Carence en vitamine B12 : diagnostic et prise en charge

1-Dr Pauline Delannoy, Service d’Endocrinologie. CHU de Liège

2-Dr Laura Vranken, Service de Chimie Médicale, CHU de Liège

3-Dr Etienne Cavalier, Professeur (Ulg), Service de Chimie Médicale, CHU de Liège

4-Dr Hernan Valdes-Socin, Chargé de Cours adjoint (Ulg), Service d’Endocrinologie.

CHU de Liège

Contact : hg.valdessocin@chuliege.be

1. Introduction

Les seuls êtres vivants capables de synthétiser la vitamine B12 (ou cobalamine) sont des bactéries filogénétiquement très anciennes, appelées archéobactéries. La cobalamine est pourtant essentielle pour l’homme. En effet, elle intervient en tant que coenzyme dans deux voies clés du métabolisme cellulaire aboutissant à la synthèse de l’ADN et de la méthionine, à partir de l’homocystéine (1).

L’homme se procure la vitamine B12en consommant de la viande et des œufs essentiellement. Les végétaliens sont donc une population à risque pour une carence en B12. Selon le régime alimentaire, l’apport quotidien de B12 varie entre 5 et 7 μg, pour une dose recommandée de 2.4 μg/j (2). La cobalamine est principalement stockée dans le foie. En effet, les hépatopathies chroniques perturbent le métabolisme de la cyanocobalamine (Le préfixe « cyano » désigne un dérivé ayant un groupement [cyanure](https://fr.wiktionary.org/wiki/cyanure)). On estime les réserves de B12 entre 2 et 5 mg : ceci correspond à environ à 1000 jours d'apport (3). Compte tenu des réserves importantes, une carence en vitamine B12 n'aura de retentissement sur l'hématopoïèse que plusieurs mois ou années après son installation.

La vitamine B12 ingérée est liée à des protéines alimentaires. La cobalamine se détache dans l'estomac sous l'action du suc gastrique et de la pepsine, pour se lier à des protéines de transport appelée haptocorrines, sécrétées notamment par les glandes salivaires (3) (4).

Ce complexe haptocorrine-vitamine B12 est lysé au contact des sécrétions biliaires et pancréatiques dans le duodénum, permettant la fixation de la vitamine B12 au Facteur Intrinsèque (FI), glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales gastriques.

La formation de ce complexe vitamine B12-FI, protège la cobalamine du catabolisme bactérien iléal et se lie à un récepteur spécifique situé au niveau de l’iléon terminal, appelé cubuline (3) (4). S'ensuit un mécanisme d’endocytose calcium-dépendant du complexe FI-B12. Il s’agit d’un mécanisme saturable.

Outre cette absorption active, une partie de l’incorporation de la vitamine B12 se fait par simple diffusion (3). Ce dernier mécanisme intervient pour 1% à 5% de la dose ingérée de vitamine B12 et est insuffisant pour apporter à l'organisme la dose quotidienne nécessaire lors d'un régime alimentaire équilibré, mais il est non saturable, ce qui explique la possibilité de la substitution orale. Celle-ci est efficace dans la mesure où on administre per os des doses massives de B12 (entre 500 et 1000µg/J).

La vitamine B12 est ensuite exportée vers la circulation sanguine via la protéine transporteuse d’anions organiques MRP1 (*Multi Drug resistance-associated protein 1*) (5). La physiologie de la phase sanguine reste partiellement incomprise. Trois transporteurs sériques sont impliqués : les Transcobalamines (TC I-II et III). Cependant, seule la vitamine B12 liée à TC II (ou holotranscobalamine) est bio disponible et donc biologiquement active (voir figure 1).

La holotranscobalamine ou vitamine B12 « active » est capable de lier 20% de la B12 circulante. Ses concentrations normales sont de 40 à 150 pmol/L. Elle est capable de transporter 4 mmol/jour de B12 vers toutes les cellules du corps (en dehors du foie). La TCII filtre au niveau rénal et est réabsorbée via sa liaison avec un récepteur situé au niveau du tubule proximal rénale, la mégaline.

Les TC I et III lient 80% de la B12 circulante. Elles transportent uniquement 0,1 mmol/L de B12/jour avec comme seule destination le foie en se liant à leur récepteur, une asyaloglycoprotéine. Le dosage sérique de la holotranscobalamine, dans notre expérience et dans celles d’autres auteurs, semble plus sensible et spécifique, que celui de la vitamine B12 totale qui elle, représente la cobalamine liée aux trois transporteurs (39,40).

1. Définition et diagnostic du déficit en vitamine B12 (6):

* Taux sérique de vitamine B12 totale (cyanocobalamine) à deux reprises inférieur à 200 pg/mL (ou 150 pmol/L) (spécificité 95%). En Belgique, ce dosage est seulement remboursé une fois par an.
* Taux sérique de vitamine B12 totale inférieur à 160 pg/mL dès le premier prélèvement
* Taux sérique de vitamine B12 inférieur à 200 pg/mL + homocystéine totale sérique supérieur à 13 µmol/L ou acide méthyl malonique supérieur à 0,4 µmol/L (sans insuffisance rénale ni déficit en folates et vitamine B6, ni présence d’un mutant de la Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR).

Ces critères sont toutefois non applicables à la personne âgée.

Le dosage de l’homocystéine est considéré comme plus sensible que le dosage de la cyanocobalamine. La spécificité demeure toutefois faible avec de nombreux faux positifs en cas d’insuffisance rénale, tabagisme actif, consommation d’alcool ou de café.

Le dosage de l’acide méthyl malonique (MMA) est également plus sensible que la cyanocobalamine avec une spécificité faible (majoration en cas d’insuffisance rénale).

Le dosage de la holotranscobalamine (dosage sans remboursement en Belgique à l’heure actuelle), à son tour, semble présenter une meilleure sensibilité avec spécificité similaire à la cyanocobalamine, chez des patients sans insuffisance rénale.

Les résultats de ces tests biologiques doivent être intégrés dans une approche diagnostique globale, qui comprend également les anomalies hématologiques, la notion de population à risque et la réponse au traitement.

1. Epidémiologie du déficit en vitamine B12

La prévalence est évaluée à 20 % dans la population générale des pays industrialisés ; elle s’élèverait entre 30 et 40% chez les sujets âgés et/ou institutionnalisés (7) (8).

1. Étiologies du déficit en vitamine B12

Les étiologies du déficit en vitamine B12 sont étroitement liées aux étapes de la digestion et d’absorption. La majorité des déficits en vitamine B12dépend de la non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (alimentaires et haptocorrines) (6) (9).

C’est le cas de la gastrite à *Helicobacter Pylori*, de l’insuffisance pancréatique ainsi que lors de l’utilisation de certains médicaments tels que la Metformine et les Inhibiteurs de la pompe à protons ou bien les antiacides anti-H2 (10) (9) (11).

Le risque de déficit en vitamine B12 en lien avec la prise chronique de Metformine n’apparait que pour une dose moyenne de 2g/j et après une durée moyenne de 4 ans de traitement (12). La Metformine confère une charge positive à la membrane des cellules pariétales de l’iléon avec pour conséquence une inhibition de l’endocytose calcium dépendante du complexe vitamine B12-FI. Un apport calcique suffisant contrecarrerait cet inhibition (13). Les perturbations du microbiote intestinal par la metformine ont également été évoquées comme cause d’un déficit absortif de la vitamine B12.

Les tableaux cliniques et hématologiques associés à des phénomènes de non dissociation sont souvent moins graves que dans l'anémie pernicieuse ou il y a un déficit de la sécrétion acide et un déficit en FI simultanément en lien avec la destruction de la muqueuse gastrique (14). Dans notre pratique la gastrite auto-immune (39) est fréquemment retrouvée en association aux thyroïdites auto-immunes, dans le cadre du syndrome thyrogastrique auto-immun ou de la polyendocrinopathie auto-immune de type III. (40). Une malabsorption de B12 est caractéristique après chirurgie de bypass gastrique, et en association avec les maladies inflammatoires intestinales pouvant affecter l’intestin grêle (Maladie de Chron, maladie cœliaque, etc).

Il existe quelques rares syndromes congénitaux pouvant toucher les nouveaux nés, associés à une carence en vitamine B12 en lien avec un déficit enzymatique, en transporteur ou une anomalie d’un récepteur (15). Par exemple, dans la maladie d’Imerslund-Gräsbeck, il existe un déficit de production en cubuline. Cette maladie autosomique récessive s’accompagne d’un défaut sélectif de l’absorption de la vitamine B12 et d’une protéinurie tubulaire par défaut d’expression du récepteur (la cubuline) et d’un cofacteur produit du gène AMN à la surface de l’entérocyte et du tubule rénal par anomalie de structure.

La carence en lien avec un apport insuffisant est rare dans les pays industrialisés (prévalence évaluée à 5% sur base d’une étude Strassbourgoise) (16) (17) et est essentiellement associée à un régime végétarien (18).

1. Symptomatologie de la carence en vitamine B12

Les manifestations sont principalement hématologiques, neurologiques et psychiatriques, initialement frustres et d’installation insidieuse (**table 1**). La symptomatologie découle de l’implication métabolique de la vitamine B12 dans la synthèse de l’ADN et de méthionine à partir de l’homocystéine, tel que explicité précédemment (19).

Un déficit en B12 entraine un blocage de maturation cellulaire affectant essentiellement les cellules à multiplication rapide, tel que les cellules hématopoïétiques mais aussi la synthèse de la myéline des nerfs de la moelle épinière.

**Anomalies hématologiques**

On observe une destruction intramédullaire en lien avec une hématopoïèse inefficace entrainant une pancytopénie accompagnée d’une mégaloblastose (20).

Il existe fréquemment une hypersegmentation des neutrophiles qui sont également de taille supérieure à la normale (déviation vers la droite de la formule d’Arneth) (**figure 3**). Cliniquement, le syndrome anémique s’associe à un subictère en lien avec la composante hémolytique. On peut observer un véritable syndrome hémolytique (avec augmentation de la bilirubine et des LDH et baisse de l’haptoglobine) voire, dans certains cas, un syndrome simulant une micro angiopathie thrombotique (20).

**Manifestations neuropsychiatriques**

Les troubles neurologiques en lien avec la carence en vitamine B12 sont polymorphes et ils peuvent survenir de manière isolée sans aucune perturbation de l’hémogramme (21). Leur mécanisme étiologique demeure imparfaitement compris. L’hypothèse principale est une altération de synthèse de la protéine basique de la myéline en lien avec l’altération de synthèse de la méthionine.

La vitamine B12 serait également impliquée dans la régulation de la synthèse et de l’activité de certains cytokines neurotoxiques telles que le *tumor necrosis factor alpha* (TNF alpha) et le *nerve growth factor* (NGF) avec baisse concomitante de cytokines neurotrophiques (22).

On observe de façon prépondérante des anomalies des olygodendrocytes de la substance blanche. Ces anomalies, aspécifiques, rendent parfois difficile le diagnostic différentiel avec des maladies dégénératives démyélinisantes. Les manifestations neurologiques les plus fréquentes sont les polynévrites, l’ataxie et les paresthésies. L’atteinte est typiquement symétrique et plus marquée au niveau des membres inférieurs que des membres supérieurs.

La sclérose combinée de la moelle épinière, associant un syndrome cordonal postérieur et un syndrome pyramidal, est caractéristique. Ce dernier peut être suspecté en faisant le test de Romberg et avec l’aide d’un diapason pour rechercher des troubles de la pallesthésie. Le test de Romberg évalue la proprioception. Le patient doit se tenir debout, talons joints, bras tendus, puis fermer les yeux : le déficit en B12 se traduit par des troubles évidents de la posture et de l’équilibre (6). D’autres manifestations ont été décrites sans qu’un rapport de causalité n’ait été formellement démontré : syndrome parkinsonien, dépression états maniaques, psychose, trouble obsessionnels compulsifs et troubles du sommeil. Certains de ces troubles, le plus souvent, semblent irréversibles une fois la carence substituée. (23).

**Manifestations vasculaires**

La carence en vitamine B12 est associée à une hyper homocystéinémie modérée, qui représente un facteur de risque indépendant de maladie thromboembolique veineuse, via un effet pro coagulant sur les cellules endothéliales (24). Les études portant sur le rôle de la vitamine B12 et les accidents cérébro vasculaires restent controversées. La supplémentation en vitamine B12 et la réduction des taux de homocystéine n'a pas été efficace en prévention secondaire pour réduire le risque d’infarctus, AVC ou décès de cause cardiovasculaire (25).

**Manifestations stomatologiques**

La glossite de Hunter constitue un signe classique et fréquent d’une carence en vitamine B12 (26). La glossite de Hunter (**figure 2**) est rarement observée car elle correspond à un stade avancé (27). Elle peut se présenter sous deux formes cliniques. La forme initiale, inflammatoire, est caractérisée par l’apparition de zones lisses et de plaques érythémateuses brillantes et sèches, préférentiellement situés au niveau de la pointe et des bords de la langue. Ces plaques peuvent s’ulcérer. La phase atrophique fait suite à la phase inflammatoire ou survient d’emblée. Les papilles disparaissent, la langue prend un aspect vernissé. Une autre manifestation classique de la carence en vitamine B12 est la stomatodynie, caractérisée par des sensations douloureuses intéressant la cavité buccale. Des dysgueusies sont parfois décrites (28). D’autres signes buccaux ont été plus rarement rapportés : lésions ulcérées, aphtose (29), perlèche (28).

**Grossesse et allaitement**

Durant la grossesse, les besoins en vitamine B12 sont accrus. Un déficit serait responsable d’avortement à répétition par le biais de l’hyperhomocystéinémie, de prématurité et d’anomalie du développement fœtal avec notamment des atteintes neurologiques (19).

1. Traitement de la carence en vitamine B12

Il convient de corriger la cause de la carence si cela s’avère possible. Kaptan et al. (30) ont prouvé que l’éradication de l’H.Pylori gastrique était suffisante pour corriger la carence en cobalamine. En outre, il est recommandé d’évaluer les réserves en acide folique et en fer avant toute supplémentation en vitamine B12. En cas d’atteinte neurologique, seul un traitement substitutif précoce garantit une récupération clinique totale.

Le traitement classique de la carence avérée en vitamine B12, en particulier si la carence n’est pas due à un apport alimentaire insuffisant, consiste en des injections intra musculaires de cyanocobalamine, d’hydroxycobalamine ou de méthylcobalamine (30). La voie intra veineuse doit être évitée en raison d’un risque de développer des allergies (31).

L’hydroxycobalamine présente une certaine supériorité comparativement aux autres formes, en lien avec sa captation tissulaire et à un meilleur stockage (19) (31). En Belgique, seuls la cyanocobalamine et l’hydroxycobalamine sont disponibles. La posologie d’administration diffère d’un pays à l’autre (19).

En Belgique, le schéma thérapeutique classique par voie intramusculaire en cas de carence en cyanocobalamine consiste en une dose initiale de 1 mg d'hydroxycobalamine ou de cyanocobalamine par voie intramusculaire tous les 2 à 3 jours jusqu'à un total de 6 mg. Par la suite, une dose d’entretien est recommandée à hauteur de 1 mg par voie intramusculaire tous les 2 mois (cyanocobalamine) ou tous les 3 mois (hydroxycobalamine). Dépendant des étiologies de la carence en B12, le traitement devra être proposé à vie.

L’efficacité de la supplémentation intramusculaire est démontrée sur la totalité des signes et manifestations cliniques. Après injection intra musculaire, les lésions muqueuses régressent totalement en 2 à 7 jours, les lesions neurologiques pouvant ne pas être réversibles, dépendant de la durée et l’intensité de la carence (33).

L’efficacité du traitement par voie orale par cyanocobalamine est documentée avec amélioration significative du taux sanguin de vitamine B12 et des paramètres hématologiques (réticulocytose à 7 jours, normalisation du MCV et de l’anémie ensuite ) de manière comparable à la voie intramusculaire, 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 (30) (32). L’efficacité de cette voie est basée sur un mécanisme d’absorption passive de la vitamine B12 libre (ou cristalline), ne requérant pas de facteur intrinsèque, nécessitant de fortes doses de vitamine B12 (dose journalière supérieure à 500 µg/jour (34)).

La voie orale permettrait de limiter les coûts inhérents à la supplémentation intra musculaire (soins infirmiers) et d’éviter les inconvénients liés à l’inconfort des piqures (intérêt en cas d’anti coagulation) (36). La compliance est bien évidemment essentielle. Toutefois, l’efficacité du traitement par cobalamine orale sur les manifestations neurologiques sévères n’est, à ce jour, pas suffisamment documentée. Il est donc recommandé d’avoir recours à la voie parentérale chez cette catégorie de patients (30). En outre, une supplémentation orale est, bien entendu, inefficace en cas de maladie inflammatoire de l’intestin et de résection intestinale iléale. Un suivi biologique étroit de la réponse au traitement est requis. Les voies nasales et sublinguales, enfin, ont également fait l’objet d’étude avec des résultats satisfaisants (8). Elles permettent de court-circuiter la voie digestive.

**7-Conclusions**

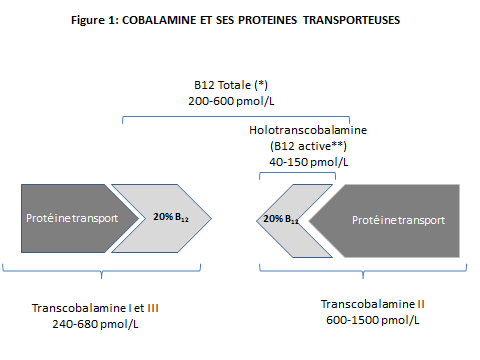
La vitamine B12 est indispensable pour la synthèse des globules rouges, pour le bon fonctionnement du système nerveux, et pour différentes réactions métaboliques. Les sources alimentaires de vitamine B12 sont exclusivement d’origine animale (viande, poissons, lait, œufs) (38-40). Une carence B12 est souvent observée chez les végétariens, les personnes âgées, les patients avec un bypass gastrique, avec une gastrite chronique auto-immune ( 38-39), les patients atteints de maladies inflammatoires intestinales ou traités par metformine (40), par exemple. Pour ces groupes à risque, il peut donc être justifié, surtout après des manifestations biologiques et cliniques, de prendre des compléments contenant de la vitamine B12, tout en veillant à des apports suffisants en acide folique.

**Remerciements :** Les auteurs souhaitent remercier Mme Veronique Gatzweiller pour la relecture du manuscrit et au Prof Beguin, pour l’image d’une glossite de Hunter.

**Table 1 :** Principales manifestations cliniques des carences en vitamine B12

Adapté d’après Andrès (Rev Med Interne 2005;26:938-46) et Federici (Rev Med Interne 2007;28:225-31).

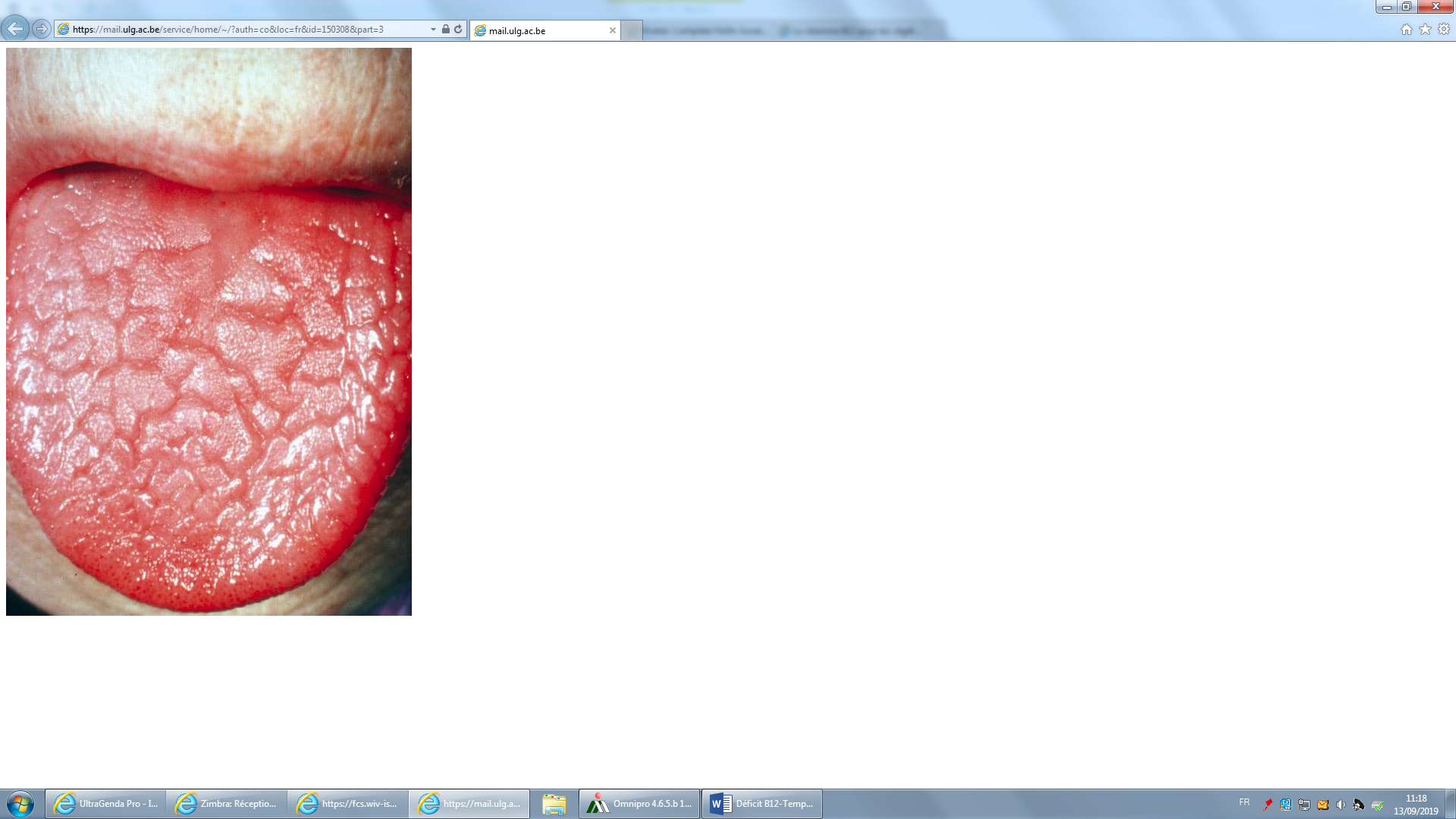
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Manifestations | Fréquentes/classiques | Rares/exceptionnelles |
| Hématologiques | * Macrocytose globulaire * Anémie macrocytaire arégénérative * Mégaloblastose médullaire * Hyper segmentation des neutrophiles * Elévation des LDH et de la bilirubine (hématopoïèse inefficace) | * Thrombopénie et neutropénie isolées * Pancytopénie * Pseudomicroangiopathie thrombotique |
| Neuropsychiatriques | * Polynévrites (surtout sensitives) * Ataxie * Diminution de la pallesthésie * Signe de Babinski positif * Sclérose combinée de la moelle | * Syndrome cérébelleux * Atteinte des nerfs crâniens (névrite optique) * Atrophie optique * Troubles sphinctériens * Altération des fonctions supérieures (démences): évaluation en cours |
| Cutanées/digestives | * Glossite de Hunter * Stomatodynie * Ictère | * Ulcères cutanéo-muqueux rebelles/récidivants * Atrophie de la muqueuse buccale et génitale |
| Vasculaires |  | * Thrombose veineuse profonde |



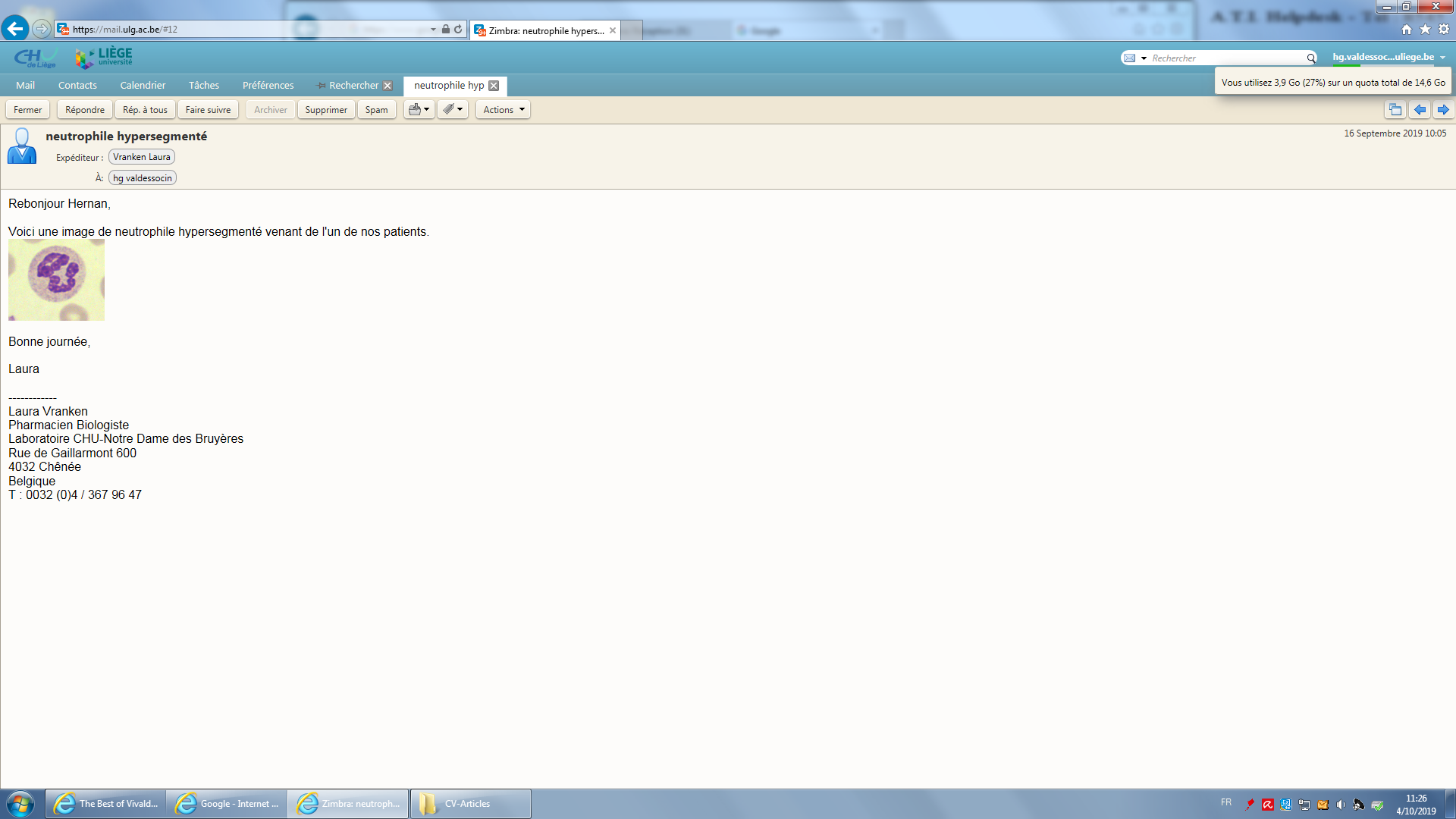
80% B12

B12

**Figure 2** : Glossite de Hunter ou glossite atrophique. Décrite en 1900, par le chirurgien William Hunter (1861-1937) chez sept patients avec une anémie pernicieuse. La langue présente sur les bords de petites taches rouges, douloureuses au contact. Elle devient sèche, lisse et vernissée (brillante et rouge vif), par atrophie des [papilles](https://fr.wikipedia.org/wiki/Papille_gustative) filiformes. Ces lésions régressent après traitement substitutif.



**Figure 3** : neutrophile hypersegmenté sur déficit en B12.



# Références

1. Scalabrino G, Peracchi M. New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency. . *Trends Mol Med.* 2006, pp. 247-54.

2. Andrès E, Federici L, Serraj K, Kaltenbach G. Update of nutrient-deficiency anemia in elderly patients. *Eur J Intern Med. .* nov 2008 , pp. 488-93.

3. Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. Hypovitaminose B12: challenge diagnostique et thérapeutique. . *Rev Med Suisse.* 2008, pp. 2212-7.

4. Nicolas JP, Guéant JL. Absorption, distribution et excrétion de la vitamine B12. . *Ann Gastroenterol Hepatol .* 1994, pp. 270-6.

5. Beedholm-Ebsen R, van de Wetering K, Hardlei T, Nexø E, Borst P, Moestrup SK. Identification of multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) as a molecular gate for cellular export of cobalamin. *Blood.* 25 fevrier 2010, pp. 115(8):1632-9.

6. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JL. Carences en vitamine B12 chez l’adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Med Interne.* 2005, pp. 938-46.

7. Pautas E, Chérin P, De Jaeger C, Godeau P. Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé. *Presse Med.* 1999, pp. 1767-70.

8. 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.* 2005, pp. 41-9.

9. Carmel, R. Malabsorption of food cobalamin. *Ballière’s Clin Haematol.* 1995, pp. 639-55.

10. 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, pp. 1349-53.

11. Andrès E, Noël E, Abdelghani MB. Vitamin B 12 deficiency associated with chronic acid suppression therapy. . *Ann Pharmacother .* 2003.

12. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. . *Arch Intern Med.* 2006, pp. 1975-9.

13. W A Bauman, S Shaw, E Jayatilleke, A M Spungen, V Herbert. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care.* 2000, pp. 1227-1231.

14. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. . *N Engl J Med.* 1997, pp. 1441-8.

15. Gräsbeck, R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis .* 2006, pp. 1-6.

16. Andrès E, Goichot B, Schlienger JL. Food cobalamin malabsorption: a usual cause of vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med.* 2000, pp. 2061-2.

17. 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, pp. 221-26.

18. Herbert, V. Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr.* 1994, pp. 1213S-22S.

19. Solomon, LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2007, pp. 113-30.

20. 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, pp. 225-31.

21. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin defciency in the absence of anemia or macrocytosis. . *N Engl J Med.* 1988, pp. 1720-8.

22. Scalabrino G, Veber D, Mutti E. New pathogenesis of the cobalamin-deficient neuropathy. . *Med Secoli .* 2007, pp. 9-18.

23. 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, pp. 389-93.

24. 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, pp. 42-54.

25. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest J Jr et Investigators., Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE). Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med.* 2006 , 1567-77.

26. Itoh I, Ikui A, Ikeda M, Tomita H, Souhei E. Taste disorder involving Hunter’s glossitis following total gastrectomy. *Acta Otolaryngol.* 2002, 159-63.

27. 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, pp. 213-7.

28. 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 ; .* pp. 468-70.

29. Reygagne P, Kuffer R, Rybojad M, Dallot A, Vérola O, Brocheriou C. Maladie de Biermer révélée par des manifestations buccales et génitales. . *Ann Dermatol Venereo.* 1988, 115, pp. 821-5.

30. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gülşen M, Finci R, Yalçín A. Helicobacter pylori--is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med. .* 2000.

31. 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.

32. Hvas AM, Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. *Haematologica.* nov, 2006.

33. Greenberg., MS. Clinical and histologic changes of the oral mucosa in pernicious. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981, 52, pp. 38-42.

34. Angelica Loup-Leuciuc, Pierre-Jean Loup, Tommaso Lombardi, Jacky Samson. Carence en vitamine B12 (1er partie) : mise au point. *Med Buccale Chir Buccale .* 17, 2011.

35. Andrès E, Loukili NH, Noël E, Maloisel F, Vinzio S, Kaltenbach G, Caro-Sampara F, lickléal 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, pp. 13-22.

36. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH, van Staveren WA. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med.* 2005.

37. Andrès E, Vogel T, Federici L, Zimmer J, Kaltenbach G. Update on oral cyanocobalamin (vitamin B12) treatment in elderly patients. *Drugs Aging. .* 2008.

38.Valdes Socin H , Lutteri L, Cavalier E, Polus M, Geenen V, Louis E & Beckers A. Le syndrome auto-immun thyro-gastrique : ses effets sur les micronutriments et la tumorigénèse gastrique. Rev Med Liege 2013 Nov;68(11):579-84.

39.Valdes-Socin H , Leclercq P , Polus M , Rohmer V , Beckers A , Louis E . La gastrite chronique auto-immune : une prise en charge multidisciplinaire. Rev Med Liege 2019; 74 : 1(*in press*)

40.Valdes-Socin H, Vranken L, Schoneveld L, Delannoy P, Le Goff C, Beckers A & Cavalier E. Vitamin B12 deficiency prevalence and associated biomarkers in type 2 Diabetes (T2DM) treated with metformin: biochemical assessment in a series of 106 patients. Endocrine Abstracts (2019) 63 P222 | DOI: 10.1530/endoabs.63.P222