

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DE LA CARENCE EN VITAMINE B12

*KHELLAF S.⁽¹⁾, BOULEFKHAD A.^(1,2), BOUDRAA B.⁽¹⁾, SEMRA H.^(1,2), SER-
RADJ F.^(1,2), BOUMALA N.⁽¹⁾, BENHAMADA S.^(1,2), FEKRAOUI BS.^(1,2), SIFI Y.^(1,2),
M'ZAHM A.^(1,2), HAMRI A.^(1,2).*

1) Service de Neurologie, CHU Docteur Benbadis, Constantine, Algérie.

*2) Laboratoire de Génétique et de Biologie Moléculaire, Université Constantine 3,
Constantine, Algérie.*

E-mail: saddek.khellaf@gmail.com

RÉSUMÉ :

Chez un adulte présentant une carence en vitamine B12, les manifestations neurologiques sont assez fréquentes. Cette carence doit être recherchée en cas d'anomalie hématologique (macrocytose, hypersegmentation des polynucléaires neutrophiles, pancytopenie) ou de signes neurologiques évocateurs (ataxie, paresthésie, troubles cognitifs) en particulier chez les populations à risque comme les patients âgés, alcooliques, végétariens ou dénutris. La compréhension du métabolisme de cette vitamine et encore moins le mécanisme de l'atteinte neurologique restent incomplète, cependant, les connaissances actuelles permettent d'élaborer une réflexion diagnostique et thérapeutique. Le diagnostic est retenu soit par un dosage biochimique exprimant la baisse des réserves en vitamines B12, soit rétrospectivement après amélioration sous traitement substitutif. Les principales causes sont le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses, la maladie de Biermer et, moins fréquemment, la malabsorption et la carence d'apport. Le traitement repose principalement sur l'apport de vitamine B12 par voie parentérale.

Mots clés : Vitamine B12, Anémie mégaloblastique, Syndrome combiné de la moelle, Neuropathie périphérique, Protéines porteuses.

ABSTRACT: NEUROLOGICAL DISORDERS OF VITAMIN B12 DEFICIENCY

Neurological manifestations are common in adults with cobalamin deficiency. This deficiency should be looked for in patients with hematologic abnormalities (macrocytosis, neutrophil hypersegmentation, pancytopenia) or suggestive neurological signs (ataxia, paresthesia, cognitive impairment), particularly in populations at risk, such as elderly, alcoholic, vegetarian or malnourished. Understanding the metabolism of this vitamin, and even less the mechanism of neurological impairment is still incomplete, however, current knowledge allows to develop a diagnostic and therapeutic reflection. The diagnosis is retained either by a biochemical assay expressing the decline in vitamin B12 reserves or retrospectively after improvement under substitute therapy. The main causes are the syndrome of non-dissociation of the vitamin B12 of its carrier proteins, Biermer's disease and, less frequently, malabsorption and lack of supply. The treatment is based on parenteral supplementation of vitamin B12.

Key words: Vitamin B12, Megaloblastic anemia, Subacute combined degeneration, Peripheral nervous system diseases, Carrier proteins.

INTRODUCTION

La carence en vitamine B12, en l'absence de critères biologiques formels largement standardisés et reproductibles, est définie selon plusieurs définitions (tableau I) [1]. Cette carence est souvent sous-diagnostiquée du fait de ses présentations cliniques insidieuses. Elle est assez fréquente chez l'adulte, sa prévalence est rapportée à environ 15 à 20 % dans la population générale [2], variant entre 5 % et 60 % selon la définition utilisée, elle est plus élevée chez le sujet âgé et/ou institutionnalisé (30 à 40 %) [3]. Malgré que sur le plan neurologique, la Sclérose Combinée de la Moëlle (SCM) soit le tableau clinique le plus évocateur, nombreux cas de carences sont peu ou pas symptomatiques. Ce qui exige de la part du praticien une parfaite connaissance de ses différents symptômes afin de prévenir au mieux les conséquences potentiellement sévères de la carence en vitamine B12.

Tableau I. Différentes propositions des critères de définition d'une carence en Vitamine B12 [1].

Taux sérique de vitamine B12 à deux reprises inférieur à 200 pg/mL (ou 150 pmol/L).
Taux sérique de vitamine B12 inférieur à 160 pg/mL.
Taux sérique de vitamine B12 inférieur à 200 pg/mL + homocystéine totale sérique supérieur à 13 μmol/L ou acide méthyl malonique supérieur à 0,4 μmol/L. (sans insuffisance rénale ni déficit en folates et vitamine B6 ni présence d'un mutant de la méthyltétrahydrofolate réductase).

METABOLISME

1. Apports et réserves

Provenant exclusivement de produits animaliers (abats, viande de bœuf surtout, poissons, œufs et produits laitiers), l'apport quotidien de la vitamine B12, ou cobalamine, varie entre 5 et 7 μg pour une dose recommandée de 2,5 à 3 μg/j [4, 5]. Principalement stockée dans le foie, on estime ses réserves entre 2 et 5 mg, ce qui correspond à environ 1000 jours d'apport ; cette réserve participe à la difficulté diagnostique du dosage sérique de la cobalamine et explique le délai existant entre le déficit d'apport et le début du déficit cellulaire [6].

2. Digestion et absorption

L'absorption intestinale de la vitamine B₁₂ s'effectue à travers deux systèmes distincts (figure 1), qui mettent en relief les rôles primordiaux de l'insuffisance d'apport, des rôles des fonctions gastrique et pancréatique exogènes ainsi que l'intégrité de la muqueuse iléale [6].

2.1. Système dépendant du facteur intrinsèque (FI)

Sous l'action du suc gastrique et de la pepsine, la cobalamine ingérée se détache des protéines alimentaires dans l'estomac, elle se lie ensuite à un transporteur protéinique appelé haptocorrine, sécrété par les glandes salivaires et les cellules gastriques. Puis, en contact avec les sécrétions biliaires et pancréatiques, ce complexe est lysé dans le duodénum. C'est à ce niveau que la sécrétion biliaire du cycle entéro-hépatique se produit. Enfin, le FI sécrété par les cellules gastriques se lie à la vitamine B₁₂, contrairement à l'haptocorrine, le FI permet de protéger la cobalamine du catabolisme bactérien iléal et se lie spécifiquement à la cellule iléale terminale par un récepteur appelé cubuline. Il s'ensuit un mécanisme calcium-dépendant d'internalisation par

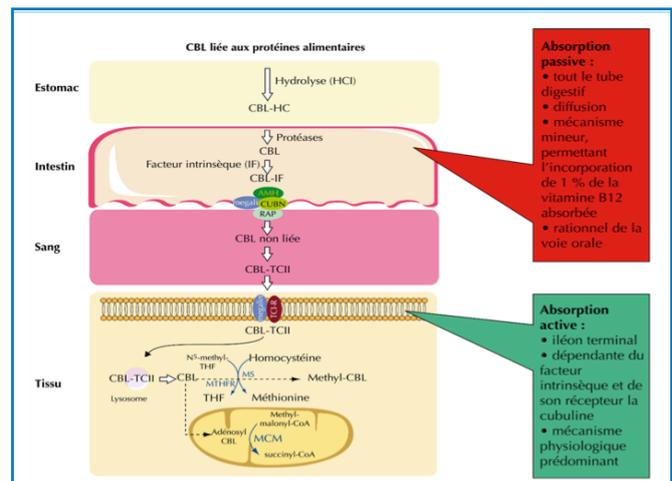


Figure 1. Etapes du métabolisme de la vitamine B12 [59].

CBL : Cobalamine (vitamine B12), HCl : chlorure d'hydrogène, HC : Homocystéine, AMH : Hormone Anti-müllérienne, CUBN : Cubuline, RAP : receptor associated protein, TCII : Transcobalamine II, TCIR : Transcobalamine I «R», THF : Tetrahydrofolate, MS : Méthionine Synthétase, MTHFR : méthyl THF réductase, MCM : Méthylmalonyl CoA Mutase.

endocytose. Il est clair que ce système d'absorption spécifique et efficace soit cependant saturable [6].

2.2. Système indépendant du FI

Il permet l'absorption par diffusion simple de 1% à 5% de la dose ingérée de vitamine B12, il est insuffisant pour apporter à l'organisme la dose quotidienne nécessaire lors d'un régime alimentaire équilibré, mais il est non saturable, permettant le recours à la substitution orale [6].

3. Transport

Les transcobalamines I, II et III, participent aux systèmes de transports sériques de la vitamine B12. Seule la holotranscobalamine II (Transcobalamine) semble avoir un rôle physiologiquement important permettant ainsi l'apport vitaminique aux voies du métabolisme cellulaire. Son dosage sérique est plus précis que celui de la vitamine B12 qui lui, quantifie la quantité de cobalamine liée aux trois transporteurs à la fois [7].

3.1. Dans le cytoplasme

La vitamine B12 intervient principalement en tant que coenzyme sous forme de méthyl-cobalamine catalysant l'action de la méthionine synthétase permettant la conversion de l'homocystéine (HC) en méthionine, mais aussi la conversion du méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate (THF) qui pourra être utilisé dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. De ce fait, une carence en méthyl-cobalamine va entraîner un déficit en méthionine avec augmentation de l'HC, ainsi qu'un blocage de la réplication de l'ADN par diminution du THF, à l'origine d'asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique s'exprimant au myélogramme par une mégalo-blastose [8, 9].

3.2. Dans la mitochondrie

Sous la forme d'adényl-B12 intra mitochondriale qui permet la conversion du propionyl-CoA en méthylmalonyl-CoA et finalement en succinyl-CoA, un intermédiaire du cycle de Krebs. Dont les conséquences de la carence sont, outre un déficit en succinyl CoA, l'accumulation d'acide méthyl malonique (AMM) [8, 9]. L'AMM et l'HC, constituent donc deux marqueurs métaboliques qui vont augmenter en cas de carence cellulaire en vitamine B12.

MISE AU POINT

JAM

4. Elimination

L'élimination du surplus sérique de la cobalamine est rénale [10]. Le taux sérique est modulé par l'utilisation des réserves hépatiques, par un système de réabsorption tubulaire rénale et par un cycle entéro-hépatique [10, 11] (figure 1).

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes du syndrome neurologique lié au déficit en cobalamine sont complexes et encore très imparfaitement compris. Les troubles observés seraient dus à un trouble de la méthylation des gaines de myéline avec anomalies de la conduction nerveuse, par baisse de la méthionine (et donc de son métabolite la S-adénosyl méthionine (SAM) qui participe à la formation de la protéine basique de la myéline) ou par l'accumulation de l'acide méthylmalonique qui est un acide gras toxique pour la myéline [12-14]. Des études plus récentes proposent une explication bien différente ; les manifestations cliniques et histologiques de la carence en B12 pourraient être l'issue d'un phénomène régulateur qui va amplifier l'effet neurotoxique de nombreuses cytokines mais aussi va affecter négativement l'action réparatrice de certains facteurs neurotrophiques [15, 16]. L'hyperhomocystéinémie qui en résulte constituerait un facteur de risque cérébrovasculaire indépendant, elle serait associée à l'athérosclérose et à la survenue d'accidents vasculaires cérébraux. Le lien n'est toutefois pas encore bien documenté et reste actuellement discuté même s'il est séduisant sur le plan physiopathologique [1, 17]. Lors d'anesthésie générale, les patients avec des réserves corporelles suffisantes en vitamine B12 peuvent maintenir les fonctions cellulaires après l'exposition au diazote (N2). Par contre, les patients ayant des réserves limitées ou faibles de vitamine B12, l'oxydation du noyau de la vitamine B12 par le protoxyde d'azote (N₂O) peut être suffisante pour rendre la méthyl cobalamine inactive, inhiber la conversion de HC en méthionine et épuiser l'apport de SAM [18, 19]. Enfin, un facteur précipitant l'apparition ou l'expression des troubles neurologiques est classiquement décrit. En effet, ces derniers apparaissent parfois après un traitement substitutif insuffisant ou à la suite d'un traitement par folates. C'est la théorie du « folate trap » où l'apport de folates mobiliserait les derniers stocks de vitamine B12 en faveur de la lignée hématologique plutôt que neurologique, maintenant ainsi la synthèse des acides nucléiques au détriment de la formation de la méthionine et donc de la myéline [20].

ETIOLOGIES

Les étiologies de la carence en vitamine B12 sont intimement liées aux étapes de sa digestion et de son métabolisme (figure 2). Les principales causes de carence en vitamine B12 chez l'adulte sont donc représentées par le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou NDB12PP (60%), la maladie de Biermer (18%), la malabsorption (6%) et la carence d'apport (2%) [1, 21].

1. Carence d'apport

En dehors d'un régime d'exclusion stricte de type végétalien ou chez une personne âgée ou déjà dénutris, la carence d'apport en vitamine B12 demeure extrêmement rare chez l'adulte bien portant [1].

2. Anomalies d'absorption

L'étiologie la plus fréquente de malabsorption des cobalamines chez l'adulte est représentée par les déficits de la fonction exocrine du pancréas, suite à une pancréatite chronique (habituel-

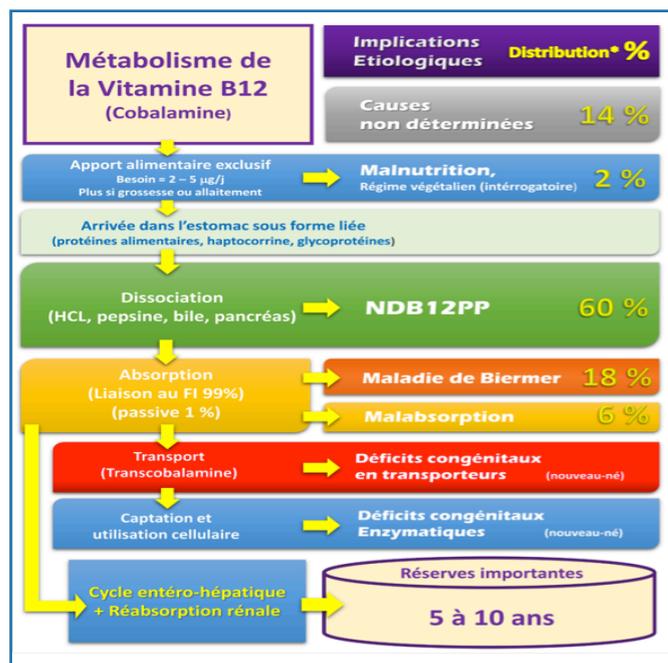


Figure 2. Etiologies de la carence en vitamine B12 correspondant aux différentes étapes de son métabolisme.

NDB12PP : non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.
* : Distribution des étiologies de carence en vitamine B12 [1, 61].

lement alcoolique) ou à une pancréatectomie [22]. Parmi les autres causes, les gastrectomies et les résections chirurgicales du grêle terminal (< 5%), et encore plus rarement rencontrées (< 2%) citons : la maladie de Crohn, les lymphomes, la tuberculose, l'amylose, la sclérodermie, la maladie coéliqua, la prise de colchicine [23] (par inhibition de l'expression de la cubuline au pôle apical de la cellule entérocytaire) ou de cholestyramine [1].

3. Maladie de Biermer

Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par l'atteinte de la muqueuse gastrique, surtout fundique (classique gastrite atrophique auto-immune de type A), et par la présence de divers anticorps (AC), notamment au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques : AC anti FI (sensibilité : 50%, spécificité : >98%) et AC anti cellules pariétales gastriques (sensibilité : >90%, spécificité : 50%) [24]. Cette maladie se caractérise en outre par la présence d'une malabsorption de la B12 corrigée par l'adjonction de FI lors du test de Schilling (spécificité : >99%) qui n'est actuellement plus disponible [1]. Sur le plan clinique, l'une des particularités de la maladie de Biermer est d'être associée à de nombreux désordres auto-immuns : vitiligo, dysthyroïdies, maladie d'Addison, syndrome de Sjögren ... D'exceptionnelles associations avec des hépatites chroniques C, des déficits immunitaires communs variables ont également été rapportés [1, 24]. Une fois le diagnostic établi, la fibroscopie gastrique avec biopsies fundiques demeure systématique, elle sert d'examen de référence pour le suivi systématique ultérieur (possible complication avec une néoplasie).

4. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses

Ce Syndrome est caractérisé par une incapacité à libérer la 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. En pratique,

la non disponibilité des tests de Schilling (standard et modifié) fait du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (NDB12PP) un diagnostic d'élimination qui repose sur deux volets :

4.1. Présence obligatoire de 3 critères

A citer, une concentration sérique de vitamine B12 inférieure à 200 pg/ML, l'absence d'anticorps anti facteur intrinsèque (ou test de Schilling standard normal avec test de Schilling « modifié » anormal) et enfin l'absence de carence nutritionnelle en vitamine B12 (apport > 2 µg par jour) [1, 21].

4.2. Existence d'un facteur prédisposant à cette carence

Comme une gastrite atrophique, une infection chronique à *Helicobacter pylori*, une gastrectomie, un by-pass gastrique, une vagotomie. Une insuffisance pancréatique exocrine (éthylisme chronique, mucoviscidose). Une prise d'anti acides (antihistaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) ou de biguanides (metformine), une pullulation microbienne (achlorodyrie, sprues, syndrome d'Ogylvie, infection VIH), un syndrome de Gougerot Sjögren, une Sclérodermie, une carence dite « Idiopathique » lié à l'âge ou enfin, par déficit congénital homozygote en haptocorine [1, 21, 25].

5. Causes iatrogènes

Le protoxyde d'azote (NO) utilisé en anesthésie est un agent oxydant puissant qui oxyde de façon irréversible l'atome de cobalt de la vitamine B12, ce qui rend la méthyl-cobalamine inactive [19]. De même, la supplémentation en vitamine C est rapportée comme susceptible d'induire un déficit en cobalamine par un mécanisme similaire [26, 27]. Enfin, lorsque l'ordonnance des patients mentionne une substitution en folates sans substitution en vitamine B12, le mécanisme du piège folique doit être fortement évoqué devant tout signe clinique compatible et ce malgré l'absence d'anémie ou de macrocytose [28, 29].

6. Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12

Ces déficits sont de révélation néonatale et ne concernent habituellement pas les adultes, comme les déficits en FI (dans le cadre de formes juvéniles et familiales de la maladie de Biermer), en cubuline (comme dans la maladie d'Imerslund-Gräsbeck) ou en transcobalamine II, et exceptionnellement des déficits en enzymes intracellulaires participant à la biosynthèse des formes actives des cobalamines : adénosyl- et méthyl-cobalamine [1].

PRÉSENTATIONS CLINIQUES

La carence en vitamine B12 est très commune dans des groupes spécifiques de la population. En effet, le risque de carence en vitamine B12 est élevé chez les végétariens, les dénutris, les nourrissons, les mères enceintes et allaitantes, ainsi que chez les personnes âgées et institutionnalisées [3, 30]. Cette déficience peut mettre plusieurs années avant de se révéler. Vingt-six à soixante-six pourcents (26 à 66%) des patients développent des manifestations neurologiques et extra neurologiques qui peuvent être présentes même en l'absence d'anémie dont la sévérité est inversement corrélée à celle-ci. Les principales manifestations sont la Sclérose Combinée de la Moëlle (SCM), les neuropathies périphériques, les troubles dysautonomiques, les syndromes démentiels ainsi que les douleurs de la langue et la macroglossie [31, 32]. Ces différents syndromes peuvent être associés chez un même patient, notamment les SCM et les neuropathies périphériques dans environ 50 % des cas [33].

1. Sclérose combinée de la moëlle

Représente le tableau le plus classique, quoique rarement observée actuellement [21]. Il associe un Syndrome Cordonal Postérieur SCP et un syndrome pyramidal. Les premiers signes sont ceux du SCP, avec des paresthésies (fourmillements, picotements, engourdissements et douleurs) prédominant aux membres inférieurs et parfois au niveau du tronc et des membres supérieurs, un signe de Lhermitte, une ataxie proprioceptive avec apallescésie parfois isolée. Ce SCP en extension est suivi de la survenue d'un syndrome pyramidal qui se manifeste par une tétra ou paraparésie, une hypertonie spastique surtout aux membres inférieurs, des réflexes ostéotendineux vifs et un signe de Babinski. Il est parfois difficile de distinguer cliniquement ces 2 syndromes. L'apport des potentiels évoqués sensitifs, moteurs et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) médullaire sont dans ce cas précis d'une aide précieuse [34].

2. Neuropathies périphériques

Elles représentent 30 à 50 % des complications neurologiques d'une carence en B12 [31, 32, 34, 35] et sont présentes dans 6 à 8 % des cas dans des études de cohortes toutes causes de neuropathies confondues [33, 36]. Il s'agit principalement de neuropathies sensitives, d'intensité modérées, d'installation aiguë ou subaiguë, non ataxiantes, symétriques et longueurs dépendantes. Dans les formes polynévritiques pures, le tableau est celui d'un syndrome sensitivomoteur de type périphérique. Sur le plan électrique, c'est une polyneuropathie axonale, rarement démyélinisante ou mixte. Les signes restent habituellement dominés par les paresthésies et les troubles de la sensibilité profonde. Il est probable qu'une partie des symptômes attribués classiquement à la SCM soit mise au compte de la neuropathie périphérique associée (trouble de la sensibilité superficielle dans 25% des cas) [33]. Selon Franques et Giazzola, plusieurs éléments contextuels, face à une neuropathie sensitive d'installation aiguë ou subaiguë (tableau II) et indépendamment des marqueurs biologiques, doivent faire évoquer une carence en B12 afin de débiter au plus tôt un traitement substitutif, qui, en cas d'efficacité sera l'argument le plus fort en faveur de cette hypothèse [37].

3. Troubles dysautonomiques

L'atteinte dysautonomique n'est pas rare au cours de la carence en B12 puisqu'elle est estimée à 22 % des cas et est inaugurale une fois sur deux [38]. Il s'agit principalement d'une hypotension artérielle orthostatique ou de troubles génito-sphinctériens [39].

4. Autres signes neurologiques

La carence en vitamine B12 serait la maladie organique (physique) associée le plus fréquemment à une démence. Près de 40% des patients atteints de démence, la maladie d'Alzheimer en particulier, présentent des taux sériques bas de vitamine B12 [40]. En France, l'HAS recommande le dosage de la vitamine B12 dans le bilan de la maladie d'Alzheimer [41]. D'autres auteurs proposent d'étendre ces recommandations au bilan de toutes les démences. Cependant, dans les travaux de Andrès et al., 30 % des manifestations neuropsychiatriques ne répondent pas à un traitement par cyanocobalamine bien conduit [1, 25]. Une atteinte spinothalamique douloureuse, une ataxie cérébelleuse, des troubles sphinctériens ou une névrite optique rétrobulbaire sont également possibles. D'autres manifestations, comme le syndrome parkinsonien, la dépression, les états maniaques, les psychoses, les troubles obsessionnels compulsifs

MISE AU POINT

JAM

Tableau II. Éléments en faveur d'une neuropathie par carence en vitamine B12 malgré un dosage sérique normal ; d'après Franques et al. [37].

Contexte	Sujet âgé Dénutrition, végétarisme Prescription d'acide folique sans B12 Anesthésie générale par protoxyde d'azote Insuffisance pancréatique Maladie de crohn Prescription d'inhibiteur de la pompe à protons ou de Biguanides
Syndrome	Neuropathie axonale, sensitive, aigue ou subaiguë Sclérose combinée de la moëlle Neuropathie sensitive aigue ou subaiguë
Anomalies biologiques	Anémie normo-, macro- ou microcytaire (carence en fer) Elévation significative de l'homocystéinémie (peu spécifique) Elévation de l'acide méthyl-malonique sérique ou urinaire Auto-anticorps de la maladie de Biermer ou hypergastrinémie
Réponse thérapeutique	Amélioration clinique dans les 3 mois suivant l'introduction de 2000 µg/j per os de vitamine B12.

et les troubles du sommeil, ont été décrites, mais le rapport de causalité n'est pas encore démontré [21].

5. Manifestations extra neurologiques

Le tableau III reprend les principales manifestations rapportées dans la littérature [21].

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

1. La biologie

1.1. Numération Formule Sanguine

La carence en vitamine B12 est communément responsable d'une anémie mégalo-blastique, caractérisée dans sa forme historique et livresque par une anémie macrocytaire franche (volume globulaire moyen, VGM, supérieur à 110 µm³), normochrome, arégénérative avec mégalo-blastose médullaire (donnant un aspect de « moelle bleue »). Une leucopénie et une thrombopénie modérée sont associées [1, 42, 43]. Cependant, le tableau hématologique de la carence en vitamine B12 est le plus souvent incomplet, parfois même sévère (anémie profonde <6 g/dl, pancytopénie) pouvant mettre en jeu le pronostic vital, voire atypique (anémie hémolytique, pseudo microangiopathies thrombotiques) [12].

Tableau III. Manifestation cliniques extra neurologiques de la carence en vitamine B12 [21].

	Lien certain	Lien probable
Manifestations hématologiques:	Anémie mégalo-blastique Thrombopénie Leucopénie Pancytopénie Hémolyse intramédullaire Pseudomicroangiopathie thrombotique (plus rare)	
Manifestations épithéliales:	Glossite de Hunter	Troubles digestifs Atrophie vaginale Infections urinaires Ulcère cutané rebelle
Manifestations vasculaires:	Thrombose veineuse profonde	Athérosclérose
Autres		Hypofertilité Avortements

1.2. Dosage de la Vitamine B12

Le dosage de la cyanocobalamine (forme de cobalamine liée aux protéines de transport) est le reflet du taux total de vitamine B12 circulant dans le sang. Seule la fraction liée à la transcobalamine II, appelée transcobalamine, environ 6 à 20%, est bio-disponible et donc biologiquement active. Les désavantages de cette méthode sont les variations des intervalles de référence en fonction des différents immuno-essais utilisés. Des faux positifs sont possibles si l'haptocorine est diminuée (grossesse) et des faux négatifs sont possibles lorsqu'elle est augmentée (néoplasies myéloprolifératives, hépatomes). Comme déjà mentionné, il n'existe pas actuellement de critères biologiques formels pour affirmer le diagnostic d'une carence en vitamine B12. Néanmoins, la plupart des études récentes appliquent les critères cités dans le tableau I, pour diagnostiquer un déficit en vitamine B12 [1].

1.3. Dosage de l'acide méthyl malonique

Il est plus sensible que la vitamine B12 avec une sensibilité proche de 100%, mais sa spécificité est également sujette à débat. Alors qu'il augmente également en cas d'insuffisance rénale, il est actuellement considéré, en recherche, comme la valeur de référence. Son coût élevé et sa disponibilité limitée font qu'il ne soit pas recommandé en pratique de médecine de premier recours [44].

1.4. Dosage de l'homocystéine

Elle augmente en cas de carence en vitamine B12, ce marqueur est considéré comme plus sensible que le dosage de la vitamine B12, toutefois avec une mauvaise spécificité. Des faux positifs

sont possibles lors de carence en acide folique ou en vitamine B6. De plus, son taux est augmenté en cas d'insuffisance rénale, de tabagisme actif, de consommation alcoolique ainsi que de consommation de café [45]. Son utilisation n'est donc pas conseillée en routine.

1.5. Dosage de la Transcobalamine

Il s'agit du complexe holotranscobalamine II-B12, et représente la partie biodisponible de la vitamine B12. Ses valeurs varient peu au cours d'une journée (la mesure peut se faire à jeun ou pas) mais plus rapidement que les autres marqueurs biologiques après un changement d'apport en vitamine B12 (dès 2 jours). Elle augmente en cas d'insuffisance rénale bien que dans une moindre mesure que l'AMM et l'homocystéine et elle ne varie pas pendant la grossesse [7].

1.6. Taux normal de vitamine B12

Contrairement aux idées reçues, un dosage sérique normal de vitamine B12 n'élimine pas une carence cellulaire. En effet, 54% des patients carencés en B12 car répondeurs cliniquement et biologiquement à la substitution en B12 ont un dosage pré-thérapeutique en B12 normal [46]. De plus, la vitamine B12 peut être même augmentée ou faussement normale en cas de carence dans certaines situations comme l'insuffisance rénale chronique, les hépatopathies, les syndromes myéloprolifératifs ou la colonisation intestinale par certaines bactéries produisant une substance B12 « like » [47, 48]. Les métabolites cellulaires de la B12, l'homocystéinémie et l'acide méthyl-malonique sérique peuvent aussi être pris à défaut car ils sont normaux dans respectivement 50 et 25% des cas. Ainsi, si l'on se limite aux marqueurs biologiques, 63% des patients répondeurs ne seraient pas traités [46].

2. Neuroimagerie

L'IRM peut montrer un hypersignal cordonal postérieur en T2 (figure 3); classiquement connu par le signe du V inversé en coupe axiale, le plus souvent cervicodorsal, associé ou non à un renflement médullaire œdémateux en T1, parfois intéressant le tronc cérébral [49].

Des images de leuco encéphalopathie diffuse généralement symétriques, toutefois totalement aspécifiques sont aussi décrites [9]. Cependant, plusieurs observations d'anomalies cliniques évidentes sans aucun signe à l'IRM décelable ont été rappor-

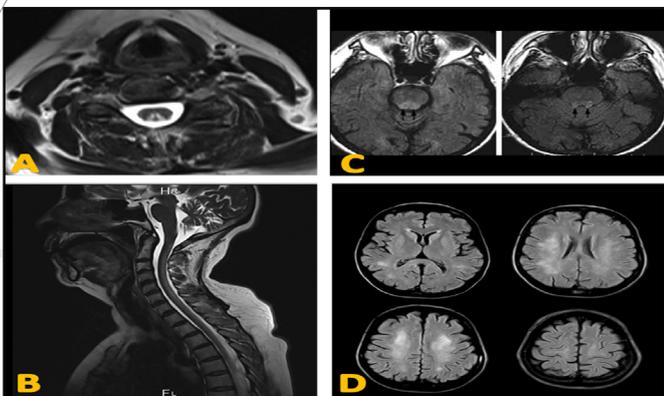


Figure 3. Aspects neuroradiologique de la carence en vitamine B12.
A et B : IRM médullaire séquence T2 en coupe axiale (A) montrant un hypersignal des cordons postérieurs en V inversé et en coupe sagittale (B) montrant un hypersignal cervical médullaire étendu. C et D : IRM cérébrale coupes axiales en séquence FLAIR. Hypersignaux symétriques intéressant les régions dorsolatérales du tronc cérébral (C) [49]. Hypersignal diffus et symétrique de la substance blanche périventriculaire chez une femme de 45 ans avec déclin cognitif progressif (D) [9].

tées, ce qui pourrait témoigner du caractère tardif des anomalies radiologiques [50, 51].

La prédominance des anomalies au niveau de la substance blanche et leur caractère non spécifique soulèvent souvent la difficulté des diagnostics différentiels, notamment les maladies dégénératives et/ou démyélinisantes avec hypersignal cordonal postérieur bilatéral : une myélite infectieuse, un infarctus médullaire, une sclérose en plaques (SEP), une encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD), une myélite aiguë transverse et une myélopathie par carence en cuivre [52].

3. Explorations neurophysiologiques

Des Potentiels Evoqués Somesthésiques (PES) prolongés, notamment par stimulations des membres inférieurs témoignant d'une souffrance médullaire cordonale postérieure, sont beaucoup plus souvent observés que les anomalies de la conduction sensitive périphérique stricto sensu [53, 54]. Toutefois, les résultats électroneuromyographiques (ENMG), selon plusieurs études, sont en faveur d'une atteinte sensitive axonale dans 22 à 70% des cas, démyélinisante dans 2 à 17% des cas, mixte dans 18 à 67% des cas [34, 35, 55].

LA DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Les étapes diagnostiques devant une carence en vitamine B12 sont représentées dans la figure 4. Cette démarche se veut avant tout réaliste, en particulier chez les personnes âgées, en évitant les explorations invasives ou systématiques, voire « inutiles », comme le myélogramme systématique ou la gastroscopie de principe [1]. En effet, devant une présentation neurologique et/ou extra neurologique évocatrices d'une carence en vitamine B12, notamment chez une population à risque. Il est souhaitable d'affirmer biologiquement cette carence en vitamine B12, par la réalisation d'un dosage des taux de vitamine B12 et ou d'homocystéine. Une fois que le tableau clinique, biologique ou radiologique de carence en vitamine B12 soit fortement évoqué (tableau I), il faudra commencer par rechercher des stigmates cliniques et biologiques de dénutrition ou de malabsorption (poids, albuminémie, enquête alimentaire, diarrhées ou stéatorrhée) ainsi que certaines causes iatrogènes et entamer les traitements étiologique et substitutif appropriés. Si ce premier bilan s'avère négatif, la maladie de Biermer doit être alors évoquée, surtout en présence d'un terrain d'auto-immunité. Il sera convenable en premier lieu, de rechercher la présence d'anticorps anti FI et anti cellules pariétales gastrique sériques, une élévation de la gastrinémie (ou de la chromogranine A). Puis en deuxième intention et uniquement à ce stade, de réaliser une gastroscopie avec biopsies systématiques. Un traitement substitutif à vie sera proposé si la maladie de Biermer est affirmée. Enfin, si aucune de ces étiologies n'est retrouvée, le diagnostic de syndrome de NDB12PP sera retenu et traité, tout en recherchant des circonstances ou des facteurs favorisants (tableau II), voire même retenir son caractère « idiopathique » en cas de bonne réponse après un mois de traitement d'épreuve par voie orale (figure 4).

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Il n'existe aucune recommandation concernant les modalités de traitement des manifestations neurologiques par carence en B12 à l'heure actuelle. Malgré que 2000µg par voie orale sont aussi efficaces que 1000µg par voie intramusculaire, même dans la maladie de Biermer [56], l'efficacité du traitement par cobalamine orale sur les manifestations neurologiques n'a, à ce jour, pas été suffisamment documentée. Il est donc toujours recommandé d'avoir recours à la voie parentérale chez cette catégorie de patients [21]. La substitution par vitamine B12, quelle

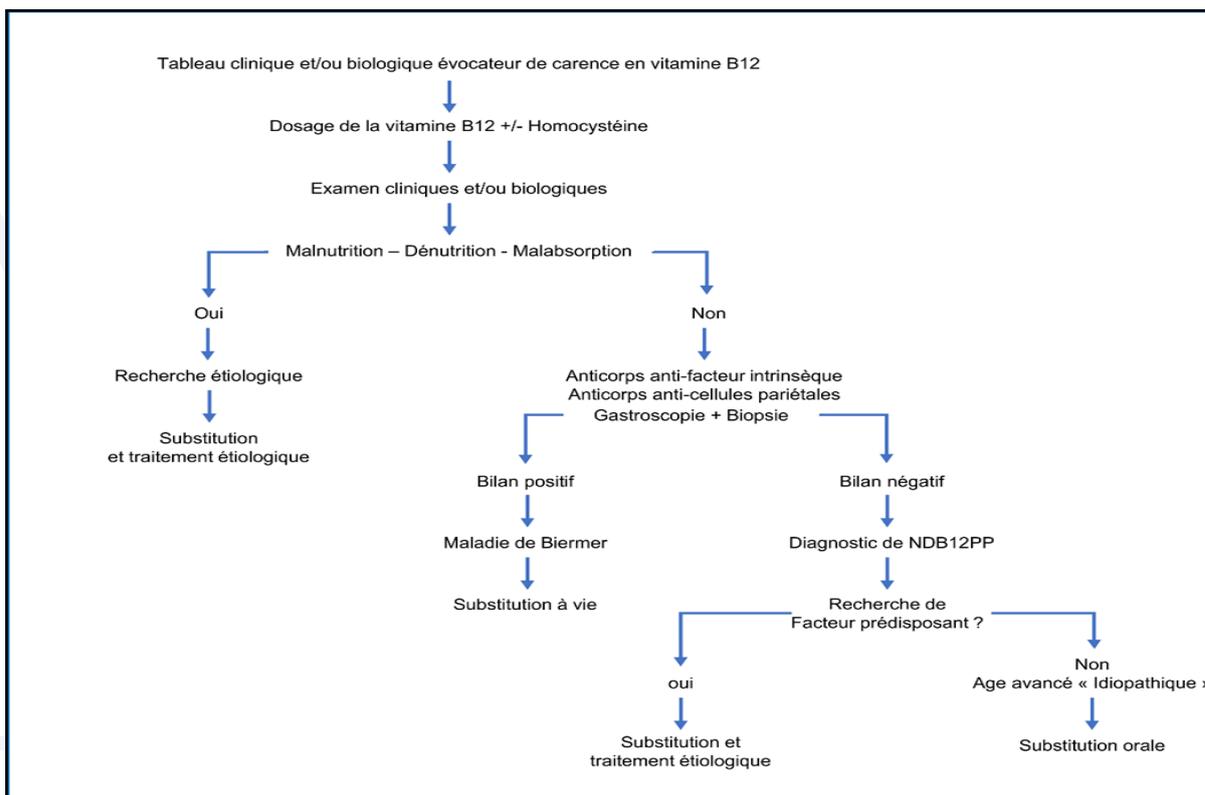


Figure 4. Démarche diagnostique devant une carence en vitamine B12 [1, 25].

que soit la voie d'administration, n'est pas directement toxique, mais il existe de rares cas d'anaphylaxie [57]. Sans oublier que le dépistage d'une carence en vitamine B9 et en fer doit être effectué au moment du diagnostic car souvent associées. Le traitement consiste en 2 phases :

1. Traitement de charge

Par voie parentérale (sous-cutanée ou intra-musculaire), afin d'apporter de la vitamine B12 aux cellules déjà déficitaires et d'en initier une réserve. A la dose de 1000µg/jour pendant 7 jours puis 1000µg/semaine pendant 1 mois. En cas de doute diagnostique d'un déficit en vitamine B12, on peut recourir à l'évaluation clinique après un traitement de charge comme aide supplémentaire. Il suffit parfois d'écarter l'étiologie sans traitement de charge pour corriger un déficit.

2. Traitement d'entretien

Dont l'objectif est d'apporter à l'organisme l'équivalent de ses besoins en vitamine B12. A la dose de 1000 µg/mois jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer. Si la compliance est bonne, aucune surveillance biologique n'est nécessaire en principe. Dans ce contexte, il est important d'attirer l'attention sur le risque potentiel d'inobservance au long cours et donc à la nécessité de discuter des bénéfices et des risques de la voie orale en fonction du profil des patients et de leur capacité à adhérer au traitement [25].

EVOLUTION

La majorité des patients répondent dans les 3 mois de substitution [37] et parfois, l'état de certains patients s'améliore jusqu'à 12 mois, voire 3 ans. Le risque de séquelles dépend principalement du délai d'introduction de la vitaminothérapie [32]. Ainsi, 50 % de lésions résiduelles dues à la perte axonale sont rapportées dans les formes de diagnostic tardif [14]. Quoique la guérison complète de tableau démentiel semble possible [58],

les données concernant l'évolution des troubles cognitifs sous traitement restent controversées [28]. Sur le plan radiologique, la réversibilité complète des images est corrélée à une guérison sans séquelle. Cependant, au stade trop tardif de dégénérescence axonale et de gliose, les lésions sont irréversibles et il persiste alors des anomalies en imagerie.

CONCLUSION

Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 sont polymorphes et peuvent survenir en dehors de tout contexte hématologique. De ce fait et indépendamment de l'étiologie, le dosage de la vitamine B12, mais aussi des marqueurs précoces comme l'homocystéine et l'acide méthyle-malonique doit être systématique, voire répété devant tout signe clinique compatible. Le retard diagnostique et ainsi de substitution vitaminique sont les principaux facteurs pronostiques de cette maladie «bénigne».

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs de ce manuscrit ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. **Andrès E, Affenberger S, Vinzio S et al.** Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. Rev Med Interne. 2005; 98: 1938-46.
2. **Lindenbaum J, Rosenberg I, Wilson P et al.** Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. Am J Clin Nutr. 1994; 60: 2-11.
3. **A. E. Dali-Youcef N.** An update on cobalamin deficiency in adults. QJM 2009; 102 : 17-28.
4. **UE.** «Directive européennes 2008/100/EG de la commission sur l'alimentation» Vols. 1 sur 2 <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:285:0009:01:DE:HTML,n%190/496/EWG>, 28 Octobre 2008.

5. **I.a.p.I.S. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE).** Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.), <http://www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=3&page=7>.
6. **Rufenacht P, Mach-Pascual S et Iten A.** Hypovitaminose B12 : challenge diagnostique et thérapeutique. *Rev Med Suisse.* 2008; 4, n°:12212-7.
7. **Nexo E et Hoffmann-Lucke E.** Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status : analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(1): 135 9S-65 S.
8. **Nielsen M, Rasmussen M et Andersen E.A.** Vitamin B12 transport from food to the body's cells. A sophisticated, multistep pathway. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9: 1345-354.
9. **Briani C et Torre C.D.** Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings. *Nutrients.* 2013; 5(1): 4521-4539; doi:10.3390/nu5114521.
10. **Birn H.** The kidney in vitamin B12 and folate homeostasis: characterization of receptors for tubular uptake of vitamins and carrier proteins. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006; 291: 1F22-F36.
11. **El Kholty S.** Portal and biliary phases of enterohepatic circulation of corrinoids in humans. *Gastroenterology.* 1999; 101: 11399-408.
12. **Federici L, Henoun Loukili N et Zimmer J.** Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature. *Rev Med Interne.* 2007; 28: 1225-31.
13. **Scalabrino G et Peracchi M.** New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency. *Trends Mol Med.* 2006; 12: 1247-54.
14. **Andrès E, Renaux V, Campos F et al.** Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune. *Rev Med Interne.* 2001; 22: 1389-93.
15. **Leishear K, Ferrucci L et Lauretani F.** Vitamin B12 and homocysteine levels and 6-year change in peripheral nerve function and neurological signs. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* May 2012; 67(5): 1537-43. [Medline].
16. **Scalabrino G, Veber D et Mutti E.** New pathogenesis of the cobalamin-deficient neuropathy. *Med Secoli.* 2007; 19: 19-18.
17. **Kumar J, Garg G, Sundaramoorthy E et al.** Vitamin B12 deficiency is associated with coronary artery disease in an Indian population. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47: 1334-8.
18. **Sahenk Z, Mendell J et Couri D.** Polyneuropathy from inhalation of N2O cartridges through a whipped-cream dispenser. *Neurology.* 1978 May; 28(5): 1485-7. [Medline].
19. **Layzer R.** Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet.* 9 Dec 1978; 2(8102): 11227-30. [Medline].
20. **Scott J et Weir D.** The methyl folate trap. *Lancet.* 1981; 2: 1337-40.
21. **Serraj K, Mecili M et Andres E.** Signes et symptômes de la carence en vitamine B12, revue critique de la littérature. *Médecine thérapeutique.* 2010; 16(1): 113-20.
22. **Andrès E, Goichot B et Schlienger J.** Food-cobalamin malabsorption : a usual cause of vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 12061-2.
23. **Ramanujam K, Seetharam S, Dahms N et al.** Functional expression of intrinsic factor-cobalamin receptor by renal proximal tubular epithelial cells. *J Biol Chem.* 1991; 266: 113135-40.
24. **Zulfiqar AA.** Maladie de Biermer : de la physiopathologie à la clinique. *M.T.* 2012; 18(1): 121-9.
25. **Andrès E, Vidal-Alaball J, Federici L et al.** Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. *Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy.* *Eur J Intern Med.* 2007; 18: 1456-62.
26. **Carmel R.** Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med.* 2000; 51: 1357-75.
27. **Markle H.** Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1996; 33: 1247-356.
28. **Gutierrez M, Franques J, Faivre A et al.** Diagnostic d'une carence en vitamine B12 ou le signe de l'ordonnance. *Rev Neurol.* 2010; 166: 1242-247.
29. **Ammar N, Martinez Almoyna L, Husson H et al.** Révélation neurologique aiguë d'une avitaminose B12 par l'administration d'acide folique. *Rev Neurol (Paris).* 2005; 161: 1477-9.
30. **Guney T, Aysun D, et S.Y.** Epidemiology of vitamin B12 deficiency In book: *Epidemiology of Communicable and Non-Communicable Diseases - Attributes of Lifestyle and Nature on Humankind.* 2016; 10 (10): 5772-63760.
31. **Healton E, Savage D et Brust J.** Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore).* 1991; 70(4): 1229-45.
32. **Maamar M, Tazi-Mezalek Z et Harmouche H.** Neurological manifestations of vitamin B12 deficiency: a retrospective study of 26 cases. *Rev Med Interne.* 2006; 27(6): 1442-7.
33. **Saperstein D, Wolfe G et Gronseth G.** Challenges in the identification of cobalamin deficiency polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2003; 60(9): 11296-301.
34. **Puri V, Chaudhry N et Goel S.** Vitamin B12 deficiency: a clinical and electrophysiological profile. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2005; 45(5): 1273-84.
35. **Aaron S, Kumar S et Vijayan J.** Clinical and laboratory features and response to treatment in patients presenting with vitamin B12 deficiency-related neurological syndromes. *Neurol India.* 2005; 53(1): 155-8.
36. **Nardin R, Amick A et Raynor E.** Vitamin B12 and methylmalonic acid levels in patients presenting with polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2007; 36(4): 1532-5.
37. **Franques J et Gazzola S.** Neuropathies métaboliques et carencielles : mise au point sur le diabète, les carences en vitamine B12 et les carences en cuivre. *Rev Neurol.* 2013; 169: 1991-996.
38. **El Otmani H, Moutaouakil F, Midafi N et al.** Cobalamin deficiency: neurological aspects in 27 cases. *Rev Neurol (Paris).* 2009; 165(3): 1263-7.
39. **Toru.** Autonomic dysfunction and orthostatic hypotension caused by vitamin B12 deficiency. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1999; 66(6): 1804-805.
40. **Tripathi M, Sheshadri S, Padma M et al.** Serum cobalamin levels in dementias. *Neurology India.* 2001; 49: 1284-86.
41. **S.D.B.P. Professionnelles.** Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées. Mars 2008.
42. **Andrès E, Affenberger S, Zimmer J et al.** Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol.* 2006; 28: 150-6.
43. **Dreyfus B.** L'Hématologie de Bernard Dreyfus., Paris: Flammarion Médecine Sciences. 1992: 524-5.
44. **Heil S, De Jonge R, de Rotte M et al.** Screening for metabolic vitamin B12 deficiency by holotranscobalamin in patients suspected of vitamin B12 deficiency: a multicentre study. *Ann Clin Biochem.* 2012; 49(Pt2): 184-9.
45. **Hvas A et Nexø E.** Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency an update. *Haematologica.* 2006; 91(11): 11506- 12.

MISE AU POINT

JAM

46. **LR S.** Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing. *Blood*. 2005; 105(3): 1978–85.
47. **Chiche L, Jean R et Romain F.** Implications cliniques de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en médecine interne. *Rev Med Interne*. 2008; 29: 1187–94.
48. **Moridani M et Ben-Poorat S.** Laboratory investigation of vitamin B12 deficiency. *Lab Med*. 2006; 37: 1166–74.
49. **Rimbot A, Juglard R, Stéphant E et al.** Sclérose combinée médullaire : apport de l'IRM. *J Radiol*. 2004; 85: 1326-8.
50. **Larner A, Zeman A, Allen C et Antoun N.** MRI appearances in subacute combined degeneration of the spinal cord due to vitamin B12 deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 62: 199-100.
51. **Berger J et Quencer R.** Reversible myelopathy with pernicious anemia: clinical/MRN correlation. *Neurology*. 1991; 41(1): 947-8.
52. **Sen A et Chandrasekhar K.** Spinal MR imaging in Vitamin B12 deficiency: Case series; differential diagnosis of symmetrical posterior spinal cord lesions. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013; 16(2): 255–58.
53. **Misra U et Kalita J.** Comparison of clinical and electrodiagnostic features in B12 deficiency neurological syndromes with and without antiparietal cell antibody. *Postgrad Med J*. 2007; 83: 1124–7.
54. **Misra U, Kalita J et Das A.** Vitamin B12 deficiency neurological syndromes: a clinical, MRI and electrodiagnostic study. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2003; 43: 157–64.
55. **Kalita J, Chandra S, Sanjeev K et al.** Clinical, nerve conduction and nerve biopsy study in vitamin B12 deficiency neurological syndrome with a short-term follow-up. *Nutritional Neuroscience*. 2014; 1 sur 217(4): 1156-163.
56. **Vidal-Alaball.** Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 3: 1CD004655.
57. **Bilwani F, Adil S, Sheikh U et al.** Anaphylactic reaction after intramuscular injection of cyanocobalamin (vitamin B12): a case report. *J Pak Med Assoc*. May 2005; 55(5): 217-9.
58. **Sellal F et Becker H** Démences potentiellement curables. *Press Med*. 2007; 36: 1289–98.