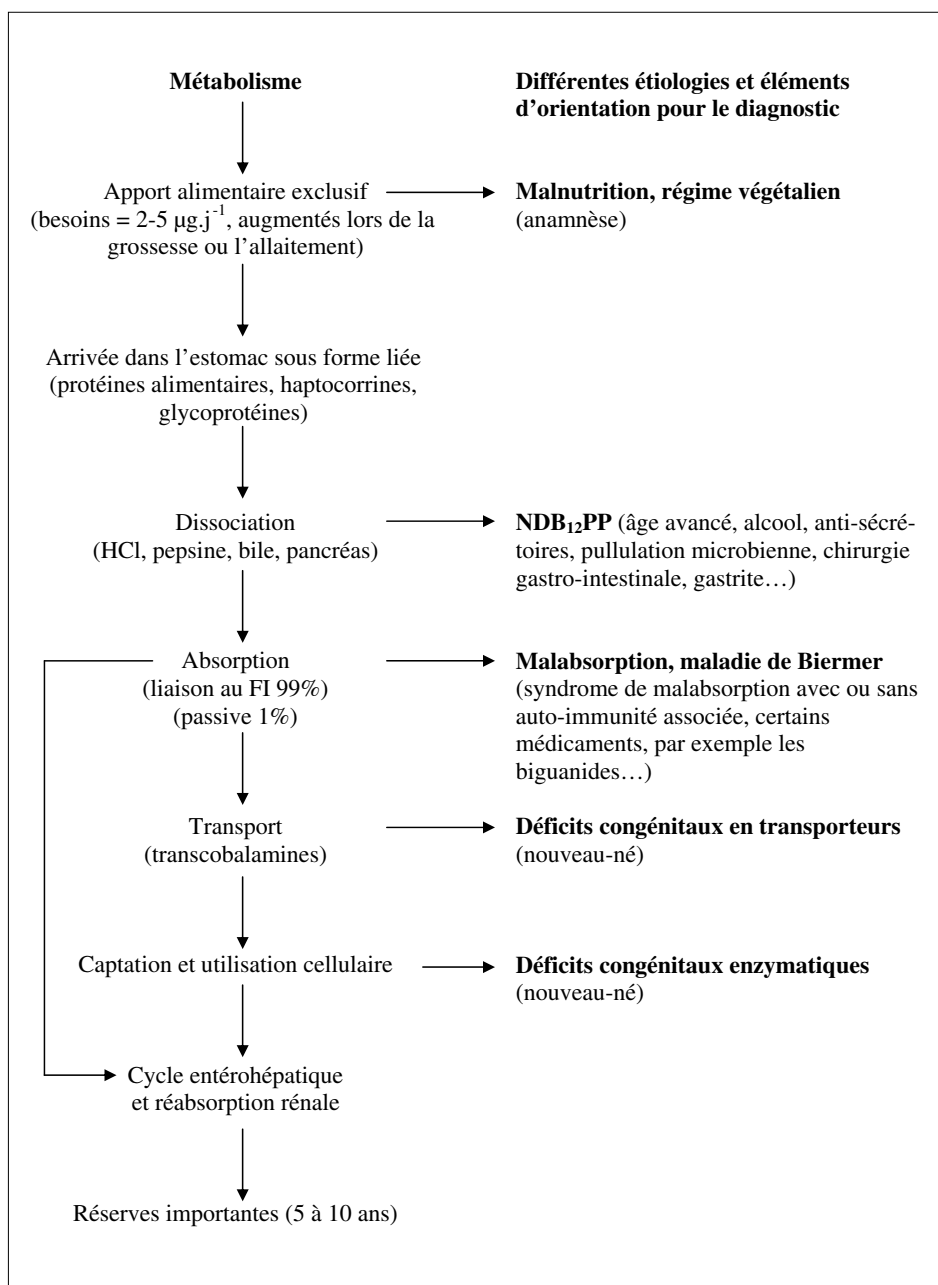
## Facteurs influençant la symptomatologie de la carence en vitamine B12

### Age

En fonction de l'âge des patients, le profil étiologique de la carence en vitamine B12 et le tableau clinique présentent des particularités.

Chez le nouveau-né, les étiologies sont dominées par les anomalies congénitales intéressant les différentes étapes du métabolisme de la vitamine B12 : déficit en FI, maladie d'Imerslund-Grasbeck, anomalies des transcobalamines, anomalies intracellulaires (Fig. 5). Sur le plan clinique, le nouveau-né peut présenter une hypoplasie médullaire touchant seulement la lignée érythroblastique., les granulocytes être augmentés de taille avec, souvent, la présence de mé-tamyélocytes géants très évocateurs. Le tableau de pseudo-microangiopathie thrombotique simule parfois un véritable syndrome hémolytique et urémique [74, 89].

Chez le sujet âgé, les étiologies sont dominées par le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 (60 % des cas) et la maladie de Biermer (15–20 % des cas) [16]. Sur



**Fig. 5.** Différentes étiologies de la carence en vitamine B12 et éléments d'orientation pour la recherche d'une étiologie, d'après Serraj et al. [74].

*Fig. 5. Different causes of vitamin B12 deficiency and some indications to orientate the search of an etiology (Serraj et al. [74]).*

le plan clinique, la symptomatologie est similaire au sujet jeune, mais son installation est souvent plus insidieuse. De ce fait, le diagnostic est presque toujours posé à un stade avancé, avec des complications hématologiques et neurologiques majeures [25]. Dans une étude de Vogel et al. [83], la découverte d'un syndrome de non-dissociation des cobalamines alimentaires chez les sujets ayant plus de 75 ans était liée à la démence.

### Etiologie de la carence en vitamine B12

Dans la maladie de Biermer, l'anémie et la macrocytose sont plus marquées et le taux de vitamine B12 sérique moyen plus bas que dans le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 [12, 55]. D'après l'étude de Hershko et al., chez des patients ayant une maladie de Biermer, le jeune âge et le sexe féminin semblent également favoriser la survenue d'une

carence martiale [38, 62]. De même, le régime végétalien et la gastrite atrophique sont souvent associés à une carence martiale. En raison de cette carence, le volume globulaire moyen est beaucoup moins élevé, on peut même observer une microcytose [62].

### Grossesse et allaitement

Au cours de la grossesse et de l'allaitement, les besoins physiologiques sont accrus [2]. Chez la femme enceinte, le déficit en vitamine B12 a été évoqué comme cause éventuelle d'avortements, de prématurité et d'anomalies du développement fœtal, avec notamment des atteintes neurologiques [2, 74].

### Diagnostic et traitement de la carence en vitamine B12

La vitamine B12 intervient en tant que coenzyme dans deux voies du métabolisme cellulaire :

1. la première sous la forme d'adénosyl-B12 intramitochondrial. Elle permet la conversion du propionyl-CoA en méthylmalonyl-CoA et finalement en succinyl-CoA ; le succinyl-CoA est un métabolite du cycle de l'acide citrique.
2. la seconde sous la forme de méthyl-B12 par déméthylation des folates. Elle permet la conversion de l'homocystéine en méthionine et l'utilisation des folates dans la synthèse des purines.

Les marqueurs métaboliques de ces deux voies sont respectivement l'acide méthylmalonique et l'homocystéine. Ils augmentent lors d'une carence cellulaire en vitamine B12. Normalement, le taux d'acide méthylmalonique est inférieur à  $0,4 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , et celui de l'homocystéine inférieur à  $13 \mu\text{mol.L}^{-1}$ . Le taux de l'acide méthylmalonique est plus spécifique que celui de l'homocystéine ; ce dernier peut être plus élevé pour d'autres raisons, notamment lors d'un déficit en folates.

Après le dosage sérique de la vitamine B12, trois situations se présentent [75] :

1. si le taux est inférieur à  $200 \text{ pg.mL}^{-1}$ , le diagnostic d'hypovitaminose B12 est très probable (spécificité de 95 %) ;
2. si le taux est supérieur à  $300 \text{ pg.mL}^{-1}$ , le diagnostic d'hypovitaminose B12 est peu probable (5 % faux négatifs) ;
3. si le taux se situe entre ces deux valeurs, le diagnostic d'hypovitaminose B12 doit être envisagé.

Le dosage de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine permet d'exclure un déficit en vitamine B12 quand leurs valeurs sont normales (0,2 % de faux négatifs) ou de le confirmer si les valeurs sont augmentées. L'approche diagnostique doit prendre en compte non seulement les tests biologiques mais aussi les symptômes, les anomalies hématologiques, la notion de population à risque et la réponse au traitement.

Le traitement classique de la carence en vitamine B12, en particulier quand la cause n'est pas due à une carence alimentaire, consiste en l'administration par injections intramusculaires. Le recours à la voie intraveineuse doit être exceptionnel en raison du risque allergique. Après injection intramusculaire, les lésions muqueuses régressent totalement en 2 à 7 jours [29, 35].

La vitamine B12 peut être administrée par voie intramusculaire sous forme de cyanocobalamine, d'hydroxocobalamine ou de méthylcobalamine [15]. En France, seule la cyanocobalamine est utilisée pour le traitement de la carence en vitamine B12. La posologie d'administration de la vitamine B12 en injection intramusculaire diffère d'un pays à l'autre [6, 41, 77]. En France, afin de reconstituer rapidement les stocks tissulaires et de corriger l'hypovitaminose B12 sérique, il est recommandé d'administrer  $1000 \mu\text{g.semaine}^{-1}$  pendant un mois, puis  $1000 \mu\text{g mois}^{-1}$ . Le traitement est poursuivi indéfiniment à raison d'une injection intra-musculaire mensuelle de  $1000 \mu\text{g}$ , en particulier dans la maladie de Biermer. Dans les pays anglo-saxons, les posologies varient de 100 à  $1000 \mu\text{g.mois}^{-1}$  [77]. Depuis 1995, des essais cliniques ont été réalisés pour tester l'absorption par diffusion passive (voie indépendante du FI et de la cubuline), moins efficace mais non saturable. Les résultats sont favorables et confirment que la voie orale aboutit aux mêmes résultats que la voie intramusculaire avec une normalisation des différents désordres hématologiques et une régression des signes cliniques.

Dans une étude prospective, randomisée et contrôlée, réalisée chez 38 patients carencés en vitamine B12, toutes étiologies confondues, on a comparé les deux traitements sur une période de quatre mois : l'un per os à raison de  $2 \text{ mg.j}^{-1}$ , et l'autre par voie intra-musculaire (dose totale de 9 mg). Le dosage sérique de la vitamine B12 et de l'acide méthylmalonique montrait que les deux traitements avaient une efficacité comparable après quatre mois [47]. Une autre étude prospective, randomisée et contrôlée, a été réalisée chez 60 sujets turcs atteints d'anémie macrocytaire due à un déficit sérique en vitamine B12, toutes étiologies confondues ; les traitements per os et par voie intra-musculaire étaient considérés comme dose équivalente. Les auteurs ont obtenu dans les deux groupes une correction significative et similaire du taux sérique de la vitamine B12, du taux de l'hémoglobine, du volume globulaire moyen et de la thrombocytémie. Les troubles neurologiques ont régressé de façon similaire dans les deux groupes de patients [20]. Andrès et al. ont également montré l'efficacité de la voie orale dans trois études prospectives réalisées sur des groupes restreints de patients (de 10 à 22 patients dans chaque groupe) [15].

Le traitement par voie orale permet une amélioration significative du taux sérique de la vitamine B12 et des paramètres hématologiques (taux d'hémoglobine, volume globulaire moyen), aussi bien chez les patients atteints de syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses que chez ceux atteints d'une anémie de Biermer [5, 7, 15]. Dans une étude portant sur 120 patients, Eussen et al. ont cherché à déterminer la dose de vitamine B12 nécessaire per os pour réduire de 80 à

90 % la concentration plasmatique de l'acide méthylmalonique. Ils concluent qu'il faut prescrire une dose minimale de  $650 \mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ , soit 200 fois la dose quotidienne apportée par un régime alimentaire normal [30]. Pour ce traitement, il est bon de disposer d'une forme galénique adaptée, c'est-à-dire de comprimés contenant 1 mg de vitamine B12. Cette forme galénique n'étant pas disponible en Suisse, le traitement per os nécessite la prise d'un grand nombre de comprimés.

Les voies nasales et sublinguales ont été aussi testées pour le traitement de la carence en vitamine B12, toutes causes confondues; des résultats satisfaisants ont également été obtenus avec ces voies d'administration [82].

**Conflits d'intérêt :** aucun

## Références

1. Abyad A. Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. *J Nutr Health Aging* 2002;6:254-60.
2. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noël E, Kaltenbach G, Schlienger JL. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Med Interne* 2005;26:938-46.
3. Andrès E, Goichot B, Perrin AE, Vinzio S, Demangeat C, Schlienger JL. Sjogren's syndrome: a potential new aetiology of mild cobalamin deficiency. *Rheumatology* 2001;40:1196-7.
4. Andrès E, Goichot B, Schlienger JL. Food cobalamin malabsorption: a usual cause of vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2000;160:2061-2.
5. Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, Maloïsel F, Demangeat C, Goichot B. Oral cobalamin therapy for the treatment of patients with food-cobalamin malabsorption. *Am J Med* 2001;111:126-9.
6. Andrès E, Loukili NH, Noël E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171:251-9.
7. Andrès E, Loukili NH, Noël E, Maloïsel F, Vinzio S, Kaltenbach G, Caro-Sampara F, Blickléal J. Effects of oral crystalline cyanocobalamin 1000  $\mu\text{g}/\text{d}$  in the treatment of pernicious anemia: an open-label, prospective study in ten patients. *Curr Ther Res* 2005;66:13-22.
8. Andrès E, Mecili M, Ciobanu E. La vitamine B12 par voie orale à l'ère de l'évidence based-medicine. *Med Therap* 2010;16:5-11.
9. Andrès E, Noël E, Abdelghani MB. Vitamin B 12 deficiency associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother* 2003;37:1730.
10. Andrès E, Noël E, Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2002;162:2251-2.
11. Andrès E, Noël E, Maloïsel F. Hematological findings in patients with food-cobalamin malabsorption. *Am J Med* 2003;115:592.
12. Andrès E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med* 2003;14:221-26.
13. Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demangeat C, Ruellan A. Anémie par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans: nouveaux concepts. A propos de 20 observations. *Rev Med Interne* 2000;21:946-54.
14. Andrès E, Renaux V, Campos F, Oprea C, Sonntag-Fohrer C, Warter JM. Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune. *Rev Med Interne* 2001;22:389-93.
15. Andrès E, Serraj K, Mecili M, Ciobanu E, Vogel T, Weitten T. Mise au point sur la vitamine B12 administrée par voie orale. *Ann Endocrinol* 2009;70:455-61.
16. Andrès E, Vidal-Alaball J, Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G. Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. *Eur J Intern Med* 2007;18:456-62.
17. Ammouri W, Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Aouni M, Adnaoui M. Analyse de quatre observations de thromboses veineuses révélant une maladie de Biermer. *Rev Med Interne* 2009;30(2 Suppl):S64.
18. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000;23:1227-31.
19. Bohmer T, Mowe M. The association between atrophic glossitis and protein-calorie malnutrition in old age. *Age Ageing* 2000;29:47-50.
20. 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;25:3124-34.
21. Campana F, Sibaud V, Taieb A, Fricain JC. Manifestations buccales révélatrices d'un déficit en vitamine B12: à propos d'un cas. *Med Buccale Chir Buccale* 2007;13:213-7.
22. Carmel R. Malabsorption of food cobalamin. *Baillière's Clin Haematol* 1995;8:639-55.
23. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Ann Rev Med* 2000;51:357-75.
24. Carmel R, Aurangzeb I, Qian D. Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, *Helicobacter pylori* infection, and serum markers of gastritis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:63-70.
25. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *Q J Med* 2009;102:17-28.
26. de Jager J, Kooy A, Lehert P. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2010;340:c2181.
27. Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP. Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics* 2003;58:30-4, 37-8.
28. Dreyfus B. L'hématologie de Bernard Dreyfus, 3<sup>ème</sup> éd. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1992.
29. Drummond JF, White DK, Damm DD. Megaloblastic anemia with oral lesions: a consequence of gastric bypass surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;59:149-53.
30. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1167-72.
31. Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloïsel F, Andrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2007;28:225-31.
32. Field EA, Speechley JA, Rugman FR, Varga E, Tyldesley WR. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *J Oral Pathol Med* 1995;24:468-70.

33. Gochard A, Mondon K, De Toffol B, Autret A. Carence en vitamine B12, ataxie cérébelleuse et troubles cognitifs. *Rev Neurol* 2009;165:1095-8.
34. Gräsbeck R. Imerlund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis* 2006;1-6.
35. Greenberg MS. Clinical and histologic changes of the oral mucosa in pernicious anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;52:38-42.
36. Hao L, Ma J, Zhu J, Stampfer M J, Tian Y, Willett WC, Li Z. Vitamin B-12 deficiency is prevalent in 35 to 64-year-old Chinese adults. *J Nutr* 2007;137:1278-85.
37. Herbert V. Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1213S-22S.
38. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler Z, Heyd J, Patz J. Variable hematological presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006;107:1673-9.
39. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:29-33.
40. Huttenberger B, Vaillant L, Morere JP, Lorette G, Goga D. Xérostomies révélées par des stomatodynies. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1994;95:120-1.
41. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency: an update. *Haematologica* 2006;91:1506-12.
42. Itoh I, Ikui A, Ikeda M, Tomita H, Souhei E. Taste disorder involving Hunter's glossitis following total gastrectomy. *Acta Otolaryngol* 2002;122(Suppl):159-63.
43. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M. *Helicobacter pylori*: is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160:1349-53.
44. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000;46:1277-83.
45. Kleinegger CL, Krolls SO. Severe pernicious anemia presenting with burning mouth symptoms. *Miss Dent Assoc J* 1996;52:12-4.
46. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the role of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr* 2004;24:105-31.
47. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP. Oral cobalamin therapy in patients who absorb it normally. *Blood* 1998;92:4879-80.
48. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191-8.
49. Lamey PJ, Lamb AB. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *Br Med J* 1988;296:1243-6.
50. Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin B12 deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002;36:1268-72.
51. Lee GR, Herbert V. Pernicious anemia (pp. 941-78). In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Eds. *Wintrobe's clinical hematology*, 10th ed PA Williams Wilkins, Philadelphia, 1999.
52. Lehman JS, Bruce SJ, Rogers III A. Atrophic glossitis from vitamin B12 deficiency: a case misdiagnosed as burning mouth disorder. *J Periodontol* 2006;77:2090-2.
53. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318:1720-8.
54. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994;60:2-11.
55. Loukili NH, Noël E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M. Données actuelles sur la maladie de Biermer. A propos d'une étude rétrospective de 49 observations. *Rev Med Interne* 2004;25:556-61.
56. Lu SY, Wu HC. Initial diagnosis of anemia from sore mouth and improved classification of anemias by MCV and RDW in 30 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:679-85.
57. Markle HV. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996;33:247-356.
58. Matthews JH. Cobalamin and folate deficiency in the elderly. *Baillière's Clin Haematol* 1995;8:679-97.
59. Millard HD, Gobetti JP. Nonspecific stomatitis - Presenting sign in pernicious-anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;39:562-71.
60. Nédélec O. La glossite de Hunter. *Inf Dent* 1983;65:4105-9.
61. Nicolas JP, Guéant JL. Absorption, distribution et excrétion de la vitamine B12. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1994;30:270-6.
62. Obeid R, Geisel J, Schorr H, Hubner U, Herrmann W. The impact of vegetarianism on some haematological parameters. *Eur J Haematol* 2002;69:275-9.
63. Pautas E, Chérin P, De Jaeger C, Godeau P. Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé. *Presse Med* 1999;28:1767-70.
64. Pétavy-Catala C, Fontès V, Gironet N, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Signes buccaux révélateurs d'une carence en vitamine B12 avant l'apparition d'une anémie. *Ann Dermatol Venerol* 2003;130:191-4.
65. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994;69:144-50.
66. Quadros EV. Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *Br J Haematol* 2009;148:195-204.
67. Reygagne P, Kuffer R, Rybojad M, Dallot A, Vérola O, Brocheriou C. Maladie de Biermer révélée par des manifestations buccales et génitales. *Ann Dermatol Venerol* 1988;115:821-5.
68. Reynolds EH. Neurological aspects of folate and vitamin B12 metabolism. *Clin Haematol* 1976;5:661-96.
69. Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. Hypovitaminose B12: challenge diagnostique et thérapeutique. *Rev Med Suisse* 2008;4:2212-7.
70. Scalabrino G, Peracchi M. New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency. *Trends Mol Med* 2006;12:247-54.
71. Scalabrino G, Veber D, Mutti E. New pathogenesis of the cobalamin-deficient neuropathy. *Med Secoli* 2007;19:9-18.
72. Scalabrino G, Veber D, Mutti E. Experimental and clinical evidence of the role of cytokines and growth factors in the pathogenesis of acquired cobalamin-deficient leukoneuropathy. *Brain Res Rev* 2008;59:42-54.
73. Scott JM, Weir DG. The methyl folate trap. A physiological response in man to prevent methyl group deficiency in kwashiorkor (methionine deficiency) and an explanation for folic-acid induced exacerbation of subacute combined degeneration in pernicious anaemia. *Lancet* 1981;2:337-40.
74. Serraj K, Mecili M, Andrès E. Signes et symptômes de la carence en vitamine B12: revue critique de la littérature. *Med Thérap* 2010;16:13-20.

75. Schrier SL. Diagnosis and treatment of vitamin B12 and folic acid deficiency. *Up To Date* 2006;1-17.
76. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-98.
77. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007;21:113-30.
78. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871-81.
79. Terai H, Shimahara M. Atrophic tongue associated with *Candida*. *J Oral Pathol Med* 2005;34:397-400.
80. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006;166:1975-9.
81. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441-8.
82. Van Asselt DZ, Blom HJ, Zuiderent R, Wevers RA, Jakobs C, Van den Broek WJ. Clinical significance of low cobalamin levels in older hospital patients. *Neth J Med* 2000;57:41-9.
83. Vogel T, Federici L, Kaltenbach G, Berthel M, Andrès E. Carence en vitamine B12 par maldigestion ou non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses: évaluation comparative des caractéristiques cliniques et paracliniques en fonction de l'âge. *Rev Med Interne* 2008;29(Suppl 1):S70-1.
84. Watine J, Berteau P, Hacini J. Diagnostiquer ou exclure une carence en vitamine B12. *Ann Biol Clin* 2002;60:238-40.
85. Wile DJ. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:156-61.
86. Wolters M, Strohle A, Hahn A. Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. *Prev Med* 2004;39:1256-66.
87. Zegarelli DJ. Burning mouth: an analysis of 57 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;58:34-8.
88. Zittoun J. Découverte de la vitamine B12. *Rev Prat* 2000;50:473-5.
89. Zittoun J. Manifestations hématologiques des anomalies congénitales des folates et des cobalamines. *Rev Fr Lab* 1998;303:45-8.
90. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Semin Hematol* 1999;36:35-46.