

## A PROPOS DE QUATRE OBSERVATIONS DE MALADIE DE BIERMER EN AFRIQUE DE L'OUEST

A.Y. SEGBENA, Y. AMBOFO-PLANCHE, A.D. GBADOE, A.D. DOGBA, I.M. KUEVIAKOE, A. VOVOR, M. DAVID

*Med Trop* 2003; **63** : 593-596

**RESUME** • Les auteurs rapportent quatre observations de maladie de Biermer en Afrique de l'Ouest recueillies en sept ans. Cliniquement, l'asthénie intense a été le plus souvent rapportée. L'anémie macrocytaire était toujours présente, généralement profonde entre 40 et 84 g/l d'hémoglobine plus ou moins associée à une thrombopénie ou une leucopénie. La mégalo blastose médullaire a été constamment observée ainsi que des taux bas de vitamine B12 sérique et la positivité des anticorps anti-facteur intrinsèque. Les stratégies diagnostiques ont été basées sur des tests thérapeutiques dans la majorité des cas avec confirmation ultérieure. L'évolution était favorable sous vitaminothérapie B12 chez l'ensemble des patients. Les auteurs recommandent la recherche d'une carence en fer au cours de l'évolution et la biopsie gastrique même en l'absence de lésion macroscopique à la fibroscopie digestive haute.

**MOTS-CLES** • Maladie de Biermer - Afrique noire - Anémie mégalo blastique - Déficit en vitamine B12 - Test thérapeutique.

### BIERMER'S ANEMIA IN WEST AFRICA: REPORT OF FOUR CASES

**ABSTRACT** • The purpose of this report is to describe 4 cases of Biermer's anemia observed in West Africa over a 7-year period. Severe asthenia was the main clinical manifestation. Laboratory tests consistently demonstrated macrocytic anemia usually with a deep drop in hemoglobin levels ranging from 40 to 84 g/l associated with various degrees of thrombocytopenia or leukopenia. Other consistent findings were bone marrow megaloblastosis, serum vitamin B12 deficiency, and intrinsic factor antibodies. In most cases diagnosis was established on the basis of therapeutic tests with subsequent confirmation. Treatment using vitamin B12 therapy was successful in all cases. The authors recommend iron deficiency testing during the course of the disease and gastric biopsy during fibroscopy of upper digestive tract even if no macroscopic lesions are found.

**KEY WORDS** • Biermer's disease - Black Africa - Megaloblastic anemia - Vitamin B12 deficiency - Therapeutic test.

Isolée en 1855 par Addison comme une anémie idiopathique de gravité extrême et décrite par Biermer en 1868 sous le nom d'anémie pernicieuse progressive idiopathique, la maladie d'Addison-Biermer est une affection qui reste actuelle (1). Dans les pays occidentaux, sa prévalence est de 9 à 17 nouveaux cas/100 000 habitants/an et la maladie affecte 0,13 à 0,20% de la population (2). La maladie de Biermer se définit comme une malabsorption de la vitamine B12 due à un tarissement de la sécrétion de facteur intrinsèque. En Europe, elle survient plus volontiers chez la femme, aux yeux clairs, plus souvent de groupe sanguin A, présentant une canitie précoce

et aux alentours de la ménopause (1). Il s'agit d'une affection auto-immune (3). Outre la démonstration de l'avitaminose B12 et de la malabsorption, le diagnostic de maladie de Biermer repose aussi sur la mise en évidence d'autoanticorps anti-facteur intrinsèque (FI) qui sont de deux types : les anticorps de type I, appelés « bloquants », et les anticorps de type II dits « précipitants » (1). Son évolution est marquée par la survenue de complications à type de polypes gastriques à surveiller attentivement, plus rarement on peut découvrir un adénocarcinome gastrique et enfin plus fréquemment la survenue de tumeurs carcinoïdes multiples (4) développées aux dépens des cellules entérochromaffine-like (ECL). En Afrique noire, le premier cas de maladie de Biermer a été rapporté par Collomb *et Coll* 1965 (5) et elle était autre fois qualifiée de rare voire d'inexistante en Afrique noire comme l'a attesté Cook (6). Les cas publiés augmentent et l'affection est probablement sous-diagnostiquée. Dans notre contexte, l'anémie macrocytaire et/ou mégalo blastique fait discuter en premier lieu une carence en acide folique mais on ne doit pas oublier d'évoquer l'anémie pernicieuse, les syndromes myélodysplasiques et certaines anomalies du métabolisme de la vitamine B12. Nous rapportons dans cet article quatre observations de maladie de Biermer observées au Togo et en Côte d'Ivoire.

• Travail du Service des Laboratoires (A.Y.S., A.V., Professeurs agrégés d'Hématologie; I.M.K., Médecin hématologue; M.D., Professeur titulaire de Bactériologie-Virologie), du Service de Pédiatrie (A.D.G., Maître Assistant en Pédiatrie; A.D.D., Interne des Hôpitaux de Lomé, DES de Pédiatrie), CHU de Lomé (Togo) et du Cabinet médical Longchamp (Y.A.P., Ancien Chef de Clinique Assistant en Hématologie), Abidjan, Côte d'Ivoire).

• Correspondance : A.Y. SEGBENA, Chef du Service des Laboratoires du CHU Campus, Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie de l'Université de Lomé, BP 2053 Lomé-Togo • Fax : s/c UNITEC TOGO +228 221 13 74 • E-mail : asegbena@tg.refer.org •

• Article reçu le 19/08/2002, définitivement accepté le 12/12/2003.

## OBSERVATIONS

Les quatre observations sont consignées dans le tableau I; cependant certaines particularités sont à souligner :

- Madame A. E. avait une fibroscopie oeso-gastro-duodénale normale sur le plan macroscopique mais la biopsie gastrique a révélé une gastrite antrale interstitielle (gastrite atrophique légère);

- Monsieur A. K. était diabétique non insulino-dépendant connu depuis 1992 et sous glibenclamide. Par ailleurs il présentait des troubles neurologiques à type d'engourdissement et de fourmillements des membres, de petits troubles de l'équilibre caractérisés par une démarche ébrieuse;

- Madame N. R. souffrait d'anémie depuis plusieurs années avant la date de consultation et était régulièrement traitée par fer. Sa ferritinémie était augmentée à 583 ng/ml.

Les patients de Lomé (Togo) avaient bénéficié d'un test thérapeutique du fait de l'insuffisance du plateau technique (pas de possibilité de dosage vitaminiq ue localement). En l'absence de traitement par acide folique antérieur, le test thérapeutique débutait par l'administration de 30 mg d'acide folique par jour avec contrôle de la numération des réticulocytes entre le huitième jour et le dixième jour à la recherche d'une crise réticulocytaire. En cas d'échec, ou en cas de traitement antérieur par acide folique à dose suffisante et de façon prolongée, on passait à un test thérapeutique par vitamine B12 parentérale (1000 µg/jour) avec numération des réticulocytes entre J8 et J10 comme précédemment. Il est important de noter que des prélèvements utiles au diagnostic sont effectués et conservés avant tout test thérapeutique.

## DISCUSSION

La maladie de Biermer est la première cause d'anémie mégalo blastique en Europe. Le diagnostic de maladie de Biermer a été retenu sur les critères d'anémie chronique d'évolution insidieuse, macrocytaire et/ou mégalo cytaire, la mégalo blastose médullaire, le déficit en vitamine B12 sérique et/ou test thérapeutique positif et la positivité de la recherche des anticorps anti-facteur intrinsèque dont l'importance dans le diagnostic de l'anémie pernicieuse a été démontrée (7). Les signes neurologiques évidents n'ont été présents que chez un seul patient (observation 2). Ces quatre observations de maladie de Biermer concernent des noir-africains originaires d'Afrique subsaharienne. Elles concernent deux sujets féminins et deux sujets masculins. Dans la littérature, une prédominance féminine est rapportée; ainsi, dans leur série, Savage *et Coll* (8) ont trouvé 60 % de sujets féminins sur 85 patients présentant une anémie pernicieuse. Ces patients étaient généralement aux alentours de la cinquantaine (moyenne d'âge 54 ans) à l'exception de Monsieur A.A. (68 ans). Dans leur série, Akinyanju *et Coll* (9) ont rapporté une moyenne d'âge de 53,6 ans. Les sujets seraient relativement plus jeunes dans notre série contrairement aux cas rapportés par Girard *et Coll* (10) où la moyenne d'âge était de 75 ans environ. Andres *et Coll* ont souligné la fréquence des déficiences vitaminiq ues B 12 au delà de 75 ans liés à la malabsorption de la cobalamine alimentaire (11).

La présentation clinico-biologique de la maladie de Biermer chez nos patients était très variable. Cliniquement, la pâleur liée à l'anémie a été retrouvée dans tous les cas, elle était souvent associée à une asthénie qualifiée d'intense par

Tableau I - Observations des quatre cas d'anémie de Biermer.

Démographie	Hémogramme	Myélogramme	Taux B12-Folates/ FI	Carence martiale	Recul
Observation 1 A. E., Togolaise Femme, 50 ans O positif	Hb : 6,7 g/dl VGM : 102 µ <sup>3</sup> , TCMH : 31 pg; Réticulocytes : 26.10 <sup>9</sup> /l Globules blancs: 3.10 <sup>9</sup> /l Neutropénie : 810.10 <sup>9</sup> /l Plaquettes : 200.10 <sup>9</sup> /l	Mégalo blastes : 62 %	anticorps anti-FI positive	oui	9 ans
Observation 2 A.K., Togolaise Homme, 49 ans B positif	Hb : 8,4 g/dl VGM : 123 µ <sup>3</sup> , TCMH : 32 pg;	Mégalo blastes : 19 % Macro blastes : 49 % Réticulocytes : 98,4. 10 <sup>9</sup> /l Globules blancs : 4. 10 <sup>9</sup> /l Plaquettes : 160. 10 <sup>9</sup> /l	Vitamine B12 < 25 ng/ml Folates sériques 22 ng/ml anticorps anti-FI positive	oui	8 ans
Observation 3 A.A., Togolais Homme, 68 ans O positif	Hb : 4,0 g/dl VGM : 105 µ <sup>3</sup> , TCMH : 33 pg; Réticulocytes : 25.10 <sup>9</sup> /l Globules blancs : 6.10 <sup>9</sup> /l Plaquettes : 78.10 <sup>9</sup> /l	Mégalo blastes : 42 %	Vitamine B12 < 50 pmol/l Folates sériques 6,3 nmol/l anticorps anti-FI positive	non	20 mois
Observation 4 N. R. Ivoirienne Femme, 48 ans A positif	Hb 5,0 g/dl VGM : 107 fl, TCMH : 36,1 pg; Réticulocytes : 36.10 <sup>9</sup> /l Globules blancs : 5.10 <sup>9</sup> /l Plaquettes : 90.10 <sup>9</sup> /l	Mégalo blastes 38 %	Vitamine B12 : 67 pg/ml Folates sériques normales anticorps anti-FI positive	non	8 ans

les patients. Nous n'avons pas été en mesure de décrire les anomalies digestives observées dans la mesure où nous ne voyons certains patients que lors de la réalisation du myélogramme. La glossite n'a pas été retrouvée chez nos patients cependant il faut la rechercher car elle pourrait être présente même en l'absence d'anémie permettant ainsi un diagnostic précoce de l'affection (12). L'hémogramme a montré une anémie macrocytaire dans tous les cas. L'anémie a été souvent profonde avec un taux d'hémoglobine compris entre 40 et 84 g/l et des valeurs de VGM supérieures à 100 fl et variant de 102 à 123 fl. Savage *et Coll* au Zimbabwe (8) ont rapporté dans 144 cas d'anémie macrocytaire un taux d'hémoglobine inférieur à 60 g/dl dans 63,9 % des cas. Nous avons observé un cas de leuco-neutropénie (observation 1) et deux cas de thrombopénie (observations 3 et 4). Les grandes pancytopenies telles que décrites par Girard *et Coll* (10) n'ont pas été retrouvées dans notre contexte. Le myélogramme montrait une moelle typique d'anémie mégalo-blastique, mais une suspicion de myélodysplasie avait été portée dans les observations 1 et 4. Le dosage vitaminique (acide folique et vitamine B 12) n'est pas pratiqué en routine au CHU Campus de Lomé. Les sérums ont donc généralement été conservés pour une analyse ultérieure dans un laboratoire français. Nous avons donc privilégié la réalisation de tests thérapeutiques. Trois patients sur quatre avaient un effondrement du taux sérique de la vitamine B12. Savage *et Coll* (8) ont rapporté une déficience en vitamine B12 dans 86,1 % des cas d'anémie macrocytaire remettant en cause la notion classique selon laquelle la cause la plus fréquente des anémies macrocytaires en Afrique noire serait due à une carence en acide folique (13-15). La mesure du chiffre de réticulocytes est faite à J 8 à la recherche de la crise réticulocytaire qui confirmerait *a fortiori* la carence en vitamine B 12. Les anticorps anti-facteur intrinsèque ont été positifs chez tous nos patients. Dans l'observation 2, un diabète était associé (3) renforçant la notion de contexte auto-immun particulier de ces affections. Le type d'autoanticorps n'avait été identifié que chez un patient, il s'agissait d'anticorps anti-facteur intrinsèque de type I : anticorps bloquant (observation 1). Savage *et Coll* avaient noté dans leur série une positivité des anticorps anti-facteur intrinsèque chez huit patients sur 14 qui avaient bénéficié de cette recherche (8).

Concernant les autres explorations réalisées, nous rappelons qu'il est utile de réaliser une étude du métabolisme du fer et une fibroscopie digestive haute avec biopsie. En effet, la carence en fer est fréquente au cours de l'évolution de la maladie de Biermer (observations 1 et 2) comme l'ont attesté Haluk *et Coll* (16) qui ont noté 31 % de carence martiale au sein des 84 patients présentant une anémie pernicieuse. Par ailleurs, la fibroscopie oeso-gastro-duodénale réalisée chez trois de nos patients était macroscopiquement normale dans trois cas (observations 1, 2 et 3), elle a cependant révélé une gastrite atrophique dans 1 cas (observation 1).

La revue de la littérature a montré que la maladie de Biermer serait relativement fréquente en particulier dans la zone sud de l'Afrique. En effet, au Zimbabwe, Mukiibi *et Coll* (17) rapportaient 16 cas en 1990, Savage *et Coll* (8) identifiaient en 1992, 85 cas (59 %) d'anémie pernicieuse chez

144 patients qui présentaient une anémie mégalo-blastique. En Afrique de l'Ouest, Akinyanju *et Coll* (9) en 1992, ont rapporté 10 cas au Nigéria et Sidibé *et Coll* (18) en 1999, trois cas au Sénégal. Pour tous ces auteurs, la maladie de Biermer est sous-diagnostiquée en Afrique noire en raison de l'ancienne notion de sa « rareté », du traitement systématique des anémies chroniques sans investigations approfondies et de l'insuffisance du plateau technique des laboratoires (9, 17, 18). La discussion diagnostique, outre l'élimination d'une carence en acide folique, devra prendre en compte le mécanisme de non-dissociation vitamine B12-protéine porteuse qui semble être favorisé par les infections gastriques à *H. pylori* (11) dont la prévalence est importante en Afrique.

La maladie de Biermer est une réalité dans notre sous-région. Nous recommandons une demande plus large du myélogramme devant une anémie macrocytaire et une conduite rationnelle des tests thérapeutiques en l'absence de dosage vitaminique, en débutant par l'acide folique et, en cas d'échec, en passant à la vitaminothérapie B12 parentérale. Enfin, il ne faut pas omettre de rechercher une carence martiale au cours de l'évolution de la maladie de Biermer.

## REFERENCES

- 1 - ZITTOUN R, ZITTOUN J - Anémies mégalo-blastiques. In « l'Hématologie de Bernard Dreyfus » Médecine-Sciences, Flammarion éditeur ed, Paris, 1992, pp 523-536.
- 2 - BORCH K, LIEDBERG G - Prevalence and incidence of pernicious anemia. *Scand J Gastroenterol* 1984; **19** : 154.
- 3 - CHANARIN I - The megaloblastic anaemias, 2nd and 3rd ed Blackwell Scientific Pub, Oxford, 1979 and 1990.
- 4 - CATTAN D, BELAICHE J, ZITTOUN J *et Coll* - Rôle de la carence en facteur intrinsèque dans la malabsorption de la vitamine B 12 liée aux protéines dans les achlorhydries. *Gastroenterol Clin Biol* 1982; **6** : 570-575.
- 5 - COLLOMB H, LINHARD J, LEMERCIER G, BOURGEADE A - The first case of Biermer's anemia observed in Dakar in a Senegalese woman. *Bull Soc Med Afr Noire Lang Fr* 1965; **10** : 589-596.
- 6 - COOK GC - Postinfective malabsorption (including tropical sprue). In « WEATHERALL DJ, LEDINGHAM JGG, WARRELL DA - Oxford Textbook of Medicine ». Oxford University Press ed, Oxford, pp 115-120.
- 7 - INGRAM CF, FLEMING AF, PATEL M, GALPIN JS - The value of the intrinsic factor antibody test in diagnosing pernicious anaemia. *Cent Afr J Med* 1998; **44** : 178-181.
- 8 - 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.
- 9 - AKINYANJU OO, OKANY CC - Pernicious anaemia in Africans. *Clin Lab Haematol* 1992; **14** : 33-40.
- 10 - GIRARD D, JACOB P, DAMON H *et Coll* - Grandes cytopénies de la maladie de Biermer, cinq cas. *Ann Med Interne* 1994; **145** : 177-180.
- 11 - ANDRES E, PERRIN AE, KRAEMER JP *et Coll* - Anemia caused by vitamin B12 deficiency in subjects aged over 75 years: new hypotheses. A study of 20 cases. *Rev Med Interne* 2000; **21** : 946-954.
- 12 - DIOP S, KA MM, MBENGUE M *et Coll* - Maladie de Biermer sans anémie : à propos de 2 observations marquées par une glossite avec macrocytose. *Dakar Med* 1999; **44** : 134-136.
- 13 - METZ J, BRANDT V, STEVENS K - Vitamin B12 and megaloblastic anaemias in South African Bantu : report of 10 cases. *South Afr Med J* 1962; **32** : 190-193.

- 14- COLMAN N, BARKER EA, BARKER M *et Coll* - Prevention of folate deficiency by food fortification. Identification of target groups in addition to pregnant women in an adult rural population. *Am J Clin Nutr* 1975; **28** : 471-476.
- 15 - FLEMING AF - Anaemia in pregnancy in tropical Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; **83** : 441-448.
- 16 - HALUK D, SEMRA D - Pernicious anaemia patients should be searched for iron deficiency during follow up. *BJCP* 1996; **50** : 412.
- 17 - MUKIIBI JM, MAKUMBI FA, PAUL B *et Coll* - Megaloblastic anaemia in Zimbabwe: the pernicious anaemias. *East Afr Med J* 1990; **67** : 501-506.
- 18 - SIDIBE EH, DIOP AN, THIAM A, DIOP S - Pernicious anemia: the African experience (3 cases reports). *Sante* 1999; **9** : 301-304.

## Bulletin d'Abonnement

### Revue Médecine Tropicale

IMTSSA

BP 46 - Le Pharo - 13998 MARSEILLE - ARMEES •

Tel. : 04 91 15 01 47 • Fax : 04 91 15 01 29 • e-mail : imtssa.medtrop@wanadoo.fr

Service Abonnements • Tel. 04 91 15 01 23

NOM et Prénoms : .....  
Profession : .....  
(ou désignation de l'Etablissement) .....  
Adresse : .....  
.....  
(destinataire de la Revue) : .....  
.....

s

Date et Signature

Les abonnements débutent à la date de la commande. Ils assurent le service de quatre numéros annuels et donnent droit aux numéros spéciaux susceptibles d'être publiés en cours d'année.

**Tarif d'abonnement 2004** (*Tarif unique pour tous pays, frais de port inclus*) **40 €**  
**Prix d'un numéro** **8 €**

#### Règlement

- *Par chèque bancaire ou postal, à l'ordre de* : **Régisseur d'avances et de recettes de l'IMTSSA**, Parc du Pharo, BP 46, 13998 Marseille-Armées, France.
- *Par virement à* : Domiciliation : **TPMARSEILLE**, n° banque : **10071**, n° guichet : **13000**, n° compte : **00001005337**, RIB **38**