

Thèse

2011

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Manifestations stomatologiques de la carence en vitamine B12 :
présentation de 13 cas

Loup, Carmen-Angelica

How to cite

LOUP, Carmen-Angelica. Manifestations stomatologiques de la carence en vitamine B12 : présentation de 13 cas. Doctoral Thesis, 2011. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:18064

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:18064>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:18064](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:18064)



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE
Section de médecine dentaire

Service de Stomatologie,
Chirurgie Orale et Radiologie
Dento-Maxillo-Faciale

Thèse préparée sous la direction du Professeur hon. Jacky Samson
et du Dr Tommaso Lombardi, PD

Manifestations stomatologiques de la carence en vitamine B12

Présentation de 13 cas

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de
Docteur en Médecine dentaire
par

Angelica LOUP

de

Putna (Roumanie)

Thèse n° 703

Genève

2011

*''Eu nu strivesc corola de minuni a lumii
și nu ucid
cu mintea tainele, ce le-ntâlnesc
în calea mea
în flori, în ochi, pe buze ori morminte.
Lumina altora
sugrumă vrăja nepătrunsului ascuns
în adâncimi de întuneric,
dar eu,
eu cu lumina mea sporesc a lumii taină
și-ntocmai cum cu razele ei albe luna
nu micșorează, ci tremurătoare
mărește și mai tare taina nopții,
așa îmbogățesc și eu întunecata zare
cu largi fiori de sfânt mister
și tot ce-i neînțeles
se schimbă-n neînțelesuri și mai mari
sub ochii mei
căci eu iubesc
și flori și ochi și buze și morminte. ''*

Lucian Blaga

Remerciements

Mes remerciements vont au Professeur Jacky Samson qui m'a accordé sa confiance et m'a permis de mener à bien ce travail.

Ma gratitude va aussi à mon mari, Pierre-Jean Loup, pour sa compréhension, ses conseils et son aide précieuse.

Un grande merci aussi à Elena Duvernay pour ses conseils et pour l'aide informatique dont j'avais assurément besoin.

Table des matières

Résumé

Glossaire

1. Introduction

2. Physiopathologie de la carence en vitamine B12

2.1. Définitions de la carence en vitamine B12

2.2. Épidémiologie de la carence en vitamine B12

2.3. Besoins physiologiques en vitamine B12

2.4. Absorption de la vitamine B12

2.5. Etiologies de la carence en vitamine B12

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

2.5.2. Maladie de Biermer ou anémie pernicieuse

2.5.3. Malabsorption de la vitamine B12

2.5.4. Carence d'apport en vitamine B12

3. Manifestations biologiques et cliniques d'une carence en vitamine B12

3.1. Anomalies hématologiques

3.2. Manifestations neuropsychiatriques

3.3. Manifestations vasculaires

3.4. Manifestations stomatologiques

3.4.1. Glossite de Hunter

3.4.2. Stomatodynies

3.4.3. Manifestations précoces

3.5. Dépistage

4. Facteurs influençant la symptomatologie de la carence en vitamine B12

4.1 Age

4.2 Etiologie de la carence en vitamine B12

4.3 Grossesse et allaitement

5. Diagnostic et traitement de la carence en vitamine B12

6. Présentation de 13 cas

7. Discussion

- 7.1 Signes cliniques
- 7.2 Symptômes
- 7.3 Etiologie
- 7.4 Syndrome de non-dissociation
- 7.5 Examens
- 7.6 Biopsie
- 7.7 Candidose
- 7.8 Traitement

8. Conclusion

9. Bibliographie

Résumé

Classiquement, la carence en vitamine B12 s'accompagne d'une anémie mégaloblastique, de manifestations neuropsychiatriques et d'une glossite de Hunter. En réalité, les manifestations sont protéiformes et chaque manifestation 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 dizaine d'années, la physiopathologie de la carence en vitamine B12 est mieux comprise: 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 on sait maintenant effectuer un traitement per os.

La présentation de treize cas diagnostiqués à partir des manifestations stomatologiques confirme que la symptomatologie est souvent fruste et les lésions discrètes. Le médecin dentiste doit connaître les manifestations stomatologiques initiales de la carence en vitamine B12 afin de ne pas les banaliser.

Glossaire

AMN : amnionless

AP : anémie pernicieuse

BMI : body mass index (indice de masse corporelle)

CUB : cubuline

EGF : epidermal growth factor

FI : facteur intrinsèque

GR : globules rouges

HC : haptocorrine

HUG : hôpitaux universitaires de Genève

MCM : méthylmalonyl-CoA mutase

MG : mégaline

MS : méthionine synthétase

NASH : non alcoholic steato-hepatosis (stéatose hépatique non-alcoolique)

NDB₁₂PP : syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses

NGF : nerve growth factor

RAP : receptor-associated protein

SMD : Section de Médecine dentaire

T : en titre

TC : transcobalamine

TCb1R: récepteur protéinique de la transcobalamine

THF : tétrahydrofolate

TNF : tumor necrosis factor

UPA : unité paquets-années

VGM : volume globulaire moyen

VS : vitesse de sédimentation

1. Introduction

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).

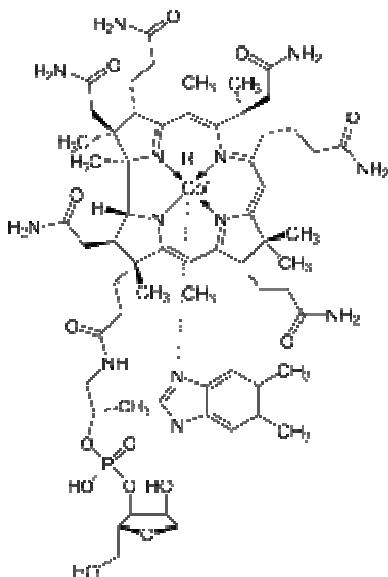


Fig. 1. Structure chimique de la vitamine B12.

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

2. Physiopathologie de la carence en vitamine B12

2.1. Définitions de la carence en vitamine B12

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

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

La 3^{ème} 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.

2.2. Epidémiologie de la carence en vitamine B12

Les études épidémiologiques donnent une prévalence de la carence en vitamine B12 d'environ 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.

2.3. 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 µg/j selon le régime alimentaire [6, 69,76]. Les besoins sont estimés entre 2 et 5 µg par jour. 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].

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

Tab. 1. Aliments ayant une teneur élevée en vitamine B12 (réf.: quelques sources disponibles sur internet).

2.4. 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 gastriques, en se liant à la vitamine B12, la protège du catabolisme bactérien iléal.

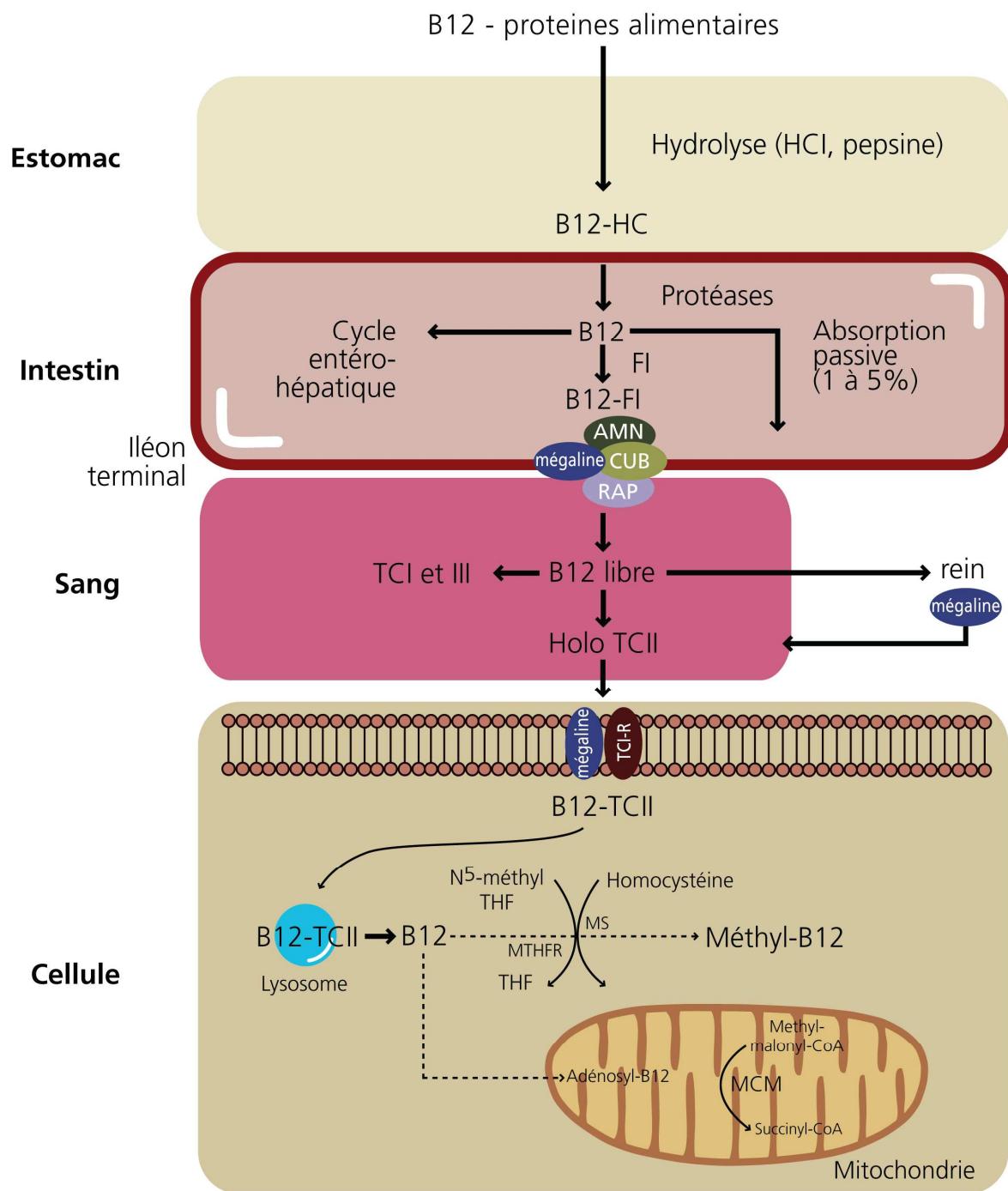


Fig. 2. Voies métaboliques de la vitamine B12, d'après Serraj et al. modifié [74].

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 à 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 permet d'envisager un traitement substitutif per os. Après endocytose, la vitamine B12, dissociée du FI, se lie surtout à la 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 permet 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 métaboliques cellulaires [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 cutanéo-muqueuses [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 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].

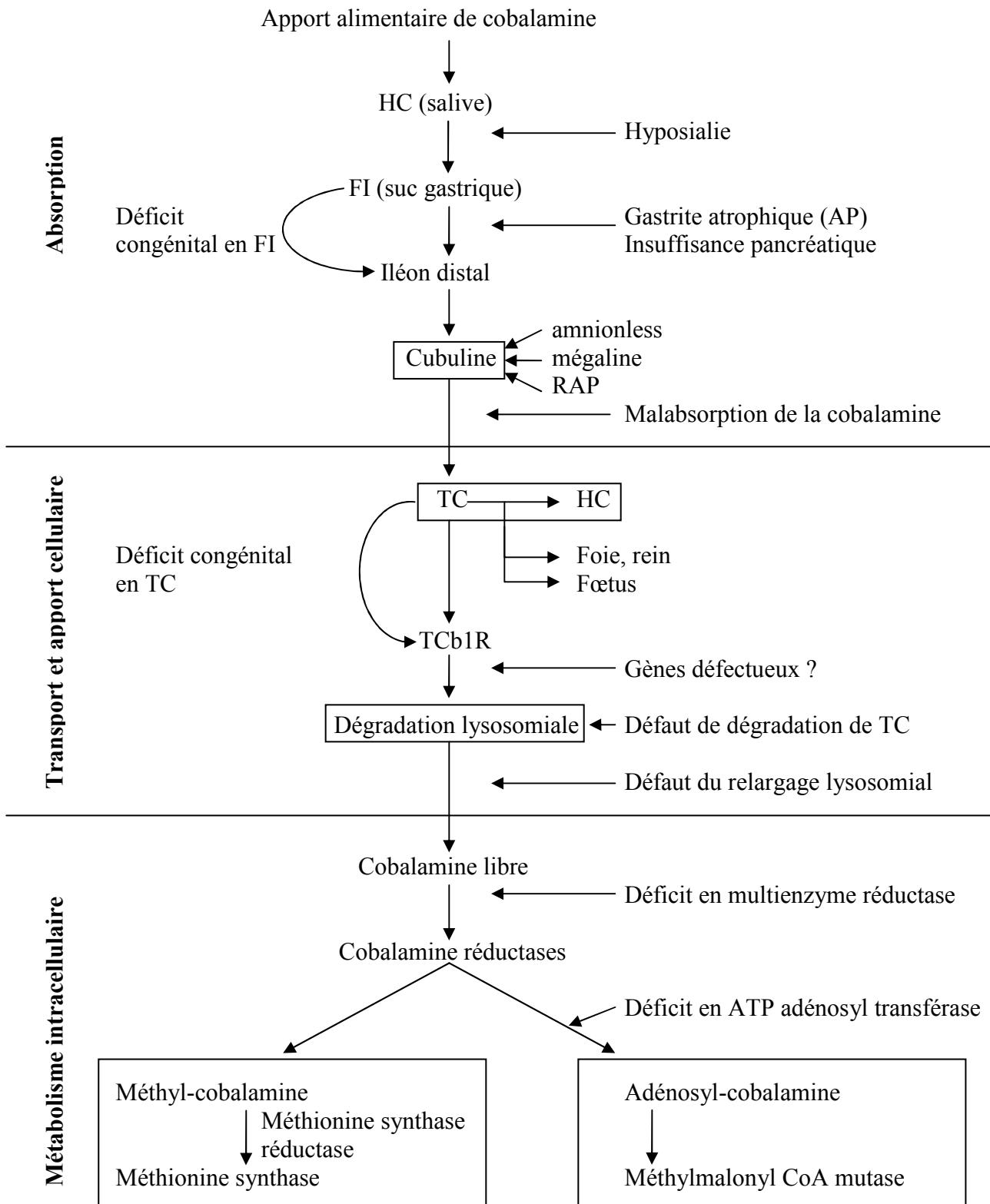


Fig. 3. Métabolisme de la vitamine B12, protéines impliquées dans son assimilation et défauts innés ou acquis de cette chaîne métabolique [66].

2.5. Etiologies de la carence en vitamine B12

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, méthotrexate, metformine...) et syndromes congénitaux.

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 mégaloblastique 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 mégaloblastique dans l'enfance. Le début de la maladie peut survenir quelques mois après la naissance ou après plusieurs années. Le traitement consiste en des injections de vitamine B12 mais la protéinurie persiste. Les autres manifestations de cette maladie comprennent 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 facteur intrinsèque. Le syndrome a été décrit pour la première fois en Finlande et en Norvège ; la prévalence est d'environ 1/200.000. L'anomalie causale est 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].

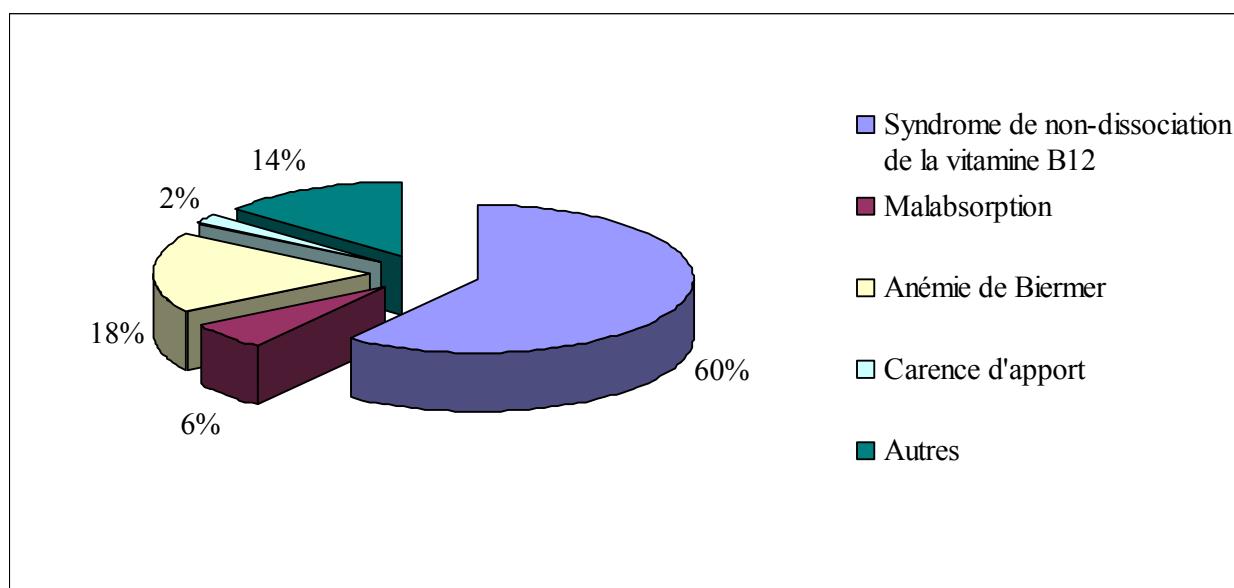


Fig. 4. Principales étiologies des carences en vitamine B12, d'après Andrès et al. modifié [2, 6, 12].

2.5.1. 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. 2).

Causes possibles	
Etiologie gastrique	<ul style="list-style-type: none"> · Gastrite atrophique · Infection à Helicobacter pylori · Gastrectomie · Bypass gastrique · Vagotomie
Insuffisance pancréatique	<ul style="list-style-type: none"> · Abus d'alcool · Mucoviscidose
Pullulation bactérienne	<ul style="list-style-type: none"> · Achlorhydrie · Sprues · Syndrome d'Ogilvie · Infection à VIH
Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> · Biguanides (metformine) · Anti-acides : anti-H₂, inhibiteurs de la pompe à protons
Conditions nécessaires pour le diagnostic	
<ul style="list-style-type: none"> · Taux sérique de la vitamine B12 diminué · Absence d'anticorps anti-FI · Apports suffisants (>2µg /j) 	

Tab. 2. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12, causes et diagnostic [12].

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 ;
- ...

2.5.2. 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] ;
- 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%) ;
 - un anticorps anti-cellules pariétales gastriques spécifiquement dirigé contre la pompe à protons $H^+ /K^+ ATP^{ase}$ (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.

2.5.3. 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 parentiel n'apparaît que pour une dose moyenne de 2 g/j 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].

2.5.4. 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].

3. 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. 3.

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 Hyposalie Candidose buccale
Vasculaires	Thrombose veineuse profonde	Athérosclérose
Autres		Hypofertilité Avortements spontanés

Tab. 3. Principales manifestations cliniques d'une carence en vitamine B12, modifié d'après Serraj et al. [74].

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].

3.1. Anomalies hématologiques

La carence en vitamine B12 est classiquement responsable d'une anémie mégaloblastique [28, 51] caractérisée par une anémie macrocytaire (VGM supérieur à $110 \mu\text{m}^3$), 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].

3.2. Manifestations neuropsychiatriques

Les manifestations neurologiques sont extrêmement polymorphes. Elles peuvent survenir de manière isolée, sans aucune perturbation de l'hémogramme [53], ou associé 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].

3.3. Manifestations vasculaires

La carence en vitamine B12 est une des causes d'hyperhomocystéinémie. Le taux sérique d'homocystéine totale est normalement inférieur à 13 µmol/L. Lors d'une carence en vitamine B12, le taux d'homocystéine est, en moyenne, de 20 à 30 µmol/L, ce qui représente une hyperhomocystéinémie modérée (par rapport à l'hyperhomocystéinémie sévère où le taux est supérieur à 80 µmol/L). 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 des vaisseaux. Elle agit également sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux et favorise l'initiation et la progression du processus d'athérothrombose. 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 récidives thrombotiques [17]. La supplémentation en cobalamine a été comparée au placebo dans huit essais cliniques menés auprès de 24000 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.

3.4. 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.

3.4.1. 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 œdématiées et papuleuses, peuvent s'ulcérer. Histologiquement, on observe une atrophie modérée de l'épithélium, un infiltrat lymphoplasmocytaire sous-épithérial 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 précoce étaient méconnus. Dans la majorité des cas publiés, la glossite atrophique d'origine carentielle 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.

3.4.2. 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 inexpliquées...) 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].

3.4.3. 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 plages 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 et 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-épithelial 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 aphtoïdes, à fond blanchâtre, de quelques millimètres de diamètre, peuvent aussi être 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].

3.5. 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 de commencer 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 inexpliquée. Le diagnostic est alors posé, en fonction du dosage vitaminique et éventuellement d'un test de Schilling.

4. Facteurs influençant la symptomatologie de la carence en vitamine B12

4.1. 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 (Tab. 3). Sur le plan clinique, le nouveau-né peut présenter une hypoplasie médullaire touchant seulement la lignée érythroblastique. Les granulocytes peuvent être augmentés de taille avec, souvent, la présence de métamyélocytes géants très évocateurs. Le tableau de pseudo-microangiopathie thrombotique peut simuler un véritable syndrome hémolytique et urémique [89, 74].

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 le plan clinique, la symptomatologie est similaire au sujet jeune, mais son installation est souvent 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.

4.2. 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].

4.3. 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 prématurités et d'anomalies du développement fœtal, avec notamment des atteintes neurologiques [2, 74].

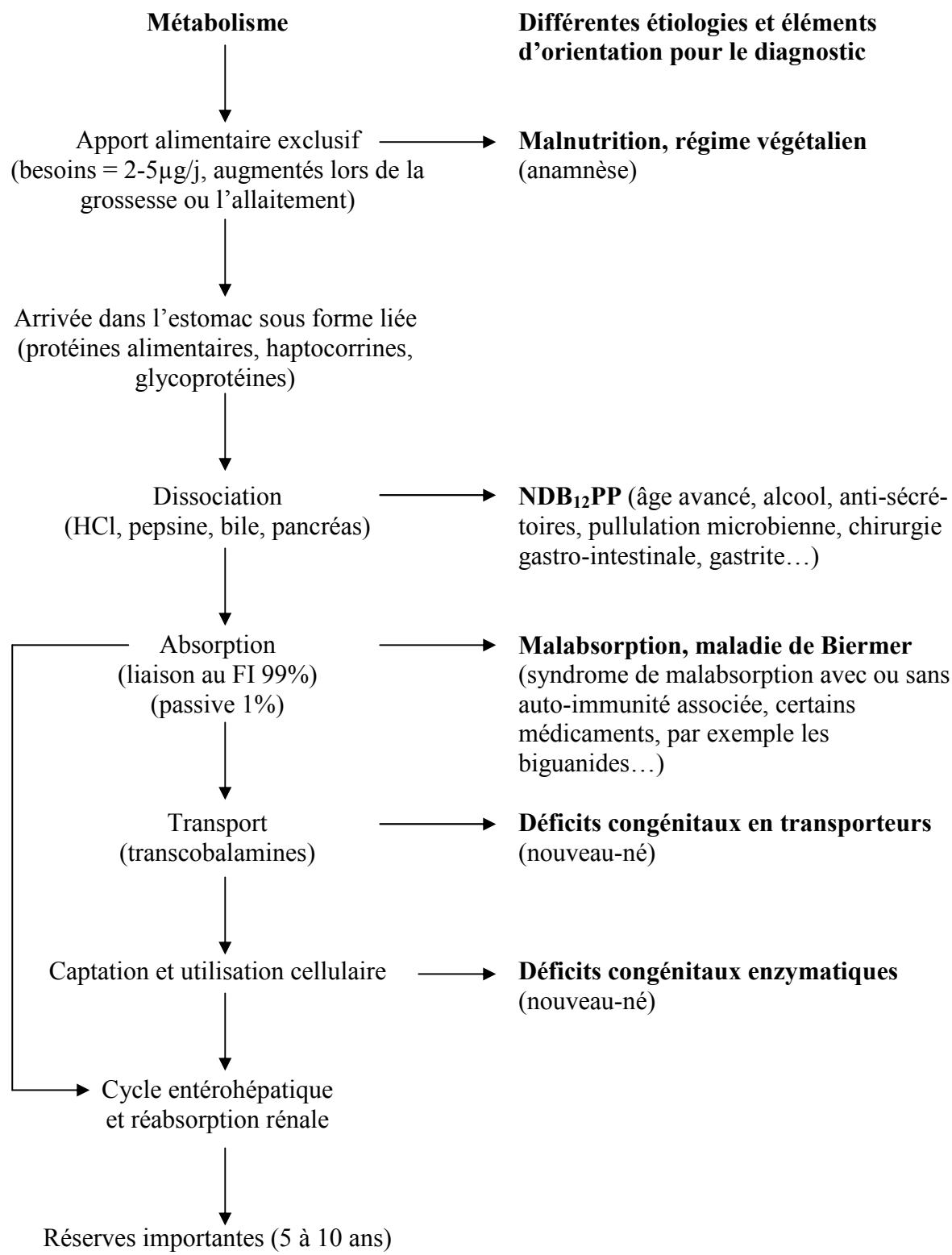


Fig. 5. Différentes étiologies de la carence en vitamine B12 et éléments d'orientation pour la recherche d'une étiologie, d'après Serraj et al. [74].

5. 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 intra-mitochondrial. 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 $\mu\text{mol/L}$, et celui de l'homocystéine inférieur à 13 $\mu\text{mol/L}$. 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 pg/mL, le diagnostic d'hypovitaminose B12 est très probable (spécificité de 95%) ;
2. si le taux est supérieur à 300 pg/mL, 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 est possible.

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 parentérale (intramusculaire). 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 μg /semaine pendant un mois, puis 1000 μg /mois. Le traitement est poursuivi indéfiniment à raison d'une injection intra-musculaire mensuelle de 1000 μg , en particulier dans la maladie de Biermer. Dans les pays anglo-saxons, les posologies varient de 100 à 1000 μg /mois [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 parentérale 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 mg/j, et l'autre par voie intramusculaire (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 intramusculaire 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 d'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 µg/j, 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].

6. Présentation de 13 cas

Cas n° 1

Madame UM, née en 1959 (44 ans), est venue consulter, sur les conseils de son médecin traitant, pour des brûlures de la muqueuse buccale. Elles sont discrètes mais continues, présentes toute la journée, exacerbées par l'alimentation. Les différents traitements (Mycostatine® et Valtrex®) n'ont apporté aucune amélioration. L'examen endo-buccal montrait deux lésions discrètes. Sur la face interne de la lèvre inférieure, près de la demi-muqueuse, dans la région médiane, on observait deux reliefs qui correspondaient à l'espace existant entre les incisives supérieures et les incisives inférieures lorsque la mandibule est en position de repos. Ces deux reliefs étaient secondaires à un tic de succion-aspiration nocturne (Fig. 6).



Fig. 6. Reliefs sur la lèvre inférieure secondaires à un tic de succion-aspiration nocturne.

La deuxième lésion était constituée par un érythème intéressant la moitié droite de la pointe de la langue. La pauvreté du tableau clinique et le comportement de la patiente (patiente un peu agitée avec un tic de succion-aspiration nocturne) ont fait initialement suspecter des paresthésies buccales médicalement inexplicées, jadis dites psychogènes. Toutefois, le caractère des douleurs ne correspondait pas à celles des paresthésies buccales médicalement inexplicées : les brûlures étaient présentes toute la journée et elles étaient exacerbées par l'alimentation. Les reliefs sur la muqueuse labiale inférieure existaient depuis un mois et la patiente signalait que, depuis un mois aussi, elle ressentait une tension psychique inhabituelle avec trouble de l'humeur, sans en trouver la raison. Ce tableau a fait évoquer une carence en vitamine B12.

Un bilan biologique sommaire a été demandé. Il a révélé une anémie mégaloblastique (GR : 3,2 T/L ; VGM : 112,1 fl) avec un déficit en vitamine B12 (84 pmol /L). La patiente a donc été ré-adressée à son médecin traitant pour des examens complémentaires et traitement. Ces investigations ont montré la présence d'anticorps anti-cellules pariétales augmentés (320 ; n<10) et d'anticorps anti-FI. La gastroscopie a révélé une modification de la muqueuse caractéristique d'une gastrite chronique atrophique de type auto-immun, diagnostic qui a été confirmé par la biopsie. La patiente a été traitée par injection intramusculaire de vitamine B12 et, dix jours plus tard, l'érythème lingual, les brûlures et les reliefs labiaux avaient disparu.

Cas n° 2

Madame MD, née en 1952 (51 ans), est venue consulter pour des brûlures buccales. Cette patiente présentait une obésité morbide traitée 3 ans auparavant par un bypass gastrique. Les brûlures buccales, présentes depuis 6 mois, étaient accompagnées d'une perlèche bilatérale avec un discret érythème de la demi-muqueuse labiale inférieure (Fig. 7), d'une langue en partie dépapillée (Fig. 8), d'un érythème de la muqueuse labiale inférieure (Fig. 9), de troubles de la sensibilité de la joue gauche et d'une hyposialie.



Fig. 7. Perlèche bilatérale avec érythème de la demi-muqueuse labiale inférieure.



Fig. 8. Dépapillation partielle du dos de la langue : il ne persiste que la base d'implantation des papilles filiformes.



Fig. 9. Erythème de la muqueuse labiale inférieure.

Ce tableau clinique a fait évoquer une candidose buccale favorisée par l'hyposialie, probablement secondaire à la prise de benzodiazépines. Le traitement antifongique (kétoconazole, puis fluconazole) a entraîné une légère régression de la symptomatologie (brûlures et érythème), mais la perlèche est restée inchangée. Cette symptomatologie, atypique pour une candidose buccale, et l'absence d'évolution franche après le traitement antifongique initial, ont fait suspecter une autre étiologie : une carence en vitamine B12 induite par le bypass a alors été évoquée, bien que l'intervention ait été réalisée seulement 3 ans auparavant. Le bilan biologique a révélé une carence en vitamine B12 (111 pmol/L).

La poursuite du traitement antifongique, avec l'association bicarbonate de sodium et miconazole gel, a amené une nette amélioration des lésions buccales. La patiente a été adressée à son médecin interniste pour le traitement de sa carence en vitamine B12 et il a été demandé à la patiente de poursuivre les bains de bouche au bicarbonate de sodium afin de limiter les récidives de la candidose buccale, même s'il était probable que l'hyposialie allait régresser avec le traitement de la carence en vitamine B12.

Cas n° 3

Monsieur PB, né en 1946 (59 ans), a été adressé par son médecin-dentiste pour une stomatite. L'examen endo-buccal montrait deux signes discrets: une dépapillation marginale du dos de la langue (Fig. 10) et des plages érythémateuses, sans limites nettes, intéressant les lèvres (Fig. 11) et les joues.

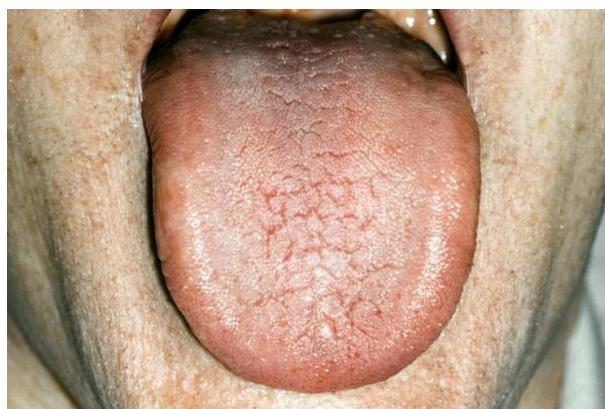


Fig. 10. Dépapillation marginale et symétrique du dos de la langue mais on devine encore la base d'implantation des papilles filiformes; sur la partie médiane du dos de la langue, les papilles filiformes ont un aspect quasi normal.



Fig. 11. Plage érythémateuse, sans limites nettes, sur la muqueuse labiale inférieure.

Ce tableau clinique fait évoquer une atrophie muqueuse secondaire à un déficit en fer, en vitamine B12 ou en folates. Il n'avait pas de manifestations neuropsychiatriques. Les examens de laboratoire ont révélé une anémie mégaloblastique (GR: 3,03 T/L) avec une carence en vitamine B12 (75 pmol/L). Il a été conseillé au patient de consulter son médecin traitant pour réaliser des investigations complémentaires et rechercher l'étiologie de ce déficit.

L'immunologie a montré la présence d'anticorps anti-cellules pariétales (80 ; n<10) et l'absence d'anticorps anti-FI.

Cas n° 4

Monsieur GJ, né en 1922 (70 ans), a été adressé par son médecin-dentiste pour des douleurs linguales apparues deux mois auparavant. L'anamnèse a révélé une gastrectomie subtotale 3 ans plus tôt, pour un adénocarcinome sous-cardial postérieur. Les douleurs étaient en rapport avec une plage érythémateuse, discrètement érosive, siégeant sur la face ventrale gauche de la langue (Fig. 12).

A l'examen clinique, il existait une discrète dépapillation du dos de la langue avec des plages érythémateuses, fugaces et douloureuses. On notait également la présence d'un érythème peu marqué, non homogène, sans limites nettes, occupant la partie centrale de la lèvre inférieure (Fig. 13) et de la face interne de la joue gauche.



Fig. 12. Plage érythémateuse, légèrement érosive sur la face ventrale gauche de la pointe de la langue.



Fig. 13. Plage érythémateuse, non homogène, sans limites nettes, occupant la partie centrale haute de la face muqueuse de la lèvre inférieure.

Ces manifestations, variables dans le temps, ont fait suspecter une stomatite, secondaire à une carence en vitamine B12. Une biopsie a été réalisée sur la face ventrale de la langue. L'examen histopathologique a montré un épithélium malpighien stratifié assez plat, avec des papilles épithéliales courtes et une couche de cellules basales épaisse. Dans le chorion, il y avait un infiltrat lymphoplasmocytaire relativement dense mais discontinu, associé à quelques polynucléaires éosinophiles et quelques mastocytes. Cet aspect était compatible avec une carence en vitamine B12.

Le patient a été adressé à son médecin traitant pour des investigations complémentaires et un traitement substitutif.

Cas n° 5

Madame M-LK, née en 1916 (87 ans), a été adressée par son médecin traitant pour des ulcérations buccales douloureuses, évoluant depuis un mois.

A l'examen clinique, on observait des ulcérations superficielles, punctiformes, sur le plancher buccal antérieur gauche, le voile du palais, le frein de la langue et le trigone rétro-molaire droit. Ces ulcérations aphtoïdes faisaient évoquer, entre autres, une carence en fer, en vitamine B12 ou en folates. Le bilan sanguin réalisé a montré qu'il existait effectivement un déficit en vitamine B12 (152 pmol/L) et en magnésium.

Lors de l'examen de contrôle effectué trois semaines plus tard, de nouvelles lésions étaient apparues sur la langue (Fig. 14 et 15) et le plancher buccal. En prenant contact avec l'infirmière de la maison de retraite, il s'est avéré que le médecin traitant n'avait pas été informé des résultats du bilan sanguin effectué. En conséquence, aucune investigation n'avait été entreprise pour trouver l'étiologie de la carence en vitamine B12 et aucun traitement substitutif prescrit.



Fig. 14. Ulcérations aphtoïdes sur la pointe et le dos de la langue, mesurant de 1 à 5 mm de diamètre.



Fig. 15. Ulcérations aphtoïdes sur la face ventrale de la pointe de la langue et sur le voile du palais.

Après la deuxième consultation, un traitement a été entrepris : 1 injection intramusculaire par mois de vitamine B12, 1 cp/j de Neobron® (complexe multivitaminé) et du magnésium en comprimés. La prise de magnésium a entraîné des diarrhées. La patiente a été suivie par une diététicienne car, en raison d'une digestion extrêmement difficile, elle effectuait une sélection alimentaire excessive. Les investigations pour rechercher l'étiologie de la carence en vitamine B12 n'ont jamais été réalisées.

Une évolution favorable des ulcérations buccales a été obtenue après la première injection de vitamine B12. Une nouvelle consultation a eu lieu 2 mois plus tard pour l'apparition de nouvelles ulcérations sur la muqueuse buccale. L'examen endo-buccal montrait un érythème diffus, une langue dépapillée et de nombreuses petites ulcérations sur les lèvres, la langue et les piliers du voile du palais. Le prélèvement fongique a confirmé la présence de *Candida albicans*. La prescription de miconazole gel (application sur la muqueuse buccale et sur l'intrados de la prothèse dentaire amovible supérieure) pendant 1 semaine a entraîné la régression complète des lésions.

Cas n° 6

Madame CP, née en 1941 (62 ans), a été adressée par son médecin traitant pour une stomatite évoluant depuis un mois. Elle se plaignait de brûlures lors de l'alimentation, surtout sur la langue. Elle avait noté la présence d'un érythème sur la pointe (Fig. 16) et le frein de la langue (Fig. 18) et sur la lèvre inférieure. Le médecin traitant avait prescrit du Betnesol® et du Pyralvex® en bains de bouche, 3 fois/j.



Fig. 16. Discret érythème sur la face dorsale de la pointe de la langue.



Fig. 17. Discret érythème sur la face ventrale de la langue.



Fig. 18. Discret érythème sur le frein lingual.

Ces manifestations ont fait suspecter une carence en vitamine B12. Le diagnostic a été confirmé par les examens sanguins (GR: 3,17 T/L ; vitamine B12: 63 pmol/L). La patiente a été adressée à son médecin traitant pour investigation d'une anémie mégaloblastique sur carence en vitamine B12. Les résultats des investigations et l'évolution des manifestations n'ont pas fait l'objet d'un rapport.

Six ans plus tard, la patiente est revenue consulter pour une diminution de la sécrétion salivaire évoluant depuis un an. La carence en vitamine B12 était due à un déficit en FI ; la gastroscopie n'avait pas révélé d'atrophie de la muqueuse gastrique et il n'y avait pas

d'anticorps anti-cellules pariétales. La carence en vitamine B12 était substituée par une injection mensuelle. A l'examen endo-buccal, on observait effectivement une hyposialie. Comme cette dernière n'était pas accompagnée d'une diminution importante de la sécrétion lacrymale imposant l'utilisation de larmes artificielles, il était donc peu probable que l'hyposialie soit due à un syndrome de Sjögren. Néanmoins, une biopsie des glandes salivaires accessoires labiales a été réalisée. A l'examen histopathologique, on observait un discret infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire mais il n'y avait pas de véritables signes en faveur d'un syndrome de Sjögren ; l'infiltrat lymphoplasmocytaire était donc probablement en rapport avec la carence en vitamine B12.

Comme la patiente se plaignait également d'une digestion difficile, on pouvait suspecter une éventuelle diminution de la sécrétion exocrine du pancréas. C'est la raison pour laquelle elle a été orientée pour faire des investigations en ce sens. Une gastroscopie avec biopsie de la muqueuse gastrique a également été recommandée. Les résultats des investigations n'ont pas été transmis.

Cas n° 7

Madame M-CV, née en 1945 (61 ans), a été adressée par son oto-rhino-laryngologue pour des « aphtes » évoluant depuis quelques mois. Elle présentait une discopathie sévère L5 - S1, une hypothyroïdie discrète et un état anxioléptique traité. Dans les antécédents chirurgicaux, on notait une appendicectomie, une hernie discale, un status post-endoscopie interventionnelle submandibulaire et parotidienne droites. La patiente avait présenté trois mois auparavant une tuméfaction de la glande parotide droite compatible avec un épisode infectieux, traité par antibiotiques et anti-inflammatoires. Puis, elle a développé une candidose bucco-pharyngée qui a nécessité un traitement antifongique de deux semaines, dont 7 jours d'Oméazole Mépha® (40 mg/j) et de la cortisone. L'évolution a été d'abord favorable, mais les symptômes buccaux ont récidivé, avec sensation de brûlures, surtout sur la langue et les lèvres, accompagnées par une halitose et des aphtes.

Lors de l'examen stomatologique, on notait l'existence d'un discret relief labial inférieur secondaire à un tic de succion-aspiration nocturne faisant évoquer le développement d'une double lèvre ; il n'y avait aucune ulcération mais la muqueuse labiale inférieure et jugale paraissait atrophique avec, par endroits, une discrète kératose de surface. Cet aspect faisait suspecter un lichen plan buccal atrophique ou un état post-lichénien atypique. Il a été demandé à la patiente de revenir lors de la prochaine poussée d'aphtes. Deux semaines plus tard, on a pu constater qu'il s'agissait en réalité d'érosions siégeant au centre d'une plage érythémateuse. Ces érosions, sans doute favorisées par l'atrophie de la muqueuse buccale, semblaient secondaires au tic de succion-aspiration nocturne.

Il a été demandé à la patiente de réaliser une numération formule sanguine avec dosage plasmatique du fer, de la ferritine, de la vitamine B12 et des folates. Ce bilan a montré qu'il existait un déficit en vitamine B12 (98 pmol/L). Une oeso-gastro-duodénoscopie a été réalisée : l'examen histopathologique a montré l'existence d'une gastrique chronique de type auto-immun, compatible avec une maladie de Biermer. Un traitement substitutif (injections intramusculaires de vitamine B12) a été instauré.



Fig. 19. Discret relief et érosions sur la lèvre inférieure, secondaires à un tic de succion-aspiration nocturne.



Fig. 20. Erosions de la muqueuse jugale.

Lors de l'examen de contrôle effectué trois mois plus tard, la symptomatologie buccale avait totalement régressé mais la double lèvre inférieure secondaire au tic de succion-aspiration persistait et la muqueuse jugale, discrètement pigmentée, semblait toujours atrophique. Une biopsie de la muqueuse jugale a été réalisée afin d'exclure un lichen plan buccal atrophique ou un état post-lichénien. L'examen histopathologique a montré qu'il n'existait aucun élément en faveur d'un lichen plan. Le chorion était le siège d'un infiltrat lymphocytaire clairsemé ; cet aspect pouvait être compatible avec la maladie de Biermer.

Cas n° 8

Madame FE, née en 1946 (63 ans), a été adressée par le Service de Gastro-entérologie et d'Hépatologie des Hôpitaux universitaires de Genève pour des ulcérations et des plages érythémateuses sur le dos de la langue. La patiente avait été hospitalisée en urgence pour une péritonite bactérienne spontanée. Dans les antécédents, on notait une maladie de Henoch-Schoenlein avec purpura des membres inférieurs, une insuffisance rénale aiguë, un diabète cortico-induit insulinodépendant, une hypertension artérielle et une cirrhose Child B sur NASH (hépato-stéatose non-alcoolique) probablement liée à l'obésité. La patiente présentait une obésité morbide (BMI à 46) traité par bypass gastrique 8 ans auparavant ; la perte pondérale avait été importante mais il persistait un surpoids. C'était une ancienne fumeuse qui avait consommé 3 paquets de cigarettes par jour pendant 35 ans (105 UPA) ; le tabagisme était stoppé depuis 10 ans.

A l'examen, on notait une langue totalement dépapillée, avec une muqueuse atrophique, érythémateuse, parsemée d'érosions et d'ulcérations dans sa moitié antérieure (Fig. 21).

Une biopsie a été réalisée à l'extrémité médiane de l'ulcération principale. L'examen histopathologique a montré une érosion recouverte par un enduit fibrino-leucocytaire épais, reposant sur un socle fibreux. Le chorion était le siège d'un infiltrat inflammatoire constitué principalement de polynucléaires et distribué autour de multiples capillaires dilatés. On notait aussi la présence d'une fibrose élastique et collagène (Fig. 22 et 23). Bien que peu spécifique, cet aspect histologique était compatible avec un déficit en vitamine B12.



Fig. 21. Face dorsale de la langue totalement dépapillée, avec des plages érosives ou ulcérées sur sa moitié antérieure.

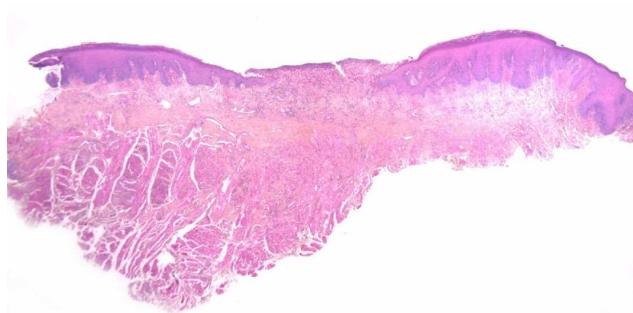


Fig. 22. Erosion recouverte par un enduit fibrino-leucocytaire.

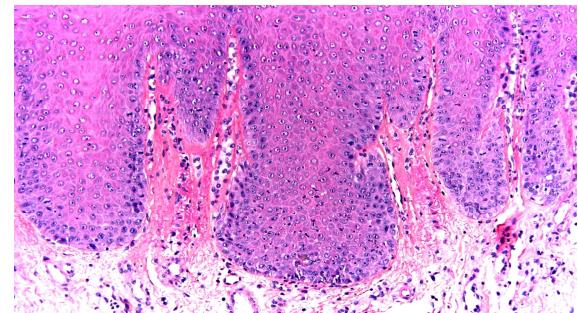


Fig. 23. Infiltrat inflammatoire constitué de polynucléaires. Fibrose élastique et collagène.

Les analyses sanguines montraient une anémie normocytaire, normochrome, arégénérative, (GR: 3,17 T/L) avec une carence en vitamine B12 (106 pmol/L). L'origine de cette anémie était multifactorielle dans un contexte inflammatoire, d'insuffisance rénale chronique et de splénomégalie.

Cas n° 9

Madame RD, née en 1944 (49 ans), a été adressée par un oto-rhino-laryngologue pour des lésions buccales douloureuses persistantes depuis deux mois. La patiente était atteinte d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke développée dans le cadre d'un éthylisme chronique et elle avait subi une dizaine d'années auparavant une gastrectomie subtotale pour le traitement d'ulcères.

A l'examen endo-buccal, on notait un érythème diffus avec des plages érosives douloureuses touchant la région centrale des joues, la lèvre inférieure, le plancher buccal antérieur et la face ventrale de la langue ; la face dorsale de la langue avait un aspect normal. Ces manifestations survenant dans le cadre d'un éthylisme chronique et après une gastrectomie ont fait suspecter une carence en vitamine B12.



Fig. 24 et 25. Alternance de plages érythémateuses et rose pâle sur la face ventrale de langue et le plancher buccal antérieur (Fig. 24) et la face interne des joues (Fig. 25).

L'examen histopathologique de la biopsie réalisée sur de la muqueuse labiale, plaideait également en faveur de ce diagnostic. Le prélèvement était revêtu par un épithélium malpighien comportant en surface une mince couche de parakératose. L'épithélium était dans l'ensemble atrophié, par endroits très aminci, avec des crêtes très courtes, parfois en dents de scie. L'assise basale était active, avec d'assez nombreuses mitoses. Le chorion était le siège d'un infiltrat inflammatoire clairsemé, constitué presque uniquement de lymphocytes, disposés en bandes sous la lame basale, n'envahissant pas l'épithélium sus-jacent. Le diagnostic a été confirmé par le dosage de la vitamine B12 et des folates. Le traitement de ce déficit a entraîné une évolution rapidement favorable. (Les données exactes ne sont plus disponibles en raison de l'ancienneté de ce cas).

Cas n° 10

Madame EW, née en 1960 (49 ans), a été adressée par son médecin traitant pour une glossite. Cette patiente, fumeuse, traitée 15 ans auparavant pour une hépatite B, a présenté, un an plus tôt, un premier épisode de glossite avec une langue dépapillée. Le bilan sanguin avait alors mis en évidence une carence en vitamine B12 traitée par des injections intra-musculaires. Après une période de plusieurs mois sans symptômes, la gêne buccale était réapparue, localisée sur la face interne des joues et, dans une moindre mesure, sur la langue.

Le prélèvement mycologique a confirmé la présence de *Candida albicans*. La patiente a été traitée avec du fluconazole (50 mg/j pendant une semaine), puis, en raison de la réapparition des symptômes, pendant trois semaines. Cinq mois plus tard, la patiente consultait de nouveau car les symptômes étaient réapparus. Face à cette récidive, le médecin traitant a adressé la patiente en consultation.

L'examen clinique endo-buccal montrait une large plage discrètement érythémateuse, médiolinguale, occupant la moitié de la langue mobile en longueur et en largeur (Fig. 26). Sur cette plage, les papilles filiformes avaient presque disparu. Il existait deux autres plages érythémateuses : la première médiopalatine (Fig. 27) et la seconde médiolabiale inférieure, située en arrière de la limite muqueuse/demi-muqueuse (Fig. 28). Ces lésions s'accompagnaient d'une muqueuse nasale érythémateuse et atrophique dans la région des orifices narinaires, recouverte de quelques squames (Fig. 29). Les lésions buccales étaient responsables d'une sensibilité douloureuse qui a régressé avec le traitement antifongique.



Fig. 26. Plage érythémateuse médiolinguale avec disparition des papilles filiformes.



Fig. 27. Plage érythémateuse médiopalatine.



Fig. 28. Plage érythémateuse médiolabiale inférieure, en arrière de la limite muqueuse /demi-muqueuse



Fig. 29. Muqueuse nasale érythémateuse et atrophique, recouverte de quelques squames.

Ce tableau clinique, associant une glossite losangique médiane et à une ouranite en décalque, faisait évoquer une candidose buccale en foyers. L'efficacité du traitement antifongique semblait confirmer ce diagnostic mais, en l'absence de facteurs favorisants, il était difficile d'expliquer les récidives. La dépapillation de la langue et l'érythème labial, apparemment associés à une atrophie, pouvaient également représenter des modifications secondaires à une carence en vitamine B12. Dans le cadre d'une candidose buccale isolée, l'érythème labial aurait été secondaire à un tic de succion-aspiration nocturne. Toutefois, on ne pouvait pas écarter la possibilité d'une association entre une candidose buccale et une carence en vitamine B12.

La patiente a été adressée à son médecin traitant pour s'assurer que la carence en vitamine B12 est correctement compensée ; il existait bien une carence en vitamine B12 (111 pmol/L) malgré le traitement substitutif. D'autre part, il lui a été conseillé de réaliser chaque jour des bains de bouche au bicarbonate de sodium pour éviter les récidives de la candidose. Si les lésions buccales devaient récidiver, il a été demandé à la patiente de revenir en consultation pour une éventuelle biopsie.

Cas n° 11

Madame MJ, née en 1947 (62 ans), est venue consulter sur les conseils de son médecin dentiste pour différentes plaintes: impression de bouche sèche et de gonflement de la langue, aliments qui lui paraissaient plus acides. L'impression de bouche sèche existait depuis plusieurs années, mais la patiente décrivait une augmentation de la sécheresse buccale depuis trois mois. Ceci l'avait d'abord poussée à consulter un oto-rhino-laryngologue qui avait prescrit un spray pour humidifier la cavité bucco-pharyngée. Par ailleurs, la patiente prenait des béta-bloquants depuis 2 à 3 ans pour une arythmie cardiaque.

L'examen endo-buccal montrait deux signes discrets : une dépapillation marginale du dos de la langue (Fig. 30) et des plages érythémateuses sans limites nettes intéressant la muqueuse de la face interne de la lèvre inférieure (Fig. 31).



Fig. 30. Discrète dépapillation marginale du dos de la langue



Fig. 31. Érythème sans limites nettes sur la muqueuse labiale inférieure.

Face à ces plaintes peu spécifiques, un bilan biologique sommaire a été réalisé. Il a montré une importante carence en vitamine B12 (91 pmol/L). La patiente a été adressée à son médecin traitant afin de corriger la carence en vitamine B12 et pour en rechercher l'étiologie. Il lui avait été demandé de revenir consulter si la symptomatologie buccale n'évoluait pas favorablement après correction de la carence.

Cas n° 12

Madame RD, née en 1956 (54 ans), était atteinte d'une obésité morbide et avait subi cinq interventions de chirurgie bariatrique (anneaux gastriques, puis bypass). Elle a été examinée pour la première fois en octobre 1996 dans le cadre d'un bilan pré-opératoire pour un carcinome épidermoïde de la langue. Après exérèse du carcinome épidermoïde dans le Service de Chirurgie cervico-faciale de l'Hôpital cantonal de Genève, la patiente a été suivie dans la Division de Stomatologie et Chirurgie orale car le carcinome épidermoïde s'était développé sur un état post-lichénien. En 10 ans, la patiente a développé plusieurs foyers de transformation maligne intéressant la face dorsale ou la face ventrale de la langue qui ont été excisés sous anesthésie locale.

A partir de la fin 2005, on observait régulièrement des érosions douloureuses sur la langue lors des examens de contrôle. Initialement, elles ont été mises en rapport avec l'atrophie de la muqueuse due à l'état post-lichénien, mais leur évolution chronique et récidivante a fait rechercher une autre étiologie. Ceci a permis de découvrir un déficit en vitamine B12 (106 pmol/L). L'évolution a été favorable après la compensation de la carence en vitamine B12, puis de nouvelles érosions sont apparues. Le bilan sanguin a montré un taux normal de vitamine B12 (258 pmol/L), la patiente bénéficiant toujours d'un traitement substitutif. Les plages érosives sont restées inchangées après plusieurs traitements antifongiques successifs avec miconazole gel, fluconazole, et ketoconazole. Rapidement les douleurs buccales sont devenues intolérables et, en absence de traitement curatif, on a dû avoir recours à des patches de morphine.



Fig. 32. Lésions érosives sur le plancher buccal antérieur.



Fig. 33. Lésions érosives sur le plancher buccal droit.

Cas n° 13

Mme LS, née en 1968 (41 ans), a été adressée par son médecin dentiste pour une consultation spécialisée. Elle présentait des aphtes depuis l'âge de 17 ans, mais ils étaient devenus plus fréquents, plus nombreux et semblaient toucher également l'oro-pharynx. Avant d'envisager le traitement de l'aphtose buccale, un bilan hématologique standard a été réalisé. Ce bilan a montré un déficit en vitamine B12 (125 pmol/L). Il a donc été conseillé à la patiente de consulter son médecin traitant afin d'investiguer et traiter le déficit en vitamine B12.

En l'absence de nouvelles, la patiente a été contactée. Des investigations complémentaires avaient été faites et un traitement par voie orale avait été instauré, mais pendant 3 mois seulement. Les lésions étaient moins fréquentes, mais elles continuaient à se survenir de façon plus espacée.



Fig. 34. Lésion aphtoïde sur la lèvre inférieure et les caroncules sublinguales.



Fig. 35. Lésion aphtoïde sur le plancher buccal antérieur droit.



Fig. 36. Lésion aphtoïde sur le pilier antérieur droit du voile du palais.



Fig. 37. Lésion aphtoïde de la commissure labiale droite.

Lors de la seconde consultation, il existait des lésions érosives sur la lèvre inférieure (Fig. 34) et le plancher buccal antérieur (Fig. 35). Le traitement substitutif en vitamine B12 effectué pendant 3 mois semblait donc insuffisant.

D'autres lésions apparues un mois plus tard sur le pilier antérieur droit du voile du palais (Fig. 36) et dans la région retro-commissurale droite (Fig. 37), confirmaient qu'il fallait envisager un traitement substitutif à long terme.

7. Discussion

Ces 13 cas de carence en vitamine B12 diagnostiqués dans le Service de Stomatologie et Chirurgie orale ont été référés par leur médecin dentiste traitant (cas n°3, 4, 11 et 13), par leur médecin traitant (cas n°1, 2, 5, 6, 8, 10 et 12), ou par un oto-rhino-laryngologue (cas n°7 et 9). Aucun patient ne présentait des signes cliniques généraux suffisamment marqués pour que le référent suspecte une carence en vitamine B12. Pourtant, dans tous les cas, la carence en vitamine B12 a été évoquée lors de la démarche diagnostique effectuée à partir des signes et des symptômes discrets mais bien présents intéressant la cavité buccale.

Signes cliniques (Tab.4)

Classiquement, dans le domaine stomatologique, la carence en vitamine B12 se manifeste par une atteinte linguale. On peut observer différents degrés de modification, allant de la dépapillation discrète jusqu'à la glossite de Hunter qui constitue l'évolution terminale. Une lésion atrophique linguale doit toujours faire rechercher une étiologie parentelle [21]. D'autres régions de la sphère buccale peuvent être atteintes comme le frein lingual (cas n°5 et 6), le voile du palais (cas n°5 et 13), la lèvre inférieure ou les faces internes des joues [67]. Dans les 13 cas présentés, les signes cliniques associés aux symptômes décrits par les patients eux-mêmes étaient les suivants: langue dépapillée (cas n°2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 et 12), érythème de la muqueuse labiale (cas n°1, 2, 3, 4, 6, 7 et 10) ou jugale (cas n° 1, 3, 4, 5 et 6), tic de succion-aspiration (cas n° 1, 7 et 10), trouble de la sensibilité jugale (cas n°2) et perlèche (cas n°2). La présence d'une perlèche a déjà été rapportée chez des patients carencés en vitamine B12 [32, 56]. Dans le cas n°1, la pauvreté du tableau clinique, l'évolution horaire des stomatodynies (brûlures) a fait écarter le diagnostic de paresthésies buccales médicalement inexpliquées.

Symptômes

Les manifestations buccales que l'on peut rencontrer lors d'une carence en vitamine B12 sont bien connues: sensation de brûlures ou de picotements de la muqueuse buccale, érosions buccales, glossite, stomatite, intolérance aux prothèses, xérostomie de la cavité buccale, perlèche, chéilité... [64]. Ces symptômes ne sont pas spécifiques d'une carence en vitamine B12: ils peuvent être observés dans de nombreuses pathologies, parentelles ou non [40, 49, 87].

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés dans les 13 cas rapportés sont des brûlures de la muqueuse buccale (cas n°1, 2, 4, 6, 7, 9 et 11), des érosions ou des ulcérations buccales (cas n° 5, 7, 8, 9 et 12), des lésions aphtoïdes (cas n°7 et 13), une impression de sécheresse buccale (cas n°2, 6 et 11), un gonflement de la langue et une dysgueusie (aliments paraissant plus acides) (cas n°11). Les symptômes sont d'une manière générale exacerbés par l'alimentation. L'apparition de la symptomatologie buccale précède fréquemment la première consultation de plusieurs mois (cas n° 5 et 6 : un mois ; cas n° 2 et 9 : deux mois ; cas n° 7, 8, 10 et 11 : quelques mois ; cas n°1: 1 an ; cas n° 2 : six mois et cas n° 13 : quelques années). Les lésions peuvent avoir un caractère cyclique (cas n° 7, 10 et 13). L'évolution cyclique a été rapportée par quelques auteurs [35, 59] ; les épisodes durant deux à trois semaines avec une à deux semaines de rémission [35].

Tab. 4. Données synoptiques des 13 cas rapportés.

Cas	Sexe	Age	Année du diagnostic	Manifestations cliniques	Taux de la vitamine B12	GR (T/L) (3.9-5.3)	VGM (fl) (82-98)	Etiologie
1. UM 1959	F	44	2003	Brûlures, érythème lingual, tic de succion - aspiration nocturne	84 pmol/L	3.21	112.1	Anémie de Biermer
2. MD 1952	F	51	2003	Dépapillation de la langue, érythème labial, brûlures, perlèche, hyposialie	111 pmol/L			Bypass
3. PB 1946	M	59	2005	Dépapillation linguale, érythème (lèvres, joues)	75 pmol/L	3.03	118	Anémie de Biermer
4. GJ 1922	M	70	1992	Douleurs, érythème et érosions (langue et lèvre)				Gastrectomie subtotale (cancer)
5. M-LK 1916	F	87	2003	Ulcérations buccales superficielles, dépapillation de la langue, candidose buccale	152 pmol/L	3.57	92.7	NDB ₁₂ PP
6. CP 1941	F	62	2003	Brûlures, dépapillation de la langue, érythème (langue, frein et lèvre), hyposialie	63 pmol/L	3.17	111	Anémie de Biermer
7. M-CV 1945	F	61	2006	Brûlures, érythème, érosions, kératose, tic de succion-aspiration	98 pmol/L			Anémie de Biermer
8. FE 1946	F	63	2010	Érosions (langue), dépapillation de la langue	106 pmol/L	3.17	94.3	Bypass
9. RDO 1944	F	49	1993	Douleurs, érosions (langue, joues, lèvre inférieure)				Gastrectomie subtotale (ulcères)
10. EW 1960	F	49	2009	Dépapillation de la langue, érythème labial, tic de succion-aspiration nocturne	111 pmol/L			NDB ₁₂ PP
11. MJ 1947	F	62	2009	Xérostomie, dysgueusie	91 pmol/L	4.25	90.6	NDB ₁₂ PP
12. RD 1956	F	49	2005	Dépapillation de la langue, érosions (langue)	106 pmol/L	4.09	94.1	Bypass
13. LS 1968	F	41	2009	Lésions aphtoïdes	125 pmol/L	4.70	82	NDB ₁₂ PP

Etiologie

Chez l'adulte, l'étiologie de la carence en vitamine B12 est représentée principalement par le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (NDB₁₂PP) et par la maladie de Biermer, plus rarement par une carence d'apport ou une malabsorption [4, 58, 63]. L'absence d'absorption de la vitamine B12 est l'une de ses conséquences. Chez l'adulte, la gastrectomie et la résection chirurgicale de l'intestin grêle terminal constitue une étiologie classique mais rare (5%) de la malabsorption de la vitamine B12 [23, 43, 57]. Dans les cas rapportés, on retrouve 4 patients avec une maladie de Biermer (cas n°1, 3, 6, 7) et 4 avec une NDB₁₂PP (cas n°5, 10, 11 et 13), 2 ayant une gastrectomie pour le traitement chirurgical d'un cancer et d'ulcères (cas n°4 et 9), 3 patientes ayant eu un bypass (cas n°2, 8 et 12).

Syndrome de non-dissociation

En 1990, Carmel et Dawson ont observé chez certains patients carencés en vitamine B12 une discordance entre le test de Schilling utilisant la vitamine B12 liée à des protéines alimentaires (test de Schilling modifié où la vitamine B12 radioactive est liée à des protéines provenant d'œuf de poulet ou de saumon) et un test utilisant la vitamine B12 à l'état libre (test Schilling standard utilisant de la vitamine B12 radioactive libre) [22]. En théorie, seule la réalisation de ces deux tests permet d'affirmer le diagnostic de NDB₁₂PP (le test de Schilling standard est normal et le test de Schilling modifié anormal). Ces tests n'étant pas disponibles en pratique courante, le diagnostic de syndrome de NDB₁₂PP se fait par élimination. La première étape consiste donc à écarter une carence d'apport alimentaire et une malabsorption intestinale. Or, l'apport normal en vitamine B12 est exclusivement alimentaire, d'origine animale, et aucun des treize patients présentés n'était végétarien. Le cas n°5 effectuait une sélection alimentaire excessive, mais comme la patiente vivait dans un EMS, elle était normalement suivie par une diététicienne.

Le diagnostic différentiel entre une NDB₁₂PP et une maladie de Biermer se fait en recherchant des anticorps anti-FI et anticellules de la paroi gastrique et la réalisation d'une gastroscopie avec biopsie systématique à la recherche d'une atrophie de la muqueuse fundique d'origine auto-immune [6, 65]. Les principales causes de la NDB₁₂PP sont dues à une étiologie iatrogène (IPP, anti-H₂), l'alcoolisme, diverses pathologies gastriques (en particulier la présence d'*Helicobacter pylori*), une insuffisance pancréatique chronique et des infections intestinales [16, 22, 31].

Examens

Pour tous les patients traités dans le Service de Stomatologie et Chirurgie orale, un bilan sanguin sommaire (numérotation formule sanguine, VS, dosage plasmatique du fer, de la vitamine B12 et des folates) a été réalisé lorsque l'examen clinique faisait suspecter une atrophie de la muqueuse buccale. Lorsqu'il révélait une carence en vitamine B12, le patient était (ré)adressé à son médecin traitant pour des examens complémentaires et un traitement substitutif. En première intention, il s'agissait de rechercher la présence d'anticorps anti-FI et anti-cellules pariétales gastriques et d'évaluer la gastrinémie. En seconde intention, une gastroscopie avec biopsie systématique a été réalisée pour préciser le diagnostic. Une oesogastro-duodénoscopie a été réalisée chez les patients (cas n°1, 3, 7, 11, 13) avec biopsie de la muqueuse gastrique. L'examen histopathologique a montré pour tous ces cas une gastrite chronique de type auto-immun.

Biopsie

La biopsie n'est pas nécessaire pour le diagnostic d'une carence en vitamine B12. Dans les 13 cas rapportés, une biopsie de la muqueuse buccale a été réalisée chez 5 patients (cas n°4, 6-9). Dans le cas n°7, après la correction de la carence en vitamine B12, la persistance d'une sensibilité et de discrètes lésions kératosiques a fait réaliser vers une biopsie afin d'éliminer un éventuel état post-lichénien. L'examen histopathologique a montré qu'il n'existe aucun élément en faveur d'un lichen plan ; le chorion était le siège d'un infiltrat lymphocytaire clairsemé et l'aspect observé pouvait être secondaire à l'anémie elle-même. Pour le cas n°6, la biopsie a été réalisée pour éliminer un syndrome de Sjögren ; l'examen histopathologique a montré qu'il n'existe pas de caractères histopathologiques de sialadénite lymphocytaire focale caractéristique d'un syndrome de Sjögren. Pour les patients n°4 et 9, les manifestations buccales survenant après une gastrectomie et pour les cas n°2, 8 et 12, après un bypass, l'anamnèse et l'examen clinique ont fait suspecter une glossite de Hunter ; l'examen histopathologique du prélèvement lingual (cas n°4) et labial (cas n°9) a montré un épithélium atrophique, par endroits très aminci, avec des crêtes courtes, parfois en dents de scie ; l'assise basale était active, avec de nombreuses mitoses, le chorion le siège d'un infiltrat inflammatoire clairsemé. Cet aspect était compatible avec une carence en vitamine B12.

Candidose

L'association d'une candidose avec une atrophie douloureuse de la muqueuse linguale a été déjà rapportée [79] ; la carence en vitamine B12 pourrait s'accompagner d'une atteinte des glandes salivaires. Après le traitement antifongique, la douleur a disparu, les papilles filiformes de la face dorsale de la langue se sont en partie reformées. Dans quatre de nos cas, il existait une candidose buccale associée. Dans le cas n°2, la candidose était sans doute favorisée par l'hyposialie secondaire à la prise de benzodiazépines. Dans le cas n°5, le traitement local de la candidose avec du gel de miconazole a entraîné la disparition complète de la symptomatologie. Dans le cas n°7, la candidose pouvait être secondaire à l'antibiothérapie prise pour une infection salivaire. Dans le cas n°10, il s'agissait d'une candidose buccale en foyer qui associait une glossite losangique médiane et une ouranite

Traitements

Les manifestations stomatologiques qui ont amené les patients à consulter constituent des signes d'appel qui permettent un dépistage précoce de la carence en vitamine B12. Ce diagnostic précoce permet d'instituer un traitement avant l'installation de manifestations neuropsychiatriques éventuellement irréversibles, d'où la nécessité d'un traitement substitutif dans les meilleurs délais [33]. Le trouble de la sensibilité jugale (cas n°2), le tic de succion-aspiration (cas n°1, 7 et 10) entraînant une double lèvre inférieure, représentent des manifestations neuropsychiatriques mineures.

Douze patients ont reçu un traitement par voie parentérale et un seul patient (cas n°13) a reçu un traitement substitutif per os.

8. Conclusion

En vingt ans, 13 cas de carence en vitamine B12 ont été diagnostiqués dans la Division de Stomatologie et Chirurgie orale à partir de manifestations stomatologiques souvent frustes. Il est fort probable que d'autres cas n'ont pas été diagnostiqués, laissant ainsi la carence progresser.

Certes, il s'agissait alors de carences qui ne comportaient pas de manifestations hématologiques ou neuropsychiatriques permettant de suspecter le diagnostic. Toutefois, il est fort probable que, dans bien des cas, les manifestations stomatologiques sont banalisées et qu'il n'est pas fait de rapprochement avec d'autres troubles, en particulier avec les troubles neuropsychiatriques, souvent observés chez les sujets âgés.

Avec une meilleure connaissance de la symptomatologie stomatologiques liée à la carence en vitamine B12, le médecin dentiste peut participer à son dépistage.

9. Bibliographie

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, Maloisel 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, Maloisel F, Vinzio S, Kaltenbach G, Caro-Sampara F, Blickléal J. Effects of oral crystalline cyanocobalamin 1000 mu g/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-medecine. *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, Maloisel 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. Ammourri 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. *Ballière'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^{ème} éd. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 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, Maloisel 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. Imerslund-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, Nexo 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 Wintrobe's clinical hematology, 10th ed. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Eds. 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. *Ballière'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 Venereol* 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 Venereol* 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;4:2212-4, 16-7.
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 Thérapi* 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 malabsorption 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.