Observation clinique

Carence en vitamine B12 (2^{ème} partie) : présentation de 13 cas découverts sur des manifestations buccales

Angelica Loup-Leuciuc^{1,*}, Pierre-Jean Loup², Tommaso Lombardi³, Jacky Samson¹

¹ Division de Stomatologie et Chirurgie orale, Faculté de Médecine, Genève, Suisse

² Division de Physiopathologie buccale et Parodontie, Faculté de Médecine, Genève, Suisse

³ Laboratoire d'Histopathologie buccale, Faculté de Médecine, Genève, Suisse

(Reçu le 12 septembre 2011, accepté le 7 octobre 2011)

Mots clés :
vitamine B12 /
carence /
manifestations
buccales

Résumé – Les manifestations buccales d'une carence en vitamine B12 peuvent être isolées et constituer les premières manifestations de la carence. Initialement, elles sont discrètes, protéiformes, fugaces mais récidivantes. Il faut savoir les reconnaître à ce stade car la classique glossite de Hunter représente un stade évolutif tardif. Une meilleure connaissance de la symptomatologie stomatologique liée à cette carence permet d'effectuer un diagnostic précoce, sans attendre l'apparition des manifestations hématologiques et/ou neuropsychiatriques. Ce diagnostic précoce présente un intérêt majeur car certaines manifestations neuropsychiatriques sont rapidement irréversibles.

Les manifestations stomatologiques précoces régressent en quelques jours sous traitement ; à un stade tardif, il existe une fibrose qui constitue un état cicatriciel.

Key words:
vitamin B12 /
deficiency /
oral manifestations

Abstract – Vitamin B12 deficiency. Part 2: report of 13 cases diagnosed on the presence of oral manifestations. Oral manifestations of vitamin B12 deficiency may be isolated and represent the first signs of this deficiency. Initially, they are discreet, proteiform, fleeting but recurrent. They must be recognized at this stage because the classical Hunter glossitis is only seen at a late stage.

A better knowledge of the stomatological symptomatology related to this deficiency allows an early diagnosis, before the apparition of the hematological and/or neuropsychiatric manifestations. This early diagnosis presents a major interest because some neuropsychiatric manifestations are quickly irreversible.

The early stomatological manifestations heal in some days with the treatment; at a late stage, there is a fibrosis which constitute a cicatricial state.

Sur une période de 20 ans (1991–2010), 13 cas de carence en vitamine B12 ont été diagnostiqués à partir de manifestations buccales, le plus souvent discrètes et peu spécifiques. La présentation de ces 13 cas permettra de mieux cerner les différentes manifestations stomatologiques susceptibles de révéler une carence en vitamine B12.

Présentation des cas

Cas n° 1

Cette patiente, 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. 1).

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

* Correspondance : angelica.leuciuc@unige.ch

Fig. 1. Reliefs sur la lèvre inférieure secondaires à un tic de succion-aspiration nocturne.

Fig. 1. Swellings of the inferior labial mucosa related to a nocturnal suction-aspiration habit.

Fig. 2. Perlèche bilatérale avec érythème de la demi-muqueuse labiale inférieure.

Fig. 2. Bilateral angular cheilitis with erythema of the inferior labial semi-mucosa.

(patiente un peu agitée avec un tic de succion-aspiration nocturne) ont fait initialement suspecter des paresthésies buccales médicalement inexplicables, jadis dites psychogènes. Toutefois, le caractère des douleurs ne correspondait pas à celles des paresthésies buccales médicalement inexplicables : 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 clinique a fait évoquer une carence en vitamine B12.

Un bilan biologique sommaire a été demandé. Il a révélé une anémie mégalo-blastique (GR : $3,2 \text{ T.L}^{-1}$; VGM : $112,1 \text{ fl}$) avec un déficit en vitamine B12 (84 pmol.L^{-1}). 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-FI et d'anticorps anti-cellules pariétales (320 ; $n < 10$). 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

Cette patiente, née en 1952 (51 ans), est venue consulter pour des brûlures buccales. Elle présentait une obésité morbide traitée 3 ans auparavant par un bypass gastrique. Les brûlures buccales, évoluant depuis 6 mois, étaient accompagnées d'une

Fig. 3. Dépapillation partielle du dos de la langue : il ne persiste que la base d'implantation des papilles filiformes.

Fig. 3. Partial depapillation of the dorsum of the tongue; the base of implantation of the filiform papillae implantation is still seen.

perlèche bilatérale avec un discret érythème de la demi-muqueuse labiale inférieure (Fig. 2), d'une langue en partie dépapillée (Fig. 3), d'un érythème de la muqueuse labiale inférieure (Fig. 4), de troubles de la sensibilité de la joue gauche et d'une hyposialie.

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

Fig. 4. Érythème de la muqueuse labiale inférieure.
Fig. 4. Erythema of the inferior labial mucosa.

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^{-1}).

La poursuite du traitement antifongique (bains de bouche au bicarbonate de sodium et miconazole gel) a entraîné 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 lui a été demandé de poursuivre les bains de bouche au bicarbonate de sodium afin de limiter les récives 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

Ce patient, 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. 5) et des plaques érythémateuses, sans limites nettes, intéressant les lèvres (Fig. 6) et les joues.

Ce tableau clinique faisait évoquer une atrophie muqueuse secondaire à un déficit en fer, en vitamine B12 ou en folates. Il n'y avait pas de manifestations neuropsychiatriques. Les examens de laboratoire ont révélé une anémie mégalo-blastique ($\text{GR} : 3,03 \text{ T.L}^{-1}$) avec une carence en vitamine B12 (75 pmol.L^{-1}). Il a été conseillé au patient de consulter son médecin traitant pour réaliser des investigations complémentaires et rechercher l'étiologie de ce déficit.

Le bilan immunologique a montré la présence d'anticorps anti-cellules pariétales ($80 ; n < 10$) et l'absence d'anticorps anti-FI.

Fig. 5. 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. 5. Marginal and symmetrical depapillation of the dorsum of the tongue and, in the middle area, the filiform papillae are normal.

Fig. 6. Plage érythémateuse, sans limites nettes, sur la muqueuse labiale inférieure.

Fig. 6. Erythematous area without well-defined limits, of the inferior labial mucosa.

Cas n° 4

Ce patient, 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 plaque érythémateuse, discrètement érosive, siégeant sur la face ventrale gauche de la langue (Fig. 7).

A l'examen clinique, il existait une discrète dépapillation du dos de la langue avec des plaques érythémateuses, fugaces et douloureuses. On notait également la présence d'un

Fig. 7. Plaque érythémateuse, légèrement érosive, sur la face ventrale gauche de la pointe de la langue.

Fig. 7. Erythematous area, slightly erosive, on the left ventral face of the tip of the tongue.

Fig. 8. Plaque érythémateuse, non homogène, sans limites nettes, occupant la partie centrale haute de la face muqueuse de la lèvre inférieure.

Fig. 8. Non homogeneous erythematous area, without well-defined limits, situated on the uppercentral area of the lower lip.

érythème peu marqué, non homogène, sans limites nettes, occupant la partie centrale de la lèvre inférieure (Fig. 8) et de la face interne de la joue gauche.

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 épaissie. 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

Cette patiente, 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 frein de la langue, le voile du palais 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^{-1}) et en magnésium.

Lors de l'examen de contrôle effectué trois semaines plus tard, de nouvelles lésions étaient apparues sur la langue (Figs. 9 et 10) 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 rechercher l'étiologie de la carence en vitamine B12 et aucun traitement substitutif prescrit.

Après la deuxième consultation, un traitement a été entrepris : 1 injection intramusculaire par mois de vitamine B12, 1 cp.j^{-1} 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

Cette patiente, 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 discret érythème sur la pointe (Fig. 11), la face ventrale (Fig. 12) et

Fig. 9. Ulcérations aphtoïdes sur la pointe et le dos de la langue, mesurant de 1 à 5 mm de diamètre.
Fig. 9. Aphtoid ulcerations on the tip and the dorsum of the tongue ranging from 1 to 5 mm of diameter.

Fig. 11. Discret érythème sur la face dorsale de la pointe de la langue.
Fig. 11. Slight erythema on the dorsum of the tip of the tongue.

Fig. 10. Ulcérations aphtoïdes sur la face ventrale de la pointe de la langue et sur le voile du palais.
Fig. 10. Aphtoid ulcerations on the ventral face of the tip of the tongue and on the soft palate.

Fig. 12. Discret érythème sur la face ventrale de la langue.
Fig. 12. Slight erythema on the ventral face of the tongue.

le frein de la langue (Fig. 13), et sur la lèvre inférieure. Le médecin traitant avait prescrit du Betnesol® et du Pyralvex® en bains de bouche, 3 j⁻¹.

Ces manifestations ont fait suspecter une carence en vitamine B12. Le diagnostic a été confirmé par les examens sanguins (GR : 3,17 T.L⁻¹ ; vitamine B12 : 63 pmol.L⁻¹). La patiente a été adressée à son médecin traitant pour investigation d'une anémie mégalo-blastique sur carence en vitamine B12. Le résultat 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.

Fig. 13. Discret érythème sur le frein lingual ; noter la pâleur de la muqueuse du plancher buccal traduisant l'importance de l'anémie.
Fig. 13. Slight erythema on the lingual frenum; notice the palor of the mouth floor mucosa resulting from anemia.

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 Gougerot-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 Gougerot-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. Le résultat des investigations n'a jamais été transmis.

Cas n° 7

Cette patiente, 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 anxio-dépressif traité. Dans les antécédents chirurgicaux, on notait une appendicectomie, une hernie discale, un statut 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. Elle a développé une candidose bucco-pharyngée qui a nécessité un traitement antifongique de deux semaines, puis on lui a prescrit de l'Oméazole Mépha® ($40 \text{ mg.j}^{-1} \times 7\text{j}$) 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 une double lèvre à un stade initial (Fig. 14) ; 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 (Fig. 15). Ces érosions, sans doute favorisées par l'atrophie de la muqueuse buccale, semblaient secondaires au tic de succion-aspiration nocturne.

Fig. 14. Discret relief et érosions sur la lèvre inférieure, secondaires à un tic de succion-aspiration nocturne.

Fig. 14. Discreet swelling and erosions of the lower lip in connexion with a nocturnal suction-aspersion habit.

Fig. 15. Érosions de la muqueuse jugale.

Fig. 15. Erosions on the buccal mucosa.

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^{-1}). Une oeso-gastro-duodénoscopie a été réalisée : l'examen histopathologique a montré l'existence d'une gastrite chronique de type auto-immun, compatible avec une maladie de Biermer. Un traitement substitutif (injections intramusculaires de vitamine B12) a été instauré.

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

Cette patiente, 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 plaques 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 insulino-dépendant, 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) traitée 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.

À l'examen, on notait une langue totalement décapillée, avec une muqueuse atrophique, érythémateuse, parsemée d'érosions et d'ulcérations dans sa moitié antérieure (Fig. 16). 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 (Figs. 17 et 18). Bien que peu spécifique, cet aspect histologique était compatible avec un déficit en vitamine B12.

Le bilan biologique a montré l'existence d'une anémie (GR : 3,17 T.L⁻¹) normocytaire, normochrome, arégénérative, avec une carence en vitamine B12 (106 pmol.L⁻¹). L'origine de cette anémie était multifactorielle dans un contexte inflammatoire, d'insuffisance rénale chronique et de splénomégalie.

Cas n° 9

Cette patiente, 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 éthyisme chronique et elle avait subi une dizaine d'années auparavant une gastrectomie subtotale pour le traitement d'ulcères.

À l'examen endo-buccal, on notait un érythème diffus, non homogène, avec des plaques érosives, douloureuses, touchant le plancher buccal antérieur et la face ventrale de la langue (Fig. 19), la lèvre inférieure et la face interne des joues

Fig. 16. Face dorsale de la langue totalement décapillée, avec des plaques érosives ou ulcérées sur sa moitié antérieure.

Fig. 16. Complete depapillation of the dorsum of the tongue with erosive or ulcerative areas on its anterior half.

Fig. 17. Érosion recouverte par un enduit fibrino-leucocytaire.

Fig.17. Erosion covered by a fibrino-leucocytic exudate.

Fig. 18. Infiltrat inflammatoire constitué de polynucléaires, associé à une fibrose élastique et collagène.

Fig.18. Inflammatory infiltrate composed of neutrophils associated with elastic and collagenous fibrosis.

Figs. 19 et 20. Alternance de plages érythémateuses non homogènes et de plages érosives sur la face ventrale de langue, le plancher buccal antérieur (Fig. 19) et la face interne des joues (Fig. 20).

Figs. 19 and 20. Non homogeneous erythematous areas alternate with erosive areas on the ventral face of the tongue, the anterior mouth floor (Fig. 19) and on the buccal mucosa (Fig. 20).

(Fig. 20) ; la face dorsale de la langue avait un aspect normal. Ces manifestations survenant dans le cadre d'un éthylysme chronique et après une gastrectomie ont fait suspecter une carence en vitamine B12.

L'examen histopathologique de la biopsie réalisée sur de la muqueuse labiale, plaiderait 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 atrophique, très aminci par endroits, 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, mais n'envahissant pas l'épithélium. 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

Cette patiente, née en 1960 (49 ans), a été adressée par son médecin traitant pour une glossite. Elle a été traitée 15 ans auparavant pour une hépatite B et elle 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 intramusculaires. 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.

Fig. 21. Plage érythémateuse médio-linguale avec disparition partielle des papilles filiformes.

Fig. 21. Erythematous area on the middle of the dorsum of the tongue together with partial loss of papillae.

Le prélèvement mycologique a confirmé la présence de *Candida albicans*. La patiente a été traitée avec du fluconazole (50 mg.j⁻¹ pendant une semaine), puis, en raison de la réapparition des symptômes, pendant trois semaines. Cinq mois plus tard, elle a consulté de nouveau car les symptômes étaient réapparus. Face à cette récurrence, le médecin traitant a adressé la patiente en consultation.

L'examen clinique endo-buccal montrait une large plage discrètement érythémateuse, médio-linguale, occupant la moitié de la langue mobile en longueur et en largeur (Fig. 21). Sur cette plage, les papilles filiformes avaient presque totalement disparu. Il existait deux autres plages érythémateuses : la première médio-palatine (Fig. 22) et la

Fig. 22. Plaque érythémateuse médio-palatine.

Fig. 22. Erythematous area on the middle of the palate.

Fig. 23. Plaque érythémateuse médio-labiale inférieure, en arrière de la limite muqueuse/demi-muqueuse.

Fig. 23. Erythematous area in the middle of the inferior lip, behind the limit mucosa/semi-mucosa.

seconde médio-labiale inférieure, située en arrière de la limite muqueuse/demi-muqueuse (Fig. 23). Ces lésions étaient associées à une muqueuse nasale érythémateuse et atrophique dans la région des orifices narinaux, recouverte de quelques squames (Fig. 24). Les lésions buccales étaient responsables d'une sensibilité douloureuse qui a régressé avec le traitement antifongique.

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 récurrences. La dépapillation de la langue et l'érythème labial, apparemment associés à une atrophie, pouvaient également

Fig. 24. Muqueuse nasale érythémateuse et atrophique, recouverte de quelques squames.

Fig. 24. Atrophic and erythematous nasal mucosa, covered by some scales.

constituer 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 candidose buccale – 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 de nouveau une carence en vitamine B12 (111 pmol.L⁻¹) 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 récurrences 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

Cette patiente, 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-laryngologiste qui avait prescrit un spray pour humidifier la cavité bucco-pharyngée. Par ailleurs, la patiente prenait des bêta-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. 25) et des plaques érythémateuses, sans limites nettes, intéressant la muqueuse de la face interne de la lèvre inférieure (Fig. 26).

Tableau I. Données synoptiques des 13 cas rapportés.*Table. I. Data about the 13 reported cases.*

Cas	Sexe	Age	Année du diagnostic	Manifestations cliniques	Taux de la vitamine B12	GR (T.L ⁻¹) (3,9–5,3)	VGM (fl) (82–98)	Etiologie
1. 1959	F	44	2003	Brûlures, érythème lingual, tic de succion-aspiration nocturne	84 pmol.L ⁻¹	3,21	112,1	Anémie de Biermer
2. 1952	F	51	2003	Dépapillation de la langue, érythème labial, brûlures, perlèche, hyposalie	111 pmol.L ⁻¹			Bypass
3. 1946	M	59	2005	Dépapillation linguale, érythème (lèvres, joues)	75 pmol.L ⁻¹	3,03	118	Anémie de Biermer
4. 1922	M	70	1992	Douleurs, érythème et érosions (langue et lèvre)				Gastrectomie subtotale (cancer)
5. 1916	F	87	2003	Ulcérations buccales superficielles, dépapillation de la langue, candidose buccale	152 pmol.L ⁻¹	3,57	92,7	NDB ₁₂ PP
6. 1941	F	62	2003	Brûlures, dépapillation de la langue, érythème (langue, frein et lèvre), hyposalie	63 pmol.L ⁻¹	3,17	111	Anémie de Biermer
7. 1945	F	61	2006	Brûlures, érythème, érosions, kératose, tic de succion-aspiration	98 pmol.L ⁻¹			Anémie de Biermer
8. 1946	F	63	2010	Érosions et dépapillation de la langue	106 pmol.L ⁻¹	3,17	94,3	Bypass
9. 1944	F	49	1993	Douleurs, érosions (langue, joues, lèvre inférieure)				Gastrectomie subtotale (ulcère)
10. 1960	F	49	2009	Dépapillation de la langue, érythème labial, tic de succion-aspiration nocturne	111 pmol.L ⁻¹			NDB ₁₂ PP
11. 1947	F	62	2009	Xérostomie, dysgueusie, impression de gonflement de la langue	91 pmol.L ⁻¹	4,25	90,6	NDB ₁₂ PP
12. 1956	F	49	2005	Dépapillation de la langue, érosions (langue)	106 pmol.L ⁻¹	4,09	94,1	Bypass
13. 1968	F	41	2009	Lésions aphtoïdes	125 pmol.L ⁻¹	4,70	82	NDB ₁₂ PP

Fig. 25. Discrète dépapillation marginale du dos de la langue.
Fig. 25. Discreet marginal depapillation of the dorsum of the tongue.

Fig. 26. Érythème, sans limites nettes, sur la muqueuse labiale inférieure.
Fig. 26. Erythema on the lower labial mucosa without well-defined limits.

Fig. 27. Lésions érosives sur le plancher buccal antérieur.
Fig. 27. Erosions on the anterior region of the mouth floor.

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⁻¹). 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

Cette patiente, 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 de l'année 2005, on observait régulièrement des érosions douloureuses sur la langue et le plancher buccal antérieur (Fig. 27) 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⁻¹). L'évolution a été favorable après la compensation de la carence en vitamine B12, puis de nouvelles érosions sont apparues (Fig. 28). Le bilan sanguin a montré un taux normal de vitamine B12 (258 pmol.L⁻¹), la patiente

Fig. 28. Lésions érosives sur le plancher buccal antérieur droit.
Fig. 28. Erosions on the right side of the anterior region of the mouth floor.

bénéficiant toujours d'un traitement substitutif. Les plages érosives sont restées inchangées après plusieurs traitements antifongiques successifs avec miconazole gel, fluconazole et kétoconazole. Rapidement les douleurs buccales sont devenues intolérables et, en absence de traitement curatif, on a dû avoir recours à des patches de morphine.

Cas n° 13

Cette patiente, 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⁻¹). 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 instauré, mais pendant 3 mois seulement. Les lésions étaient moins fréquentes, mais elles continuaient à survenir de façon plus espacée.

Lors de la seconde consultation, il existait des lésions érosives sur la lèvre inférieure (Fig. 29) et le plancher buccal antérieur (Fig. 30). 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. 31) et dans la région rétro-commissurale droite (Fig. 32), confirmaient qu'il fallait envisager un traitement substitutif à long terme.

Fig. 29. Lésions aphtoïdes sur la lèvre inférieure et les caroncules sublinguales.

Fig. 29. Aphthoid ulcerations on the lower lip and on the sublingual caruncles.

Fig. 31. Lésion aphtoïde sur le pilier antérieur droit du voile du palais.

Fig. 31. Aphthoid ulceration on the right anterior pillar of the soft palate.

Fig. 30. Lésion aphtoïde sur le plancher buccal antérieur droit.

Fig. 30. Aphthoid ulceration on the right side of the anterior part of the mouth floor.

Fig. 32. Lésion aphtoïde de la commissure labiale droite.

Fig. 32. Aphthoid ulceration on the labial commissure.

Discussion

Ces 13 cas de carence en vitamine B12 diagnostiqués dans le Service de Stomatologie et Chirurgie orale ont été référés par un médecin dentiste traitant (cas n° 3, 4, 11 et 13), un médecin traitant (cas n° 1, 2, 5, 6, 8, 10 et 12) ou un otorhino-laryngologiste (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. 1)

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 carencielle [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 présence permanente des brûlures et leur augmentation lors des repas ont 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, chéilite... [64]. Ces symptômes ne sont pas spécifiques d'une carence en vitamine B12 : ils peuvent être observés dans de nombreuses pathologies, carentielles 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, 11), un gonflement de la langue avec des 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° 2 : six mois ; cas n° 7, 8, 10 et 11 : quelques mois ; cas n° 1 : 1 an 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].

Étiologie

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 (syndrome de NDB₁₂PP) et par la maladie de Biermer, plus rarement par une carence d'apport ou une malabsorption [4, 58, 63]. Chez l'adulte, la gastrectomie et la résection chirurgicale de l'intestin grêle terminal constituent 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 eu une gastrectomie pour le traitement chirurgical d'un cancer et d'un ulcère (cas n° 4 et 9), 3 patientes ayant eu un by-pass (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 d'œuf de poule 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 établissement médical spécialisé, elle était régulièrement suivie par une diététicienne.

Le diagnostic différentiel entre un syndrome de NDB₁₂PP et une maladie de Biermer se fait en recherchant des anticorps anti-FI et anti-cellules de la paroi gastrique et en réalisant une gastroscopie avec biopsie systématique pour mettre éventuellement en évidence une atrophie de la muqueuse fundique d'origine auto-immune [6, 65]. Les principales causes de la NDB₁₂PP sont dues à certains médicaments (inhibiteurs de la pompe à protons, anti-H₂), l'alcoolisme, diverses pathologies gastriques (en particulier la présence d'*Helicobacter pylori*), une insuffisance pancréatique chronique et une infection intestinale [16, 22, 31].

Examens

Pour tous les patients traités dans le Service de Stomatologie et Chirurgie orale, un bilan sanguin sommaire (numération 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. En seconde intention, de réaliser une gastroscopie avec biopsie systématique pour préciser le diagnostic. Une oeso-gastro-duodénoscopie a été effectuée 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 qu'il existait une gastrite chronique de type auto-immun.

Biopsie

Il n'est pas nécessaire d'effectuer une biopsie pour confirmer 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, 7, 8 et 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'existait 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 Gougerot-Sjögren ; l'examen histopathologique a montré qu'il n'existait pas de sialadénite lymphocytaire focale caractéristique d'un syndrome de Gougerot-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 disparaît, les papilles filiformes de la face dorsale de la langue se reforment en partie. Dans quatre de nos cas, il existait une candidose buccale associée. Dans le cas n° 2, la candidose était sans doute favorisée par l'hyposalivie 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 l'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.

Traitement

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'apparition 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, un seul patient (cas n° 13) un traitement substitutif per os.

Conclusion

En vingt ans (1991–2010), 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, avec le risque de voir apparaître des manifestations irréversibles.

Certes, il s'agissait de cas où la carence ne comportait pas de manifestations cliniques hématologiques ou neuropsychiatriques permettant de la suspecter. 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 où la fréquence de la carence en vitamine B12 est très élevée.

Une meilleure connaissance de la symptomatologie stomatologique liée à la carence en vitamine B12, permettra au chirurgien dentiste de participer plus activement à son dépistage.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Abyad A. Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. *J Nutr Health Aging* 2002;6:254-60.
2. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noël E, Kaltenbach G, Schlienger JL. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Med Interne* 2005;26:938-46.
3. Andrès E, Goichot B, Perrin AE, Vinzio S, Demangeat C, Schlienger JL. Sjogren's syndrome: a potential new aetiology of mild cobalamin deficiency. *Rheumatology* 2001;40:1196-7.
4. Andrès E, Goichot B, Schlienger JL. Food cobalamin malabsorption: a usual cause of vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2000;160:2061-2.
5. Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, 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 µg/d in the treatment of pernicious anemia: an open-label, prospective study in ten patients. *Curr Ther Res* 2005;66:13-22.
8. Andrès E, Mecili M, Ciobanu E. La vitamine B12 par voie orale à l'ère de l'évidence based-medicine. *Med Therap* 2010;16:5-11.
9. Andrès E, Noël E, Abdelghani MB. Vitamin B 12 deficiency associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother* 2003;37:1730.
10. Andrès E, Noël E, Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2002;162:2251-2.
11. Andrès E, Noël E, 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. Ammouri W, Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Aouni M, Adnaoui M. Analyse de quatre observations de thromboses veineuses révélant une maladie de Biermer. *Rev Med Interne* 2009;30(2 Suppl):S64.
18. Bauman WA, Shaw S, Jayatilake 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, Leher 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 MJ, Tian Y, Willett WC, Li Z. Vitamin B-12 deficiency is prevalent in 35 to 64-year-old Chinese adults. *J Nutr* 2007;137:1278-85.
37. Herbert V. Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1213S-22S.
38. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler Z, Heyd J, Patz J. Variable hematological presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006;107:1673-9.
39. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:29-33.
40. Huttenberger B, Vaillant L, Morere JP, Lorette G, Goga D. Xérostomies révélées par des stomatodynies. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1994;95:120-1.
41. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency: an update. *Haematologica* 2006;91:1506-12.
42. Itoh I, Ikui A, Ikeda M, Tomita H, Souhei E. Taste disorder involving Hunter's glossitis following total gastrectomy. *Acta Otolaryngol* 2002;122(Suppl):159-63.
43. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M. *Helicobacter pylori*: is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160:1349-53.

44. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000;46:1277-83.
45. Kleinegger CL, Krolls SO. Severe pernicious anemia presenting with burning mouth symptoms. *Miss Dent Assoc J* 1996;52:12-4.
46. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the role of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr* 2004;24:105-31.
47. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP. Oral cobalamin therapy in patients who absorb it normally. *Blood* 1998;92:4879-80.
48. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191-8.
49. Lamey PJ, Lamb AB. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *Br Med J* 1988;296:1243-6.
50. Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin B12 deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002;36:1268-72.
51. Lee GR, Herbert V. Pernicious anemia (pp. 941-78). In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Eds. *Wintrobe's clinical hematology*, 10th ed., PA Williams Wilkins, Philadelphia, 1999.
52. Lehman JS, Bruce SJ, Rogers III A. Atrophic glossitis from vitamin B12 deficiency: a case misdiagnosed as burning mouth disorder. *J Periodontol* 2006;77:2090-2.
53. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318:1720-8.
54. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994;60:2-11.
55. Loukili NH, Noël E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M. Données actuelles sur la maladie de Biermer. A propos d'une étude rétrospective de 49 observations. *Rev Med Interne* 2004;25:556-61.
56. Lu SY, Wu HC. Initial diagnosis of anemia from sore mouth and improved classification of anemias by MCV and RDW in 30 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:679-85.
57. Markle HV. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996;33:247-356.
58. Matthews JH. Cobalamin and folate deficiency in the elderly. *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 Veneréol* 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 Veneréol* 1988;115:821-5.
68. Reynolds EH. Neurological aspects of folate and vitamin B12 metabolism. *Clin Haematol* 1976;5:661-96.
69. Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. Hypovitaminose B12 : challenge diagnostique et thérapeutique. *Rev Med Suisse* 2008;4:2212-7.
70. Scalabrino G, Peracchi M. New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency. *Trends Mol Med* 2006;12:247-54.
71. Scalabrino G, Veber D, Mutti E. New pathogenesis of the cobalamin-deficient neuropathy. *Med Secoli* 2007;19:9-18.
72. Scalabrino G, Veber D, Mutti E. Experimental and clinical evidence of the role of cytokines and growth factors in the pathogenesis of acquired cobalamin-deficient leukoneuropathy. *Brain Res Rev* 2008;59:42-54.
73. Scott JM, Weir DG. The methyl folate trap. A physiological response in man to prevent methyl group deficiency in kwashiorkor (methionine deficiency) and an explanation for folic-acid induced exacerbation of subacute combined degeneration in pernicious anaemia. *Lancet* 1981;2:337-40.
74. Serraj K, Mecili M, Andrès E. Signes et symptômes de la carence en vitamine B12: revue critique de la littérature. *Med Thérap* 2010;16:13-20.
75. Schrier SL. Diagnosis and treatment of vitamin B12 and folic acid deficiency. *Up To Date* 2006;1-17.
76. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-98.
77. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007;21:113-30.
78. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871-81.
79. Terai H, Shimahara M. Atrophic tongue associated with Candida. *J Oral Pathol Med* 2005;34:397-400.
80. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006;166:1975-9.
81. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441-8.
82. Van Asselt DZ, Blom HJ, Zuiderent R, Wevers RA, Jakobs C, Van den Broek WJ. Clinical significance of low cobalamin levels in older hospital patients. *Neth J Med* 2000;57:41-9.
83. Vogel T, Federici L, Kaltenbach G, Berthel M, Andrès E. Carence en vitamine B12 par maldigestion ou non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses: évaluation comparative des caractéristiques cliniques et paracliniques en fonction de l'âge. *Rev Med Interne* 2008;29(Suppl 1):S70-1.

84. Watine J, Berteau P, Hacini J. Diagnostiquer ou exclure une carence en vitamine B12. *Ann Biol Clin* 2002;60:238-40.
85. Wile DJ. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:156-61.
86. Wolters M, Strohle A, Hahn A. Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. *Prev Med* 2004;39:1256-66.
87. Zegarelli DJ. Burning mouth: an analysis of 57 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;58:34-8.
88. Zittoun J. Decouverte 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.