

Syndromes carentiels sévères*

Severe vitamin deficiencies

E. Maury · N. Bigé · M. Alves · A. Galbois · H. Ait-Oufella · J.-L. Baudel · G. Offenstadt · B. Guidet

Reçu le 24 septembre 2012 ; accepté le 18 novembre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé La prévalence des carences vitaminiques est probablement sous-estimée. Le rôle du réanimateur est donc de les reconnaître au cours des situations à risque. Cela est d'autant plus important que certaines carences peuvent être mortelles, comme le syndrome de Gayet-Wernicke (SGW), le shoshin bériberi et le scorbut, alors que leur évolution peut être rapidement favorable grâce à une supplémentation adaptée.

Mots clés Vitamine B1 · Vitamine B6 · Vitamine C · Syndrome de Gayet-Wernicke · Bériberi · Scorbut

Abstract The prevalence of vitamin deficiencies is underestimated. Risk factors for these deficiencies should be recognized in the intensive care unit. Some among these deficiencies can be fatal including Wernicke encephalopathy, shoshin beriberi, and scurvy; however they may recover dramatically with appropriate supplementation.

Keywords Vitamin B1 · Vitamin B6 · Vitamin C · Wernicke encephalopathy · Beriberi · Scurvy

Introduction

La carence se définit par l'absence ou l'insuffisance d'apport d'une substance nécessaire à la croissance et à l'équilibre d'un organisme. Les syndromes carentiels sont considérés peut-être à tort comme rares. Ils sont de moins en moins diagnostiqués sans doute par méconnaissance et leur symptomatologie de moins en moins connue. Le rôle du réanimateur sera

de savoir les évoquer au cours de situations particulières réputées pour entraîner des états carentiels (alcoolisme, dénutrition, régime alimentaire sélectif exclusif, après chirurgie bariatrique...), mais aussi au cours de présentations cliniques spécifiques qui devront les faire rechercher :

- atteinte neurologique — neuropathie périphérique ou centrale, trouble de la vigilance, démence ;
- insuffisance cardiaque ;
- atteinte hématologique (anémie mégaloblastique, pancytopenie) ;
- atteinte digestive — diarrhée, glossite ;
- atteinte cutanée.

Ils sont d'autant plus importants à connaître que certains peuvent être mortels (syndrome de Gayet-Wernicke (SGW), shoshin bériberi et scorbut) alors que l'évolution vers la guérison sous supplémentation est spectaculaire en quelques jours, voire en quelques heures.

Afin de limiter l'étendue de l'exposé, ne seront traitées que les carences en vitamines B et C.

Carence en vitamine B1

La vitamine B1 ou thiamine (anciennement aneurine) est un coenzyme essentiel du métabolisme des hydrocarbures, par le biais de son dérivé phosphoré (thiamine pyrophosphate). La thiamine pyrophosphate est essentielle à la décarboxylation oxydative des cétoacides (alpha-cétoglutarate, pyruvate...) et est le coenzyme de la transcétolase qui, dans le cycle de phosphorylation des pentoses, transforme le pentose phosphate en hexose phosphate [1]. Les besoins en thiamine dépendent directement des apports caloriques totaux et de la proportion de calories apportées par des hydrates de carbone. Ainsi, un apport calorique élevé ou riche en hydrates de carbone accroît les besoins en thiamine. C'est la raison pour laquelle, un apport intempestif de sérum glucosé chez un patient carencé en thiamine peut précipiter la survenue d'un SGW. On considère que les besoins en thiamine quotidiens d'un adulte sain sont de 0,5 à 1,4 mg/1 000 kcal. Ces

E. Maury (✉) · N. Bigé · M. Alves · A. Galbois · H. Ait-Oufella · J.-L. Baudel · G. Offenstadt · B. Guidet
Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Antoine,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris, F-75012 Paris, France
e-mail : eric.maury@sat.aphp.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2013 dans la session : *Des maladies qu'il faut connaître.*

besoins sont augmentés chez l'enfant, pendant la grossesse et chez le patient agressé. Les réserves corporelles de thiamine sont limitées, et un régime alimentaire dépourvu de thiamine peut conduire à un tableau carenciel en quatre à six semaines [2]. La thiamine est absorbée au niveau duodénal par un mécanisme actif saturable. Cette absorption est limitée en cas de malnutrition (par carence énergétique), de maladie de l'intestin grêle et de consommation alcoolique chronique [2]. À l'inverse, le passage de la barrière hémato-méningée est essentiellement passif et permet d'obtenir des concentrations cérébrales élevées après administration parentérale. La carence en thiamine est responsable du SGW initialement réversible (mais qui, si elle n'est pas corrigée, évolue vers un syndrome de Korsakoff définitif) et du béri-béri (béri signifiant faiblesse en cingalais) pour lequel on décrit une forme sèche (essentiellement polynévritique) et une forme humide (où l'atteinte cardiaque est au premier plan).

Situations susceptibles d'entraîner une carence en thiamine

Les situations sont multiples (Tableau 1). Il est toutefois important d'insister à ce jour sur la chirurgie de l'obésité par modifications gastriques (by-pass, gastroplastie, ballon intragastrique, gastrectomie partielle) qui est de plus en plus souvent citée comme une cause de carence en thiamine [3–6], mais aussi en autres vitamines [7]. Dans le contexte de la chirurgie de l'obésité, le SGW survient en moyenne entre 3 à 12 semaines après la chirurgie et plus souvent chez les patients dont la perte de poids mensuelle sera supérieure à 7 kg. La survenue du SGW dans ce contexte peut être précipitée par une nutrition parentérale non supplémentée. Les mécanismes incriminés sont la survenue de vomissements importants, la diminution drastique des ingestats et la réduction de la région où se situe l'absorption de thiamine.

Tableau 1 Situations susceptibles d'entraîner une carence en thiamine

Diète exclusive composée exclusivement de riz poli
Intoxication alcoolique chronique
Malnutrition
Chirurgie gastro-intestinale (chirurgie bariatrique...)
Vomissements chroniques
Maladies néoplasiques (alimentation parentérale, malabsorption, consommation de thiamine par cancer)
Chimiothérapie : ifosfamide, erbulozole
Maladie générale : infection par le VIH, insuffisance rénale terminale
Déplétion magnésienne

Aspects cliniques

La réponse clinique à la carence en thiamine semble être différente selon l'ethnie. Ainsi, l'atteinte cardiovasculaire serait plus souvent observée chez les sujets asiatiques et les atteintes neurologiques (SGW, polynévrite) chez les Caucasiens.

Syndrome de Gayet-Wernicke

Au niveau neuronal, le pyrophosphate de thiamine est indispensable au métabolisme des hydrates de carbone, mais aussi à la production des lipides composant la gaine de myéline et à la production des neurotransmetteurs (acides aminés, glutamate, GABA). Décrit par Carl Wernicke en 1881 à Berlin chez deux hommes alcooliques et une femme présentant des vomissements chroniques en rapport avec une sténose du pylore faisant suite à une ingestion de caustique, le SGW est une atteinte neuropsychiatrique potentiellement mortelle liée à une lésion cérébrale initialement réversible liée à un déficit aigu en thiamine. Ce déséquilibre conduit à un déficit énergétique focal, à une augmentation de la concentration en glutamate et aboutit à la mort cellulaire [2].

La triade du SGW associe confusion, ataxie (instabilité de la posture et de la marche) et troubles oculaires (nystagmus, paralysie oculomotrice) [8].

L'incidence du SGW dans les séries autopsiques varie de 0,5 à 3 % [8]. Trois quarts des SGW observés en post-mortem n'ont pas été diagnostiqués du vivant du patient. Dans les pays développés, le SGW est surtout observé chez des patients ayant une consommation alcoolique chronique. Il n'existe cependant pas de corrélation entre la survenue du SGW et le niveau de consommation d'alcool quotidienne. Des facteurs génétiques (affinité moindre de la cétolase pour la thiamine pyrophosphate) ont aussi été incriminés dans sa survenue [9].

En cas de SGW, l'absence de diagnostic et l'absence de supplémentation en thiamine conduisent au décès de 20 % des patients. On estime que 80 % des patients qui vont survivre à un épisode de SGW vont développer un syndrome de Korsakoff. Le syndrome de Korsakoff correspond à une atteinte irréversible des corps mamillaires, des noyaux dorsomédians du thalamus, du trigone et du gyrus cingulaire et associe une désorientation temporo-spatiale, des fausses reconnaissances, une fabulation et une amnésie antérograde. Chez un quart des patients atteints du syndrome de Korsakoff, les troubles cognitifs sont tels qu'ils nécessitent une institutionnalisation de longue durée. La possibilité que les deux entités ne soient que deux expressions de la même pathologie est toujours débattue [8].

À la phase initiale du SGW, on note une perte d'appétit puis des nausées et des vomissements. Ils sont suivis de vertiges, de troubles de l'oculomotricité dont les plus fréquents

sont une diplopie par atteinte du nerf moteur oculaire externe [10]. L'ophtalmoplégie internucléaire (atteinte du faisceau longitudinal médian qui réalise une déconjugaison des yeux dans le regard latéral : l'œil en abduction est animé d'un nystagmus, tandis que l'autre œil ne passe pas la ligne médiane [alors que les globes oculaires peuvent converger témoignant de l'intégrité du noyau du nerf moteur oculaire commun]) est classique mais rare (Tableau 2). Un syndrome cérébelleux peut être noté. Des hémorragies rétiniennes et un œdème papillaire sont rares. Survient ensuite un état d'hypersomnie dont il est parfois difficile de tirer le malade et qui peut évoluer vers le coma et le décès. On considère qu'environ un cinquième des patients n'ont aucun des signes de la triade classique. Des symptômes moins classiques ont été rapportés : hallucinations visuelles, crises convulsives, signes de dérèglement sympathique, dysautonomie [11], hypo- ou hyperthermie en l'absence d'une infection sous-jacente, tachycardie, hypotension... Les signes de dérèglement hémodynamique sont parfois considérés comme l'expression d'un bérubéri cardiaque.

Diagnostic

La non-spécificité des signes devant faire évoquer le SGW (qui peut être pris à tort pour une alcoolisation) en particulier chez un patient éthylique chronique rend en partie compte du sous-diagnostic de cette pathologie. Il n'existe pas d'examen biologique simple permettant en routine d'affirmer le diagnostic. La classique mesure de l'activité transcétolase des hématies est complexe et si le dosage sanguin de thiamine par chromatographie en phase liquide permet d'obtenir un résultat en moins d'une heure [12], ces deux examens sont rarement réalisés en routine et sont de fait peu adaptés à l'urgence.

Le liquide céphalorachidien (LCR) est normal. L'électroencéphalogramme est normal ou objective des anomalies non spécifiques. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a été évaluée dans cette pathologie. L'aspect le plus évocateur retrouvé chez un patient sur deux est un hypersignal en T2 symétrique, au niveau des thalami (région péri-ventriculaire), de l'hypothalamus, des tubercules mamillaires,

de la région périaquédurale. Une atrophie du corps mamillaire en séquence T1, un rehaussement suite à l'injection de gadolinium ainsi qu'un aspect en hyposignal en T2* (évoquant un saignement) ont pu être observés [13]. La spécificité de cette sémiologie est supérieure à 90 %. Il faut rappeler que la suspicion de SGW et l'apport de thiamine ne peuvent s'appuyer sur les résultats de cet examen. Le diagnostic du SGW reste au jour d'aujourd'hui exclusivement clinique.

Traitement

Le SGW est une urgence thérapeutique. Les doses de thiamine nécessaires à corriger un SGW sont plus importantes lorsque l'étiologie est alcoolique. Cela pourrait être lié à une prise en charge plus précoce mais aussi plus active des patients non alcooliques qui ont des symptômes plus flagrants. La confusion chez l'alcoolique n'est peut-être en effet pas toujours aussi souvent prise en considération qu'elle ne le devrait. De plus, les patients ayant un SGW lié à l'alcool sont plus enclins à installer un syndrome de Korsakoff. Cette particularité évolutive pourrait être liée à la répétition d'épisodes subintrants antérieurs non diagnostiqués [2].

Si le principe de corriger la carence par voie parentérale le plus rapidement possible est largement accepté, les modalités de cette supplémentation restent débattues qu'il s'agisse de la posologie, de la voie d'administration ou de la durée. On peut néanmoins proposer un minimum de 500 mg d'hydrochloride de thiamine (dilué dans 100 ml de sérum salé), administré en intraveineux en 30 minutes, trois fois par jour pendant trois jours. En l'absence de réponse clinique après trois jours de supplémentation, celle-ci peut être interrompue. En cas d'amélioration clinique, la supplémentation est poursuivie, à raison de 250 mg quotidiens jusqu'à ce qu'il n'y ait plus amélioration clinique. Des doses de thiamine moindres sont insuffisantes. L'amélioration des troubles oculomoteurs à l'exception du nystagmus peut être observée en quelques heures, celle de l'ataxie en quelques jours, celle des troubles de la conscience en deux à trois semaines [14]. Considérant la grande incidence de cette carence, sa difficulté diagnostique, son évolution péjorative potentielle et la simplicité de sa prévention, il semble raisonnable d'administrer un traitement d'épreuve par thiamine à tout patient confus, comateux, fébrile ou hypotherme, ou en état d'insuffisance circulatoire, quand la cause de ce trouble n'est pas connue.

Bérubéri

Rapporté pour la première fois par De Bondt, médecin néerlandais, en 1630, c'est un autre Néerlandais, Christiaan

Tableau 2 Manifestations oculaires observées chez 232 patients ayant une encéphalopathie de Gayet-Wernicke (selon [10])

Nystagmus (85 %)
Atteinte bilatérale du VI (54 %)
Ophtalmoplégie internucléaire (44 %)
Anomalie pupillaire (19 %)
Hémorragie rétinienne (3 %)
Ptôsis (3 %)
Absence d'anomalie (4 %)

Eijkman (1858–1930) qui comprit la cause du bériberi. Les travaux de ce dernier, récompensés par le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1929, menèrent à la découverte de la vitamine B₁. Eijkman fut de 1888 à 1896, le médecin du pénitencier de Java alors sous tutelle hollandaise. De nombreux prisonniers étaient atteints de bériberi, qui conduisait de la paralysie à la mort. Eijkman, qui nourrissait les poules du pénitencier avec du riz poli, aliment de base des prisonniers, observa que de nombreuses poules étaient atteintes d'une polynévrite aviaire ressemblant au bériberi. Lorsque le commandant du pénitencier interdit à Eijkman d'utiliser le riz des cuisines pour nourrir les poules, celui-ci acheta du riz complet et observa que les poules guérissaient de leur paralysie. Comme le riz complet ne diffère du riz poli que par la présence des enveloppes du grain (le son), Eijkman eut l'idée de nourrir certaines poules avec un mélange de riz poli et de son. Les poules guérirent comme avec le riz complet. Il affirma que la polynévrite des poules était analogue au bériberi et déduisit, à tort, qu'il existait une toxine dans le riz et un antidote dans le son. En appliquant le même traitement aux prisonniers, il fit disparaître le bériberi. La vitamine B₁, naturellement présente dans le péricarpe du grain de riz, disparaît lors du polissage des grains nécessaires à l'obtention du riz blanc. Ce mode d'entrée dans la carence en thiamine reste d'actualité, car des épidémies de bériberi dues à une alimentation exclusive par du riz blanc ont récemment été décrites [15,16].

Aspects cliniques

La polynévrite liée à la carence en thiamine a initialement été associée et parfois confondue avec la polyneuropathie liée à l'alcool. Il est maintenant admis que ces deux atteintes sont distinctes. La polynévrite alcoolique est caractérisée par une atteinte touchant de façon plus marquée les membres inférieurs. Les plaintes initiales correspondent à des douleurs ou des sensations de brûlures ressenties électivement au niveau des orteils et des chevilles. L'atteinte s'entend lentement en quelques mois ou années vers le haut des cuisses et peut atteindre aussi les membres supérieurs. Une atteinte motrice peut être notée dans la moitié des cas mais elle n'est jamais au premier plan. À l'examen, l'atteinte du tact épicrotique et de la sensibilité proprioceptive sont les modifications les plus marquées. Les réflexes ostéotendineux sont abolis dans un quart des cas au niveau bicipital, dans 50 % des cas au niveau rotulien et dans plus de trois quarts des cas au niveau achilléen. La grabatisation est rare. Enfin la dysautonomie est exceptionnelle. À l'inverse, au cours de la carence en thiamine, les premiers signes rapportés par les patients sont une faiblesse des membres inférieurs. La progression du déficit peut-être rapide, parfois observée en un mois faisant évoquer le diagnostic de syndrome de Guillain-Barré [17]. L'atteinte sensitive est fréquente et concerne tous les modes.

Enfin, l'abolition des réflexes ostéotendineux bicipitaux et achilléens est souvent complète. La grabatisation est observée chez plus de 75 % des patients [18,19]. Les aspects électromyographiques peuvent également aider à distinguer ces deux entités nosologiques [18].

Atteinte cardiaque

L'apparition d'une dysfonction cardiaque au cours du bériberi (bériberi humide) peut correspondre à une forme chronique ou à une forme fulminante : le shoshin bériberi. Cette forme fulminante (shoshin signifie en japonais atteinte aiguë cardiaque) représente moins de 5 % des bériberi avec atteinte cardiaque. Le décès peut alors survenir en quelques heures si le patient ne reçoit pas de thiamine.

Dans sa forme chronique, l'atteinte cardiaque du bériberi se caractérise à la phase initiale par une asthénie, de la dyspnée d'effort, une gêne, voire des douleurs thoraciques. Le patient signale souvent l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs accompagnés de douleurs des membres inférieurs qu'il faut savoir rapporter à la neuropathie carentielle. L'installation de cette cardiopathie peut être assez rapide, voire brutale. Il n'est pas rare de retrouver un événement précipitant comme une infection. L'examen retrouve des extrémités souvent chaudes, une hépatalgie avec des signes congestifs droits, un bruit de galop, des râles crépitants. Il y a plus de 50 ans, cette pathologie répondait aux critères de Blankenhorn et associait : cardiomégalie avec rythme sinusal, œdèmes des membres inférieurs, élévation de la pression veineuse centrale, polynévrite ou pellagre, modifications électrocardiographiques non spécifiques, absence d'autres causes de cardiopathie, régime pauvre thiamine depuis au moins trois mois, amélioration des symptômes et réduction de la cardiomégalie après supplémentation en thiamine ou constatations autopsiques évocatrices [20].

L'étude hémodynamique de ces patients retrouve classiquement un débit cardiaque augmenté en rapport avec un effondrement des résistances périphériques, ce qui permet d'expliquer que la fonction contractile ventriculaire soit parfois très altérée alors que le débit cardiaque n'est pas diminué. La pression artérielle pulmonaire est classiquement augmentée, cette augmentation étant en partie liée à l'augmentation parfois considérable de l'index cardiaque [21]. L'effet de l'administration de thiamine est spectaculaire et s'accompagne d'une diminution du débit cardiaque dans les heures [22–24] ou les jours qui suivent [25]. De nombreuses atypies ont néanmoins été rapportées comme un aspect électrocardiographique évocateur d'infarctus transmural avec opacification coronaire normale et se corrigeant après apport de thiamine [23].

La forme fulminante (shoshin bériberi) correspond vraisemblablement à la forme ultime du retentissement cardiaque de cette carence et associe hypotension, tachycardie,

acidose lactique intense ainsi que des anomalies de l'ECG : ondes T biphasiques ou inversées, dépression ou élévation du segment ST, allongement de l'espace QT, et élévation de la troponine rapidement suivie de défaillance d'organes multiples. L'atteinte ventriculaire droite est parfois au premier plan [26].

Carence en vitamine B3 (niacine ou acide nicotinique)

La carence en niacine réalise la pellagre. La relation entre maïs et pellagre a été décrite par Casal dès 1735. On lui doit la première description de la carence quand il rapporta chez des paysans d'Asturie, ayant une alimentation composée exclusivement de maïs, des lésions cutanées sur le dos des mains et des pieds accompagnées d'une éruption en forme de collier siégeant à la partie supérieure du cou. Observateur intuitif, il imputa d'emblée ces anomalies à la pauvreté de l'alimentation et à des facteurs atmosphériques [27]. Il observa également qu'une alimentation comportant des œufs, du lait, du poisson ou de la viande prévenait cette maladie. Ses travaux précédèrent de 36 ans ceux de Willan sur « l'eczéma solaire ». Devenue maladie endémique dans le Nord de l'Italie, elle fut nommée par le Milanais Francesco Frapoli *pelle agra* (pelle : peau, agra : aigre). La pellagre suivait systématiquement les traces des champs de maïs et s'étendit aux régions où cette céréale était cultivée : Europe centrale, Russie du Sud, Afrique puis États-Unis. À la fin du XIX siècle, une loi proposée par Roussel, médecin et homme politique français, limita la culture du maïs et fut suivie d'une diminution de l'incidence de la pellagre [28]. C'est en 1926, suite à une épidémie de pellagre consécutive aux crues du Mississippi que Goldberger identifia la pellagre comme une maladie carencielle. La niacine (vitamine B3) fut identifiée en 1937 par Elvehjem.

Cette vitamine hydrosoluble est essentielle aux fonctions cellulaires et intervient chez l'homme comme cofacteur de plus de 100 enzymes dont la nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et sa forme phosphate nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP). La NAD est impliquée dans le catabolisme des glucides, des lipides, des protéines et de l'alcool.

La niacine peut être synthétisée à partir du tryptophane, ce qui explique que les situations où cet acide aminé fait défaut (Maladie d'Hartnup — qui est une anomalie du transport de certains acides aminés au travers des cellules épithéliales intestinales et tubulaires rénales —, syndrome carcinoïde où la totalité du tryptophane est convertie en sérotonine) puissent se compliquer de pellagre. Cette synthèse de novo est cependant peu efficace puisqu'elle nécessite la présence de riboflavine et de pyridoxine et qu'il faut 60 mg de tryptophane pour produire 1 mg de niacine.

La pellagre est aujourd'hui très rare dans les pays développés mais peut encore être observée de façon sporadique chez les patients alcooliques, souffrant de malnutrition [29], ayant une pathologie gastro-intestinale [7,30] ou suivant certains traitements médicamenteux interférant avec le métabolisme du tryptophane [31]. Des épidémies ont récemment été observées sur les terrains de drames humanitaires : Malawi, Mozambique, Angola, Zimbabwe, Népal. L'Afrique du Sud serait à ce jour la zone de plus forte endémicité [32].

L'association de la pellagre à la consommation exclusive de maïs a été observée après que cette céréale ait été rapportée du Nouveau Monde où curieusement cette pathologie n'existait pas. On a d'abord imaginé que le maïs contenait peu ou pas de niacine. En fait, le maïs contient de grandes quantités de niacine mais sous une forme liée, non assimilable. Un lavage avec un liquide alcalin comme le jus de citron vert (méthode traditionnelle en Amérique centrale) accroît de façon considérable sa disponibilité. La pellagre peut aussi survenir au cours de diète contenant de grandes quantités de leucine (comme ce qui est observé au cours d'alimentation exclusive à base de sorgho ou régime à base de viande de bœuf et de yaourt) [33,34].

Aspects cliniques

La pellagre répond à la classique tétrade des 4D : diarrhée, dermatose, démence et décès si elle n'est pas corrigée [27]. Les manifestations cutanées, digestives et neuropsychiatriques sont fréquemment observées, mais leur ordre d'apparition est variable. La faiblesse, la perte d'appétit, la dépression, l'irritabilité, l'insomnie sont fréquentes mais assez peu spécifiques. Les manifestations neuropsychiatriques peuvent comporter une polynévrite essentiellement sensitive, de la confusion, une rigidité extrapyramidale avec une roue dentée, un grasping, des myoclonies, voire des convulsions [1].

Ce sont les manifestations cutanées qui interpellent. Les signes cutanés sont plus parlants au printemps et en été. La photosensibilisation des zones exposées (dos des mains, avant-bras, jambes, décolleté, visage) réalise un aspect de « coup de soleil », associant érythème, œdème et sensation de brûlures [27]. Ce coup de soleil est néanmoins atypique par sa survenue alors que l'ensoleillement est modéré, et par sa faible propension à disparaître. Il évolue vers des lésions durables, pigmentées, sèches, squameuses qui s'épaississent réalisant au maximum l'aspect de « mélanodermie des vagabonds ». La démarcation nette des zones exposées non exposées réalise l'aspect en gant, en gantelet et en bottes. À la phase chronique, des fissurations peuvent compliquer ces lésions. Au niveau du visage, les lésions sont symétriques, touchant le nez, les joues, le front, les lèvres et plus rarement les oreilles. Une bande pigmentée au niveau du cou associant hyperpigmentation et kératose correspond au classique « collier de Casal ».

Au niveau des zones non exposées (périnée, organes génitaux, muqueuses), les lésions sont érythémateuses et érosives. La langue pellagreuse associe érythème, gonflement et sécheresse. Puis apparaissent des sillons, des ulcérations aboutissant à une atrophie avec diminution du nombre et de la taille des papilles. La chéilite ou stomatite angulaire est fréquente. Au niveau des zones de proéminence osseuse, les lésions associent hyperpigmentation et hyperkératose, mais leur évolution est plus lente qu'au niveau des zones exposées. L'atteinte des glandes sébacées réalise une atteinte de l'aile du nez, du front, du cuir chevelu et du cou et produit de fines squames obstruant les orifices des glandes sébacées. Cet aspect peut être parfois pris à tort pour une dermatite séborrhéique [27].

Diagnostic

Il est essentiellement clinique. La biopsie cutanée si elle est réalisée montre une hyperkératose, de la nécrose épidermique et parfois un infiltrat lymphocytaire. Le dosage sanguin de niacine (valeur normale entre 4,7 et 7,9 µg/ml) pourra confirmer le diagnostic.

Le traitement consiste en un apport intraveineux de niacine à la dose de 100 mg deux fois par jour avec une amélioration des lésions cutanées observables classiquement dès les deux premiers jours. Dans les formes moins sévères, un apport oral quotidien de 500 mg peut être proposé. Il faut garder en mémoire que chez le patient alcoolique chronique carencé, une supplémentation en thiamine et en pyridoxine peut précipiter ou aggraver une encéphalopathie pellagreuse [35].

Carence en vitamine B6

La vitamine B6 (pyridoxine) est unique au sein des vitamines du groupe B, car sa carence, aiguë, exceptionnelle, entraîne une activité épileptique pouvant aboutir à un état de mal chez l'homme [1]. La pyridoxine est un cofacteur de la glutamate décarboxylase qui participe, à partir de l'acide glutamique, à la synthèse de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), puissant neurotransmetteur inhibiteur [1]. En cas d'état de mal épileptique secondaire à une carence en vitamine B6, la réponse clinique et électroencéphalographique survient dans les minutes qui suivent l'administration de pyridoxine. Les travaux cliniques montrant un bénéfice chez le patient alcoolique chronique de l'administration de vitamine B6 dans la prévention des crises convulsives de sevrage sont anciens, datant des années 1960 [1].

Une situation particulière est l'intoxication volontaire à l'isoniazide qui s'accompagne d'un état de mal épileptique souvent réfractaire aux anticonvulsivants usuels. L'ingestion d'isoniazide est suivie d'une importante augmentation urinaire de pyridoxine qui diminue la synthèse de GABA et

accroît la susceptibilité aux crises convulsives. Il est alors recommandé d'administrer une masse de pyridoxine équivalente à la masse d'isoniazide ingéré. Ce traitement permet de faire rapidement cesser les convulsions. Lorsque la dose supposée ingérée est inconnue, il est recommandé d'administrer 5 g de pyridoxine en intraveineux en cinq minutes et de renouveler cette dose tant que les convulsions perdurent [36].

Carence en vitamine B9 (folates)

La carence en folates réalise un tableau d'anémie mégalo-blastique avec macrocytose (volume globulaire moyen [VGM] généralement $> 105 \mu\text{m}^3$). Elle peut s'accompagner d'une augmentation de la bilirubine libre, d'une thrombopénie et d'une relative neutropénie. La présence de certaines anomalies globulaires prises à tort pour des schizocytes peut parfois faire poser le diagnostic d'anémie hémolytique mécanique [37].

D'authentiques polynévrites ont été rapportées [1]. Une atteinte médullaire, réalisant un tableau de sclérose combinée de la moelle, et associant : un syndrome cordonal postérieur et un syndrome pyramidal (alors qu'il n'existait pas de carence en vitamine B12) et se corrigeant après administration de folates a été rapportée [38].

Une anomalie du transport des folates vers le LCR est responsable chez l'enfant d'un tableau neuropsychiatrique particulier (syndrome de déficit cérébral en folates). On observe, dans ce syndrome, des taux de 5-méthyltetrahydrofolate (métabolite actif des folates) anormalement bas dans le LCR, alors que les taux sanguins de folates et d'homocystéine sont normaux. Aucune anomalie des cellules sanguines n'est observée dans cette entité nosologique. Cette anomalie, décrite chez le nourrisson à partir du sixième mois, associe un retard psychomoteur, une ataxie cérébelleuse, une atteinte pyramidale et parfois des convulsions. Une cécité apparaît vers l'âge de trois ans. Une anomalie du récepteur membranaire impliqué dans le transport des folates vers le LCR a récemment été associée, chez 25 enfants ayant un syndrome de déficit cérébral en folates, à l'existence dans le sérum d'autoanticorps bloquants [39]. Cette pathologie parfois décrite chez l'adulte (où ces autoanticorps ont parfois été identifiés) doit conduire à évoquer ce diagnostic et à mesurer le taux de méthyltetrahydrofolate dans le LCR d'adultes ayant une pathologie auto-immune et chez qui apparaissent des troubles neurologiques centraux [40,41]. Le traitement consiste alors à apporter non pas des folates mais de l'acide folinique.

Carence en vitamine B12

La carence en vitamine B12 (cobalamine) fait suite à une insuffisance d'apport ou à une anomalie de l'absorption. Elle

peut, selon la définition retenue, être retrouvée chez 20 % des patients de plus de 80 ans. En utilisant une définition rigoureuse, elle serait observée chez 5 % des patients hospitalisés dans un hôpital universitaire [42]. Toute anomalie siégeant au niveau d'une des étapes de l'absorption peut être responsable d'une carence. Au niveau gastrique, l'hydrolyse acide sépare la cobalamine des aliments. Une première limitation à l'absorption peut survenir en cas d'hypochlorhydrie liée à une gastrite atrophique associée ou non à *Helicobacter pylori* (ce type de carence en cobalamine, plus fréquent chez le sujet âgé, peut être corrigé par l'apport oral de cobalamine libre). La cobalamine se lie ensuite au facteur intrinsèque produit par les cellules gastriques formant un complexe qui sera absorbé au niveau de l'iléon terminal. À ce niveau, un déficit de l'absorption peut parfois être noté en cas de traitement prolongé par la metformine [42]. Moins de 5 % de la cobalamine ingérée sont absorbés de façon passive dans l'intestin. La cobalamine intervient au cours de nombreux processus biochimiques comme la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), la conversion de méthylmalonyl-coenzyme A (CoA) en succinyl-CoA ou la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine. Les organes affectés par les anomalies de synthèse de l'ADN sont les cellules à turnover rapide comme les cellules sanguines et l'épithélium digestif (anémie pernicieuse).

Aspects cliniques

Les manifestations de la carence en cobalamine sont multiples et polymorphes. Les atteintes cliniques de la carence en vitamine B12 sont hématologiques, neurologiques, cutanéomuqueuses et enfin non spécifiques (asthénie, perte d'appétit, dépression...).

Dans les formes débutantes, le tableau associe de l'asthénie, une polynévrite essentiellement sensitive et une macrocytose isolée ou accompagnée de polynucléaires neutrophiles hypersegmentés (lorsque le noyau de plus de 3 % des polynucléaires comporte cinq lobes ou plus). Dans les carences plus sévères s'installe un tableau de sclérose combinée de la moelle associée à une anémie d'aspect hémolytique ou une pancytopenie. Des tableaux dissociés de sclérose combinée de la moelle sans anomalie hématologique [43], voire d'atteinte hématologique sévère sans manifestation neurologique ont été rapportés [44].

Atteinte hématologique

La mégalo-blastose avec macrocytose (VGM > 110, voire 130 μm^3) résulte d'une insuffisance de la synthèse de l'ADN. Cependant, la macrocytose peut être absente ou modérée si une cause de microcytose est associée (carence martiale, thalassémie, drépanocytose). Ainsi, il faut évoquer ce diagnostic et doser la cobalamine chez le drépanocytaire

[45] en cas d'aggravation de l'anémie, d'augmentation du VGM (même pour une valeur inférieure à la normale), d'apparition de troubles neurologiques ou psychiatriques (troubles de l'humeur) [46]. L'aspect du noyau des érythroblastes (qui définit la mégalo-blastose) est celui de cellules jeunes (chromatine perlée, dispersée en petits points fins) alors que l'aspect du cytoplasme correspond à celui d'érythroblastes plus matures. Des déformations des globules rouges (ovalocytose, corps de Jolly) et la présence de plaquettes géantes peuvent être notées. Cette anomalie de synthèse de l'ADN touche aussi les noyaux des neutrophiles et des plaquettes (également hypersegmentés) quand une carence en folates est associée. L'insuffisance médullaire aboutit à un tableau d'anémie souvent régénérative avec au myélogramme l'aspect classique de moelle riche intensément bleue du fait d'une basophilie importante. La présence de métamyélocytes géants peut parfois faire poser à tort le diagnostic de leucose. Le taux de LDH peut être très augmenté. Un certain degré d'hémolyse [47] avec parfois l'observation de schizocytes a été rapporté [48]. La constatation d'une fièvre a parfois été rapportée à une activité médullaire intense. Dans les carences avérées, une pancytopenie peut être observée. Comme dans les tableaux de carences en folates, l'association d'une anémie, d'une thrombopénie, d'une augmentation de la bilirubine libre à la présence de schizocytes peut faire porter à tort le diagnostic de purpura thrombotique thrombocytopénique ou de HELLP syndrome (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) [48].

Atteinte neurologique

La sclérose combinée de la moelle qui réalise une atteinte des cordons latéraux et postérieurs est classique. Les lésions médullaires sont les plus intenses au niveau cervical inférieur et thoracique haut. Elle associe un syndrome pyramidal (déficit moteur des membres inférieurs, signe de Babinski sans exagération des réflexes ostéotendineux) et des signes sensitifs (paresthésies des membres inférieurs mais aussi supérieurs, douleur cordonale avec signe de Lhermitte [49], ainsi que des anomalies de la sensibilité proprioceptive (anomalie au test du diapason, au test de position des orteils, ataxie aggravée par l'occlusion palpébrale). Les réflexes ostéotendineux (achilléens et rotuliens) sont diminués, voire abolis indiquant une participation des fibres périphériques.

Les formes peuvent être dissociées réalisant :

- un pseudotabes (atteinte radiculaire et cordonale postérieure) associant paresthésie, troubles du sens de position, ataxie avec conservation de la sensibilité épicrotique ;
- une atteinte polynévritique isolée (déficit sensitivomoteur de type périphérique, avec parfois l'installation d'une névrite optique et l'abolition des réflexes ostéotendineux, sans signe de Babinski) ;

- une atteinte purement pyramidale.

En l'absence de traitement, la symptomatologie évolue vers une paraplégie flasque avec troubles sphinctériens. Des cas d'atteinte cérébelleuse ont été associés à la carence en vitamine B12. À la différence des anomalies hématologiques, les anomalies neurologiques peuvent ne pas rétrocéder lors de la reconstitution du pool de vitamine B12. Ces anomalies ne seraient pas liées à une anomalie de la synthèse de l'ADN (les cellules nerveuses ne se renouvelant pas) mais probablement au déficit en méthionine. En effet, le déficit en méthionine par son dérivé, la S-adenosylméthionine, qui intervient dans la synthèse de phosphatidylcholine pourrait directement être responsable d'une anomalie de synthèse des constituants de la myéline. Cette hypothèse est cependant aujourd'hui remise en cause [45]. Enfin, l'augmentation des taux d'homocystéinémie associée peut être responsable d'accidents vasculaires ischémiques.

Atteinte cutanéomuqueuse

Il s'agit essentiellement de l'atteinte linguale réalisant la glossite de Hunter révélée par des brûlures avec les aliments chauds ou épicés. À l'examen, la langue est lisse, initialement dépapillée. Puis elle devient abrasée et brillante. L'atteinte de l'épithélium du tube digestif est responsable d'une diarrhée avec malabsorption (anémie pernicieuse).

Diagnostic

La carence en vitamine B12 se définit par un taux sérique de cobalamine inférieur à 150 pmol/l (ou < 200 pg/ml) généralement associé à un taux d'homocystéine supérieur à 13 mmol/l (qui n'est plus transformée en méthionine) et à un taux d'acide méthylmalonique supérieur à 0,4 mmol/l (le méthylmalonyl-CoA n'étant plus transformé en succinyl-CoA). Seule l'augmentation de l'acide méthylmalonique est spécifique de la carence en cobalamine, l'augmentation de l'homocystéinémie pouvant être observée au cours des carences en folates ou en pyridoxine et de l'insuffisance rénale. Le seul dosage de vitamine B12 est généralement suffisant au diagnostic quand le taux est bas ; cependant, des valeurs normales ou subnormales peuvent être observées au cours d'authentiques tableaux carenciels quand coexistent une hépatopathie, une myélodysplasie [47] ou une anémie pernicieuse [50]. Le dosage de la fraction active de cobalamine (holocobalamine), voire de l'haptocorrine, pourrait être une aide dans les situations équivoques [51].

La vitamine B12 intervient dans le cycle des folates, en acceptant un groupement méthyl lors de la conversion du méthyltetrahydrofolate en tétrahydrofolate qui intervient dans la synthèse des purines. C'est au cours de cette transformation que l'homocystéine, en présence de cobalamine,

est transformée en méthionine par la méthionine synthétase. Au cours de la carence en vitamine B12, une supplémentation en folates peut corriger l'anémie et possiblement les effets de la carence sur le système nerveux périphérique, mais reste sans effet sur l'atteinte neurologique centrale qui risque de perdurer et d'évoluer [46,47].

Traitement

Le traitement classique de la carence en cobalamine consiste en un apport parentéral de cette vitamine quand il ne s'agit pas d'une carence d'apport et du traitement d'éventuels facteurs associés (éradication d'*H. pylori*). Au cours de l'anémie pernicieuse, la reconstitution des réserves de vitamine B12 est généralement obtenue par l'administration intramusculaire de 1 000 µg de cyanocobalamine par jour pendant une semaine puis de 1 000 µg par semaine pendant un mois puis d'une dose de 1 000 µg mensuelle par la suite. Le recours à la forme orale, moins contraignante que l'injection intramusculaire, a été proposé avec succès même en cas d'anémie pernicieuse.

Carence en vitamine C

Le scorbut (carence en vitamine C ou acide ascorbique) a été décrit dès 1500 avant notre ère, mais c'est lors des grands voyages maritimes du xv^e et xvi^e siècle que cette maladie a suscité de réelles questions [52]. Lorsque Vasco de Gama dépasse le cap de Bonne-Espérance en 1497, il observe chez les membres de son équipage un gonflement des mains, des pieds et des gencives qui va disparaître avec la consommation d'oranges. Quand la maladie reparaitra à nouveau, causant de nombreux décès, les marins malades demanderont à nouveau à manger des oranges [53]. Les deux accès de scorbut surviennent à chaque fois après au moins dix semaines passées en mer [54]. Le scorbut causa parfois parmi les marins plus de décès que les combats. Parti en expédition contre la flotte espagnole (1740–1744) avec 2 100 hommes, le commodore George Anson ne revint qu'avec 145 hommes. Quatre étaient morts au cours des combats et 1 300 de maladie dont une grande partie du scorbut « *...une grande lassitude apparaissait, les dents branlaient, les gencives pouaient, puis la peau se couvrait de taches violacées, et la mort survenait dans un tableau de terreur panique ou d'euphorie... Un cas terrible frappa les esprits : un vétéran qui avait été grièvement blessé 50 ans auparavant, mais avait guéri, vit ses vieilles blessures se rouvrir, et ses os se fracturer de nouveau* ».

À la différence de la plupart des mammifères non primates, l'homme ne peut transformer le glucose en acide ascorbique. Celui-ci est essentiel et intervient dans la synthèse du collagène, dans l'absorption du fer et dans la

transformation de la dopamine en noradrénaline. L'acide ascorbique est présent en larges quantités dans les fruits et légumes frais (agrumes, baies, tomates, légumes verts, pommes de terre...). À l'inverse, les volailles, les poissons n'en contiennent pas ou très peu... La cuisson diminue de

40 % le contenu en acide ascorbique des aliments. Le scorbut est considéré comme exceptionnel dans les pays industrialisés. Il est observé néanmoins chez les adultes surtout de sexe masculin vivant seul (scorbut de l'étudiant, scorbut du veuf), consommant peu ou pas de produits frais. Un travail

Tableau 3 Principaux signes d'appel des carences vitaminiques graves				
Signes généraux	Asthénie	Anorexie	Hyperthermie	Dysautonomie
	Vit B1 Vit B3 Vit B12 Vit C	Vit B1 Vit B3	Vit B1 Vit B12	Vit B1
Peau	Œdème Vit B3 Vit C	Hyperpigmentation Vit B3	Hyperkératose/squame Vit B3 Vit C	Hématomes Vit C
Phanères	Alopécie Vit C	Poils en col de cygne Vit C	Poils en tire bouchon Vit C	
Oropharynx	Chéilite Vit B3	Glossite Vit B12	Atteinte gingivale Vit C	Chute des dents Vit C
Tube digestif	Douleur abdominale Vit B3 Vit B12	Diarrhée Vit B3 Vit B12	Malabsorption Vit B12	Ictère par hémolyse Vit B9 Vit B12
Neuropathie	Mixte Vit B9 Vit B12	Surtout motrice Vit B1	Surtout sensitive Vit B6 Vit B3	Aréflexie Vit B1 Vit B12
Nerfs crâniens	Nerfs moteurs oculaires Vit B1	Œdèmes papillaires Vit B1	Nerf optique	Nystagmus Vit B1
Myélopathie	Ataxie Vit B1	Atteinte cordonale postérieure Vit B9 Vit B12	Sd pyramidal Vit B12 Vit B9	
Encéphale	Dépression Vit B3 Vit B9 Vit B12 Vit C	Confusion/coma Vit B1 Vit B3 Vit B9 Vit B12	Convulsions Vit B1 Vit B3 Vit B6 Vit B9	Démence Vit B1 Vit B3 Vit B9 Vit B12
Érythrocyte	Anémie Vit B9 Vit B12 Vit C	Macrocytose Vit B9 Vit B12	Schizocytes Vit B9 Vit B12	
Neutrophiles	Neutropénie Vit B9 Vit B12	Hypersegmentation Vit B9 Vit B12		
Plaquettes	Plaquettes géantes Vit B9 Vit B12	Thrombopénie Vit B9 Vit B12	Purpura Vit C	PTT-like Vit B9 Vit B12
Cœur	Cardiomégalie Vit B1 Vit C	HTAP Vit B1 Vit C	Hypotension Vit B1 Vit C	Arythmie Vit B1 Vit C
PTT : purpura thrombopénique thrombopathique ; Sd : syndrome ; Vit : vitamine.				

épidémiologique récent mené au Royaume-Uni chez des adultes vivants dans des conditions socio-économiques défavorisées (*The Low Income Diet and Nutrition Survey*) retrouvait un déficit en vitamine C (taux plasmatique d'acide ascorbique < 11 $\mu\text{mol/l}$) chez 16 % des femmes et 25 % des hommes. Cette étude suggère que, même dans les pays dits industrialisés, le déficit en vitamine C doit être évoqué régulièrement.

Manifestations cliniques

La première manifestation du scorbut est une grande asthénie accompagnée d'une pâleur intense et d'un aspect de bouffissure générale. La peau devient sèche, épaisse, rugueuse hyperkératosique [54]. Les hématomes sous-cutanés de distribution périfolliculaire participent au gonflement sous-cutané qui siège initialement au niveau des membres inférieurs. Du purpura, des hématomes sous-unguéraux, des pétéchies au niveau palpébral peuvent être observés. Les manifestations des phanères : alopecie, poils en col-de-cygne ou en tire-bouchon doivent être recherchées avec soin. La fragilité du tissu cutané est majeure avec un retard à la cicatrisation. On peut noter l'apparition de nodules et la classique réouverture spontanée de cicatrices parfois très anciennes. Au niveau de la cavité buccale, les gencives enflent, deviennent livides, saignant au moindre contact et aboutissant à une chute des dents. Les anomalies des gencives ne sont pas observées chez les patients édentés. L'haleine des patients est alors notoirement fétide. On a cru initialement que l'efficacité du citron au cours du scorbut était due à son acidité qui antagonisait la putrescence de la bouche des patients. Au niveau musculosquelettique, la survenue de saignement articulaire ou sous-périosté peut être responsable d'une limitation articulaire et d'anomalies radiologiques [55]. Des fractures sous-périostées entraînent des douleurs diffuses migratrices exacerbées par la mobilisation.

Au niveau cardiopulmonaire, le scorbut peut être responsable d'insuffisance cardiaque à débit élevé (due à l'anémie consécutive au saignement diffus). La survenue d'une hypotension de syncope précède le décès [54]. D'authentiques tableaux d'hypertension artérielle pulmonaire résolutifs en quelques jours après correction du déficit en acide ascorbique ont été rapportés [56].

Diagnostic

Il est essentiellement clinique mais pourra être confirmé a posteriori par un dosage de l'acide ascorbique sanguin. Il faut cependant garder à l'esprit que bien que le taux plasmatique de vitamine C soit censé refléter les réserves fonctionnelles de cette vitamine, la relation entre taux plasmatique et manifestations cliniques n'est pas univoque.

Traitement

Plusieurs schémas ont été proposés afin de corriger la carence en acide ascorbique. On peut retenir 1 g/j pendant trois à cinq jours suivi de 300 à 500 mg/j pendant au moins une semaine. Les symptômes s'amendent en trois à cinq jours. Les signes cliniques disparaissent en une à deux semaines. Il faut bien sûr insister sur les précautions diététiques à appliquer ultérieurement.

Conclusion

Bien que devenus rares dans les pays industrialisés, les tableaux carenciels sévères doivent être connus de par leur gravité potentielle, le grand polymorphisme de leur présentation clinique (Tableau 3) et leur réversibilité spectaculaire lors de la correction appropriée.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD (1998) B Vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol Alcohol* 33:317–36
2. Thomson AD, Marshall EJ (2006) The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol Alcohol* 41:151–8
3. Folope V, Coeffier M, Dechelotte P (2007) Nutritional deficiencies associated with bariatric surgery. *Gastroenterol Clin Biol* 31:369–77
4. Singh S, Kumar A (2007) Wernicke encephalopathy after obesity surgery: a systematic review. *Neurology* 68:807–11
5. Morel L, Fontana E, Michel JM, et al (2008) A new treatment: bariatric surgery; a new complication: Wernicke-Korsakoff encephalopathy. *Presse Med* 37:49–53
6. Merola JF, Ghoroghchian PP, Samuels MA, et al (2012) Clinical problem-solving. At a loss. *N Engl J Med* 367:67–72
7. Ashourian N, Mousdicas N (2006) Images in clinical medicine. Pellagra-like dermatitis. *N Engl J Med* 354:1614
8. Thomson AD, Cook CC, Guerrini I, et al (2008) Wernicke's encephalopathy revisited. Translation of the case history section of the original manuscript by Carl Wernicke "Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende" (1881) with a commentary. *Alcohol Alcohol* 43:174–9
9. Blass JP, Gibson GE (1977) Abnormality of a thiamine-requiring enzyme in patients with Wernicke-Korsakoff syndrome. *N Engl J Med* 297:1367–70
10. Donnino MW, Vega J, Miller J, Walsh M (2007) Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med* 50:715–21
11. Cognat E HE, Mesnage V, Levy R (2011) Severe dysautonomia revealing Wernicke's encephalopathy. *Rev Neurol* 167:250–3
12. Mancinelli RCM, Guiducci MS, Sasso GF, et al (2003) Simultaneous liquid chromatographic assessment of thiamine, thiamine monophosphate and thiamine diphosphate in human erythrocytes:

- a study on alcoholics. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 789:355–63
13. Zuccoli G, Pipitone N (2009) Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 192:501–8
 14. Sechi G, Serra A (2007) Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 6:442–55
 15. Restier J, de Carsalade GY, Ahmed Abdou M, et al (2012) Shoshin beriberi: new emergence of an old pathology? About with 11 cases on island Mayotte. *Bull Soc Pathol Exot* 105:49–57
 16. Watson JT, El Bushra H, Lebo EJ, et al (2011) Outbreak of beriberi among African Union troops in Mogadishu, Somalia. *PLoS One* 6:e28345
 17. Faigle R MM, Levy M (2012) Dry beriberi mimicking Guillain-Barre syndrome as the first presenting sign of thiamine deficiency. *Eur J Neurol* 19:e14–e5
 18. Koike H IM, Sugiura M, Mori K, et al (2003) Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol* 54:19–29
 19. Koike HMK, Misu K, Hattori N, et al (2001) Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology* 56:1727–32
 20. Blankerhorn MAVC (1946) Occidental beriberi heart disease. *JAMA* 131:717–26
 21. McIntyre N, Stanley NN (1971) Cardiac beriberi: two modes of presentation. *Br Med J* 3:567–9
 22. Wolf PL LM (1960) Shoshin beriberi. *N Engl J Med* 262:1302–6
 23. Daly MJ, Dixon LJ (2009) A case of ST-elevation and nystagmus — when coronary thrombosis is not to blame. *QJM* 102:737–9
 24. Kountchev J, Bijuklic K, Bellmann R, Joannidis M (2005) A patient with severe lactic acidosis and rapidly evolving multiple organ failure: a case of shoshin beriberi. *Intensive Care Med* 31:1004
 25. Richard C, Fond B, Auzepy P (1982) Shoshin beriberi. *Lancet* 2:215
 26. Yamasaki H, Tada H, Kawano S, Aonuma K (2010) Reversible pulmonary hypertension, lactic acidosis, and rapidly evolving multiple organ failure as manifestations of shoshin beriberi. *Circ J* 74:1983–5
 27. Wan P, Moat S, Anstey A (2011) Pellagra: a review with emphasis on photosensitivity. *Br J Dermatol* 164:1188–200
 28. Semba RD (2000) Theophile Roussel and the elimination of pellagra from 19th century France. *Nutrition* 16:231–3
 29. Mercieri M, Mercieri A (2011) Images in clinical medicine: a photosensitive dermatitis in the intensive care unit. *N Engl J Med* 364:361
 30. Zaki I, Millard L (1995) Pellagra complicating Crohn's disease. *Postgrad Med J* 71:496–7
 31. Ishii N, Nishihara Y (1985) Pellagra encephalopathy among tuberculous patients: its relation to isoniazid therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:628–34
 32. Latham (1997) Pellagra. In: *Human Nutrition in the Developing World*. *Food Nutr* 29:17
 33. Beretich GR Jr (2005) Do high leucine /low tryptophan dieting foods (yogurt, gelatin) with niacin supplementation cause neuropsychiatric symptoms (depression) but not dermatological symptoms of pellagra? *Med Hypotheses* 65:628–9
 34. Spector JM (2005) "Sour skin" in Darfur, Sudan. *Arch Dis Child* 90:783
 35. Serdaru MHHC, Laplane D, Buge A, et al (1988) The clinical spectrum of alcoholic pellagra encephalopathy. *Brain* 111: 829–42
 36. Alvarez FG, Guntupalli KK (1995) Isoniazid overdose: four case reports and review of the literature. *Intensive Care Med* 21 (8):641–4
 37. Walker SPWP, Ihle BU (1997) Severe folate deficiency masquerading as the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Obstet Gynecol* 90:655–7
 38. Lever EG, Elwes RD, Williams A, Reynolds EH (1986) Subacute combined degeneration of the cord due to folate deficiency: response to methyl folate treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1203–7
 39. Ramaekers VT, Rothenberg SP, Sequeira JM, et al (2005) Auto-antibodies to folate receptors in the cerebral folate deficiency syndrome. *N Engl J Med* 352:1985–91
 40. Sadighi Z, Butler IJ, Koenig MK (2012) Adult-onset cerebral folate deficiency. *Arch Neurol* 69:778–9
 41. Koenig MK, Perez M, Rothenberg S, Butler IJ (2008) Juvenile onset central nervous system folate deficiency and rheumatoid arthritis. *J Child Neurol* 23:106–7
 42. Dali-Youcef N, Andres E (2009) An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 102:17–28
 43. Rabhi S, Maaroufi M, Khibri H, et al (2011) Magnetic resonance imaging findings within the posterior and lateral columns of the spinal cord extended from the medulla oblongata to the thoracic spine in a woman with subacute combined degeneration without hematologic disorders: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 5:166
 44. Garderet L, Maury E, Lagrange M, et al (2003) Schizocytosis in pernicious anemia mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 114:423–5
 45. Carmel R, Melnyk S, James SJ (2003) Cobalamin deficiency with and without neurologic abnormalities: differences in homocysteine and methionine metabolism. *Blood* 101:3302–8
 46. Dhar M, Bellevue R, Carmel R (2003) Pernicious anemia with neuropsychiatric dysfunction in a patient with sickle cell anemia treated with folate supplementation. *N Engl J Med* 348:2204–7
 47. Marks PW, Zukerberg LR (2004) A 37-year-old woman with paresthesias of the arms and legs. *N Engl J Med* 351:1333–41
 48. Chauvet E, Youssef M, Boukhari R, et al (2009) Symptoms of HELLP syndrome due to vitamin B12 deficiency: report of seven cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 38:226–30
 49. Beringer TR, Patterson VH (1984) Lhermitte's sign as the presenting symptom of vitamin B12 deficiency. *Ulster Med J* 53:162–3
 50. Yang DT, Cook RJ (2012) Spurious elevations of vitamin B12 with pernicious anemia. *N Engl J Med* 366:1742–3
 51. Nexø E, Hoffmann-Lucke E (2011) Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr* 94:359S–65S
 52. Pimentel L (2003) Scurvy: historical review and current diagnostic approach. *Am J Emerg Med* 21:328–32
 53. Manchester KL (1998) An orange a day keeps the scurvy away. *Trends Pharmacol Sci* 19:167–70
 54. Hirschmann JV, Raugi GJ (1999) Adult scurvy. *J Am Acad Dermatol* 41:895–906; quiz 7–10
 55. Mertens MT, Gertner E (2011) Rheumatic manifestations of scurvy: a report of three recent cases in a major urban center and a review. *Semin Arthritis Rheum* 41:286–90
 56. Kupari M, Rapola J (2012) Reversible pulmonary hypertension associated with vitamin C deficiency. *Chest* 142:225–7