



HAL
open science

Les manifestations orales des carences en vitamines B12 et B9

Myriam Nachit

► **To cite this version:**

Myriam Nachit. Les manifestations orales des carences en vitamines B12 et B9. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01770916

HAL Id: hal-01770916

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770916v1>

Submitted on 24 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2014

N° 6707

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Par

Myriam NACHIT

Née le 12 avril 1987 à Montbard

**LES MANIFESTATIONS ORALES
DES CARENCES EN VITAMINES B12 ET B9**

Présentée et soutenue publiquement le 31 janvier 2014

Examineurs de la thèse :

Pr J.-M. MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
<u>Dr J. GUILLET-THIBAUT</u>	Maître de Conférences des Universités	Directeur de Thèse
Dr F. MASCHINO	Assistant Hospitalo-Universitaire	Juge
Dr R. CURIEN	Attaché Hospitalier	Juge
Pr E. ANDRÈS	Professeur des Universités	Juge

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI -- Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme M. Mlle Mlle Mlle	<u>DROZ Dominique (Desprez)</u> PREVOST Jacques JAGER Stéphanie HERNANDEZ Magali LUCAS Cécile	Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistante Assistante
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle M.	<u>FILLEUL Marie Pierryle</u> GEORGE Olivier BLAISE Claire EGLOFF Benoît	Professeur des Universités* Maître de Conf. Associé Assistante Assistant
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M.	<u>CLEMENT Céline</u> CAMELOT Frédéric	Maître de Conférences* Assistant*
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. Mlle Mlle	<u>AMBROSINI Pascal</u> BISSON Catherine MILLER Neal PENAUD Jacques BÖLÖNI Eszter PAOLI Nathalie	Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences Assistante Assistante*
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	Mme M. M. M. M. M. M.	<u>GUILLET-THIBAUT Julie</u> ARTIS Jean-Paul BRAVETTI Pierre VIENNET Daniel BAPTISTA Augusto-André DELAITRE Bruno MASCHINO François	Maître de Conférences* Professeur 1er grade Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant Assistant
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. M.	<u>YASUKAWA Kazutoyo</u> MARTRETTE Jean-Marc WESTPHAL Alain	Maître de Conférences* Professeur des Universités* Maître de Conférences*
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. Mlle M.	<u>ENGELS-DEUTSCH Marc</u> AMORY Christophe MORTIER Eric BALTHAZARD Rémy PECHOUX Sophie VINCENT Marin	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant* Assistante Assistant*
Sous-section 58-02 Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. M. M. Mlle M. M. Mlle Mme	<u>DE MARCH Pascal</u> ARCHIEN Claude SCHOUVER Jacques CORNE Pascale LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles SIMON Doriane VAILLANT Anne-Sophie	Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Assistant Assistant Assistante Assistante*
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. M.	<u>STRAZIELLE Catherine</u> RAPIN Christophe (Sect. 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre HARLE Guillaume	Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Associé

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Docteur en Chirurgie Dentaire

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Doyen de la Faculté d'Odontologie de Nancy

Chef de service du CSERD de Nancy

Docteur en Sciences Pharmacologiques

Habilité à diriger des Recherches

Sous-section : Sciences biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie,

Embryologie, Génétique, Anatomie Pathologique, Bactériologie,

Pharmacologie).

*Vous nous faites l'honneur et le plaisir de présider
le jury d'examen de cette Thèse.*

*Nous vous remercions pour vos qualités
pédagogiques et humaines que nous avons pu
apprécier durant nos années d'études.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre plus
grande gratitude et de notre plus profond respect.*

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THÈSE

Madame le Docteur Julie GUILLET-THIBAUT

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Ancien interne des hôpitaux

Ancien Assistant hospitalo-universitaire

Responsable de la sous-section Chirurgie Buccale, pathologie et thérapeutique, anesthésiologie et réanimation.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail. Votre disponibilité et les conseils que vous nous avez prodigués ont été pour nous une aide précieuse.

Nous vous remercions de la pédagogie et de la sympathie dont vous avez fait preuve à notre égard tout au long de nos études, ainsi que pour le savoir que vous nous avez délivré.

Veillez trouver, ici, le témoignage de notre profonde reconnaissance et l'assurance de nos remerciements les plus respectueux.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur François MASCHINO

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistant hospitalo-universitaire

Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie-Dentaire

Sous-section de Chirurgie Buccale, pathologie et thérapeutique, anesthésiologie et réanimation.

Vous nous avez fait l'honneur de vous intéresser à notre travail et d'accepter de faire partie de notre jury.

Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre rigueur, ainsi que pour tous les conseils que vous nous avez prodigués tout au long de notre travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Rémi CURIEN

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1

Ancien interne des hôpitaux

Ancien Assistant hospitalo-universitaire

Attaché hospitalier

Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie-Dentaire

Sous-section de Chirurgie Buccale, pathologie et thérapeutique, anesthésiologie et réanimation.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter notre invitation à siéger parmi le jury de cette Thèse et nous vous en remercions.

Travailler auprès de vous a été une expérience très enrichissante. Vous nous avez inculqué l'amour du métier et des choses bien faites. Le savoir et les conseils que vous nous avez prodigués nous guident chaque jour dans notre pratique. Vous avez été un modèle pour nous.

Nous vous remercions pour votre aide précieuse dans la réalisation de notre travail.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Emmanuel ANDRÈS

Docteur en Médecine

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Habilité à diriger des Recherches

Lauréat de la Société de Médecine de Strasbourg

Chef de Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques

Clinique Médicale B, Hôpital Civil, HUS

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter de siéger dans notre jury et nous vous en sommes extrêmement reconnaissant.

Vous nous avez spontanément accueilli dans votre Service et avez accepté avec enthousiasme de diriger notre travail.

Nous vous remercions d'avoir permis la réalisation de cette étude, votre disponibilité et vos conseils avisés ont été précieux pour nous.

Veillez trouver ici, l'expression de notre plus grande gratitude et de notre plus profond respect.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	6
1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CARENCE EN VITAMINE B9 ET B12	7
1.1. Physiologie.....	7
1.1.1. Rappels biochimiques et fonctions des vitamines B9 et B12.....	7
1.1.1.1. Biochimie	7
1.1.1.2. Fonctions de la vitamine B12.....	8
1.1.1.3. Rôles des folates	10
1.1.2. Besoins physiologiques	12
1.1.2.1. En vitamine B12.....	12
1.1.2.2. En vitamine B9.....	14
1.1.3. Mécanismes d'absorption des vitamines B12 et B9.....	15
1.1.3.1. Absorption de la vitamine B12.....	15
1.1.3.2. Absorption de la vitamine B9.....	17
1.2. Définition de la carence en vitamines B9 et B12 et épidémiologie	18
1.2.1. La carence vitaminique	18
1.2.1.1. En vitamine B12.....	18
1.2.1.2. En vitamine B9.....	20
1.2.2. Fréquence	20
1.3. Etiologies de la carence en vitamines B9 et B12	21
1.3.1. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 des protéines porteuses.....	21
1.3.2. Maladie de Biermer ou anémie pernicieuse	23
1.3.3. Malabsorption.....	24
1.3.3.1. Vitamine B12	24

1.3.3.2. Vitamine B9	25
1.3.4. Carences d'apport.....	26
1.3.4.1. En vitamine B12.....	26
1.3.4.2. En vitamine B9.....	26
1.3.5. Prises médicamenteuses	27
1.3.5.1. Effets sur le métabolisme de la vitamine B12.....	27
1.3.5.2. Effets sur le métabolisme de la vitamine B9.....	28
1.3.6. Autres causes.....	28
1.4. Facteurs de risques.....	29
1.4.1. Liés à l'âge	29
1.4.1.1. Chez le nouveau-né et l'enfant.....	29
1.4.1.2. Chez le sujet âgé.....	29
1.4.2. Grossesse et allaitement	29
1.4.3. Facteurs environnementaux.....	30
2. MANIFESTATIONS GENERALES DES CARENCES.....	31
2.1. Anomalies hématologiques	31
2.1.1. Numération formule sanguine.....	31
2.1.2. Frottis sanguin.....	32
2.1.3. Biologie	33
2.1.4. Frottis médullaire	33
2.2. Manifestations neuropsychiatriques.....	34
2.2.1. Polynévrites.....	35
2.2.2. Sclérose combinée de la moelle	36
2.2.3. Troubles des fonctions supérieures	37
2.3. Manifestations vasculaires.....	38

2.4. Manifestations digestives	40
2.5. Manifestations gynéco-obstétriques.....	40
3. MANIFESTATIONS ORALES	41
3.1. Atrophie et érythème de la muqueuse orale	41
3.1.1. Atrophie muqueuse.....	41
3.1.2. Erythème	45
3.2. Symptômes neuro-sensoriels	45
3.3. Ulcérations et érosions de la cavité orale.....	47
3.4. Manifestations associées.....	50
3.4.1. Candidose orale	50
3.4.2. Hyposialie.....	50
3.4.3. Manifestations rares	51
3.4.3.1. Pâleur cutanéomuqueuse.....	51
3.4.3.2. Reliefs labiaux.....	51
3.4.3.3. Inflammation parodontale	52
4. ELEMENTS DE DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT.....	53
4.1. Approche diagnostique	53
4.1.1. Notion de population à risques.....	55
4.1.2. Hémogramme	55
4.1.3. Tests biologiques.....	56
4.1.3.1. Dosage sérique de la vitamine B12	56
4.1.3.2. Dosage des folates sériques et intraérythrocytaires.....	57
4.1.3.3. Dosage de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique.....	58
4.1.3.4. Recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque.....	58
4.1.3.5. Test de Schilling.....	59

4.1.3.6.	Test de DU suppression.....	59
4.1.3.7.	Dosage des transcobalamines.....	60
4.1.4.	Myélogramme	60
4.1.5.	Gastroscopie	61
4.1.6.	Diagnostic différentiel.....	61
4.2.	Approche thérapeutique	62
4.2.1.	Carence en vitamine B12	62
4.2.1.1.	Traitement classique : administration parentérale de vitamine B12	62
4.2.1.2.	Nouveaux modes de traitement : administration par voie orale, sub-linguale ou nasale	62
4.2.2.	Carence en folates	64
4.3.	Surveillance clinique et biologique	65
5.	ETUDE CLINIQUE MENEES DANS LE SERVICE DE MEDECINE INTERNE, DIABETE, ET MALADIES METABOLIQUES DU CHU DE STRASBOURG	65
5.1.	Introduction	65
5.2.	Patients et Méthodes	66
5.2.1.	Critères d'inclusion	67
5.2.2.	Critères d'exclusion.....	68
5.2.3.	Recueil des données	68
5.2.4.	Méthodes de laboratoire	70
5.2.5.	Analyses statistiques	70
5.3.	Résultats	71
5.3.1.	Aspects cliniques.....	71
5.3.1.1.	Données épidémiologiques.....	72
5.3.1.2.	Manifestations orales muqueuses.....	73
5.3.1.3.	Symptômes neuro-sensoriels.....	82

5.3.1.4. Données dentaires.....	85
5.3.1.5. Candidose orale	89
5.3.1.6. Hyposialie.....	89
5.3.1.7. Manifestations digestives	90
5.3.1.8. Manifestations neurologiques.....	90
5.3.1.9. Autres	91
5.3.2. Examens complémentaires	91
5.3.3. Synthèse des résultats.....	91
5.4. Discussion	93
CONCLUSION.....	101
ANNEXES.....	103
TABLE DES TABLEAUX	138
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	139
BIBLIOGRAPHIE	141

INTRODUCTION

Les vitamines B9 (aussi appelée folates) et B12 (ou cobalamine), appartiennent au groupe vitaminique B hydrosoluble. Elles sont impliquées dans de nombreuses réactions métaboliques majeures de l'organisme, dont la principale et commune à ces deux vitamines, est la synthèse des acides nucléiques constituant l'ADN. Les vitamines B12 et B9 sont aussi impliquées dans le métabolisme de nombreux acides-aminés, tels que la méthionine et l'histidine, composés intervenant dans le système nerveux.

C'est pourquoi leur carence peut avoir des répercussions à différentes échelles dans l'organisme, notamment au niveau des tissus à renouvellement rapide tels que les tissus hématopoïétique ou muqueux. Les principaux signes clinico-biologiques de la carence vitaminique sont donc des désordres hématologiques, neuropsychiatriques parfois graves et irréversibles lorsqu'ils ne sont pas traités à temps, et des anomalies cutanéomuqueuses, notamment au niveau des muqueuses oro-digestive et gynécologique.

L'objet de ce travail est d'étudier plus particulièrement une partie de ces désordres : les manifestations qui se produisent au niveau de la muqueuse orale. En effet, elles sont parfois inaugurales dans les tableaux carenciels et précèdent parfois de plusieurs années les autres désordres, notamment hématologiques. Cela place donc le chirurgien-dentiste en première ligne dans le dépistage précoce des carences, avant que des manifestations générales plus graves ne s'installent, de type tableau hématologique sévère ou désordres neuropsychiatriques graves et irréversibles. Il est donc important pour le praticien de bien connaître et reconnaître les manifestations orales d'origine carencielle, bien que les signes soient très souvent frustes et peu caractéristiques.

Au cours de ce travail, nous tenterons d'expliquer les mécanismes d'action et les rôles de ces deux vitamines, pour ensuite évoquer les désordres généraux que peuvent créer leurs carences. Lors d'une troisième partie, nous détaillerons ces manifestations orales, et après un rappel à propos des méthodes de diagnostic et traitement de la carence, nous traiterons de l'étude clinique que nous avons menée dans le Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques du Professeur Emmanuel Andrès, au sein de l'Hôpital Civil du CHU de Strasbourg.

1. Physiopathologie de la carence en vitamine B9 et B12

1.1. Physiologie

1.1.1. Rappels biochimiques et fonctions des vitamines B9 et B12

1.1.1.1. Biochimie

La vitamine B12, est également connue sous le nom de cobalamine, car elle possède un atome central de cobalt. C'est une vitamine hydrosoluble dont la structure chimique est proche de l'hème.

Le terme cobalamine représente une famille vitaminique, regroupant différentes formes : méthylcobalamine, adénosylcobalamine, cyanocobalamine et l'hydroxycobalamine. Seules ces deux dernières formes sont stables, elles sont utilisées en thérapeutique.³⁹

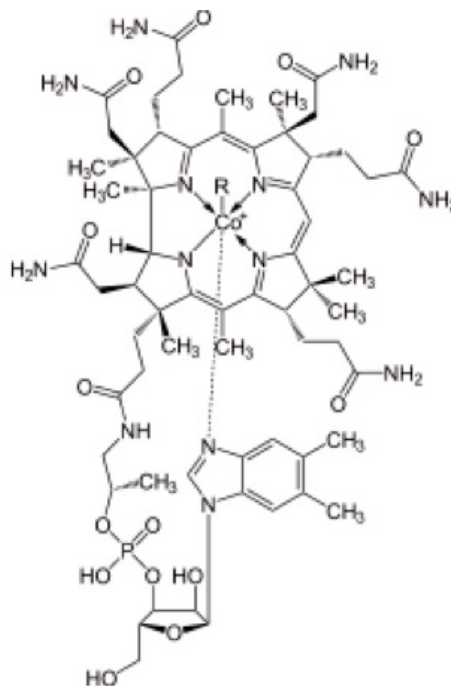


Figure 1 : Structure chimique de la vitamine B12 (d'après ³⁹)

La vitamine B9, ou folate, a été isolée en 1941 à partir de feuilles d'épinards. Ce terme désigne globalement l'acide folique et ses dérivés :

- L'acide folique proprement dit (acide ptéroyl-monoglutamique), n'est ni la forme alimentaire naturelle, ni la forme physiologiquement active ; c'est une forme uniquement synthétique.
- Les formes biologiquement actives (folates actifs) sont des formes réduites : acide déhydrofolique (DHF), et acide tétrahydrofolique (THF). Elles sont en inter-conversion permanente, en repassant toujours par la forme THF qui est la plaque tournante de leur métabolisme ;
- Les formes naturelles (folates alimentaires) sont des polyglutamates ;

Les formes thérapeutiques stables sont l'acide folique et l'acide folinique (formyl tétrahydrofolate).⁴⁸

L'acide folique est composé de trois éléments : un noyau ptéridine, une molécule d'acide para-aminobenzoïque et une molécule d'acide glutamique, représentés par le schéma suivant.²⁵

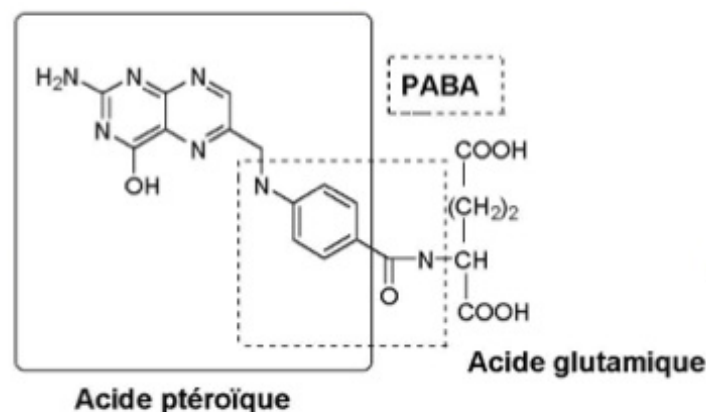


Figure 2 : Structure chimique de la vitamine B9 (d'après ²⁵)

1.1.1.2. Fonctions de la vitamine B12

La vitamine B12 est une coenzyme ubiquitaire impliquée dans de nombreuses réactions enzymatiques intracellulaires. Elle joue un rôle prépondérant dans les réactions aboutissant à la synthèse de l'ADN et de la méthionine à partir de l'homocystéine.

- Synthèse de l'ADN :

La vitamine B12 intervient, avec l'acide folique, dans le métabolisme des bases puriques (adénine et guanosine) et pyrimidiques (cytosine et thymidine) et joue ainsi un rôle prépondérant dans les réactions aboutissant à la synthèse de l'ADN.⁴⁸

La carence provoque un retard de synthèse de l'ADN, ayant pour conséquence un retard de la division cellulaire. Cela se traduit au niveau médullaire par une mégaloblastose, et au niveau périphérique par un ralentissement du turn-over des tissus à renouvellement rapide (épithélium buccal, digestif, génital et urinaire).⁴¹

- Transformation de l'acide propionique en acide succinique :

La conversion du propionyl-CoA en méthylmalonyl-CoA et finalement en succinyl-CoA se fait grâce à la déoxy-adénosylcobalamine. Le succinyl-CoA est un métabolite intervenant notamment dans le cycle de l'acide citrique mitochondrial, ou cycle de Krebs, qui est une série de réactions biochimiques dont la finalité est de produire l'énergie dont les cellules ont besoin pour un fonctionnement physiologique.

En cas de déficit en vitamine B12, il y a accumulation de méthyl-malonate, qui s'élimine sous forme d'acide méthylmalonique. Ce composé est un marqueur de carence fonctionnelle en vitamine B12, lorsque son taux est élevé.^{35; 48}

- Synthèse de la méthionine :

La méthylcobalamine, coenzyme de la méthionine synthétase, permet la conversion de l'homocystéine en méthionine. Elle intervient ainsi dans la régénération des folates actifs en permettant la transformation du méthyl THF en THF, permettant leur utilisation dans la synthèse des purines.

Les lésions du système nerveux, notamment des anomalies de la conduction, observées en cas de carence en vitamine B12 sont en rapport avec une diminution de synthèse de la méthionine et de l'adénosyl-méthionine, indispensables à la synthèse normale de la myéline.³⁹

- Catabolisme de l'histidine :

La vitamine B12 joue un rôle important dans le catabolisme de l'histidine en acide forminoglutamique, aboutissant à la formation d'acide glutamique, neurotransmetteur jouant un rôle majeur dans le système nerveux central.³⁵

En résumé, la cobalamine joue plusieurs rôles majeurs, notamment dans la synthèse de l'ADN, au niveau du métabolisme énergétique intracellulaire ainsi qu'au niveau du fonctionnement du système nerveux.

1.1.1.3. Rôles des folates

- Synthèse de l'ADN :

Les folates interviennent également dans les mécanismes de synthèse de l'ADN, notamment dans la biosynthèse des bases puriques, adénine et guanine, grâce à l'acide folinique (formyl THF) et au méthylène THF. Ils interviennent en effet dans la synthèse du thymidylate monophosphate (dTMP). Le dTMP incorporé dans l'ADN des cellules provient de la méthylation du déoxyuridylate monophosphate par l'intermédiaire du méthylène THF.⁴⁸

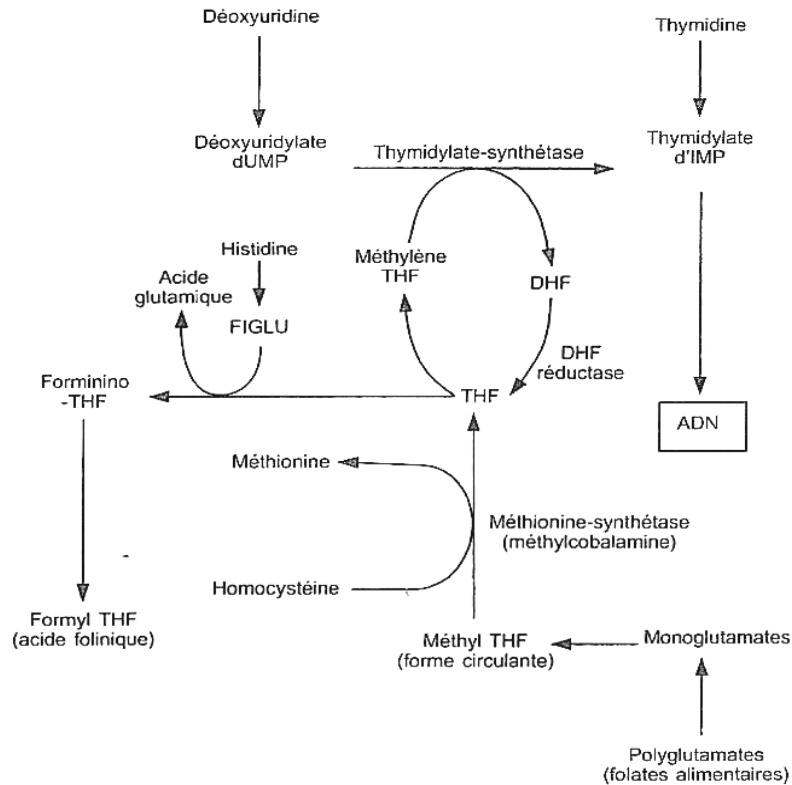


Figure 3 : Interconversion des folates ; action de la vitamine B12 et des folates dans la synthèse de l'ADN (d'après ⁴⁸)

- Métabolisme des acides aminés :

La vitamine B9 est par ailleurs impliquée comme la vitamine B12, dans le catabolisme de l'histidine, ainsi que dans la synthèse de la méthionine, et enfin en tant que coenzyme de la vitamine B6, assurant ainsi l'interconversion des amino-acides glycine et sérine.⁴⁸

- Développement fœtal :

Par ailleurs, la carence en acide folique peut être impliquée dans les anomalies de fermeture du tube neural embryonnaire dans les premières semaines de grossesse avec pour conséquences une anencéphalie, un encéphalocèle ou plus fréquemment un *spina bifida*. Il a été montré que la supplémentation en acide folique de mères en période périconceptionnelle diminue le risque de *spina bifida* chez le fœtus.²⁸

En conclusion, nous pouvons donc dire que les folates jouent également un rôle très important parallèlement à la cobalamine, dans les mécanismes de synthèse de l'ADN et du

métabolisme des acides aminés. Nous pouvons noter par ailleurs le rôle majeur de la vitamine B9 dans le développement fœtal, au point que la question de la supplémentation systématique des femmes enceintes soit devenue une problématique de santé publique dans la prévention des malformations foetales.

1.1.2. Besoins physiologiques

1.1.2.1. En vitamine B12

La vitamine B12 n'est pas synthétisée chez l'Homme, elle est fournie exclusivement par des aliments d'origine animale, tels que le foie, le poisson ou les produits laitiers, ce qui expose notamment les végétaliens stricts (personnes ne consommant aucun aliment du règne animal, ni viande, ni lait ou œufs) au risque de carence d'apport.

Les besoins nutritionnels sont estimés entre 2 et 5 $\mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$, cependant l'apport quotidien en cobalamine peut varier entre 5 et 7 $\mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ selon le régime alimentaire.

L'excédent en vitamine B12 absorbé, est stocké dans le foie, à hauteur de 50% environ. Cela permet à l'organisme de constituer des réserves hépatiques de vitamine B12, pouvant durer entre 3 et 5 ans.^{39; 48}

Tableau 1 : Teneur en vitamine B12 des aliments les plus riches (d'après ³⁹)

Aliments riches en vitamine B12		Teneur en vitamine B12 (en 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 (1/2L)	1 µg
	Jus multivitaminés, jus de fruits	1 µg
Levure	Extrait de levures	2-50 µg

1.1.2.2. En vitamine B9

Les folates, du latin *folium* (feuille), proviennent d'aliments végétaux tels que les légumes verts, les haricots ou les noix, ainsi que de protéines animales (foie), ils sont facilement détruits à la cuisson prolongée. La synthèse des folates par l'Homme, grâce à l'intervention de bactéries intestinales, est possible mais très faible.²⁵

Les besoins physiologiques en vitamine B9 sont définis en fonction du poids corporel, à raison de 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ par jour.

Les stocks sont situés en grande partie dans le foie, le reste étant surtout dans le rein et le pancréas, sont de 10 à 15 mg. Ces réserves sont relativement faibles et peuvent être épuisées en 1 à 4 mois en cas de carence en folates.⁴⁸

Tableau 2 : Teneur en folates des aliments riches (d'après²⁵)

Aliments riches en vitamine B9	Teneur en vitamine B9 (en $\mu\text{g}/100\text{g}$)
Algue nori séchée	912 μg
Epinards crus	205 μg
Epinards cuits	153 μg
Laitue/Mâche	101/107 μg
Asperges	101 μg
Foie de veau	404 μg
Fromage fermenté	133 μg
Oeufs	45 μg
Noix	137 μg
Fraises	69 μg
Oranges	39 μg

1.1.3. Mécanismes d'absorption des vitamines B12 et B9

1.1.3.1. Absorption de la vitamine B12

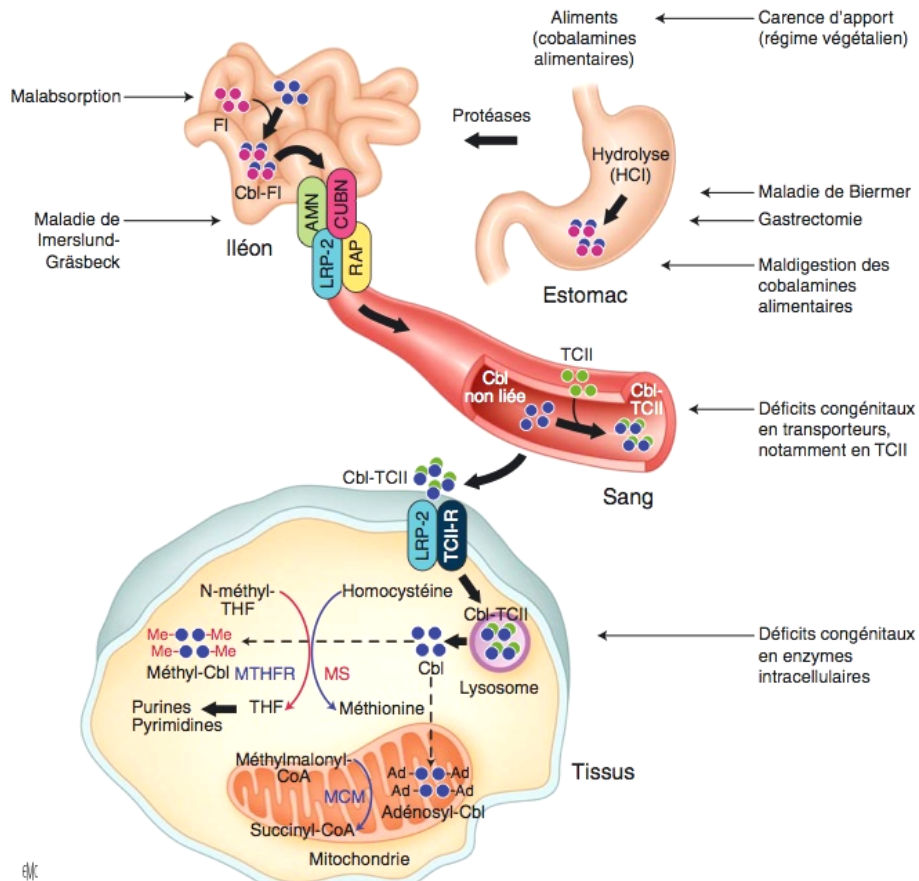


Figure 4 : Métabolisme de la vitamine B12 (d'après ⁹). Cbl : cobalamine ; TCII : transcobalamine de type II ; THF : tétrahydrofolate ; MTHFR : méthyltétrahydrofolate réductase ; MS : méthionine synthase ; LRP : *low density lipoprotein-receptor related protein* ; MCM : méthylmalonyl-CoA mutase ; RAP : *receptor-associated protein* ; CUBN : cubiline ; AMN : *amniotless* ; FI : facteur intrinsèque.

A l'ingestion : la vitamine B12 est liée à des protéines alimentaires.

Dans l'estomac : elle est dissociée de ses protéines porteuses sous l'influence du suc gastrique, de l'acide chlorhydrique et de la pepsine. Elle se lie secondairement aux haptocorrines, qui sont des glycoprotéines porteuses présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques.

Dans le duodénum : les haptocorrines sont progressivement digérées et la vitamine B12 libre se lie alors au facteur intrinsèque, sous l'effet des sécrétions biliaires et pancréatiques.

Le facteur intrinsèque est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac. En se liant à la vitamine B12, il la protège du catabolisme bactérien iléal.

Dans l'iléon : Deux systèmes distincts contribuent à l'absorption intestinale de la cobalamine.

Le premier, est spécifique et dépendant du facteur intrinsèque. C'est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac, il est indispensable à l'absorption de la cobalamine. Le complexe vitamine B12-facteur intrinsèque transite vers l'iléon terminal via une succession de transports intraluminaux, et se lie au récepteur des microvillosités : la cubiline, en présence de calcium. Ce système est saturable.^{39; 48}

Le second système d'absorption est quant à lui indépendant du facteur intrinsèque : 1 à 5% de la vitamine B12 ingérée est absorbée par simple diffusion. Cette absorption passive se fait tout le long du tube digestif : de la cavité orale jusqu'au niveau de l'iléon. Ce système ne permet pas l'absorption d'une dose suffisante avec le régime alimentaire habituel, mais étant insaturable, il a fait envisager un traitement substitutif per os qui pourrait être une alternative au traitement classique parentéral (injections intramusculaires de cyanocobalamine).³⁹

Passage dans la circulation sanguine : Après endocytose, la vitamine B12, dissociée du facteur intrinsèque, se lie à la transcobalamine II (TCII). Ce nouveau complexe, ou holotranscobalamine II, passe dans le sang et transporte la vitamine B12 jusqu'aux cellules. La transcobalamine II est une glycoprotéine synthétisée par les entérocytes iléaux et libérée au sang portal par le pôle basolatéral de ces cellules.³⁹

Cette molécule est le transporteur sérique essentiel de la vitamine B12 car c'est elle qui la livre aux cellules de l'organisme, en se liant à des récepteurs spécifiques de surface cellulaire. Il existe également des transcobalamines dites I et III qui lient la vitamine B12 mais la distribuent très peu aux cellules. Ces types de transporteurs représentent davantage une forme de stockage de la cobalamine circulante.⁴⁸

Il existe un cycle entéro-hépatique qui favorise le stockage de la vitamine B12 dans le foie. Dans le rein, la mégaline, un récepteur du tubule rénal proximal, permet la réabsorption de plus de 75% de la vitamine B12 excrétée dans l'urine primitive.³⁵ Cette réabsorption permet à la vitamine B12 d'être stockée en quantité importante, ceci explique l'installation

insidieuse et tardive des signes cliniques en cas de troubles carentiels. L'excrétion de la vitamine B12 est minime (urines, fèces).⁴⁸

1.1.3.2. Absorption de la vitamine B9

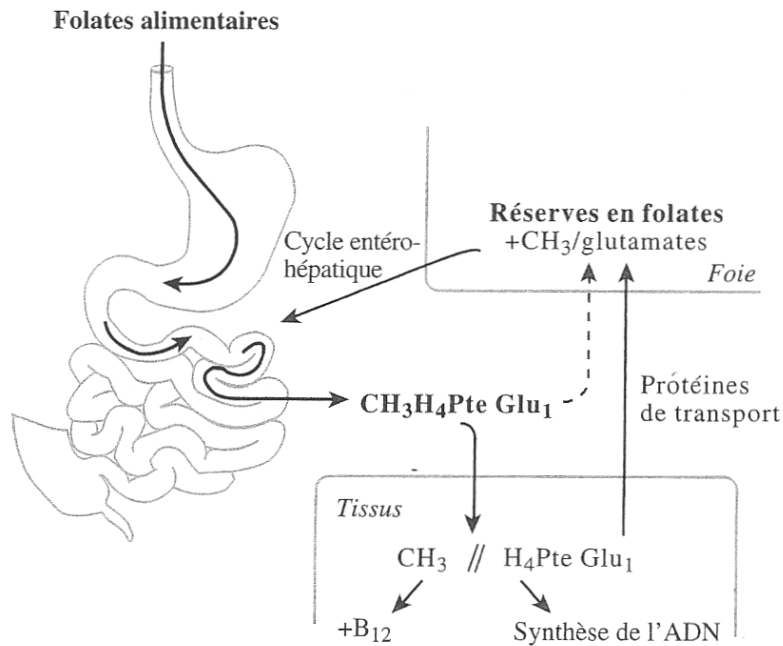


Figure 5 : Absorption et transport des folates (d'après ²⁷)

L'absorption de la vitamine B9 a lieu dans le jéjunum. Les folates alimentaires, sous forme de polyglutamates, sont hydrolysés, puis réduits et méthylés en monoglutamates de méthyl-tétrahydrofolate. Cette réaction dépend de deux enzymes, la carboxypeptidase et la dihydrofolate réductase, présentes dans la muqueuse jéjunale. L'absorption est surtout localisée dans le jéjunum proximal. Dans le plasma, les folates sont en partie libres et en partie liés à des protéines.⁴⁸

Le méthyl-tétrahydrofolate (monoglutamate) est transporté jusqu'aux cellules utilisatrices, à l'intérieur desquelles il est transformé en polyglutamate. La vitamine B9 participe donc sous cette forme à des voies métaboliques nécessaires, notamment à la synthèse des bases puriques et de l'ADN.

Il existe un cycle entéro-hépatique dans le métabolisme de la vitamine B9, qui permet à l'organisme de stocker les folates excédentaires apportés par l'alimentation. Les folates méthylés et non méthylés sont acheminés vers le foie où ils sont stockés sous forme de méthyl-tétrahydrofolate-polyglutamates. Selon la richesse de l'alimentation, le foie peut stocker plusieurs milligrammes de folates. Il exerce ainsi un rôle important en fournissant ces composés au *prorata* des besoins tissulaires, cela permet un apport nutritionnel constant.

Par ailleurs, il existe une excrétion biliaire de tétrahydrofolates qui sont réabsorbés dans l'intestin. Ce cycle entéro-hépatique contribue à la régulation de l'homéostasie des folates.

Toute modification des capacités fonctionnelles du foie à stocker, puis à libérer des folates biliaires, ou encore des capacités d'absorption entérale, conduit rapidement à un déséquilibre de la balance en folates.¹⁶

L'excrétion des folates est minime (urine, fèces).

1.2. Définition de la carence en vitamines B9 et B12 et épidémiologie

1.2.1. La carence vitaminique

1.2.1.1. En vitamine B12

Plusieurs définitions de la carence en vitamine B12 sont proposées dans la littérature, dont les principales sont les suivantes :

- 1. taux sérique $< 200 \text{ pg.mL}^{-1}$ sur 2 prélèvements sanguins ;**
- 2. taux sérique $< 160 \text{ pg.mL}^{-1}$;**
- 3. taux sérique $< 200 \text{ pg.mL}^{-1}$ et taux sérique de l'homocystéine totale $> 13 \text{ } \mu\text{mol.L}^{-1}$ ou taux de l'acide méthylmalonique $> 0,4 \text{ } \mu\text{mol.L}^{-1}$ en l'absence d'une insuffisance rénale (taux de créatine sérique $< 120 \text{ } \mu\text{mol/L}$), d'un déficit en folates ou en vitamine B6 ;**
- 4. taux sérique $< 200 \text{ pg.mL}^{-1}$ avec des signes cliniques neurologiques et/ou des anomalies hématologiques**

C'est la troisième définition qui est la plus utilisée pour confirmer une carence en vitamine B12. La pertinence des autres définitions est discutable surtout chez le sujet âgé, notamment en raison de la prévalence élevée des manifestations neuropsychiatriques et de l'absence en pratique clinique de normes bien établies pour les marqueurs précoces ou de carence fonctionnelle en B12 que sont l'homocystéine et l'acide méthyl-malonique.^{2; 39}

Notons également que la carence en vitamine B12 frustre, avec des taux oscillant autour des valeurs physiologiques, entre 150 et 220 pg.mL⁻¹, peut s'accompagner de manifestations cliniques peu marquées.

Notion de carence infraclinique :

Le concept d'une carence en vitamine B12 dite infraclinique, est basé sur l'observation de sujets asymptomatiques présentant des taux élevés d'homocystéine ou d'acide méthylmalonique (composés dont les taux sériques sont augmentés dans les cas de carences en cobalamine). Ces taux sont corrigés après administration de vitamine B12. Cependant, les conséquences cliniques sont réelles. Certains tableaux de déficit infraclinique peuvent présenter des complications neurologiques sans manifestations hématologiques, ce qui suggère un mécanisme différent pour ces manifestations.²⁷ Nous développerons précisément ces manifestations dans un chapitre ultérieur.

Cependant, ces cas ne constituent qu'une minorité. Plus de 35% des patients ayant un taux de cobalamine sérique entre 200 et 350 pg/mL ont une augmentation d'acide méthylmalonique et d'homocystéine dans le sérum sans pour autant exprimer des manifestations neurologiques ou hématologiques. De plus, on observe ces anomalies métaboliques chez 15% des patients âgés ayant des taux de cobalamine sérique supérieurs à 350 pg/mL.²⁷

Ces observations démontrent que de l'interprétation du caractère normal ou pathologique d'un dosage de cobalamine sérique et d'un taux d'acide méthylmalonique élevé, dépend la justification de poursuivre les explorations diagnostiques en tenant compte de l'aspect médico-économique.

1.2.1.2. En vitamine B9

Concernant le seuil de carence des folates, les informations contenues dans la littérature varient le plus souvent entre 2 et 5 µg/L. Cattan, dans sa publication de 2005, affirme qu'un taux inférieur à 2 µg/L signe l'existence d'une carence et qu'un chiffre supérieur à 4 µg/L permet de l'éliminer.¹⁶

Genser *et al.* considèrent qu'un taux inférieur à 3 µg/L signe une carence marquée et qu'entre 3 et 5 µg/L elle est légère.²² De Bruyn *et al.* affirment quant à eux que le seuil de la carence en folates est situé entre 2,5 et 5 µg/L et qu'au-dessous de 2,5 à 3 µg/L, le déficit est fréquemment associé à une anémie macrocytaire.¹⁸

1.2.2. Fréquence

En ce qui concerne la carence en vitamine B12, les études épidémiologiques donnent une prévalence de l'ordre de 15% dans la population générale des pays industrialisés selon l'étude de Framingham, mais elle peut augmenter jusqu'à 30 à 40% chez certaines populations à risques tels que les sujets âgés et/ou institutionnalisés. Ces chiffres varient selon les auteurs, en fonction du seuil de normalité des taux sériques retenu.³⁵

Une étude menée en 2003 dans un service de Médecine Interne du Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg, a montré quant à elle une prévalence de l'ordre de 5% de carences en vitamine B12, chez des sujets âgés en moyenne de 70 ans. Une définition stricte de la carence avait été retenue, avec un seuil inférieur à 200 pg/mL.^{7;9}

Par ailleurs, dans les pays en voie de développement où, par exemple, les carences d'apport peuvent être plus fréquentes, des prévalences de l'ordre de 40% ont été rapportées.^{35 39}

Concernant les carences en folates, la prévalence serait de 2 à 3 % dans la population générale. Elle est plus basse (0,6%) dans les pays bénéficiant d'une supplémentation systématique tels que le Canada ou les Etats-Unis où les céréales sont enrichies en folates. Ce

nombre est augmenté (> 5%) dans les populations présentant un facteur de risques de malnutrition, d'alcoolisme ou de malabsorption digestive.⁹

1.3. Etiologies de la carence en vitamines B9 et B12

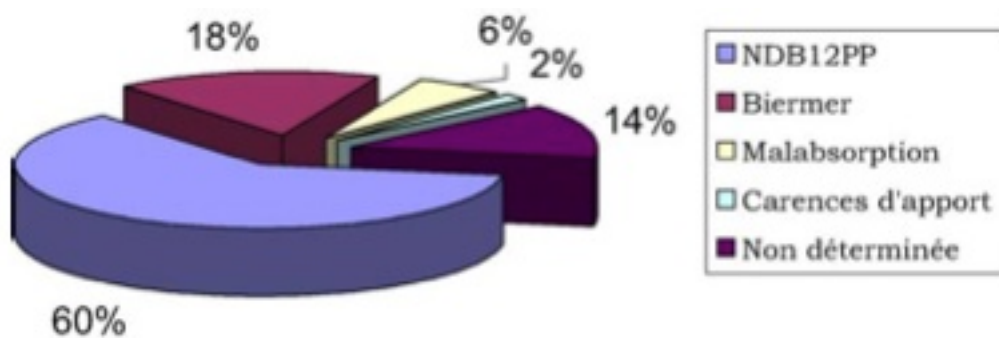


Figure 6 : Distribution des diverses étiologies de carence en vitamine B12 chez l'adulte (d'après²). NDB12PP : non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses

1.3.1. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 des protéines porteuses

Ce syndrome de non-dissociation, décrit initialement par Doshersholmen puis par Carmel dans les années 1990, est aussi connu sous le nom anglais de *food-cobalamine malabsorption*.^{2; 15}

Ce syndrome regroupe les pathologies responsables d'une rupture de l'intégrité du système de transport.³⁹ En effet, il est caractérisé par une incapacité à libérer la vitamine B12 des protéines alimentaires et/ou des protéines intestinales de transport, notamment en cas d'hypochlorhydrie alors que l'absorption de la B12 non liée est normale.²

Il s'agit de l'étiologie principale des carences en vitamine B12 chez l'adulte, plus de 60% d'après les études strasbourgeoises.⁷

La figure 7 présente les principaux critères diagnostiques de ce syndrome de non-dissociation, d'après les critères de Carmel et développés par Andrès *et al.* :^{2; 7; 15}

-
1. **Concentration sérique de vitamine B12 < 200 pg/mL**
 2. **Test de Schilling standard (avec de la cyanocobalamine libre marquée au cobalt-58) normal ou test de Schilling « modifié » (utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines alimentaires) anormal**
 3. **Absence d'anticorps anti-facteur intrinsèque**
 4. **Pas de carence nutritionnelle en vitamine B12 (apport > 2 µg par jour)**
 5. **Existence d'un facteur prédisposant à la carence en vitamine B12 :**
 - **Pathologies gastriques : gastrite atrophique, infection chronique à *Helicobacter pylori*, gastrectomie, by-pass gastrique, vagotomie ;**
 - **Insuffisance pancréatique exocrine (causée par l'éthylisme par exemple) ;**
 - **Ethylisme chronique ;**
 - **Médications : prise d'anti-acides (antihistaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) ou de biguanides (metformine) ;**
 - **Pullulation bactérienne gastrique ou intestinale : achlorhydrie, sprue tropicale, syndrome d'Ogilvie, VIH ;**
 - **Syndrome de Sjögren, sclérodémie ;**
 - **Facteur « idiopathique » : lié à l'âge ou au déficit congénital homozygote en haptocorrine.**

Figure 7 : Principaux critères diagnostiques du syndrome de non-dissociation (d'après ²)

Bien que la présence des quatre premiers items soit nécessaire au diagnostic de ce syndrome de non-dissociation, le critère numéro 2 est purement théorique car le test de Schilling n'est plus disponible en pratique clinique. Le diagnostic de syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses est aujourd'hui un diagnostic d'exclusion, car le Test de Schilling servait principalement à confirmer une malabsorption.²

Il est par ailleurs important de souligner qu'en pratique, le diagnostic positif de ce syndrome de non-dissociation reste un diagnostic d'élimination. En effet, pour pouvoir l'affirmer, il faut écarter certains éléments tels qu'un défaut d'apport exogène en cobalamine, une malabsorption et surtout une maladie de Biermer.

Notons que la principale cause du syndrome de non-dissociation est l'atrophie gastrique, en rapport ou non avec une infection à *Helicobacter pylori*, facteur associé dans 40% des cas.^{2;3} Dans une étude menée par Kaptan *et al.*, 40% des 77 sujets ayant une carence en vitamine B12 liée à *H. pylori* ont été guéris suite à l'éradication du germe par une antibiothérapie adaptée.³

1.3.2. Maladie de Biermer ou anémie pernicieuse

La maladie de Biermer est une gastrite atrophique auto-immune responsable d'une carence en vitamine B12 par malabsorption liée à un déficit en facteur intrinsèque gastrique.⁴⁸

L'anémie pernicieuse semble plus fréquente dans les populations du nord de l'Europe, davantage chez les femmes, après 50 ans, avec une certaine prédisposition familiale souvent associée à une maladie dysimmunitaire (notamment thyroïdite d'Hashimoto, diabète, syndrome de Sjögren).³⁶

Le mécanisme physiopathologique de la maladie de Biermer correspond à l'atrophie gastrique liée aux anticorps anti-cellules pariétales de l'estomac, qui détruisent la muqueuse fundique. Cette atrophie provoque une achlorhydrie dont la première conséquence est d'inhiber l'absorption du fer héminique alimentaire et de provoquer une hyperplasie des cellules endocrines de la muqueuse antrale (situées sur la partie inférieure de l'estomac, sécrétant une hormone appelée gastrine). L'hypergastrinémie ainsi provoquée précède ainsi les manifestations hématologiques de la maladie de Biermer.³⁶

Toute gastrite atrophique provoque un défaut de synthèse du facteur intrinsèque et une achlorhydrie, mais seule la gastrite biermérienne entraîne une malabsorption totale de la vitamine B12.³⁶

On retrouve par ailleurs dans cette pathologie, la présence de deux anticorps retrouvés dans le plasma et les sécrétions gastriques :³⁹

- un anticorps anti-facteur intrinsèque (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%)

La maladie de Biermer peut être associée à de nombreuses maladies auto-immunes : vitiligo, maladie d'Addison, syndrome de Sjögren, etc.³⁹

1.3.3. Malabsorption

1.3.3.1. Vitamine B12

Les étiologies les plus classiques de malabsorption sont la gastrectomie ou encore la résection chirurgicale de l'intestin grêle terminal. Elles sont cependant actuellement devenues rares (< 2%) car les indications chirurgicales sont moins nombreuses.⁹ Les chirurgies bariatriques (*bypass* gastrique) de réduction du volume de l'estomac dans le cadre des traitements contre l'obésité morbide, sont à l'inverse relativement fréquentes. Elles peuvent être à l'origine de malabsorption de cobalamine par déficit en facteur intrinsèque.

Actuellement, l'étiologie la plus fréquente de malabsorption est la pancréatite chronique éthylique (>5%).⁹

Plus rarement, la malabsorption de la vitamine B12 peut être secondaire à une maladie de Crohn, la maladie cœliaque (sprue non tropicale), un lymphome, une sclérodermie, une amylose, la tuberculose iléale ou encore la maladie de Whipple.^{2;9}

L'anémie par carence en vitamine B12 due au botriocéphale (*Diphyllobothrium latum*) est exceptionnelle en dehors de la Finlande et pourrait avoir pour étiologie le détournement de la cobalamine par le parasite, mais aussi une diminution de sécrétion du facteur intrinsèque dont le mécanisme est mal élucidé.

Enfin, l'agammaglobulinémie et le SIDA sont également rapportés comme pouvant être des causes de malabsorption.²

1.3.3.2. Vitamine B9

Dans la maladie cœliaque, l'anémie est fréquente (40 à 90% des cas). Elle est tantôt microcytaire par carence en fer dominante, tantôt macrocytaire, davantage par carence en folates qu'en vitamine B12. Elle est également souvent dimorphe par carence mixte, avec, sur lames, une double population d'hématies (Index de Distribution des Globules Rouges, ou IDR, >15).¹⁶

La sprue tropicale est un syndrome de malabsorption intestinale, d'étiologie encore inconnue avec des anomalies histologiques de l'intestin grêle. La diarrhée en est le signe clinique essentiel. Dans cette pathologie, l'anémie macrocytaire mégaloblastique est notée avec une fréquence allant de 64 à 88% des cas selon les régions. La carence en folates est notée dans 65 à 87% des cas. La carence en vitamine B12 est fréquente en cas d'évolution prolongée, sa malabsorption est corrigée après traitement antibiotique (tétracyclines pendant 6 mois).¹⁶

Une malabsorption des folates avec anémie est notée de manière inconstante dans les résections jéjunales, la maladie de Crohn duodéno-jéjunale. Plus rarement, on observe aussi une malabsorption dans les syndromes de colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle ainsi que dans les manifestations intestinales de l'amylose, du diabète, de la sclérodermie, dans la maladie de Whipple et les lymphomes intestinaux.^{3; 16; 39}

1.3.4. Carences d'apport

1.3.4.1. En vitamine B12

La carence d'apport en vitamine B12 est relativement rare chez l'adulte en bonne santé dans les pays industrialisés (prévalence d'environ 5%). Cependant, elle s'observe chez des sujets ayant un régime alimentaire de type végétarien ou végétalien, des troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale), les sujets dénutris (milieux défavorisés ou sujets âgés institutionnalisés), et chez les patients en hôpital psychiatrique.^{4; 39}

Par ailleurs, il a été rapporté que la supplémentation en vitamine C serait susceptible d'induire un déficit en cobalamine par une inactivation.²

1.3.4.2. En vitamine B9

La carence en acide folique est particulièrement fréquente au cours de l'éthylisme chronique, en rapport avec le déséquilibre nutritionnel et l'importance des ingestats d'alcool qui peuvent maintenir un taux d'alcoolémie supérieur à 1g/L pendant des périodes prolongées.

A ce niveau d'imprégnation, l'alcool exerce un effet inhibiteur sur le cycle entéro-hépatique de l'acide folique, et présente également une toxicité sur les entérocytes, créant les conditions d'un déficit.²⁷

Cependant, sauf dans les cas où l'anémie est importante, les symptômes de la carence passent en général au second plan des autres manifestations physiques et psychiques de l'état alcoolique.

La carence d'apport est la cause la plus commune de déficit en folates ; elle peut survenir en l'absence d'un alcoolisme et se rencontre dans notre pays principalement chez le vieillard vivant seul, n'ingérant pas de légumes verts ou les ingérant bouillis, mais aussi en période post-opératoire ou après séjour en réanimation.²⁷

1.3.5. Prises médicamenteuses

1.3.5.1. Effets sur le métabolisme de la vitamine B12

Les médicaments pouvant occasionner un déficit en vitamine B12 sont principalement ceux interférant dans l'absorption de celle-ci :

- les anti-H₂ sont des médicaments antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2. Ils agissent au niveau des cellules pariétales de l'estomac pour diminuer sa sécrétion acide. Ce traitement est indiqué dans troubles de reflux gastro-oesophagien et d'ulcères gastro-duodénaux. Leur prise prolongée interfère dans le métabolisme d'absorption de la vitamine B12.

- les inhibiteurs de la pompe à protons (anti-acides gastriques) peuvent altérer l'absorption de la vitamine B12 en interférant avec la digestion protéolytique ou en favorisant la prolifération bactérienne dans l'intestin. La durée importante des traitements, notamment dans des pathologies telles que le syndrome de Zollinger-Ellison, est un facteur favorisant la malabsorption de la vitamine B12.⁴⁷

Hydantoïne, co-trimoxazole (Bactrim[®]), colchicine, méthotrexate, cholestyramine et metformine sont des molécule pouvant également induire une carence en cobalamine.

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-facteur intrinsèque ; cette inhibition est réversible après un apport calcique.

Le protoxyde d'azote (MEOPA[®] ou Mélange Équimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote, utilisé en odontologie ou en anesthésie) inactive la vitamine B12 en oxydant son noyau cobalt. La toxicité hématologique concerne surtout les expositions d'une durée supérieure à 24h, néanmoins la répétition brève sur de courtes périodes des inhalations de protoxyde d'azote peut aboutir à un effet cumulatif. Cet effet est d'autant plus important si les fonctions hématopoïétiques sont déjà altérées ou chez un sujet souffrant déjà d'une carence en vitamine B12, patient ou soignant utilisant ce gaz.^{10 12}

1.3.5.2. Effets sur le métabolisme de la vitamine B9

Parmi les médicaments entraînant une carence en folate, le triméthoprime, ainsi que le méthotrexate inhibent la dihydrofolate-réductase empêchant la régénération du tétrahydrofolate.¹⁶

L'utilisation de l'acide folinique (leucovorine calcique) dans les traitements par de hautes doses de méthotrexate se justifie par le fait que cette supplémentation permet de contourner le blocage enzymatique.¹⁶

Enfin, une carence en folates par malabsorption, sans anémie, peut être notée au cours des traitements par cholestyramine, antiépileptiques (phénytoïne), salazopyrine (anti-inflammatoire intestinal), ainsi que lors de la prise de certains contraceptifs oraux.²⁷

1.3.6. Autres causes

Des cas de carences en vitamine B12 sans atrophie gastrique ont été rapportés, mais avec la présence d'*Helicobacter pylori*. Ces cas ont pu être améliorés par l'éradication de l'infection à *Helicobacter* grâce à une antibiothérapie adaptée. C'est pourquoi des corrélations entre une affection gastrique (présente ou passée) impliquant cette bactérie, et une malabsorption voire une maladie de Biermer ont été évoquées.⁵³

Mais il n'existe pas encore de consensus car la physiopathologie est mal connue, l'implication d'*Helicobacter pylori* n'est donc pas prouvée de manière certaine.⁴⁸

Par ailleurs, des cas de carences en folates liées à une hyperconsommation par l'organisme lors d'états pathologiques tels que l'hémolyse chronique ou les leucémies ont pu être observés.⁴⁸

1.4. Facteurs de risques

1.4.1. Liés à l'âge

Il existe des particularités au niveau du profil étiologique de la carence en vitamine B12, en fonction de l'âge des patients.

1.4.1.1. Chez le nouveau-né et l'enfant

Les étiologies sont dominées par les anomalies congénitales intéressant les différentes étapes du métabolisme de la vitamine B12 : maladie héréditaire d'Imerslund-Grasbeck, déficit en facteur intrinsèque, déficit en transcobalamine II (maladie autosomique récessive), anomalies intracellulaires, anémie pernicieuse juvénile.³⁹

1.4.1.2. Chez le sujet âgé

Le profil étiologique est dominé par le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses avec environ 60% des cas, ainsi que par la maladie de Biermer pour environ 20% des cas. La symptomatologie clinique est similaire au sujet jeune, mais d'installation souvent plus insidieuse. De ce fait, le diagnostic est souvent fait à des stades avancés avec complications hématologiques et neurologiques majeures.^{7; 39}

1.4.2. Grossesse et allaitement

Lors d'états physiologiques particuliers tels que la grossesse et l'allaitement, les besoins sont accrus.

La carence en vitamine B12 chez la femme enceinte, lorsqu'elle est importante, a été évoquée comme cause très probable d'avortements à répétition par le biais de l'hyper-

homocystéinémie, de prématurités et d'anomalies du développement fœtal, notamment neurologiques.⁴⁹

Par ailleurs, des cas de carences très franches en vitamine B12 ont été rencontrés chez des nouveau-nés de mères ayant présenté un déficit au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement.⁴⁹

Dans le cas des carences en folates, l'augmentation des besoins se rencontre également au cours de la grossesse et surtout lors de grossesses répétées (anémies foliocurables de la grossesse). Cet état justifie des apports supplémentaires maintenant bien codifiés pour éviter notamment les malformations fœtales lors des premières semaines de grossesse, ainsi que dans les anomalies de l'érythrocytose et les hémolyses chroniques.¹⁴

En effet, les carences en folates peuvent entraîner un certain nombre d'anomalies du développement fœtal allant du retard de croissance intra-utérin à des malformations neurologiques encore plus graves. Des fentes labiales et labio-palatines peuvent en effet survenir, ainsi que des anomalies des extrémités ou encore des malformations du tube neural (encéphalocèle, anencéphalie et *spina bifida*).²⁸

1.4.3. Facteurs environnementaux

Les carences vitaminiques, essentiellement d'apport, sont plus fréquentes dans les milieux sociaux défavorables ou dans les pays en voie de développement. En Afrique subsaharienne et dans certains pays d'Amérique Latine, des prévalences de plus de 50% de déficit en vitamine B12 ont été rapportées, principalement dans des populations « isolées » souffrant en général de marasme (déficit calorique induisant une maigreur extrême) et de Kwashiorkor (déficit protéique).²

Par ailleurs, les sujets âgés institutionnalisés ou vivant seuls avec une autonomie diminuée, sont également touchés.³⁹

Les professionnels de santé tels que les anesthésistes ou les chirurgiens-dentistes utilisant le MEOPA de façon répétée et prolongée, peuvent également être touchés par certains troubles carenciels, du fait des effets du protoxyde d'azote sur le métabolisme de la cobalamine.¹⁰

2. Manifestations générales des carences

2.1. Anomalies hématologiques

Les désordres hématologiques traités dans ce paragraphe sont sensiblement les mêmes pour les carences en vitamine B12 et B9.

2.1.1. Numération formule sanguine

La manifestation la plus classique de la carence en vitamine B12 est l'anémie mégalo-blastique. C'est une anémie macrocytaire franche (VGM, ou volume globulaire moyen supérieur à $110 \mu\text{m}^3$), normochrome (concentration globulaire en hémoglobine normale), et arégénérative. Cette anémie macrocytaire n'est pas systématique, elle est observée dans environ 50% des cas dans une étude récente. Une leucopénie et une thrombopénie modérées sont souvent associées, dans un tiers des cas.^{3; 20}

Le syndrome anémique lié à la carence en vitamine B12 est d'installation très progressive puisque les réserves en cobalamine correspondent à 5 à 10 ans d'apports journaliers.³⁹

Cependant, il est à noter qu'une carence martiale est parfois associée en l'absence de toute perte sanguine. La coexistence de ces deux carences a une influence sur le VGM, celui-ci étant dans ce cas plus bas, versus une carence unique en vitamine B12. Le niveau de folates sériques quant à lui ne semble pas être un facteur influant sur le VGM, lorsqu'il est abaissé de façon concomitante à celui de la vitamine B12.²⁰ L'Index de Distribution des Globules rouges (IDR) peut être un indicateur pertinent car il reflète les carences mixtes (micro- et macrocytaires) lorsqu'il est supérieur à 15.

2.1.2. Frottis sanguin

Les anomalies du frottis sanguin sont souvent caractéristiques : hématies de grande taille (mégaloblastose), anisocytose, corps de Howell-Jolly, déformations globulaires avec ovalocytose, dans 10% des cas d'après certaines études récentes.³

Les granulocytes sont de grande taille avec des noyaux hypersegmentés, entraînant une déviation vers la droite de la formule d'Arneth. Cette formule définit en pourcentages la répartition des polynucléaires neutrophiles (PNN) en fonction du nombre de lobes que présente leur noyau. Chez un patient sain, la proportion de PNN avec 5 lobes nucléaires ou plus est généralement inférieure à 5%. Si ce pourcentage est augmenté, c'est qu'il y a une hypersegmentation des neutrophiles, indicateur non spécifique de carence mais qui permet tout de même d'orienter le diagnostic.^{3; 27}

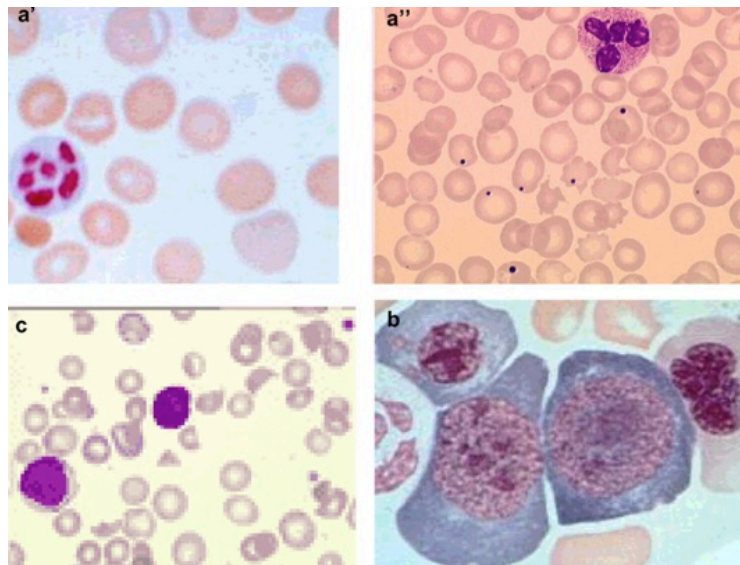


Figure 8 : Principales anomalies hématologiques en rapport avec la carence en vitamine B12. a' : frottis sanguin : présence d'une hypersegmentation des neutrophiles, présence d'une anisocytose, d'une macrocytose et d'une ovalocytose ; a'' : frottis sanguins : présence de corps de Howell-Jolly ; b : myélogramme : présence d'une mégaloblastose ; c : frottis sanguin : aspect de pseudomicroangiopathie thrombotique. (d'après²⁰)

2.1.3. Biologie

Les examens biologiques peuvent montrer une augmentation de la bilirubine libre et du taux des LDH. Ce dernier paramètre est l'un des plus rapides à se normaliser après supplémentation.⁴⁹

A l'inverse, l'hémolyse provoquée par « l'avortement intramédullaire » (phénomène dont nous expliquerons le processus ultérieurement) induit souvent une diminution du taux d'haptoglobine sérique.²⁷

2.1.4. Frottis médullaire

La carence en vitamine B12, via l'altération de la synthèse d'ADN, affecte principalement les tissus à renouvellement rapide. Au niveau médullaire, elle est responsable d'une mort cellulaire prématurée particulièrement des précurseurs érythroïdes et donc d'une érythropoïèse inefficace.²⁰ Ce phénomène appelé « avortement intramédullaire » peut être à l'origine d'un syndrome hémolytique clinicobiologique souvent marqué, pouvant être au premier plan et simuler une authentique anémie hémolytique.^{39; 49}

Le myélogramme montre classiquement une moelle riche et bleue à la coloration, du fait de la mégalo blastose médullaire présente dans 60% des cas et de l'hyperbasophilie cytoplasmique.^{3; 49}

L'érythroblastose médullaire est accrue et les érythroblastes sont mégalo blastiques (de très grande taille). Tous les stades de maturation érythroblastique sont représentés mais l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique est marqué avec des noyaux jeunes et un cytoplasme déjà acidophile.^{3; 20}

Si les anomalies hématologiques sont le plus souvent modestes, il apparaît que plus de 10% des patients ont des manifestations hématologiques mettant en jeu le pronostic vital : pancytopenie, anémie sévère ou hémolytique, et pseudomicroangiopathie thrombotique ou purpura thrombotique thrombocytopénique.²⁰

Cependant, dans un quart des cas environ, une absence d'anomalies hématologiques est retrouvée.³

2.2. Manifestations neuropsychiatriques

Dans le cas de la maladie de Biermer, les manifestations neuropsychiatriques sont connues depuis la fin du XIX^e siècle. Elles étaient initialement considérées comme liées à l'anémie, d'où la dénomination de « syndrome neuroanémique », encore parfois utilisée de nos jours.⁸

Les manifestations neurologiques des carences en vitamine B12 sont extrêmement polymorphes. Elles peuvent survenir de manière isolée, sans aucune perturbation de l'hémogramme, ou être associées au syndrome hématologique.³⁹

Les phénomènes les plus fréquents sont les polynévrites, le plus souvent sensitives pures, l'ataxie et le signe de Babinski.⁴⁹

Plus rarement, on peut observer un syndrome cérébelleux, une névrite optique, une incontinence urinaire et/ou fécale, ou encore une atrophie optique.²

Pour mieux comprendre ces phénomènes, il est important de rappeler que la vitamine B12 est requise pour deux principales réactions biochimiques : la synthèse de la méthionine et donc de la S-adénosyl-méthionine, entrant dans la constitution de la protéine basique de la myéline, et la production de tétrahydrofolates permettant la synthèse de l'ADN (en association avec le métabolisme de la vitamine B9). C'est pourquoi une carence en ces deux vitamines entraîne de nombreux troubles d'ordre neurologiques, notamment centraux et médullaires, en rapport avec une démyélinisation spinale ou encéphalique.^{8; 27}

Un rôle de la vitamine B12 dans la régulation de la synthèse de l'activité de certaines cytokines à tropisme neurologique a également été évoqué dans des études récentes. Ces théories permettent d'envisager sous un nouveau jour les mécanismes expliquant les troubles neurologiques. Ce rôle serait indépendant de toute activité coenzymatique de la vitamine B12.

En effet, des observations récentes de patients avec déficit en cobalamine et atteinte neurologique ont mis en évidence une augmentation locale, sérique et au niveau du liquide céphalorachidien des taux de cytokines neurotoxiques, notamment le *tumor necrosis factor* (TNF) *alpha* neurotoxique, le *nerve growth factor* (NGF) et le ligand du facteur CD40 soluble, ainsi qu'une baisse concomitante de certaines cytokines neurotrophiques comme le

neurotrophic epidermal growth factor (NEGF) et l'interleukine 6. Une normalisation de ces différentes cytokines a été constatée après correction de la carence.^{9; 49}

Les signes révélateurs d'une carence en vitamine B12 sont de types neuropsychiatriques, oculaires, médullaires, ainsi qu'une neuropathie périphérique. La forme la plus caractéristique est le syndrome neuro-anémique caractérisé par une sclérose dégénérative subaiguë des fibres sensibles médullaires, s'exprimant par une anesthésie profonde, la perte de la perception des vibrations d'un diapason et du sens de position des orteils ainsi qu'un signe de Romberg (signe explorant la sensibilité proprioceptive).²⁷

2.2.1. Polynévrites

Rappel :

Le système nerveux périphérique (SNP) comprend :

- les nerfs crâniens émergeant du tronc cérébral (à l'exception des nerfs optique et olfactif) ;
- les racines nerveuses spinales émergeant de la moelle épinière ;
- les ganglions rachidiens postérieurs ;
- les troncs nerveux périphériques et leurs ramifications terminales ;
- le système nerveux autonome.

Les polynévrites, ou encore polyneuropathies, sont des neuropathies périphériques impliquant une atteinte diffuse et symétrique du système nerveux périphérique par altération de ses fonctions. Ce sont le plus souvent des axonopathies, c'est-à-dire que les atteintes touchent électivement ou majoritairement l'axone.¹²

Les neuropathies périphériques ont de nombreuses étiologies. Une forme cependant, est causée par des carences vitaminiques en B12 et folates, elle est dite carencielle. Une autre est due à un déficit en vitamines B1, B6, PP, elle est dite alcool-carencielle car souvent rencontrée chez les personnes alcool-dépendantes. Ces neuropathies ont un caractère subaigu/chronique car elles s'installent généralement en plusieurs semaines ou mois.

Il existe cependant deux formes de polyneuropathies aiguës d'installation très précoce : chez des sujets qui associent abus de boissons alcoolisées et carence alimentaire aiguë et

sévère (souvent des femmes s'astreignant à un régime très strict) ; et au décours d'une anesthésie au protoxyde d'azote.¹²

Les polyneuropathies carencielles, comme la plupart des polynévrites, se présentent sous l'aspect d'une atteinte sensitivo-motrice, avec parfois participation végétative. Les paresthésies distales, caractérisées par des sensations de fourmillements et de picotements, sont les plus fréquentes des manifestations sensibles. Les premiers symptômes se caractérisent par l'apparition d'engourdissements distaux des mains et des pieds, qui peuvent prédominer aux mains.¹²

Les dysesthésies sont des sensations anormales et pénibles déclenchées au contact. Les douleurs sont parfois présentes : sous forme de brûlures notamment. Au niveau de la cavité orale, ces troubles sensitifs se manifestent par des paresthésies et brûlures buccales souvent exacerbées par l'alimentation. Elles sont donc à distinguer des paresthésies buccales dites « psychogènes », bien que celles-ci soient de moins en moins nombreuses, car on retrouve de plus en plus d'étiologies qui les transforment en paresthésies buccales secondaires à une cause générale.^{12,32}

Les signes moteurs consistent essentiellement en la présence d'un clonus (suite de secousses d'un rythme régulier, obtenue sur un muscle dont le tendon est soumis à une tension prolongée), d'une parésie des extenseurs des orteils et d'un signe de Babinski.¹²

Ces polyneuropathies sont d'aggravation progressive si la carence persiste, mais peuvent régresser voire disparaître si celle-ci est supplémentée et/ou si un sevrage alcoolique est mis en place. Toutefois, c'est la précocité du diagnostic et du traitement qui conditionne la réversibilité des symptômes neurologiques.

La topographie de la répartition des troubles est principalement distale, prédominant aux membres inférieurs, mais touchant également souvent l'extrémité des membres supérieurs.¹²

2.2.2. Sclérose combinée de la moelle

Le tableau neurologique classique des carences graves en vitamine B12 est celui d'une sclérose combinée de la moelle comprenant une atteinte cordonale postérieure et un syndrome

pyramidal déficitaire.^{23; 39} Cette dégénérescence est observée dans environ 10% des cas, mais les formes révélatrices restent exceptionnelles.¹¹

Cette affection est encore plus rare lors des carences en folates, car celles-ci sont plus facilement interceptées et supplémentées.³⁹

Ce syndrome désigne une atteinte médullaire caractérisée par l'installation insidieuse et progressive d'une atteinte d'abord postérieure (afférences proprioceptives) puis latérale (efférences corticospinales), une neuropathie périphérique des fibres de diamètre important pouvant précéder ou accompagner l'atteinte médullaire.¹²

L'aspect de la sclérose combinée de la moelle sur une IRM a été revu lors d'une étude chez 13 patients. Les images typiques associent un élargissement du cordon médullaire, un hypersignal T2 étagé des cordons postérieurs, le plus souvent cervical et dorsal.^{8; 12; 17} Cet hypersignal est associé ou non à un renflement médullaire œdémateux en T1.⁴⁹ En général le signal est longitudinal, avec ou sans rehaussement à l'injection de gadolinium. Il disparaît avec la guérison des manifestations cliniques.⁸

Cependant, plusieurs observations d'anomalies cliniques évidentes sans aucun signe IRM ont été rapportées, ce qui pourrait témoigner du caractère tardif des anomalies radiologiques.⁴⁹

Une leucoencéphalopathie (atteinte extensive de la substance blanche) observée à l'IRM a été rapportée dans un cas d'avitaminose B12 avec troubles cognitifs. Les signes neuropsychiatriques et les anomalies IRM de la substance blanche ont régressé partiellement après 10 mois de traitement par vitamine B12 intramusculaire.¹²

En effet, les anomalies classiquement décrites à l'IRM sont des lésions focales multiples et périventriculaires confluentes de la substance blanche.²³

2.2.3. Troubles des fonctions supérieures

Les carences en vitamines B9 et B12 peuvent entraîner un certain nombre de troubles neuropsychiatriques dont le principal est la détérioration cognitive.²³

Les autres symptômes psychiatriques retrouvés fréquemment sont les suivants : ^{2; 11}

- troubles de l'humeur
- désorientation, obnubilation
- syndrome démentiel
- troubles mnésiques
- tableau dépressif
- troubles comportementaux, agitation, états maniaques
- ataxie cérébelleuse

Chez le petit enfant, une perte des acquis psychomoteurs peut être la manifestation inaugurale de la carence. ⁴⁸

La supplémentation précoce en vitamine B12 joue un rôle prépondérant dans le traitement des atteintes neurologiques. Par ailleurs, Heaton ²⁶ a montré que trois facteurs intervenaient dans la récupération : ^{8; 26}

- la gravité des symptômes au moment du diagnostic
- la durée d'évolution de la maladie
- le taux élevé d'hématocrite

L'IRM peut être considérée comme un apport au diagnostic, mais les images ne sont pas spécifiques et peuvent parfois le faire errer vers une affection démyélinisante de type sclérose en plaques en montrant quelques signes d'atteinte de la substance blanche en T1. Il est donc bien entendu indispensable de discuter les diagnostics différentiels devant toute atteinte spinale ou périphérique, de même que devant tout désordre neuropsychiatrique. ⁸

2.3. Manifestations vasculaires

L'hyperhomocystéinémie est définie par une valeur du taux sérique d'homocystéine totale supérieure à 13µmol/L. ³⁹ Elle est actuellement reconnue comme étant un facteur de risque de maladie thromboembolique veineuse (odds ratio de 1,5 à 2). ^{52;39; 45; 49}

En effet, elle aurait théoriquement des effets procoagulants sur les cellules endothéliales et agirait également sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins. Elle favoriserait donc l'initiation et la progression du processus d'athéromatose.^{39; 49}

Cette élévation anormale de l'homocystéine sérique peut être secondaire à des facteurs génétiques (déficits enzymatiques en cystathionine β -synthase, méthionine synthase ou N5,N10-méthyltétrahydrofolate réductase) ou encore acquis (carences en folates ou vitamines B12, B6, âge avancé, insuffisance rénale, dysthyroïdie).²²

Les hyperhomocystéinémies secondaires aux déficits vitaminiques sont le plus souvent modérées, variant en moyenne entre 20 et 30 $\mu\text{mol/L}$, par rapport à la forme sévère où le taux est supérieur à 80 $\mu\text{mol/L}$.^{1; 39}

Elles surviennent selon le mécanisme suivant :

- La vitamine B12 est, d'une part, un co-facteur indispensable à l'activité de deux enzymes impliquées dans le métabolisme de l'homocystéine : la méthylmalonyl-CoA mutase et la méthionine synthétase.²⁷
- D'autre part, les folates participent via le méthyl-tétrahydrofolate, qui intervient comme donneur de radical méthyl dans la réaction de conversion de l'homocystéine en méthionine.²⁷

C'est pourquoi il se produit une augmentation de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique en cas de carence en cobalamine, alors que la carence en folates n'engendre qu'une augmentation de l'homocystéine sérique.²⁷

Bien que l'hypothèse d'un lien entre carence vitaminique et thrombose veineuse, athérosclérose ou accident vasculaire soit séduisante, il n'existe cependant pas assez de cas cliniques ni d'études rapportées dans la littérature. Cela serait dû au caractère modéré de l'hyperhomocystéinémie secondaire à la carence vitaminique, mais également à une certaine méconnaissance des mécanismes exacts mis en cause dans cette complication.⁴⁹

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 ou folates.⁴⁹

Sur le plan thérapeutique, le traitement de la thrombose secondaire à une carence en vitamine B12/folates fait appel aux traitements anticoagulants classiques, ainsi qu'à la supplémentation vitaminique dont les modalités pratiques ne sont pas encore bien déterminées. Il semblerait cependant que la cobalamine ait un rôle protecteur contre les récurrences thrombotiques.^{1; 49}

2.4. Manifestations digestives

La littérature fait état de certaines manifestations digestives qui accompagneraient les carences en vitamines B12/folate :

- dyspepsie ;
- ictère ;
- douleurs abdominales ;
- nausées et vomissements ;
- diarrhées ;
- troubles fonctionnels intestinaux.

Cependant ces liens ne sont pas encore certains et méritent des investigations scientifiques plus poussées.^{2; 3; 49}

2.5. Manifestations gynéco-obstétriques

Des manifestations de type atrophie de la muqueuse vaginale et infections chroniques urogénitales à répétition (surtout des mycoses), sont évoquées dans la littérature. Elles sont liées à une défaillance de la barrière muqueuse de l'appareil génito-urinaire.^{2; 49}

Par ailleurs, l'hypofertilité, l'infertilité masculine et les avortements à répétition sont également évoqués comme pouvant être des manifestations liées à un tableau carenciel.³

Cependant les liens entre ces manifestations et une carence en vitamine B12/B9 restent discutables.² D'autres facteurs tels que la carence en fer entrent en ligne de compte.

3. Manifestations orales

La carence en vitamine B12 et folates induit une perturbation de la synthèse de l'ADN. Celle-ci se traduit par un retard de la division cellulaire, ainsi qu'un ralentissement du *turn-over* des tissus à renouvellement rapide (épithélium oral, digestif, génital et urinaire).^{3; 39}

Les anomalies de la muqueuse orale constituent parfois des manifestations précoces de la carence, elles peuvent apparaître bien avant l'anémie et les autres signes cliniques systémiques (de un mois à plusieurs années).³⁸ Bien que très polymorphes et pouvant avoir un caractère cyclique, ces manifestations orales précoces placent donc le chirurgien-dentiste dans un rôle important de dépistage de la carence vitaminique, avant que des manifestations neurologiques irréversibles ne s'installent.³⁹

Les manifestations orales que nous allons décrire ci-après sont sensiblement les mêmes pour les vitamines B12 et B9. En effet, le *distinguo* est très peu fait dans la littérature car les effets des carences pour ces deux vitamines sont relativement semblables.

3.1. Atrophie et érythème de la muqueuse orale

3.1.1. Atrophie muqueuse

L'atrophie muqueuse, via le ralentissement du *turn-over* des cellules à renouvellement rapide, est un signe fréquemment rencontré lors des carences en vitamines B12 et B9. L'épithélium est aminci par endroits dans la cavité orale, l'examen histopathologique montre qu'il est d'épaisseur inégale, avec des zones d'atrophie et des crêtes épithéliales amincies.³⁹

Ces lésions atrophiques peuvent se situer sur la muqueuse labiale, jugale, gingivale ou linguale (face dorsale, ventrale voire au niveau du frein). Elles peuvent aussi s'étendre à d'autres régions de la sphère oro-pharyngée, comme le voile du palais ou le pharynx.³⁹



Figure 9 : Lésions atrophiques érythémateuses sur la muqueuse jugale et le bord de la langue (d'après ⁴⁴)

C'est sur la langue que ces lésions sont les mieux décrites, au travers de la glossite atrophique. Celle-ci se manifeste par une perte partielle ou totale des papilles filiformes et fongiformes du dos de la langue.³² Des études épidémiologiques ont démontré une incidence pouvant aller de 1,3% à 9% de la population générale.⁵⁰

Bien que causée par de nombreux facteurs, Sun *et al.* ont démontré dans une étude que la glossite atrophique est retrouvée de façon significativement plus fréquente lors de carences en vitamine B12 et folates que chez des sujets sains.⁵⁰ Cependant, un grand nombre de patients présentaient une hyposialie concomitante (79%), ce qui peut aussi expliquer une partie des glossites atrophiques diagnostiquées dans cette étude.⁵⁰

La candidose orale est également un facteur concomitant important, pouvant causer une atrophie de la muqueuse linguale, comme le montre l'étude japonaise de Terai *et al.* en 2005.⁵¹

En effet, l'étiologie de la glossite atrophique est multifactorielle.^{50; 51}

- Déficit en riboflavine, niacine, pyridoxine, vitamine B12, acide folique, fer ;
- Malnutrition protéino-calorique ;
- Xérostomie ;
- Candidose orale ;
- Infection à *Helicobacter pylori*

Décrite initialement en 1851 par Möller, la glossite atrophique dite « de Hunter » constitue le signe classique de la carence en vitamine B12. Elle est cependant rarement

observée car elle correspond à un stade évolutif avancé. Elle constituait par le passé le signe caractéristique de l'anémie de Biermer, car les signes précoces étaient méconnus.^{13 39}



Figure 10 : Aspect de glossite atrophique de Hunter (d'après ³²)

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. Des plaques érythémateuses et sèches, souvent œdématisées et papuleuses, ainsi que des zones vernissées et parfois ulcérées apparaissent, principalement sur les bords et la pointe de la langue.¹³

Histologiquement, on peut observer lors de cette phase une atrophie modérée de l'épithélium, un infiltrat lymphoplasmocytaire sous-épithélial et un œdème.³⁹

- La phase atrophique peut survenir à la suite de cette forme initiale, ou encore s'installer d'emblée. A ce stade, les papilles filiformes disparaissent, la langue devient lisse et prend un aspect vernissé, le plus souvent de couleur rouge vif voire rouge violacé. La pointe de la langue apparaît parfois amincie et pointue.¹³

L'histologie montre une atrophie importante de l'épithélium et un infiltrat lymphoplasmocytaire au niveau du chorion.^{39; 46}

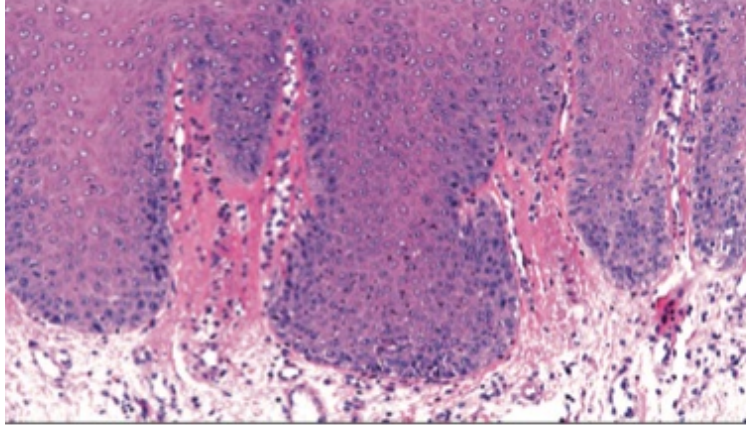


Figure 11 : Infiltrat inflammatoire constitué de polynucléaires, associé à une fibrose élastique et collagène (d'après ³⁸)

Dans la majorité des cas publiés, la glossite atrophique d'origine carencielle n'intéresse qu'une partie de la langue. Il y a toujours une zone de transition entre la zone atrophique et le reste de la langue.³⁹

Rarement pratiquée à des fins diagnostiques, la biopsie de la muqueuse orale n'est pas nécessaire pour confirmer celui d'une carence en vitamine B12. Elle tend plutôt à être réalisée parfois afin d'éliminer un éventuel état post-lichénien ou un psoriasis lingual par exemple, lorsque les lésions évoquent un tel tableau.³⁸

3.1.2. Erythème

Allant souvent de paire avec les lésions atrophiques, l'érythème est un signe clinique visible lors de l'examen de la cavité orale. Souvent rapporté dans la littérature, il peut prendre différentes formes. Il n'est pas d'origine inflammatoire, et est causé par l'atrophie épithéliale qui laisse transparaître le tissu conjonctif sous-jacent et sa vascularisation.

Il peut en effet être plus ou moins marqué, diffus ou localisé, sans limites nettes. Les plages érythémateuses peuvent intéresser l'ensemble de la muqueuse orale, elles sont cependant souvent décrites au niveau de la demi-muqueuse labiale, des joues, ou encore de la langue. Enfin, ces lésions érythémateuses atrophiques sont plus ou moins douloureuses, douleurs parfois exacerbées par l'alimentation.³⁸

3.2. Symptômes neuro-sensoriels

Certains auteurs rapportent des troubles de la sensibilité au niveau de la muqueuse orale. Ces symptômes neuro-sensoriels rencontrés lors de troubles carenciels sont polymorphes.³⁹ En effet, ils peuvent se manifester sous les formes suivantes : sensations de brûlures, picotements, ou encore troubles du goût.

Nous regroupons donc sous cette appellation de « symptômes neuro-sensoriels » à la fois les paresthésies (troubles de la sensibilité tactile), les hyperesthésies (anciennes stomatodynies et glossodynies) et les dysgueusies, la frontière entre ces différentes manifestations étant parfois floue.

Les paresthésies peuvent être localisées (langue, lèvres, palais, gencives, joues) ou diffuses. Parfois on peut également retrouver des paresthésies de type hypo-esthésies péri-labiales, avec déficit sensitif du pourtour des lèvres.³⁹

Une ancienne classification décrivant les stomatodynies (sensations douloureuses intéressant la cavité orale) les répartissait en trois types :

- Le type I, ou stomatodynies psychogènes, présente des symptômes qui évoluent de façon épisodique ou continue, mais qui sont absents le matin au réveil. Ils apparaissent et augmentent progressivement dans la journée et disparaissent généralement durant la nuit ou au cours des repas. Ces stomatodynies sont décrites sous plusieurs termes : « paresthésies buccales psychogènes », « paresthésies buccales médicalement inexplicées ou PBMI » ou encore « Burning Mouth Syndrome (BMS) ». ³⁹
- Le type II, ou stomatodynies organiques, regroupe des douleurs qui peuvent être présentes toute la journée, ou être déclenchées par l'alimentation. ^{39 ;41}
- Le type III regroupe quant à lui les brûlures intermittentes et absentes certains jours. ¹³

Les paresthésies présentes lors de tableaux carenciels peuvent parfois faire évoquer des paresthésies buccales médicalement inexplicées, de par la pauvreté du tableau clinique et le comportement parfois agité des patients. Seul un interrogatoire médical précis permet de réaliser le diagnostic différentiel. ³⁷

L'intensité est souvent différente, les douleurs pouvant être discrètes à intenses par moment, ou encore exacerbées par l'alimentation. Les brûlures sont souvent présentes toute la journée, sans augmentation vespérale, contrairement aux paresthésies buccales médicalement inexplicées. ³⁷

Les glossodynies sont les sensations douloureuses intéressant la langue. Elles sont fréquemment rapportées lors de carences en vitamines B12 et B9, car elles sont en relation avec l'atrophie muqueuse. ³³

Ces douleurs sont souvent exacerbées par l'alimentation. Sun *et al.* expliquent ce phénomène de la manière suivante : les molécules épicées présentes dans la salive peuvent pénétrer facilement au travers de l'épithélium atrophique jusqu'au chorion de la muqueuse

linguale. Cela provoque une irritation des terminaisons nerveuses libres et induit une sensation de brûlure et d'engourdissement de la langue.⁵⁰

Loup-Leuciuc *et al.* ont également rapporté dans un cas clinique qu'une patiente ressentait une sensation de gonflement de la langue au contact d'aliments acides, mais ce type de manifestation reste rare.³⁸

Dans les cas rapportés par Field *et al.*, 64% des patients présentant une carence en vitamine B12 avaient des glossodynies, et 36% des stomatodynies à types de brûlures diffuses.^{21; 39}

La dysfonction ou la perte partielle du goût (dysgueusie) est un phénomène qui peut être associé à la candidose orale, l'hyposialie, la carence en vitamine B12, en fer ainsi que les traitements médicamenteux. Cependant, la dysgueusie est un symptôme fréquemment retrouvé chez les patients présentant une glossite atrophique, dans presque 28% des cas dans l'étude de Sun *et al.*⁵⁰

Elle peut prendre différentes formes, certains patients peuvent se plaindre de ne plus différencier certains goûts entre eux⁴⁴, d'autres ont la sensation que les aliments sont plus acides qu'auparavant³⁸, d'autres enfin ne peuvent plus manger d'aliments épicés car ceux-ci déclenchent des sensations de brûlures.⁵⁰

Par ailleurs, les troubles du goût s'expliquent également par la dégénérescence ou l'absence de papilles filiformes et fongiformes dans la glossite atrophique, ces dernières contenant de nombreuses papilles gustatives.⁵⁰

3.3. Ulcérations et érosions de la cavité orale

Nous retrouvons plusieurs termes utilisés selon les auteurs pour décrire ces lésions. Certains comme Roger Kuffer parlent « d'érosions » de la muqueuse, d'autres parlent « d'ulcérations ».³² Nous traiterons des deux appellations, même s'il semblerait que

l'utilisation du terme « ulcération » soit un abus de langage dans la caractérisation de ces lésions.

En effet, les définitions suivantes tendent à le prouver :

- Les érosions sont des lésions de la muqueuse caractérisées par une perte de substance circonscrite et superficielle n'intéressant que l'épithélium de revêtement et la partie superficielle du chorion.³²
- Les ulcérations sont des lésions élémentaires de la peau et de la muqueuse, caractérisées par une perte de substance plus profonde, intéressant l'épithélium de surface et les tissus sous-jacents.³²

La muqueuse orale des carences en vitamines B12 et B9 peut en effet présenter des plages érosives au niveau des zones atrophiques.³⁸

La biopsie d'une lésion orale réalisée au cours d'un cas rapporté par Loup-Leuciuc *et al.* montre clairement une érosion *stricto sensu* recouverte par un enduit fibrino-leucocytaire épais, reposant sur un socle fibreux.³⁸

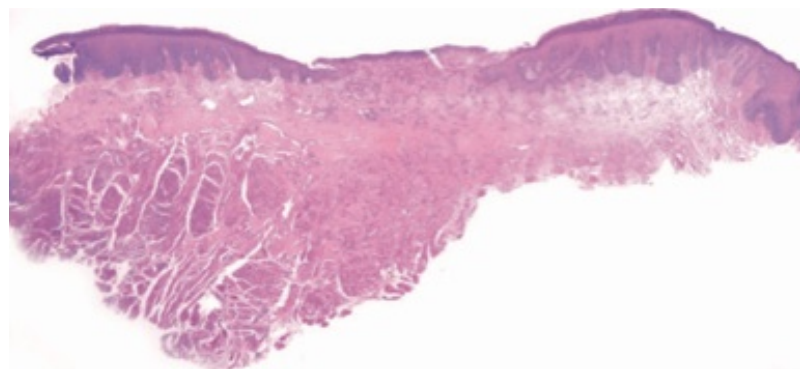


Figure 12 : Érosion recouverte par un enduit fibrino-leucocytaire (d'après³⁸)

Des ulcérations orales dites « aphtoïdes » sont parfois observées lors de carences en vitamines B12 et folate. Elles possèdent un fond blanchâtre, de quelques millimètres de

diamètre, elles sont le plus souvent superficielles et évoluent pendant quelques semaines. De plus, elles ne présentent pas en général de halo érythémateux et sont moins douloureuses.³⁹

Ces ulcérations, lorsqu'elles sont très petites, peuvent être prises pour des aphtes miliaires, mais quand elles sont plus grandes le *distinguo* doit être fait avec les aphtes communs qui sont des ulcérations creusantes atteignant le chorion, le terme « aphtoïde » étant dû à leur ressemblance.³²

Ces lésions peuvent intéresser l'ensemble de la cavité orale et accompagnent souvent les plages atrophiques.³⁷

Les aphtoses rebelles et récidivantes doivent faire suspecter une anomalie hématologique sous-jacente.⁵⁴ Les aphtes récurrents sont caractérisés par une apparition périodique et régulière d'ulcérations dans la cavité orale. Les données de la littérature indiquent plusieurs étiologies possibles :⁴³

- Héritage génétique;
- Déficience immunitaire ;
- Neutropénie cyclique ;
- Anomalies hématologiques ;
- Pathologies gastro-intestinales ;
- Traumatismes de la muqueuse orale ;
- Intolérance envers certains aliments ;
- Stress.

Wray *et al.* ont montré dans une étude, que 14 % des patients présentant des aphtes récurrents souffraient de carence martiale ou vitaminique (folates ou B12).⁵⁴ D'autres études hématologiques ont montré que les patients atteints d'aphtes récurrents ont plus souvent des déficits en vitamine B12 et folate.³¹

Jurge préconise par ailleurs d'évaluer une possible cause systémique chez un patient présentant une poussée brutale d'aphtes récurrents, au moyen d'un hémogramme, ainsi qu'un bilan martial, les folates érythrocytaires et le dosage du taux sérique de vitamine B12.³⁰

3.4. Manifestations associées

Les manifestations suivantes ne sont à première vue pas spécifiques des carences en vitamines B12/folates, elles peuvent être observées dans de nombreuses pathologies, carencielles ou non.³⁸ Des études cherchent néanmoins à démontrer un éventuel lien de cause à effet.

3.4.1. Candidose orale

L'association d'une candidose avec une atrophie douloureuse de la muqueuse linguale a déjà été rapportée.³⁸ La candidose peut prendre différentes formes : une chéilite angulaire uniquement (perlèche), une forme diffuse dans toute la cavité orale ou encore en foyers associant une glossite losangique médiane et une ouranite.⁵¹

La carence en vitamine B12 pourrait par ailleurs s'accompagner d'une atteinte des glandes salivaires.³⁸ Le débit salivaire étant amoindri, l'activité antimicrobienne de nettoyage de la cavité orale n'est plus assurée de manière efficace. C'est pourquoi il est plus fréquent de retrouver des candidoses orales en cas de xérostomie.⁵⁰

Bien que ces manifestations orales soient parfois rapportées lors de carences en vitamines B12 et B9, tout lien de cause à effet entre candidose et carences reste encore à prouver.³⁸

3.4.2. Hyposialie

L'hyposialie (baisse objective du débit salivaire, à ne pas assimiler à la xérostomie ou *sensation* objective ou subjective de bouche sèche), est un problème fréquent chez les personnes âgées, elle toucherait un quart des personnes.⁵⁰ Plusieurs facteurs peuvent en être la

cause, systémiques, locaux ou iatrogéniques. Cependant, la xérostomie chez les personnes âgées est le plus souvent le fait des traitements médicamenteux qui leur sont prescrits pour traiter leurs problèmes systémiques et psychologiques tels que la dépression.⁵⁰

Une association hyposialie/carence vitaminique est toutefois rapportée chez les patients atteints de déficits en vitamine B12, bien qu'aucune preuve significative ne soit établie.³⁸ Une atteinte des glandes salivaires peut en effet être observée, notamment une atrophie des glandes salivaires accessoires visible à l'histologie.^{32; 38}

L'hyposialie peut être un facteur de confusion en ce qui concerne les lésions orales, car elle aussi peut provoquer une destruction des papilles filiformes et fongiformes du dos de la langue, évoquant ainsi une glossite atrophique.⁵⁰

Néanmoins les nombreuses étiologies pouvant provoquer une hyposialie rendent difficiles les recherches visant à prouver une quelconque association.

3.4.3. Manifestations rares

3.4.3.1. Pâleur cutanéomuqueuse

Le déficit en hémoglobine causé par l'anémie, peut générer une pâleur cutanéomuqueuse visible au niveau de la cavité orale.⁴⁴ Cette pâleur rend d'autant plus visibles les zones érythémateuses atrophiques, qui apparaissent très rouges.

3.4.3.2. Reliefs labiaux

Loup-Leuciuc *et al.* rapportent dans une série de cas cliniques en 2011, plusieurs patients atteints d'une carence en vitamine B12 présentant des reliefs tissulaires au niveau principalement de la demi-muqueuse labiale inférieure. Ces reliefs semblent correspondre à

des espaces entre les incisives inférieures en regard et étaient secondaires à des tics de succion-aspiration nocturnes. Ces reliefs sont des nodules d'hyperplasie fibro-épithéliale ou encore diapneusie. Ces tics semblaient refléter une agitation et une tension psychique inhabituelles, apparues au décours de cette période symptomatique, d'après les patients. Ces reliefs labiaux régressent une fois la supplémentation vitaminique mise en place.³⁸ Nous pouvons toutefois envisager le caractère discutable de ces lésions, qui pourraient être dues à d'autres facteurs de stress hormis la carence.



Figure 13 : Discret relief sur la lèvre inférieure, secondaire à un tic de succion-aspiration nocturne (d'après ³⁸)

3.4.3.3. Inflammation parodontale

Une étude japonaise récente tend à montrer une probable corrélation entre parodonte et taux de folates. Elle semble retrouver en effet une différence significative entre déficit en acide folique et inflammation gingivale. Ces résultats tendent à montrer l'importance du statut nutritionnel pour la santé orale.¹⁹

Des études supplémentaires restent néanmoins nécessaires pour prouver un lien certain entre folates et état du parodonte, car la maladie parodontale est une pathologie multifactorielle complexe pour laquelle il est très difficile d'isoler un seul facteur étiologique.

4. Eléments de diagnostic et traitement

4.1. Approche diagnostique

L'examen clinique et l'interrogatoire médical du patient peuvent révéler des signes et symptômes qui sont souvent peu spécifiques et ne font qu'amener le clinicien à suspecter une étiologie carencielle. Le diagnostic précis de déficit en vitamine B12 ou B9 est de fait principalement fondé sur des examens de laboratoire.

Les tests les plus accessibles en pratique courante sont les dosages du taux sérique en vitamines B12 et B9. Ces taux sont cependant parfois sensiblement normaux alors qu'il existe bel et bien une symptomatologie de déficit vitaminique. Ils sont dans ce cas complétés par une batterie de tests biologiques qui permettront d'éclairer le diagnostic.²⁷

L'approche diagnostique doit prendre cependant 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.³⁹ L'illustration suivante (Figure 14) est un arbre décisionnel reprenant la démarche diagnostique devant une carence en vitamine B12 de l'adulte.

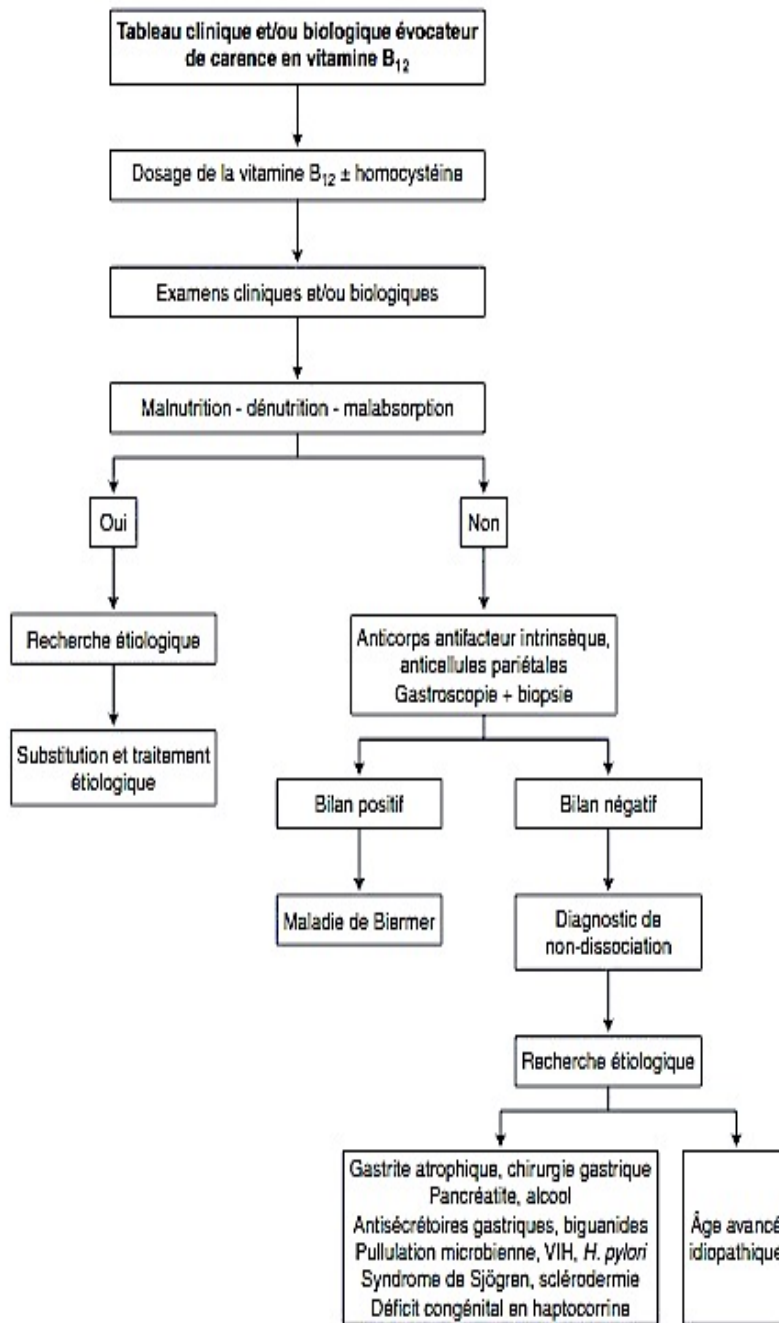


Figure 14 : Arbre décisionnel. Démarche diagnostique devant une carence en vitamine B12 de l'adulte (d'après ⁹)

4.1.1. Notion de population à risques

Certains états physiologiques ou certaines populations peuvent être plus exposés aux risques d'une carence vitaminique que d'autres. C'est en effet le cas chez la femme enceinte ou allaitante par augmentation des besoins lors de ces périodes, ou encore chez le nouveau-né allaité par une mère elle-même carencée. Enfin, la prévalence des carences chez les personnes âgées est souvent plus importante que dans la population générale (30 à 40% selon certaines études).²

4.1.2. Hémogramme

L'hémogramme est un examen biologique de routine permettant de détecter des anomalies hématologiques signant une érythropoïèse carencielle, bien que ces anomalies surviennent tardivement dans certains cas.

L'hémogramme comporte :²⁷

- La numération des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite ;
- Les indices érythrocytaires :
 - VGM : volume globulaire moyen
 - TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
 - CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
 - RDW : red cell distribution width ou index de distribution des volumes érythrocytaires⁴⁰
- La numération des leucocytes, formule leucocytaire ;
- La numération des plaquettes ;
- L'examen cytologique du frottis sanguin.

Ces mesures sont habituellement effectuées par des automates qui analysent et classent les cellules du sang par diffraction d'un faisceau laser, modification d'un champ électrique ou d'un courant de radiofréquence.²⁷

Lors d'un déficit en vitamines B9 et B12, l'hémogramme peut montrer des valeurs anormales :

- Une diminution du taux de l'hémoglobine (<12 g/dL pour les femmes et <13 g/dL pour les hommes) : anémie ;
- Augmentation du VGM (> 100 fl) : macrocytose des érythrocytes ;
- Diminution du CCMH (< 32 g/dL): en corrélation avec la diminution du taux d'hémoglobine.

Parallèlement à la numération et formule sanguine réalisée par les automates, l'observation du frottis sanguin est utile pour apprécier la morphologie érythrocytaire, information importante permettant de préciser la nature et la cause de l'anémie. Les frottis peuvent être confectionnés manuellement sur des lames de verre ou par des automates. Les modifications morphologiques des hématies se constituent assez lentement lors de carences en vitamines B12 et B9. Dans un premier temps, une déformation des érythrocytes de type macro-ovalocytes peut être détectée. L'augmentation du VGM est plus tardive.²⁷

4.1.3. Tests biologiques

Les dosages sériques des vitamines B9 et B12 sont les examens biologiques de routine les plus couramment effectués pour orienter le diagnostic lorsqu'un déficit vitaminique est suspecté.

4.1.3.1. Dosage sérique de la vitamine B12

Le dosage du taux de cobalamine sérique est réalisé à partir d'un prélèvement sanguin. Les techniques de dosage microbiologique et radio-isotopique utilisées par le passé, ont laissé la place aujourd'hui aux dosages immunologiques par chimioluminescence réalisés par des automates.¹⁶

Les valeurs normales du taux sérique de vitamine B12 sont comprises entre 200 et 500 pg/mL. On peut parler de déficit lorsque le taux est inférieur à 200 pg/mL.^{9;27}

4.1.3.2. Dosage des folates sériques et intraérythrocytaires

Le taux d'acide folique du sérum est très sensible aux variations des ingestats. En cas de balance négative, les folates stockés dans le foie peuvent suppléer au déficit d'apport par le biais du cycle entéro-hépatique. Cependant, les réserves sont limitées et ne peuvent se substituer à un état de carence prolongé. Le dosage des folates sériques est pourtant un examen réalisé en pratique courante, lors d'un bilan vitaminique, au même titre que pour la cobalamine sérique. Il est réalisé au laboratoire à l'aide de kits de dosages, à partir d'un prélèvement sanguin. Il n'existe pas de consensus quant à la valeur seuil exacte marquant la carence en folates, ce chiffre semblerait situé entre 2 et 5 µg/L.^{22 ;16 ;18}

Le dosage des folates intra-érythrocytaires est intéressant dans certains cas, car il est moins fluctuant. En effet, son taux est fixé lors de la période d'érythropoïèse médullaire. Toutefois, les folates intra-érythrocytaires sont sous forme de polyglutamates qui doivent être réduits en monoglutamates avant dosage. Cette étape est difficile à standardiser et génère d'importantes variations dans les résultats.²⁷

En outre, le taux des folates érythrocytaires n'est abaissé que si la carence en acide folique a été durable et cet examen perd toute sa valeur après transfusion, c'est pourquoi il est assez peu réalisé en pratique courante.²⁷ Chez le sujet non carencé, ce taux est supérieur à 140 ng/mL.⁹

Ce dosage spécifique semblerait particulièrement indiqué dans le cadre du bilan d'anémies hémolytiques non expliquées par les causes habituelles. En effet, même en cas de carence profonde, les folates sériques peuvent être normaux car, comme nous l'avons dit, ils sont très sensibles aux variations du régime alimentaire.⁴²

4.1.3.3. Dosage de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique

Le dosage de l'acide méthylmalonique sérique est délicat et coûteux. Il n'est pas disponible dans tous les laboratoires, limitant son intérêt diagnostique. Des taux augmentés sont également décelables chez les patients en insuffisance rénale et en cas de déficit en méthylmalonyl-mutase.²⁷

Le dosage d'homocystéine plasmatique est moins problématique et très sensible. Le taux augmente très rapidement en cas de déficit en vitamine B12, parallèlement à l'importance de celui-ci et ne se corrige totalement qu'avec le traitement spécifique.

Toutefois, l'augmentation de l'homocystéine est aussi observée en cas de déficit en vitamine B6 et folates. Une augmentation modérée est par ailleurs fréquente dans les populations sans carence apparente et peut régresser avec une supplémentation en folates. D'autres facteurs sont également responsables d'une augmentation de l'homocystéine sérique, tels que l'insuffisance rénale, l'alcoolisme, certains médicaments inhibiteurs des folates ou de la vitamine B6 comme le méthotrexate ou l'isoniazide, l'hypothyroïdie et les erreurs innées du métabolisme de l'homocystéine.²⁷

Un retard dans les procédures de dosage peut également augmenter artificiellement le taux. Le plasma doit être centrifugé et testé dans l'heure qui suit le prélèvement.²⁷

4.1.3.4. Recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque

Cette recherche a surtout un intérêt dans le diagnostic étiologique de la carence vitaminique, notamment dans l'anémie pernicieuse. En effet, des anticorps dirigés contre les cellules pariétales gastriques, le facteur intrinsèque ou les complexes cobalamine-facteur intrinsèque peuvent être décelés dans le sérum de la plupart des patients atteints d'anémie de Biermer, ils sont très spécifiques.²⁷

Parallèlement, la gastrinémie doit être normale, l'absence de gastrine sérique doit faire remettre en cause ce diagnostic.²⁷

4.1.3.5. Test de Schilling

L'intérêt du test de Schilling est de confirmer la malabsorption de la vitamine B12 et d'en préciser le mécanisme. Cependant ce test est tombé en désuétude en raison de sa relative complexité en pratique, dépendant de l'utilisation de cobalamine radiomarquée.²⁷

Il existe un test de Schilling dit « standard » avec administration par voie orale de cyanocobalamine libre marquée au cobalt-58 et un test de Schilling « modifié » utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines alimentaires. On évalue ensuite l'apparition des composés dans le sérum ou dans l'urine qui est collectée durant 24h (nécessité d'hospitalisation). Les résultats dépendent de la quantité de radioactivité décelée à la fin du test.²

Aucun test ne se substitue actuellement au Test de Schilling, le diagnostic de syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses est aujourd'hui un diagnostic d'exclusion.²

La fiabilité du test de Schilling dépend étroitement de la coopération du patient. La cause d'erreur la plus commune est une collection d'urines imparfaite, faisant conclure indûment à une malabsorption.²⁷

4.1.3.6. Test de DU suppression

Le test de suppression de la déoxyuridine (DU suppression) permet d'apprécier directement le retentissement de la carence sur la synthèse d'ADN des précurseurs érythroblastiques.²⁷

Le principe de ce test est d'évaluer la capacité des cellules à transformer la déoxyuridine monophosphate marquée, en thymidilate. Cette réaction est cobalamine et folate dépendante. Afin de distinguer l'implication de l'un ou l'autre de ces composants, le test peut être effectué en étudiant l'effet de correction par l'adjonction de l'un d'entre eux.²⁷

Un test de DU suppression anormal corrigé par l'addition de cobalamine et non de méthyl-tétrahydrofolate, est un signe sensible et précoce de carence en vitamine B12.

Cependant, cette technique radio-isotopique relativement complexe n'est effectuée qu'au sein de laboratoires spécialisés et n'a pas d'application en routine.²⁷

4.1.3.7. Dosage des transcobalamines

La technique de dosage était auparavant difficile et disponible seulement dans certains laboratoires spécialisés.²⁷ Des équipes de recherche ont travaillé il y a quelques années sur des kits de dosage de l'holotranscobalamine (fraction de la transcobalamine II liant les cobalamines circulantes actives sur le plan métabolique).²

Le taux d'holotranscobalamine II serait en effet considéré comme un indicateur très sensible d'un état de balance négative de la vitamine B12. Les valeurs de l'holotranscobalamine II observées chez le sujet normal seraient supérieures à 50 pg/mL et indiqueraient une balance négative en vitamine B12 au-dessous de 40 pg/mL.²⁷

Cependant, il semblerait que cette technique ne permette pas d'affirmer clairement le diagnostic de carence vitaminique en pratique clinique.⁹ Des travaux scientifiques complémentaires ont été réalisés notamment par Goringe *et al.* en 2006, qui montrent que ces kits n'apporteraient pas de bénéfices par rapport aux dosages sériques de la cobalamine, dans le diagnostic des déficits en vitamine B12.²⁴

4.1.4. Myélogramme

Le myélogramme est une analyse d'un échantillon de moelle osseuse, obtenu par aspiration. Le prélèvement s'effectue par une ponction de suc médullaire à l'aide d'un trocart, le plus souvent au niveau du sternum ou de la crête iliaque. L'échantillon est ensuite rapidement déposé et étalé sur des lames de verre, pour être ensuite examiné en microscopie optique à l'aide d'objectifs de grossissement croissant et à immersion pour une analyse très fine des détails. Ainsi il permet d'évaluer la richesse et la morphologie cellulaire, ainsi que l'équilibre de la lignée érythroblastique et granulocytaire.²⁷

D'un point de vue morphologique, le signe le plus précoce d'érythropoïèse déficitaire en vitamine B12 ou en acide folique est l'hypersegmentation des polynucléaires neutrophiles dont un grand nombre présente un noyau segmenté en 5 lobes ou davantage (la moyenne physiologique étant de 2 à 3).

La précocité de ce signe très sensible de carence s'explique par le taux de renouvellement rapide des neutrophiles. Lorsque l'anémie est prononcée, elle est macrocytaire avec mégaloblastose médullaire, traduisant une érythropoïèse inefficace.²⁷

4.1.5. Gastroskopie

La gastroscopie est un examen fibroscopique permettant une observation directe des muqueuses digestives hautes. On accède à l'estomac à l'aide d'un fibroscope que l'on introduit par la cavité orale. Il est également possible d'introduire des pinces à biopsie afin de réaliser des prélèvements de la muqueuse digestive. C'est un examen le plus souvent réalisé sous anesthésie locale, en ambulatoire.

Cet examen est notamment un outil de diagnostic et de surveillance pour les gastrites atrophiques chroniques, en particulier auto-immunes de la maladie de Biermer. En effet, il permet d'objectiver visuellement et à l'aide de prélèvements tissulaires l'atrophie muqueuse et de dépister toute dégénérescence cancéreuse potentielle.¹⁶

4.1.6. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel dans les tableaux de carences vitaminiques ne se limite pas à la distinction entre carence en vitamine B12 et en folates, mais il implique aussi une identification de la cause du déficit.

D'un point de vue hématologique, il est par ailleurs important de distinguer les macrocytoses carencielles de celles relevant d'une myélodysplasie, d'une hépatopathie, d'une hémolyse ou de certains traitements chimiothérapeutiques.²⁷

4.2. Approche thérapeutique

4.2.1. Carence en vitamine B12

4.2.1.1. Traitement classique : administration parentérale de vitamine B12

Dans la majorité des pays, le traitement des carences en vitamine B12 (lorsqu'elles ne sont pas d'origine alimentaire) repose sur une supplémentation administrée par voie parentérale : l'injection intramusculaire. La vitamine B12 existe sous trois molécules utilisées en pharmacologie : la cyanocobalamine, l'hydroxycobalamine et la méthylcobalamine.

Bien que la supériorité de l'hydroxycobalamine soit reconnue, car elle est captée plus efficacement par les tissus et mieux stockée, c'est uniquement la cyanocobalamine qui est utilisée en France. L'hydroxycobalamine n'a d'indication dans notre pays que comme antidote des intoxications au cyanure.⁶

Les stratégies thérapeutiques en termes de posologie diffèrent toutefois selon les pays. En France, il s'agit d'un traitement d'attaque à la dose de 1000 µg/j pendant une semaine puis une dose mensuelle de 1000 µg à vie.⁶ Dans les pays anglo-saxons, les posologies varient de 100 à 1000 µg/mois.³⁹

4.2.1.2. Nouveaux modes de traitement : administration par voie orale, sub-linguale ou nasale

Historiquement, c'est une équipe suédoise qui a été la première à utiliser avec succès dans les années 1960, la voie orale pour le traitement des déficits en vitamine B12. Elle a par la suite réussi à imposer cette pratique dans certains pays nordiques (Suède, Finlande).⁶

Depuis 1995, des essais cliniques ont été réalisés pour tester l'absorption par diffusion passive (voie indépendante du facteur intrinsèque et de la cubiline), système d'assimilation moins efficace mais qui a le mérite d'être non saturable. Les résultats se sont révélés favorables.³⁹ D'autres études par la suite ont fini par confirmer définitivement l'efficacité similaire de la voie orale par rapport à la voie intramusculaire en traitement de la carence en vitamine B12.⁶

Par rapport à la voie injectable, la voie orale présente un certain nombre d'avantages non négligeables :^{6 ;34}

- Elle permet d'éviter l'inconfort lié aux injections intramusculaires ;
- Elle permet de réaliser des économies en termes de dépenses de santé publique car les soins infirmiers, plus coûteux, ne sont plus nécessaires ;
- Elle permet d'améliorer l'observance thérapeutique ;
- Elle constitue une alternative de choix pour les patients sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, chez qui les injections intramusculaires sont déconseillées voire contre-indiquées.

Cependant, aucun schéma thérapeutique n'a encore été validé de manière définitive, en ce qui concerne les modalités du traitement curatif de la carence en vitamine B12. En pratique, l'attitude proposée consiste à maintenir la supplémentation jusqu'à correction complète de l'affection causale si celle-ci est curable (par exemple traitement de l'insuffisance pancréatique, de l'infection à *H.pylori*, arrêt du médicament responsable du déficit, etc.)⁶

Toutefois Andrès *et al.* proposent suite à leurs travaux, notamment des études prospectives, la stratégie thérapeutique suivante :^{6;5}

- Maladie de Biermer :

- Cyanocobalamine : 1000 µg/j pendant le restant de la vie

- Déficit nutritionnel et maldigestion des cobalamines alimentaires :

- Cyanocobalamine : 1000 µg/j pendant 1 mois, puis 125 à 1000 µg/j, jusqu'à ce que la cause potentielle de carence soit supprimée ou le restant de la vie.

Pour ce qui est des traitements des formes neurologiques dites sévères, le recours à la voie parentérale reste toutefois toujours recommandé.⁶

Les voies nasales et sublinguales ont également été 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.³⁹

Pour conclure, bien que la voie orale soit une voie prometteuse, les modalités thérapeutiques exactes, en termes de forme biochimique des vitamines B12 (hydroxy- ou cyanocobalamine), de fréquence de prises et de durée de traitement, restent encore à préciser et à affiner dans le futur.⁶

4.2.2. Carence en folates

Les préparations de folates à usage thérapeutique sont présentées sous deux formes, la plus courante étant l'acide folique, ou acide ptéroylglutamique. Elle est administrée par voie orale sous forme de comprimés dosés à 0,4 et 5 mg. La forme galénique *per os* a en effet un très bon coefficient d'absorption digestive, même chez les patients souffrant de malabsorption.²⁷

La seconde forme est l'acide folinique, ou 5-formyltétrahydrofolate, présentée en comprimés dosés de 5 à 25 mg ou en solutés injectables dans une gamme de doses unitaires allant de 2,5 à 350 mg par ampoule.²⁷ L'administration par voie parentérale est cependant rarement nécessaire en pathologie digestive courante.¹⁶

En pratique, c'est l'acide folique qui est le plus souvent utilisé. Il est en effet très rapidement transformé *in vivo* en son métabolite actif, le 5-méthyl-tétrahydrofolate. L'acide folinique trouve son indication lorsque cette conversion est inhibée, en particulier par l'administration de méthotrexate à haute dose.²⁷

Dans la maladie cœliaque, comme dans les autres causes de carences mixtes, la réponse à l'acide folique ne se produit généralement qu'après réplétion en fer.¹⁶

Le traitement se déroule le plus souvent selon les modalités d'une ou plusieurs prises quotidiennes avec une durée pouvant aller de quelques semaines à 3 mois.

4.3. Surveillance clinique et biologique

La surveillance des patients traités doit s'attacher à dépister des signes de récurrence carencielle, notamment sous forme de neuropathie et à une vérification régulière de l'hémogramme, du statut en fer, des taux de vitamine B12 et des folates sériques.²⁷

Dans le cas particulier de la maladie de Biermer, il semblerait conseillé de réaliser des examens réguliers de fibroscopie gastrique, afin de surveiller et prévenir toute dégénérescence cancéreuse de la muqueuse. Cette surveillance donne cependant lieu à des discussions quant au réel bénéfice qu'elle apporte et au rythme auquel elle doit être pratiquée. La fréquence la plus communément admise semblerait être une fibroscopie de surveillance tous les 3 à 5 ans.^{16; 35}

5. Etude clinique menée dans le Service de Médecine Interne, Diabète, et Maladies métaboliques du CHU de Strasbourg

5.1. Introduction

Les carences en vitamines B9 et B12 peuvent entraîner des anomalies hématologiques, neuropsychiatriques, digestives et cutanéomuqueuses. Ces manifestations peuvent avoir des conséquences graves et irréversibles si elles ne sont pas détectées à temps.

Plus particulièrement, la muqueuse orale subit des transformations pathologiques qui sont parfois inaugurales dans les tableaux de déficits vitaminiques. C'est pourquoi il est important de savoir les détecter afin de dépister à temps les cas de carences avérées.

La littérature rapporte souvent des descriptions de cas cliniques, mais les approches de quantification et d'évaluation de la fréquence des différents types de manifestations orales carencielles sont rares.

C'est dans cette optique que nous avons décidé d'entreprendre dans ce travail une étude transversale ayant pour objectif d'estimer la fréquence des différents types de manifestations orales chez des patients carencés que nous comparons aux non carencés. Nous souhaitons par la suite mettre en parallèle les résultats obtenus avec les quelques chiffres présents dans la littérature.

5.2. Patients et Méthodes

Nous avons réalisé une étude clinique transversale (un seul examen pour chaque patient au moment du recrutement, pas de suivi dans le temps), monocentrique, incluant l'observation de 78 patients hospitalisés dans le service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques du CHU de Strasbourg, dirigé par le Professeur Emmanuel Andrès.

Cette étude s'est déroulée sur cinq mois, de mars à juillet 2013, à raison d'une vacation par semaine dans le service en moyenne. Le recrutement des patients s'est déroulé à partir des bilans biologiques sanguins. Une autorisation a été délivrée par la Direction du Centre Hospitalier de Strasbourg afin de pouvoir mener notre étude dans le service.

L'échantillon obtenu se répartit de la manière suivante : sur n=78 patients, 41 sont non-carencés, 5 sont carencés en vitamine B12, 31 sont carencés en vitamine B9 et un seul patient présente les deux carences combinées.

La présence d'un unique individu dans ce dernier groupe pose des problèmes d'interprétation des résultats. Son taux de vitamine B12 était relativement proche du seuil de normalité alors que le déficit en folates était plus marqué, c'est pourquoi il a été associé au groupe des carences en vitamine B9, ce qui augmente l'effectif à 32 sujets.

Nous obtenons les groupes suivants :

- **Groupe 1** (non-carencés) : 41 patients
- **Groupe 2** (carences en vitamine B12) : 5 patients
- **Groupe 3** (carences en folates) : 32 patients

5.2.1. Critères d'inclusion

La population incluse dans cette étude devait remplir un certain nombre de critères. Les patients devaient être hospitalisés dans le service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques du CHU de Strasbourg et être âgés de plus de 18 ans. Ils ne devaient pas présenter de pathologies psychiatriques ou de défauts de communication verbale qui rendraient l'interrogatoire ou l'examen clinique difficiles voire impossible (démence, agitation, aphasie, barrière totale de la langue, *etc.*). Une autorisation écrite signée par le patient était un préalable nécessaire avant de procéder à l'examen clinique et à l'interrogatoire.

Concernant les critères biologiques, nous avons inclus les patients dont les bilans comportaient un dosage de la vitamine B12 seule, un dosage des folates seuls, ou encore les dosages de la vitamine B12 et des folates combinés (taux sériques).

Pour qu'un individu soit considéré comme carencé en vitamine B9, son taux devait être inférieur ou égal à 3,5 µg/L (seuil utilisé par le laboratoire d'analyses médicales du CHU, ceux de la littérature varient entre 2 et 5 µg/L).^{18 ;22 ;16} Pour la carence en vitamine B12, le taux sérique devait être inférieur ou égal à 0,2 µg/L.⁹

Le Test statistique de Shapiro-Wilk nous a permis de vérifier l'homogénéité de notre échantillon.

5.2.2. Critères d'exclusion

Faisant échos aux critères d'inclusion, nous avons donc exclu du recrutement les patients non hospitalisés dans le service, les patients mineurs, ceux n'ayant pas donné leur autorisation pour faire partie de l'étude, les patients présentant un état physique ou psychique rendant l'examen clinique et/ou l'interrogatoire impossibles.

Ont par ailleurs été exclus de l'étude tous les patients n'ayant pas fait l'objet d'un dosage biologique en vitamine B12 et/ou B9, ou s'il a été réalisé plus de 7 jours avant le jour de l'examen oral (délai approximatif du turn-over des cellules de la muqueuse orale ³²). Si une supplémentation a été mise en place, les potentielles lésions muqueuses dues à la carence auront régressé le jour de l'examen, faussant ainsi les observations. Les patients supplémentés ont donc été exclus.

5.2.3. Recueil des données

Les patients ont été recrutés d'après leur bilan biologique : dosage de la vitamine B9 et/ou B12.

Après recueil du consentement écrit du patient, un interrogatoire médical, ainsi qu'un examen clinique de la cavité orale ont été réalisés pour chacune des personnes. Nous avons utilisé un abaisse-langue et une mini-lampe torche pour procéder à l'examen clinique et aucun geste invasif n'a été réalisé. Des photographies macroscopiques intra-orales ont également été prises dans certains cas.

Toutes les informations recueillies ont été consignées dans une fiche individuelle anonyme, ne comportant que le NIP, c'est-à-dire le numéro d'identification du dossier patient (voir annexe 2).

Les données générales, les antécédents médicaux, ainsi que les données hématologiques, neurologiques, digestives, gynécologiques et dans certains cas dermatologiques ont été

relevés à l'aide des dossiers médicaux et des bilans biologiques. Cette fiche comporte une partie dédiée à l'interrogatoire du patient, où sont consignées les éventuelles manifestations subjectives.

Enfin, l'examen global de la cavité orale a permis de noter d'éventuelles manifestations muqueuses ainsi que l'état dentaire et parodontal. Il s'agit d'un examen visuel direct, car aucun geste invasif n'était autorisé. L'atrophie muqueuse a été conclue lorsqu'un amincissement visible de l'épithélium était observé. Dans le cas particulier de la muqueuse linguale, la glossite atrophique partielle ou totale était diagnostiquée lorsqu'une perte marquée des papilles filiformes et fongiformes était observée. La langue a alors un aspect vernissé érythémateux caractéristique. Dans un souci d'exhaustivité, nous avons également recueilli les lésions atrophiques linguales, lorsqu'elles n'étaient pas encore au stade de la glossite. Les lésions érythémateuses étaient également recherchées visuellement, ainsi que les ulcérations dites aphtoïdes possédant un fond blanchâtre, similaires aux aphtes communs.

Nous avons réalisé une débimétrie salivaire chez tous les patients présentant une manifestation de la muqueuse orale. L'hyposialie est en effet un phénomène qui peut provoquer à la longue des lésions muqueuses atrophiques, semblables à celles pouvant être observées lors de carences vitaminiques. Cela représente donc un facteur confondant quant à l'imputabilité de la carence vitaminique en tant qu'étiologie de la présence d'une lésion orale. La mesure du débit salivaire consiste à recueillir la salive du patient dans un gobelet durant 15 min. Le contenu du récipient est ensuite pesé à l'aide d'une balance analytique de précision, 1g de salive correspondant à 1 mL. La quantité de salive est pathologiquement basse lorsque le contenu est inférieur ou égal à 1,5 mL (soit 0,1 mL/min).²⁹

En cas de suspicion de candidose orale, allant de la chéilite angulaire discrète au muguet en passant par la glossite losangique médiane, il a été convenu qu'un prélèvement oral par écouvillonnage serait réalisé, afin que le laboratoire procède à la mise en culture des prélèvements et confirme ou infirme la présence de colonies pathologiques de *Candida Albicans* (lorsque le nombre est supérieur à 10 colonies). Nous n'avons cependant pas eu l'occasion d'effectuer cet examen lors de notre étude, car il a été mis en place tardivement dans notre protocole.

Les signes subjectifs ont été révélés par l'interrogatoire du patient. Nous avons défini l'intitulé « douleur orale » comme une douleur non dentaire, pour laquelle nous demandions au patient le moment de survenue (le matin, toute la journée ou augmentation vespérale), la localisation et si certains facteurs tels que l'alimentation pouvaient l'exacerber. De même, si des brûlures orales étaient rapportées, nous demandions au patient si elles étaient augmentées par le contact des aliments. Enfin, nous avons défini les paresthésies orales comme étant des troubles de la sensibilité au niveau de la muqueuse et la dysgueusie en tant que troubles du goût.

5.2.4. Méthodes de laboratoire

Les concentrations sériques en vitamine B12 et en folates ont été déterminées à l'aide du kit Radio Immuno Assay[®], Bayer Corp. (New-York, Etats-Unis) ; celles de l'homocystéine totale ont été dosées par chromatographie liquide à haute pression.

Les anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales gastriques ont été testés avec le kit Elisa[®], Bayer Corp. ; et les paramètres hématologiques à l'aide d'un compteur électronique : Technikon H1[®], Bayer Corp.

5.2.5. Analyses statistiques

Pour nos analyses statistiques, nous avons collaboré avec les équipes du Pôle de Santé Publique, Secteur méthodologie et biostatistiques des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, en particulier avec son Chef de Service le Professeur Nicolas Meyer et Monsieur Mickaël Schaeffer.

Les analyses statistiques ont été réalisées sous paradigme bayésien. Une estimation est ainsi présentée dans son intervalle de crédibilité à 95%. Les coefficients issus des modèles multivariés sont représentés par leurs estimations, erreurs standard et par les quantiles usuels de leurs distributions. Sont également estimés les rapports de cotes (odds ratio) dans leurs intervalles de crédibilité respectifs.

Les comparaisons entre les trois groupes (non-carencés ; carencés en vitamine B12 ; carencés en vitamine B9) ont été réalisées à l'aide de régressions logistiques pour les variables étudiées qualitatives binaires et avec le modèle de Poisson pour les variables quantitatives de comptage. Dans ces modèles, les comparaisons entre les trois groupes sont évaluées à l'aide d'une différence de DIC (*Deviance Information Criterion*). Cette différence de DIC, notée ΔDIC , sera jugée non négligeable lorsqu'elle est ≥ 6 . Les rapports de cotes, d'un groupe par rapport à l'autre, munis de leurs intervalles de crédibilité sont utilisés pour comparer deux groupes entre eux.

5.3. Résultats

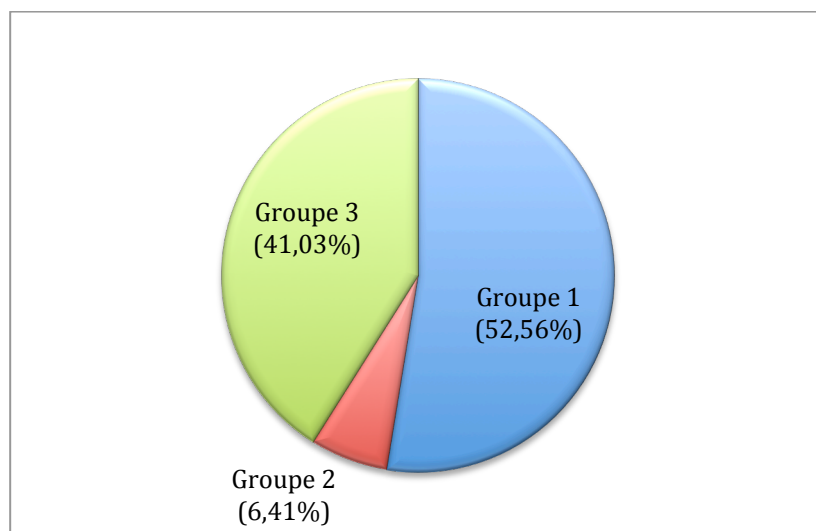


Figure 15 : Répartition de l'échantillon complet (n=78 patients) [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

5.3.1. Aspects cliniques

Pour les paragraphes 5.3.1.2. et 5.3.1.3., les calculs ont été réalisés à partir de l'échantillon complet ($n_1 = 78$) dans un premier temps, puis en prenant en compte les facteurs « carences en fer » et « diminution du débit salivaire » dans un second temps ($n_2 = 17$ individus).

Les effectifs de cette population sont nettement réduits, étant donné le nombre de données manquantes présentes concernant les carences en fer et le débit salivaire. Un individu dont

l'une de ces informations était manquante devait être retiré de l'analyse, afin de ne pas attribuer les résultats, à tort, à une carence en vitamine B12 ou en folates. Dans cet échantillon réduit, nous définirons les **groupes A, B et C** respectivement pour *non-carencés*, *carencés en vitamine B12* et *carencés en vitamine B9*.

Pour les autres données étudiées, la littérature ne décrit pas d'influence des facteurs « carences en fer » et « diminution du débit salivaire ». Ils ne sont donc pas considérés comme facteurs confondants et l'effectif de départ n'a donc pas été modifié pour les calculs.

5.3.1.1. Données épidémiologiques

L'âge moyen des patients examinés était de 77,8 ans (extrêmes de 32 à 94 ans).

Le sex-ratio homme/femme est de 29/49.

Les données relatives aux antécédents médicaux des sujets inclus montrent que sur l'ensemble des patients de l'échantillon, 87,2% ont déjà eu une pathologie cardio-vasculaire, 38,5% au niveau respiratoire, 44,9% une pathologie digestive et 33,3% un diabète. Par ailleurs, 19,2% rapportent une maladie hématologique, 26,9% une pathologie rénale, 14,1% des troubles neuro-psychiatriques et 12,8% ont des antécédents d'éthylisme. Un patient était atteint du syndrome de Gougerot-Sjögren (1,28%).

5.3.1.2. Manifestations orales muqueuses

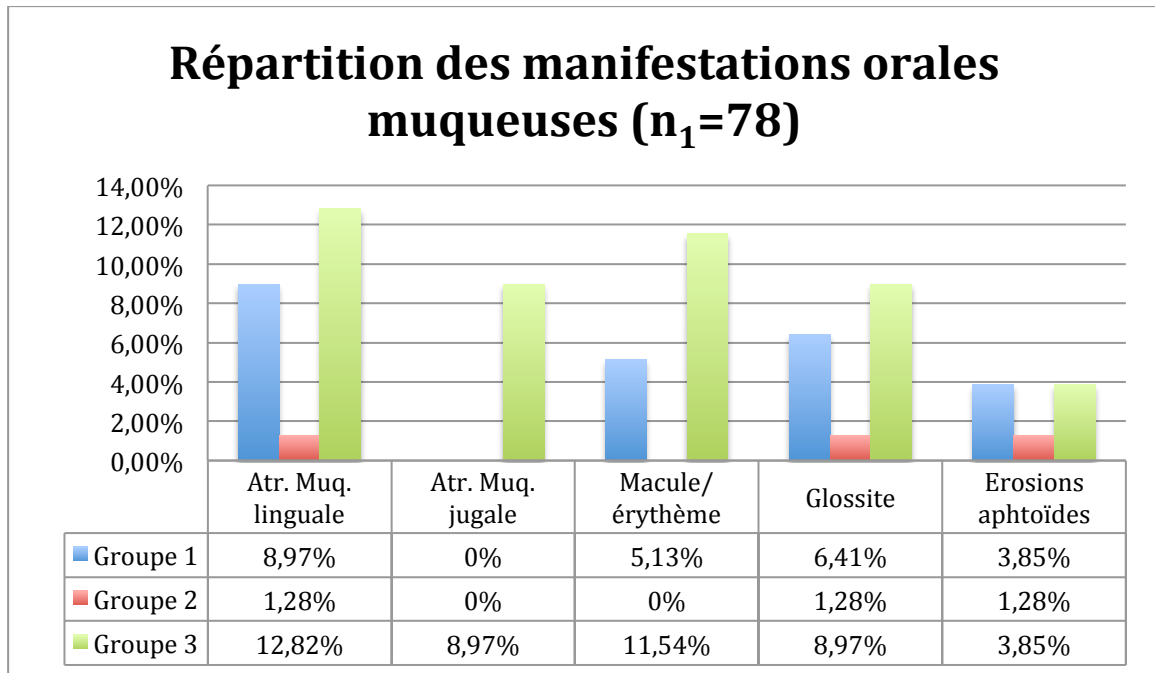


Figure 16 : Vue d'ensemble des manifestations orales muqueuses (échantillon complet) [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

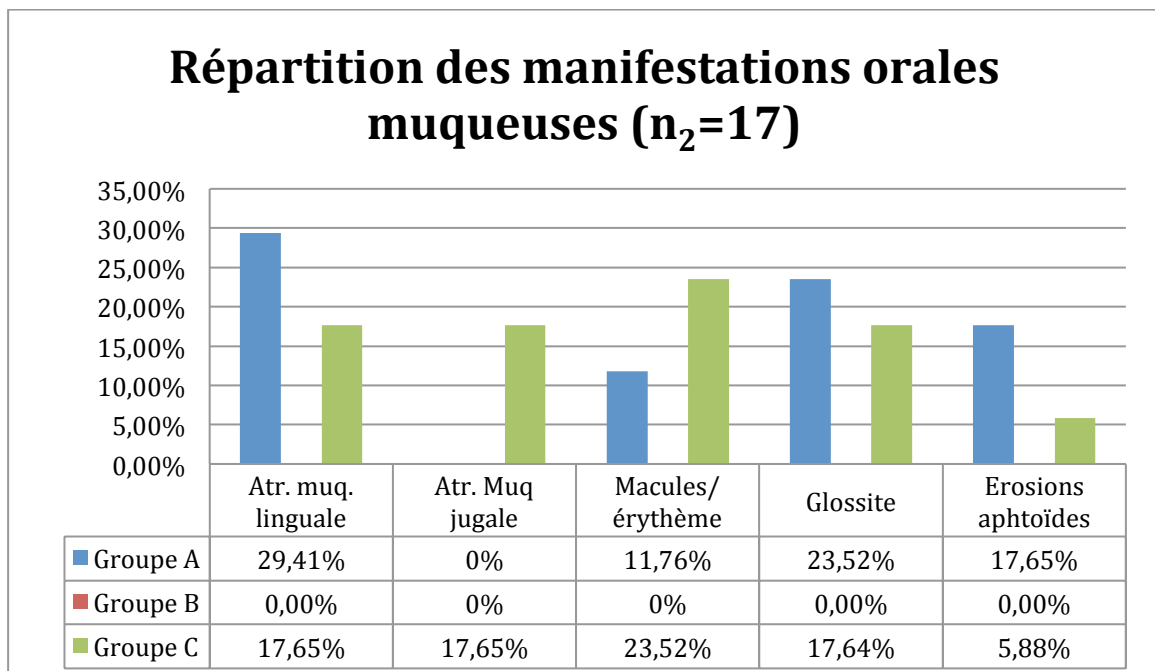


Figure 17 : Vue d'ensemble des manifestations orales muqueuses (échantillon réduit) [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

- **Atrophie de la muqueuse linguale**

Sur l'échantillon complet $n_1=78$ individus :

Dix-huit patients (23,08%) présentent une atrophie de la muqueuse linguale, parmi lesquels :

Groupe 1 = 7 (38,89%)

Groupe 2 = 1 (5,55%)

Groupe 3 = 10 (55,56%)

Δ DIC =0,12

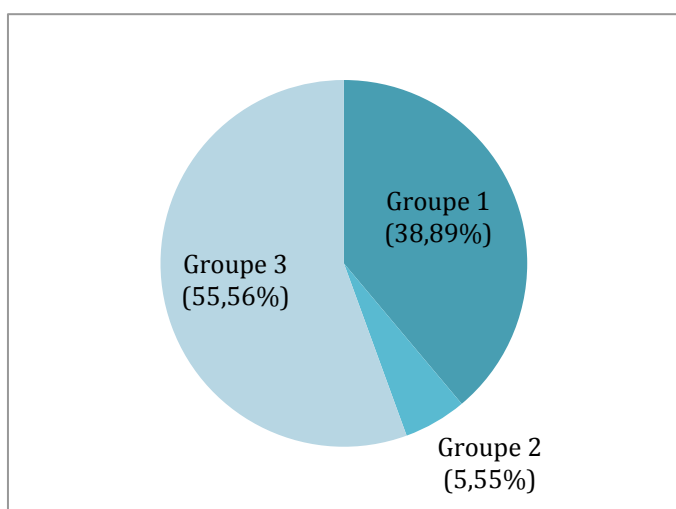


Figure 18 Répartition des atrophies de la muqueuse linguale (n_1)

[Groupe1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

Sur l'échantillon réduit $n_2=17$ individus :

Huit patients (47,06%) présentent une atrophie de la muqueuse linguale, parmi lesquels :

Groupe A = 5 (62,5%)

Groupe B = 0

Groupe C = 3 (37,5%)

Δ DIC =0,6

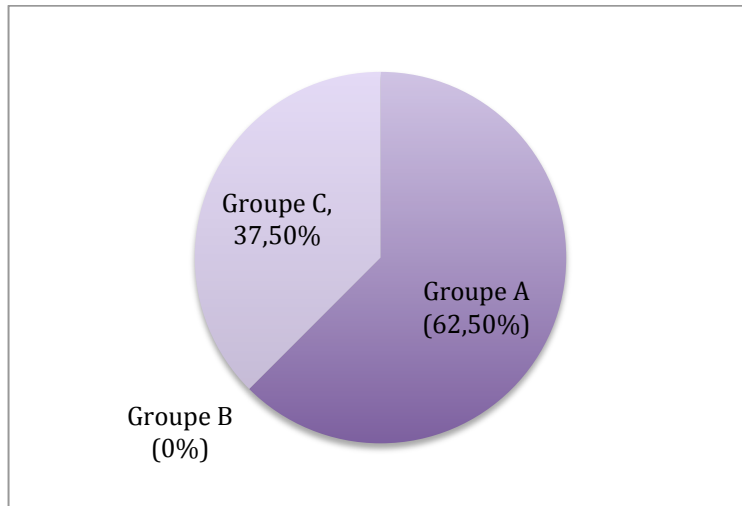


Figure 19 : Répartition des atrophies de la muqueuse linguale (n_2) [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

- **Atrophie de la muqueuse jugale**

Sur l'échantillon complet $n_1=78$ individus :

Sept patients (8,97%) présentent une atrophie de la muqueuse jugale, parmi lesquels :

Groupe 1 = 0

Groupe 2 = 0

Groupe 3 = 7 (100%)

Δ DIC = -13,14

Sur l'échantillon réduit $n_2=17$ individus :

Trois patients (17,65%) présentent une atrophie de la muqueuse linguale, parmi lesquels :

Groupe A = 0

Groupe B = 0

Groupe C = 3 (100%)

Δ DIC = -6,65

- Macules/plaques érythémateuses

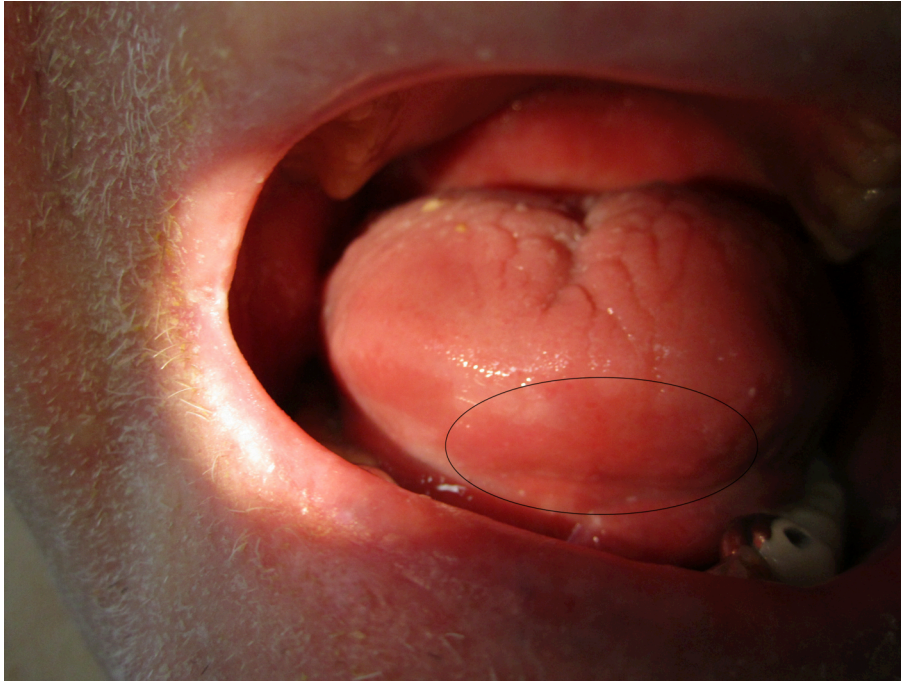


Figure 20 : Lésion atrophique érythémateuse de la pointe de la langue (iconographie personnelle)

Sur l'échantillon complet $n_1 = 78$ individus :

Treize patients (16,67%) présentent des macules et plaques érythémateuses, parmi lesquels :

Groupe 1 = 4 (30,77%)

Groupe 2 = 0

Groupe 3 = 9 (69,23%)

Δ DIC = -4,84

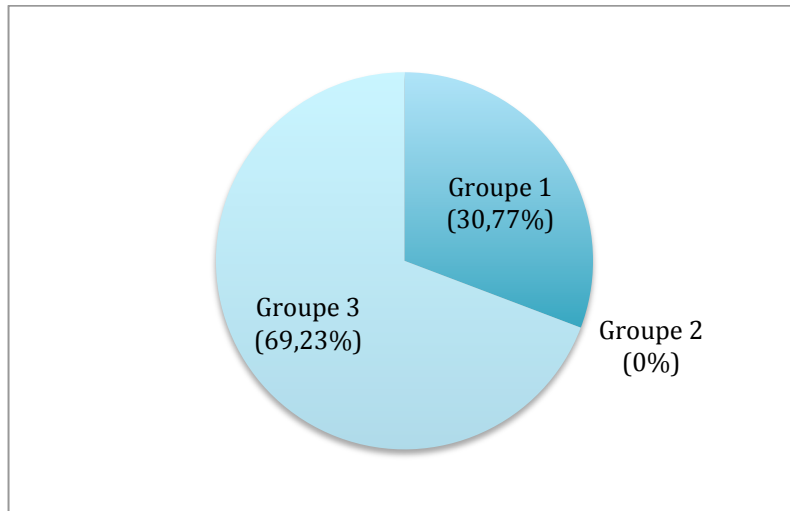


Figure 21 : Répartition des macules/plaques érythémateuses (n_1) [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

Sur l'échantillon réduit $n_2=17$ individus :

Six patients (35,3%) présentent des macules et plaques érythémateuses, parmi lesquels :

Groupe A = 2 (33,3%)

Groupe B = 0

Groupe C = 4 (66,6%)

Δ DIC = -0,83

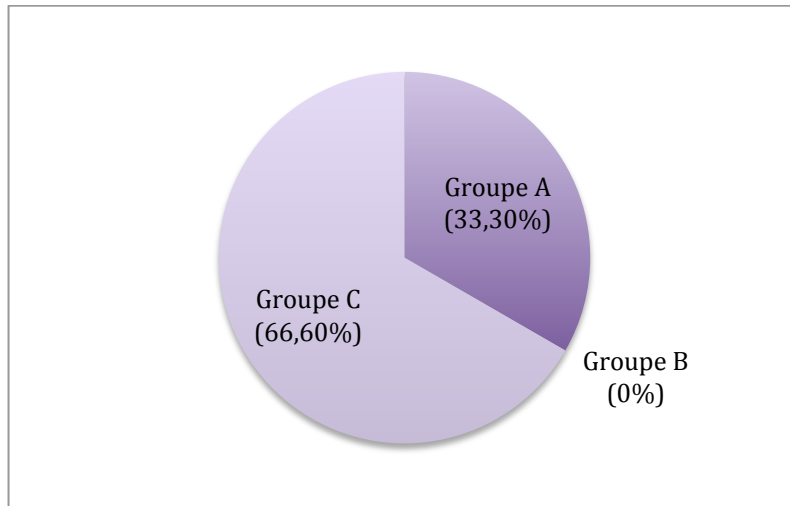


Figure 22 : Répartition des macules/plaques érythémateuses (n₂) [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

- **Glossite**



Figure 23 : Glossite atrophique totale (iconographie personnelle) [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

Sur l'échantillon complet $n_1 = 78$ individus :

Treize patients (16,67%) présentent une glossite, parmi lesquels:

Groupe 1 = 5 (38,46%)

Groupe 2 = 1 (7,69%)

Groupe 3 = 7 (53,85%)

Δ DIC = 0,92

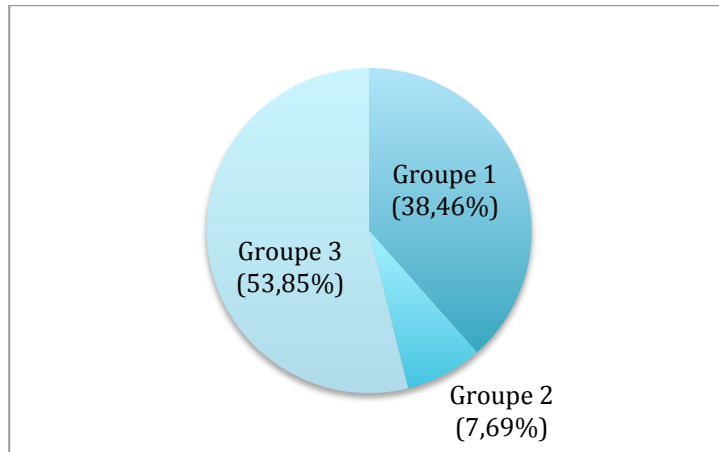


Figure 24 : Répartition des glossites (n_1) [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

Sur l'échantillon réduit $n_2 = 17$ individus :

Sept patients (41,1%) présentent une glossite, parmi lesquels :

Groupe A = 4 (57,14%)

Groupe B = 0

Groupe C = 3 (42,86%)

Δ DIC = 0,97

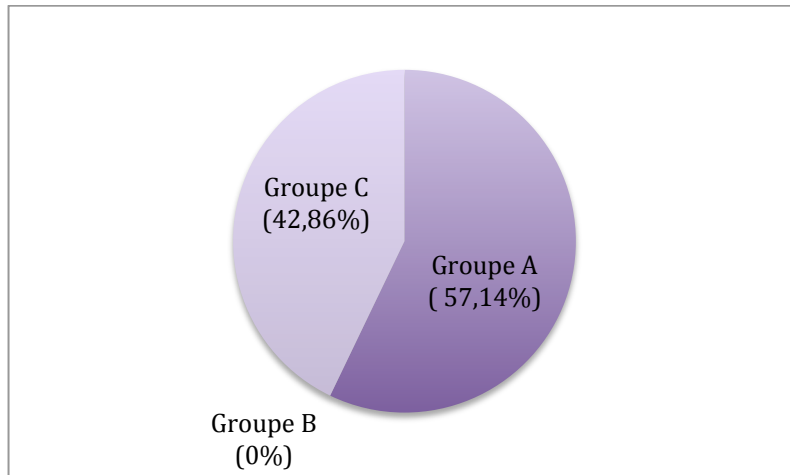


Figure 25 : Répartition des glossites (n₂) [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

- **Erosions/ulcérations aphtoïdes**



Figure 26 : Lésion aphtoïde sur la pointe de langue (pas de cause de blessure apparente à l'examen) (iconographie personnelle)

Sur l'échantillon complet n₁= 78 individus :

Sept patients (8,97%) présentent des érosions et ulcérations aphtoïdes, parmi lesquels :

Groupe 1 = 3 (42,86%)

Groupe 2 = 1 (14,29%)

Groupe 3 = 3 (42,86%)

Δ DIC = 1,48

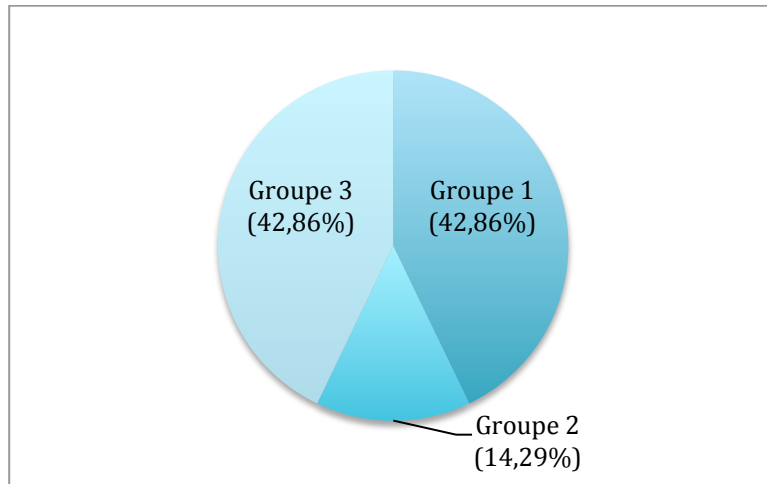


Figure 27 : Répartition des érosions/ulcérations aphtoïdes (n_1) [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

Sur l'échantillon réduit $n_2=17$ individus :

Quatre patients (23,53%) présentent des érosions et ulcérations aphtoïdes, parmi lesquels :

Groupe A = 3 (75%)

Groupe B = 0

Groupe C = 1 (25%)

Δ DIC = -1,25

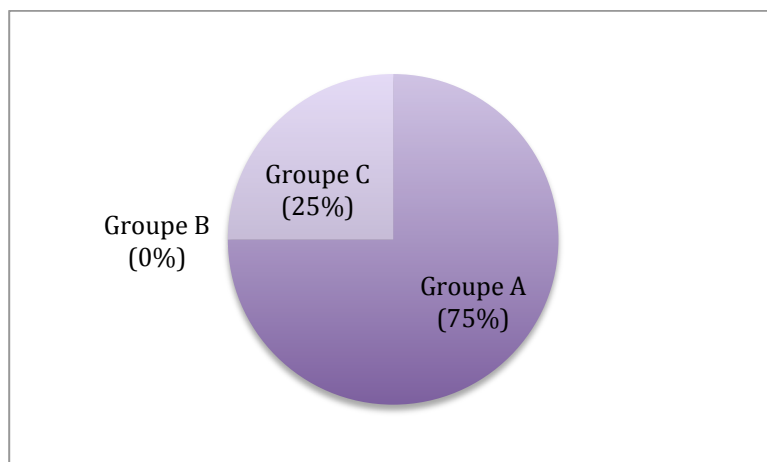


Figure 28 : Répartition des érosions/ulcérations aphtoïdes (n_2) [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

5.3.1.3. Symptômes neuro-sensoriels

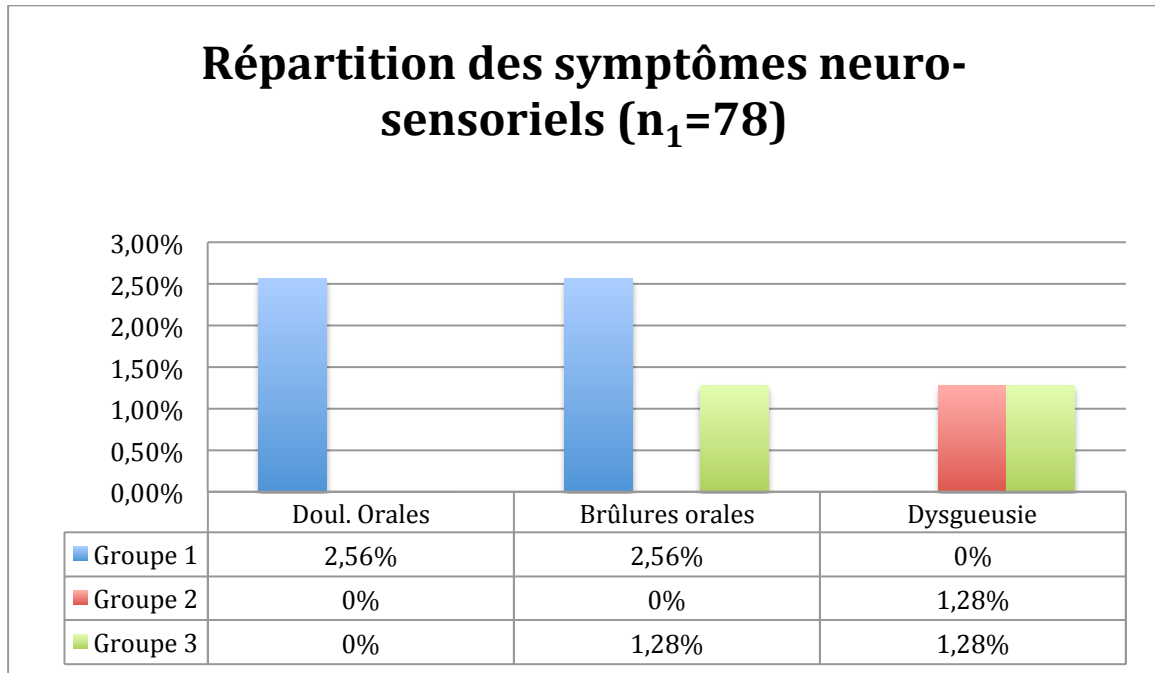


Figure 29 : Vue d'ensemble de la répartition des symptômes neuro-sensoriels (échantillon complet) [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

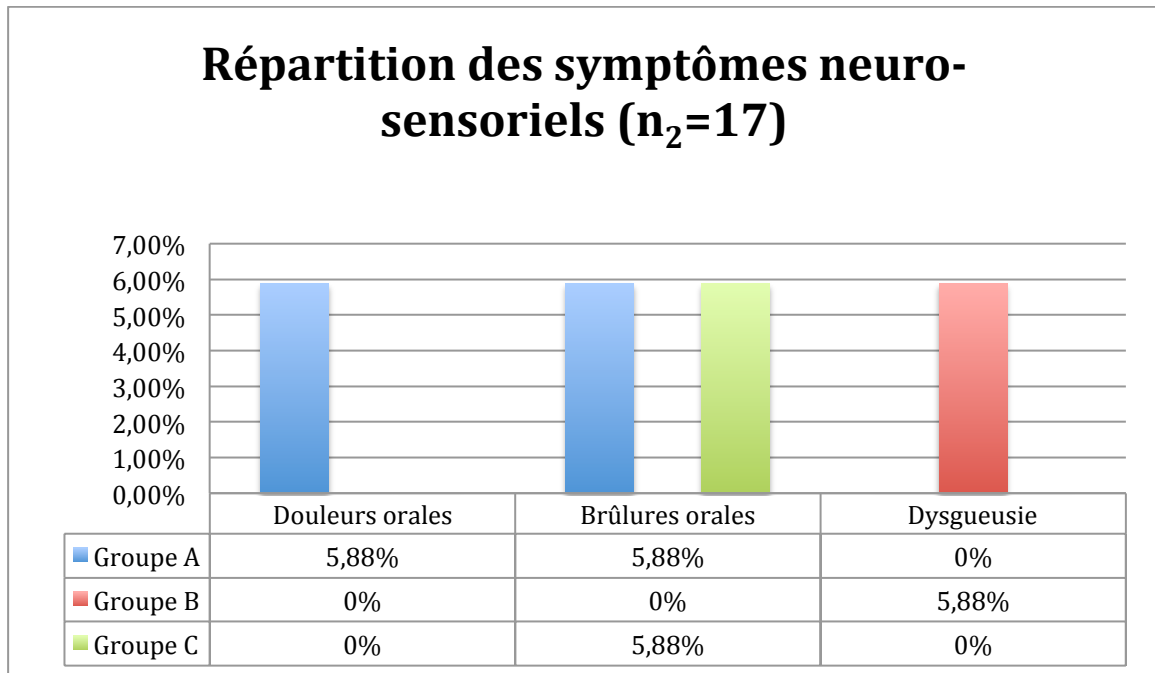


Figure 30 : Vue d'ensemble de la répartition des symptômes neuro-sensoriels (échantillon réduit) [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

- **Douleurs orales**

Sur l'échantillon complet $n_1=78$ individus :

Deux patients (2,56%) rapportent des douleurs orales non dentaires, parmi lesquels :

Groupe 1 = 2 (100%)

Groupe 2 = 0

Groupe 3 = 0

Δ DIC = -2,2

Sur l'échantillon réduit $n_2=17$ individus :

Un seul patient (5,88%) rapporte des douleurs orales non dentaires, parmi lesquels :

Groupe A = 1 (100%)

Groupe B = 0

Groupe C = 0

Δ DIC = -0,49

- **Brûlures orales**

Sur l'échantillon complet $n_1=78$ individus :

Trois patients (3,85%) rapportent des brûlures orales, parmi lesquels :

Groupe 1 = 2 (66,67%)

Groupe 2 = 0

Groupe 3 = 1 (33,33%)

Δ DIC = 0,79

Sur l'échantillon réduit $n_2=17$ individus :

Deux patients (11,76%) rapportent des brûlures orales, parmi lesquels :

Groupe A = 1 (50%)

Groupe B = 0

Groupe C = 1 (50%)

Δ DIC = 0,86

- **Dysgueusie**

Sur l'échantillon complet $n_1= 78$ individus :

Deux patients (2,56%) décrivent une dysgueusie, parmi lesquels :

Groupe 1 = 0

Groupe 2 = 1 (50%)

Groupe 3 = 1 (50%)

Δ DIC = -3

Sur l'échantillon réduit $n_2=17$ individus :

Un seul patient (5,88%) décrit une dysgueusie, parmi lesquels :

Groupe A = 0

Groupe B = 1 (100%)

Groupe C = 0

Δ DIC = -1,4

5.3.1.4. Données dentaires

- **Port de prothèses amovibles (partielles ou totales)**

Sur l'échantillon complet $n_1 = 78$ individus :

Cinquante-six patients (71,79%) portent au moins une prothèse amovible partielle ou totale, parmi lesquels :

Groupe 1 = 33 (58,93%)

Groupe 2 = 4 (7,14%)

Groupe 3 = 19 (33,93%)

Δ DIC = -1,95

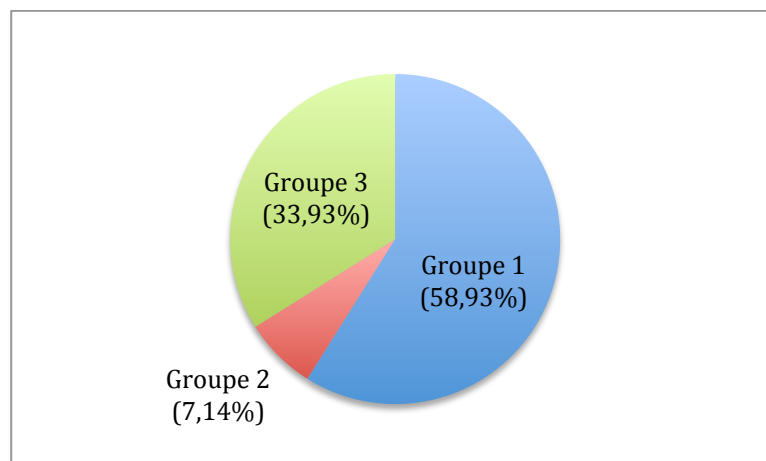


Figure 31 : Répartition des patients porteurs de prothèses amovibles [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

- **Nombre de prothèses amovibles**

Parmi les 56 patients porteurs de prothèses amovibles partielles ou totales, 10 (17,86%) n'en portent qu'une et 46 (82,14%) en portent deux.

Répartition de la catégorie « une prothèse amovible » :

Groupe 1 = 7 (70%)

Groupe 2 = 1 (10%)

Groupe 3 = 2 (20%)

Répartition de la catégorie « deux prothèses amovibles » :

Groupe 1 = 26 (56,52%)

Groupe 2 = 2 (4,35%)

Groupe 3 = 18 (39,13%)

Δ DIC = 0,59

- **Nombre de couronnes dentaires**

Le nombre moyen de couronnes dentaires est estimé à 2,21 [1,73-2,75] dans le groupe 1, à 1,78 [0,82-3,11] dans le groupe 2 et à 0,74 [0,45-1,09] dans le groupe 3 (Δ DIC = -20,54).

- **Nombre de reconstitutions coronaires**

Le nombre moyen de reconstitutions coronaires est estimé à 2,6 [2,08-3,18] dans le groupe 1, à 2,95 [1,66-4,62] dans le groupe 2 et à 2,92 [2,31-3,60] dans le groupe 3 (Δ DIC = 1,36).

- **Nombre de caries non soignées**

Le nombre moyen de caries non traitées chez les patients du groupe 1 est estimé à 0,73 [0,47-1,05], à 0,22 [0,01-0,76] pour le groupe 2 et à 1,61 [1,16-2,13] pour le groupe 3 (Δ DIC = -13,49).

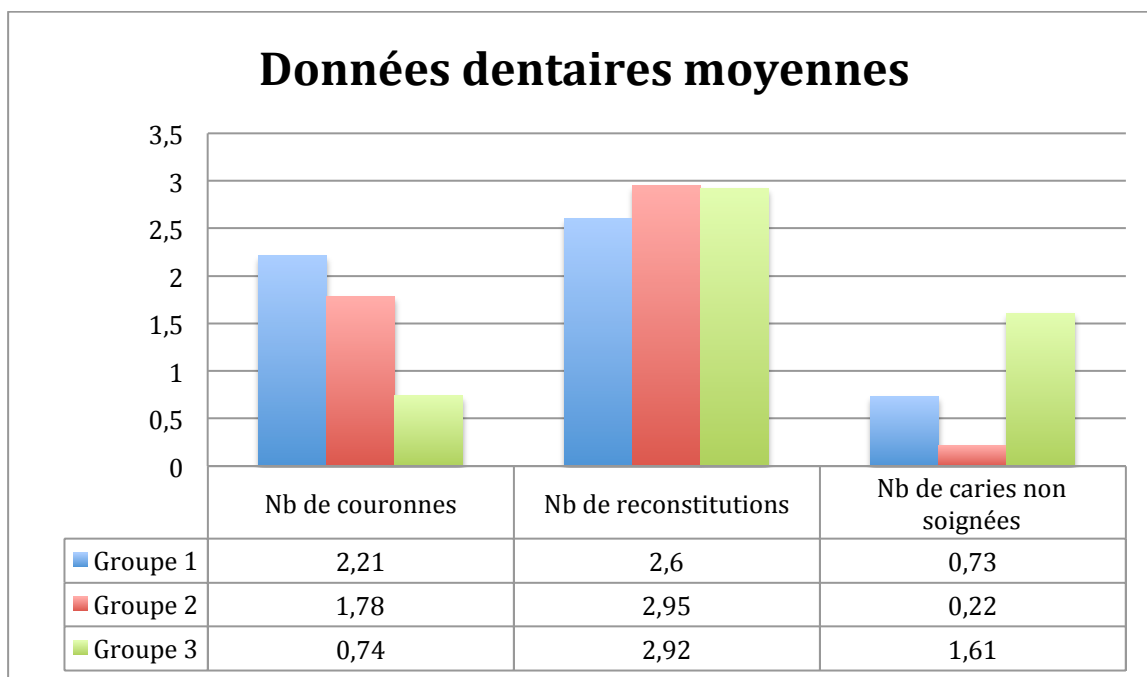


Figure 32 : Données dentaires (nombres moyens) [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

- **Soins dentaires récents**

Sur les 78 patients de notre échantillon complet, 63 patients (80,77%) n'ont pas consulté un Chirurgien-Dentiste récemment (depuis 1 an au moins), parmi lesquels :

Groupe 1 = 32 (50,79%)

Groupe 2 = 3 (4,76%)

Groupe 3 = 28 (44,45%)

Δ DIC = 0,24

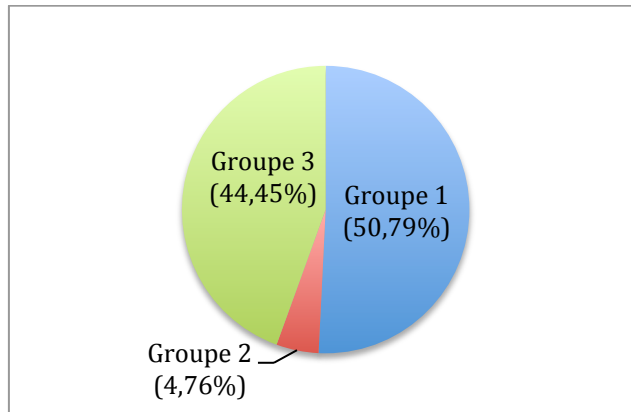


Figure 33 : Répartition des patients qui n'ont pas consulté un Chirurgien-Dentiste depuis au moins 1 an [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

- **Parodontopathie**

Vingt-deux patients (28,21%) présentent une parodontopathie selon nos critères (examen visuel uniquement, pas de sondage parodontal), parmi lesquels :

Groupe 1 = 11 (50%)

Groupe 2 = 2 (9,09%)

Groupe 3 = 9 (40,91%)

Δ DIC = 1,76

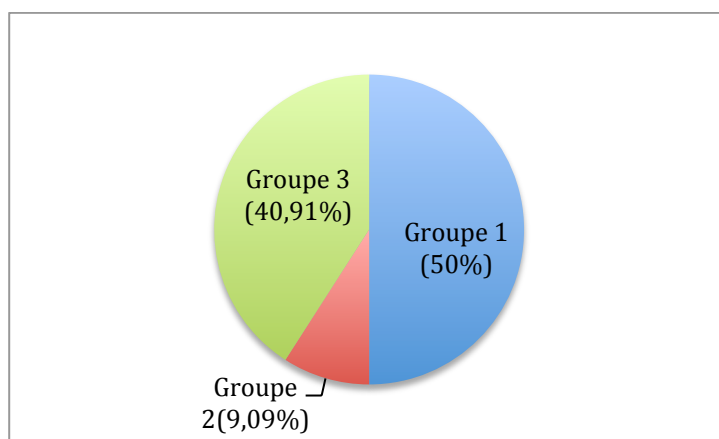


Figure 34 : Répartition des parodontopathies [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

5.3.1.5. Candidose orale

Quatre patients (5,13%), tous appartenant au groupe 1 (non carencés), présentaient une candidose orale (tous types confondus) lors de notre examen clinique (Δ DIC = -4,94).

5.3.1.6. Hyposialie



Figure 35 : Etat de sécheresse orale majeure (iconographie personnelle)

L'hyposialie touche 16 patients sur les 34 pour lesquels elle a été renseignée (soit 47,06%), parmi lesquels 9 individus appartiennent au groupe 1 (56,25%) et 7 au groupe 3 (43,75%) (Δ DIC = -2,54).

La quantité de salive moyenne (en mL), prélevée durant 15 minutes lors de l'examen de débitmétrie salivaire, est estimée à 1,46 [1,13-1,80] dans le groupe 1, à 1,93 [-0,28-4,01] pour le groupe 2 et à 1,63 [1,35-1,92] pour le groupe 3 (Δ DIC = 0,16).

5.3.1.7. Manifestations digestives

Sur les n=78 individus de notre échantillon, 9 patients (11,54%) présentent des troubles digestifs de type diarrhée, parmi lesquels 3 (33,33%) appartiennent au groupe 1, 1 (11,11%) au groupe 2 et 5 (55,56%) au groupe 3 (Δ DIC = 0,61).

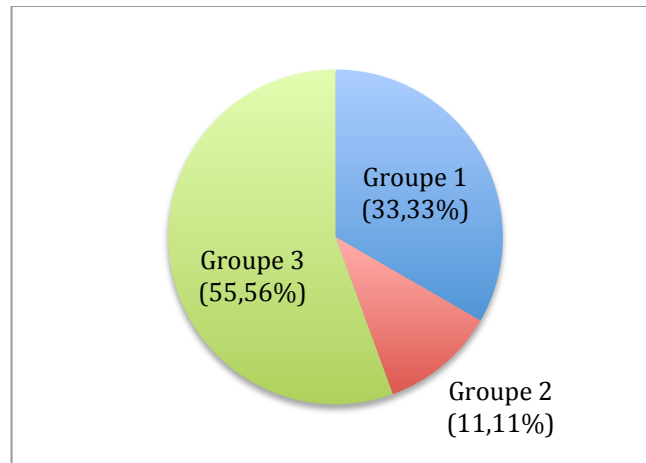


Figure 36 : Répartition des signes de diarrhée [Groupe 1 : non-carencés ; Groupe 2 : carence B12 ; Groupe 3 : carence B9]

Quatre patients (5,13%) rapportent une dyspepsie, dont 1 (25%) appartient au groupe 1 et 3 (75%) au groupe 3 (Δ DIC = -0,96). Les mêmes proportions sont retrouvées pour la gastrite avec Δ DIC = -3,26.

5.3.1.8. Manifestations neurologiques

Une polynévrite est retrouvée chez 8 patients (10,26%) parmi lesquels 6 (75%) appartiennent au groupe 1 et 2 (25%) au groupe 3 (Δ DIC = -1,23).

Les troubles des fonctions supérieures sont également présentes chez n=8 patients (10,26%), parmi lesquels 4 (50%) sont du groupe 1 et 4 (50%) appartiennent au groupe 3 (Δ DIC = 0,03).

Aucun cas de sclérose combinée de la moelle n'a été retrouvé.

5.3.1.9. Autres

Aucune manifestation gynécologique ou cutanée n'a été retrouvée dans les dossiers médicaux des patients.

5.3.2. Examens complémentaires

Le taux moyen d'hémoglobine est de 11,1 g/dL (min.8-max.14,8), le VGM moyen est de 94,5 fl (min. 73,5-max.111,2) et le CCMH moyen est de 32,7 g/dL (min.28,6-max. 36,3)

Les hémogrammes réalisés sur la totalité des patients inclus (n=78) ont révélé 9 cas d'anémies macrocytaires (critères : hémoglobine <12 g/dL pour les femmes, <13 g/dL pour les hommes ; VGM > 100fl) pour le groupe des carencés en vitamine B9, 2 cas pour celui de la vitamine B12 et 5 pour les non-carencés, soit en tout 16 patients (20,5%).

Un bilan martial a été réalisé pour 54 patients sur les 78. Le taux moyen en fer est de 10,0 µmol/L (min.2-max.52,6) et celui de la ferritine sérique de 445,4 µg/L (56-2060).

Le bilan des polynucléaires neutrophiles a été réalisé chez 77 patients, le taux moyen est de 5,3 10⁹/L (1-16,9). Celui des plaquettes est a été fait chez tous les patients de notre étude, leur taux moyen est de 227,5 10⁹/L (4-620). L'albuminémie a été explorée chez 64 patients, le taux moyen est de 35,6 g/L (25-46)

5.3.3. Synthèse des résultats

Rappel : Pour les valeurs qualitatives, l'intervalle de crédibilité accompagnant les rapports de cotes ne doit pas contenir la valeur « 1 » pour être interprétable ; celui des valeurs quantitatives ne doit pas contenir « 0 ».

Les résultats concernant l'atrophie de la muqueuse jugale, permettent d'observer une différence significative entre les trois groupes (1, 2 et 3 ou A, B ou C). Cela s'observe aussi bien dans nos calculs à partir de l'échantillon complet ($n_1=78$; $\Delta_1 \text{ DIC} = -13,14$), qu'à partir de l'échantillon réduit ($n_2=17$; $\Delta_2 \text{ DIC} = -6,64$). Dans le premier cas, les rapports de cotes interprétables concernent la comparaison groupe 3/groupe 1 et groupe 3/groupe 2 pour lesquels ils sont tous deux notés avec le symbole infini « ∞ » (remplace une valeur quand elle est trop élevée), avec un intervalle de crédibilité respectivement de $[9,30-\infty]$ et $[2,27-\infty]$.

Dans le deuxième cas (échantillon réduit), seul le rapport de cotes groupe 3/groupe 1 est interprétable, avec une valeur de 213 et un intervalle de crédibilité de $[1,79-1360]$.

Ces résultats montrent une fréquence plus élevée de lésions atrophiques de la muqueuse jugale dans le groupe 3 des patients carencés en vitamine B9, par rapport aux deux autres groupes.

Une différence globale entre les trois groupes est également constatée, concernant le nombre de couronnes dentaires ($\Delta \text{ DIC} = -20,54$) et celui des caries non soignées ($\Delta \text{ DIC} = -13,49$).

Le nombre de couronnes semble plus élevé dans le groupe 1 que dans le groupe 3 $[-1,63 ; -0,63]$ et dans le groupe 1 par rapport au groupe 2 $[-1,64 ; -0,02]$.

Le nombre de caries non soignées est lui aussi plus élevé dans le groupe 3 comparé aux groupes 1 et 2 avec respectivement les intervalles $[0,31 ; 1,32]$ et $[0,74 ; 5,76]$.

En revanche, concernant les autres manifestations orales, aucune différence n'est mise en avant entre les trois groupes pour l'atrophie de la muqueuse linguale, de même pour les macules et plaques érythémateuses, la glossite, les lésions aphtoïdes, les douleurs et brûlures orales, la dysgueusie, la présence de prothèses amovibles, la parodontopathie ainsi que pour le nombre de reconstitutions coronaires.

Par ailleurs, les candidoses orales ne semblent pas plus fréquentes d'un groupe à l'autre, de même pour l'hyposialie, la diarrhée, la dyspepsie, la gastrite, la polynévrite et les troubles des fonctions supérieures.

5.4. Discussion

L'examen clinique et l'interrogatoire des patients a permis de mettre en évidence des manifestations cliniques diverses. Le modèle statistique est un outil nous permettant d'évaluer la probabilité d'une influence de la carence sur la présence d'une manifestation orale ou générale.

Ces résultats tendent à montrer qu'il y a effectivement une augmentation de la fréquence de l'atrophie de la muqueuse orale chez les patients carencés en vitamine B9, par rapport aux non carencés. Cette affirmation ne peut cependant pas être faite dans le cas particulier de la muqueuse linguale. Les lésions affectant la langue peuvent être dues à de nombreux facteurs confondants tels que la candidose orale, l'hyposialie, la langue géographique, la carence martiale ou encore la stomatite urémique, survenant au cours de l'insuffisance rénale chronique et pouvant rendre la muqueuse linguale érythémateuse et sèche. Le reste de la muqueuse orale est moins souvent le siège de modifications tissulaires, en comparaison avec la langue. C'est sans doute pourquoi nous avons pu isoler et montrer de manière plus nette une influence entre carence vitaminique et atrophie muqueuse.

Les résultats significatifs concernant le nombre de couronnes dentaires plus élevé chez les non carencés *versus* carencés, ainsi qu'un nombre augmenté de caries non soignées chez les patients carencés, peuvent faire émettre certaines hypothèses. Par exemple, les pathologies peut-être plus lourdes chez ces patients, relègueraient au second plan les soins dentaires, ou encore la prolongation de l'état de carence en vitamines du groupe B pourrait induire une fragilisation de la flore orale protectrice, ou des structures dentaires, à l'image de la vitamine C dans le scorbut. Concernant le nombre de couronnes dentaires, nous pouvons peut-être évoquer une précarisation plus présente chez les populations carencées qui expliquerait le nombre moins élevé de couronnes. En effet, ces soins peu remboursés sont très onéreux et peu pratiqués lors d'un grand délabrement dentaire lorsque les conditions financières ne le permettent pas. L'option de l'extraction dentaire ou de l'abstention de soins est donc peut-être plus souvent choisie.

Remarque : Nous avons obtenu des rapports de cotes très élevés dans nos analyses car les effectifs sont très faibles, en particulier dans les calculs relatifs à l'échantillon réduit n_2 . Ces résultats peuvent néanmoins être interprétés et des conclusions peuvent être tirées car les statistiques bayésiennes, en tant que méthodes itératives, autorisent l'interprétation des données malgré de petits effectifs.

Le tableau 3 récapitule les données principales concernant les signes de carence et les éventuelles manifestations orales, que présentent les cinq patients carencés en vitamine B12 de l'étude. Nous avons choisi de mettre en avant le déficit en vitamine B12 grâce à ce tableau, car son installation est plus longue que pour la vitamine B9 et les signes hématologiques signalent un état de carence plus profond, d'évolution plus lente.

Tableau 3 : Vue d'ensemble des patients carencés en vitamine B12. (ACFI : anticorps anti-facteur intrinsèque ; ACPG : anticorps anti-cellules pariétales gastriques ; NDPP : Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ; VGM : volume globulaire moyen ; ND : non déterminé)

	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3	Cas n°4	Cas n°5	Synthèse
Age	87	46	80	87	71	Moy.=74,2
Sexe	F	F	F	F	H	rapport H/F=1/4
Taux B12 (µg/L)	0,18	0,20	0,19	0,20	0,19	moy.= 0,192
ACFI	–	ND	ND	ND	ND	4 ND
ACPG	–	ND	ND	ND	ND	4 ND
Homo- -cystéine	ND	ND	ND	ND	ND	5 ND
Hémo- -globine (g/dL)	9	9,9	12	10,9	9,9	4/5= anémie
VGM (fl)	104,9	85,1	86,2	102,7	91,3	2/5=macro cytose
Fer (µmol/L)	ND	33	5	ND	16,1	1/3=carenc e en fer; 2 ND
Signes neuro	–	–	–	–	–	5/5=pas de signes neuro
Etiologie de la carence	NDPP (IPP)	NDPP (IPP/éthyli- -sme/ bypass)	Pas d'anémie ni de signes assoc.: pas de carence?	Non connue	NDPP (met -formine)	3/5=NDPP
Manif. orales	Glossite Erosios aphtoïdes	Dys- -gueusie	Pas de manif.	Pas de manif.	Pas de manif.	2/5=manif orales

Tableau 4 : Valeurs physiologiques de l'hémogramme (d'après le logiciel médical du CHU)

Données de l'hémogramme	Valeurs physiologiques
Hémoglobine	12-16g/dL
VGM	80-100 fl
CCMH	32-36 g/dL
Fer	12-13 $\mu\text{mol/L}$
Ferritine sérique	58-319 $\mu\text{g/L}$
Polynucléaires neutrophiles	1,80-7,90 $10^9/\text{L}$
Plaquettes	150-400 $10^9/\text{L}$
Albuminémie	35-50 g/L

La littérature fait état de quelques études portant sur l'évaluation d'un éventuel lien entre manifestations orales et carences en vitamines B9 et B12. La plupart d'entre elles étudient des patients présentant des manifestations orales et évaluent le degré d'influence de la carence dans l'étiologie de ces manifestations. Ainsi, Wray ou encore Jurge ont étudié l'influence de la carence vitaminique chez des patients souffrant d'aphtoses récurrentes.^{54 30}

Or notre étude présente le protocole inverse : nous avons étudié des patients carencés et avons observé s'ils étaient porteurs ou non de manifestations orales. Un article publié par Sun *et al.* en 2012 rapporte toutefois que des études épidémiologiques ont montré une fréquence de glossites atrophiques allant de 1,3 à 9%.⁵⁰ Cependant elles ne sont pas imputées à la carence vitaminique seule, d'autres facteurs tels que l'hyposialie en seraient responsables.

Nous obtenons dans notre étude une fréquence de 1,28% de patients carencés en vitamine B12 et présentant une glossite atrophique (partielle ou totale), ainsi que 8,97% de patients atteints d'une carence en folates et porteurs des mêmes lésions. Nos chiffres semblent en adéquation avec ceux de la littérature concernant ce type de manifestations. Ces données résultent des analyses à partir de notre échantillon complet ($n_1=78$), les proportions retrouvées dans les résultats relatifs à l'échantillon réduit ($n_2=17$) sont très élevées car les effectifs sont très faibles (17,64% des patients présentent une carence en folates et une glossite atrophique).

La plupart des études dans le domaine ont utilisé un protocole inverse au nôtre, nous ne pouvons donc pas comparer leurs résultats à ceux que nous avons obtenus. La pauvreté de la littérature en termes de chiffres rapportant la fréquence des manifestations orales en cas de carences vitaminiques, montre l'originalité et l'intérêt de notre étude.

Certains biais relatifs à cette étude ont été inévitables par manque de moyens humains et matériels. Cela nous a néanmoins permis d'établir une première réflexion, ouvrant ainsi la voie à d'autres protocoles.

Notre échantillon est numériquement limité dans cette étude, du fait de la courte période d'inclusion des patients, mais nous comptons l'approfondir dans le futur. Par ailleurs, la présence d'un unique opérateur a apporté un certain nombre de biais méthodologiques.

Le premier est le fait que le recrutement n'a pas pu se faire en simple ou en double aveugle. En effet, lors de l'analyse des dosages en vitamines B9 et B12 pour vérifier s'ils ont été réalisés, ceux des patients carencés étaient présentés en rouge, nous savions donc immédiatement le statut du patient que nous allions examiner. Cela peut apporter un biais, car l'opérateur n'est pas totalement neutre lors de l'examen clinique et peut se laisser influencer par le statut carencé ou non du patient, pour l'interprétation des éventuelles lésions orales.

Le second biais est en rapport avec la constatation et l'interprétation des manifestations orales par l'opérateur. En effet, un certain nombre de lésions sont laissées à l'appréciation de l'observateur, et sont donc assez subjectives (en particulier l'atrophie muqueuse). Il est cependant possible de documenter l'atrophie à l'aide d'une biopsie des tissus muqueux, mais pour une question d'éthique, aucun geste invasif n'a été réalisé sur les patients. Ces observations possèdent donc un caractère opérateur-dépendant, et plus le nombre d'observateurs est grand, plus la fiabilité de l'interprétation l'est aussi. Une meilleure standardisation des méthodes de diagnostic est indispensable pour les études à venir sur ce sujet.

Lorsqu'on observe et évoque une atrophie linguale, il est aisé de l'objectiver si elle est totale car l'aspect est flagrant, cependant elle est beaucoup plus difficile à quantifier et mesurer si elle est partielle car les papilles linguales sont de trop petite taille pour être mesurées.

Concernant l'évaluation du nombre de caries non soignées, sa réalisation s'est faite uniquement visuellement car nous ne disposons pas d'appareil radiographique qui aurait permis de détecter les caries proximales notamment, souvent invisible à l'œil nu. Le nombre de caries a été de fait sous-estimé mais cette évaluation nous a permis tout de même d'avoir un ordre de grandeur. C'est pourquoi les résultats significativement plus élevés de caries non soignées chez les patients carencés que nous avons obtenus, sont à considérer avec prudence, même si ce biais s'est produit pour les trois groupes de manière comparable.

Un autre biais important est celui du type de population étudiée dans notre étude. C'est une population hospitalière avec de nombreuses pathologies et traitements médicamenteux, autant de facteurs pouvant induire ou aggraver un état carenciel. Cela ne nous permet donc pas de transposer les résultats à la population générale, où la fréquence sera forcément moindre.

Nous avons choisi de comparer un groupe carencé à un autre non carencé, cela nous a permis de lisser le biais des polyopathologies chez cette population hospitalière. Les patients de cette étude présentent de nombreux antécédents médicaux, les groupes sont donc comparables sur ce point. C'est en effet un facteur confondant auquel on pourrait imputer des manifestations orales ou générales.

Les carences martiales sont généralement très fréquentes, et encore plus souvent associées aux tableaux anémiques par carence vitaminique. Dans un souci de recrutement, nous avons pris le parti d'inclure les patients présentant également une carence en fer, même s'il peut s'agir d'un facteur confondant. En effet, un déficit en fer peut induire des lésions de la muqueuse orale semblables à celles provoquées par la carence en vitamines B9 et B12. Wu *et al.*, rapportent une fréquence de 26,7% de glossites atrophiques dans une étude récente.⁵⁵ Ce chiffre élevé est cependant à considérer avec prudence car des carences en vitamines B12 et B9 étaient associées à la population étudiée, mais les lésions orales ont tout de même été imputées à la carence en fer uniquement.

Lors du recueil des données durant l'examen clinique, nous avons différencié la chéilite angulaire, la glossite losangique et l'ouranite médiane ainsi que le muguet. Le nombre limité de cas obtenus (quatre) nous a mené par conséquent à regrouper ces items sous le nom de « candidose orale » lors de notre analyse statistique. C'est pourquoi ces items ne sont pas

représentés dans les résultats. Le protocole d'écouvillonnage, pour analyse et mise en culture de *Candida Albicans*, a été mis en place tardivement dans notre étude. Les cas de candidose rapportés ici sont antérieurs à ce protocole et de donc de diagnostic purement clinique.

L'hyposialie peut causer un certain nombre de désordres oraux de type atrophies muqueuses, en particulier au niveau lingual, pouvant aller jusqu'à la glossite atrophique érythémateuse avec une langue entièrement décapillée, vernissée et érythémateuse. Cette baisse du débit salivaire peut également provoquer une diminution de son pH, favorisant une acidité et la formation de caries dentaires. L'hyposialie, souvent causée par certains traitements médicamenteux (anti-hypertenseurs, anti-dépresseurs, etc) fréquents chez les personnes âgées, représente donc un facteur confondant important à prendre en compte. Nous avons donc réalisé une débimétrie salivaire lorsque des manifestations orales étaient observées. Cela nous a permis d'identifier les patients qui sont atteints d'hyposialie, pour pouvoir les exclure de nos calculs statistiques relatifs aux manifestations orales, nous permettant d'imputer plus clairement les résultats obtenus aux carences en vitamines B9 ou B12.

Dans la littérature, la prévalence des patients carencés en folates semble moins importante que celle des carencés en vitamine B12. Cependant, dans notre étude, nous avons recensé un nombre bien plus important de patients carencés en vitamine B9 que B12. Une hypothèse pourrait expliquer ce phénomène : le dosage des folates sériques varie assez rapidement en fonction des apports ou des déficits vitaminiques (quelques semaines), alors que la carence en vitamine B12 est d'installation plus progressive dans le temps (plusieurs années). Ainsi, les patients dénutris à domicile ou arrivant des urgences en difficulté et qui subissent un bilan biologique peu de temps après leur arrivée dans le service, sont probablement plus sujets à un déficit en folates que les patients hospitalisés depuis quelques temps et qui ingèrent des repas équilibrés à l'hôpital. La durée moyenne d'hospitalisation des patients dans le Service est actuellement de 10,4 jours.

Nous avons rencontré des difficultés concernant l'établissement du protocole d'étude clinique et pour définir précisément ce que nous devons étudier en termes de manifestations orales.

Celles-ci sont en effet peu recherchées lors de l'examen clinique médical, et peu décrites, il y a une pauvreté de la bibliographie dans ce domaine. Si elles étaient plus souvent recherchées lors de l'examen clinique général, il y aurait davantage de cas et les manifestations seraient mieux documentées.

Par ailleurs, lors de notre recherche bibliographique, nous avons eu des difficultés à trouver autant d'articles sur les effets de la vitamine B9, la littérature étant beaucoup moins fournie, que sur ceux de la vitamine B12. C'est pourquoi cette dernière a pu être traitée plus précisément tout au long de notre travail.

Pour conclure, les résultats de cette étude tendent à montrer que les carences en vitamines B12 et B9 ont une incidence sur les tissus de la sphère orale. Le caractère précoce de ces manifestations amène à s'interroger sur l'utilité d'une mise en place d'un bilan biologique systématique devant toute manifestation orale inexplicée et récidivante, telles que des aphtoses récurrentes, des plaques atrophiques et érythémateuses plus ou moins accompagnées de stomatodynies.

CONCLUSION

Les vitamines B9 et B12 jouent plusieurs rôles majeurs au sein de l'organisme et leur carence entraîne donc, comme nous avons pu le voir au cours de ce travail, de nombreux effets délétères au niveau hématologique, neuropsychiatrique, vasculaire, et muqueux.

Concernant la muqueuse orale, bien que les manifestations soient très polymorphes, la carence peut entraîner une atrophie tissulaire plus ou moins importante, souvent accompagnée d'un érythème. On peut également relever lors de l'interrogatoire du patient, la présence de symptômes neuro-sensoriels de type paresthésies orales, hyperesthésies avec sensations de brûlures ou picotements, ou encore une dysgueusie.

L'examen clinique peut parfois relever des érosions ou ulcérations orales semblables à des aphtes, c'est pourquoi elles ont été nommées « ulcérations aphtoïdes ». Ces lésions peuvent présenter un caractère rebelle et récidivant, ne répondant pas aux traitements habituels des aphtoses classiques. D'autres manifestations accompagnant les anomalies de la muqueuse orale sont également rapportées, telles que la candidose ou l'hyposialie, mais les liens sont difficiles à établir.

L'étude clinique que nous avons menée dans le Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques du CHU de Strasbourg, nous a permis d'observer les tissus potentiellement influencés par la carence en vitamines B9 ou B12. Nous avons tenté d'évoquer un lien entre carence et désordre tissulaire, plus particulièrement dans la sphère orale. Les résultats que nous avons obtenus sont encourageants. En effet, ils ont montré que les atrophies de la muqueuse jugale semblent plus fréquentes chez les patients carencés en folates que dans les autres groupes. Par ailleurs, le nombre de caries non soignées semble également plus élevé dans ce groupe que dans les autres. En revanche, le nombre de couronnes dentaires est moins élevé chez les patients carencés. D'autres manifestations orales évocatrices ont été constatées au cours de notre étude, mais aucun lien avec la carence vitaminique n'a pu être montré.

L'intérêt diagnostique des manifestations orales carencielles réside principalement dans le fait qu'elles précèdent souvent de plusieurs mois, voire années, les manifestations générales. Le chirurgien-dentiste a donc un rôle important dans le dépistage de ces lésions précoces, avant que des désordres généraux parfois graves ne s'installent. Il n'existe pas de consensus concernant le dépistage de ces lésions, cependant, certains auteurs préconisent la recherche d'une étiologie carencielle devant une stomatodynie associée à des lésions atrophiques linguales. D'autres conseillent un bilan biologique avec dosages vitaminiques devant une aphtose rebelle et récurrente. Tous ces éléments nous permettent en effet de poser la question du bilan biologique systématique devant toute lésion évocatrice ou suspecte, ainsi que sa justification. Le caractère souvent frustrant des lésions orales carencielles rendent le diagnostic souvent difficile, c'est pourquoi il est important pour tout chirurgien-dentiste de savoir les reconnaître.

Cette étude clinique nous a permis de déterminer un protocole de base, mais des éléments restent perfectibles. L'échantillon mérite d'être approfondi et le protocole d'être développé par l'apport de moyens matériels et humains qui permettraient une meilleure standardisation des méthodes de diagnostic. Cette première réflexion que nous avons menée nous a permis néanmoins d'ouvrir la voie à un champ d'exploration des manifestations orales des carences en vitamines B12 et B9.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Demande d'autorisation patient

Madame, Monsieur,

Je suis étudiante en Chirurgie Dentaire et j'aurais besoin de votre aide dans le cadre de ma Thèse.

En effet, sous la direction du Professeur Emmanuel Andrès du Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques du CHU de Strasbourg, et du Dr Julie Guillet-Thibault, Responsable du Département de Chirurgie Orale du Service d'Odontologie du CHU de Nancy, je réalise une étude clinique sur les manifestations orales des carences en vitamines.

C'est pourquoi je sollicite votre accord, afin de pouvoir vous poser quelques questions d'ordre médical et d'observer votre bouche, voire réaliser de l'iconographie. Aucun geste invasif ne sera effectué.

Bien sûr les données recueillies seront strictement anonymes et confidentielles, votre nom n'apparaîtra nulle part, et les résultats ne serviront qu'à enrichir mon travail de Thèse et à réaliser des communications scientifiques.

Avec mes remerciements.

Myriam Nachit

Etudiante en année de Doctorat à la Faculté de Chirurgie-Dentaire de Nancy

M. _____ autorise l'étudiante à réaliser un examen

bucco-dentaire ainsi qu'un questionnaire médical, voire des photographies.

Strasbourg, le _____

Signature du patient,

Signature de l'étudiante,

ANNEXE 2 : Fiche individuelle de recueil des données :

	Données	Observations
date		
Identification		
n° dossier		
date de naissance		
sexe		
motif d'hospitalisation		
principaux antécédents médicaux		
traitements médicamenteux		
poids		
taille		
respiration buccale		
assistance respiratoire (oxygène)		
Hématologie		
hémoglobine		
VGM		
CCMH		
réticulocytes		
fer		
ferritine sérique		
polynucléaires neutrophiles		
plaquettes		
albuminémie		
<i>si myélogramme : mégaloblastose</i>		
Examens spécifiques		
dosage sérique vitamine B12		

dosage sérique vitamine B9		
anticorps anti-facteur intrinsèque		
anticorps anti-cellules pariétales gastriques		
taux d'homocystéine sérique		
Manifestations neurologiques		
polynévrite		
troubles des fonctions supérieures		
sclérose combinée de la moelle		
Manifestations buccales		
<i>Données objectives</i>		
atrophie muqueuse linguale		
atrophie muqueuse jugale		
macules/plaques érythémateuses		
glossite		
érosions/ulcérations aphtoïdes		
<i>Données subjectives</i>		
douleurs orales (quand/localisation/augmenté avec l'alimentation)		
brûlures orales		
paresthésies		
dysgueusie		
Données dentaires		
prothèses amovibles		
nombre de couronnes dentaires		
nombre de reconstitutions coronaires		
nombre de caries non traitées		
soins dentaires récents		
parodontopathie		
Manifestations associées		

chéilite angulaire		
glossite losangique médiane		
ouranite médiane		
muguet		
résultat test mycologie si réalisé		
sécheresse buccale (débitométrie salivaire)		
parotidomégalie		
Manifestations digestives		
diarrhée		
dyspepsie		
gastrite		
Manifestations gynécologiques		
ulcérations		
mycoses à répétition		
Manifestations cutanées		
ulcérations		
Etiologies de la carence		
Traitement de la carence		

ANNEXE 3 : Résultats statistiques



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG

RÉSULTATS D'ANALYSES STATISTIQUES

**Identification de la fréquence des désordres oraux
chez des patients carencés en vitamine B9 et B12**

*SCHAEFFER Mickaël
mickael.schaeffer@chru-
strasbourg.fr*

11 décembre 2013

*Pr.MEYER Nicolas
Pôle de Santé Publique
Secteur méthodologie et biostatistiques
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
nicolas.meyer@chru-strasbourg.fr*

1.2 Interprétation des données descriptives

Les résultats ci-après comportent des analyses descriptives de l'ensemble des variables qualitatives et quantitatives. Pour chacun de ces sous-groupes, les analyses descriptives pour les différentes variables se présentent sous forme de tableaux avec les notations suivantes :

Variables Quantitatives

- *Variable* : Nom de la variable
- *n* : Effectif de la variable
- *Min* : Minimum
- *q₁* : Quartile à 25%.
- \bar{x} : Médiane.
- \bar{x} : Moyenne
- *q₃* : Quartile à 75%
- *Max* : Maximum
- *s* : Écart-type de la variable
- *IQR* : Écart inter-quartile : $q_3 - q_1$
- *#NA* : Nombre de valeurs manquantes

Variables Qualitatives

- *Variable* : Nom de la variable
- *Levels* : Les modalités associées à la variable (codage issu de la base EXCEL)
- *n* : Effectif
- *%* : Pourcentage de la modalité.
- \sum % : Pourcentage cumulé.

Deuxième partie

Descriptif brut des variables

Variable	n	Min	q1	\bar{x}	\bar{x}	q3	Max	s	IQR	#NA
age	78	32.0	72.5	81.0	77.8	86.0	94.0	12.4	13.5	0
poids	72	36.0	59.2	68.0	70.0	80.0	118.0	16.1	20.8	6
taille	72	139.0	157.8	165.0	164.2	172.0	183.0	9.2	14.2	6
hemogl	78	8.0	9.7	11.0	11.1	12.3	14.8	1.7	2.6	0
vgn	78	73.5	88.9	94.0	94.5	99.5	111.2	7.5	10.6	0
ccmh	78	28.6	31.8	32.7	32.7	33.6	36.3	1.5	1.8	0
retic	13	10.4	26.9	34.5	37.7	49.0	73.3	17.6	22.1	65
fer	54	2.0	5.1	7.5	10.0	11.8	52.6	8.7	6.7	24
ferritin	54	56.0	102.5	265.0	445.4	531.2	2060.0	409.4	428.8	24
polneutr	77	1.0	3.3	4.6	5.3	6.2	16.9	3.1	2.9	1
ploq	78	4.0	164.0	215.0	227.5	281.2	620.0	97.6	117.2	0
albu	64	25.0	32.0	36.0	35.6	40.0	46.0	5.3	8.0	14
bl2	77	0.2	0.3	0.4	0.6	0.7	5.1	0.6	0.4	1
b0	78	0.4	2.8	4.8	10.3	9.5	83.7	15.6	6.7	0
nbcourdent	65	0.0	0.0	0.0	1.6	2.0	12.0	3.0	2.0	13
nbreconst	65	0.0	0.0	2.0	2.8	5.0	14.0	3.4	5.0	13
nbcarie	64	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	8.0	2.1	1.0	14
debisal	32	0.5	1.2	1.8	1.6	2.0	2.4	0.5	0.8	46

TABLE 1

Variable	Levels	n	%	$\Sigma\%$
hospit	1	78	100.0	100.0
all		78	100.0	
majeur	1	78	100.0	100.0
all		78	100.0	
consent	1	78	100.0	100.0
all		78	100.0	
exapos	1	78	100.0	100.0
all		78	100.0	
dosb12	0	1	1.3	1.3
1	77	98.7	100.0	
all		78	100.0	
dosb9	1	78	100.0	100.0
all		78	100.0	
dosfer	0	24	30.8	30.8
1	54	69.2	100.0	
all		78	100.0	
inclus	1	78	100.0	100.0
all		78	100.0	
sexe	1	29	37.2	37.2
2	49	62.8	100.0	
all		78	100.0	

Variable	Levels	n	%	$\Sigma\%$
motifhosp	1	14	17.9	17.9
2	2	2.6	20.5	
3	15	19.2	39.7	
4	3	3.8	43.6	
5	15	19.2	62.8	
6	8	10.3	73.1	
7	5	6.4	79.5	
8	2	2.6	82.0	
9	14	17.9	100.0	
all		78	100.0	
antcard	0	10	12.8	12.8
1	68	87.2	100.0	
all		78	100.0	
antresp	0	48	61.5	61.5
1	30	38.5	100.0	
all		78	100.0	
antdig	0	43	55.1	55.1
1	35	44.9	100.0	
all		78	100.0	
antbem	0	63	80.8	80.8
1	15	19.2	100.0	
all		78	100.0	
antalc	0	68	87.2	87.2
1	10	12.8	100.0	
all		78	100.0	
antrein	0	57	73.1	73.1
1	21	26.9	100.0	
all		78	100.0	
antdiab	0	52	66.7	66.7
1	26	33.3	100.0	
all		78	100.0	
antneuro	0	67	85.9	85.9
1	11	14.1	100.0	
all		78	100.0	
antautr	0	78	100.0	100.0
all		78	100.0	
medmabs	1	39	50.6	50.6
12	38	49.4	100.0	
all		77	100.0	
rosphuc	0	67	85.9	85.9
1	11	14.1	100.0	
all		78	100.0	
oxygene	0	62	79.5	79.5
1	16	20.5	100.0	
all		78	100.0	
rosakobl	1	1	1.3	1.3
9	77	98.7	100.0	
all		78	100.0	

Variable	Levels	n	%	Σ %
carb12	0	72	92.3	92.3
	1	6	7.7	100.0
	all	78	100.0	
carb9	0	46	59.0	59.0
	1	32	41.0	100.0
	all	78	100.0	
carb12b9	0	41	52.6	52.6
	1	5	6.4	59.0
	2	32	41.0	100.0
	all	78	100.0	
acfi	0	5	6.4	6.4
	9	73	93.6	100.0
	all	78	100.0	
scopg	0	5	6.4	6.4
	9	73	93.6	100.0
	all	78	100.0	
homocys	24.8	1	100.0	100.0
	all	1	100.0	
polynev	0	70	89.7	89.7
	1	8	10.3	100.0
	all	78	100.0	
tbcfsup	0	70	89.7	89.7
	1	8	10.3	100.0
	all	78	100.0	
sclerosmo	0	78	100.0	100.0
	all	78	100.0	
stromaql	0	60	76.9	76.9
	1	18	23.1	100.0
	all	78	100.0	
stromoju	0	71	91.0	91.0
	1	7	9.0	100.0
	all	78	100.0	
macul	0	65	83.3	83.3
	1	13	16.7	100.0
	all	78	100.0	
glosit	0	65	83.3	83.3
	1	13	16.7	100.0
	all	78	100.0	
erosion	0	71	91.0	91.0
	1	7	9.0	100.0
	all	78	100.0	
dostoral	0	76	97.4	97.4
	1	2	2.6	100.0
	all	78	100.0	
bruloral	0	75	96.2	96.2
	1	3	3.8	100.0
	all	78	100.0	

Variable	Levels	n	%	Σ %
parest	0	78	100.0	100.0
	all	78	100.0	
dysge	0	76	97.4	97.4
	1	2	2.6	100.0
	all	78	100.0	
protes	0	22	28.2	28.2
	1	56	71.8	100.0
	all	78	100.0	
nipeotes	1	10	17.9	17.9
	2	46	82.1	100.0
	all	56	100.0	
soindent	0	63	80.8	80.8
	1	15	19.2	100.0
	all	78	100.0	
parodont	0	56	71.8	71.8
	1	22	28.2	100.0
	all	78	100.0	
chelang	0	73	93.6	93.6
	1	5	6.4	100.0
	all	78	100.0	
glosome	0	77	98.7	98.7
	1	1	1.3	100.0
	all	78	100.0	
ouranitr	0	77	98.7	98.7
	1	1	1.3	100.0
	all	78	100.0	
muguet	0	77	98.7	98.7
	1	1	1.3	100.0
	all	78	100.0	
candora	0	74	94.9	94.9
	1	4	5.1	100.0
	all	78	100.0	
acfbuc	0	18	22.9	22.9
	1	16	47.1	100.0
	all	34	100.0	
parmeg	0	78	100.0	100.0
	all	78	100.0	
diarree	0	69	88.5	88.5
	1	9	11.5	100.0
	all	78	100.0	
dyspeps	0	74	94.9	94.9
	1	4	5.1	100.0
	all	78	100.0	
gastrite	0	76	97.4	97.4
	1	2	2.6	100.0
	all	78	100.0	
ulcergyn	0	47	100.0	100.0
	all	47	100.0	

Variable	Levels	n	%	Σ %
mycose	0	47	100.0	100.0
	all	47	100.0	
ulcercut	0	77	98.7	98.7
	1	1	1.3	100.0
	all	78	100.0	
etiologie	1	11	39.3	39.3
	2	3	10.7	50.0
	5	14	50.0	100.0
	all	28	100.0	
traitear	1	30	90.9	90.9
	2	3	9.1	100.0
	all	33	100.0	

TABLE 2

Troisième partie

Comparaisons inter-groupes

2 Descriptif des groupes

Les carences en vitamine B9 et B12 chez les patients ici considérées sont réparties en 4 groupes dont les effectifs sont :

	Effectifs	Proportions
0	41.00	52.56
1	5.00	6.41
2	31.00	39.74
3	1.00	1.28
Total	78.00	100.00
Non Manquants	78.00	100.00
MANQUANTS	0.00	0.00

Le patient isolé du groupe 3 présentant les carences dans les deux vitamines est associé à la modalité 2 du groupe 2, (carences en vitamines B12). Les effectifs deviennent alors :

	Effectifs	Proportions
1	41.00	52.56
2	5.00	6.41
3	32.00	41.03
Total	78.00	100.00
Non Manquants	78.00	100.00
MANQUANTS	0.00	0.00

4 Atrophie muqueuse linguale

Analyse de la variable *atromuqli* en fonction des carences en B9 - B12

4.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	34.00	4.00	22.00	60.00
1	7.00	1.00	10.00	18.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	55.67	6.67	36.67	100.00
1	38.89	5.56	55.56	100.00
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	82.93	80.00	68.75	76.92
1	17.07	20.00	31.25	23.08
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	43.59	5.13	28.21	76.92
1	8.97	1.28	12.82	23.08
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 3 – Croisement de (*atromuqli*) (en lignes) en fonction de (*Carence_{s1269}*) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	34.00	82.93	0.81	0.69	0.91
1	7.00	17.07	0.19	0.09	0.31
0	4.00	80.00	0.71	0.36	0.96
1	1.00	20.00	0.29	0.04	0.64
0	22.00	68.75	0.68	0.51	0.82
1	10.00	31.25	0.32	0.18	0.49

4.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-1.63	0.43	-2.52	-1.90	-1.61	-1.34	-0.85
GRP2-GRP1	-0.20	1.43	-3.44	-1.02	-0.06	0.78	2.21
GRP3-GRP1	0.81	0.57	-0.30	0.42	0.81	1.19	1.96
GRP3-GRP2	1.01	1.42	-1.38	0.03	0.87	1.82	4.24
OR 2-1	1.86	3.07	0.03	0.36	0.95	2.18	9.10
OR 3-1	2.66	1.71	0.74	1.53	2.24	3.30	7.11
OR 3-2	14.53	263.32	0.25	1.04	2.38	6.15	69.24
deviance	85.40	2.56	82.46	83.52	84.74	86.59	92.02

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **0.12**

5 Atrophie muqueuse jugale

Analyse de la variable *atromuquju* en fonction des carences en B9 - B12

5.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	41.00	5.00	25.00	71.00
1	0.00	0.00	7.00	7.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	57.75	7.04	35.21	100.00
1	0.00	0.00	100.00	100.00
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	100.00	100.00	78.12	91.03
1	0.00	0.00	21.88	8.97
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	52.56	6.41	32.05	91.03
1	0.00	0.00	8.97	8.97
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 4 – Croisement de (*atromuquju*) (en lignes) en fonction de (*CarenceB12B9*) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	41.00	100.00	0.98	0.92	1.00
Total	41.00	100.00			
0	5.00	100.00	0.86	0.54	1.00
Total	5.00	100.00			
0	25.00	78.12	0.76	0.61	0.89
1	7.00	21.88	0.24	0.11	0.39

5.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-9.30	3.90	-18.22	-11.70	-8.64	-6.28	-3.67
GRP2-GRP1	-4.21	7.69	-21.07	-9.05	-3.38	1.33	8.73
GRP3-GRP1	7.96	3.91	2.23	4.94	7.30	10.37	16.93
GRP3-GRP2	12.17	7.86	0.82	6.02	10.98	17.09	30.04
OR 2-1	34427.87	2744353.91	0.00	0.00	0.03	3.78	6200.12
OR 3-1	∞	∞	9.30	140.10	1481.00	31802.50	∞
OR 3-2	∞	∞	2.27	412.90	58795.00	∞	∞
deviance	34.99	1.65	33.63	33.87	34.40	35.49	39.56

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de

-13.14

6 macules

Analyse de la variable macul en fonction des carences en B9 - B12

6.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	37.00	5.00	23.00	65.00
1	4.00	0.00	9.00	13.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	56.92	7.69	35.38	100.00
1	30.77	0.00	69.23	100.00
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	90.24	100.00	71.88	83.33
1	9.76	0.00	28.12	16.67
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	47.44	6.41	29.49	83.33
1	5.13	0.00	11.54	16.67
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 5 – Croisement de (macul) (en lignes) en fonction de (Carences₁₂₆₉) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	37.00	90.24	0.88	0.77	0.96
1	4.00	9.76	0.12	0.04	0.23
0	5.00	100.00	0.86	0.54	1.00
Total	5.00	100.00			
0	23.00	71.88	0.71	0.54	0.84
1	9.00	28.12	0.29	0.16	0.46

6.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-2.35	0.56	-3.56	-2.70	-2.31	-1.96	-1.37
GRP2-GRP1	-7.75	6.21	-22.55	-11.40	-6.59	-2.96	0.81
GRP3-GRP1	1.38	0.69	0.09	0.91	1.35	1.82	2.79
GRP3-GRP2	9.13	6.21	0.63	4.34	7.96	12.79	23.95
OR 2-1	0.24	1.18	0.00	0.00	0.00	0.05	2.25
OR 3-1	5.08	4.40	1.10	2.48	3.88	6.18	16.36
OR 3-2	∞	∞	1.87	76.79	2860.00	∞	∞
déviante	66.46	2.13	64.31	64.93	65.83	67.32	72.12

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **-4.84**

7 glossite

Analyse de la variable glossite en fonction des carences en B9 - B12

7.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	36.00	4.00	25.00	65.00
1	5.00	1.00	7.00	13.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	87.80	8.00	78.12	100.00
1	12.20	20.00	21.88	100.00
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Colonne : 0	87.80	80.00	78.12	83.33
1	12.20	20.00	21.88	16.67
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	46.15	5.13	32.05	83.33
1	6.41	1.28	8.97	16.67
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 6 - Croisement de (glossite) (en lignes) en fonction de (Carences_{9,12&9}) (en colonnes)

	Efectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	36.00	87.81	0.86	0.74	0.95
1	5.00	12.20	0.14	0.05	0.26
0	4.00	80.00	0.71	0.36	0.96
1	1.00	20.00	0.29	0.04	0.64
0	25.00	78.12	0.76	0.61	0.89
1	7.00	21.88	0.24	0.11	0.39

7.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-2.06	0.50	-3.12	-2.37	-2.03	-1.71	-1.17
GRP2-GRP1	0.22	1.45	-3.05	-0.62	0.36	1.22	2.70
GRP3-GRP1	0.73	0.66	-0.55	0.28	0.72	1.17	2.07
GRP3-GRP2	0.51	1.44	-1.94	-0.47	0.37	1.33	3.76
OR 2-1	2.94	5.11	0.05	0.54	1.43	3.37	14.85
OR 3-1	2.60	2.05	0.58	1.32	2.06	3.21	7.90
OR 3-2	10.71	439.15	0.14	0.62	1.45	3.77	42.92
deviance	72.22	2.58	69.26	70.33	71.57	73.41	78.88

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **0.92**.

8 érosions / ulcérations aphtoïdes

Analyse de la variable érosion en fonction des carences en B9 - B12

8.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	38.00	4.00	29.00	71.00
1	3.00	1.00	3.00	7.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	53.52	5.63	40.85	100.00
1	42.86	14.29	42.86	100.00
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	92.68	80.00	90.62	91.03
1	7.32	20.00	9.38	8.97
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	48.72	5.13	37.18	91.03
1	3.85	1.28	3.85	8.97
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 7 – Croisement de (érosion) (en lignes) en fonction de (Carence₁₂₆₉) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	38.00	92.68	0.91	0.81	0.97
1	3.00	7.32	0.09	0.03	0.19
0	4.00	80.00	0.71	0.36	0.96
1	1.00	20.00	0.29	0.04	0.64
0	29.00	90.62	0.88	0.76	0.97
1	3.00	9.38	0.12	0.03	0.24

8.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-2.69	0.64	-4.09	-3.08	-2.63	-2.23	-1.59
GRP2-GRP1	0.84	1.51	-2.51	-0.04	0.96	1.86	3.48
GRP3-GRP1	0.26	0.91	-1.56	-0.34	0.26	0.86	2.05
GRP3-GRP2	-0.58	1.52	-3.25	-1.61	-0.70	0.31	2.79
OR 2-1	6.01	12.70	0.08	0.96	2.61	6.45	32.36
OR 3-1	1.98	2.45	0.21	0.71	1.30	2.36	7.79
OR 3-2	3.78	84.89	0.04	0.20	0.50	1.36	16.33
deviance	49.61	2.61	46.62	47.70	48.94	50.80	56.33

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **1.48**

9 douleurs orales

Analyse de la variable douloral en fonction des carences en B9 - B12

9.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	39.00	5.00	32.00	76.00
1	2.00	0.00	0.00	2.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	51.32	6.58	42.11	100.00
1	100.00	0.00	0.00	100.00
Somme	32.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	95.12	100.00	100.00	97.44
1	4.88	0.00	0.00	2.56
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	50.00	6.41	41.03	97.44
1	2.56	0.00	0.00	2.56
Somme	32.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 8 – Croisement de (douloral) (en lignes) en fonction de (Carences₁₂₆₉) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	39.00	95.12	0.93	0.84	0.99
1	2.00	4.88	0.07	0.01	0.16
0	5.00	100.00	0.86	0.54	1.00
Total	5.00	100.00			
0	32.00	100.00	0.97	0.89	1.00
Total	32.00	100.00			

9.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-3.31	0.84	-5.22	-3.80	-3.21	-2.72	-1.93
GRP2-GRP1	-7.14	6.34	-22.02	-10.93	-6.03	-2.24	1.78
GRP3-GRP1	-8.39	6.05	-22.89	-11.89	-7.23	-3.76	-0.08
GRP3-GRP2	-1.26	8.73	-18.78	-6.77	-1.36	4.28	16.35
OR 2-1	0.70	5.56	0.00	0.00	0.00	0.11	5.94
OR 3-1	0.11	0.74	0.00	0.00	0.00	0.02	0.92
OR 3-2	∞	∞	0.00	0.00	0.26	72.07	∞
deviance	17.46	1.79	15.99	16.25	16.83	18.01	22.49

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **-2.2**

10 brûlures orales

Analyse de la variable *bruloral* en fonction des carences en B9 - B12

10.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	39.00	5.00	31.00	75.00
1	2.00	0.00	1.00	3.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	52.00	6.67	41.33	100.00
1	66.67	0.00	33.33	100.00
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	95.12	100.00	96.88	96.15
1	4.88	0.00	3.12	3.85
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	50.00	6.41	39.74	96.15
1	2.56	0.00	1.28	3.85
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 9 - Croisement de (*bruloral*) (en lignes) en fonction de (*Carence_{3,1269}*) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	39.00	95.12	0.93	0.84	0.99
1	2.00	4.88	0.07	0.01	0.16
0	5.00	100.00	0.86	0.54	1.00
Total	5.00	100.00			
0	31.00	96.88	0.94	0.84	0.99
1	1.00	3.12	0.06	0.01	0.16

10.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-3.26	0.82	-5.11	-3.73	-3.16	-2.68	-1.91
GRP2-GRP1	-7.17	6.35	-22.24	-10.94	-6.03	-2.29	1.76
GRP3-GRP1	-0.72	1.50	-4.03	-1.60	-0.61	0.28	1.98
GRP3-GRP2	6.45	6.46	-2.83	1.54	5.32	10.28	21.62
OR 2-1	0.66	5.69	0.00	0.00	0.00	0.10	5.81
OR 3-1	1.35	4.71	0.02	0.20	0.54	1.32	7.25
OR 3-2	∞	∞	0.06	4.66	203.35	29150.00	∞
deviance	27.26	2.26	24.96	25.63	26.59	28.17	33.30

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **0.79**

11 dysgueusie

Analyse de la variable dysgu en fonction des carences en B9 - B12

11.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	41.00	4.00	31.00	76.00
1	0.00	1.00	1.00	2.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	55.95	5.26	40.79	100.00
1	0.00	50.00	50.00	100.00
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	100.00	80.00	96.88	97.44
1	0.00	20.00	3.12	2.56
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	52.56	5.13	39.74	97.44
1	0.00	1.28	1.28	2.56
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 10 – Croisement de (dysgu) (en lignes) en fonction de (Carences₁₂₆₉) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	41.00	100.00	0.98	0.92	1.00
Total	41.00	100.00			
0	4.00	80.00	0.71	0.36	0.96
1	1.00	20.00	0.29	0.04	0.64
0	31.00	96.88	0.94	0.84	0.99
1	1.00	3.12	0.06	0.01	0.16

11.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-7.99	3.27	-15.74	-9.88	-7.37	-5.51	-3.39
GRP2-GRP1	6.05	3.50	0.39	3.56	5.57	8.13	14.01
GRP3-GRP1	3.94	3.48	-1.64	1.46	3.44	5.98	11.94
GRP3-GRP2	-2.11	1.93	-6.01	-3.30	-2.11	-0.91	1.78
OR 2-1	∞	∞	1.48	35.08	261.60	3392.25	∞
OR 3-1	∞	∞	0.20	4.29	31.24	394.60	153512.48
OR 3-2	1.57	46.39	0.00	0.04	0.12	0.40	5.94
deviance	16.66	2.45	14.03	14.87	15.97	17.73	23.04

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **-3**

12 prothèses amovibles

Analyse de la variable protese en fonction des carences en B9 - B12

12.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	8.00	1.00	13.00	22.00
1	33.00	4.00	19.00	56.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	36.36	4.55	59.09	100.00
1	58.93	7.14	33.93	100.00
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	19.51	20.00	40.62	28.21
1	80.49	80.00	59.38	71.79
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	10.26	1.28	16.67	28.21
1	42.31	5.13	24.36	71.79
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 11 - Croisement de (protese) (en lignes) en fonction de (Carences₁₂₆₉) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	8.00	19.51	0.21	0.10	0.34
1	33.00	80.49	0.79	0.66	0.90
0	1.00	20.00	0.29	0.04	0.64
1	4.00	80.00	0.71	0.36	0.96
0	13.00	40.62	0.41	0.25	0.58
1	19.00	59.38	0.59	0.42	0.75

12.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	1.46	0.40	0.73	1.18	1.45	1.72	2.30
GRP2-GRP1	0.35	1.42	-2.05	-0.62	0.21	1.15	3.56
GRP3-GRP1	-1.07	0.54	-2.15	-1.43	-1.06	-0.70	-0.03
GRP3-GRP2	-1.42	1.41	-4.65	-2.22	-1.28	-0.45	0.96
OR 2-1	10.00	472.78	0.13	0.54	1.24	3.17	35.25
OR 3-1	0.40	0.23	0.12	0.24	0.35	0.50	0.97
OR 3-2	0.53	0.82	0.01	0.11	0.28	0.64	2.60
deviance	91.86	2.55	88.94	90.00	91.21	93.04	98.40

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **-1.95**

13 Nombre de prothèses

Analyse de la variable nbprotes - 1 en fonction des carences en B9 - B12

13.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	7.00	21.21	0.23	0.11	0.38
1	26.00	78.79	0.77	0.62	0.89
0	1.00	33.33	0.40	0.07	0.81
1	2.00	66.67	0.60	0.19	0.93
0	2.00	10.00	0.14	0.03	0.30
1	18.00	90.00	0.86	0.70	0.97

13.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	1.36	0.44	0.55	1.06	1.34	1.65	2.27
GRP2-GRP1	-0.36	1.56	-3.14	-1.39	-0.46	0.56	3.01
GRP3-GRP1	1.06	0.93	-0.60	0.42	1.00	1.63	3.08
GRP3-GRP2	1.42	1.71	-2.17	0.38	1.49	2.54	4.64
OR 2-1	5.24	148.13	0.04	0.25	0.63	1.75	20.25
OR 3-1	4.87	11.31	0.55	1.52	2.73	5.13	21.71
OR 3-2	16.94	85.70	0.11	1.47	4.43	12.65	103.50
deviance	54.16	2.61	51.17	52.25	53.49	55.35	60.88

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **0.59**

14 Nombre de couronnes dentaires

Analyse de la variable nbcourdent en fonction de :

$$Corrence_{0,1269}$$

14.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	Moy	Sd ²	Sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
Gr1	2.21	0.07	0.26	1.73	2.02	2.20	2.38	2.75
Gr2	1.78	0.35	0.59	0.82	1.35	1.71	2.15	3.11
Gr3	0.74	0.03	0.17	0.45	0.62	0.73	0.85	1.09

14 NOMBRE DE COURONNES DENTAIRES

14.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	0.79	0.12	0.55	0.71	0.79	0.87	1.01
GRP2-GRP1	-0.26	0.36	-1.01	-0.49	-0.24	-0.01	0.41
GRP3-GRP1	-1.11	0.25	-1.63	-1.28	-1.10	-0.94	-0.63
GRP3-GRP2	-0.86	0.41	-1.64	-1.13	-0.87	-0.59	-0.02
deviance	319.75	2.47	316.90	317.90	319.10	320.90	326.10

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **-20.54**

15 Nombre de reconstitutions coronaires

Analyse de la variable nbreconst en fonction de :

$$Corrence_{0,1269}$$

15.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	Moy	Sd ²	Sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
Gr1	2.60	0.08	0.28	2.08	2.40	2.59	2.79	3.18
Gr2	2.95	0.58	0.76	1.66	2.40	2.89	3.44	4.62
Gr3	2.92	0.11	0.33	2.31	2.68	2.90	3.14	3.60

15.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	0.95	0.11	0.74	0.88	0.95	1.03	1.16
GRP2-GRP1	0.11	0.28	-0.47	-0.07	0.12	0.31	0.64
GRP3-GRP1	0.12	0.16	-0.19	0.01	0.12	0.22	0.42
GRP3-GRP2	0.00	0.29	-0.53	-0.19	-0.01	0.19	0.59
deviance	395.56	2.46	392.80	393.80	394.90	395.70	402.00

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **1.36**

16 Nombre de caries non traitées

Analyse de la variable nbcarie en fonction de :

$$Carrence_{0,1250}$$

16.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	Moy	Sd ²	Sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
Gr1	0.73	0.02	0.15	0.47	0.62	0.72	0.82	1.05
Gr2	0.22	0.04	0.21	0.01	0.07	0.15	0.30	0.76
Gr3	1.61	0.06	0.25	1.16	1.43	1.60	1.78	2.13

16.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-0.34	0.21	-0.76	-0.47	-0.33	-0.20	0.04
GRP2-GRP1	-1.85	1.30	-4.97	-2.53	-1.64	-0.93	0.09
GRP3-GRP1	0.81	0.26	0.31	0.63	0.80	0.98	1.32
GRP3-GRP2	2.65	1.29	0.74	1.74	2.45	3.34	5.76
deviance	239.56	2.56	236.60	237.70	238.90	240.70	246.20

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **-13.49**

17 soins dentaires récents

Analyse de la variable soindent en fonction des carences en B9 - B12

17.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	32.00	3.00	28.00	63.00
1	9.00	2.00	4.00	15.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	80.79	4.76	44.44	100.00
1	21.95	13.33	26.67	100.00
Somme	32.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	78.05	60.00	87.50	80.77
1	21.95	40.00	12.50	19.23
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	41.03	3.85	35.90	80.77
1	11.54	2.56	5.13	19.23
Somme	32.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 12 – Croisement de (soindent) (en lignes) en fonction de (Carrence₅₁₂₆₉) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	32.00	78.05	0.77	0.63	0.88
1	9.00	21.95	0.23	0.12	0.37
0	3.00	60.00	0.57	0.22	0.88
1	2.00	40.00	0.43	0.12	0.78
0	28.00	87.50	0.85	0.72	0.95
1	4.00	12.50	0.15	0.05	0.28

17.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-1.31	0.38	-2.10	-1.55	-1.29	-1.04	-0.59
GRP2-GRP1	0.79	1.08	-1.43	0.11	0.82	1.51	2.85
GRP3-GRP1	-0.75	0.68	-2.15	-1.20	-0.73	-0.29	0.53
GRP3-GRP2	-1.55	1.16	-3.81	-2.31	-1.56	-0.80	0.80
OR 2-1	3.91	6.43	0.24	1.11	2.27	4.54	17.24
OR 3-1	0.59	0.43	0.12	0.30	0.48	0.75	1.70
OR 3-2	0.45	1.16	0.02	0.10	0.21	0.45	2.23
deviance	77.14	2.56	74.22	75.27	76.47	78.30	83.76

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **0.24**

18 parodontopathie

Analyse de la variable parodont en fonction des carences en B9 - B12

18.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	30.00	3.00	23.00	56.00
1	11.00	2.00	9.00	22.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	55.57	5.36	41.07	100.00
1	50.00	9.09	40.91	100.00
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	73.17	60.00	71.88	71.79
1	26.83	40.00	28.12	28.21
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	38.46	3.85	29.49	71.79
1	14.10	2.56	11.54	28.21
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 13 – Croisement de (parodont) (en lignes) en fonction de (Carences₁₂₅₉) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	30.00	73.17	0.72	0.58	0.84
1	11.00	26.83	0.28	0.16	0.42
0	3.00	60.00	0.57	0.22	0.88
1	2.00	40.00	0.43	0.12	0.78
0	23.00	71.88	0.71	0.54	0.84
1	9.00	28.12	0.29	0.16	0.46

18.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-1.03	0.36	-1.76	-1.26	-1.02	-0.78	-0.35
GRP2-GRP1	0.52	1.07	-1.69	-0.17	0.55	1.23	2.55
GRP3-GRP1	0.05	0.54	-1.01	-0.31	0.06	0.42	1.11
GRP3-GRP2	-0.47	1.09	-2.55	-1.19	-0.49	0.23	1.77
OR 2-1	2.94	4.48	0.19	0.85	1.73	3.43	12.83
OR 3-1	1.22	0.71	0.36	0.74	1.06	1.51	3.03
OR 3-2	1.22	3.44	0.08	0.30	0.61	1.25	5.85
deviance	95.57	2.54	92.67	93.71	94.90	96.72	102.10

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **1.76**

23 candora

Analyse de la variable candora en fonction des carences en B9 - B12

23.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	37.00	5.00	32.00	74.00
1	4.00	0.00	0.00	4.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	50.00	6.76	43.24	100.00
1	100.00	0.00	0.00	100.00
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	90.24	100.00	100.00	94.87
1	9.76	0.00	0.00	5.13
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	47.44	6.41	41.03	94.87
1	5.13	0.00	0.00	5.13
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 18 – Croisement de (candora) (en lignes) en fonction de (Carences₁₂₆₉) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	37.00	90.24	0.88	0.77	0.96
1	4.00	9.76	0.12	0.04	0.23
0	5.00	100.00	0.86	0.54	1.00
Total	5.00	100.00			
0	32.00	100.00	0.97	0.89	1.00
Total	32.00	100.00			

23.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-2.39	0.56	-3.60	-2.74	-2.34	-1.99	-1.40
GRP2-GRP1	-7.70	6.19	-22.41	-11.36	-6.55	-2.91	0.83
GRP3-GRP1	-9.01	5.87	-23.15	-12.36	-7.84	-4.50	-1.07
GRP3-GRP2	-1.31	8.52	-18.41	-6.65	-1.40	4.04	15.92
OR 2-1	0.25	1.21	0.00	0.00	0.00	0.05	2.29
OR 3-1	0.04	0.15	0.00	0.00	0.00	0.01	0.34
OR 3-2	∞	∞	0.00	0.00	0.25	56.62	∞
deviance	27.64	1.72	26.22	26.48	27.04	28.18	32.44

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **-4.94**

24 sechbuc

Analyse de la variable sechbuc en fonction des carences en B9 - B12

24.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	6.00	2.00	10.00	18.00
1	9.00	0.00	7.00	16.00
Somme	15.00	2.00	17.00	34.00
Pourcentage Ligne : 0	33.33	11.11	55.56	100.00
1	56.25	0.00	43.75	100.00
Somme	44.12	5.88	50.00	100.00
Pourcentage Colonne : 0	40.00	100.00	58.82	52.94
1	60.00	0.00	41.18	47.06
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	17.65	5.88	29.41	52.94
1	26.47	0.00	20.59	47.06
Somme	44.12	5.88	50.00	100.00

TABLE 19 – Croisement de (sechbuc) (en lignes) en fonction de (Carrence_{12b9}) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	6.00	40.00	0.41	0.20	0.65
1	9.00	60.00	0.59	0.35	0.80
0	2.00	100.00	0.75	0.29	0.99
Total	2.00	100.00			
0	10.00	58.82	0.58	0.36	0.78
1	7.00	41.18	0.42	0.22	0.64

24.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	0.41	0.54	-0.63	0.04	0.40	0.76	1.50
GRP2-GRP1	-8.81	5.95	-23.03	-12.24	-7.67	-4.27	-0.59
GRP3-GRP1	-0.78	0.74	-2.25	-1.27	-0.77	-0.28	0.65
GRP3-GRP2	8.03	5.96	-0.18	3.48	6.89	11.48	22.33
OR 2-1	0.07	0.47	0.00	0.00	0.00	0.01	0.55
OR 3-1	0.60	0.50	0.11	0.28	0.46	0.75	1.92
OR 3-2	∞	∞	0.83	32.35	978.25	∞	∞
deviance	45.49	2.16	43.30	43.94	44.85	46.37	51.17

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **-2.54**

25 debisal en fonction de : Carrence_{12b9}

Analyse de la variable debisal en fonction de :

Carrence_{12b9}

25.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	Moy	Sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
Gr1	1.46	0.17	1.13	1.35	1.46	1.57	1.80
Gr2	1.93	1.25	-0.28	1.52	1.94	2.35	4.01
Gr3	1.63	0.14	1.35	1.53	1.63	1.72	1.92

25.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	1.46	0.14	1.18	1.37	1.46	1.56	1.75
GRP2-GRP1	0.48	0.40	-0.31	0.22	0.48	0.75	1.28
GRP3-GRP1	0.17	0.19	-0.22	0.04	0.17	0.29	0.55
GRP3-GRP2	-0.32	0.40	-1.10	-0.58	-0.32	-0.05	0.47
deviance	49.21	3.02	45.46	46.98	48.53	50.70	56.79

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **0.16**.

26 diarrhée

Analyse de la variable diarrhée en fonction des carences en B9 - B12

26.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	38.00	4.00	27.00	69.00
1	3.00	1.00	5.00	9.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	55.07	5.80	39.13	100.00
1	33.33	11.11	55.56	100.00
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	92.68	80.00	84.38	88.46
1	7.32	20.00	15.62	11.54
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	48.72	5.13	34.62	88.46
1	3.85	1.28	6.41	11.54
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 20 - Croisement de (diarrhée) (en lignes) en fonction de (Carence₁₂₆₉) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	38.00	92.68	0.91	0.81	0.97
1	3.00	7.32	0.09	0.03	0.19
0	4.00	80.00	0.71	0.36	0.96
1	1.00	20.00	0.29	0.04	0.64
0	27.00	84.38	0.82	0.68	0.93
1	5.00	15.62	0.18	0.07	0.32

26.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-2.68	0.64	-4.08	-3.07	-2.63	-2.23	-1.59
GRP2-GRP1	0.84	1.51	-2.52	-0.05	0.96	1.86	3.46
GRP3-GRP1	0.91	0.82	-0.64	0.36	0.89	1.44	2.58
GRP3-GRP2	0.08	1.47	-2.43	-0.92	-0.06	0.91	3.38
OR 2-1	5.94	11.96	0.08	0.95	2.61	6.43	31.97
OR 3-1	3.54	3.99	0.53	1.43	2.44	4.21	13.20
OR 3-2	6.80	153.30	0.09	0.40	0.94	2.49	29.30
deviance	57.41	2.58	54.44	55.52	56.76	58.60	64.11

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **0.61**.

27 dyspepsie

Analyse de la variable dyspepsie en fonction des carences en B9 - B12

27.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	40.00	5.00	29.00	74.00
1	1.00	0.00	3.00	4.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	34.05	6.76	39.19	100.00
1	25.00	0.00	75.00	100.00
Somme	32.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	97.56	100.00	90.62	94.87
1	2.44	0.00	9.38	5.13
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	31.28	6.41	37.18	94.87
1	1.28	0.00	3.85	5.13
Somme	32.56	6.41	41.03	100.00

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	40.00	97.56	0.95	0.87	0.99
1	1.00	2.44	0.05	0.01	0.13
0	5.00	100.00	0.86	0.54	1.00
Total	5.00	100.00			
0	29.00	90.62	0.88	0.76	0.97
1	3.00	9.38	0.12	0.03	0.24

27.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-4.24	1.25	-7.23	-4.93	-4.05	-3.36	-2.35
GRP2-GRP1	-6.63	6.56	-21.97	-10.57	-5.53	-1.62	2.81
GRP3-GRP1	1.81	1.41	-0.59	0.84	1.68	2.63	5.00
GRP3-GRP2	8.44	6.57	-0.77	3.36	7.29	12.40	23.85
OR 2-1	4.11	282.09	0.00	0.00	0.00	0.20	16.53
OR 3-1	30.31	381.39	0.55	2.33	5.36	13.84	148.70
OR 3-2	∞	∞	0.46	28.82	1463.00	∞	∞
deviance	31.63	2.19	29.39	30.05	30.98	32.52	37.44

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **-0.96**

28 gastrite

Analyse de la variable gastrite en fonction des carences en B9 - B12

28.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	40.00	5.00	29.00	74.00
1	1.00	0.00	3.00	4.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	54.05	6.76	39.19	100.00
1	25.00	0.00	75.00	100.00
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	97.56	100.00	90.62	94.87
1	2.44	0.00	9.38	5.13
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	51.28	6.41	37.18	94.87
1	1.28	0.00	3.85	5.13
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 21 - Croisement de (dyspepsie) (en lignes) en fonction de (Carences₁₂₆₉) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	41.00	100.00	0.98	0.92	1.00
Total	41.00	100.00			
0	5.00	100.00	0.86	0.54	1.00
Total	5.00	100.00			
0	30.00	93.75	0.91	0.80	0.98
1	2.00	6.25	0.09	0.02	0.20

28.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-9.46	4.09	-19.15	-11.87	-8.70	-6.34	-3.71
GRP2-GRP1	-4.21	7.66	-20.98	-9.06	-3.41	1.29	8.82
GRP3-GRP1	6.46	4.15	0.39	3.34	5.73	8.92	16.20
GRP3-GRP2	10.67	7.97	-0.93	4.43	9.52	15.66	28.86
OR 2-1	∞	∞	0.00	0.00	0.03	3.65	6771.12
OR 3-1	∞	∞	1.48	28.28	308.80	7453.25	∞
OR 3-2	∞	∞	0.39	83.88	∞	∞	∞
deviance	16.40	1.74	14.97	15.22	15.78	16.92	21.19

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **-3.26**

29 polynévrite

Analyse de la variable polynev en fonction des carences en B9 - B12

29.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	35.00	5.00	30.00	70.00
1	6.00	0.00	2.00	8.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	50.00	7.14	42.86	100.00
1	75.00	0.00	25.00	100.00
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	85.37	100.00	93.75	89.74
1	14.63	0.00	6.25	10.26
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	44.87	6.41	38.46	89.74
1	7.69	0.00	2.56	10.26
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 22 – Croisement de (polynev) (en lignes) en fonction de (Carences₁₂₆₉) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	35.00	85.37	0.84	0.71	0.93
1	6.00	14.63	0.16	0.07	0.29
0	5.00	100.00	0.86	0.54	1.00
Total	5.00	100.00			
0	30.00	93.75	0.91	0.80	0.98
1	2.00	6.25	0.09	0.02	0.20

29.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-1.85	0.46	-2.81	-2.14	-1.82	-1.53	-1.02
GRP2-GRP1	-8.06	6.11	-22.63	-11.62	-6.90	-3.35	0.30
GRP3-GRP1	-1.11	0.94	-3.12	-1.68	-1.05	-0.46	0.56
GRP3-GRP2	6.95	6.15	-1.59	2.24	5.81	10.58	21.60
OR 2-1	0.14	0.60	0.00	0.00	0.00	0.04	1.35
OR 3-1	0.49	0.49	0.04	0.19	0.35	0.63	1.76
OR 3-2	∞	∞	0.20	9.44	332.20	∞	∞
deviance	51.38	2.18	49.18	49.82	50.73	52.25	57.17

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **-1.33**

30 trouble des fonctions supérieures

Analyse de la variable `tbftsup` en fonction des carences en B9 - B12

30.1 Descriptifs des proportions

Les proportions de chaque modalité peuvent être décrites en fonction du groupe :

	1	2	3	Somme
Tableau : 0	37.00	5.00	28.00	70.00
1	4.00	0.00	4.00	8.00
Somme	41.00	5.00	32.00	78.00
Pourcentage Ligne : 0	52.85	7.14	40.00	100.00
1	50.00	0.00	50.00	100.00
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00
Pourcentage Colonne : 0	90.24	100.00	87.50	89.74
1	9.76	0.00	12.50	10.26
Somme	100.00	100.00	100.00	100.00
Pourcentage Total : 0	47.44	6.41	35.90	89.74
1	5.13	0.00	5.13	10.26
Somme	52.56	6.41	41.03	100.00

TABLE 23 – Croisement de (`tbftsup`) (en lignes) en fonction de (`Carence1269`) (en colonnes)

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	37.00	90.24	0.88	0.77	0.96
1	4.00	9.76	0.12	0.04	0.23
0	5.00	100.00	0.86	0.54	1.00
Total	5.00	100.00			
0	28.00	87.50	0.85	0.72	0.95
1	4.00	12.50	0.15	0.05	0.28

30.2 Analyse du lien avec l'appartenance à un groupe donné

Le lien entre le groupe et la variable d'intérêt est étudié à l'aide d'un modèle univarié bayésien. Les résultats d'une telle analyse sont les suivants :

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-2.36	0.56	-3.56	-2.70	-2.31	-1.97	-1.38
GRP2-GRP1	-7.74	6.19	-22.47	-11.39	-6.59	-2.97	0.81
GRP3-GRP1	0.30	0.79	-1.26	-0.23	0.30	0.82	1.87
GRP3-GRP2	8.04	6.21	-0.50	3.26	6.88	11.71	22.80
OR 2-1	0.24	1.18	0.00	0.00	0.00	0.05	2.25
OR 3-1	1.85	1.84	0.28	0.80	1.35	2.27	6.46
OR 3-2	∞	∞	0.60	26.03	972.60	∞	∞
deviance	52.58	2.16	50.40	51.03	51.94	53.46	58.33

La différence de DIC observée en cas de retrait de la variable est de **0.03**

Résultats complémentaires :

Prise en compte de la variable « Carence en Fer » (<12 Micromol) et de la variable diminution du débit salivaire (<1.5mL).

NB : Le nombre de données manquantes concernant les carences en Fer et débit salivaire implique un retrait des patients concernés dans l'analyse.

En effet, il n'est pas possible de prendre en compte ces facteurs de confusion pour estimer l'effet marginal des vitamines B9 et B12.

Pour les patients dont l'information sur le fer et le débit salivaire est présente, l'effet des vitamines est corrigé, sachant leurs éventuelles carences ou diminution du débit salivaire (Les facteurs de confusions peuvent être pris en compte sans avoir à retirer ces patients de l'analyse).

Cependant les effectifs se voient souvent être réduits.

Globalement, les conclusions restent inchangées.

"atromuqli" "Carrence_b12b9"

Descriptif

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	4	44.444	0.4545455	0.1870860	0.7376219
1	5	55.556	0.5454545	0.2623781	0.8129140
<hr/>					
0	1	100.000	0.6666667	0.1581139	0.9874209
Total	1	100.000	NA	NA	NA
<hr/>					
0	4	57.143	0.5555556	0.2448632	0.8429872
1	3	42.857	0.4444444	0.1570128	0.7551368

Estimations

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-2.3468936	1.718591	-5.8350250	-3.471000	-2.31200	-1.1780000	0.9262025
GRP2-GRP1	-1.2964365	2.609612	-6.7210000	-2.991000	-1.18600	0.5065000	3.5200000
GRP3-GRP1	-0.6793225	1.104050	-2.8690000	-1.410250	-0.66750	0.0537325	1.4740250
GRP3-GRP2	0.6171145	2.815978	-4.6720000	-1.314000	0.51335	2.4620000	6.4010000

OR 2-1 5.1455280 49.590855 0.0012050 0.050220 0.30545 1.6590000 33.7900000
 OR 3-1 0.9314121 1.488746 0.0567695 0.244000 0.51300 1.0550000 4.3670750
 OR 3-2 185.8308529 6045.618715 0.0093580 0.268875 1.67100 11.7300000 602.7000000
 deviance 22.7570967 2.824189 19.1200000 20.690000 22.15000 24.1700000 29.8100000

Delta_DIC
 0.601752

"atromuqju" "Carrence_b12b9"

Descriptif

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	9	100.000	0.9090909	0.6915029	0.9974714
Total	9	100.000	NA	NA	NA
<hr/>					
0	1	100.000	0.6666667	0.1581139	0.9874209
Total	1	100.000	NA	NA	NA
<hr/>					
0	4	57.143	0.5555556	0.2448632	0.8429872
1	3	42.857	0.4444444	0.1570128	0.7551368

Estimations

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-4.6078507	1.999143e+00	-8.71200000	-5.91900	-4.5430	-3.24100	-0.83560
GRP2-GRP1	-0.6558557	2.818031e+00	-6.42600000	-2.51000	-0.5478	1.28900	4.59500
GRP3-GRP1	3.6566363	1.690314e+00	0.58479250	2.48400	3.5690	4.74200	7.21500
GRP3-GRP2	4.3124946	3.236186e+00	-1.71200000	2.07600	4.2020	6.44100	10.98000
OR 2-1	16.0548355	2.047201e+02	0.00161995	0.08129	0.5782	3.63025	98.94125
OR 3-1	213.1730917	1.421759e+03	1.79497499	11.99000	35.4700	114.60000	1360.00000
OR 3-2	31835.2938594	2.985422e+06	0.18049750	7.97100	66.8250	626.92500	58401.99867
deviance	6.5962455	3.133927e+00	2.13200000	4.31500	6.0570	8.28925	14.09000

Delta_DIC
-6.647615

"macul" "Carrence_b12b9"

Descriptif

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	7	77.778	0.7272727	0.44390454	0.9332605
1	2	22.222	0.2727273	0.06673951	0.5560955
<hr/>					
0	1	100.000	0.6666667	0.15811388	0.9874209
Total	1	100.000	NA	NA	NA
<hr/>					
0	3	42.857	0.4444444	0.15701277	0.7551368
1	4	57.143	0.5555556	0.24486322	0.8429872

Estimations

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-2.342817	1.819130	-6.07200000	-3.543000	-2.2870	-1.08500	1.088000

GRP2-GRP1 -1.305964 2.612813 -6.71900000 -2.999000 -1.2050 0.49290 3.564000
 GRP3-GRP1 1.520096 1.134224 -0.62920750 0.745975 1.4930 2.25900 3.834000
 GRP3-GRP2 2.826059 2.818037 -2.45100000 0.893475 2.7260 4.67425 8.604025
 OR 2-1 5.252970 44.702935 0.00120800 0.049840 0.2996 1.63700 35.310000
 OR 3-1 9.142007 18.525916 0.53299500 2.108000 4.4500 9.57200 46.230000
 OR 3-2 1401.217459 26449.754965 0.08623925 2.443750 15.2700 107.20000 5453.199857
 deviance 22.275348 2.640530 18.97000000 20.340000 21.6800 23.57000 28.920000

Delta_DIC
 -0.8343438

"glossit" "Carrence_b12b9"

Descriptif

		Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	5	55.556	0.5454545	0.2623781	0.8129140	
1	4	44.444	0.4545455	0.1870860	0.7376219	

0	1	100.000	0.6666667	0.1581139	0.9874209	
Total	1	100.000	NA	NA	NA	

0	4	57.143	0.5555556	0.2448632	0.8429872	
1	3	42.857	0.4444444	0.1570128	0.7551368	

Estimations

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-2.8197552	1.731583	-6.31400000	-3.95400	-2.78200	-1.6450	0.4780075
GRP2-GRP1	-1.1256538	2.655747	-6.64500000	-2.85800	-1.00800	0.7092	3.7810000
GRP3-GRP1	-0.1184457	1.137430	-2.35600000	-0.87980	-0.11500	0.6378	2.1300000
GRP3-GRP2	1.0072073	2.870160	-4.35002500	-0.97145	0.89935	2.8980	6.8990000
OR 2-1	6.5779238	64.990277	0.00130000	0.05739	0.36490	2.0320	43.8600000
OR 3-1	1.7096855	2.973395	0.09478000	0.41490	0.89135	1.8920	8.4130250
OR 3-2	315.5770043	13082.294965	0.01290975	0.37850	2.45800	18.1500	991.7024999
deviance	21.6290113	2.793434	18.02000000	19.58000	21.04000	23.0400	28.6100000

Delta_DIC
 0.9745092

"erosion" "Carrence_b12b9"

Descriptif

		Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	6	66.667	0.6363636	0.34754715	0.8784477	
1	3	33.333	0.3636364	0.12155226	0.6524529	

0	1	100.000	0.6666667	0.15811388	0.9874209	
Total	1	100.000	NA	NA	NA	

0	6	85.714	0.7777778	0.47349033	0.9681460	
1	1	14.286	0.2222222	0.03185403	0.5265097	

Estimations

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-0.9608145	1.990907	-4.965000000	-2.2880000	-0.918800	0.410400	2.8350000
GRP2-GRP1	-1.8643441	2.544568	-7.092025000	-3.5190000	-1.788000	-0.131275	2.9340250
GRP3-GRP1	-1.7136929	1.432837	-4.691000000	-2.6300000	-1.655000	-0.738575	0.9536025
GRP3-GRP2	0.1506511	2.871128	-5.369000000	-1.7890000	0.088475	2.037000	5.9570000
OR 2-1	2.9525998	30.810093	0.000831585	0.0296275	0.167300	0.877025	18.8004997
OR 3-1	0.4646210	1.037096	0.009176975	0.0720875	0.191000	0.477800	2.5950000
OR 3-2	91.0070076	1938.552323	0.004658000	0.1671000	1.092500	7.668250	386.5024997
deviance	12.5467793	2.587025	9.402000000	10.6500000	11.930000	13.780000	19.1400000

Delta_DIC
-1.247218

"douloral" "Carrence_b12b9"

Descriptif

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	8	88.889	0.8181818	0.55498388	0.9747893
1	1	11.111	0.1818182	0.02521073	0.4450161
<hr/>					
0	1	100.000	0.6666667	0.15811388	0.9874209
Total	1	100.000	NA	NA	NA
<hr/>					
0	7	100.000	0.8888889	0.63058335	0.9968403
Total	7	100.000	NA	NA	NA

Estimations

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-3.3496826	2.010610	-7.411000000	-4.68325	-3.2910	-1.96400	0.425205
GRP2-GRP1	-0.9884234	2.718291	-6.595000000	-2.76900	-0.8783	0.88295	4.094000
GRP3-GRP1	-2.2295440	2.259177	-7.111000000	-3.63725	-2.0630	-0.65550	1.773025
GRP3-GRP2	-1.2411181	3.506251	-8.163000000	-3.57225	-1.2420	1.09800	5.664025
OR 2-1	8.9034228	87.616184	0.001367000	0.06273	0.4155	2.41800	60.000000
OR 3-1	0.8940001	13.134501	0.0008161875	0.02632	0.1271	0.51920	5.891025
OR 3-2	119.9563615	3635.789811	0.0002849975	0.02809	0.2888	2.99825	288.307496
deviance	8.1999689	2.351602	5.158000000	6.46600	7.6970	9.39100	14.100000

Delta_DIC
-0.4944553

"bruloral" "Carrence_b12b9"

Descriptif

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	8	88.889	0.8181818	0.55498388	0.9747893
1	1	11.111	0.1818182	0.02521073	0.4450161
<hr/>					
0	1	100.000	0.6666667	0.15811388	0.9874209
Total	1	100.000	NA	NA	NA
<hr/>					
0	6	85.714	0.7777778	0.47349033	0.9681460
1	1	14.286	0.2222222	0.03185403	0.5265097

Estimations

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-2.572568	1.942025	-6.5170250	-3.853000	-2.52100	-1.243000	1.081000
GRP2-GRP1	-1.234302	2.649636	-6.6710000	-2.976000	-1.13800	0.595975	3.724025
GRP3-GRP1	0.116186	1.547992	-3.0110250	-0.878325	0.13030	1.131250	3.146000
GRP3-GRP2	1.350486	3.025313	-4.3850250	-0.718600	1.28400	3.339000	7.473000
OR 2-1	6.694793	94.562318	0.0012670	0.051000	0.32035	1.815000	41.450250
OR 3-1	3.842961	15.624449	0.0492195	0.415475	1.13900	3.100000	23.230250
OR 3-2	828.920634	54727.140336	0.0124600	0.487400	3.61200	28.180000	1760.024993
deviance	15.290886	2.418980	12.2300000	13.510000	14.75000	16.500000	21.410000

Delta_DIC

0.8679793

"*dysgu*" "Carrence_b12b9"

Descriptif

	Effectifs	Proportions obs	Proportions est	Borne inf IC	Borne sup IC
0	9	100	0.9090909	0.6915029	0.9974714
Total	9	100	NA	NA	NA
	NA	NA	NA	NA	NA
1	1	100	0.6666667	0.1581139	0.9874209
Total	1	100	NA	NA	NA
	NA	NA	NA	NA	NA
0	7	100	0.8888889	0.6305834	0.9968403
Total	7	100	NA	NA	NA

Estimations

	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
GRP1	-1.511776	2.039794e+00	-5.581025e+00	-2.8650000	-1.49200	-0.122050	2.426000
GRP2-GRP1	3.049991	2.432592e+00	-1.600000e+00	1.4010000	3.01000	4.644000	7.971025
GRP3-GRP1	-1.275825	2.618128e+00	-6.712000e+00	-2.9750000	-1.17200	0.520875	3.609075
GRP3-GRP2	-4.325816	3.486296e+00	-1.144000e+01	-6.6130000	-4.22200	-1.943000	2.237000
OR 2-1	1295.383670	2.319766e+05	2.018975e-01	4.0580000	20.29500	104.000000	2897.024996
OR 3-1	5.935217	5.866728e+01	1.217000e-03	0.0510275	0.30990	1.683250	36.942247
OR 3-2	2.832590	1.164504e+02	1.071975e-05	0.0013430	0.01467	0.143300	9.365000
deviance	2.179349	2.014487e+00	1.207000e-01	0.7304750	1.57000	3.004250	7.576025

Delta_DIC

-1.407613

Table des tableaux

Tableau 1 : Teneur en vitamine B12 des aliments les plus riches.....	13
Tableau 2 : Teneur en folates des aliments riches.....	14
Tableau 3 : Vue d'ensemble des patients carencés en vitamine B12.	95
Tableau 4 : Valeurs physiologiques de l'hémogramme.....	96

Table des illustrations

Figure 1 : Structure chimique de la vitamine B12.....	7
Figure 2 : Structure chimique de la vitamine B9.....	8
Figure 3 : Interconversion des folates	11
Figure 4 : Métabolisme de la vitamine B12	15
Figure 5 : Absorption et transport des folates	17
Figure 6 : Distribution des diverses étiologies de carence en vitamine B12 chez l'adulte.....	21
Figure 8 : Principales anomalies hématologiques en rapport avec la carence en vitamine B12.	32
Figure 9 : Lésions atrophiques érythémateuses sur la muqueuse jugale et le bord de la langue	42
Figure 10 : Aspect de glossite atrophique de Hunter	43
Figure 11 : Infiltrat inflammatoire constitué de polynucléaires, associé à une fibrose élastique et collagène.....	44
Figure 12 : Érosion recouverte par un enduit fibrino-leucocytaire	48
Figure 13 : Discret relief sur la lèvre inférieure, secondaire à un tic de succion-aspiration nocturne	52
Figure 14 : Arbre décisionnel. Démarche diagnostique devant une carence en vitamine B12 de l'adulte	54
Figure 15 : Répartition de l'échantillon complet	71
Figure 16 : Vue d'ensemble des manifestations orales muqueuses	73
Figure 17 : Vue d'ensemble des manifestations orales muqueuses	73
Figure 18 Répartition des atrophies de la muqueuse linguale (n ₁).....	74
Figure 19 : Répartition des atrophies de la muqueuse linguale (n ₂).....	75
Figure 20 : Lésion atrophique érythémateuse de la pointe de la langue	76
Figure 21 : Répartition des macules/plaques érythémateuses	77

Figure 22 : Répartition des macules/plaques érythémateuses (n ₂)	78
Figure 23 : Glossite atrophique totale	78
Figure 24 : Répartition des glossites (n ₁)	79
Figure 25 : Répartition des glossites (n ₂)	80
Figure 26 : Lésion aphtoïde sur la pointe de langue	80
Figure 27 : Répartition des érosions/ulcérations aphtoïdes (n ₁).....	81
Figure 28 : Répartition des érosions/ulcérations aphtoïdes (n ₂).....	81
Figure 29 : Vue d'ensemble de la répartition des symptômes neuro-sensoriels (échantillon complet).....	82
Figure 30 : Vue d'ensemble de la répartition des symptômes neuro-sensoriels (échantillon réduit)	82
Figure 31 : Répartition des patients porteurs de prothèses amovibles	85
Figure 32 : Données dentaires (nombres moyens).....	87
Figure 33 : Répartition des patients qui n'ont pas consulté un Chirurgien-Dentiste depuis au moins 1 an	88
Figure 34 : Répartition des parodontopathies.....	88
Figure 35 : Etat de sécheresse orale majeure	89
Figure 36 : Répartition des signes de diarrhée	90

BIBLIOGRAPHIE

- 1 AMMOURI W., MEZALEK Z. T., HARMOUCHE H. *et al.*
Analyse de quatre observations de thromboses veineuses révélant une maladie de Biermer
Rev Méd Interne, 2009, 30, pp. S64
- 2 ANDRÈS E., AFFENBERGER S., VINZIO S. *et al.*
Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement
Rev Méd Interne, 2005, 26, 12, pp. 938-46
- 3 ANDRÈS E., FEDERICI L., KALTENBACH G. *et al.*
Carence en vitamine B12 : données d'intérêt pour l'hématologue
Hématologie, 2007, 13, 3, pp. 186-92
- 4 ANDRÈS E., GOICHOT B. et SCHLIENGER J. L.
Food cobalamin malabsorption : a usual cause of vitamin B12 deficiency
Arch Intern Med, 2000, 160, pp. 2061-2
- 5 ANDRÈS E., KALTENBACH G. et NOBLET-DICK M.
Hematological response to short-term oral cyanocobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies in elderly patients
J Nutr Health Aging, 2006, 10, pp. 3-6
- 6 ANDRÈS E., MECILI M. et CIOBANU E.
La vitamine B12 par voie orale à l'ère de l'evidence based-medicine
Méd. Thér., 2010, 16, 1, pp. 5-11
- 7 ANDRÈS E., PERRIN A. E., DEMANGEAT C. *et al.*
The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients
Eur. J. Int. Med., 2003, 14, 4, pp. 221-226
- 8 ANDRÈS E., RENAUX V., CAMPOS F. *et al.*
Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune
Rev Méd Interne, 2001, 22, 4, pp. 389-93
- 9 ANDRÈS E. et SERRAJ K.
Anémies macrocytaires carencielles de l'adulte et du sujet âgé
EMC Hématologie, 2011, pp. 1-11
- 10 ANNEQUIN D. (2009). "Mélange oxygène protoxyde d'azote. [en ligne]
Disponible sur : http://www.cnr.fr/IMG/pdf/MEOPA_Revue.pdf (Consulté le 27 juillet 2013)."

- 11 BEAUCHET O., EXBRAYAT V., NAVEZ G. *et al.*
Sclérose combinée médullaire révélatrice d'une carence en vitamine B12 : particularités gériatriques à propos d'un cas évalué par imagerie par résonnance magnétique nucléaire
Rev Méd Interne, 2002, 23, 3, pp. 322-7
- 12 BOGOUSSLAVSKY J., LÉGER J.-M. et MAS J.-L.
Neuropathies périphériques : Polyneuropathies et mononeuropathies multiples
Rueil-Malmaison: Doin Editions, 2004.- 2 vol. 401 p.
- 13 CAMPANA F., SIBAUD V., TAIEB A. *et al.*
Manifestations buccales révélatrices d'un déficit en vitamine B12 : à propos d'un cas
Med Buccale Chir Buccale, 2007, 13, 4, pp. 213-17
- 14 CANDITO M., GUEANT J. L., NAIMI M. *et al.*
Antiepileptic drugs: a case report in a pregnancy with a neural tube defect
Pediatr. Neurol., 2006, 34, 4, pp. 323-4
- 15 CARMEL R.
Malabsorption of food cobalamin
Ballière's Clin Haematol, 1995, 8, pp. 639-55
- 16 CATTAN D.
Anémies d'origine digestive
EMC - Hépatogastroentérologie, 2005, 2, 2, pp. 124-149
- 17 COIGNARD P., LEMESLE M., MADINIER G. *et al.*
Intérêt de l'imagerie par résonnance magnétique dans la sclérose combinée de la moelle par carence en vitamine B12
Rev Neurol, 2000, 156, pp. 1000-4
- 18 DE BRUYN E., GULBIS B. et COTTON F.
Serum and red blood cell folate testing for folate deficiency : new features?
Eur J Haematol, 2013, pp.
- 19 ESAKI M., MORITA M. et AKHTER R.
Relationship between folic acid intake and gingival health in non-smoking adults in Japan
Oral diseases, 2010, 16, pp. 96-101
- 20 FEDERICI L., HENOUN LOUKILI N., ZIMMER J. *et al.*
Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12: données personnelles et revue de la littérature
Rev Méd Interne, 2007, 28, 4, pp. 225-231
- 21 FIELD E. A., SPEECHLEY J. A., RUGMAN F. R. *et al.*
Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B deficiency
J. Oral Pathol. Med., 1995, 24, 10, pp. 468-470

- 22 GENSER D., PRACHAR H. et HAUER R.
Homocysteine, Folate and Vitamin B12 in Patients with Coronary Heart Disease
Ann Nutr Metab, 2006, 50, pp. 413-19
- 23 GOCHARD A., MONDON K., DE TOFFOL B. *et al.*
Carence en vitamine B12, ataxie cerebelleuse et troubles cognitifs.
Rev. Neurol., 2009, 165, 12, pp. 1095-8
- 24 GORINGE A., ELLIS R., MCDOWELL I. *et al.*
The limited value of methylmalonic acid, homocysteine and holotranscobalamin in the diagnosis of early B12 deficiency
Haematologica, 2006, 91, 2, pp. 231-4
- 25 GUILLAND J. et LEQUEU B.
Encyclopédie des vitamines. Du nutriment au médicament.
2009.- 2 vol. p.
- 26 HEALTON E., SAVAGE D., BRUST J. *et al.*
Neurologic aspects of cobalamin deficiency
Medicine, 1991, 70, pp. 229-45
- 27 HILLMAN R., AULT K. et RINDER H.
Hématologie en pratique clinique
Paris: Flammarion Médecine - Sciences, 2007.- 1 vol. 471 p.
- 28 JACOTOT B. et CAMPILLO B.
Nutrition humaine
2003.- vol. p.
- 29 JEHL-PIETRI C., MONTEIL R., MADINIER I. *et al.*
Buccal dryness, xerostomia and measurement of salivary secretory activity
Ann Med Interne, 1997, 148, 3, pp. 209-16
- 30 JURGE S., KUFFER R., SCULLY C. *et al.*
Mucosal diseases series. Number IV : Recurrent aphtous stomatitis
Oral diseases, 2006, 12, pp. 1-21
- 31 KOZLAK S. T., WALSH S. J. et LALLA R. V.
Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphtous stomatitis
J. Oral Pathol. Med., 2010, 39, 5, pp. 420-423
- 32 KUFFER R., LOMBARDI T., HUSSON-BUI C. *et al.*
La muqueuse buccale : de la clinique au traitement
Paris: Med'Com, 2009.- 1 vol. 416 p.
- 33 LO RUSSO L., CAMPISI G., DI FEDE O. *et al.*
Oral manifestations of eating disorders: a critical review
Oral Dis., 2008, 14, 6, pp. 479-484

- 34 LOUKILI M., SOUIRTI Z., BELFKIH R. *et al.*
Efficacité de l'hydroxocobalamine administré par voie orale dans le traitement des manifestations neurologiques liées aux déficits en vitamines B12 : étude prospective
Rev. Neurol., 2012, 168, pp. A114
- 35 LOUKILI N. H. et ANDRES E.
Vitamine B12 chez l'adulte : du métabolisme aux carences
Ann. Endocrinol., 2003, 64, 5, pp. 376-382
- 36 LOUKILI N. H., NOEL E., BLAISON G. *et al.*
Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations.
Rev Méd Interne, 2004, 25, 8, pp. 556-61
- 37 LOUP A., LOMBARDI T. et SAMSON J.
Carence en vitamine B12 faisant évoquer des paresthésies buccales médicalement inexpliquées
Med Buccale Chir Buccale, 2011, 17, 1, pp. 69-70
- 38 LOUP-LEUCIUC A., LOUP P. J., LOMBARDI T. *et al.*
Carence en vitamine B12 (2ème partie) : présentation de 13 cas découverts sur des manifestations buccales
Med Buccale Chir Buccale, 2011, 17, 4, pp. 297-313
- 39 LOUP-LEUCIUC A., LOUP P. J., LOMBARDI T. *et al.*
Carence en vitamine B12 (1re partie) : mise au point
Med Buccale Chir Buccale, 2011, 17, 3, pp. 211-24
- 40 LU S.-Y. et WU H.-C.
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, 6, pp. 679-685
- 41 PETAVY-CATALA C., FONTES V. et GIRONET N.
Signes buccaux révélateurs d'une carence en vitamine B12 avant l'apparition d'une anémie
Ann Dermatol Venereol, 2003, 130, 2Pt1, pp. 191-94
- 42 PFLUMIO F., WURTZ E., UBRICH M. *et al.*
Deficit intraérythrocytaire en folates : une cause d'anémie hémolytique a ne pas méconnaître
Rev Méd Interne, 2001, 22, S4, pp. 504
- 43 PICEK P., ROGULJ A. A., BORAS V. V. *et al.*
Serum and Salivary Parameters in Patients with Recurrent Aphthous Ulcerations
Acta Stomatol. Croat., 2012, 46, 1, pp. 43-9

- 44 PONTES H. A. R., NETO N. C., FERREIRA K. B. *et al.*
Oral manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report
J. Can. Dent. Assoc., 2009, 75, 7, pp. 533-537
- 45 REMACHA A. F., SOUTO J. C. et RAMILA E.
Enhanced risk of thrombotic disease in patients with acquired vitamin B12 and/or folate deficiency : role of hyperhomocysteinemia
Ann Hematol, 2002, 81, pp. 616-21
- 46 REYGAGNE P., KUFFER R., RYBOJAD M. *et al.*
Maladie de Biermer révélée par des manifestations buccales et génitales
Ann Dermatol Venereol, 1988, 115, pp. 821-25
- 47 ROULET L., VERNAZ N., GIOSTRA E. *et al.*
Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ?
Rev Méd Interne, 2012, 33, 8, pp. 439-45
- 48 SÉBAHOUN G.
Hématologie clinique et biologique
Rueil-Malmaison: Arnette, 2005.- 1 vol. 578 p.
- 49 SERRAJ K., MECILI M. et ANDRES E.
Signes et symptômes de la carence en vitamine B12 : revue critique de littérature
Méd Thérap, 2010, 16, 1, pp. 13-20
- 50 SUN A., LIN H. P., WANG Y. P. *et al.*
Significant association of deficiency of hemoglobin, iron and vitamin B12, high homocysteine level, and gastric parietal cell antibody positivity with atrophic glossitis
J. Oral Pathol. Med., 2012, 41, 6, pp. 500-4
- 51 TERAJ H. et SHIMAHARA M.
Atrophic tongue associated with Candida
J Oral Pathol Med, 2005, 34, pp. 397-400
- 52 VAN OIJEN M. G. H., VLEMMIX F. et LAHEIJ R. J. F.
Hyperhomocysteinaemia and Vitamin B12 Deficiency : The Long-Term Effects in Cardiovascular Disease
Cardiology, 2007, 107, pp. 57-62
- 53 VEIJOLA L. I., OKSANEN A. M., SIPPONEN P. I. *et al.*
Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with Helicobacter pylori infection
World J. Gastroenterol., 2010, 16, 1, pp. 83-8
- 54 WRAY D., FERGUSON M. M., HUTCHEON A. W. *et al.*
Nutritional deficiencies in recurrent aphthae
J. Oral Pathol. , 1978, 7, 6, pp. 418-423

- 55 WU Y. C., WANG Y. P., CHANG J. Y. *et al.*
Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia
J Formos Med Assoc, 2013, E. Pub, pp.

NACHIT Myriam : Les manifestations orales des carences en vitamines B12 et B9

Nancy : 2014- 146 pages- 36 figures

Th. Chir.-Dent. : 2014

Mots clés :

- Carence
- vitamines B12 et B9
- Manifestations orales

NACHIT Myriam : Les manifestations orales des carences en vitamines B12 et B9

Th. : Chir.-Dent. : Nancy 2014

Les vitamines B12 et B9 sont impliquées dans de nombreuses réactions métaboliques majeures de l'organisme et leurs carences peuvent avoir des répercussions à différentes échelles. Les principaux signes clinico-biologiques de la carence vitaminique sont des désordres hématologiques, neuropsychiatriques parfois graves et irréversibles, et des anomalies cutanéomuqueuses, notamment au niveau de la muqueuse oro-digestive. Ce travail s'intéresse plus particulièrement aux liens qui pourraient exister entre carence en vitamines B12/B9 et muqueuse orale. Nous avons mené une étude clinique dans le service de Médecine Interne du CHU de Strasbourg afin de tenter d'observer les éventuelles répercussions de la carence vitaminique sur la sphère orale.

Jury :

Pr J.-M. MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
Dr J. GUILLET-THIBAUT	Maître de Conférences des Universités	Directeur de Thèse
Dr F. MASCHINO	Assistant Hospitalo-Universitaire	Juge
Dr R. CURIEN	Attaché Hospitalier	Juge
Pr E. ANDRÈS	Professeur des Universités	Juge

Adresse de l'auteur :

Myriam NACHIT
Résidence Provençal
3 rue Mademoiselle
54000 NANCY



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE

Faculté
d'Odontologie 

Jury : Président : J.M.MARTRETTE – Professeur des Universités
 Juges : J.GUILLET-THIBAUT – Maître de Conférences des Universités
 F.MASCHINO – Assistant Hospitalier Universitaire
 R.CURIEN – Docteur en Chirurgie dentaire
 E. ANDRES – Professeur des Universités

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: **Mademoiselle NACHIT Myriam**

né(e) à: **MONTBARD (Côte d'Or)**

le **12 avril 1987**

et ayant pour titre : « **Manifestations orales des carences en vitamines B9 et B12** ».

Le Président du jury



J.M. MARTRETTE

Le Doyen
de la Faculté d'Odontologie



J.M. MARTRETTE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse 6707.

NANCY, le 3.12.2013.

Le Président de l'Université de Lorraine



P. MUTZENHARDT