

LA MALADIE DE BIERMER, A PROPOS DE 13 CAS COLLIGES DU 1^{ER} JANVIER 2003 AU 31 DECEMBRE 2014 AU CHU CAMPUS DE LOME.

Biermer's disease in the hematology service of campus teaching hospital of Lomé : 13 cases from January 2013 to December 2014.

Padaro E¹, Kuéviakoé IMD^{1,2} Layibo Y¹, Agbétiafa K¹, Kolou M¹, Sébgéna AY.¹

1. Service des laboratoires du CHU Campus de Lomé ; 03 BP 30284. Lomé Togo ; 2. Laboratoire d'hématologie CHU Sylvanus Olympiade Lomé. BP 57 Lomé Togo

Correspondance : Docteur PADARO Essohana. Service des Laboratoires du CHU Campus de Lomé. 03 BP 30284. Lomé Togo Tel : (0028) 90 01 38 14 / 2233 48 14 Email : essohanapadaro@hotmail.com

Conflit d'intérêt : Aucun

RESUME

Objectif: Etudier les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de la maladie de Biermer dans le service d'hématologie du CHU Campus de Lomé. **Méthode :** Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée dans l'unité d'hématologie clinique du service des laboratoires du CHU Campus de Lomé. Cette étude s'est déroulée sur une période de douze ans et a permis de recenser 13 patients (5 hommes et 8 femmes). Les patients ont été retenus sur la base des arguments cliniques, paracliniques (hémogramme, myélogramme, dosage de la vitamine B12 et la recherche des anticorps anti-facteur intrinsèque) et le test thérapeutique. **Résultats :** L'âge moyen des patients était de 53 ans avec des extrêmes de 32 et 68 ans. Il y avait une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,6. Le tableau clinique était dominé par la pâleur conjonctivale et l'asthénie (92%) suivies de la paresthésie (62%). L'hémogramme avait montré essentiellement une anémie profonde (7g/dl en moyenne) macrocytaire (84,6%), normocytaire (15,3%), une bicytopenie (61,5%) et une pancytopenie (23%). Chez tous les patients, le myélogramme montrait des mégalo blasts, le dosage vitaminique montrait un effondrement de la vitaminiémie B12 (76,9%), et l'anticorps anti-facteur intrinsèque était positif (92,3%). La fibroscopie digestive haute associée à l'examen anatomo-pathologique avait montré une gastrite atrophique (76,9%), une métaplasie intestinale (69,2%) et une absence d'helicobacter pylori. L'évolution a été favorable sous vitaminothérapie B12 par voie parentérale chez l'ensemble des patients. **Conclusion :** Nous recommandons la recherche d'une carence martiale au cours de l'évolution et la biopsie gastrique même en l'absence de lésion macroscopique à la fibroscopie digestive haute. **Mots clés :** Maladie de Biermer-Togo- Anémie mégalo blastique- Déficit en vitamine B12- Anticorps anti-facteur intrinsèque.

SUMMARY

Aim: To study the epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic aspects of Biermer's disease in the hematology service of campus teaching hospital of Lomé.

Method: This retrospective study was conducted in the laboratory service of the University Hospital campus in which there is a unit of clinical hematology. This study took place over a period of twelve years and has identified 13 patients (5 men, 8 women). Patients were selected on the basis of clinical, paraclinical (blood cells count, bone marrow, dosage of vitamin B12 and the intrinsic factor antibody) and the therapeutic test. **Results:** The mean age was 53 years ranging from 32 to 68 years. There was a female predominance with a sex ratio of 0.6. Clinically, there was conjunctival palor and asthenia (92% each) followed by paresthesia (62%). The blood cell count essentially showed profound anemia (7g/dl on average), macrocytic (84,6%), normocytic (15,3%), bicytopenia (61,5%) and pancytopenia (23%). In all patients, the bone marrow study showed megaloblasts, the dosage of the vitamin showed a collapse of vitamin B12 (76,9%), and intrinsic factor antibody was positive (92,3%). The fibroscopy showed atrophic gastritis (76,9%), intestinal metaplasia (69,2%) and an absence of Helicobacter pylori. The evolution was favorable with parenteral B12 vitamin therapy for all patients. **Conclusion:** We recommend looking for iron deficiency during the follow-up and gastric biopsy even if no macroscopic lesions are found. **Key words:** Biermer's disease, megaloblastic anemia, vitamin B12 deficiency, intrinsic factor antibody, Togo.

INTRODUCTION

La maladie ou anémie de Biermer (MB) est une gastrite atrophique auto-immune avec tarissement du facteur intrinsèque (FI) gastrique de Castle responsable d'une carence en vitamine B12 [1]. Elle reste la première cause de carence en vitamine B12 et résulte d'une malabsorption par gastrite auto-immune [2]. Elle se manifeste par des signes anémiques

et/ou digestifs et/ou neurologiques. Son diagnostic repose sur la mise en évidence de la gastrite chronique atrophique, la positivité des auto-anticorps anti-FI (anti-facteur intrinsèque) et /ou anti-CPG (anti-cellules pariétales gastriques) dans le sérum et/ou la baisse élective de la vitamine B12. La maladie nécessite un traitement à vie par la vitamine B12 et une surveillance gastrique (endoscopie

haute) tous les 2 à 3 ans à la recherche d'une éventuelle cancérisation des lésions gastriques (adénocarcinomes et tumeurs carcinoides) [3, 4]. Dans les pays occidentaux, l'incidence de la maladie de Biermer est de 9 à 17 nouveaux cas pour 100000 habitants par année. Sa prévalence y est estimée à 0,1 à 0,2% dans la population générale [5], mais augmente avec l'âge ; le chiffre de 1,9 % après 60 ans ayant été rapporté [6]. Des études étaient réalisées en Europe et en Afrique sur la MB par Loukili et coll. [7], Zittoun J. en France [1], Mukiibi et coll. [8], Savage et coll. au Zimbabwe [9], Sidibé et coll. au Sénégal [10] et Louzir et coll. en Tunisie [11]. Une étude a été faite en Afrique de l'Ouest à propos de quatre (04) observations de MB colligées de 1996 à 2002 dont trois Togolais et un Ivoirien par Ségbéna et coll. [12]. Depuis lors, aucune étude n'a été exclusivement entreprise pour cette affection au Togo.

Cette étude avait pour objectif général d'évaluer le profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique de la MB au Togo.

METHODE

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive qui a couvert une période de 12 ans allant du 1^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2014 et a porté sur l'étude 13 dossiers de patients régulièrement suivis au CHU campus de Lomé pour MB.

Ont été inclus dans cette étude, les patients des deux sexes chez qui le diagnostic de maladie de Biermer a d'abord été posé à partir de l'hémogramme, du myélogramme, de la recherche des anticorps anti facteur intrinsèque (Ac anti-FI), de l'examen anatomopathologique des pièces biopsiques de la muqueuse gastrique et chez qui un traitement a été institué.

Toutes les données ont été saisies dans une feuille Excel Microsoft qui a servi à faire les calculs statistiques.

RESULTATS

Du 1^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2014, 8736 patients avaient consulté dans le service de laboratoire du CHU-campus. Treize parmi ces consultants présentaient une anémie de Biermer (3 en 2003, 1 en 2005, 6 en 2009, 2

en 2013 et 1 en 2014), soit une fréquence globale de 0.14% des patients

La moyenne d'âge était de 53 ans avec des extrêmes de 32 et 68 ans. La majorité (85%) de nos patients avait plus de 40 ans au moment du diagnostic. La figure 1 montre la répartition des patients selon les tranches d'âge.

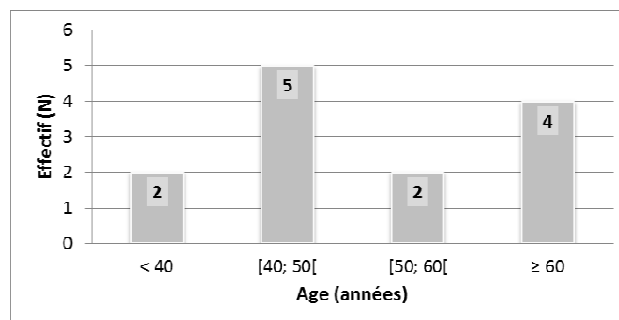


Figure 1: Répartition des patients selon l'âge

Il y avait une prédominance femmes avec une sex-ratio (Homme/Femme) de 0,6. Les signes cliniques anémiques à type de pâleur/asthénie / dyspnée d'effort et les signes neurologiques dominés par les paresthésies étaient les plus fréquents et représentaient respectivement 92% et 62%. Deux patients avaient présenté une glossite atrophique.

Sur le plan biologique, tous les patients étaient anémiés. L'anémie était macrocytaire dans 11 cas (84,61%) et normocytaire chez deux patients (15,39%). Six patients avaient une leucopénie dont cinq comprises entre 3000 et 4000/mm³ et un en dessous de 3000/mm³ soit 900 leucocytes/mm³. Neuf patients avaient une thrombopénie. Au moment du diagnostic, une bicytopénie a été observée chez huit patients sur 13 (61,53%) et une pancytopenie chez trois patients (23%). On a retrouvé une moelle mégaloblastique chez tous les patients. Le tableau I montre la répartition des patients selon les données de l'hémogramme et du myélogramme.

Tableau I : Données hématologiques au diagnostic de la maladie de Biermer (n=13)

	Minimum	Maximum	Moyenne ± Ecart-type	Médiane
Taux d'hémoglobine (g/dl)	4	11,8	7,0 ± 2,5	6,7
Volume globulaire moyen (fl)	83,6	123	105 ± 11	107
Numération blanche (/mm ³)*	900	7700	4283 ± 1794	3900
Numération plaquettaire (/mm ³)*	39000	201000	117500 ± 56600	116000
Mégaloblastose médullaire (%)*	17,5	62	37 ± 14,6	35

* n = 12

La carence en vitamine B12 a été objectivée chez 10 patients et était associée à une carence en vitamine B9 chez un patient et à une carence martiale chez deux patients. La recherche d'auto-anticorps anti-FI était positive chez 12 patients (92,3%). Le tableau II montre la répartition des patients en fonction de la positivité des anticorps anti-facteur intrinsèque et du dosage sérique des vitamines B12, B9 et de la ferritine.

Tableau II: Répartition des patients en fonction de la positivité des anticorps anti-facteur intrinsèque, du dosage sérique des vitamines B12, B9 et de la ferritine

	Effectif (N)	Pourcentage (%)
Anticorps anti-facteur intrinsèque positif	12	92,3
Vitamine B 12 sérique basse	10	76,9
Vitamine B9 sérique basse	1	7,6
Ferritinémie basse	2	1,3

Les groupages sanguins B (6 patients) et O (5 patients) étaient les plus représentés dans notre série. A la fibroscopie, une gastrite atrophique a été observée chez plus des 2/3 des patients. Il a été observé chez un patient une ulcération plane étendue et hémorragique de la face antérieure de fundus bien limité sans remaniement muqueux en regard.

A l'examen anatomopathologique des biopsies du fundus, une gastrique atrophique chez 10 patients (77%) une métaplasie chez 9 (69%) et un examen normal chez 2 patients (15%). Aucun patient n'avait ni l'*Helicobacter Pylori* ni une cancérisation.

Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont reçu une supplémentation en vitamine B12 en intramusculaire et on a observé chez eux une crise réticulocytaire autour du 7^e jour.

Les carences associées en fer et en acide folique avaient aussi été pris en charge par un traitement spécifique.

Le récapitulatif des principales données sur les 13 patients (8 femmes pour 5 hommes) suivis pour maladie de Biermer en Hématologie au CHU Campus se trouve à le tableau III.

Tableau III : Récapitulatif des paramètres épidémiolo-clinico-biologique des 13 patients.

Démographie	Hémogramme	Myélogramme	FI/B12-Folate	Carence martiale	Groupage	Endoscopie digestive haute
P1 : A.E, 50 ans Femme	Hb =6.7g/dl VGM=102fl Réticulocytes : B	Mégalo-blaste : 62%	AC anti FI=Positive Vitamine B12 : B Folates sérique : N	Oui	O	Gastrite atrophique
P2 : A.K, 49 ans Homme	Hb =8.4g/dl VGM=123fl Réticulocytes : B	Mégalo-blaste : 19% Macroblastes : 42%	AC anti FI=Positive Vitamine B12 : B Folates sérique : N	Oui	B	N
P3 : A.A, 68 ans Homme	Hb=4.0g/dl VGM=105fl Réticulocytes : B	Mégalo-blaste : 42%	AC anti FI=Positive VitamineB12 : B Folates sérique : N	Non	O	N
P4 : H. 60 ans Femme	Hb=11.8g/dl VGM=85.8fl Réticulocytes : N	Mégalo-blaste : 38%	AC anti FI=Positive Vitamine B12 : B Folates sérique : N	Non	A	gastrite atrophique
P5 : B.W, 51ans Femme	Hb =11.4g/dl VGM=115fl Réticulocytes : N	Mégalo-blaste : 17.5%	AC anti FI=Positive VitamineB12 : B Folates sérique : N	Non	B	gastrite atrophique
P6 : G.N, 35ans Femme	Hb = 8.3g/dl VGM=102fl Réticulocytes : B	Mégalo-blaste : 22%	AC anti FI=Positive VitamineB12 : N Folates sérique : N	Non	B	gastrite atrophique
P7 : B.S, 55ans Homme	Hb= 4g/dl VGM=115.8fl Réticulocytes : N	Mégalo-blaste : 32%	AC anti FI=Positive VitamineB12 : B Folates sérique : N	Non	O	gastrite atrophique
P8 : M.A, 32ans Femme	Hb=4.7g/dl VGM=83.6fl Réticulocytes : N	Mégalo-blaste : 53%	AC anti FI=Positive VitamineB12 : B Folates sérique : N	Non	B	gastrite atrophique
P9 : A.S, 53ans homme	Hb=7.9g/dl VGM=107.8 fl Réticulocytes : B	Mégalo-blaste : 55%	AC anti FI=Positive Vitamine B12 : B Folates sérique : N	Non	B	gastrite atrophique
P10 : A.A, 56ans femme	Hb=6.2g/dl VGM=103.3. fl Réticulocytes : B	Mégalo-blaste : 35%	AC anti FI=Positive Vitamine B12 : B Folates sérique : N	Non	A	gastrite atrophique
P11 :N-B A.A.A.63 ans Femme	Hb = 6,7g/dl VGM = 115 fl Réticulocytes; B	Mégalo-blastes : 22%	Ac anti FI = Positive Vit B12 : N Folates : N	Non	O	gastrite atrophique
P12 : D. J. 53 ans Femme	Hb = 6g/dl VGM = 107,1 fl Réticulocytes: B	Mégalo-blastes : 31%	Ac anti FI : Négative Vit B12 ; N Folates : N	Non	B	Gastrite atrophique
P 13 : L B. 65 ans Homme	Hb= 5,6 g/dl VGM = 102 fl Réticulocytes: B	Mégalo-blastes : 47%	Ac anti FI : Positive Vit B12 : B Folates : B	Oui	O	N

N : Normale

P : Patient

B : Bas

DISCUSSION

La MB se manifeste par des signes cliniques anémiques et/ou digestifs et/ou neurologiques. Elle peut ainsi amener les patients à consulter dans les services d'hématologie, de médecine interne, de gastro-entérologie et de neurologie. Notre étude tout comme celles de Ségbéna AY et coll. [12], Zittoun J. [1], N'Diaye FSD et coll. [13] se sont déroulées dans un service d'hématologie. Par contre, celles de Loukili H. et coll. [7] et Andrés E. et coll. [14] en France se sont déroulées en médecine interne. Toutes ces études ont concerné des malades consultants. Cette diversité de cadre d'étude aura une influence sur le nombre de cas à recenser. En effet le service d'hématologie du CHU-campus de Lomé est le service spécialisé de référence des pathologies hématologiques. Les services d'hématologie n'ont donc pas l'exclusivité de la prise en charge de cette pathologie. Ceci peut constituer un biais de recrutement.

Cette étude ainsi que celle de Segbena AY. et coll. [12], Loukili H. et coll. [7], N'Diaye FSD et coll. [13] sont des études rétrospectives. Par contre Belgith A. et coll. [15] en Tunisie avaient réalisé des études prospectives avec cas/témoin. Cette différence dans le type d'étude pourra avoir une conséquence sur la collecte des données surtout celles cliniques. L'étude s'est déroulée sur douze (12) ans. Celles de Segbena AY. et coll. [12] et Loukili H. et coll. [7] se sont déroulées sur 7 ans et celle de Andrés E. et coll. [14] a couvert une période de 5 ans. Le diagnostic de maladie de Biermer a été posé sur des bases cliniques, biologiques, (hémogramme, dosages de vitamine B12 et d'anticorps anti FI, myélogramme). Ceci est comparable à l'étude de Segbena AY. et coll. [12] et Andrés E. et coll. [14]. Cette diversité méthodologique selon les auteurs peut expliquer la variabilité des résultats concernant les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques.

La maladie de Biermer est une affection dont la prévalence varie d'un pays à l'autre. Dans les pays occidentaux, sa prévalence est de 9 à 17 nouveaux cas/100000 habitants/an [5]. La maladie de Biermer est peu fréquente dans le service d'hématologie du CHU Campus de Lomé selon nos résultats. Dans notre série, 13 cas ont été recensés sur une période de 12 ans soit une fréquence moyenne de 1,08 cas par an. Cette faible fréquence serait liée au fait que les sujets atteints de la maladie de Biermer pourraient se retrouver dans d'autres services étant donné que les manifestations cliniques de la maladie orientent vers divers spécialités médicales comme la neurologie et l'hépatogastro-entérologie. De plus, l'utilisation anarchique des vitamines anti-anémiques dans nos milieux contribuerait à décapiter le tableau clinique et à mettre le syndrome anémique en arrière-plan [16]. Quoiqu'il en soit, en l'absence de déclaration de ces genres de pathologies, il est difficile en déterminer une vraie prévalence.

Dans notre étude, l'âge des patients variait entre 32 et 68 ans avec une moyenne et une médiane d'âge de 53 ans. En Afrique, d'autres auteurs ont

retrouvé des moyennes d'âge similaires à celui retrouvé dans notre série. Ainsi Ségbéna et coll. [12] au Togo et en Côte d'Ivoire avaient retrouvé un âge moyen de 54 ans avec des extrêmes de 48 et 68 ans. Akinyanju et coll. [17] au Nigeria avaient trouvé un âge moyen de 53,6 ans, Belgith et coll. [15] en Tunisie 51,6 ans, N'Diaye et coll. [13] au Sénégal 51 ans. Par contre les moyennes d'âge étaient plus élevées en Occident. En témoignent les études de Girard et coll. [18] et d'Andrés et coll. [14] tous deux en France où les moyennes d'âge étaient respectivement 75 ans et 82,5 ans.

La prédominance féminine de notre étude était comparable à celle de Savage et coll. [9] qui avaient trouvé 60% de sujets féminins et ceux d'Andrés et coll. [14] avec une sexe-ratio femme/homme de 1,2.

Les manifestations révélatrices de notre étude ont été également retrouvées par la plupart des auteurs comme N'Diaye et coll. [13], Andrés et coll. [14].

Le diagnostic de maladie de Biermer dans notre étude tout comme dans la littérature a été envisagé chez tout patient ayant une anémie macrocytaire et surtout chez des patients de plus de 40 ans. Le diagnostic a été évoqué après un hémogramme et confirmé par le myélogramme, le dosage de vitamine B12 et la recherche de l'anticorps anti-FI dans le sang. L'endoscopie digestive haute a permis de rechercher une éventuelle gastrite atrophique et la biopsie gastroduodenale avec examen anatomo-pathologique permettait d'écarter la présence d'*Helicobacter pylori*. Ce dernier pouvait être également responsable de la gastrite atrophique mais pas d'anémie macrocytaire.

Dans notre étude l'anémie était constamment rencontrée vu que l'étude s'est déroulée dans un service d'hématologie. Le taux d'hémoglobine était compris entre 4 et 11,8g/dl et une moyenne de 7g/dl. Ce résultat était comparable à la moyenne de 7,9g/dl d'Andrés et coll. [14] et aux 6,2g/dl de N'Diaye et coll. [13]. La classique pancytopenie était retrouvée dans notre étude dans trois cas. Par ailleurs le volume globulaire moyen était compris entre 83,6 et 123 fl avec en moyenne 105 fl comparable à celui retrouvé par Andrés et coll. [14] (109,1fl). La normocytose retrouvée chez deux patients pourrait s'expliquer par l'existence éventuelle d'une thalassémie mineure. Cette affection qui réduit le volume des globules rouges est largement répandue au Togo. [19]

L'anémie était arégénérative dans neuf cas ; les quatre (4) cas restants avaient bénéficiés au préalable d'un traitement par la vitamine B12 avant les explorations biologiques dans notre service. La moyenne de 37% de mégalo blastes médullaires était comparable aux 40% d'Andrés et coll. [14].

Le dosage de la vitaminémie B12 montrait un effondrement dans 76,9% des cas. Notre résultat est comparable à celui de Savage D. et coll. [9], Segbena AY. et coll. [12] qui ont trouvé eux aussi un effondrement de la vitaminémie B12 ce qui confirme que la fréquence des anémies macrocytaires en Afrique noire serait due à une

carence en vitamine B12 et non pas seulement à l'acide folique.

L'anticorps anti-FI était positif dans 12 cas sur 13. Les types d'anticorps n'avaient été identifiés que chez un patient il s'agissait d'anticorps anti-FI de type I (anticorps bloquants). L'absence de l'anticorps anti-FI n'exclut pas le diagnostic de maladie de Biermer, la sensibilité de ce marqueur étant seulement de 50%. [15] Par ailleurs les Ac anti-FI et anti CPG n'avaient pas été recherchés sur les pièces biopsiques gastro-duodénales à cause du plateau technique limité.

La fibroscopie digestive haute associée à l'examen anatomo-pathologique avait montré une gastrite atrophique (77%), une métaplasie intestinale (69%) et une absence d'*Helicobacter pylori*. Compte-tenu du faible effectif de notre étude nous pouvons considérer nos résultats comparables à ceux de N'Diaye et coll. [13], Belgith et coll. [15] qui avaient retrouvé respectivement 86% et 95,2% gastrite atrophique. Les lésions gastriques posent un problème évolutif et nécessitent donc une surveillance endoscopique à cause du risque de cancérisation. Malgré le traitement, l'atrophie gastrique persiste du fait de la pathogénie de la maladie [3, 4].

Tous les patients ont reçu de la vitamine B12 injectable. Les carences en fer ou en acide folique ont été corrigées. De façon empirique, les derniers patients ont reçu un traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* malgré la négativité de l'examen anatomopathologique par rapport à cette bactérie. En effet, ce traitement a été conduit avant même les résultats de l'endoscopie digestive.

CONCLUSION

La fréquence de la maladie de Biermer est faible dans l'unité d'hématologie du CHU-campus de Lomé était faible : 13 cas sur dix ans. Il y avait une prédominance féminine. Les manifestations cliniques étaient surtout anémiques et neurologiques mais aussi digestives. Il existait des cas de co-morbidité associant soit une carence en fer soit une carence en acide folique à la carence de vitamine B12 caractéristique de la maladie de Biermer. Le traitement est simple et efficace. Il doit durer toute la vie du sujet atteint de la maladie de Biermer. La surveillance endoscopique des lésions atrophiques gastriques est impérative pour dépister tôt les processus de cancérisation.

REFERENCES

1. Zittoun J. Maladie de Biermer : cytopénies sanguines d'origine immunitaire : pernicious anaemia. *Revue du praticien* 2001,51 :1542-154.
2. Zittoun J. Anémies macrocytaires carencielles. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-001-A-10, 2002,11 p.*
3. Belaïche J, Cattan D. Cobalamin absorption and acquired forms of cobalamin malabsorption. In : Zittoun J, Cooper BA eds. *Folates and cobalamins*. New York : Springer- Verlag, 1989 ; 5 : 71-84.

4. Pris J., Khatiba S. Anémies macrocytaires de l'adulte : Physiopathologie, étiologie, diagnostic et traitement. *Revue du praticien* 2000,50 :2059-65.
5. Borch K., Liedberg G. Prevalence and incidence of pernicious anemia. *Scand Gastroenterol* 1984; 19: 154
6. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1097-1100.
7. Loukili H., Noel E., Blaison G., Goichot B. et coll. Données actuelles sur la maladie de Biermer. *Revue de médecine* 2004 ;25 : 556-561.
8. Mukiihi J.M., Makumbi FA , Paul B. et coll. Megaloblastic anaemia in Zimbabwe: the pernicious anaemias. *East Afr Med J* 1990;67: 501-506.
9. Savage D., Gangaidzo I., Lindenbaum J. et coll. Vitamin B12 deficiency is the primary cause of megaloblastic anaemia in Zimbabwe. *Br J Haematol* 1994; 86: 844-850.
10. Sidibe EH., Diop AN., Thiam A., Diop S. Pernicious anemia: the African experience (3 cases reports). *Sante* 1999; 9: 301-304.
11. Louzir B., M'sadek F., Battikh R. et coll. Tableau neuropsychiatrique révélant une maladie de Biermer en l'absence d'anémie. *Tunisie médicale* 2004 ; 82 : 555-559.
12. Segbena A.Y., Ambofo-Planche Y., Gbadoe A.D. et coll. A propos de quatre observations de maladie de Biermer en Afrique de l'Ouest. *Médecine tropicale* 2003 ; 63 : 593-596.
13. N'Diaye FSD; Fall S : Profil épidémioclinique de la maladie de Biermer ; *Hématologie* 200 ;15: 22
14. Andres E, Mecili M, Weitten. Présentation hématologique actuelle de la maladie de Biermer ; *Hématologie* 2009;15: 18.
15. Belgith A, Manai Z, Mahjoub S et coll : Profil immunologique au cours de la maladie de Biermer ; *Hématologie* 2009 ; 15: 18..
16. Lemoine A. Vitamines dans la pratique clinique de tous les jours. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0890, 1998, 7 p.*
17. Akinyanju O.O., Okany C.C. Pernicious anaemia in Africans. *Clin Lab Haematol* 1992; 14 : 33-40
18. Girard D., Jacob P., Damon H. et coll. Grandes cytopénies de la maladie de Biermer, cinq cas. *Ann Med interne* 1994 ; 145 : 177-180
19. Segbena A.Y., Préhu C., Wajcman H., Bardakdjian-Michau J., Messie M, Feteke L., Vovor A., David M., Feingold J., Galactéros F. Hemoglobins in Togolese newborns: Hb S, Hb C, Hb Bart's and α -Globin gene status. *Am. J. Hematol.* 1998; 59: 208-13.