

Les étiologies des Carences en vitamine B12

Causes of vitamin B12 deficiency

Amel Belghith¹, Sonia Mahjoub², Neila Ben Romdhane²

1 : Service d'hématologie. Hôpital des FSI. La Marsa.

2 : Service d'hématologie clinique. Hôpital La Rabta.

RÉSUMÉ

Prérequis : La carence en vitamine B12 est fréquente chez l'adulte (20%), notamment chez les sujets âgés (30-40%). Les étiologies sont représentées essentiellement par le syndrome de maldigestion de la vitamine B12 alimentaire et la maladie de Biermer, plus rarement par les carences d'apport et les malabsorptions dans les pays industrialisés. Nous avons tenté, à travers cette étude prospective (2006 -2008) incluant 100 patients tunisiens ayant consulté pour anémie macrocytaire, d'établir une étiologie à la carence en vitamine B12, et d'évaluer la fréquence du syndrome de maldigestion de la vitamine B12 alimentaire. Un bilan exhaustif a été demandé : dosage vitamine B12, folates et de l'homocystéine, bilan immunologique (anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales gastriques), une exploration endoscopique, ainsi qu'une enquête alimentaire. L'âge moyen de nos patients était de $53,6 \pm 17,6$ ans (13-88 ans), le sexe ratio (F/H) de 1,22. La symptomatologie clinique était variée, un syndrome anémique fonctionnel était retrouvé dans 89 % des cas, un syndrome digestif était présent dans 88% des cas, et des troubles neurologiques dans 67 % des cas. Le dosage de la vitamine B12 était abaissé (<180 pg/ml) chez 99 patients. Une hyperhomocystéinémie est retrouvée dans 81,63% des cas. Les anticorps anti-facteur intrinsèque étaient positifs chez 32 patients (32%), et les anticorps anti-cellules pariétales gastriques chez 85 patients (85,9%). La biopsie gastrique n'était possible que chez 54 malades. La carence en vitamine B12 est fréquente dans la population générale, ses étiologies sont multiples. Nous citons par ordre de fréquence : l'anémie de Biermer, le syndrome de maldigestion de la vitamine B12, et la carence d'apport dans notre population. Contrairement à la littérature ou ses étiologies sont dominées par le syndrome de maldigestion de la vitamine B12 alimentaire.

Mots-clés

Anémie, carence en vitamine B12, étiologies, Maldigestion vitamine B12

SUMMARY

Background: B12 Vitamin deficiency is common in adults (20% of general population of industrialized populations), especially in elderly patients (30-40%). The etiologies of Vitamin B12 deficiency have been dominated by the cobalamin syndrome nutrient and the Biermer disease, rarely by the intake or nutritional deficiency and bad absorptions.

Study Objective: Establish an etiology of vitamin B12 in a Tunisian population

Methods: In a prospective study involving 100 patients with macrocytic anemia, a comprehensive assessment has been carried out of: B12 vitamin and folate intake, homocysteine, immunological assessment (antibodies, intrinsic anti-factor and anti-gastric parietal cells), an endoscopic exploration, and a dietary nutritional survey.

Results: The mean age of patients was 53.6 ± 17.6 years (13 - 88 years), the gender ratio (female/male) is 1.22. The clinical symptomatology shows a functional anemia syndrome in 89% of cases, a digestive syndrome in 88% of cases, and neurological disorders in 67% of cases. The intake of B12 vitamin was reduced (<180 pg/ml) in 99 patients, associated with a hyperhomocysteinemia in 81.63% of cases. The intrinsic anti-factor antibodies were positives in 32 patients, and the antibody anti-gastric parietal cells in 85 patients. Gastric biopsy was performed in 54 patients, showing a chronic atrophic gastritis of fundic localization in 44 patients, antral in 5 patients and pan- gastric in 3 patients. The diagnosis of Biermer anemia was held in 75% of patients, that of FCS in 16% of patients, and a lack of intake in 8% of patients. The etiology was undetermined in 1% of cases.

Conclusion: Vitamin B12 deficiency is common in the general population, its causes and origins are multiple, we list them in order of occurrence: Biermer disease, the FCS, and the intake deficiency in our population.

Key- words

Vitamin B12 deficiency; pernicious anemia; intrinsic factor; autoimmune disease

La carence en vitamine B12 (ou cobalamine) est relativement fréquente chez l'adulte, et plus particulièrement chez les sujets âgés (1-4). Cette carence est souvent méconnue en raison de manifestations cliniques frustes et banales (1,2).

En se référant aux critères utilisés par le groupe de travail sur les carences en vitamine B12 de Strasbourg (5), le diagnostic étiologique chez l'adulte est dominé par le syndrome de maldigestion de la vitamine B12 alimentaire ou Food cobalamin syndrome (FCS), suivi de la maladie de Biermer, plus rarement par les carences d'apport ou nutritionnelles et les autres malabsorptions ou encore les autres causes rares (maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12).

La maladie de Biermer étant de description ancienne, était un diagnostic trop facilement porté devant une anémie macrocytaire. Une étude prospective est réalisée afin d'aborder un diagnostic étiologique des carences en vitamine B12 et évaluer la fréquence du syndrome de maldigestion de la vitamine B12 alimentaire.

MÉTHODES

Patients :

Il s'agit d'une étude prospective, incluant 129 patients, adressés pour une anémie macrocytaire, entre Janvier 2006 et septembre 2008.

Les patients ont été inclus d'une façon consécutive à partir d'un registre de consultation en hématologie durant la période concernée. Seuls les patients ayant une carence en vitamine B 12 ont été retenus.

Méthodes :

Diverses données ont été recueillies et analysées pour chaque sujet : épidémiologiques (âge, sexe, et antécédents médicaux et chirurgicaux); les médicaments pris au long cours, les habitudes alimentaires, la symptomatologie clinique (syndrome anémique fonctionnel, syndrome digestif, syndrome neurologique) et un examen clinique.

Le bilan biologique a comporté un hémogramme, un test de coombs direct, un bilan biologique rénal (urée, créatinine), hépatique (transaminases, bilirubine totale), LDH, et thyroïdien (TSH, FT4) dans le but d'éliminer une autre cause à la macrocytose. Un dosage de la vitamine B12, des Folate et de l'homocystéine, afin d'établir le diagnostic de carence en vitamine B12.

Le bilan a comporté également le dosage des anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales gastriques, une étude du myélogramme avec La coloration de Perls

Une exploration endoscopique digestive avec biopsie gastrique et recherche d'HP est faite pour la plupart de nos malades, le test de Schilling n'est pas disponible.

Les méthodes de dosage biologique :

Le dosage de la vitamine B12 et de l'acide folique sériques sont faits par méthode immuno-enzymatique (RIA), sur compteur gamma. Les seuils de la vitamine B12 sont (180-800 pg/ml), ceux des folates sont (4- 18 ng/ml). Une hypovitaminémie B12 est donc définie par un taux inférieur à 180 pg/ml. Le dosage de l'homocystéinémie est fait par méthode immunologique par polarisation de fluorescence (FPIA), ELISA, Abbott, Axsym. Les seuils sont de 5 à 13 µmol/l.

Les anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales gastriques sont testés par le kit : ELISA, EUROIMMUN ; avec un seuil de positivité supérieure ou égale à 20 RU/ml.

Analyse statistique

Les données ont été saisies au moyen du logiciel Excel et analysées au moyen du logiciel SPSS version 11.5. Une étude analytique basée sur la comparaison de moyennes, sur séries indépendantes effectuées au moyen du test t de Student. Les comparaisons de pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test du chi-deux de Pearson, et en cas de non-validité de ce test, par le test exact bilatéral de Fisher. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Seuls 100 patients sont inclus, 29 ont été exclus et ce pour diverses raisons (perdus de vue dès la première consultation, ou le bilan ayant conclu à d'autres étiologies (insuffisance rénale, anémie hémolytique, syndrome myélodysplasique). L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de $53,6 \pm 17,6$ ans (extrêmes de 13 à 88 ans) avec une médiane d'âge de 56 ans. Le sex ratio est de 0,81.

L'interrogatoire a révélé dans les antécédents, un accident vasculaire cérébral chez 6 patients, une thyroïdite chez 5 patients, un diabète insulinodépendant chez un patient.

Le syndrome anémique fonctionnel est le principal motif de consultation, retrouvé chez 89 % des patients. Il est associé à un syndrome digestif dans 88% des cas. Le syndrome neurologique est retrouvé dans 67% des cas, à type de paresthésies des membres inférieurs ou supérieurs (n= 52). L'examen clinique révèle un syndrome pyramidal chez 27 patients.

Le bilan biologique :

Les données de l'hémogramme, du dosage de la vitamine B12, et de l'homocystéinémie sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Taux moyens des principaux paramètres biologiques

Données de l'hémogramme et des dosages de la vitamine B12, des folates et de l'homocystéinémie des 100 patients inclus

Hémoglobine (g/dl)	7,2 ± 2,2 (3,5 - 12,3)
Volume globulaire moyen (fl)	112,4 ± 13(62,5 - 142)
Nombre moyen de globules blancs (×10 ⁹ /l)	4,7 ± 2,2 (1,8 - 9,8)
Nombre moyen de plaquettes (×10 ⁹ /l)	179,4 ± 114,1 (30 - 860)
Concentration sérique de vitamine B12 (pg/ml)	74 ± 42 (20- 200)
Concentration sérique de folates (ng/ml)	10,8 ± 6,2 (6,1 - 16,2)
Concentration sérique en homocystéine de (µmol/l)	65,7 ± 49,8 (4,38-265,09)

Les anomalies hématologiques comportaient une anémie isolée (45%) des cas, une bicytopénie (31%), et une pancytopenie (21%). La macrocytose est présente chez 92 % malades. Une anémie normocytaire est décrite chez 6 malades (terrain d'anémie ferriprive) et une anémie microcytaire chez 2 malades (trait thalassémique associé). Le taux de vitamine B12 est abaissé (< 180 pg/ml) dans 99% des cas. Il est effondré (<60 pg/ml) dans 32% des cas. Chez une patiente, le taux de vitamine B12 est à la limite de la normale (200,6 pg/ml), mais nous l'avons retenu car associé à une hyperhomocystéinémie. La mégalo blastose médullaire est retrouvée dans 64 cas (71,11 %). Pour les autres malades, soit il s'agissait d'un aspect décapité ou de frottis non contributif.

Le dosage des hormones thyroïdiennes est effectué chez 99 patients. Une TSH élevée avec une FT4 normale est retrouvé chez 12 patients.

Bilan immunologique :

Les Anticorps anti-facteur intrinsèque sont positifs chez 32% des malades. Les Anticorps anti cellules pariétales gastriques sont positifs dans 85,9% des cas (Tableau 2).

Tableau 2 : Répartition des anticorps chez les patients

	N
Ac antiFI+/Ac antiCPG+	28
Ac antiFI-/Ac antiCPG-	4
Ac antiFI-/Ac antiCPG+	57
Ac antiFI-/Ac antiCPG-	10

Bilan endoscopique :

L'étude endoscopique a montré un aspect de muqueuse gastrique normale chez 34 patients, une gastrite atrophique chez 18 patients. La biopsie gastrique n'a été possible que chez 54 malades et a montré un aspect de gastrite atrophique fundique chez 44 malades, antrale chez 5cinq malades et une pangastrite chez 3 malades. Une métaplasie intestinale est associée à l'atrophie gastrique chez 34 patients. La présence d'HP a été notée chez 9 patients.

Étude analytique

Au terme de ce bilan, les malades ont été subdivisés en 2 groupes :

- Groupe I : groupe de patients pour lesquels il a été possible de réaliser un bilan complet (biologique et endoscopique), n=54
- Groupe II : groupe de patients dont le bilan est resté incomplet, n=46. Ce manque a concerné essentiellement la fibroscopie digestive et la biopsie gastrique.

Un diagnostic étiologique a été possible chez 69 patients en se basant sur les critères du groupe strasbourgeois de travail sur les carences en vitamine B12 (Tableau 3).

Tableau 3 : Critères diagnostiques

Maladie de Biermer	FCS
Carence en vitamine B12	Carence en vitamine B12
Présence des anticorps anti-facteur intrinsèque et/ou	Absence d'anticorps anti-facteur intrinsèque
Présence des anticorps anti-cellules pariétales gastriques	
Une gastrite fundique atrophique (en l'absence d'infection à HP)	Présence d'un facteur prédisposant (gastrite atrophique, infection à HP, gastrectomie partielle, insuffisance pancréatique, âge)
Absence de carence alimentaire	Absence de carence alimentaire

À l'issue de cette classification étiologique, nous avons obtenu les résultats suivants (Tableau 4):

Tableau 4 : Répartition des patients selon leur classification étiologique

Étiologie	Groupe I	Groupe II	Total
Maladie de Biermer	Ac anti-FI + (n=18)	Ac anti-FI + (n=14)	57
	Ac anti-CPG + avec gastrite fundique (n=25)		
Syndrome de maldigestion de la vitamine B12	8	1	9
Carence d'apport	2	1	3
Indéterminée	1	30	31
Total	N=54	N=46	100

DISCUSSION

La définition même d'un déficit en vitamine B12 est différente en fonction des séries : un taux sérique de B12 < 160 pg/ml (6) ou < 200 pg/ml sur 2 prélèvements différents (4). D'autres auteurs préconisent un taux de vitamine B12 sérique < 200pg/ml associé à des signes cliniques neurologiques et/ou des anomalies hématologiques compatibles avec une carence en vitamine B12 (2), ou associé à une homocystéine totale sérique > 13 µmol/l, et ce en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folates, en vitamine B6 et/ou de la présence d'un mutant de la méthyl tétra-hydrofolate réductase (7). Dans notre série, le diagnostic de carence en vitamine B12 a été retenu avec une vitamine B12 sérique <180pg/ml sur un seul prélèvement chez 99 % des malades.

En l'absence de consensus et d'un dosage biologique de la vitamine B12 standardisé et formellement reproductible, des taux sériques normaux de vitamine B12 n'éliminent pas formellement l'existence d'une carence réelle (1, 8, 9). En effet, on a retenu la carence en B12 chez une patiente malgré un taux normal de vitamine B12, associé à une hyperhomocystéinémie.

Certains auteurs préconisent le développement de méthodes de dosages des différents métabolites sériques ou urinaires. Ainsi, l'élévation de l'homocystéine et de l'acide méthyl-malonique seraient des indicateurs plus fiables et plus précoces de carence en vitamine B12 (9-17). De même, le dosage de la fraction active de la vitamine B12 (l'holotranscobalamine), constitue un test aussi intéressant pour le dépistage précoce de la carence en vitamine B12 (16).

Dans notre série, la survenue de manifestations cliniques est fréquente, seuls 3% de nos malades sont asymptomatiques. Les tableaux hématologiques présentés par nos patients sont relativement complets, ce qui dénoterait d'un retard au diagnostic.

En effet, le diagnostic de carence en vitamine B12, rendu précoce par la facilité de son dosage en routine, peut expliquer la fréquence des tableaux hématologiques incomplets actuellement observés dans les séries de la littérature (18,19). Quant au diagnostic étiologique, actuellement, chez l'adulte, les étiologies des carences en vitamine B12 alimentaires (de 35.5 à 63%), la maladie de Biermer, plus rarement par les carences d'apport ou nutritionnelles et autres

malabsorptions (6%). Elle reste indéterminée dans 14 % des cas (1-3, 10, 20- 23). La prévalence de la maladie de Biermer est variable dans les différentes séries de la littérature. Dans les séries de Andrés de 2000 à 2007, sa prévalence est de 10 à 20% (2-4, 10, 24-27), par contre elle représente plus de 70% des carences en vitamine B12 selon Cattan en 2005 (8), et près de 86% des carences en B12 dans une série tunisienne en 2007 (28). Dans notre série, sa prévalence est de 82,6%. La prévalence du FCM est particulièrement faible dans notre série (13%), ceci peut être expliqué par l'âge de nos patients, plus jeunes, et par l'absence de test de Schilling considéré comme critère diagnostique majeur pour cette entité. En l'absence de ce test modifié et standard, le FCM reste un diagnostic d'exclusion.

Par ailleurs, dans notre série, nous avons été confrontés à une 2ème particularité soit un groupe de 31 patients, classés initialement d'étiologie indéterminée en raison du bilan incomplet (fibroscopie avec biopsie gastrique). Pour ces malades, une tentative de classification a été abordée en se basant sur d'autres données à savoir les antécédents d'auto-immunité, l'âge, la présence d'anticorps anti-CPG. En effet, l'âge moyen de survenue d'une maladie de Biermer est de 60 ans dans les séries occidentales (29,30). La maladie de Biermer peut aussi survenir aux alentours de la trentaine (8), souvent alors, en association avec d'autres manifestations auto-immunes. Dans deux séries tunisiennes (28, 31), la médiane d'âge est respectivement de 45 et 40,5 ans.

Par contre, le FCM est plus souvent décrit aux alentours de 70 ans dans les différentes séries de la littérature (18, 27, 32), et peut même atteindre 80 ans. Mais avec les critères diagnostiques actuellement bien établis, le diagnostic peut être posé à un âge plus jeune. D'ailleurs, on s'est permis de classer deux jeunes patientes âgées respectivement de 27 et 35 ans en FCS, en raison d'une infection à HP avec une gastrite atrophique antrale pour la première; et en l'absence d'Ac anti-FI et anti-CPG avec une gastrite atrophique pour la deuxième.

Ainsi, peut-on conclure qu'en l'absence des données de l'examen endoscopique, l'âge peut être un argument important pour aider au diagnostic, chez les malades non classés, d'autant plus que les Ac anti-CPG peuvent se voir en dehors de la maladie de Biermer soit dans plus de 50 % des cas de FCM (32).

Par ailleurs, la présence de manifestations auto-immunes associées est rapportée dans 10 à 30 % des cas de maladie de Biermer (24, 29). Dans le FCM, il n'a pas été décrit d'association à des maladies auto-immunes.

Ainsi, pour ce groupe de malades difficiles à classer, nous avons pu considérer le diagnostic d'anémie de Biermer probable chez 18 patients, celui de FCM chez 7 patients, une origine carencielle chez 5

patients. Le diagnostic étiologique reste inconnu pour une patiente. Au total, chez 100 patients nous avons pu poser le diagnostic de maladie de Biermer chez 75% d'entre eux, de FCS chez 16%, de carence d'apport chez 8% et l'étiologie est indéterminée chez 1% des patients.

Ainsi, on ne peut que conclure à la difficulté diagnostique de ce syndrome, qui est, en fait, un diagnostic d'exclusion, malgré sa fréquence élevée dans certaines séries de la littérature (2, 3, 18, 20, 27, 32-34). Le diagnostic de FCS se fait après avoir éliminé l'ensemble des autres causes de carence en vitamine B12, notamment la maladie de Biermer (25).

Sur le plan thérapeutique, dans notre série, les malades ayant une maladie de Biermer ont été traités par voie parentérale. Même ceux étiquetés FCS ont été mis sous vitamine B12 injectable, pour deux raisons : on ne disposait pas de vitamine B12 cristalline d'une part, et le délai de réponse au traitement étant relativement long d'autre part. En effet, dans la littérature, de nouvelles modalités d'administration de la vitamine B12 ont été développées : voie orale, et même sublinguale. Le groupe d'étude sur les carences en vitamine B12 (10, 26, 34, 37-41), a démontré l'efficacité de la vitamine B12 administrée par voie orale sous forme de cyanocobalamine pour des doses 125- 500 µg/jour dans le syndrome de maldigestion. L'utilité de la vitamine B12 orale a été mise en évidence également dans la maladie de Biermer avec des doses de 1000 µg/jour.

CONCLUSION

Actuellement, les études récentes portant sur les carences en vitamine B12, s'appuient sur plusieurs données à savoir le développement, la standardisation et l'automatisation des techniques de dosage de cette vitamine, des définitions plus précises de cette carence, en intégrant la mise en évidence de nouvelles causes et la description d'une nouvelle entité : le "syndrome de maldigestion de la vitamine B12 alimentaire". Ces études laissent entrevoir aussi, l'efficacité d'un nouveau mode d'administration de la vitamine B12, en particulier la voie orale.

Notre étude permet d'entrevoir, déjà, que le diagnostic étiologique de la carence en vitamine B12 n'est pas aisé, et qu'il nécessite une exploration assez exhaustive. En fait, on a tendance à classer les carences en B12 « anémie de Biermer », et le FCS reste sous estimé. Une étude plus large permettrait un diagnostic étiologique plus précoce, plus précis et une meilleure connaissance des autres étiologies, notamment le FCM, la possibilité d'assurer un traitement oral par la vitamine B12.

Références

1. Pautas E, Chérin P, DeJager C, Godeau P. carence en vitamine B12 chez le sujet âgé. Presse Med 1999; 28:1767-70.
2. Andrés E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltbach G, Schlienger JL. Carences en vitamine B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement. Rev Med Interne 2005; 26:938-46.
3. Andrés E, Loukili NH, Noel E et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CAMJ 2004; 171:251-60.
4. Andrés E, Perrin AE, Kraemer JP et al. Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. À propos de 20 observations. Rev Med Interne 2000; 21:946-54.
5. Andres E, Noel E, Schlienger JL. Carences en vitamine B12 chez l'adulte: de l'étude du métabolisme à la clinique. Cah Nutr Diet 2003; 38:323-8.
6. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. Semin Hematol 1999; 36:35-46.
7. Snow CF. Laboratory Diagnosis of Vitamin B12 and Folate Deficiency.

- Arch Intern Med 1999; 159:1289-98.
8. Cattan D. Anémies d'origine digestive. *Encycl Méd Chir Hépatogastroentérol* 2005; 2:124-49.
 9. Watine J, Berteau P et Hacin J. Diagnostiquer ou exclure une carence en vitamine B12. *Ann Biol Clin* 2002; 60:238-40.
 10. Henoun Loukili N, Andrés E. Vitamine B12 chez l'adulte: du métabolisme aux carences. *Ann Endocrinol* 2003; 64:376-82.
 11. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate and homocysteine. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003:62-81.
 12. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency- an update. *Hematologica* 2006; 91:1506-12.
 13. Zittoun J. Métabolisme des folates et des cobalamines. Méthodes d'exploration. *Immunoanal Biol Spec* 1992; 32:9-15.
 14. Braham N, Ltaief A, Ghorbel H et al. Étude de concordance entre les taux sériques de la vitamine B12 et les signes clinicobiologiques d'une carence. *Ann Biol Clin* 2003; 61:615-16.
 15. Thauvin-Robinet C, Roze E. Troubles du métabolisme des cobalamines chez l'adulte. *Rev Neurol* 2007; 163:911-18.
 16. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood* 2007; 21:113-30.
 17. Gabsi-Gherairi S, Gouider-Khouja N. Anémie de Biermer avec un taux normal de la vitamine B12. Importance du dosage de l'homocystéine. *Rev Neurol* 2007; 163:125.
 18. Andrés 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; 28:50-6.
 19. Carmel R. Current Concepts in Cobalamin Deficiency. *Ann Rev Med* 2000; 51:357-75.
 20. Andrés E, Perrin AE, Demengeat 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 Intern Med* 2003; 14:221-6.
 21. LeGal G, Delluc A. Faut-il encore se préoccuper de l'homocystéinémie des patients atteints de maladie veineuse thromboembolique? *Rev Med Interne* 2007; 28:517-9.
 22. Carmel R. Malabsorption of food cobalamin. *Baillière's Clin Haematol* 1995; 8:639-55.
 23. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determination for diagnosing cobalamin and folate deficiency. *Am J Med* 1994; 96:239-46.
 24. Loukili NH, Noel E, Blaison G et al. Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations. *Rev Med Interne* 2004; 25:556-61.
 25. Andres E, Serraj K, Vogel T, Ciobanu E, Mecili M, Kaltenbach G. Une nouvelle cause de carence en vitamine B12 chez l'adulte : le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires. *Med Therap* 2008; 14:156-61.
 26. Andres E, Federici L, Kaltenbach G, Maloisel F. Carence en vitamine B12 : données d'intérêt pour l'hématologue. *Hématologie* 2007; 13:186-92.
 27. Andrés E, Vidal-Alaball J, Federici L, Loukili N, Zimmer J et Kaltenbach G. Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. *Eur J Intern Med*, 2007; 18:456-62.
 28. Maktouf C, Bchir F, Louzir H et al. Le spectre clinique des déficits en cobalamines en Tunisie. *Ann Biol Clin* 2007; 65:135-42.
 29. Zittoun J. Maladie de Biermer. *Rev Prat* 2001; 51:1542-6.
 30. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med* 1996; 156:1097-100.
 31. BenAmor R. Maladie de Biermer. À propos de 55 cas. Faculté de Médecine de Tunis, 2002.
 32. Andrés E, Noel E, Kaltenbach G et al. Carences en vitamine B12 avec test de Schilling normal ou syndrome de non- dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses chez le sujet âgé. Étude de 60 patients. *Rev Med Interne* 2003; 24:218-23.
 33. Andrés E, Affenberger S, Vinzio S et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med* 2005; 118:1154-59.
 34. Serraj K, Vogel T, Federici L et al. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires. *Presse Med* 2009; 38:55-62.
 35. Eussen S, DeGroot L, Clarke R et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency. A dose-finding trial. *Arch Intern Med* 2005; 165:1167-72.
 36. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yvasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single center prospective randomised open label study. *Clin Therapeutics*, 2003; 25:3124-34.
 37. Andres E, kaltenbach G, Noel E et al. Efficacy of short-term oral cobalamin deficiencies related to food-cobalamin malabsorption: A study of 30 patients. *Clin Lab Haematol* 2003; 25:161-6.
 38. Andres E, Kurtz JE, Perrin AE et al. Oral cyanocobalamin therapy for the treatment of patients with Food Cobalamin Malabsorption. *Am J Med* 2001; 111:126-9.
 39. Eussen S, DeGroot L, Joosten L et al. Effect of oral vitamin B12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B12 deficiency: a randomised, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:361-70.
 40. Andres E, Serraj K, Federici L, Grosu D, Blickle JF. Efficacité au long cours d'un traitement par cyanocobalamine administrée par voie orale dans le cadre des carences en vitamine B12: étude de 22 cas. *Rev Med Interne* 2007; 28:49.
 41. Troilo A, Mecili M, Ciobanu E, Boddi V, D'Elios MM, Andres E. Efficacité et tolérance de la vitamine B12 par voie orale chez 31 patients avec une maladie de Biermer ou une maldigestion des cobalamines alimentaires. *Presse Med* 2010 ; 39 :e273-e279