



HAL
open science

Vitamine B12 et douleurs orofaciales : influence et intérêt thérapeutique

Myriam Oliel Msihid

► **To cite this version:**

Myriam Oliel Msihid. Vitamine B12 et douleurs orofaciales : influence et intérêt thérapeutique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01713379

HAL Id: dumas-01713379

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01713379>

Submitted on 20 Feb 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année : 2017

Thèse N° :

N° attribué par la bibliothèque :

THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR

en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le 23 mars 17

par OLIEL MSIHID Myriam

**VITAMINE B12 ET DOULEURS OROFACIALES :
INFLUENCE ET INTERET THERAPEUTIQUE**

Directeur de thèse : Pr Boucher Yves

JURY

Monsieur le Professeur Y. BOUCHER	Président
Monsieur le Professeur V. DESCROIX	Assesseur
Monsieur le Docteur R. FELIZARDO	Assesseur
Madame le Professeur L. JORDAN	Assesseur
Monsieur le Docteur J.R NEFUSSI	Assesseur

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

Présidente de l'Université :

Mme la Professeure Christine CLERICI

Doyen de l'U.F.R. d'Odontologie :

M. le Professeur Robert GARCIA

Directrice Générale des Services :

Madame Pascale SAINT-CYR

JURY

Monsieur le Professeur Y. BOUCHER

Président

Monsieur le Professeur V. DESCROIX

Assesseur

Monsieur le Docteur R. FELIZARDO

Assesseur

Madame le Professeur L. JORDAN

Assesseur

Monsieur le Docteur J.R NEFUSSI

Assesseur

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
ABREVIATIONS.....	3
1. Introduction.....	5
2. La vitamine B12	6
2.1. Historique	6
2.2. Molécule.....	7
2.3. Apports.....	9
2.4. Absorption.....	10
2.6. Réserves, bilan.....	12
2.7. Rôle et mécanisme d'action	13
3. Variations du taux de vitamine B12	15
3.1. Carences.....	15
3.2. Dosages mettant en évidence une carence en vit B12	16
3.3. Causes des carences.....	18
3.3.1. Syndrome de malabsorption	18
3.3.2. Carences d'apports.....	20
3.4. Conséquences des carences en vit B12 sur la santé générale	22
3.4.1. Manifestations hématologiques.....	23
3.4.2. Manifestations neuropsychiatriques.....	23
3.4.3. Manifestations épithéliales	25
3.4.4. Autres	25
3.5. Elévation du taux sérique/plasmatique de vitB12	26
3.5.1. Hémopathies associées à une élévation plasmatique de VitB12	27
3.5.2. Maladies hépatiques associées à une élévation plasmatique de vitB12	28
3.5.3. Les autres causes d'hypervitaminose B12.....	29
3.5.4. Les conséquences de l'élévation en Vitamine B12	30
4. Vitamine B12 et douleurs	31
4.1. Rappels	31
4.2. Vitamine B12 et douleurs.....	34
4.2.1. Douleurs nociceptives et inflammatoires.....	34
4.2.2. Douleurs neuropathiques.....	36

5. Vitamine B12 et douleurs orofaciales	41
5.1. Revue de littérature.....	41
5.1.1. Douleurs nociceptives et inflammatoires.....	41
5.1.2. Douleurs neuropathiques.....	44
5.1.3. Stomatodynie	49
5.1.4. Les stomatites aphteuses	51
6. Discussion	57
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	59
INDEX DES ILLUSTRATIONS.....	72
INDEX DES TABLEAUX.....	73

ABREVIATIONS

AdoCbl : adénosylcobalamine

AFSSA : association française de sécurité sanitaire des aliments

AMN: amnionless

AP: anémie pernicieuse

BMS: burning mouth syndrome (stomatodynie)

CMZP : carbamazepine

CN : cyanure

CION : constriction du nerf infra-orbitaire

ConA : concanavaline A

COX : cyclooxygénase

CUBN : cubiline

DOF : douleur oro-faciale

EVA : échelle visuelle analogique

FI : facteur intrinsèque

Hb: hémoglobine

Holo-TC: holotranscobalamine

IASP: international association for the study of pain

IFN: interferon

IL: interleukine

MeCbl : méthylcobalamine

MMA : acide méthyl malonique

NRS : numerous rating scale

PAC : potentiel d'action composé

PHA : phytothémagglutinine

PWM : pokeweed

RCT : randomized controlled trials (essai contrôlé randomisé)

RDA: recommended daily allowance

SAM : S-Adénosylméthionine

SAR : stomatite aphteuse récidivante

SCM : syndrome combiné de la moelle

SNC : système nerveux central

SNDB12 : syndrome de non dissociation de la vitamine B12

SNDB12PP : syndrome de non dissociation de la vitamine B12 et de ses protéines porteuses

STZ : streptozotocin

TCb : transcobalamine

VitB12 : vitamine B12

VitB6 : vitamine B6

1. Introduction

La vitamine B12 (vitB12), également appelée *Cobalamine*, est une vitamine hydrosoluble du complexe B, apportée par l'ingestion de substances animales ou synthétisée par des micro-organismes intestinaux. Elle passe du système digestif au sang où elle servira de cofacteur à deux enzymes essentielles, la Méthionine synthase et la Méthylmalonyl-coenzyme A mutase. Outre son rôle dans la formation des cellules sanguines et du métabolisme cellulaire, cette vitamine joue un rôle essentiel dans le fonctionnement du cerveau et du système nerveux. Elle permet, par exemple, la synthèse de neuromédiateurs ainsi que la réparation des neurones et de la gaine de myéline.

La vitB12 est essentielle au maintien de l'intégrité de l'organisme. Les carences en vitamine B12, causées par des défauts nutritionnels, d'absorption ou de transport, sont associées à de nombreuses pathologies telles que l'anémie pernicieuse, les troubles neurologiques, les glossites. A l'inverse, une dose élevée en vitB12 peut être un des critères diagnostic de graves maladies telles que les leucémies, les carcinomes hépatocellulaires, les hépatites.

La douleur est une des fonctions du système nerveux, et à ce titre, susceptible d'être influencée par le métabolisme de la vitB12. L'objectif de cette thèse est d'exposer l'influence de la vit B12 sur la douleur et plus spécifiquement sur la douleur orofaciale, et d'évaluer son intérêt thérapeutique en termes de prévention et de soins.

La première partie de cette thèse vise à rappeler le fonctionnement de la VitB12 et son processus d'absorption. Ces données permettront de mieux comprendre les effets des carences et des excès en VitB12 sur l'organisme.

Dans une deuxième partie, nous analyserons la littérature traitant de l'utilisation de la vitB12 en thérapeutique de la douleur.

2. La vitamine B12

Les vitamines sont des composés organiques sans valeur énergétique propre, qui ne peuvent être synthétisées par l'organisme, et requises en quantités minimales. Elles sont essentielles à la vie.

2.1. Historique

Le terme *vitamine* désigne généralement des composants organiques issus des aliments naturels, différents des glucides, lipides et protéines. La paternité de leur découverte est attribuée au biochimiste polonais Casimir Funk qui, en 1911, travaillait sur l'isolation d'un facteur anti bériberi identifié plus tard comme la vitamine B12. L'histoire de la vitamine B12 est liée à celle de l'anémie pernicieuse (AP). La littérature médicale du XIX^{ème} siècle est caractérisée par des cas étranges et mortels d'anémie d'origine inconnue, se manifestant par des symptômes polymorphes : asthénie, glossite, diarrhée, douleurs abdominales, et atteinte du système nerveux. En 1832, Combe baptisait cette maladie « anémie pernicieuse » car elle semblait plus nocive que les autres anémies ; en outre, elle ne répondait pas au traitement habituel (Cole. 1924). Quelques années plus tard, ce type d'anémie était étudié et décrit dans la littérature médicale par un médecin britannique (1849) exerçant à Londres, d'où son appellation ultérieure de « maladie de Thomas Addison » ou « anémie pernicieuse d'Addison » (Cole. 1924).

En 1872, Anton Biermer, médecin suisse, décrivit également cette affection dénommée « maladie d'Addison-Biermer » ou « anémie pernicieuse progressive », en raison de son caractère insidieux et incurable. Les troubles neurologiques dus à la carence en vitamine B12 avaient été initialement considérés comme liés à l'anémie d'où la dénomination de « syndrome neuroanémique ». Osler et Gardner, en 1877, caractérisèrent plus précisément les signes neurologiques de l'anémie pernicieuse (Cole. 1924 ; Esperanca. 2011). Un peu plus tard, au 20^{ème} siècle, trois scientifiques, Whipple, Minot et Murphy, observèrent une amélioration des manifestations de l'anémie pernicieuse suite à une alimentation à base de foie cru (1925). Ils émirent alors l'hypothèse que le foie contenait un facteur curatif. Ce facteur inconnu, nommé « facteur antipernicieux », leur valut le prix Nobel de médecine en 1934. Castel montra par la suite que l'anémie pernicieuse pouvait être contrôlée par une alimentation à base de muscle de veau incubé dans le suc gastrique normal, bien que ni le muscle de veau ni le suc gastrique seuls ne soient suffisants pour contrôler l'anémie. Ce constat amena à postuler l'existence d'un facteur extrinsèque, présent dans les aliments et d'un facteur intrinsèque, existant dans le suc

gastrique normal, dont l'association pouvait promouvoir la régénération des globules rouges (*Esperanca. 2011*).

L'identification de la vitamine B12 fut réalisée en 1948 par différents chercheurs indépendants. Rickes et Folkers (Etats-Unis), Smith et Parker (Grande Bretagne) réussirent à isoler à partir de concentrés de foie, un pigment rouge cristallin baptisé *vitamine B12*.

West et Reisner rapportèrent un an plus tard le premier traitement utilisant de la vitamine B12. A partir de 1940, les manifestations neurologiques de la maladie de Biermer étaient considérées comme identifiables et symptomatiques. Cette atteinte neurologique fut attribuée par White et ses collaborateurs, à l'intervention de la vitamine B12 dans la réaction d'isomérisation de l'acide méthyle-malonique en acide succinique.

En 1955, Hodgkin (Oxford) découvrit la structure tridimensionnelle de la vitamine B12, ce qui lui valut le Prix Nobel (1964). La même année, le groupe de Woodward (Harvard) synthétisait la vitamine B12 en utilisant une procédure complexe et coûteuse. Plus tard, il fut constaté que des concentrés de vitamine B12 hautement actifs pourraient être produits par cultures de certaines bactéries et champignons.

En 1965, les médecins Herbert et Sullivan montraient que les doses thérapeutiques efficaces de vitamine B12 étaient de l'ordre de 0,1 microgramme. En 1980, les besoins journaliers (RDA : Recommended Daily Allowance) en vitamine B12 ont été calculés et établis officiellement à : 2,5 - 3,0 microgrammes pour les adultes et 4,0 microgrammes pour les femmes enceintes et allaitantes (*Esperanca. 2011*).

2.2. Molécule

La vitamine B12, également connue sous le nom de cobalamine, est une vitamine hydrosoluble présente dans pratiquement toutes les cellules humaines. Sa molécule est considérée comme la plus grosse et la plus complexe de toutes les vitamines B (environ 1335kD) (*Watanabe. 2007 ; Kozyraki et Cases. 2013*). L'expression « vitamine B12 » fait référence à un groupe de composés organiques appelés « Corrinoïdes » liés à la présence d'un noyau de corrine. Sa structure de base comprend quatre parties dont les trois premières sont communes à toutes les cobalamines :

- un noyau tétrapyrrolique ;
- un noyau de corrine au centre duquel se trouve un atome de cobalt qui possède deux valences libres ;

- un nucléotide relié à l'atome de cobalt et dont la base est spécifique de la vitamine B12 ;
- une partie variable reliée à l'atome de cobalt et définissant la cobalamine qui lui confère ses différentes formes et appellations :

- la Cyanocobalamine (groupement CN (cyanure) se liant – permettant une utilisation thérapeutique) ;
- la Méthylcobalamine ;
- la 5'deoxy-adenosylcobalamine (ou Adénosylcobalamine) ;
- l'Hydroxycobalamine (forme inactive présente dans le cytoplasme).

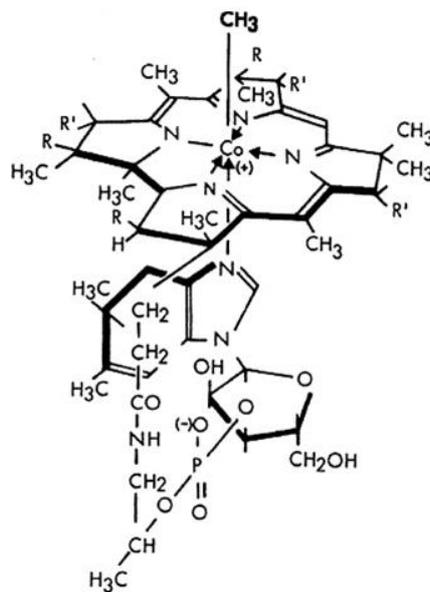


Figure 1 : Structure de la cobalamine (Kozyraki et Cases. 2013)

Les seules formes biologiquement actives sont la 5'deoxy-adenosylcobalamine 10-25 % (mitochondries) et la méthylcobalamine 75-90 % (cytoplasme), qui vont agir comme cofacteurs.

La cyanocobalamine est une forme synthétique inactive se trouvant exclusivement dans les compléments alimentaires. Une fois absorbée dans l'intestin, elle se transforme partiellement en forme active (Gruber et al. 2011 ; Kozyraki et Cases. 2013). Il en est de même pour la forme hydroxy qui, une fois absorbée, se convertit en méthyl ou adénosyl.

Néanmoins la méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine agissent comme cofacteur indispensable pour deux enzymes nécessaires au bon développement de l'organisme :

- la Méthionine synthase ;
- la Méthylmalonyl-CoA mutase.

La méthionine synthase participe à différentes réactions aux côtés de la méthylcobalamine agissant comme cofacteur.

Elle est impliquée notamment dans la synthèse des purines et pyrimidines (bases nucléiques de l'ADN et ARN). En effet, la méthyl cobalamine et le méthyl tétra hydrofolate (acide folique) permettent, grâce à leur groupe méthyl, de convertir l'homocystéine en méthionine (*Hunt et al. 2014*). Un taux anormal d'homocystéine est vasculotoxique et neurotoxique (*McCaddon. 2013 ; Russo et al. 2008 ; Sachdev. 2004*). Ainsi, grâce à cette réaction, la méthionine synthase prévient l'accumulation d'homocystéine dans les tissus et le sérum, et limite de ce fait les risques vasculaires, certaines anomalies neurologiques telles que la dépression, et certains troubles atrophiques cérébraux. Une carence en folate et vitamine B12 peut être en outre à l'origine d'une anémie mégaloblastique.

L'adénosyl cobalamine agit quant à elle comme cofacteur de l'adénosyl malonyl CoA mutase. Elle convertit le Méthylmalonyl-CoA en Succinyl CoA qui est un intermédiaire du cycle de Krebs - autorisant l'action de la vitamine B12 dans la respiration cellulaire.

De plus, elle participe également à de nombreuses autres réactions dont le catabolisme des acides gras et du cholestérol (*Solomon. 2006*).

Pour pouvoir agir, la vitamine B12 doit être ingérée et atteindre le système circulatoire.

2.3. Apports

La production de vitB12 se fait dans le système gastro-intestinal de certains animaux, par des micro-organismes. Aucun mammifère n'en produit directement et elle est absente des végétaux. Son apport vient exclusivement d'aliments d'origine animale où sa concentration est importante : le foie, la viande de bœuf, d'agneau, de poulet, les œufs ou encore les produits laitiers (*O'Leary et Sammam. 2010*). Les besoins journaliers sont estimés entre 2 et 5 µg par l'AFSSA (l'Association Française de Sécurité Sanitaire des Aliments).

La biodisponibilité de la vitamine B12 dépend du type et de la qualité des aliments consommés (le foie apporte plus que les œufs par exemple), mais aussi de la capacité d'absorption du système gastro-intestinal du sujet. Celle-ci comprend différentes étapes qui impliquent l'intestin, le pancréas et l'intestin grêle, tout en étant médiée par le facteur intrinsèque et l'Haptocorrine qui porteront chacun une molécule de vitB12. Un dysfonctionnement de ces différentes étapes entraînera une inévitable déficience en vitB12.

2.4. Absorption

➤ *Transport de l'estomac à l'iléon*

Le microbiote intestinal joue un rôle central dans la digestion des aliments et la récupération d'énergie. Après l'ingestion d'un aliment, sa digestion débute dans le tractus intestinal supérieur. L'estomac sécrète de l'acide gastrique (HCL) et des pepsines qui contribuent à séparer la vitB12 du substrat alimentaire, permettant sa liaison à une glycoprotéine présente dans la salive et les fluides gastriques, l'Haptocorrine (ou protéine R salivaire). Le complexe « B12-haptocorrine » ainsi formé atteint l'intestin grêle.

Dans le duodénum, l'Haptocorrine sera dégradée par une protéase pancréatique, ce qui lui permettra ensuite de se lier au facteur intrinsèque (FI) (*Greibe et al. 2012*).

Le facteur intrinsèque est une protéine glycosylée / sialylée d'environ 60 kDa, spécifiquement sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac. Sa séquence en acide aminés et sa glycosylation lui permettent d'être résistant à la protéolyse. Cela donne lieu au transport de la vitB12 dans la partie terminale de l'iléon qui est le site d'absorption des cobalamines. Le facteur intrinsèque a une architecture constituée en deux domaines. Ils s'assembleront à la vitB12 –favorisant ainsi l'interaction du complexe « FI -vitB12 » aux récepteurs Cubiline (CUBN) et Amnionless (AMN) (protéines membranaires exprimées au pôle apical des entérocytes) avant le passage dans la circulation sanguine (*Kozyraki et Cases. 2012 ; Fedosov et al. 2005*).

Ainsi assemblé, le complexe « FI-B12 » atteint la paroi distale de l'iléon pour être absorbé par les entérocytes de la muqueuse intestinale.

➤ *Absorption dans les entérocytes*

Les entérocytes sont les cellules les plus internes de l'intestin grêle, dédiées à l'absorption. Elles forment un épithélium qui ne possède qu'une couche de cellules. Leur principale fonction est de permettre le transit sélectif des nutriments de la lumière vers le sang. Les cobalamines arrivent au niveau de la membrane apicale des entérocytes (bordure en brosse) sous forme de complexe avec le facteur intrinsèque. Celui-ci se lie alors à des récepteurs spécifiques, CUBN et AMN qui favoriseront le passage du complexe dans le cytoplasme des entérocytes par diffusion passive, en présence de calcium. L'absorption de la vitB12 dépendra entre autres, de l'affinité de liaison entre le complexe et ses récepteurs (le syndrome de Imerslund-Gräsbeck

conduisant à une carence en vitB12 est lié à une mutation de récepteurs CUBN) (Krzemien *et al.* 2015).

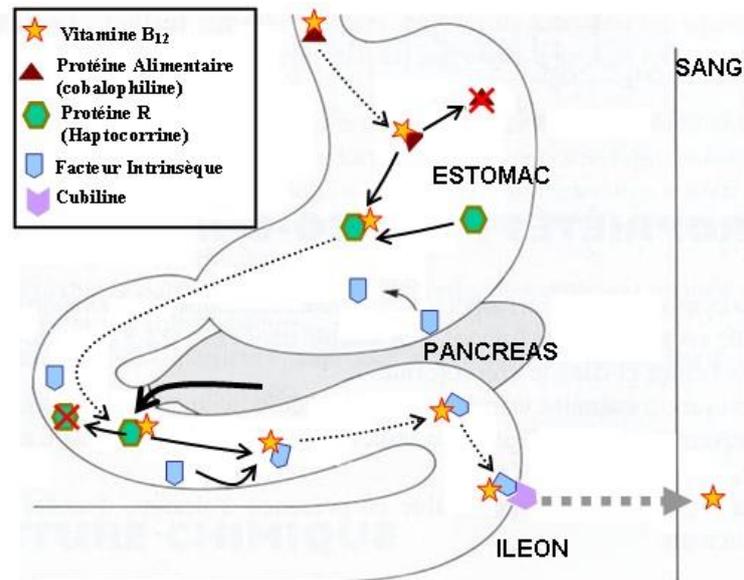


Figure 2 : Le métabolisme de la vitamine B12 (Kozyraki et Cases 2012).

Dans les endosomes, le complexe « B12-FI » se sépare de CUBN et AMN pour atteindre les lysosomes à l'intérieur desquels le facteur intrinsèque est dégradé.

Au sein des lysosomes, la vitB12 se lie aux transcobalamines. En y associant la vitB12, ce complexe peut agir comme cofacteur et être biologiquement actif dans la circulation sanguine. Le passage de la vitB12 vers le cytoplasme des entérocytes se fait en traversant la membrane lysosomale, constituée de protéines transmembranaires comme la LMBD1. Une mutation du gène codant LMBD1 entraîne une indisponibilité de vitB12 due à une accumulation lysosomale, empêchant sa conversion en cofacteurs de méthionine synthase et méthyl malonyl-CoA mutase. Cela peut conduire à l'anémie mégalo-blastique, un retard de développement, hypotonie et d'autres symptômes cliniques pouvant apparaître dès la naissance. Néanmoins, il n'est pas prouvé que LMBD1 se lie spécifiquement à la vitB12.

Au final, la vitB12 sort des entérocytes par exocytose.

➤ *Transport*

Une fois sortie des entérocytes, la vitB12 associée aux transcobalamines (glycoprotéines synthétisées dans les entérocytes) passe dans la circulation portale. Seulement 5 à 20 % des

cobalamines plasmatiques sont transportées par les transcobalamines II ; elles sont aussi appelées Holo transcobalamines (*Hunt et al. 2014 ; Ermens et al. 2003*). Les transcobalamines I et III transportent quant à elles la vitB12 vers le foie pour stockage. Sécrétée par la bile, elle est réabsorbée dans la circulation entéro-hépatique, par l'intermédiaire des récepteurs Cubiline et mégaline, requérant ainsi la présence du FI (*Kozyraki et Gofflot. 2007*). Le but étant d'augmenter son stockage par le foie. Autrement dit, l'apport quotidien de 4 µg par jour est facilement atteint avec une alimentation équilibrée (5 à 30 µg/j), associée à celui des réserves hépatiques (supérieures à 1-5 µg/j).

C'est par ce processus de stockage / réabsorption qu'un individu en bonne santé maintient un statut vitaminique normal, même en cas de légère carence. La vitB12 non absorbée est excrétée dans les matières fécales, ce qui correspond à environ 0,1 % de la quantité totale. En cas de consommation excessive de vitB12, celle-ci sera excrétée dans les urines.

En revanche, une déficience en FI entraînera une carence plus importante en vitB12 à cause d'une incapacité d'absorption (anémie pernicieuse).

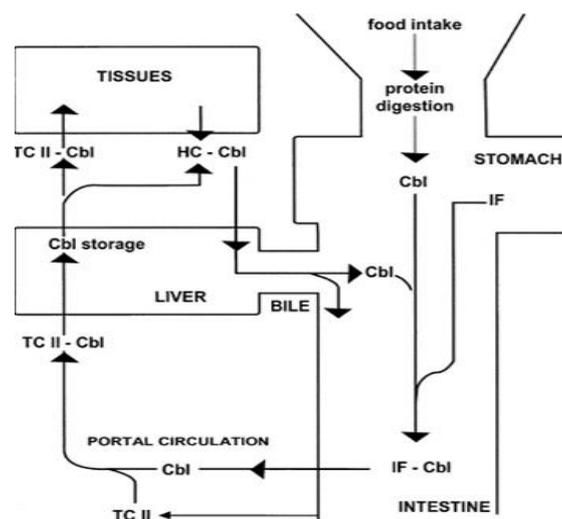


Figure 3 : Schéma des voies de stockage et réabsorption des cobalamines (Ermens et al. 2003).

2.6. Réserves, bilan.

Les réserves de vitamine B12 sont essentiellement hépatiques. Le foie contient environ 3 à 5 mg de cobalamines. Physiologiquement, les besoins en vitB12 sont largement assurés par les

apports quotidiens de l'ordre de 2 à 5 µg. Cela couvre ainsi les pertes très faibles et les réserves totales (2 à 4 µg), conséquentes. Les besoins sont augmentés lors de la grossesse et de la croissance. En pathologie, toutes les situations d'érythropoïèse accélérées (hémolyse, hémorragie...) entraîneront également une consommation conséquente de vitB12. Dans tous les cas, compte-tenu des réserves importantes (2 à 4 ans), une carence en vitamine B12 n'aura de retentissement *a posteriori* sur l'hématopoïèse que plusieurs mois ou années après son début. Des besoins augmentés de façon temporaire ne nécessitent donc pas de supplémentation systématique comme pour la grossesse. En cas de carence chronique, les premiers signes se manifesteront tardivement.

2.7. Rôle et mécanisme d'action

La vitamine B12 joue donc un rôle métabolique grâce à ses formes actives Methylcobalamine (MeCbl) et Adénosylcobalamine (AdoCbl), en agissant comme cofacteurs dans divers réactions enzymatiques essentielles.

L'AdoCbl intervient généralement en tant que donneur ou accepteur d'hydrogène, notamment dans la réaction intra-mitochondriale. Elle transforme le Méthylmalonyl-CoA en Succinyl-CoA qui est un métabolite du cycle de Krebs. Il y a donc une participation de la vitamine B12 à la respiration cellulaire qui joue donc un rôle dans la production d'énergie métabolique utile au développement des cellules.

En situation de carence en AdoCbl, la Méthylmalonyl-CoA circulante augmente et est excrétée dans les urines sous forme d'acide méthyl-malonique.

La Methylcobalamine est le coenzyme permettant les deux réactions combinées suivantes :

- Méthylation intra cytoplasmique de l'homocystéine en méthionine, puis en S-adénosylméthionine (SAM) ;
- Facteur Co enzymatique de la Méthyl-tétrahydrofolate (acide folique) en tétrahydrofolate. Le tétrahydrofolate pourra être utilisé dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

La vitB12 agit donc dans la synthèse des acides nucléiques, et dans la division cellulaire, mais elle est aussi liée dans les réactions où intervient l'acide folique.

En cas de carence en vitB12, les perturbations de la phase S du cycle cellulaire se traduisent immédiatement par une augmentation du volume des cellules épithéliales et hématopoïétiques et par une diminution du nombre de mitoses. Plus le volume cellulaire s'accroît, plus se développe une atrophie des épithéliums et une érythropoïèse de type mégaloblastique, responsable d'anémies.

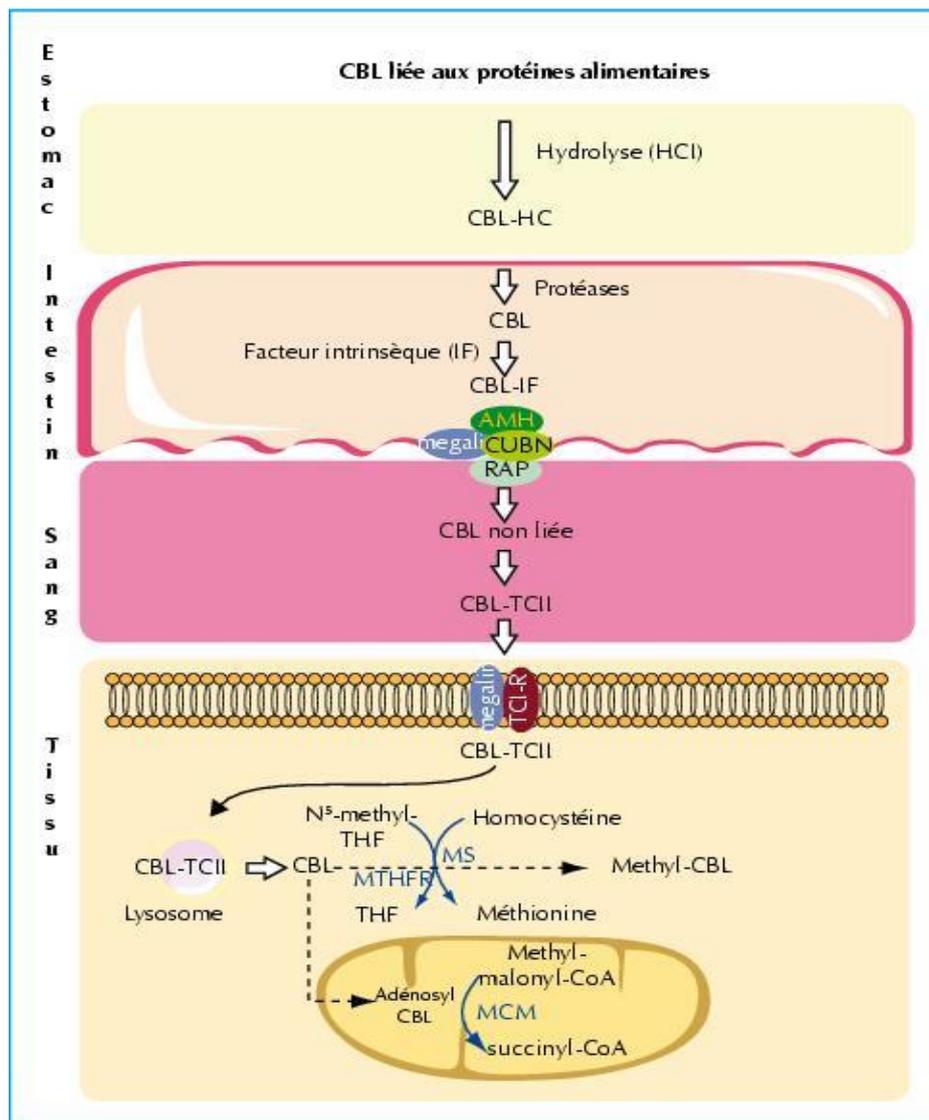


Figure 4 : Principales étapes du métabolisme de la vitB12 (Serraj, 2006)

3. Variations du taux de vitamine B12

3.1. Carences

La carence en vitamine B12 est une situation fréquente et potentiellement grave. Elle est souvent sous diagnostiquée en raison d'une installation insidieuse, de manifestations polymorphes et frustrées. Ces manifestations sont liées essentiellement à l'atteinte des muqueuses digestives, de la moelle osseuse et du système nerveux, ce qui explique les anomalies hématologiques, les troubles digestifs et neurologiques habituellement rencontrés.

Au niveau épidémiologique, la vraie prévalence des carences en vitamine B12 dans la population générale est inconnue. Les besoins quotidiens en cobalamine sont estimés à environ 4 microgrammes et sont largement couverts par un régime alimentaire équilibré (3-30 µg /j), mais aussi par les réserves essentiellement hépatiques supérieures à 3mg/j.

Cependant, une carence en vitB12 peut se manifester spécifiquement dans différents groupes de sujets suite à des périodes de changements hormonaux, liées aux phases de croissance chez les enfants et adolescents, ou les femmes prégnantes. De même, certains groupes sont concernés par leur réduction de consommation alimentaire : ainsi, les personnes âgées et les végétariens/végétaliens. Ces groupes sont considérés potentiellement carencés en vitamine B12 (*Herrmann et al. 2003*).

D'après Andres et al (2004), la prévalence en cobalamine dans la population générale des pays industrialisés est de 20 %. Des études centrées sur les personnes âgées malades ou en institution rapportent une prévalence de 30 à 40 %. Ces chiffres sont cependant discutables, compte tenu des définitions de carence en vitB12 retenues par les auteurs (*Andres et al. 2004 ; Van Asselt et al. 2000*).

La prévalence des carences en vitB12 aux USA, et Royaume-Uni est estimée à 6 % chez les personnes de moins de 60 ans, et de 20 % chez celles de plus de 60 ans. En Amérique latine, 40 % d'enfants et d'adultes ont des carences. Au Royaume Uni, 11% des végétariens (« vegans ») et 62 % en Ethiopie, chez les femmes enceintes végétariennes, seraient carencés (*Hunt et al. 2014*).

3.2. Dosages mettant en évidence une carence en vit B12

La mise en évidence d'une hypovitaminose B12 représente un défi diagnostique et thérapeutique car il n'existe actuellement pas de référence standard d'un déficit en vitB12. Cet état de fait s'explique par les inconvénients des tests à disposition.

➤ *Taux sérique de vitB12*

La mesure du niveau en vitB12 repose traditionnellement sur le dosage de la concentration en cobalamines sérique. Cette méthode implique aussi la mesure d'holohaptocorrine et holo-Trancobalamine (holo-TC) sérique pouvant relever une réelle carence. L'holo-TC est la forme métabolique active de la vitB12, car elle est la seule qui présente des récepteurs spécifiques à la surface de toutes les cellules (*Carmel. 2002 ; Herrmann. 2003*). Son dosage est plus précis que celui de la concentration plasmatique de vitB12. En contrepartie, l'Haptocorrine est considérée comme inerte du fait de l'absence de récepteurs spécifiques à la surface des cellules (aussi connue sous le terme transcobalamines I). La concentration en Holo-TC peut être modulée par l'influence de plusieurs facteurs qui incluent la quantité de cobalamine absorbée, le taux d'absorption hépatique et rénale de holo-TC, la production et la libération par l'iléon ainsi que d'autres facteurs (*Hunt et al. 2014 ; Herrmann et al. 2003*).

Un taux de vitB12 inférieur à 200 pg/mL, associé à des signes cliniques, permettrait de diagnostiquer 97 % des patients présentant une carence. Ce test est disponible à faible coût et utilise une méthode automatisée de chimioluminescence immunitaire compétitive (*Hunt et al. 2014*). Un test complémentaire de l'acide méthyl malonique (MMA) est recommandé si les taux en holo-TC se situent dans la tranche intermédiaire.

Le dosage des folates (vitamine B9) est souvent associé à celui de la vitamine B12 ; il trouve son intérêt dans le diagnostic différentiel des anémies mégaloblastiques et s'effectue dans le sérum mais aussi au niveau des érythrocytes. Lors de carences en vitB12, le taux de folates sériques est normal mais peut être élevé en raison du piège de méthyl folates. Au contraire, le taux de folates érythrocytaire est diminué en raison d'un défaut de synthèse des polyglutamates. La carence en acide folique s'affirme si le taux sérique est inférieur à 4µg/ml.

Lors d'une suspicion de carence en vitB12, on mesure le taux de vitB12 et de folates. En cas de taux bas, un traitement avec de l'acide folique est appliquée avant de doser à nouveau le taux sérique de B12.

Ainsi plusieurs configurations sont possibles :

- taux vitB12 sérique < 100 pg /ml : déficience en vitB12 confirmée ;
- taux vitB12 sérique > 400pg /ml, pas de carence en vitB12 ;
- taux de vitB12 compris entre 100 et 400 pg / ml ; dans ce cas-là il faudra évaluer les taux de MMA et d'homocystéine (*Oh et Brown. 2003*).

➤ **Dosage d'Homocystéine**

Une large étude effectuée sur 406 patients présentant une carence en vitB12 a révélé que 98,4 % des patients présentaient des taux élevés d'acide méthyl malonique, et 95,9 % des taux élevés d'Homocystéine sériques. Sur les 406 sujets, seul un taux était normal (*Oh et Brown. 2003 ; Savage et al. 1994*).

Une autre étude portant sur des patients atteints d'anémie pernicieuse, n'ayant pas reçu d'injection depuis plusieurs mois, a mis en évidence une modification des taux de MMA et d'Homocystéine avant même une visibilité lors du dosage de la concentration sérique de vitB12, et avant une modification de l'hématocrite et donc de manifestations hématologiques (*Oh et Brown. 2003*). Le dosage de ces deux métabolites semble donc utile au diagnostic des carences. Devant une histoire clinique et des anomalies biologiques évocatrices, l'élévation de l'homocystéine peut refléter le déficit vitaminiq ue au stade de carence fonctionnelle. Autrement dit le taux d'homocystéine permettra d'affirmer la carence en vitB12, alors que le taux sérique de cette dernière est encore normal.

En fonction des conditions physiologiques et environnementales, ces marqueurs biologiques peuvent être confondus. La concentration en homocystéine est forte en cas d'insuffisance rénale, d'hypothyroïdie, ou en cas d'insuffisance en B9 ou B6 ; un taux élevé d'homocystéine devra donc être interprété avec précautions (*Hunt et al. 2014*).

➤ **Dosage de l'acide méthyl malonique (MMA)**

Le dosage de l'acide méthyl malonique peut se révéler le plus représentatif d'une insuffisance en vitB12. En effet, la conversion de MMA en Succinyl-CoA se fait avec la participation des cobalamines comme cofacteur. Une accumulation de MMA est un indicateur d'une carence en B12. Le MMA est mesuré par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse (coût élevé) (*Hunt et al. 2014 ; Hermann et al. 2003*).

➤ Conclusion

Les mesures de laboratoire de la vitamine B12 ne sont pas standardisées. Ainsi, dans la littérature, les valeurs de vitB12 peuvent être exprimées en pmol/l ou en ng/l. A cela se surajoute la variabilité analytique et biologique du dosage de la vitamine B12, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile.

Les définitions de la carence en vitamine B12 sont différentes en fonction des auteurs, illustrées dans le tableau 1.

Définitions
Vitamine B12 sérique à 2 reprises <200 pg /ml ou (150 pmol /L)
Vitamine B12 sérique <160 pg/ml
Vitamine B12 sérique < 200 pg / ml + homocystéine totale sérique >13µmol /L où Acide méthyl malonique > 0,4 µmol /l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folates ou B6
Vitamine B12 sérique < 200pg/ml + signes cliniques (neurologiques et/ou anomalies hématologiques compatibles avec une carence en vitamine B12

Tableau 1 : Définitions de la carence en vitamine B12 (Andres et al. 2004)

3.3. Causes des carences

Une fois la carence confirmée, il faudra déterminer son étiologie. Chez l'adulte, les étiologies des carences sont diverses. Les plus fréquentes restent la maladie de Biermer (anémie pernicieuse), le syndrome de non dissociation de la vitB12 des protéines porteuses - plus rarement les carences d'apport et de malabsorption.

3.3.1. Syndrome de malabsorption

La malabsorption de la vitB12 peut être due à une insuffisance d'absorption gastrique, intestinale ou une insuffisance de sécrétions pancréatiques (Hunt et al. 2014).

Au niveau gastrique chez l'adulte, les gastrectomies comme les résections chirurgicales de l'intestin grêle terminales sont des étiologies classiques mais finalement rares (inférieure à 5 %) de malabsorption en vitB12. Il en est de même pour le syndrome de Zollinger- Ellison. L'étiologie la plus fréquente est l'anémie pernicieuse ou maladie de Biermer. Elle représente 20 à 50 % des étiologies des carences en B12 chez l'adulte (*Andres et al. 2004 ; Andres et Serraj. 2012*). Elle touche le plus souvent les personnes âgées de plus de soixante ans, avec une prédilection pour le sexe féminin. Elle peut survenir aux alentours de la trentaine souvent alors en association avec d'autres affections réputées auto-immunes (l'anémie pernicieuse juvénile est exceptionnelle) (*Kozyraki. 2012*).

Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'une atrophie de la muqueuse gastrique au niveau du fundus, responsable d'un défaut de sécrétion du FI, protéine nécessaire à l'absorption de la vitamine B12 intestinale.

Sur le plan physiopathologique, au cours de la maladie de Biermer la carence en vitB12 résulte d'une atteinte auto-immune dirigée contre le FI et l'épithélium gastrique. Les anticorps anti-FI ont la propriété de bloquer la fixation de la vitB12 au FI ou de bloquer la fixation du complexe B12-FI sur les récepteurs iléaux.

La deuxième composante de la maladie est une gastrite atrophique, vraisemblablement secondaire à des lymphocytes T CD4 auto-réactifs dirigés contre la pompe ATPase H⁺-K⁺ dépendante (pompe qui libère les ions hydrogène, dans la lumière gastrique en échange du potassium) (*Andres et al. 2004*).

Cliniquement, elle est responsable du schéma clinique classique de carence en vitB12, avec des manifestations hématologiques, neurologiques et digestives, en plus des manifestations cliniques en rapport avec les maladies auto-immunes fréquemment associées à cette maladie.

D'autres causes de malabsorption sont plus rarement rencontrées (moins de 2 % dans notre pratique) qui sont principalement la maladie de Crohn, une prolifération bactérienne intestinale, les lymphomes, la tuberculose, l'amylose, la sclérodermie, la maladie de Whipple, la prise de colchicine ou de cholestyramine ; l'agammaglobulinémie, le sida et les infections à bothriocéphale (*Hunt et al. 2014 ; Oh et Brown. 2003*).

L'étiologie la plus fréquente du syndrome de malabsorption est le déficit de la fonction exocrine du pancréas suite à une pancréatite chronique (habituellement alcoolique) ou à une pancréatectomie.

3.3.2. Carences d'apports

La carence nutritionnelle est rare chez l'adulte jeune dans les pays industrialisés. Elle se limite à des populations de type végétalien, en particulier chez des sujets déjà dénutris, comme les personnes âgées ou institutionnalisées ou les personnes hospitalisées en structures psychiatriques (*Hunt et al. 2014 ; Andres et al. 2004 ; Van Asselt et al. 2000*). En France, le risque est surtout important pour les enfants, nourris au sein, de mère végétalienne. L'appréciation des apports en vitamine B12 est extrêmement difficile à réaliser à travers des enquêtes alimentaires, notamment en raison de la grande variabilité inter-investigateurs. Le diagnostic se base alors sur la recherche de stigmates en faveur de la dénutrition tels que, l'appréciation du poids, le dosage d'albuminémie et l'ionogramme sanguin. L'importante des réserves, le cycle entéro-hépatique et l'épargne rénale sont d'une importance cruciale pour palier la carence d'apport (*Hunt et al. 2014*).

a. Syndrome de non dissociation de la B 12 de ses protéines porteuses (SNDB12)

Jusqu'au début des années 1990, le profil étiologique des déficits en cobalamine était dominé chez l'adulte par la maladie de Biermer. Néanmoins, depuis une quinzaine d'années, de nouveaux concepts physiopathologiques ont été mis en évidence dans la compréhension du métabolisme de la vitamine B12. Ceci est le fruit de la description d'un nouveau cadre étiologique connu actuellement sous le nom de « syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses » (SNDB12PP), également appelée « mal digestion des cobalamines alimentaires » (*Serraj et al. 2008*).

Au niveau gastrique, la vitB12 est liée aux protéines alimentaires, aux glycoprotéines salivaires et gastriques dont la plus importante est l'haptocorrine. La vitB12 doit être dissociée de ces différentes protéines afin de se lier au FI et d'être transportée dans la circulation sanguine.

Le syndrome de NDB12PP correspond à tout état pathologique faisant suite à un défaut au niveau de cette étape de dissociation (*Serraj et al. 2008*). Il est défini par une concentration sérique de vitB12 basse (<200pg/ml), avec un apport alimentaire en cobalamine satisfaisant, 2 à 5 µg/j et un test de Shilling standard normal excluant une maladie de Biermer. Ces trois critères sont nécessaires au diagnostic du SNDB12. En effet, en présence d'un tableau clinique et/ou biologique évocateur, le diagnostic se fera en plusieurs étapes. Il faudra écarter la possibilité d'une carence d'apport, par une enquête alimentaire permettant de vérifier l'absence

d'une dénutrition, malnutrition ou malabsorption, puis tester la présence ou non d'anticorps anti FI et anti cellules pariétales afin d'exclure la maladie de Biermer. Une fois le diagnostic en faveur d'un SNDPP, on recherchera l'étiologie afin de décider du traitement. Ainsi, lorsque le syndrome survient suite à la présence de facteurs prédisposant (gastrite atrophique, infection chronique, prise d'anti-acide, de biguanides, pullulation microbienne, VIH, le syndrome de Sjögren et la sclérodermie), une substitution orale ainsi qu'un traitement étiologique sont nécessaires. En cas d'âge avancé (cause idiopathique), seule une substitution orale est de rigueur (*Serraj et al. 2008*).

b. Maladies héréditaires du métabolisme de la B 12

Elles comprennent les déficits en facteur intrinsèque (dans le cadre de formes juvéniles et familiales de la maladie de Biermer) en Cubiline comme dans le syndrome d'Imerslund-Gräsbeck (*Krzemien et al. 2015*), et en Transcobalamines. Elle peut aussi comprendre exceptionnellement des déficits en enzymes intracellulaires participant à la biosynthèse des formes actives des cobalamines : adénosyl- et méthyl cobalamine (*Andres et al. 2004*).

Ce sont des anomalies généralement de révélation néonatale. Leur recherche doit être faite en cas de déficits familiaux en vitB12 et/ou de manifestations neurologiques et hématologiques chez le nouveau-né (*Andres et al. 2004 ; Carmel. 2000*).

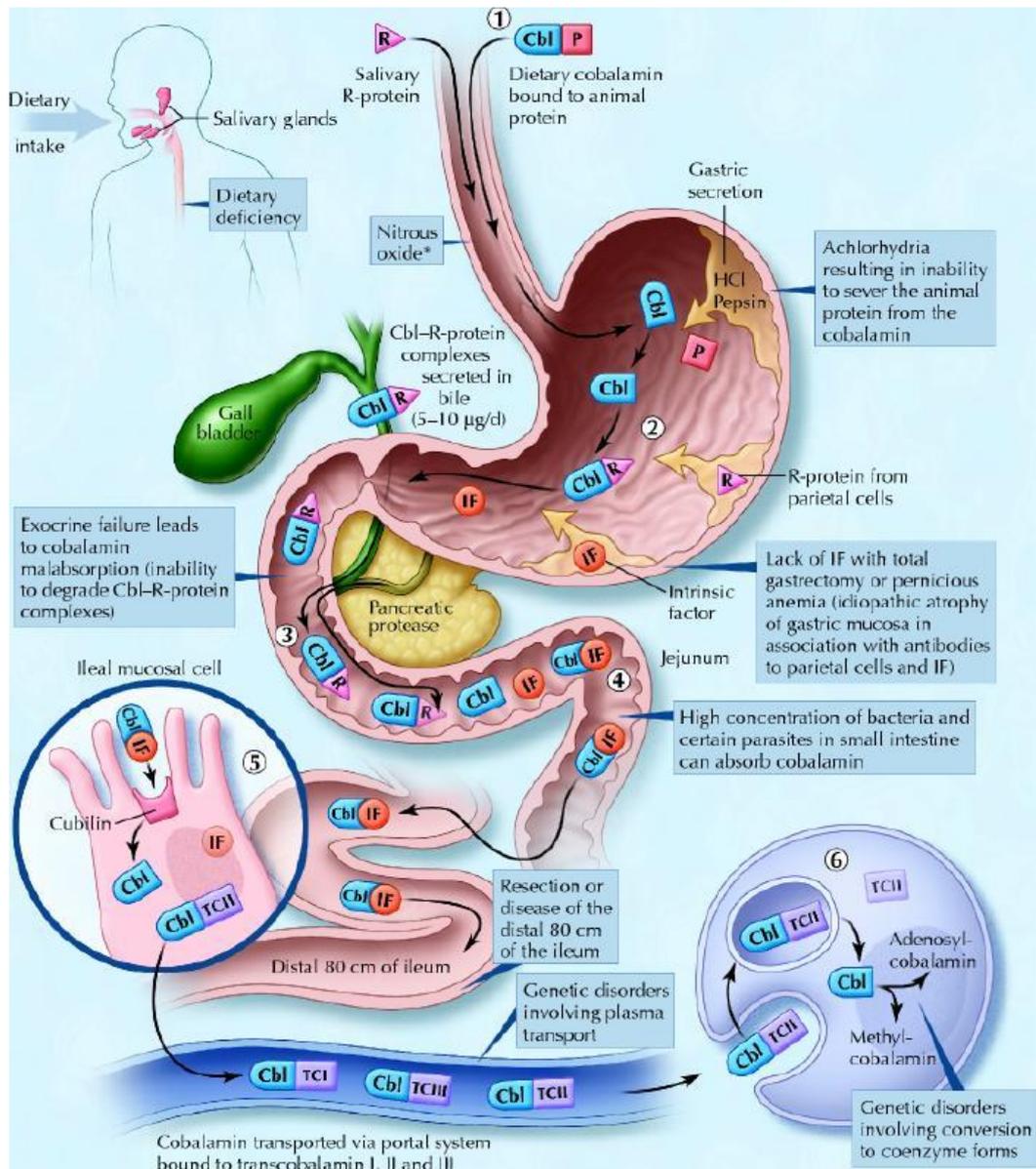


Figure 5 : Illustration des causes des carences en vitamine B12 (Andres et al. 2004)

3.4. Conséquences des carences en vit B12 sur la santé générale

Le déficit en vitB12 est à l'origine de manifestations hématologiques, neurologiques, psychiatriques et cardiovasculaires, très polymorphes et de sévérité variable rendant le diagnostic difficile. Il entraîne une altération de l'état général tel que l'asthénie, l'amaigrissement et parfois la fièvre.

3.4.1. Manifestations hématologiques

L'anémie s'installe de manière progressive et insidieuse. Elle peut aller d'une simple perturbation asymptomatique à des tableaux sévères de cytopénies profondes ou même à des situations rares pouvant simuler une hémolyse aiguë ou une hémopathie maligne.

L'anémie macrocytaire mégalo-blastique est l'anomalie la plus répandue avec la macrocytose qui est très marquée, en cas de maladie de Biermer, au cours d'une carence en cobalamines. Dans de rares occasions, certains tableaux cliniques d'atteinte hématologique peuvent mettre en jeu le pronostic vital, en cas notamment d'anémie hémolytique, ou de pancytopenie. Une fois traitées, ces anomalies disparaissent avec une restitution complète du statut hématologique (*Serraj et al. 2006 ; Andres et al. 2004*).

3.4.2. Manifestations neuropsychiatriques

Les manifestations neuropsychiatriques des carences en vitamines B12 sont polymorphes et traduisent une atteinte du cerveau, de la moelle spinale, des nerfs périphériques et parfois des nerfs crâniens ; 26 à 66 % des patients carencés développent des complications neurologiques (*Franques et Gazzola.2013 ; Maamar et al.2006*). Les plus fréquentes sont les polynévrites, le plus souvent sensitives pures, l'ataxie et le syndrome pyramidal (*Serraj et al. 2006*). Ces troubles sont multiples et polymorphes et peuvent être au premier plan en dehors de toute anomalie hématologique apparente ce qui rend le diagnostic parfois difficile à établir.

- La sclérose combinée de la moelle (SCM)

La SCM est la manifestation la plus classique mais rarement observée. Le tableau clinique associe un syndrome cordonal postérieur (déficit proprioceptif) à un syndrome pyramidal déficitaire (réflexes tendineux diffus, signes de Babinski) (*Serraj et al. 2006*). Elle est à l'origine de paresthésies bilatérales des extrémités ressenties sous forme de fourmillements, picotements, engourdissements, principalement au niveau des membres inférieurs mais pouvant remonter parfois sur la paroi abdominale, le thorax, les membres supérieurs voire des douleurs fulgurantes.

Les troubles proprioceptifs (la sensibilité profonde), sont représentés par une diminution de la sensibilité vibratoire (pallesthésie), par une perturbation du sens de position du gros orteil les yeux fermés ainsi que par des troubles de l'équilibre. Les troubles de la sensibilité superficielle se manifestent par une altération de la sensibilité tactile telle que des thermo-algies. Si ceux-ci

ne sont pas traités, l'évolution se fait vers une aggravation des symptômes avec une extension proximale (*Serraj et al. 2006*).

- ***Troubles du système nerveux périphérique***

Les polynévrites intègrent des manifestations neurologiques les plus fréquentes. Elles sont le plus souvent sensitives pures, et à l'origine d'une abolition du réflexe tendineux, avec la paresthésie comme signe principal.

L'atteinte du système nerveux autonome reste rare, mais certains cas d'incontinence urinaire ou fécale ont été observés (*Serraj et al. 2006*).

- ***Atteinte des nerfs crâniens***

Elle peut se traduire par une baisse d'acuité visuelle, ainsi qu'une modification de l'odorat et du goût (plus rares que l'atteinte optique). Ces modifications sont associées le plus souvent à d'autres manifestations neurologiques, et sont rarement révélatrice de cette carence (*Hunt et al. 2013*).

- ***Atteintes cérébrales et troubles cognitifs***

La carence en Cobalamine peut aussi se traduire par des troubles cognitifs tels que la démence et la désorientation. Une méta-analyse (*Van Dam et Van Gool. 2009*) met en évidence une corrélation entre le taux d'homocystéine et la maladie d'Alzheimer, suggérant ainsi le lien avec un faible taux de vitB12, B6, B9. En cas de diagnostic de maladie d'Alzheimer, un dosage de vitB12 est recommandé (*Refsum et Smith. 2003 ; Serraj et al. 2006 ; Wang et al. 2003*).

Des signes psychiatriques sont fréquents, tels que la psychose, les troubles obsessionnels compulsifs, hallucinations, syndrome dépressif sévère, irritabilité, troubles du sommeil (*Hunt et al. 2014*).

De manière générale, l'amélioration des symptômes et signes neuropsychiatriques est d'autant plus médiocre que l'atteinte est ancienne et avancée, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce et d'une supplémentation dans les plus brefs délais (*Abyad. 2002*).

3.4.3. Manifestations épithéliales

- Digestives

La difficulté, en ce qui concerne les signes digestifs, est de faire la distinction entre les symptômes secondaires à la carence en B12 et ceux en rapport avec la maladie digestive qui est à l'origine de cette carence (*Serraj et al. 2010 ; Andres et al. 2005*).

Il peut arriver que la carence soit associée à des troubles du transit (vomissement, diarrhée, constipation), ainsi qu'à une perte de poids relative à une malabsorption.

- Dermatologique

La carence en cobalamine entraîne également l'apparition de manifestations cutanées, telle que l'hyperpigmentation de la peau, les érythèmes noueux, les stomatites aphthoïdes, les glossites de Hunter, le vitiligo. Il a été démontré que ces manifestations cutanées sont significativement plus présentes chez les personnes à la pigmentation foncée (*Aroni et al. 2008 ; Brescoll et Daveluy. 2015*).

L'hyperpigmentation va se développer dans les zones de pressions tels que les phalanges, genoux, coudes, ainsi que dans les zones de flexion comme la paume de la main, plante des pieds et cavité buccale. De plus, on note la présence de stries au niveau des ongles.

Tout ceci disparaîtra avec un traitement de supplémentation en vitamine B12 (*Brescoll et Daveluy. 2015*).

3.4.4. Autres

- Lésions vasculaires

Nous avons vu précédemment qu'une carence en cobalamine est à l'origine d'une hyperhomocystéinémie, qui est un facteur de risque de maladies thromboemboliques (*Serraj et al. 2010 ; Wald et al. 2002*)

- Lésions gynécologiques

Une carence pourrait être à l'origine de stérilité réversible avec traitement ainsi que des avortements à répétition. De plus, d'importantes carences ont été notées chez les nouveaux

nés de mères ayant un déficit au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement (*Serraj et al. 2010 ; Frenkel et Yardley. 2000*)

	Lien certain	Lien probable
Manifestation hématologiques	Anémie mégalo-blastique Thrombopénie Leucopénie Pancytopenie Hémolyse intramédullaire	
Manifestations neuropsychiatriques	Sclérose combinée de la moelle Polynévrite-ataxie-Babinski Syndrome cérébelleux Atteinte des nerfs crâniens Troubles sphinctériens	Troubles cognitifs Dépression Troubles du sommeil
Manifestations épithéliales	Glossite de Hunter	Troubles digestifs
Manifestations vasculaires	Thrombose veineuse profonde	Athérosclérose
Autres		Hypofertilité, fausse couche

Tableau 2 : Manifestations cliniques majeures des carences en vitamine B12 (Andres et al, 2004)

3.5. Elévation du taux sérique/plasmatique de vitB12

L'élévation du taux sérique de vitB12 a été décrit comme un signe d'appel de maladies graves voire mortelles. Ces maladies sont essentiellement des Hémopathies, insuffisances rénales et des maladies hépatiques,. Le seuil, au-delà duquel une hypervitaminémie B12 est à évoquer, n'est pas clairement établi.

Trois mécanismes physiopathologiques susceptibles d'induire une hypervitaminose sont décrits :

- l'excès d'apport en vitamine B12 (essentiellement par voie parentérale) ;
- l'augmentation des TCb :
 - par excès de production de TCb/haptocorrine : syndromes myéloprolifératifs, néoplasies, hépatopathies, inflammation, etc ;
 - par défaut de clairance (insuffisance rénale, anticorps anti-TCb) ;
- relargage des stocks hépatiques : hépatopathies.

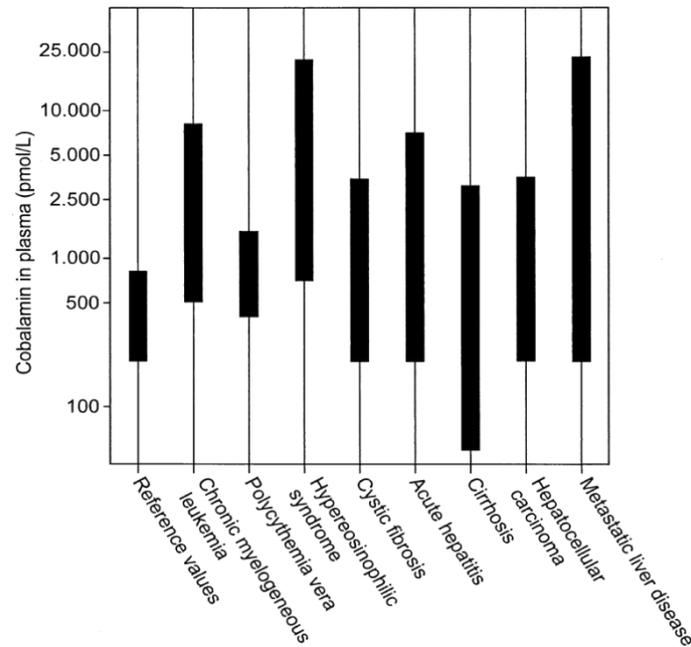


Figure 6 : Concentrations en cobalamine observées dans diverses maladies. (Ermens et al,2003)

3.5.1. Hémopathies associées à une élévation plasmatique de VitB12

La leucémie myéloïde chronique est une hémopathie maligne caractérisée par une augmentation du nombre des globules blancs. L'élévation des globules blancs provoquerait une augmentation des taux d'haptocorrine. Or, cette glycoprotéine est produite surtout par les promyélocytes, les myélocytes et les glandes exocrines. Nous avons vu que l'haptocorrine également appelée TCb-I, a pour fonction de protéger la vitB12 de la digestion par les acides gastriques lors de son passage dans l'estomac jusqu'à son arrivée dans le Duodénum. Une fois l'haptocorrine libérée, elle se lie à la vitB12. Ainsi le taux plasmatique de vitB12 augmente proportionnellement au taux de globules blancs et suit donc l'évolution de la maladie (*Gimsing et al. 1998 ; Ermens et al. 2003*). On peut donc mesurer des valeurs plasmatiques en vitB12 comprises entre 550 et

7000 pmol/L, alors que les valeurs normales sont de l'ordre de 200 à 550 pmol/L. En somme, le dosage de l'haptocorrine pourrait être utilisé comme un facteur pronostic de la Leucémie Myéloïde Chronique (*Gimsing et al. 1995*).

La Leucémie Myéloïde Aigüe, également responsable d'une élévation des globules blancs, est associée à la fois à une augmentation du taux d'haptocorrine mais également à celui de la TCb - II. Elle fixe la vitB12 absorbée, de sorte que ce complexe peut être facilement endocyté par diverses cellules utilisatrices comme les cellules de la moelle osseuse ou du foie (*Burger et al. 1975*).

Selon les études, seulement 30 % des cas présentent une augmentation significative du taux de vitB12 plasmatique (*Gimsing et al. 1995 ; Carmel. 1995 ; Rachmilewitz et al. 1971*). De plus, une étude épidémiologique rétrospective réalisé sur 19 mois (*Chiche et al. 2007*) montre qu'il n'y a pas de corrélation entre le taux de vitB12 et le nombre de pathologies associés responsables. En revanche, des taux élevés de vitB12 sont liés de façon significative à la présence d'hémopathies maligne.

La Polyglobulie essentielle (Maladie de Vasquez), est une hémopathie caractérisée par une augmentation des globules rouges. Chez les patients atteints de cette maladie, on note un taux élevé de vitB12 de 30 à 50 % selon les cas (*Carmel. 1995 ; Omer et al. 1970*). Cette augmentation est moins sérieuse que pour les cas de leucémie myéloïde chronique. Le mécanisme est le même et met en relation l'élévation du nombre de globules rouges et du taux d'haptocorrine. La forme d'haptocorrine pauvre en acide sialique est la plus augmentée. Il en résulte une augmentation de la forme insaturée de la vitB12. L'élévation plasmatique en vitB12 est un critère diagnostique mineur mais non négligeable.

3.5.2. Maladies hépatiques associées à une élévation plasmatique de vitB12

Le foie est un organe vital qui assure notamment le stockage de la vitB12 et participe à son transport.

L'hépatite aigüe est une maladie inflammatoire du foie entraînant sa dégradation. Ceci explique le défaut de stockage hépatique de la cobalamine, et son élévation plasmatique. D'une part, la destruction hépatique génère la libération de la vitB12 stockée, d'autre part elle entraîne un défaut de synthèse de la Transcobalamine-II. Ainsi, les patients souffrant d'hépatite aigüe rencontrent une augmentation du taux plasmatique de cobalamine couplée à l'haptocorrine (*Ermens et al. 2003*).

La cirrhose du foie est une maladie chronique caractérisée par la réorganisation des tissus hépatiques associée à une altération des cellules. Bien que les hépatocytes soient moins détruits que dans les cas d'hépatite aigue, on relève un taux élevé de cobalamine plasmatique et une diminution de son taux intracellulaire (*Kanazawa et Herbert. 1985*). L'augmentation plasmatique de Cobalamine couplée à L'Haptocorrine s'explique non seulement par la libération de la vitB12 stockée mais aussi par sa consommation hépatique. Il faut rappeler que tant que la Cobalamine est couplée à L'Haptocorrine, elle ne peut être couplée à la Transcobalamine. II et ne peut donc être transportée dans les cellules.

Les carcinomes hépatiques entraînent également une augmentation plasmatique du complexe Haptocorrine- Cobalamine dans au moins 50 % des cas (*Osifo et al. 1988 ; Fremont. 1991*). Ceci s'expliquerait par une faible vascularisation tumorale et un taux réduit en asialoglycoprotéine hépatocytaire.

3.5.3. Les autres causes d'hypervitaminose B12

Certaines études récentes rapportent des hypervitaminoses B12 chez certaines femmes accouchant prématurément. En comparaison de grossesses menées à leur terme, les femmes accouchant de prématurés (avec ou sans prééclampsie associée) ont un taux élevé de vitB12 et d'homocystéine (*Dhobale et al. 2012*).

Chez certains insuffisants rénaux ou patients atteints de maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Still. Cependant, la preuve d'un lien causal entre ces associations est encore en cours d'étude (*Ermens et al. 2003 ; Chiche et al. 2007*).

D'autres hypervitaminoses sont induites par des anomalies des transporteurs tels que l'augmentation de la TCb-II qui est liée à un état inflammatoire où elle se comporte comme une protéine inflammatoire. Cette situation est rare et se produit notamment dans les cas de lupus. De plus, dans certains cas, la production d'auto-anticorps dirigés contre la TCb-II, avec formation d'un complexe à clairance réduite, induit une accumulation de vitB12 plasmatique (*Carmel et al. 1977*).

Les excès d'apport en vitB12 peuvent également être l'origine des hypervitaminoses. Le traitement d'une hypovitaminose B12 (par voie parentérale) peut ainsi entraîner une hypervitaminose secondaire ; il en est de même lors d'automédication multi vitaminique. L'élévation des taux plasmatiques est relativement modeste. Prise sur plusieurs années, une

substitution multivitaminique orale de 6 µg/jour augmente les taux de B12 de 305 pmol/l à 412 pmol/l après une année et à 394 pmol/l après huit ans de traitement.

Les néoplasies solides, tel que le cancer du sein, du côlon, de l'estomac ou encore du pancréas sont également rapportés comme causes d'hypervitaminose B12.

Une association avec des maladies néoplasiques est connue. Environ 50 % des patients avec un hépatocarcinome présentent une élévation de la vitB12. Dans 30 à 40 % des cas, les métastases hépatiques s'accompagnent d'une élévation de la vitB12 (*Chiche et al. 2002*). Tandis que dans une autre étude issue d'une population de médecine interne, 80 % des néoplasies ont été découvertes à un stade non métastatique (*Chiche et al. 2007*).

3.5.4. Les conséquences de l'élévation en Vitamine B12

L'association plus ou moins forte de certaines pathologies se rapporte à une élévation plasmatique de la cobalamine. Les signes cliniques de cette hypervitaminose en vitB12 sont les mêmes que ceux traduisant une carence. Après avoir établi la présence d'une hypervitaminose B12, la recherche étiologique sera obligatoire.

4. Vitamine B12 et douleurs

4.1. Rappels

- Douleurs

L'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) définit la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion » (Merskey. 1979). Cette définition traduit une volonté d'inclure les caractères subjectifs, complexes et multidimensionnels de la douleur, en les faisant dépendre d'éléments sensoriels et affectifs.

Le modèle opérationnel actuel, bio-psychosocial, comprend deux axes. Le premier exprime les altérations somatiques sensorielles et dysfonctionnelles. Le second relève du statut psychosocial et du retentissement fonctionnel (*Dworkin et LeResche. 1991*).

- Ainsi, ce modèle a permis l'établissement d'une succession de classifications. En premier lieu, celle de l'International Headache Society (IHS) publiée en 2004, dans sa seconde édition, présente de façon détaillée une « classification et critères diagnostiques des céphalées, des névralgies, crâniennes et des douleurs faciales » (Olesen. 2004) ;
- La classification de l'IASP (Merskey & Bogduk 1994) date de 1994 ;
- Enfin l'American Academy of Orofacial Pain (AAOP) s'est employée à proposer une classification en 2005 (*Okeson*).

D'un point de vue pratique, les douleurs peuvent être classées selon :

- leur étiologie ;
- leur caractère temporel (aigu/chronique) ;
- leur mécanisme : nociceptive, inflammatoire, neuropathique, psychogène, idiopathique ;
- leur topographie : primaire/secondaire.

La nociception correspond à une fonction biologique chargée de détecter les stimulations internes (d'origine viscérale) ou externes (cutanées) qui menacent l'intégrité physique de l'individu.

Ces stimulations sont provoquées par l'activation des nocicepteurs et la mise en jeu des voies nociceptives. Les nocicepteurs sont des terminaisons libres, amyéliniques (Fibres C) ou faiblement myélinisées (Fibres A δ), de neurones sensoriels primaires. Ils sont localisés dans les tissus cutanés, musculaires striés, musculaires lisses (viscères, vaisseaux), articulaires, osseux.

On distingue trois types de nocicepteurs, les mécaniques (fibres A δ), les mécano-thermiques et les polymodaux (fibres C).

Une douleur nociceptive répond habituellement bien aux antalgiques prescrits selon la règle des trois paliers (aspirine et paracétamol – codéine – morphine et opioïdes) et suivant différents modes d'administration.

La douleur inflammatoire résulte d'une surstimulation des systèmes nociceptifs liés à la fois à une sensibilisation des nocicepteurs et à une hyper excitabilité secondaire des systèmes nociceptifs centraux, ce qui rend sa différenciation avec la douleur nociceptive difficile.

Les lésions tissulaires et l'inflammation engendrent la production d'un grand nombre de médiateurs qui, directement ou indirectement, contribuent à la sensibilisation des fibres afférentes périphériques. Les neurotransmetteurs et neuromodulateurs périphériques sont nombreux, d'où le terme de « soupe inflammatoire ». Ils sont libérés à partir des tissus lésés, des cellules sanguines (plaquettes, polynucléaires, mastocytes), des macrophages, et à partir des terminaisons des fibres afférentes. Parmi ces molécules bioactives, citons la substance P, le CGRP (peptide lié au gène de la calcitonine), la bradykinine, les prostaglandines (PG), l'histamine qui induisent directement ou indirectement des effets pro-inflammatoires augmentant la perméabilité vasculaire, la vasodilatation, le chimiotactisme leucocytaire), et la sensibilisation des nocicepteurs.

Les antalgiques périphériques anti-inflammatoires agissent dans ce type de douleur, principalement en bloquant la libération des prostaglandines.

La douleur neuropathique est définie comme une douleur secondaire à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel. Elle diffère de la douleur nociceptive par les mécanismes, la distribution, les symptômes et le traitement. On distingue ainsi :

- La douleur neuropathique périphérique : qui peut concerner les territoires d'un plexus nerveux (brachial...), d'une racine (L4, L5, ...), d'un tronc (nerf sciatique...) ou être présenter un caractère plus diffus dans le cadre de polyneuropathies. De façon très schématique, son mécanisme fait appel à une suppression des phénomènes inhibiteurs centraux et/ou à la survenue de décharges ectopiques sur les fibres nociceptives.
- La douleur neuropathique centrale qui résulte de lésions affectant les voies sensibles ou de perturbations des mécanismes de contrôle de la douleur. La forme clinique dépend du niveau d'atteinte : thalamus, moelle, tronc cérébral.

La sémiologie des douleurs neuropathique est particulièrement riche. Elle comprend des associations variées de plusieurs symptômes comprenant des douleurs spontanées et provoquées ainsi que des sensations anormales non douloureuses. Celles-ci comprennent des signes de déficit neurosensoriel, l'hypoesthésie et l'anesthésie, ainsi que des sensations anormales de picotement, de fourmillement, d'engourdissement ou de démangeaisons. Ces sensations anormales sont nommées paresthésies (ou dysesthésies si ce ressenti est désagréable).

Les sensations douloureuses peuvent être spontanées et/ou provoquées. Elles se définissent comme suit :

- les douleurs spontanées : Elles présentent généralement une composante continue décrite comme une sensation de brûlure (superficielle) ou une sensation d'étau, de compression (profonde). Il peut également exister une composante paroxystique à type de décharge électrique, de coup de couteau. Seule l'une des deux composantes peut être présente, même si les deux peuvent coexister.

- les douleurs provoquées : Souvent invalidantes, ces douleurs peuvent être déclenchées par des stimulations qui normalement ne sont pas douloureuses (allodynie), mécaniques (toucher, frottement) ou thermiques. Quand les douleurs sont provoquées par des stimulations douloureuses, on parle d'hyperalgésie.

La particularité des douleurs neuropathiques est de ne répondre ni aux antalgiques classiques ni aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Leurs médicaments les plus utilisés sont les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine) et des anti-épileptiques (carbamazépine, gabapentine).

Douleurs idiopathiques : (Pionchon et Woda. 1994)

Il s'agit de douleurs pour lesquelles aucun support organique lésionnel (tissulaire et/ou nerveux) n'a été mis en évidence ; elles sont dites *sine materia* et leur origine fonctionnelle est suspectée. Elles ne résultent ni d'une lésion nerveuse évidente, ni d'une inflammation. Cette catégorie inclut un ensemble de syndromes douloureux chroniques fréquents dans la population générale, telles que les fibromyalgies, les céphalées de tension, les algies faciales idiopathiques. La composante psychologique existe sans pouvoir affirmer qu'il s'agit d'une douleur strictement psychogène.

Leur mécanisme physiopathologique est par définition inconnu. Les tableaux cliniques correspondants sont nombreux et représentent des cadres sémiologiques précis : céphalées de tension, fibromyalgies, algodystrophies et glossodynies.

4.2. Vitamine B12 et douleurs

Du fait de son intervention dans le métabolisme de nombreux composés participant au traitement des informations douloureuses, il est logique que la vitB12 puisse influencer le traitement des informations douloureuses et la perception de la douleur. Plusieurs études indiquent que la vitB12 influencent sélectivement certains types de douleurs (*Zhang. 2013*). La MeCbl, forme active de la vitB12, était traditionnellement utilisée pour les désordres nutritionnels ainsi que pour d'autres maladies qui incluent la maladie d'Alzheimer et les arthrites rhumatoïdes. Elle agit, en tant qu'adjuvant, sur la protection neuronale en favorisant la régénération des nerfs lésés et en atténuant la neurotoxicité induite par le glutamate (*Akaike. 1994*). Récemment plusieurs études ont révélé que la MeCbl pouvait avoir un effet analgésique dans des études expérimentales et cliniques. Elle peut réduire le comportement douloureux dans les neuropathies diabétiques (*Devathasan et al.1986 ; Dongre et Swami. 2013 ; Kuwabara et al. 1999*), les douleurs lombaires ainsi que les névralgies, le diabète induit par la streptozotocine (*Sonobe et al. 1988*), les neuropathies toxiques (induites par l'acrylamide) (*Watanabe et al. 1994*). Elle semble également bénéfique pour la fonction visuelle (*Iwasaki et al. 1987, Abushik et al. 2014*) ainsi que pour les troubles du sommeil et la paralysie de Bell (*Ikeda et al. 1998 ; Takahashi et al. 1999*).

4.2.1. Douleurs nociceptives et inflammatoires

Yamashiki et al. 1992 ont étudié les effets immunologiques de la méthylcobalamine dans un modèle in vitro de culture cellulaire et ont montré que la MeCbl (8-8000 ng/ml) supprime principalement la production de cytokines par les lymphocytes T. Le but de l'étude était de tester, l'effet de la MeCbl sur la production de cytokines, tels que l'interleukine 6 (IL6) IL-1 β et l'interféron γ (IFN), induite par divers mitogènes (phytohémagglutinine : PHA, concanavaline A : ConA, pokeweed : PWM) et par l'interleukine 2 (IL2r). A J4, la production d'IL6 induite par PHA et ConA par rapport aux témoins, a diminuée de 60 à 70% en moyenne lorsque la MeCbl a été ajouté au milieu. Il en est de même pour la production d'IFN γ et IL1 β .

Ces résultats indiquent que la MeCbl diminue principalement la production de cytokines des lymphocytes T.

Les auteurs ont conclu en l'effet suppressif de la MeCbl sur les molécules inflammatoires, il sera nécessaire de tester ces effets *in vivo*, notamment en cas de polyarthrite rhumatoïde.

Reyes-Garcia et al. (1999) ont étudié la potentialisation du diclofénac, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) par la cobalamine et l'ont comparé avec l'effet des autres vitamines du groupe B (B1 et B6). Dans un modèle de déficience fonctionnelle induite par la douleur chez le rat, provoquée par l'injection intra articulaire d'acide urique dans le membre supérieur. Les résultats indiquaient que seule l'association de diclofénac et de vitB12 augmentait de façon significative l'action anti-nociceptive du diclofénac, tandis que les autres associations n'avaient pas plus d'effets similaires que le diclofénac seul. Ces résultats indiquent donc un effet potentialisateur de la vitB12 sur un AINS.

França et al. 2001 ont testé l'effet anti inflammatoire apporté par l'injection intra péritonéale et per os, aigüe ou chronique, des vitamines B1 B6 et B12, chez la souris, dans deux modèles expérimentaux de douleur inflammatoire : l'injection intrapéritonéale d'acide acétique et l'injection sous cutanée de formol.

L'injection d'acide acétique induit des vagues de contractions abdominales (whriting) tandis que le formol induit une réponse douloureuse biphasique (0-3min et 15-30min) correspondant à deux types de mécanismes douloureux différents, mise en évidence par le frottement de la face avec la patte. La phase 1 est interprétée comme le résultat de la stimulation chimique des fibres A δ et C. La phase 2 correspondrait à un processus inflammatoire périphérique plus complexe. L'intervention de processus centraux, déclenchés par les activations neuronales de la première phase, semble cependant peu probable. La seconde phase ne peut donc être interprétée comme une conséquence de la première. Elle est bien déclenchée par des mécanismes périphériques (*Le Bars et al. 2001*).

Les résultats indiquent qu'une injection aigüe du complexe Thiamine/Pyridoxine/Cyanocobalamine (TPC) inhibe de façon significative les contractions abdominales induites par l'injection intra-péritonéale d'acide acétique, tandis qu'une injection de vitB12 seule, n'avait pas d'effet. Le traitement chronique (7 jours) entraînait une réduction significative sur la seconde phase de la réponse inflammatoire dans le modèle d'injection sous cutanée de formol dans la patte.

De plus, l'œdème induit par l'injection sous cutanée de formol était diminué par l'injection du complexe dès quatre heures post-injection ; cet effet était significatif à sept jours.

Ces données indiquent donc un potentiel intéressant des vitamines du groupe B et de la vitB12 dans les douleurs inflammatoires.

4.2.2. Douleurs neuropathiques

L'effet antalgique de la vitB12 sur la douleur neuropathique a été principalement testé dans des modèles de neuropathies diabétiques et traumatiques.

a. Neuropathies diabétiques et toxiques

Les effets d'une utilisation de MeCbl sur les neuropathies diabétiques (diabète induit par la streptozotocine) et toxique (par intoxication à l'acrylamide), singulièrement ou combinée à d'autres médicaments ont été mis en évidence dans les études qui suivent.

Etudes animales

Jolivalt et al. 2009, recherchent l'intérêt thérapeutique de l'administration des vitamines B1, B6, B12, seules ou en synergies. Pour ce faire, les chercheurs utilisent des rats diabétiques, dans le soulagement de troubles sensoriels tels que l'allodynie et l'hyperalgésie. Un traitement quotidien pendant sept à neuf jours avec le cocktail de vitamine B entraîne une diminution dose dépendante de l'allodynie tactile ainsi qu'une amélioration de la conduction des nerfs sensoriels.

Watanabe et al. 1994, ont évalués les conséquences d'une injection intra péritonéale à haute dose de MeCbl sur la régénération nerveuse chez des rats avec des neuropathies induites par une intoxication à l'acrylamide. Ils utilisent des méthodes d'analyse d'excitabilité axonale fondée sur des enregistrements de surface. La stimulation de surface du nerf tibial génère une contraction musculaire ainsi que des potentiels d'action musculaire composés (PAC). Après l'intoxication par l'acrylamide, tous les rats ont présenté des amplitudes PAC diminuées. Les rats ont ensuite été divisés en trois groupes : un groupe traité avec des doses élevées (500 µg/ kg) intrapéritonéale, un groupe avec de faibles doses (50 µg / kg), et des rats témoins traités par une solution saline. Seuls ceux traités avec une dose élevée de MeCbl ont montré une récupération PAC significative, et plus rapide que chez les rats témoins. Tandis que le

groupe ayant reçu une faible dose de MeCbl n'a montré aucune différence par rapport au groupe témoin.

Les auteurs suggèrent que la MeCbl peut être d'utilité clinique pour les patients atteints de neuropathies périphériques. Il serait intéressant de le confirmer à l'aide d'études à haut niveau de preuve réalisées chez l'homme.

Sonobe et al. (1988), étudient dans un modèle de neuropathie diabétique induit par la streptozotocine (STZ) chez le rat, l'effet de la MeCbl sur la conduction nerveuse. L'étude est réalisée sur quatorze rats, quatre non diabétiques, cinq diabétiques sans MeCbl, et cinq diabétiques avec une injection sous cutanée de 500µg/kg/j durant deux semaines.

Les résultats montrent qu'une haute dose de MeCbl améliore significativement la conduction nerveuse chez les rats diabétiques. Le faible nombre d'animaux empêche cependant de tirer des conclusions fortes de cette étude.

Etudes humaines

Les études humaines mettent en relation l'utilisation de complexes de vitamines B avec les neuropathies diabétiques (*Medina-Santillan et al. 2004 ; Simeonov et al. 1997, Devathasan et al. 1986*)

L'étude de *Medina-Santillan et al. 2004* évalue à travers un essai comparatif, l'efficacité de la gabapentine (agent anticonvulsivant utilisé pour traiter les neuropathies) et des vitamines B dans le traitement des neuropathies diabétiques.

L'étude a porté sur six patients, trois suivant un traitement de gabapentine, les trois autres un traitement associant la gabapentine aux vitamines B. Les doses augmentaient tous les 2 jours. La douleur et la qualité de vie étaient évaluées.

Les deux traitements réduisaient de manière significative la douleur et amélioraient la qualité de vie. Les auteurs concluent que l'association de gabapentine avec les vitamines B pourrait être un traitement alternatif des neuropathies diabétiques.

Dans une étude observationnelle, *Simeonov et al. (1997)* comparent, sur une période de trois mois, l'efficacité thérapeutique du Milgamma (benfothiamine + vitB12) et du Neurobex (complexe de vitamines B). Cette recherche est réalisée sur quarante-cinq patients diabétiques souffrant de polyneuropathies périphériques douloureuses. Ceux-ci sont séparés de façon

randomisée. Quinze d'entre eux recevront du Neurobex, les trente autres du Milgamma. La douleur et le seuil de perception des vibrations sont évalués durant l'étude.

Un soulagement significatif de la douleur et des symptômes sensoriels est constaté chez les patients traités par Milgamma. A l'inverse, aucune réponse significative n'est mise en évidence pour le Neurobex.

Les résultats relèvent l'importance du Milgamma comme élément thérapeutique indispensable aux patients souffrant de polyneuropathies diabétiques.

Devathasan et al. 1986 évaluent durant 3 mois dans une étude en double aveugle, l'effet thérapeutique de la MeCbl par voie orale, chez des patients diabétiques (depuis plus de 12 ans), qui présentent des neuropathies. L'échantillon est composé de 42 patients séparés en 2 groupes de 21 personnes, l'un reçoit du CH3B12 (1500µg/j) et l'autre un placebo. La douleur et la vitesse de conduction nerveuse sont évaluées durant l'étude à travers différents tests.

Les résultats montrent une amélioration significative aussi bien concernant l'atténuation de la douleur que la vitesse de conduction nerveuse, sans provoquer d'effets secondaires, tandis que chez les patients qui recevaient le placebo, trois ont abandonné l'étude car aucun changement n'était observé. Un soulagement symptomatique satisfaisant a été constaté chez les patients qui ont reçu la vitB12, ce qui met en évidence l'amélioration des fonctions motrices et sensorielles, ainsi que le maintien de l'intégrité de la gaine de myéline et la synthèse de phospholipides axonaux.

L'étude de *Kuwabara et al.*, en 1999, teste les effets d'une administration à haute dose de MeCbl chez neuf patients présentant des polyneuropathies diabétiques. L'étude est réalisée durant six mois, avec une administration de 500µg de MeCbl 3 fois par jour. La dose est ultra élevée à cause de l'absence d'excrétion urinaire.

Les effets ont été évalués en utilisant le score de douleur neuropathique et une étude de conduction nerveuse.

Le traitement intraveineux de MeCbl entraîne une diminution de la douleur ainsi qu'une amélioration significative de la vitesse de conduction motrice et sensorielle ; il représente un traitement sûr et potentiellement bénéfique pour la neuropathie chez les patients sous hémodialyse chroniques.

Les études animales et humaines exposés précédemment se rejoignent sur le fait que la MeCbl améliore la conduction nerveuse, en favorisant la régénération des fibres nerveuses.

Nous pouvons aussi déduire qu'elle permet, associée à d'autres molécules, de diminuer les douleurs neuropathiques générés par le diabète. Néanmoins, malgré le fait qu'elles mettent en évidence qu'une dose élevée de vitB12 est plus efficace, nous ne pouvons déterminer, la dose ou la voie d'administration optimale.

b. Neuropathies traumatiques

Des études animales et humaines ont montré l'efficacité de la vitB12 et d'autres vitamines du complexe B sur les douleurs neuropathiques.

Parmi les études animales :

Caram-Salas et al. (2006) ont évalué l'effet anti-allodynique des vitamines B6, B12, B1, et de l'anti-inflammatoire stéroïdien (AIS) dexaméthasone, isolément ou combinés, par administration sous cutanée, dans un modèle de ligature du nerf sciatique chez le rat. Les résultats montrent, une diminution significative, dose dépendante, de l'allodynie tactile en administration de vitB12 seule et de 90% en cas de co-administration de vitB12 ou vitB1 et dexaméthasone. Ces résultats suggèrent l'éventuelle utilisation clinique de ces médicaments dans les traitements des douleurs neuropathiques chez les humains.

Wang et al. 2005 ont testé sur le même modèle les effets analgésiques des vitamines B1, B6, B12, administrés indépendamment ou associés, par injection intra péritonéale. Une réduction significative de l'hyper-algésie thermique a été observée lors de l'administration de chacune des vitamines, tandis qu'une inhibition est observée lors de leur association. Pour finir, leur administration répétée durant une à deux semaines entraîne une inhibition à long terme. Par contre, il n'y a aucun effet observé sur l'hyperalgésie mécanique.

Les études humaines concernent les neuropathies de type polyneuropathies, névralgies, radiculopathies (*Eckert et Schejbal.* 1997 ; *Levin et Moseïkin.* 2009 ; *Dongre et Swami.* 2013).

Eckert et Schejbal. (1997) ont réalisé une étude observationnelle ouverte dont l'objectif était de rechercher l'évolution des symptômes ainsi que la tolérance au traitement, suite à l'administration d'une préparation de vitamines B. L'étude est faite sur 1 149 patients atteints

de polyneuropathies, névralgies, radiculopathies. Les choix de la posologie et de la durée du traitement ont été laissés au médecin.

Après 3 semaines de traitements dans 69 % des cas, un effet positif est observé sur l'intensité douloureuse, les paresthésies, ainsi que les faiblesses musculaires ressenties dans les jambes.

Levin et Moseikin. 2000, comparent sur un échantillon de 38 patients atteints de radiculopathies lombosacrées. L'action du diclofénac seul et associé à Milgamma (benfothiamine + vitB12). Les patients sont randomisés en deux groupes égaux dont l'un est traité par un ensemble Milgamma + diclofénac et l'autre par du diclofénac.

L'efficacité du traitement est évaluée à l'aide de l'échelle EVA (0-10).

Au bout de vingt-quatre jours, une amélioration significative est observée chez 66 % des patients du groupe test, contre 34 % dans le groupe témoin.

Dongre et Swami, (2013) réalisent une étude prospective observationnelle ouverte dont le but est d'évaluer l'efficacité d'une combinaison de prégabaline (75 ou 150 mg à libération prolongée) et de MeCbl (1500µg libération immédiate) sur 14 jours. Ainsi l'échantillon est composé de patients souffrant de neuropathies associées à divers symptômes (tel que l'hyperesthésie, fourmillements, brûlure, picotement...). L'intensité de la douleur est mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA), ainsi que les effets indésirables éventuels du traitement. Les résultats indiquent une diminution significative du score moyen EVA à partir de la première semaine de traitement et une amélioration des symptômes liés à la neuropathie chez plus de 50 % des patients à partir de la deuxième semaine. De plus, les effets indésirables habituellement observés avec la prégabaline ont diminué.

On conclut que la combinaison à dose fixe de prégabaline à libération prolongée et de méthylcobalamine a considérablement réduit la douleur neuropathique et est bien tolérée par les patients.

Globalement, ces études animales mettent donc en évidence l'effet de l'utilisation du complexe de vitamine B dans le contrôle de différents types de douleurs neuropathiques. L'action de la vitamine B12 est constatée dans le traitement des douleurs neuropathiques mais semble moins efficace seule qu'en synergie avec d'autres vitamines.

Ainsi la vitamine B12 semble présenter un potentiel thérapeutique seul ou en association dans le contrôle de différents types de douleurs spinales.

5. Vitamine B12 et douleurs orofaciales

Dans cette partie de notre recherche nous voulons, à partir des données de la littérature, étudier un lien potentiellement spécifique entre la vitB12 et les douleurs orofaciales, ainsi que d'éventuels arguments thérapeutiques.

Notre recherche bibliographique a été réalisée selon la méthode suivante :

- recherche initiale, réalisée en consultant les bases de données internationales Medline, interrogée au moyen de l'interface Pubmed, et Cochrane ;
- recherches complémentaires à l'aide de Google Scholar ;
- recherche de références complémentaires dans les références des articles issus de ces recherches.

A l'issue de ces travaux, différents articles de revue ou rapports de recherche associant vitB12 et douleurs orofaciales ont été identifiés.

5.1. Revue de littérature

5.1.1. Douleurs nociceptives et inflammatoires

A l'issue de l'interrogation des bases de données, nous avons sélectionné l'étude animale portant sur les douleurs inflammatoires et nociceptives orofaciales : *Erfanparast et al. 2014*.

Etude animale : Erfanparast et al, (2014).

Le but de l'étude était d'évaluer les effets d'une injection systémique ou locale périphérique de vitB12, dans un modèle de douleur orofaciale induite par une injection de formol dans la lèvre chez le rat. (cf. chapitre 4.2.1)

Les protocoles et résultats de cette étude sont présentés dans les tableaux (3) et (4).

Dans un premier temps, l'effet systémique après injection intra péritonéale de diclofénac (AINS agissant par inhibition des COX-1 et COX-2 et diminution de la production de prostaglandines (*Torres-Lopez et al. 2013 ; Narai et al. 2012*)) et de vitB12 était testé :

Protocoles	Résultats phase nociceptive (0-3 min)	Résultats phase inflammatoire (15- 30 min)
VitB12 (0,5 ; 1 ; 2 ; 4 mg/Kg)	Pas d'effet significatif	- Effet significatif à partir d'1 mg/Kg - Plus la dose administrée augmente, plus l'intensité de la douleur diminue.
Diclofénac (1 ; 2 ; 4 mg/Kg)	Effet significatif à 4mg/Kg	- Effet significatif à partir de 2mg/kg, augmenté à 4mg/Kg
Diclofénac + vitB12 (1mg/Kg) + (0.5mg/Kg)	Pas d'effet significatif	- Effet significatif - à ces doses la vitB12 et le diclofénac n'avaient pas d'effet.
Diclofénac + vitB12 (2 mg/Kg) + (1mg/Kg)	Pas d'effet significatif	- Effet significatif - Diminution de l'intensité de la douleur plus important qu'aux autres doses.

Tableau 3 : Effets de l'injection intra péritonéale de : VitB12(0,5 ; 1 ; 2 ; 4 mg/Kg), diclofénac (1 ; 2 ; 4 mg/Kg), diclofénac + vitB12(1mg/Kg) + (0.5mg/Kg), diclofénac + vitB12 (2 mg/Kg) + (1mg/Kg).

Dans un second temps, les effets d'une injection locale périphérique au niveau de la lèvre supérieure, de diclofénac et de vitB12 ont été analysés et sont représentés dans le tableau 4 :

Protocoles	Effet sur la Phase1	Effet sur la Phase2
VitB12 (2,5, 5, 10 µg)	Pas d'effet significatif	-Effet significatif à partir de 2,5 µg -Diminution de l'intensité de la douleur proportionnelle à la dose administrée
Diclofénac (50, 100, 200 µg)	Pas d'effet significatif	-Effet significatif à 100 µg, plus important à 200 µg
Diclofénac+vitB12 (50 µg +2,5 µg)	Pas d'effet significatif	-Effet significatif -Diclofénac et vitB12 n'ont pas d'effet significatif seul à cette dose.
Diclofénac+vitB12 (100µg + 5 µg)	Pas d'effet significatif	- Effet significatif

		-Diclofénac a une action plus importante que la vitB12 seule - Plus fort en association.
--	--	---

Tableau 4 : récapitulatif des protocoles d'injection périphérique locale de vitB12 (2,5, 5, 10 µg) ; Diclofénac (50, 100, 200 µg) ; Diclofénac+vitB12 (50 µg +2,5 µg) ; Diclofénac+vitB12 (100µg + 5 µg), et résultats observés en phase 1 et 2.

- Conclusion

Le diclofénac est un AINS qui réduit la synthèse des prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases (COX). Aucune étude ne rapporte l'effet de la vitamine B12 sur les COX. Seule l'étude de *Chen et al (2011)* établit un lien entre la diminution de vitB12 et l'augmentation des COX.

L'étude d'Erfanparast et al, (2014) montre l'effet synergique de la vitB12 et du diclofénac sur la seconde phase de la réponse nociceptive.

La vitB12 agit sur la réaction inflammatoire, même à faible dose, en injection systémique et périphérique. Son efficacité varie en fonction de la dose utilisée.

On en déduit que la vitB12 à un intérêt thérapeutique sur le mécanisme inflammatoire mis en jeu lors de la douleur nociceptive. Elle potentialise l'action du diclofénac, lui-même connu pour son effet thérapeutique sur les douleurs inflammatoires (*Torres-Lopez et al. 2013 ; Narai et al. 2012*). Il serait intéressant de rechercher à travers une étude animale l'effet de la vitB12 sur les COX, et de tester l'action anti-inflammatoire de la vitB12 dans des essais cliniques à haut niveau de preuve.

Par ailleurs, l'effet potentialisant de la vitB12 sur le diclofénac, est vérifié dans les modèles de douleur générale étudié par *Reyes-Garcia. 1999*. Mais les modes d'administration et les doses diffèrent. De plus *Yamashiki et al (1992)* mettent en évidence l'effet suppressif de la MeCbl sur la production de cytokines in vitro. Les résultats de ces différentes études convergent quant à l'effet thérapeutique anti- inflammatoire dose dépendant de la vitB12, ce qui n'est pas le cas dans l'étude de *França et al. 2001* exposant l'effet anti-inflammatoire de l'association des vitB1 et vitB6 et B12, alors que l'injection de vitB12 seule n'a pas d'effet significatif.

5.1.2. Douleurs neuropathiques

Nous avons relevé deux études portant sur les douleurs neuropathiques orofaciales : une étude animale (*Kopruszinski et al. 2012*) et une étude humaine (*Singh et al. 2013*).

➤ L'étude animale menée par Kopruszinski et al. (2012) utilise un modèle de douleur neuropathique, la constriction du nerf infra orbitaire (CION) chez le rat. Les auteurs ont cherché à évaluer l'effet d'un traitement à base de Vitamine B en le comparant avec un traitement médicamenteux de référence par l'administration de Carbamazépine (CMZP).

La CION induit chez le Rat une hyperalgésie thermique dès 4 à 6 jours après la constriction. L'hyperalgésie au froid se mesure par la fréquence des frottements faciaux, tandis que l'hyperalgésie au chaud s'évalue par le temps de réponse à la stimulation au chaud. A la dixième journée, une hyperalgésie mécanique se développe que l'on peut mesurer par la réponse à la stimulation par des filaments de Von Frey.

- Protocole

Des tests thermiques au froid, au chaud et mécaniques (hyperalgésie), ont été réalisés chez un groupe de rats ayant subi l'intervention CION et chez un groupe ayant subi une fausse chirurgie (Sham). Pour chaque groupe, soit les Vitamines B1, B6, B12 étaient administrées, isolément ou en association avec la CMZP aux doses suivantes : 180 mg/kg de B1, 180 mg/kg de B6, 18 mg/kg de B12, 10 ou 30mg/kg de CMZP, soit une solution contrôle (saline). Les injections avaient lieu après l'intervention.

Tableau 5 : récapitulatif des protocoles et des résultats de l'étude de Kopruszinski, Reis et Chichorro (2012)

	Protocoles	Hyperalgésie au froid (Réaction de frottement de la face)	Hyperalgésie au chaud (Temps de réponse à la stimulation thermique)	Hyperalgésie mécanique (seuil initial préopératoire >8g)
Vitamine B1	<p>Hyperalgésie au froid : Injection quotidienne de J0 à J4. Stimulation froide à J2, 4, 6, 9, 12</p> <p>Hyperalgésie au chaud : Injection quotidienne de J0 à J4 Stimulation chaude à J2, 4, 6, 9, 12</p> <p>Hyperalgésie mécanique : Injection quotidienne de J8 à J12. Stimulation mécanique à J8, 10, 12, 16, 20</p>	Pas d'effet significatif	Effet anti-hyperalgésique à partir de J4, inférieur à celui de vitB12.	Pas d'effet significatif sur l'hyperalgésie mécanique.
Vitamine B6	Même protocole que pour la vitB1	Pas d'effet significatif	Effet anti-hyperalgésique à partir de J4, inférieur à celui de vitB12.	Diminue significativement l'hyperalgésie mécanique de J10 à J20 ;
Vitamine B12	Même protocole que pour la vitB1	Diminue significativement l'hyperalgésie au froid dès j4 et J9 après l'intervention comparé au groupe témoin.	A un effet : <ul style="list-style-type: none"> - Inexistant à J2 - Anti-hyperalgésique à J4 et J6 - D'élimination totale de l'hyperalgésie à J9 	Pas d'effet significatif sur l'hyperalgésie mécanique.

CMZP	Hyperalgésie mécanique : Injection de 30mg/kg à J20 après l'intervention. Stimulation mécanique avant puis 4 heures après injection	- Pas d'effet après L'injection de 10mg/kg à J4 - Effet anti hyperalgique très intense de la première à la deuxième heure après injection de 30mg/kg	A un effet : - Anti-hyperalgésique significatif à J4 deux à quatre heures après l'injection avec une dose de 30 mg/kg. - Inefficace à 10 mg/kg	Pas d'effet significatif à J20 sur l'hyperalgésie mécanique peu importe la dose administrée.
CMZP + B12	Hyperalgésie au chaud ou au froid : Injection de Vit B de J0 à J4, et de CMZP (10mg/kg) à J4 Test thermique à J4 toute les h pendant 6h	Elimination de l'hyperalgésie 1 heure après l'injection. Induit une réduction significative deux à quatre heures après.	A un effet : - A J4 dès l'injection de carbamazépine et qui dure 2 heures - Effet plus fort et plus durable que lors d'une injection seule de la vitamine	Non testée
CMZP+B6	- Hyperalgésie mécanique : Injection de VitB6 à J8 Injection de CMZP 30 mg/kg à J12 Stimulation mécanique à J12 toute les heures pendant 6h. - Hyperalgésie au chaud : même protocole qu'associée à la vitB12	Non testé	Même résultats que CMZP+B12	Pas d'effet significatif quel que soit la dose de CMZP administrée.
CMZP+B1	Hyperalgésie au chaud : : même protocole qu'associée à la vitB12	Non testé	Même résultats que CMZP+B12	Non testé

Conclusion :

Les résultats de cette étude à la méthodologie complexe suggèrent que la vitB12 diminue l'hyperalgésie au froid et au chaud mais est inefficace contre l'hyperalgésie mécanique, seulement soulagée par la Thiamine. De plus, elle met en évidence une synergie entre la Carbamazépine et la vitB12.

Limites : la carbamazépine est surtout utilisée en clinique pour les douleurs de névralgie essentielle or l'étude utilise un modèle de neuropathie post traumatique.

Ainsi d'un point de vue thérapeutique, l'étude met en évidence l'effet analgésique de la vitB12 mais qui reste partiel si elle est utilisée isolément.

➤ L'étude humaine réalisée par *Singh et al* compare l'efficacité analgésique d'un traitement standard constitué de tramadol, MeCbl, et gabapentine par rapport à l'association de ce même traitement avec un bloc anesthésique du nerf glossopharyngien.

Protocole :

Les auteurs ont mené une étude prospective randomisée de 2001 à 2009. L'échantillon comportait 40 patients âgés de 20 à 70 ans, souffrant de névralgie glossopharyngienne. Au cours de la constitution de l'échantillon, les patients ont été interrogés sur les circonstances de la douleur (durée, points gâchettes, côté impliqués, type de traitement suivi). Un bilan panoramique a été réalisée afin de visualiser le processus styloïde, ainsi qu'une IRM afin d'exclure toutes les pathologies cérébrales. De plus dans le but d'écarter les pathologies ORL un bilan rhino-laryngologique a été effectué. Etaient exclus tous les patients présentant une coagulopathie, un comportement anormal, un diabète, ainsi qu'une réponse à la première injection (pour le bloc du nerf glossopharyngien).

Trente patients ont été finalement inclus et séparés en 2 groupes A et B, de 15 personnes comparable (l'âge, poids sexe, et type de douleur).

Les groupe A a reçu le traitement standard : gabapentine (300mg pendant 3 jours augmenté de 300 mg s'il est bien toléré), tramadol 50mg, MeCbl 500µg.

Le groupe B a reçu le traitement standard associé au bloc du nerf glossopharyngien qui était réalisé en 6 étapes (toutes les 2,5,10,15,20 et 30min) consistant en l'injection d'anesthésiques du nerf glossopharyngien d'où la nécessité de pouvoir visualiser le processus styloïde.

Les critères évalués étaient :

- l'intensité de la douleur avec une échelle numérique (allant de 0 à 10) ;
- une évaluation multidimensionnelle de la douleur à l'aide d'un questionnaire faisant l'inventaire de la douleur (« *Brief Pain Inventory* »);
- la qualité de vie.

Chaque patient a été suivi durant 3 mois avec des visites à 15j, 1 mois, 2 mois, 3 mois.

Les résultats indiquent qu'après 90 jours de traitement l'intensité de la douleur a diminué de façon significative dans chacun des groupes par rapport aux données enregistrées en début de traitement ; la différence entre les deux groupes n'est pas significative. Une amélioration significative a également été observée dans les groupes A et B pour la qualité de vie, ainsi que les données relevées à l'aide du questionnaire créé à cet effet (« *Brief Pain Inventory* »). Néanmoins l'amélioration de l'humeur des patients du groupe B est plus précoce.

Les auteurs ont conclu que les deux types de traitement avait un effet significatif sur la névralgie glossopharyngienne. Nous déduisons que la MeCbl a un rôle antalgique associée aux autres médicaments, permettant une diminution de l'intensité douloureuse ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie de ces patients. De plus elle permet de diminuer les doses des autres molécules entraînant ainsi une diminution de leurs effets secondaires.

Ainsi d'un point de vu thérapeutique, les études humaines et animales se rejoignent sur le fait que la vitB12 a un effet analgésique en association. Il en était de même pour les études exposées précédemment sur les modèles de douleurs générales, notamment en ce qui concerne les neuropathies diabétiques (*Jolivalt et al. 2005 ; Medina-Santillan et al. 2004 ; Simeonov et al. 1997*), les neuropathies post traumatiques (*Caram-Salas et al. 2006 ; Wang et al. 2005*), ainsi que les radiculopathies (*Eckert et Schejbal. 1997*). En effet, celles-ci nous permettaient d'observer l'effet anti allodymique et anti hyperalgésique thermique et tactile suite à l'administration de vit B6, B1, B12.

Néanmoins les différences de dosage, mode d'administration (aiguë/chronique, seuls/combinés), et de modèles de neuropathies de ces diverses études rendent les conclusions difficiles à établir quant à l'activité hyperalgésique de la vit B12.

Globalement, les preuves concernant l'inhibition de l'hyperalgésie thermique semblent être cohérentes pour les vitB12, B6, B1, cependant il semble y avoir des différences sensibles en ce qui concerne l'hyperalgésie mécanique.

D'autre part, étant donné que ces vitamines affectent différemment l'hyperalgésie thermique et mécanique, les mécanismes par lesquelles ils suppriment les changements sensoriels nociceptifs induits par la neuropathie semblent divers.

Pour finir ces études démontrent que l'association des vitamines B avec des médicaments d'autres classes pharmacologiques (anti convulsivant, AIS, AINS) permet d'avoir une synergie sur leurs effets anti analgésiques, ce qui permet d'abaisser les doses et ainsi de réduire leurs effets secondaires.

5.1.3. Stomatodynie

La stomatodynie idiopathique (Burning Mouth Syndrome, BMS) est identifiée par l'IASP comme une entité nosologique distincte caractérisée par « une brûlure orale ininterrompue ou une douleur similaire en l'absence de changements détectables de la muqueuse buccale » (*Merskey et Bogduk. 1994*).

Si les facteurs sémiologiques de la stomatodynie idiopathique restent inconnus, certaines stomatodynies semblent associées à des déficits nutritionnels (*Brook et Seganski. 1977 ; Lamey et Lamb. 1988*). Ces études relativement anciennes ne permettent souvent pas de mettre en évidence un lien causal direct mais les patients stomatodyniques présentent occasionnellement un faible taux de vitamines B1 B2 B6, et encore plus fréquemment un faible taux de vitamine B12 (*Faccini. 1968 ; Main et Basker. 1983 ; Field et al. 1995*).

➤ Parmi les études plus récentes, *Lin et al (2012)* ont exploré une éventuelle corrélation entre des marqueurs biologiques liés au métabolisme de la vitB12 et la stomatodynie, en comparant deux groupes de sujets (stomatodynies vs témoins sains, sans symptômes buccaux). L'échantillon comportait 95 hommes et 304 femmes, d'âges compris entre 28 et 91 ans, excluant les patients présentant une affection susceptible d'entraîner une stomatodynie secondaire (maladie auto-immune, l'arthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren, ou des pathologies rénale, hépatique, artérielle. Les patients n'avaient pris aucun traitement pour le BMS dans les trois mois précédant l'étude.

L'étude a comparé les taux sériques d'hémoglobine, de vit B12, vitB9, fer, homocystéine et le GPCA (anticorps anti-cellules pariétales stomacales) dans le groupe test et contrôle.

Les résultats indiquent que les taux sériques de vitB12 n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Mais dix patients (2,5 %) du groupe avec stomatodynie avaient un taux de vitB12 inférieur à 200 pg/ml, tandis qu'il n'y en avait aucun (0 %) dans le groupe témoin. Le pourcentage de patients carencés en vitB12 était donc significativement supérieur dans le groupe BMS par rapport au groupe témoin.

Le taux d'homocystéine sérique comme le pourcentage de patients présentant un taux supérieur aux doses normales était significativement plus élevé chez les patients stomatodiques.

Les taux d'Hb et de fer, ainsi que la présence de GPCA étaient diminués de façon significative chez les patients avec BMS.

Les auteurs ont conclu à une association significative entre les défauts ou excès de ces marqueurs biologiques et la stomatodynie.

L'élévation du taux d'homocystéine peut être liée à une carence en vitamines B12, B6 ou B9 (*Lonn et al. 2006*). Néanmoins, l'existence d'une association entre stomatodynie et carences en vitB12 (ainsi qu'avec d'autres facteurs) ne signifie pas qu'il y ait un lien de causalité ou un intérêt thérapeutique pour le traitement de la stomatodynie. En outre, la présence de GPCA entraîne une destruction des cellules pariétales gastriques par un mécanisme auto immun, résultant d'un défaut de facteur intrinsèque. Ceci peut être à l'origine d'un défaut d'absorption de vitamine B12 entraînant une carence et expliquer que la présence de GPCA est souvent associée à de faibles taux de vitamine B12.

- *Sun et al (2012)* ont cherché à évaluer l'efficacité d'une supplémentation vitaminique chez 399 patients présentant une stomatodynie, primaire ou secondaire. L'échantillon excluait les patients ayant une maladie auto-immune (syndrome de Sjögren, lupus érythémateux, arthrite rhumatoïde), une pathologie rénale, hépatique ou artérielle, ainsi que ceux qui mâchaient du bétel. Aucun traitement ciblé sur les stomatodynies ne devait avoir été pris pendant les trois mois qui précédaient l'étude.

Six groupes ont été constitués :

- groupe 1 : 66 patients avec une carence en Vit B12 ;
- groupe 2 : 13 patients avec une carence en Vit B9 ;
- groupe 3 : 11 patients avec une carence en Vit B12 et B9 ;
- groupe 4 : 23 patients présentant une carence en Vit B12 et en Fer ;
- groupe 5 : 54 patients avec un déficit en Fer ;

- groupe 6 : 222 patients non-carencés.

Chaque groupe se voyait administrer deux fois par jour par voie orale une capsule de vitamines B et C (10 mg de vitB1, 5mg de vitB2, 5 mg de vitB6, 5µg de vitB12, 20 mg de Panthothénate de calcium, 50mg de nicotinamide et 60mg de calcium) ainsi qu'une supplémentation en vitamine manquante pour chaque groupe.

Les résultats de l'étude indiquent que 44,4 % des 399 patients suivis présentaient une rémission complète de tous les symptômes oraux après le traitement. Dans le Groupe 1 plus particulièrement, carencé en vitB12, 44 patients parmi les 66 traités ont montré une réponse complète au traitement sur une période de 5,4 à 8,2 mois. Les patients restant présentaient des réponses partielles ou nulles.

Les auteurs de l'étude ont conclu que la supplémentation vitaminique semblait donc efficace chez bon nombre de patients présentant une stomatodynie. Néanmoins, il n'est pas possible de conclure en faveur des bienfaits thérapeutiques de la vitB12 en cas de stomatodynie, car celle-ci n'était pas le seul élément retenu (vitB12+capsuleBC). En outre, les patients avec stomatodynie primaire et secondaire étaient mélangés, ce qui pose des questions sur l'effet du traitement relatif à la physiopathologie.

5.1.4. Les stomatites aphteuses

a. Rappels

Les stomatites aphteuses récidivantes (SAR) communément appelées « aphtes » sont les lésions ulcéreuses les plus fréquentes de la muqueuse buccale, affectant plus de 25 % de la population générale avec un taux de récurrence dans les trois mois de 50 %. Outre leur caractère douloureux, les SAR peuvent affecter le langage, l'alimentation, et l'hygiène orale, et par conséquent altérer la qualité de vie (*Tabolli et al. 2009 ; Liu et Chiu. 2015*). Les SAR se présentent sous forme d'ulcérations douloureuses de la muqueuse buccale pouvant se situer dans les régions labiales, linguale, gingivo-jugale, la gencive, les joues palais et la lèvre. Ce sont des lésions ulcéreuses, peu profondes, à bords nets, de formes rondes ou ovales, avec une auréole rouge vif et à fond jaunâtre.

Une partie de ces stomatites aphteuses est idiopathique. Le diagnostic repose entièrement sur l'histoire et les critères cliniques observés par le clinicien. Aucune procédure de laboratoire n'existe pour le confirmer (*Volkov et al. 2009 ; Pinsky et al. 2002*).

Il existe trois formes cliniques :

- Les aphtoses mineures correspondent à la forme la plus fréquente. Elles sont caractérisées par des lésions douloureuses, le plus souvent uniques mais pouvant mesurer entre 5 et 10mm de diamètre, sans adénopathie satellite et guérissant spontanément dans les 10 à 14 jours sans laisser de cicatrices (*Scully et Porter. 2008 ; Liu et Chiu. 2015*).
- Les aphtoses géantes sont des lésions ulcéreuses irrégulières, avec un œdème périphérique, souvent uniques, d'un diamètre de 1 à 5 cm. Cette forme est extrêmement douloureuse. La guérison peut durer un mois et laisser parfois des séquelles.
- Les aphtoses herpétoïdes se présentent comme de nombreuses ulcérations douloureuses dites punctiformes de petite taille. Leur nombre peut atteindre les 100 ulcérations, de 1 à 2 mm de diamètre, qui tendent à fusionner pour donner de longues et irrégulières ulcérations. Cette forme est relativement fréquente. Le diagnostic différentiel se fait avec la primo infection herpétique. Ces lésions guérissent spontanément dans les 1 à 2 semaines sans séquelle.

Les conditions d'apparition des SAR sont inconnues. Néanmoins les facteurs déclenchant les plus fréquents sont les traumatismes dentaires locaux et le stress. D'autres facteurs sont associés : les maladies systémiques, les allergies, les prédispositions génétiques, une déficience immunitaire, un traitement médicamenteux, le VIH (*Porter et al. 1998 ; Lalla et al. 2012 ; Volkov et al. 2008 ; Liu et Chiu. 2015*). Chez 20 % des patients avec SAR, des carences nutritionnelles et hématologiques ont été recensées. L'étude de *Pinsky et al. 2002* rapportait un niveau de vitB12 significativement moindre chez les patients avec SAR comparé à celui du groupe sain. Aucune autre différence significative n'apparaissait entre les deux groupes pour les autres facteurs hématologiques étudiés (fer, ferritine, acide folique) (*Liu et Chiu. 2015*).

De nombreux essais cliniques ont été réalisés afin d'évaluer l'efficacité des traitements (préparations à base d'herbes et/ou multivitamines, pâtes adhésives, antiseptiques locaux, antibiotiques locaux ou systémiques, corticostéroïdes topiques ou systémiques, AINS, etc.). Les effets décrits portent surtout sur la diminution de la douleur ou la réduction du nombre

d'ulcérations mais peu sur la fréquence des SAR ou leur rémission (effets à long terme) (*Volkov et al. 2009*).

a. Etudes

Les études évaluant l'effet éventuel d'un traitement à base de vitB12 sont résumées dans le tableau n°6 :

Référence	Méthode d'étude	Echantillon	Critères d'inclusion/ d'exclusion	Procédures	Mesures	Suivi	Principaux résultats
Volkov et al, 2009	RCT, double aveugle, Supplémentation vitB12 vs placebo	N = 56 -Groupe test = 31 -Groupe Contrôle = 27 sujets appariés Age/ Genre/ Situation maritale / Ville Natale / Taux initiales de vitB12 (aucun sujet vitB12 < à 150pg/ml)	Critère d'inclusion - plus de 18 ans. - Souffrant de SAR - au moins une crise tous les deux mois. Critères d'exclusion - Maladies systémiques + lésions buccales (SIDA, lupus, polyarthrite rhumatoïde, Behcet) -Traitement à base de vitB12 l'année précédente / carence en vitB12 - Autre traitement contre les aphtes en cours - femmes enceintes ou allaitantes - Atrophie de LEBER - Psychoses	-1mg de vit B12, mannitol, acide stéarique, stéarate de magnésium, chaque jour, avant le coucher pendant 6 mois Vs placebo. - Contrôle 1 fois/ mois	-Nombre d'ulcérations aphtoïdes par mois -Intensité de la douleur, NRS (<i>Numerous rating Scale</i>) -Durée moyenne d'un épisode en jours	6 mois	Durée d'un épisode douloureux : Diminution similaire dans les 2 groupes à 4 mois. Diminution significativement plus importante à 5 mois dans le groupe test Nombre d'ulcérations aphtoïde/mois : Diminution similaire dans les 2 groupes à 4 mois. Diminution significativement plus importante à 5-6 mois dans le groupe d'intervention. Intensité de la douleur : Diminution tout au long de l'essai dans le groupe d'intervention significative au 5 et 6 ^{ème} mois. Diminution pendant 3 mois dans le groupe contrôle puis augmentation du 4 ^{ème} au 6 ^{ème} mois les trois derniers mois
Liu et Chiu, 2015	RCT double aveugle, crème vitB12 vs placebo	N = 42 Age/ Genre/ Situation maritale/ Ville Natale/ Cause, Taille et Nombre d'ulcères sans différences significatives entre les deux groupes -Groupe d'intervention = 22 -Groupe Contrôle = 20	Critère d'inclusion - plus de 18 ans. - Souffrant de SAR - au moins une crise tous les deux mois. Critère d'exclusion -Maladies systémiques + lésions buccales (SIDA, lupus, polyarthrite rhumatoïde, Behcet) -Traitement à base de vitB12 l'année précédente / carencés en vitB12 connus -Autres Traitement contre les aphtes -Enceintes ou allaitantes -Atrophie de LEBER -Psychoses	-Au préalable : EVA enregistré avant le début du traitement et 2 jours après. -Application de pommade 4 fois/jour pendant 2 j. -Pommade : tailles couleurs gout, et poids (2mg), identiques. -Suivi de l'effet sur la douleur. Groupe d'intervention : crème dosée à 500µg vitB12, triamcinolone acetonid 0,1% Groupe de contrôle : un placebo (mêmes ingrédients sauf vitB12)	Intensité de la douleur à l'aide d'une échelle EVA (0-10)	La recherche de patients pour l'étude s'est effectué de Mars 2012 à Décembre 2014 (Taiwan) Traitement sur une semaine	Évalués avant et 2 jours après le traitement Intensité de la douleur : Avant traitement : pas de différence significative Après traitement : différence significative entre groupe d'intervention et groupe contrôle.

Burgess et Haley, 2008	RCT, double aveugle 500µg vitB12 vs placebo	N = 46 - Groupe test= 26 - Groupe Contrôle = 20	<p>Critères d'inclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> - plus de 18 ans. - Souffrant de SAR - au moins une crise tous les deux mois. <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> -Maladies systémiques + lésions buccales (SIDA, lupus, polyarthrite rhumatoïde, Behcet) -Traitement à base de B12 l'année précédente / carencés en B12 connus -Autres Traitement contre les aphtes -Femmes enceintes ou allaitantes -Atrophie de LEBER -Psychoses 	- disques oro dispersibles avec 500µg de méthylcobalamine avant le couché.	- Durée des épisodes douloureux - leur intensité	30 jours	<ul style="list-style-type: none"> -Diminution de la douleur dans le groupe test -Pas d'effets secondaires ou de complications rapportées. -réduit la durée des SAR mineurs.
-------------------------------	--	---	---	--	---	----------	---

Tableau 6 : Récapitulatif des études mettant en relation la vitB12 et les SAR (stomatite aphteuse récidivante).

RCT : étude clinique randomisée.

Les résultats de l'étude de *Volkov et al. 2009*, montrent que l'administration de vitB12 par voie orale agit de façon significative, aussi bien sur l'intensité de la douleur, que sur le nombre et la durée des épisodes douloureux chez les patients SAR. En effet 74,1 % des patients du groupe d'intervention ne présentent plus d'aphtes à la fin du traitement contre 32 % dans le groupe contrôle. Néanmoins, l'effet n'est significatif qu'après 4 mois de traitement. Ceci peut être dû aux faibles doses de vitB12 utilisées.

Aucun des sujets n'a un taux de vitB12 < 150pg/L, mais la possibilité d'une carence n'est pas totalement exclue étant donné que seul le taux sérique de vitB12 a été mesuré. Or, la mesure des taux d'homocystéine, MMA, et holoTC augmentent la spécificité et la sensibilité du diagnostic de carence en vitB12. Malgré cela, la majorité des patients du groupe d'intervention ont un taux de vitB12 >250 pg/ml donc la probabilité de révéler une carence par mesure des autres facteurs est faible (cf chapitre 3.2). Ces résultats ne dépendent donc pas du taux initial de vitB12 qui a été mesuré chez chaque patient de l'échantillon. Malgré le haut niveau de preuve de l'étude, l'échantillon reste de petite taille.

L'étude de *Liu et Chiu (2015)* met en évidence un effet thérapeutique de la vitB12 par la voie des muqueuses. Les auteurs observent une diminution significative de l'intensité de la douleur, deux jours après le début du traitement. Cet effet semble étonnamment rapide si l'on considère que l'étude précédente (*Volkov et al. 2007*) n'observait des résultats significatifs qu'après quatre mois de traitement. L'étude a été réalisée aussi sur un petit échantillon.

L'étude de *Burgess et Haley* suggère un effet analgésique de la vitB12 administrée par voie orale.

Néanmoins, ces études utilisent des voies d'administrations et des formes différentes de vitB12 (méthylcobalamine, cyanocobalamine...), ainsi que des quantités et durées d'études différentes sur des échantillons de petites tailles. Il est donc difficile de tirer des conclusions claires sur l'action thérapeutique de la vitB12 sur les SAR. Des études sur de plus grands groupes de patients seraient intéressantes afin de confirmer ou d'infirmer ces différents résultats.

6. Discussion

L'objectif de notre revue était d'évaluer l'effet potentiel, préventif et curatif, de la vitB12 sur les différentes douleurs (nociceptive et inflammatoire, neuropathiques diabétique et traumatique...). Nous avons exposé les résultats des études animales et humaines disponibles, en précisant celles ayant trait aux douleurs oro faciales (stomatodynies, SAR, migraines).

L'existence d'une relation entre douleur et vitB12 est établie puisque la Cobalamine a un effet sur la protection du SNC et la synthèse des neurotransmetteurs. Ainsi nous savons qu'une carence en vitB12 est associée à divers manifestations hématologiques, neuropsychiatrique et vasculaire du fait de ces nombreuses fonctions biologiques (donneur de groupe méthyle ; synthèse avec l'acide folique d'ADN, ARN ; rôle dans le maintien de la gaine de myéline...)

L'influence thérapeutique de la Cobalamine semble accréditée par les études présentées dans ce travail, mais le fait que la vitB12 soit utilisée en association avec un autre traitement ne permet pas de déterminer si l'utilisation de la vitB12 a un meilleur effet que le traitement associé.

De plus, la Cobalamine ne semble pas être efficace sur l'ensemble des processus douloureux comme le suggèrent les effets différentiels dans les modèles douloureux présentant plusieurs phases régulés par des mécanismes différents. Enfin, le dosage efficace ne peut être déterminé vu la diversité des modèles, dosages et mode d'administration.

En ce qui concerne plus spécifiquement la problématique orofaciale, nous pouvons conclure que la vitB12 est une vitamine essentielle et vitale dont la carence provoque divers troubles hématologiques, neuropsychiatriques, épithéliaux et vasculaires. Il arrive fréquemment de retrouver des carences en vitB12 en cas de stomatodynie, ou d'aphtoses.

En revanche, si le traitement d'une carence s'exprime en général, par la disparition des symptômes qu'elle génère, l'utilisation de la vitB12 en tant qu'antalgiques à part entière reste à ce jour controversée. En effet, à partir de notre analyse de la littérature, nous avons pu constater que la vitB12 a une action sur la phase inflammatoire de la douleur nociceptive, et qu'elle potentialise l'effet de traitements de choix tel que le Diclofénac. Par ailleurs, les résultats sont très encourageants et prometteurs dans la mesure où une amélioration significative de la douleur a été observée en cas de stomatites aphteuses chez l'homme, et dans des modèles de

douleurs neuropathiques et nociceptives chez le rat. Les recherches à ce sujet restent cependant insuffisantes pour pouvoir être conclusives quant à l'intérêt réel de la vitB12 dans le cadre des douleurs orofaciales.

Il serait intéressant d'effectuer d'autres études de qualité supérieure, rigoureusement conçues et standardisées, afin d'évaluer cette modalité de traitement prometteur. Il sera alors nécessaire de faire des études prospectives randomisées contrôlées en double aveugle avec un plus grand nombre de patients.

Il est intéressant de noter que la littérature évoque l'implication indirecte de la vitamine B12 (par l'élévation de l'homocystéine) dans la pathophysiologie, ainsi que dans la prévention des migraines. L'IHS définit la migraine comme étant une céphalée unilatérale et pulsatile, d'intensité modérée à sévère, pouvant durer de 4 à 72h (*IHS. 2004*). Celles-ci sont des céphalées complexes exclues du présent champ de thèse. Néanmoins plusieurs recherches soutiennent qu'un déficit en réserves énergétiques intra mitochondriale pourrait être en cause en cas de migraine (*Gupta et al. 2009 ; Sparaco et al. 2006*). De même en cas d'élévation du taux d'homocystéine (*Jakubowski. 2006 ; Abushik et al. 2014*). Ainsi les vitamines B6, B9, B12, jouerait un rôle important pour la prévention, et la sévérité des migraines étant donné qu'elles interviennent dans la catalyse de l'homocystéine (*Shaik et Gan. 2015 ; Lea et al.2009 ; Menon et al.2012*).

L'étude du rôle des vitamines B dans le champ des douleurs bucco faciales et crâniennes reste donc d'actualité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abbas ZG, and Swai AB. "Evaluation of the Efficacy of Thiamine and Pyridoxine in the Treatment of Symptomatic Diabetic Peripheral Neuropathy." *East African Medical Journal* 74, no. 12 (December 1997): 803–8.
2. Abushik PA, Niittykoski M, Giniatullina R, Shakirzyanova A, Bart G, Fayuk D, Sibarov DA, Antonov SM, and Giniatullin R. "The Role of NMDA and mGluR5 Receptors in Calcium Mobilization and Neurotoxicity of Homocysteine in Trigeminal and Cortical Neurons and Glial Cells." *Journal of Neurochemistry* 129, no. 2 (April 2014): 264–74. doi:10.1111/jnc.12615.
3. Abyad A. "Prevalence of Vitamin B12 Deficiency among Demented Patients and Cognitive Recovery with Cobalamin Replacement." *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 6, no. 4 (2002): 254–60.
4. Akaike, A., Tamura Y, Sato Y, and Yokota T. "Protective Effects of a Vitamin B12 Analog, Methylcobalamin, against Glutamate Cytotoxicity in Cultured Cortical Neurons." *European Journal of Pharmacology* 241, no. 1 (September 7, 1993): 1–6.
5. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, and Schlienger J-L. "Carences en vitamine B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement." *La Revue de Médecine Interne* 26, no. 12 (December 2005): 938–46. doi:10.1016/j.revmed.2005.04.036.
6. Andrès E, Fothergill H, and Mecili M. "Efficacy of Oral Cobalamin (vitamin B12) Therapy." *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 11, no. 2 (February 1, 2010): 249–56. doi:10.1517/14656560903456053.
7. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni M, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, and Blicklé JF. "Vitamin B12 (cobalamin) Deficiency in Elderly Patients." *Canadian Medical Association Journal* 171, no. 3 (August 3, 2004): 251–59. doi:10.1503/cmaj.1031155.
8. Andrès E, and Serraj K. "Optimal Management of Pernicious Anemia." *Journal of Blood Medicine* 3 (September 10, 2012): 97–103. doi:10.2147/JBM.S25620.
9. Arendt JFH, Farkas DK, Pedersen L, Nexø E, and Sørensen HT. "Elevated Plasma Vitamin B12 Levels and Cancer Prognosis: A Population-Based Cohort Study." *Cancer Epidemiology* 40 (February 1, 2016): 158–65. doi:10.1016/j.canep.2015.12.007.
10. Aroni K, Anagnostopoulou K, Tsagrioni E, and Ioannidis E. "Skin Hyperpigmentation and Increased Angiogenesis Secondary to Vitamin B12 Deficiency in a Young Vegetarian Woman." *Acta Dermato-Venereologica* 88, no. 2 (2008): 191–92. doi:10.2340/00015555-0377.

11. Basker RM., Sturdee DW, and Davenport JC. "Patients with Burning Mouths. A Clinical Investigation of Causative Factors, Including the Climacteric and Diabetes." *British Dental Journal* 145, no. 1 (July 4, 1978): 9–16
12. Bergdahl J. "Psychologic Aspects of Patients with Symptoms Presumed to Be Caused by Electricity or Visual Display Units." *Acta Odontologica Scandinavica* 53, no. 5 (October 1995): 304–10.
13. Boucher Y, and Descroix V. "Stomatodynie idiopathique." *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* 16, no. 2 (April 2015): 86–98. doi:10.1016/j.douler.2015.03.002.
14. Bouhassira, D, and Attal N. *Douleurs neuropathiques*. Arnette, 2012.
15. Braud, A, Touré B, Agbo-Godeau S, Descroix V, and Boucher Y. "Characteristics of Pain Assessed with Visual Analog Scale and Questionnaire in Burning Mouth Syndrome Patients: A Pilot Study." *Journal of Orofacial Pain* 27, no. 3 (2013): 235–42.
16. Brescoll, J, and Daveluy S. "A Review of Vitamin B12 in Dermatology." *American Journal of Clinical Dermatology* 16, no. 1 (February 2015): 27–33. doi:10.1007/s40257-014-0107-3.
17. Brooke RI, and Seganski DP. "Etiology and Investigation of the Sore Mouth." *Dental Journal* 43, no. 10 (October 1977): 504–6.
18. Burger RL, Schneider RJ, Mehlman CS, and Allen RH. "Human Plasma R-Type Vitamin B12-Binding Proteins. II. The Role of Transcobalamin I, Transcobalamin III, and the Normal Granulocyte Vitamin B12-Binding Protein in the Plasma Transport of Vitamin B12." *The Journal of Biological Chemistry* 250, no. 19 (October 10, 1975): 7707–13.
19. Burgess J. "Re: Effectiveness of Vitamin B(12) in Treating Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM* 22, no. 5 (October 2009): 590–91; author reply 591. doi:10.3122/jabfm.2009.05.090083.
20. Caram-Salas NL, Reyes-García G, Medina-Santillán R, and Granados-Soto V. "Thiamine and Cyanocobalamin Relieve Neuropathic Pain in Rats: Synergy with Dexamethasone." *Pharmacology* 77, no. 2 (2006): 53–62. doi:10.1159/000092643.
21. Carmel R, Tatsis B, and Baril L. "Circulating Antibody to Transcobalamin II Causing Retention of Vitamin B12 in the Blood." *Blood* 49, no. 6 (June 1977): 987–1000.
22. Carmel R. "The Distribution of Endogenous Cobalamin among Cobalamin-Binding Proteins in the Blood in Normal and Abnormal States." *The American Journal of Clinical Nutrition* 41, no. 4 (April 1985): 713–19.
23. Carmel R. "Current Concepts in Cobalamin Deficiency." *Annual Review of Medicine* 51 (2000): 357–75. doi:10.1146/annurev.med.51.1.357.
24. Carmel R. "Measuring and Interpreting Holo-Transcobalamin (holo-Transcobalamin II)." *Clinical Chemistry* 48, no. 3 (March 2002): 407–9.

25. Chen M, Peyrin-Biroulet L, George A, Coste F, Bressenot A, Bossenmeyer-Pourie C, Alberto JM, Xia B, Namour B, and Guéant JL. “Methyl Deficient Diet Aggravates Experimental Colitis in Rats.” *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 15, no. 11 (November 2011): 2486–97. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01252.x.
26. Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, Branger S, Harlé JR, and Durand JM. “[Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine].” *La Revue De Médecine Interne / Fondée ... Par La Société Nationale Francaise De Médecine Interne* 29, no. 3 (March 2008): 187–94. doi:10.1016/j.revmed.2007.07.007.
27. Cole W. “THE NEUROLOGICAL FEATURES OF ADDISON’S ANEMIA.” *California and Western Medicine* 22, no. 10 (October 1924): 501–5.
28. Devathanan, G, Teo WL, Mylvaganam A, Thai AC, and Chin JH. “Methylcobalamin (CH₃B₁₂; Methycobal) in Chronic Diabetic Neuropathy. A Double-Blind Clinical and Electrophysiological Study.” *ResearchGate* 23, no. 2 (January 1, 1986): 130–40.
29. Dhobale M, Chavan P, Kulkarni A, Mehendale S, Pisal H, and Joshi S. “Reduced Folate, Increased Vitamin B(12) and Homocysteine Concentrations in Women Delivering Preterm.” *Annals of Nutrition & Metabolism* 61, no. 1 (2012): 7–14. doi:10.1159/000338473.
30. “Dental Research & Applications White Paper: Effect of Bioactive B12 in Adhering Discs on Aphthous Ulcers | ID | Dentalaegis.com.” Accessed September 25, 2016. <https://www.dentalaegis.com/id/2008/10/white-paper-effect-of-bioactive-b12-in-adhering-discs-on-aphthous-ulcers>.
31. Dongre YU, and Swami OC. “Sustained-Release Pregabalin with Methylcobalamin in Neuropathic Pain: An Indian Real-Life Experience.” *International Journal of General Medicine* 6 (2013): 413–17. doi:10.2147/IJGM.S45271.
32. Eckert M., and Schejbal P. “[Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin].” *Fortschritte Der Medizin* 110, no. 29 (October 20, 1992): 544–48.
33. Erfanparast A, Escort M, Tamaddonfard E, Maroufi S, Kazemi-Shojaei S, Dabbaghi M, and Taati M. “Systemic and Local Peripheral Injections of Vitamin B12 Suppressed Orofacial Nociception Induced by Formalin in Rats.” *Drug Research* 64, no. 2 (February 2014): 85–90. doi:10.1055/s-0033-1353164.
34. Ermens AAM, Vlasveld LT, and Lindemans J. “Significance of Elevated Cobalamin (vitamin B12) Levels in Blood.” *Clinical Biochemistry* 36, no. 8 (November 2003): 585–90. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.08.004.
35. Esperanca M. *The Wonders of Vitamin B12: Keep Sane and Young*. Xlibris Corporation, 2011.
36. Faccini JM. “Oral Manifestations of Vitamin B12 Deficiency.” *The British Journal of Oral Surgery* 6, no. 2 (November 1968): 137–40.

37. Fedosov SN, Fedosova NU, Berglund L, Moestrup SK, Nexø E, and Petersen TE. "Composite Organization of the Cobalamin Binding and Cubilin Recognition Sites of Intrinsic Factor." *Biochemistry* 44, no. 9 (March 8, 2005): 3604–14. doi:10.1021/bi047936v.
38. Field EA, Speechley JA, Rugman FR, Varga E, and Tyldesley WR. "Oral Signs and Symptoms in Patients with Undiagnosed Vitamin B12 Deficiency." *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 24, no. 10 (November 1995): 468–70.
39. Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, Uccelli G, Weinstein G, Spinato S, Botticelli A, and Volpe A. "Efficacy of Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women with Oral Discomfort." *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 73, no. 5 (May 1992): 570–74.
40. França DS, Souza AL, Almeida KR, Dolabella SS, Martinelli C, and Coelho MM. "B Vitamins Induce an Antinociceptive Effect in the Acetic Acid and Formaldehyde Models of Nociception in Mice." *European Journal of Pharmacology* 421, no. 3 (June 15, 2001): 157–64.
41. Franques J, and Gazzola S. "[Metabolic and nutritional neuropathies: update in diabetes, vitamin B12 and copper deficiency]." *Revue Neurologique* 169, no. 12 (December 2013): 991–96. doi:10.1016/j.neurol.2013.09.004.
42. Frenkel EP, and Yardley DA. "Clinical and Laboratory Features and Sequelae of Deficiency of Folic Acid (folate) and Vitamin B12 (cobalamin) in Pregnancy and Gynecology." *Hematology/Oncology Clinics of North America* 14, no. 5 (October 2000): 1079–1100, viii.
43. Gao J, Chen L, Zhou J, and Peng J. "A Case-Control Study on Etiological Factors Involved in Patients with Burning Mouth Syndrome." *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 38, no. 1 (January 2009): 24–28. doi:10.1111/j.1600-0714.2008.00708.x.
44. Gimsing P, Overballe-Petersen C, and Hippe E. "Cobalamin and Cobalamin-Binding Proteins in Plasma Related to the Clinical Condition in Chronic Myelogenous Leukemia." *Leukemia* 9, no. 9 (September 1995): 1604–9.
45. Gimsing P. "Cobalamin Metabolism in Chronic Myelogenous Leukemia." *Danish Medical Bulletin* 45, no. 5 (November 1998): 459–79.
46. Gorsky M, Silverman S, and Chinn H. "Burning Mouth Syndrome: A Review of 98 Cases." *Journal of Oral Medicine* 42, no. 1 (March 1987): 7–9.
47. Graells J, Ojeda RM, Muniesa C, Gonzalez J, and Saavedra J. "Glossitis with Linear Lesions: An Early Sign of Vitamin B12 Deficiency." *Journal of the American Academy of Dermatology* 60, no. 3 (March 2009): 498–500. doi:10.1016/j.jaad.2008.09.011.
48. Gräsbeck R. "Hooked to Vitamin B12 since 1955: A Historical Perspective." *Biochimie* 95, no. 5 (May 2013): 970–75. doi:10.1016/j.biochi.2012.12.007.

49. Greibe E, Fedosov S, Sorensen BS, Højrup P, Poulsen SS, and Nexø E. “A Single Rainbow Trout Cobalamin-Binding Protein Stands in for Three Human Binders.” *The Journal of Biological Chemistry* 287, no. 40 (September 28, 2012): 33917–25. doi:10.1074/jbc.M112.398016.
50. Grinspan D, Fernández BG, Allevato MA, and Stengel FM. “Burning Mouth Syndrome.” *International Journal of Dermatology* 34, no. 7 (July 1995): 483–87.
51. Gruber K, Puffer B, and Kräutler B. “Vitamin B12-Derivatives-Enzyme Cofactors and Ligands of Proteins and Nucleic Acids.” *Chemical Society Reviews* 40, no. 8 (August 2011): 4346–63. doi:10.1039/c1cs15118e.
52. Grushka M, Sessle BJ, and Howley TP. “Psychophysical Assessment of Tactile, Pain and Thermal Sensory Functions in Burning Mouth Syndrome.” *Pain* 28, no. 2 (February 1987): 169–84.
53. Guéant JL, Caillerez-Fofou M, Battaglia-Hsu S, Alberto JM, Freund JN, Dulluc I, Adjalla C, et al. “Molecular and Cellular Effects of Vitamin B12 in Brain, Myocardium and Liver through Its Role as Co-Factor of Methionine Synthase.” *Biochimie* 95, no. 5 (May 2013): 1033–40. doi:10.1016/j.biochi.2013.01.020.
54. Gupta R, Pathak R, Bhatia MS, and Banerjee BD. “Comparison of Oxidative Stress among Migraineurs, Tension-Type Headache Subjects, and a Control Group.” *Annals of Indian Academy of Neurology* 12, no. 3 (July 2009): 167–72. doi:10.4103/0972-2327.56316.
55. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, and Geisel J. “Functional Vitamin B12 Deficiency and Determination of Holotranscobalamin in Populations at Risk.” *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 41, no. 11 (November 2003): 1478–88. doi:10.1515/CCLM.2003.227.
56. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Moshiri M, Sarnavazi MS, and Etemad L. “Anti-Nociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Cyanocobalamin (vitamin B12) against Acute and Chronic Pain and Inflammation in Mice.” *Arzneimittel-Forschung* 62, no. 7 (July 2012): 324–29. doi:10.1055/s-0032-1311635.
57. Hunt A, Harrington D, and Robinson S. “Vitamin B12 Deficiency.” *BMJ* 349 (September 4, 2014): g5226. doi:10.1136/bmj.g5226.
58. IHS, International Headache Society Classification-Migraine. 2004. “ICHD-3 Beta - The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition (Beta Version).” *ICHD-3 Beta The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition (Beta Version)*.
59. Ikeda M, Asai M, Moriya T, Sagara M, Inoué S, and Shibata S. “Methylcobalamin Amplifies Melatonin-Induced Circadian Phase Shifts by Facilitation of Melatonin Synthesis in the Rat Pineal Gland.” *Brain Research* 795, no. 1–2 (June 8, 1998): 98–104.
60. Jääskeläinen SK. “Pathophysiology of Primary Burning Mouth Syndrome.” *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical*

61. *Neurophysiology* 123, no. 1 (January 2012): 71–77. doi:10.1016/j.clinph.2011.07.054.
62. Jakubowski H. “Pathophysiological Consequences of Homocysteine Excess.” *The Journal of Nutrition* 136, no. 6 Suppl (June 2006): 1741S – 1749S.
63. Jolivald CG, Mizisin LM, Nelson A, Cunha JM, Ramos KM, Bonke D, Calcutt NA. “B Vitamins Alleviate Indices of Neuropathic Pain in Diabetic Rats.” *European Journal of Pharmacology* 612, no. 1–3 (June 10, 2009): 41–47. doi:10.1016/j.ejphar.2009.04.028.
64. Kanazawa S, and Herbert V. “Total Corrinoid, Cobalamin (vitamin B12), and Cobalamin Analogue Levels May Be Normal in Serum despite Cobalamin in Liver Depletion in Patients with Alcoholism.” *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* 53, no. 1 (July 1985): 108–10.
65. Kohorst J, Baum CL, Schenck L, Torgerson RR, Bruce AJ, and Davis MD. “Incidence of Burning Mouth Syndrome: A Population-Based Study of Olmsted County, Minnesota.” *Minnesota Medicine* 97, no. 9 (September 2014): 51.
66. Kopruszinski CM, Reis RC, Bressan E, Reeh PW, and Chichorro JG. “Vitamin B Complex Attenuated Heat Hyperalgesia Following Infraorbital Nerve Constriction in Rats and Reduced Capsaicin in Vivo and in Vitro Effects.” *European Journal of Pharmacology* 762 (September 5, 2015) : 326–32. doi:10.1016/j.ejphar.2015.05.063.
67. Kopruszinski CM, Reis RC, and Chichorro JG. “B Vitamins Relieve Neuropathic Pain Behaviors Induced by Infraorbital Nerve Constriction in Rats.” *Life Sciences* 91, no. 23–24 (December 10, 2012): 1187–95. doi:10.1016/j.lfs.2012.08.025.
68. Kozyraki R, and Cases O. “Vitamin B12 Absorption: Mammalian Physiology and Acquired and Inherited Disorders.” *Biochimie* 95, no. 5 (May 2013): 1002–7. doi:10.1016/j.biochi.2012.11.004.
69. Kozyraki R, and Gofflot F. “Multiligand Endocytosis and Congenital Defects: Roles of Cubilin, Megalin and Amnionless.” *Current Pharmaceutical Design* 13, no. 29 (2007): 3038–46.
70. Krzemiń G, Turczyn A, Szmigielska A, and Roszkowska-Blaim M. “VIT. B12 DEFICIENCY IN CHILDREN (IMERSLUND-GRÄSBECK SYNDROME IN TWO PAIRS OF SIBLINGS).” *Developmental Period Medicine* 19, no. 3 Pt 2 (September 2015): 351–55.
71. Kuwabara, S., R. Nakazawa, N. Azuma, M. Suzuki, K. Miyajima, T. Fukutake, and T. Hattori. “Intravenous Methylcobalamin Treatment for Uremic and Diabetic Neuropathy in Chronic Hemodialysis Patients.” *Internal Medicine (Tokyo, Japan)* 38, no. 6 (June 1999): 472–75.
72. Lalla RV, Choquette LE, Feinn RS, Zawistowski H, Latortue MC, Kelly ET, and Baccaglioni L. “Multivitamin Therapy for Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial.” *Journal of the American Dental Association (1939)* 143, no. 4 (April 2012): 370–76.

73. Lamey PJ, and Lamb AB. "Prospective Study of Aetiological Factors in Burning Mouth Syndrome." *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 296, no. 6631 (April 30, 1988): 1243–46.
74. Lea R, Colson N, Quinlan S, Macmillan J, and Griffiths L. "The Effects of Vitamin Supplementation and MTHFR (C677T) Genotype on Homocysteine-Lowering and Migraine Disability." *Pharmacogenetics and Genomics* 19, no. 6 (June 2009): 422–28. doi:10.1097/FPC.0b013e32832af5a3.
75. Le Bars D, Gozariu M, and Cadden SW. "Animal Models of Nociception." *Pharmacological Reviews* 53, no. 4 (December 2001): 597–652.
76. Lehman JS, Bruce AJ, and Rogers RS. "Atrophic Glossitis from Vitamin B12 Deficiency: A Case Misdiagnosed as Burning Mouth Disorder." *Journal of Periodontology* 77, no. 12 (December 2006): 2090–92. doi:10.1902/jop.2006.060169.
77. Levin OS, and Moseïkin IA. "[Vitamin B complex (milgamma) in the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy]." *Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova / Ministerstvo Zdravookhraneniia I Meditsinskoï Promyshlennosti Rossiïskoï Federatsii, Vserossiïskoe Obshchestvo Nevrologov [i] Vserossiïskoe Obshchestvo Psikiatrov* 109, no. 10 (2009): 30–35.
78. Lin HP, Wang YP, Chen HM, Kuo YS, Lang MJ, and Sun A. "Significant Association of Hematinic Deficiencies and High Blood Homocysteine Levels with Burning Mouth Syndrome." *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi* 112, no. 6 (June 2013): 319–25. doi:10.1016/j.jfma.2012.02.022.
79. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, T. Garrett TJ, Podell ER, Marcell PD, Stabler SP, and Allen RH. "Neuropsychiatric Disorders Caused by Cobalamin Deficiency in the Absence of Anemia or Macrocytosis." *The New England Journal of Medicine* 318, no. 26 (June 30, 1988): 1720–28. doi:10.1056/NEJM198806303182604.
80. Liu HL, and Chiu SC. "The Effectiveness of Vitamin B12 for Relieving Pain in Aphthous Ulcers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Pain Management Nursing: Official Journal of the American Society of Pain Management Nurses* 16, no. 3 (June 2015): 182–87. doi:10.1016/j.pmn.2014.06.008.
81. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sánchez-Siles M, and Gómez-García F. "Burning Mouth Syndrome: An Update." *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal* 15, no. 4 (July 2010): e562–68.
82. Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Ammouri W, Zahlane M, Adnaoui M, Aouni M, Mohattane A, and Maaoui A. "Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas." [/data/revues/02488663/00270006/06000403/](http://data.revues/02488663/00270006/06000403/). Accessed January 4, 2017. <http://www.em-consulte.com/en/article/47580>.
83. Main DM, and Basker RM. "Patients Complaining of a Burning Mouth. Further Experience in Clinical Assessment and Management." *British Dental Journal* 154, no. 7 (April 9, 1983): 206–11.

84. McCaddon A. "Vitamin B12 in Neurology and Ageing; Clinical and Genetic Aspects." *Biochimie* 95, no. 5 (May 2013): 1066–76. doi:10.1016/j.biochi.2012.11.017.
85. Medina-Santillán R, Morales-Franco G, Espinoza-Raya J, Granados-Soto V, and Reyes-García G. "Treatment of Diabetic Neuropathic Pain with Gabapentin Alone or Combined with Vitamin B Complex. Preliminary Results." *Proceedings of the Western Pharmacology Society* 47 (2004): 109–12.
86. Menon S, Lea R, Roy B, Hanna M, Wee S, Haupt LM, Oliver C, and Griffiths LR. "Genotypes of the MTHFR C677T and MTRR A66G Genes Act Independently to Reduce Migraine Disability in Response to Vitamin Supplementation." *Pharmacogenetics and Genomics* 22, no. 10 (October 2012): 741–49. doi:10.1097/FPC.0b013e3283576b6b
87. Merskey H. (1979) Psychological aspects of pain relief. In Swerdlow, M. (ed.) *Relief of intractable pain*. 2nd edn. pp. 21-48
88. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994. p. 1
89. Narai Y, Imamachi N, and Saito Y. "Gabapentin Augments the Antihyperalgesic Effects of Diclofenac Sodium through Spinal Action in a Rat Postoperative Pain Model." *Anesthesia and Analgesia* 115, no. 1 (July 2012): 189–93. doi:10.1213/ANE.0b013e31824e5da3.
90. Netto FOG, Diniz IMA, Grossmann SMC, de Abreu MHNG, do Carmo MAV, and Aguiar MCF. "Risk Factors in Burning Mouth Syndrome: A Case-Control Study Based on Patient Records." *Clinical Oral Investigations* 15, no. 4 (August 2011): 571–75. doi:10.1007/s00784-010-0419-5.
91. Oh R, and Brown DL. "Vitamin B12 Deficiency." *American Family Physician* 67, no. 5 (March 1, 2003): 979–86.
92. Okeson JP. Bell's orofacial pains. The Clinical Management of Orofacial Pain. Chicago: Quintessence; 2005
93. O'Leary F, and Samman S. "Vitamin B12 in Health and Disease." *Nutrients* 2, no. 3 (March 2010): 299–316. doi:10.3390/nu2030299.
94. Olesen J. The International classification of Headache Disorders (2nd edition). *Cephalgia* 2004;24(Sup 1):23-160
95. Omer A, Finlayson ND, Shearman DJ, Samson RR, and Girdwood RH. "Erythrocyte Vitamin B12 Activity in Health, Polycythemia, and in Deficiency of Vitamin B12 and Folate." *Blood* 35, no. 1 (January 1970): 73–82.
96. Osifo BO, Ayoola A, Parmentier Y, Gerard P, and Nicolas JP. "Correlation between Serum Enzymes and Serum Unsaturated Vitamin B12 Binding Proteins in Primary Liver Carcinoma." *Enzyme* 39, no. 3 (1988): 161–66.
97. Piskin S, Sayan C, Durukan N, and Senol M. "Serum Iron, Ferritin, Folic Acid, and Vitamin B12 Levels in Recurrent Aphthous Stomatitis." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 16, no. 1 (January 2002): 66–67.

98. Pokupec-Gruden JS, Cekić-Arambasin A, and Gruden V. "Psychogenic Factors in the Aetiology of Stomatopyrosis." *Collegium Antropologicum* 24 Suppl 1 (July 2000): 119–26
99. Porter SR, Scully C, and Pedersen A. "Recurrent Aphthous Stomatitis." *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists* 9, no. 3 (1998): 306–21.
100. Rachmilewitz B, Rachmilewitz M, Moshkowitz B, and Gross J. "Serum Transcobalamin in Myeloid Leukemia." *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 78, no. 2 (August 1971): 275–88.
101. Ralapanawa DMPUKP, Jayawickreme, Ekanayake EMM, and Jayalath WATA. "B12 Deficiency with Neurological Manifestations in the Absence of Anaemia." *BMC Research Notes* 8 (2015): 458. doi:10.1186/s13104-015-1437-9.
102. Refsum H, and Smith A. "Low Vitamin B-12 Status in Confirmed Alzheimer's Disease as Revealed by Serum Holotranscobalamin." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 74, no. 7 (July 2003): 959–61. doi:10.1136/jnnp.74.7.959.
103. Reyes-García G, Medina-Santillán R, Terán-Rosales F, Mateos-García E, and Castillo-Henkel C. "Characterization of the Potentiation of the Antinociceptive Effect of Diclofenac by Vitamin B Complex in the Rat." *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 42, no. 2 (October 1999): 73–77.
104. Russo C, Morabito F, Luise F, Piromalli A, Battaglia L, Vinci A, Trapani Lombardo V, et al. "Hyperhomocysteinemia Is Associated with Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis." *Journal of Neurology* 255, no. 1 (January 2008): 64–69. doi:10.1007/s00415-007-0668-7.
105. Sachdev P. "Homocysteine and Neuropsychiatric Disorders." *Revista Brasileira de Psiquiatria* 26, no. 1 (March 2004): 50–56. doi:10.1590/S1516-44462004000100013.
106. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, and Allen RH. "Sensitivity of Serum Methylmalonic Acid and Total Homocysteine Determinations for Diagnosing Cobalamin and Folate Deficiencies." *The American Journal of Medicine* 96, no. 3 (March 1994): 239–46.
107. Scala A, Checchi L, Montevocchi M, Marini I, and Giamberardino MA. "Update on Burning Mouth Syndrome: Overview and Patient Management." *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 14, no. 4 (July 1, 2003): 275–91. doi:10.1177/154411130301400405.
108. Scully C, and Porter S. "Oral Mucosal Disease: Recurrent Aphthous Stomatitis." *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 46, no. 3 (April 2008): 198–206. doi:10.1016/j.bjoms.2007.07.201.
109. Serraj K, Mecili M, and Andres E. "Signes et symptômes de la Carence en Vitamine B12 : Revue Critique de la littérature." *Médecine thérapeutique* 16, no. 1 (January 1, 2010): 13–20. doi:10.1684/met.2010.0238.

110. Serraj K, Vogel T, Federici L, Ciobanu E, Mecili M, Kaltenbach G, and Andrès E. “Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires.” *La Presse Médicale* 38, no. 1 (January 2009): 55–62. doi:10.1016/j.lpm.2008.09.017.
111. Shaik MM, and Gan SH. “Vitamin Supplementation as Possible Prophylactic Treatment against Migraine with Aura and Menstrual Migraine.” *BioMed Research International* 2015 (2015): 469529. doi:10.1155/2015/469529.
112. Shaik MM, Tan HL, Kamal MA, and Gan SH. “Do Folate, Vitamins B₆ and B₁₂ Play a Role in the Pathogenesis of Migraine? The Role of Pharmacogenomics.” *CNS & Neurological Disorders Drug Targets* 13, no. 5 (2014): 828–35.
113. Shetty R, Deshpande K, Ghosh A, and Sethu S. “Management of Ocular Neuropathic Pain With Vitamin B12 Supplements: A Case Report.” *Cornea* 34, no. 10 (October 2015): 1324–25. doi:10.1097/ICO.0000000000000572.
114. Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, Mincheva L, and Troev D. “Therapeutic Efficacy of ‘Milgamma’ in Patients with Painful Diabetic Neuropathy.” *Folia Medica* 39, no. 4 (1997): 5–10.
115. Simons DG, Travell JG, and Simons LS. *Travell & Simons’ Myofascial Pain and Dysfunction: Upper Half of Body*. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
116. Singh PM, Dehnan M, Mohan VK, Trikha A, and Kaur M. “Analgesic Efficacy and Safety of Medical Therapy Alone vs Combined Medical Therapy and Extraoral Glossopharyngeal Nerve Block in Glossopharyngeal Neuralgia.” *Pain Medicine* 14, no. 1 (January 1, 2013): 93–102. doi:10.1111/pme.12001.
117. Smith EL. “The Discovery and Identification of Vitamin B12.” *The British Journal of Nutrition* 6, no. 3 (1952): 295–99.
118. Snow CF. “Laboratory Diagnosis of Vitamin b12 and Folate Deficiency: A Guide for the Primary Care Physician.” *Archives of Internal Medicine* 159, no. 12 (June 28, 1999): 1289–98. doi:10.1001/archinte.159.12.1289.
119. Solomon LR. “Disorders of Cobalamin (vitamin B12) Metabolism: Emerging Concepts in Pathophysiology, Diagnosis and Treatment.” *Blood Reviews* 21, no. 3 (May 2007): 113–30. doi:10.1016/j.blre.2006.05.001.
120. Sonobe M, H. Yasuda, I. Hatanaka, M. Terada, M. Yamashita, R. Kikkawa, and Y. Shigeta. “Methylcobalamin Improves Nerve Conduction in Streptozotocin-Diabetic Rats without Affecting Sorbitol and Myo-Inositol Contents of Sciatic Nerve.” *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme* 20, no. 11 (November 1988): 717–18. doi:10.1055/s-2007-1010925.
121. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, and Bigal ME. “Mitochondrial Dysfunction and Migraine: Evidence and Hypotheses.” *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 26, no. 4 (April 2006): 361–72. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.01059.x.

122. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, and Lindenbaum J. "Clinical Spectrum and Diagnosis of Cobalamin Deficiency." *Blood* 76, no. 5 (September 1, 1990): 871–81.
123. Sun A, Lin HP, Wang YP, Chen HM, Cheng SJ, and Chiang CP. "Significant Reduction of Serum Homocysteine Level and Oral Symptoms after Different Vitamin-Supplement Treatments in Patients with Burning Mouth Syndrome." *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 42, no. 6 (July 2013): 474–79. doi:10.1111/jop.12043.
124. Tabolli S, Bergamo F, Alessandrini L, Di Pietro C, Sampogna F, and Abeni D. "Quality of Life and Psychological Problems of Patients with Oral Mucosal Disease in Dermatological Practice." *Dermatology (Basel, Switzerland)* 218, no. 4 (2009): 314–20. doi:10.1159/000196973.
125. Takahashi K, Okawa M, Matsumoto M, Mishima K, Yamadera H, Sasaki M, Ishizuka Y, et al. "Double-Blind Test on the Efficacy of Methylcobalamin on Sleep–wake Rhythm Disorders." *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 53, no. 2 (April 1, 1999): 211–13. doi :10.1046/j.1440-1819.1999.00534.x.
126. Teunissen CE, van Boxtel MPJ, Jolles J, de Vente J, Vreeling F, Verhey F, Polman CH, Dijkstra CD, and Blom HJ. "Homocysteine in Relation to Cognitive Performance in Pathological and Non-Pathological Conditions." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 43, no. 10 (2005): 1089–95. doi:10.1515/CCLM.2005.190.
127. "The Methionine Homocysteine Cycle and It's Effect on Cognitive Disease." Accessed May 12, 2016. <http://www.altmedrev.com/publications/8/1/7.pdf>.
128. Torres-López JE., Carmona-Díaz E, Cortés-Peñaloza JL, Guzmán-Priego CG, and Rocha-González HI. "Antinociceptive Synergy between Diclofenac and Morphine after Local Injection into the Inflamed Site." *Pharmacological Reports: PR* 65, no. 2 (2013): 358–67.
129. Van Asselt DZ, Blom HJ, Zuiderent R, Wevers RA, Jakobs C, Van den Broek WJ, C. B. Lamers, F. H. Corstens, and W. H. Hoefnagels. "Clinical Significance of Low Cobalamin Levels in Older Hospital Patients." *The Netherlands Journal of Medicine* 57, no. 2 (August 2000): 41–49.
130. Van Dam F, and Van Gool WA. "Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review." *Archives of Gerontology and Geriatrics* 48, no. 3 (June 2009): 425–30. Doi :10.1016/j.archger.2008.03.009.
131. Volkov I, Press Y, and Rudoy I. "Vitamin B12 Could Be a 'Master Key' in the Regulation of Multiple Pathological Processes." *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku Zasshi* 73, no. 2 (April 2006): 65–69.
132. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, and Press Y. "Effectiveness of Vitamin B12 in Treating Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM* 22, no. 1 (February 2009): 9–16. doi:10.3122/jabfm.2009.01.080113.

133. Vucicevic-Boras V, Topic B, Cekic-Arambasin A, Zadro R, and Stavljenic-Rukavina A. "Lack of Association between Burning Mouth Syndrome and Hematinic Deficiencies." *European Journal of Medical Research* 6, no. 9 (September 28, 2001): 409–12.
134. Wald DS, Law M, and Morris JK. "Homocysteine and Cardiovascular Disease: Evidence on Causality from a Meta-Analysis." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 325, no. 7374 (November 23, 2002): 1202.
135. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, and Fratiglioni L. "Vitamin B12 and Folate in Relation to the Development of Alzheimer's Disease." *Neurology* 56, no. 9 (May 8, 2001): 1188–94. doi:10.1212/WNL.56.9.1188.
136. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL, Zeng YM, and Song XJ. "Thiamine, Pyridoxine, Cyanocobalamin and Their Combination Inhibit Thermal, but Not Mechanical Hyperalgesia in Rats with Primary Sensory Neuron Injury." *Pain* 114, no. 1–2 (March 2005): 266–77. doi:10.1016/j.pain.2004.12.027.
137. Watanabe F. "Vitamin B12 Sources and Bioavailability." *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)* 232, no. 10 (November 2007): 1266–74. doi:10.3181/0703-MR-67.
138. Watanabe, T., R. Kaji, N. Oka, W. Bara, and J. Kimura. "Ultra-High Dose Methylcobalamin Promotes Nerve Regeneration in Experimental Acrylamide Neuropathy." *Journal of the Neurological Sciences* 122, no. 2 (April 1994): 140–43.
139. Watine J, Berteau P, and Hacini J. "Diagnostiquer Ou Exclure Une Carence En Vitamine B12." *Annales de Biologie Clinique* 60, no. 2 (April 8, 2002): 238–40.
140. Woda A, and Pionchon P. "[Nociception and chronic oral and cervicofacial pain]." *Annales D'oto-Laryngologie Et De Chirurgie Cervico Faciale: Bulletin De La Société D'oto-Laryngologie Des Hôpitaux De Paris* 124 Suppl 1 (October 2007): S2–10.
141. Woda A, Pionchon P. Algies oro-faciales idiopathiques : Sémiologie, causes et mécanismes. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157:265-83.
142. Yamashiki M, Nishimura A, and Kosaka Y. "Effects of Methylcobalamin (vitamin B12) on in Vitro Cytokine Production of Peripheral Blood Mononuclear Cells." *Journal of Clinical & Laboratory Immunology* 37, no. 4 (1992): 173–82.
143. Yoganathan S, Thomas MM, Mathai S, and Ghosh U. "Neuroregression as an Initial Manifestation in a Toddler with Acquired Pernicious Anaemia." *BMJ Case Reports* 2015 (2015). doi:10.1136/bcr-2015-213540.
144. Yoshida H, Tsuji K, Sakata T, Nakagawa A, and Morita S. "Clinical Study of Tongue Pain: Serum Zinc, Vitamin B12, Folic Acid, and Copper Concentrations, and Systemic Disease." *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 48, no. 6 (September 2010): 469–72. doi:10.1016/j.bjoms.2009.08.001.
145. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H, Zhang M, Han W, Hu S, and Xu H. "Methylcobalamin: A Potential Vitamin of Pain Killer, Methylcobalamin: A Potential Vitamin of Pain

Killer.” *Neural Plasticity*, *Neural Plasticity* 2013, 2013 (December 26, 2013): e424651.
doi:10.1155/2013/424651, 10.1155/2013/424651.

INDEX DES ILLUSTRATIONS

FIGURE -1 : Structure de la cobalamine

FIGURE-2 : Le métabolisme de la vitamine B12

FIGURE-3 : Rôle métabolique intracellulaire de la B12

FIGURE-4 : Schéma des voies de stockage et réabsorption des cobalamines

FIGURE-5 : Illustration des causes des carences en vitamine B12

FIGURE-6 : Schéma des concentrations en cobalamine observées dans diverses maladies.

INDEX DES TABLEAUX

TABLEAU-1 : Définition de la carence en vitamines B12

TABLEAU-2 : Manifestations cliniques majeurs des carences en vitamine B12

TABLEAU-3 : : Effets de l'injection intra péritonéale de : VitB12(0,5 ; 1 ; 2 ; 4 mg/Kg), Diclofénac (1 ; 2 ; 4 mg/Kg), Diclofénac + vitB12(1mg/Kg) + (0.5mg/Kg), Diclofénac + vitB12 (2 mg/Kg) + (1mg/Kg)

TABLEAU-4 : récapitulatif des protocoles suite à l'injection périphérique locale de vitB12 (2,5, 5, 10 µg) ; Diclofénac (50, 100, 200 µg) ; Diclofénac+vitB12 (50 µg +2,5 µg) ; Diclofénac+vitB12 (100µg + 5 µg), et résultats observés en phase 1 et 2 .

TABLEAU-5 : récapitulatif des protocoles et des résultats de l'étude de Kopruszinski,Reis et Chichorro (2012)

TABLEAU-6 : Récapitulatif des études mettant en relation vitB12 et SAR

Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire.

OLIEL MSIHID Myriam. Vitamine B 12 et douleurs orofaciales : influence et intérêt thérapeutique. 2017. 74 p. : ill.,tabl. Réf. Biblio. : p 59 - 71

Sous la direction du *Pr Boucher Yves*

Th : Chir Dent. : Paris 7 : 2017

RESUME :

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble du complexe B apportée par l'ingestion de substances animales, et synthétisée par des micro-organismes intestinaux. Son trajet dans le système digestif lui permet d'atteindre le sang où elle servira de cofacteur à deux enzymes essentielles, la Méthionine synthase et la L-méthylmalonyl coenzyme A mutase. Elle joue de nombreux rôles cellulaires et notamment dans le système nerveux, permettant la synthèse de neuromédiateurs ainsi que la réparation neuronale. Les carences sont associées à de nombreuses pathologies telles que l'anémie pernicieuse et divers troubles neurologiques. Des taux élevés peuvent témoigner de dysfonctionnements graves comme lors de leucémies, carcinomes hépatocellulaires, hépatites etc..

Après un rappel des rôles biologiques de la vitamine B12, l'objectif de cette thèse est de synthétiser les données de la littérature relatives au rôle de cette vitamine dans la douleur et, plus particulièrement, dans les différentes formes de douleurs oro-faciales. Elle vise également à évaluer l'intérêt préventif et thérapeutique de la vitamine B12 dans les pathologies douloureuses.

TITRE en anglais : VITAMIN B12 AND OROFACIAL PAIN : INFLUENCE AND THERAPEUTIC INTEREST

DISCIPLINE : Physiologie

MOTS-CLES Français : (carence en vitamine B12/ douleur oro-faciale/ syndrome de la bouche brûlante/ stomatite aphteuse / névralgie trigéminal/ revue)

MOTS-CLES Anglais : (vitamine B12 deficiency/ facial pain/ burning mouth syndrom/ stomatitis aphtous/ trigemimal neuralgia/ review)
