

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA-1-
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme docteur en pharmacie

Session août 2020

Thème

Intérêt de l'exploration immunologique dans l'anémie de Biermer

Présentée par :

BOUCHOUKA SABRINA et OUAISSA LILYA

Le : 13/09/2020

Encadrée par :

Dr N. RACHEDI Assistante en immunologie CHU-Blida –unité Hassiba Ben Bouali

Devant le jury :

Président : Pr. BOUDJELLA.M.L professeur en immunologie a l'unité
d'immunologie Hassiba benbouali CHU Blida.

Examineur : Dr. BENREBHA.N Assistante en immunologie a l'unité
d'immunologie Hassiba benbouali CHU Blida.

Examineur : Dr. ABDELLAOUI.N Assistante en immunologie à l'institut
pasteur d'Algérie.

Année 2019-2020

Remerciement

Louange à **Allah**, le tout puissant, le miséricordieux qui nous a donné la force, la patience, la volonté et le courage d'accomplir ce modeste travail, sans lui rien de tout cela n'aurait pu être.

En guise de reconnaissance, nous tenons à témoigner nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribués de près ou de loin au bon déroulement de notre stage de fin d'étude et à l'élaboration de ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus vifs à notre promotrice **Dr. RACHEDI NASSIMA** qui a su nous guider et nous aider dans ce travail avec beaucoup de tact et de gentillesse. Qu'elle trouve ici notre estime et notre profond respect.

Nous voudrions exprimer notre gratitude aux membres de jury qui nous font l'honneur d'évaluer et juger notre travail :

Le **Pr. BOUDJELLA.M.L** qui nous fait le plus grand honneur de présider le jury de notre soutenance.

Dr. BENREBHA.N et **Dr. ABDELLAOUL.N** qui nous font l'honneur d'examiner notre travail et qui ont eu l'amabilité d'accepter de faire partie de notre jury.

Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, qui ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

Je dédie se travail

A mon cher **père**. Aucun mot ne saurait exprimer tout mon amour et toute ma gratitude. Merci pour ta présence rassurante. Tu as toujours été pour moi la lumière qui me guide dans les moments les plus obscurs et si j'en suis arrivée là ce n'est que grâce à toi mon père. Ce modeste travail soit le fruit de tes innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitte jamais assez.

Qu'Allah Le Tout Puissant me le garde et le protège.

A la mémoire de ma chère **mère** que dieu la accueille dans son vaste paradis, une mère merveilleuse dont j'ai la fierté d'être la fille. Je t'aime très fort maman

A ma chères sœurs **Sihem, Soumia, Manel**, mon cher frère **Boualem** et **Rachid** pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral. Je vous souhaite tout le bonheur, la réussite et la bonne santé.

A mes nièces **Batoul** ma cuvette d'amour que je t'adore et **Miral**.

A mes très chères copines et ma deuxième famille **Meriem, Bouchra, Lilya** symbole de l'amitié tendresse et fidélité, J'ai partagé avec vous les meilleurs moments de ma vie.

A toutes les personnes qui m'ont aimée et respectée tout au long de ma vie.

Sabrina

Dédicaces

A mes très chers parents, a vous très chers Je dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté avec l'espoir de ne jamais vous décevoir.

A mon cher **père**, que je n'oublierai jamais, qui aurait été comblé de bonheur, s'il était encore de ce monde que dieu ait son âme et l'abrite dans son immense paradis, aucune phrase ne saurait exprimer toute la reconnaissance, et l'immense gratitude que je lui porte.

A ma très chère **mère**, qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi, sa présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les obstacles, qu'elle trouve ici mon amour et mon affection.

A la lumière de mes jours, mon frère **Mohamed** qui m'est le père et mes chères sœurs **Kenza** et **Amina**, Je ne vous remercierai jamais assez pour votre présence rassurante, votre encouragement, votre soutien sans limites, et aussi pour avoir toujours cru en moi.

À mes chères amies de toujours **Salima**, **Hayet**, **Bouchra** et **Sabrina** les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'affection et l'amour que je porte pour vous.

Avec mes meilleurs vœux de bonheur, de sante et de prospérité.

Lilya

Sommaire :

Liste des abréviations :	
Glossaire	
Liste des figures :	
Liste des tableaux	
Introduction	1
La partie théorique	3
Chapitre 1 : Anémie de Biermer	4
1 Anémie de Biermer	5
1.1 Définition	5
1.2 Historique	6
1.3 Epidémiologie	8
1.4 La physiopathologie de l'anémie de Biermer	9
1.4.1 Rappel anatomique de l'estomac	 9
1.4.2 Rappel histologique de l'estomac	 10
1.4.3 Métabolisme de la vitamine B12	 12
1.4.4 Mécanisme physiopathologique de la MB	 15
1.5 Aspects cliniques	22
1.5.1 Le syndrome anémique	 22
1.5.2 Le syndrome neurologique	 23
1.5.3 Le syndrome digestif	 25
1.5.4 Les manifestations cutanées	 26
1.5.5 Les manifestations urogénitales	 26
1.5.6 Risque vasculaire	 26
Chapitre 2 : diagnostique et traitement	30
2 Diagnostique et traitement	31
2.1 Diagnostic positif	31
2.1.1 Diagnostic clinique	 31
2.1.2 Diagnostic Biologique	 31
2.1.3 Diagnostic immunologique	 34
2.1.4 Diagnostique histologique	 36
2.2 Association à d'autres maladies auto-immunes	38
2.2.1 Maladie de Biermer et diabète	 38
2.2.2 La maladie de Biermer et la thyroïdite auto-immune	 39
2.2.3 La maladie de Biermer et l'anémie hémolytique auto-immune	 40

2.2.4	Anémie de Biermer et la cirrhose biliaire primitive (CBP)	40
2.3	Diagnostic différentiel	41
2.3.1	Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou syndrome de carence en vitamine B12 avec test de schilling normal.....	41
2.3.2	La carence d'apport en vitamine B12.....	41
2.3.3	Gastrectomies, maladies iléales, et/ou malabsorptions.....	41
2.3.4	Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12.....	41
2.4	Traitement et surveillance.....	42
2.4.1	Traitement	42
2.4.2	Surveillance du risque néoplasique	43
	La partie pratique	44
1	Objectif de l'étude.....	45
1.1	Objectif principal	45
1.2	Objectif secondaire	45
	Chapitre 1: Matériels et méthodes	46
1	Matériels et méthodes	47
1.1	Matériels	47
1.1.1	Matériels humain	47
1.1.2	Matériel non humain	48
1.2	Méthodes.....	50
1.2.1	Immunofluorescence indirect IFI sur triple substrat (TS) (Coffret NOVA Lite® Rat Liver, Kidney, Stomach Kit).....	50
1.2.2	Enzyme Linked Immunosorbent Assay ELISA	53
	Chapitre 2: Résultats	57
2	Résultats	58
2.1	Etude épidémiologique	58
2.1.1	Répartition des patients selon le sexe	58
2.1.2	Répartition des malades selon les tranches d'Age	59
2.1.3	Répartition des patients selon le service	60
2.1.4	Répartition des patients selon les signes clinique	61
2.1.5	Répartition selon les MAI associés	62
2.1.6	Répartition des patients selon la biopsie.....	63
2.1.7	Répartition des patients selon les auto-anticorps	64
2.1.8	Répartition selon la carence en vit B12	68
2.2	Répartition des patients selon la combinaison des paramètres	69
1.	Auto-Ac anti CPG et les auto-Ac anti FI.....	69
2.2.1	Auto-Ac anti CPG sur TS et les auto-Ac anti CPG sur ELISA.....	70
2.2.2	Auto-Ac anti FI et la carence en vit B12	71
	Chapitre 3: Discussion.....	72
3	Discussion	73
3.1	Epidémiologie Descriptive De La Population Générale	73

3.1.1 EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION GENERALE.....	73
Conclusion.....	81
Perspectives	83
Annexes	84
Résumé	88
Abstract.....	90
ملخص.....	92
Bibliographie	93

Liste des abréviations :

Ac : Anticorps
ADN : Acide désoxyribonucléique
Ag : antigène
AHAI : hémolytique auto-immune
ATPase : adénosyl triphosphatase
AVC : Accident vasculaire cérébral
CBP : La cirrhose biliaire primitive
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CPAg : cellules présentatrices d'antigènes
CPG : cellules pariétales gastriques
DO : la densité optique
ECL : enterochromaffinlike, : enterochromaffinlike
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FI : facteur intrinsèque
GA : gastrite atrophique
GAAI : gastrite atrophique auto-immune
GCA : gastrite chronique atrophique
HCL : l'acide chlorhydrique
Hp : Helicobacter pylori
IFI: immuno-fluorescence indirecte
LT : lymphocytes T
MAI : Maladie auto-immune, : maladie auto-immune
MB : La maladie de Biermer
SCM : La sclérose combinée de la moelle
*SNDB12PP : Le Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses
ou syndrome de carence en vitamine B12 avec test de schilling normal*
THF : tétrahydrofolate
TS : triple substrat
vit B12 : la vitamine B12

Glossaire

- **Anémie macrocytaire** : diminution du taux d'hémoglobine dans le sang avec présence anormale dans le sang de cellules précurseurs des globules rouges dont la taille est anormalement grande (mégalo blasts).
- **Anisocytose** : l'existence d'une différence de taille des différents éléments d'une même lignée cellulaire.
- **Auto-anticorps** : Ac spécifique d'un Ag du soi. Les auto-Ac peuvent provoquer des lésions cellulaires et tissulaires, et sont produits en excès dans différentes maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux disséminé.
- **Auto-immune (maladie)** : Maladie provoquée par une rupture de tolérance au soi, entraînant une réponse du système immunitaire contre les Ag du soi et déclenchant des lésions cellulaires et tissulaires. Les maladies auto-immunes peuvent être spécifiques d'organes (par exemple le diabète de type I) ou systémique (par exemple le lupus Érythémateux disséminé).
- **Cellule présentatrice d'antigènes (CPA)** : Cellule présentant à sa surface des Ag peptidiques (fragments de protéines), en association avec des protéines du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité). Seuls les LT reconnaissant ces complexes moléculaires (Ag / CMH) particuliers se fixeront aux cellules présentatrices et seront activés. Les cellules dendritiques, les macrophages et les LB sont des exemples de cellules présentatrices de l'Ag.
- **Cellule zymogène** : Les cellules composant de l'acinus, responsable essentiellement de la sécrétion des enzymes pancréatiques.
- **CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité)** : Les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité sont des protéines participant très activement dans les réactions immunitaires leur fonction essentielle est de présenter des Ag peptidiques aux LT, elles sont codées chez l'Homme par plusieurs groupes de gènes dont les gènes de classe I (HLA-A, -B, -C) et les gènes de classe II (HLA-DP, -DQ et -DR). L'ensemble de ces gènes est regroupé au niveau du chromosome 6p21. Ces gènes sont extrêmement polymorphes, c'est à dire qu'il existe un très grand nombre d'allèles pour chacun d'entre eux. Les protéines du CMH de classe I sont présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme alors que les molécules du CMH de classe II ne sont exprimées qu'à la surface de certaines cellules, les CPA (LB, macrophages, cellules dendritiques par exemple).
- **Corps de Jolly** : Les **corps de Howell-Jolly** sont des restes de noyaux pycnotiques apparaissant après splénectomie (la rate filtre ce type de globule rouge), en cas de réticulocytose intense et aussi dans les anémies mégalo blastiques.
- **Cycle entéro-hépatique** : La circulation entéro-hépatique ou cycle entéro-hépatique est la circulation en boucle des acides biliaires à partir du foie où ils sont

produits et sécrétés dans la bile, jusqu'à l'intestin grêle où ils permettent la digestion des graisses et d'autres substances, avec retour vers le foie.

- **Ecchymoses** : une extravasation sanguine dermique, autrement dit, lorsque du sang quitte les vaisseaux.
- **ELISA (enzyme - linked immunosorbent assay)** : Méthode de quantification d'Ag immobilisé sur une surface solide ; elle requiert un Ac spécifique couplé de manière covalente à une enzyme. La quantité d'Ac qui se lie aux Ag est proportionnelle à la quantité d'Ag présent. Cette quantité est déterminée par spectrométrie qui mesure la conversion de substrat incolore en un produit colore par l'enzyme couplée à l'Ac.
- **Engourdissement** : L'engourdissement peut être défini comme étant un état de paralysie momentanée et partielle dans lequel tout le corps ou une partie se trouve plongé. Il s'agit d'un trouble du toucher qui se caractérise par une sensation plutôt désagréable mais non douloureuse.
- **Fibroscopie gastrique** : Appelée aussi **fibroscopie oeso-gastro-duodénale**, la fibroscopie digestive « haute » est un examen qui permet de visualiser l'intérieur du tube digestif haut (œsophage, estomac, duodénum) grâce à l'introduction d'un tube flexible appelé fibroscope ou endoscope. On peut aussi parler de gastroscope (et de gastroscopie).
- **Formule d'Areneth** : est la répartition des polynucléaires neutrophiles en fonction du nombre de lobes. Le cytoplasme apparaît clair, non colorable au MGG. En effet, les granulations azurophiles ne sont colorables que par la mise en évidence spécifique de la myéloperoxydase.
- **Fundus** : le fond de l'estomac ou encore la grosse tubérosité de l'estomac est la partie supérieure de l'estomac.
- **Gingivorragies** : sont des saignements des gencives. Ce sont des phénomènes fréquents. Ils ne présentent jamais le moindre risque vital par hémorragie. En revanche, leur cause peut être sérieuse dans certains cas.
- **Hématopoïèse** : désigne le processus physiologique de production des cellules sanguines ou bien éléments figurés du sang.
- **Immunofluorescence** : Technique permettant la détection d'une molécule au moyen d'un Ac marqué par un fluorochrome. Par exemple : en microscope de fluorescence, les cellules qui expriment un Ag de surface particulière peuvent être colorées à l'aide d'un Ac conjugué à la fluorescéine et spécifique de l'Ag, puis visualisé au microscope à l'inflorescence.
- **Immunoglobuline (Ig)** : Protéine produite par les LB et capable de se lier spécifiquement à un Ag donné. Les Ig existent sous deux formes : soit insérées dans la membrane du LB (Ig de surface), en tant que récepteur de l'Ag (BCR), soit sécrétées par les plasmocytes (Ac), en charge de neutraliser l'Ag circulant. On dénombre cinq classes différentes d'Ig (IgA, IgD, IgE, IgG et IgM) exerçant chacune une fonction effectrice caractéristique.
- **Leucopénie** : La leucopénie (ou leucocytopenie) se définit comme une diminution du nombre de leucocytes du sang à moins de 4.000 globules blancs par millimètre cube

de sang. Elle peut concerner uniquement les granulocytes (on parle alors de neutropénie) ou les lymphocytes (on parle de lymphopénie).

- **Lymphocyte B (LB) :** Cellule de l'immunité adaptative dont la fonction essentielle est de produire des Ac mais elle exerce aussi d'autres fonctions immunitaires, notamment de présentation de l'Ag.
- **Lymphocyte T(LT):** Cellule participant avec les LB à l'immunité adaptative. Ses fonctions comprennent les réponses cytotoxiques contre les cellules infectées et tumorales, les actions de coopération notamment avec les LB et les actions de régulation qui permettent d'éviter que le système lymphoïde ne devienne auto-agressif. Cette cellule lymphoïde se caractérise par un récepteur à l'Ag appelé TCR (T Cell Receptor) et par différentes structures dont le complexe protéique CD3 et les molécules de surface CD4 ou CD8. L'expression de ces protéines membranaires varie selon leur stade de maturation.
- **Lymphocyte T auxiliaire (aussi appelé « T helper ») :** LT, présentant le marqueur CD4 à leur surface et appelé T4. Ses fonctions effectrices sont de stimuler les macrophages par la production de cytokines ou à coopérer avec les LB. Une population particulière de LT CD4 est appelée régulatrice. Elle est indispensable pour maintenir une homéostasie (équilibre physiologique) du système immunitaire et pour éviter l'apparition de lymphocytes auto-réactifs. Il existe des sous-populations de LT auxiliaires appelées Th1, Th2, Th17 et T régulateurs.
- **Lymphocyte T cytotoxique :** LT capable de détecter des cellules infectées ou tumorales exprimant des Ag particuliers. Ces LT présentent le marqueur de surface CD8 et sont appelés T8. Ils exercent leur cytotoxicité par différents mécanismes.
- **Mégalo-blaste :** très grande cellule jeune de la lignée des globules rouges. Son apparition dans le sang, associée à une anémie peut avoir diverses causes médicamenteuse (immunosuppresseurs, anticancéreux, antiviraux), carence en folates, déficit en vitamine B12.
- **Mimétisme moléculaire :** Mécanisme inducteur d'auto-immunité qui est déclenché par un agent microbien contenant des Ag imitant des Ag de soi, de manière telle que les réponses immunitaires contre ce microbe entraînent des réactions contre les tissus de soi.
- **Ovocytes :** sont des globules rouges ayant une forme ovale à des degrés divers, pouvant aller jusqu'au globule rouge en bâtonnet dans l'ovalocytose constitutionnelle. Les éléments cliniques sont variables, on note généralement une anémie hémolytique.
- **Pancytopénie :** est un état morbide dans lequel il y a réduction des trois paramètres de l'hémogramme : l'anémie (GR) la thrombopénie (plaquettes) et la leucopénie (GB).
- **Pétéchies :** est une petite tache cutanée de couleur rouge à violacée, ne blanchissant pas sous la pression. Les pétéchies sont dues à l'infiltration de sang sous la peau (hémorragie mineure induite par la rupture d'un capillaire sanguin).
- **Poikilocytose :** exprime la présence dans le sang de globules rouges déformés qui peuvent parfois prendre une forme très irrégulière (poire, virgule, raquette...).

- ***Polychromatophilie*** : est un trouble où il y a un nombre anormalement élevé de globules rouges immatures trouvés dans la circulation sanguine à la suite d'être libéré prématurément de la moelle osseuse au cours de la formation du sang.
- ***Porphyrines*** : sont des molécules à structures cycliques impliquées dans le transport du dioxygène et pouvant jouer le rôle de cofacteur lié (groupement prosthétique) à certaines enzymes.
- ***Psychose*** : est un terme générique en psychiatrie désignant un trouble ou une condition anormale de l'esprit, évoquant le plus souvent une ou des obsessions avec pour résultat une « perte de contact avec la réalité ». Les individus souffrant de psychose sont nommés des « psychotiques ».
- ***Purpura*** : est une lésion hémorragique de la peau ou des muqueuses, de couleur rouge à pourpre, ne s'effaçant pas à la vitropression, due à une extravasation de sang dans le derme. La répartition des taches purpuriques peut être pétéchiale, ecchymotique, ou en traînées linéaires (appelées vibices).
- ***Thrombocytopénie*** : (ou ***thrombocytopenie***) est une anomalie de la quantité de thrombocytes (plaquettes) dans le sang, caractérisée par une diminution du nombre de thrombocytes en dessous du seuil de 150 Giga thrombocytes par litre ou une diminution de 50 % par rapport au niveau de référence.
- ***Thyroïdite*** : est une inflammation de la glande thyroïde. Il en existe plusieurs sortes que l'on distingue par leurs origines et leurs effets.

Liste des figures

FIGURE 1:ANATOMIE DE L'ESTOMAC.....	9
FIGURE 2 : RAPPEL HISTOLOGIQUE DE L'ESTOMAC.	10
FIGURE 3: SCHEMA DE LA CELLULE PARIETALE GASTRIQUE.	11
FIGURE 4 : METABOLISME DE LA VITAMINE B12.....	14
FIGURE 5 : ROLE PHYSIOLOGIQUE DE LA VITAMINE B12.	15
FIGURE 6 : REPOSE IMMUNITAIRE DES GAAL.....	19
FIGURE 7 : ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B ET PRODUCTION DES AUTO- ANTICORPS.).....	19
FIGURE 8 : LE MECANISME PATHOLOGIQUE DE L'ANEMIE PERNICIEUSE	21
FIGURE 9 : PRINCIPALES ETIOLOGIES DES CARENCES EN VITAMINE B12.....	22
FIGURE 10 : LA GLOSSITE DE HUNTER.....	25
FIGURE 11: PRINCIPALES ANOMALIES HEMATOLOGIQUES EN RAPPORT AVEC LA MB.	32
FIGURE 12 : CRYOSECTION A PARTIR D'UN BLOC COMPOSITE DE TISSUS HEPATIQUES, RENAUX ET GASTRIQUES DE SOURIS COLORES AVEC DES ANTICORPS ANTI- MITOCHONDRIAUX ET ANTI-MUSCLES LISSES, MARQUES AVEC UN CONJUGUE DE PEROXYDASE.	34
FIGURE 13 : FLUORESCENCE DES CELLULES PARIETALES.....	35
FIGURE 14:CARACTERISTIQUES HISTOPATHOLOGIQUES TYPIQUES DE LA GASTRITE ATROPHIQUE AUTO-IMMUNE.....	37
FIGURE 15 : LES SERUMS DES PATIENTS	48
FIGURE 16 : APPAREILLAGE UTILISEE.	49
FIGURE 17 : REACTIF D'IFI.....	49
FIGURE 18: LAME D'IFI SUR TRIPLE SUBSTRAT.	49
FIGURE 19 : PRINCIPE D'IFI.	50
FIGURE 20 : TECHNIQUE IFI.	51
FIGURE 21 : FLUORESCENCE DE LA CPG.....	52
FIGURE 22 : FLUORESCENCE DES CPG SUR UNE LAME DE TS.....	52
FIGURE 23 : PRINCIPE D'ELISA.	53
FIGURE 24 : TECHNIQUE ELISA.....	54
FIGURE 25: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE.....	58
FIGURE 26 : REPARTITION DES MALADES SELON LES TRANCHES D'AGE.....	59
FIGURE 27 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SERVICE.....	60
FIGURE 28 : REPARTITION SELON LES MAI ASSOCIES.....	62
FIGURE 29 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES SIGNES CLINIQUE.....	61
FIGURE 30 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA BIOPSIE.....	63
FIGURE 31: REPARTITION SELON LA CARENCE EN VIT B12.....	68
FIGURE 32 : REPARTITION SELON LES AUTO-ANTICORPS ANTI CELLULE PARIETALE..	64
FIGURE 33 : REPARTITION SELON LE TITRE DES AUTO-AC ANTI CPG SUR TRIPLE SUBSTRAT.	65
FIGURE 34 : REPARTITION SELON LES AUTO-ANTICORPS ANTI CELLULE PARIETALE PAR ELISA.	66

FIGURE 35 : REPARTITION SELON LES AUTO-AC ANTI FI.....	67
FIGURE 36 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA COMBINAISON DES AUTO-AC ANTI CPG ET LES AUTO-AC ANTI FI.	69
FIGURE 37 : AUTO-AC ANTI CPG SUR TS ET LES AUTO-AC ANTI CPG SUR ELISA.	70
FIGURE 38 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA COMBINAISON DES AUTO-AC ANTI FI ET LA CARENCE EN VIT B12.	71

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA MALADIE DE BIERMER.....	28
TABLEAU 2 : POLYENDOCRINOPATHIESAUTOIMMUNES ET SYNDROME THYROGASTRIQUEAUTOIMMUNE (TYPE3)	39
TABLEAU 3: INTERPRETATION DES RESULTATS	55
TABLEAU 4 : INTERPRETATION DES RESULTATS.....	56

Introduction

Le système immunitaire est un ensemble de structures et de processus biologique au sein d'un organisme qui lui permettent de maintenir son homéostasie ou son équilibre interne contre les agressions extérieures, qu'elles soient biologiques ou physico-chimique. Ce système implique deux modes complémentaires: le mode inné qui constitue la première ligne de défense non spécifique face à un agent étranger et qui doit distinguer entre le "soi" et le "non-soi", et le mode adaptatif qui répond de façon spécifique après la rencontre avec l'agent infectieux. **(1), (2)**

La discrimination du soi et non soi induit un état de tolérance immunitaire. Cette dernière permet d'éviter le développement des réactions immunitaires contre les propres constituants de l'organisme. La rupture de cette tolérance pour les Ag de soi, pourrait conduire au développement des MAI. **(3), (4)**

Une MAI se caractérise par une dysrégulation du fonctionnement du système immunitaire provoquant une réaction excessive se traduisant par une auto agressivité des cellules immunitaires qui est à l'origine des lésions de certains organes. Classée en deux types maladies ; spécifique et non spécifique d'organe. Ces maladies auto-immunes ne peuvent être définies que sur un ensemble de critères cliniques et biologiques parmi lesquels la recherche des auto-anticorps est fondamentale. **(5)**

-Les maladies auto-immunes non spécifiques d'organes, encore appelées connectivites: ou les auto-anticorps sont dirigés contre des auto-antigènes dont la distribution est ubiquitaire et la formation des complexes immuns aboutit à une maladie systémique avec des atteintes diffuses et polymorphes.

-Les maladies auto -immunes spécifiques d'organes ou les auto-anticorps sont dirigés contre des auto-antigènes restreints à une distribution cellulaires ou à un organe : foie, thyroïde ; estomac... donnant ainsi une hépatopathie auto-immune, une thyroïdite auto-immune, une anémie de Biermer. **(6).**

L'anémie de Biermer est une gastrite atrophique auto-immune à l'origine d'une carence en vitamine B12 liée à un défaut d'absorption de cette vitamine par absence de facteur intrinsèque. Une association avec MAI est souvent retrouvée comme le diabète, la thyroïdite ou le lupus. C'est une anémie chronique d'installation lente. **(7) (8)**

Le terme « Maladie de Biermer » est préféré à celui de l'anémie de Biermer, car l'affection, peut être diagnostiquée en l'absence de toute anémie, sur l'existence de troubles neurologiques ou dans un contexte de maladie auto-immune. **(8)**

Le tableau est très polymorphe cliniquement et de sévérité variable, mais la mégalo blastose médullaire est constante. **(9) (10)**

Le diagnostic immunologique est basé sur la recherche d'auto anticorps anti-cellules pariétales (sensible 90%, spécifique 50%) et/ou d'auto anticorps anti-facteurs intrinsèques (spécifique 100%, sensibles 50%) détectés habituellement en routine dans le sérum des patients. **(7) (8)**

L'objectif principal de notre mémoire est de démontrer l'intérêt de l'exploration immunologique dans l'anémie de Biermer. Et secondairement on va étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et immunologiques de cette maladie à l'unité d'immunologie CHU HASSIBA BEN BOUALI,

Notre mémoire est composé de 02 grandes parties:

-La partie rappel bibliographique: Nous décrivons d'abord les caractéristiques épidémiologiques physiopathologiques cliniques biologiques et immunologiques de l'anémie de Biermer. Nous aborderons aussi la description des auto-anticorps qui sont associés à cette pathologie et nous clôturons la partie théorique avec la prise en charge thérapeutique.

- La partie pratique: Dans cette partie nous nous intéressons à un échantillon de 306 patients présentant une anémie de Biermer ou une gastrite auto-immune provenant surtout des services d'Hématologie que nous avons analysé et exploré à la recherche des auto anticorps anti cellules pariétales et anti facteur intrinsèque. Et pour finir, nous essaierons de comparer nos résultats aux différents résultats rapportés dans la littérature.

La partie théorique



Chapitre 1 : Anémie de Biermer

1 Anémie de Biermer

1.1 Définition

La maladie de Biermer (MB) est une maladie auto-immune(MAI) spécifique d'organe (Estomac) définie par les éléments suivants **(11)**:

- la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique gastrite atrophique auto-immune de type A(GAAI) par un processus auto-immun surtout à médiation cellulaire.
- la présence d'auto-Anticorps(Ac) anti-facteur intrinsèque (FI) avec une sensibilité à 50 %, et une spécificité >98 %, et d'auto-Ac anti-cellules pariétales gastriques (CPG) dirigés contre la pompe à protons ATPase H⁺-K⁺ avec une sensibilité >90 % et une spécificité à 50 %. **(12)**

Ces Ac sont détectables au niveau sérique et au niveau des sécrétions gastriques.

Sur le plan histologique, elle se caractérise par une infiltration lymphocytaire au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse du corps et du fundus de l'estomac, s'associant à une dégénérescence des CPG et des cellules zymogènes, remplacées par une métaplasie intestinale. **(7)**

L'atrophie fundique s'accompagne d'une réduction de la sécrétion d'acide gastrique, d'une réduction de la sécrétion de FI et d'une malabsorption de la vitamine B12 (vit B12). **(11)**

Sa traduction hématologique classique est une anémie macrocytaire avec leucopénie et thrombocytopénie modérées, parfois responsable d'une pancytopenie par hématopoïèse inefficace. **(7)**

En effet, cette affection peut être diagnostiquée en l'absence de toute anémie ou autre anomalie hématologique, souvent sur des signes neurologiques ou encore dans un contexte de MAI associées.

En absence de pris en charge elle peut généralement évoluer vers des troubles neurologiques graves (engourdissements et fourmillements dans les extrémités, trouble de la démarche, humeur changeante, dépression, psychose, symptômes de démence, etc.). Ces symptômes sont plus longs à disparaître (parfois 6 mois ou plus). **(13)**

Les personnes atteintes d'anémie pernicieuse sont par ailleurs légèrement plus à risque de tumeur à l'estomac que le reste de la population. **(14)**

1.2 Historique

Selon Combe **(1822)**, l'anémie pernicieuse est une maladie mortelle liée à un dysfonctionnement du système digestif. **(15)**

Signalé pour la première fois En **1849** par Thomas Addison qui a décrit les manifestations cliniques de l'anémie dans sa monographie (Disease of the suprarenal capsules).

À la fin du **19e siècle**, on a constaté que les patients présentant les manifestations cliniques décrits par Addison présentaient une atrophie de la muqueuse gastrique et l'absence d'acide dans le suc gastrique ainsi qu'une anémie caractérisée par de gros érythrocytes ovales. **(16)**

En **1860** Flint a établi le lien entre l'anémie et l'atrophie gastrique. Plus tard en **1870** Fenwick a fourni des preuves histologiques de la dégénérescence gastrique. **(14)**

En **1871** Biermer a également décrit et utilisé le nom de " anémie pernicieuse progressive " pour l'anémie mortelle précédemment décrit ,Cette appellation sera retenue par les Anglais et les Américains, alors que les Français préfèrent « anémie de Biermer », puis « maladie de Biermer ». **(17)**

En **1877**, George Hayem détecte des macrocytes ou globules rouges de grande taille pauvres en hémoglobine dans le sang des malades. Paul Ehrlich précise et confirme, en **1880**, que ces macrocytes ont pour précurseurs des mégalo blasts (formes anormales d'érythro blasts). **(14)**

L'association de l'anémie et des anomalies neurologiques avec les troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs périphériques a été ensuite décrit par Leichtensteir en **1884. (14)**

Jusqu'au début du **XXe siècle** cette maladie était incurable, Bien que la vit B12 n'ait pas fait l'objet d'une attention particulière pendant le début du **XXe siècle**, en **1920** George Whipple (pathologiste et chercheur biomédical américain) a effectué des expériences sur des chiens atteints par l'anémie. Il a découvert qu'un régime contenant du foie cru ou d'autres tissus animaux pouvait conduire à la guérison de l'anémie. **(15)**

En **1926** George Minot et William Murphy ont montré que les patients souffrant d'anémie pernicieuse voyaient des améliorations remarquables quand ils adoptaient le régime du foie cru. Minot, Murphy et Whipple ont reçu le Prix Nobel de physiologie et de médecine en **1934** pour la découverte du facteur antipernicieux (la vitamine B12 présente principalement dans le foie).

Un an après (en **1927**) la découverte de la thérapie hépatique de l'anémie pernicieuse, Castle a montré que l'anémie était le résultat d'une déficience combinée d'un facteur extrinsèque présente dans le foie (la vitamine B12), et un facteur intrinsèque (FI) dans le suc gastrique. **(14)**

En **1959** Taylor a suggéré que la substance inhibitrice du FI gastrique présente dans le sérum des patients atteints d'anémie pernicieuse était un Anticorps ou un auto-anticorps.

En **1960** Michael Schwartz démontre la présence chez les patients atteints d'AP d'auto anticorps contre le facteur intrinsèque. **(8)**

En **1962** James Irvine identifie chez les patients atteints d'AP la présence d'un autre auto-anticorps contre les cellules pariétales de la muqueuse gastrique. **(8)**

En **1963** Mackay et Burnet ont mis en évidence le caractère auto-immun de l'anémie pernicieuse. **(14)**

Au cours de l'histoire de nombreuses recherches sur la maladie de Biermer ont été effectuées, Cependant, peu de progrès ont été accomplis dans la compréhension de la pathologie de la lésion gastrique jusqu'à ce qu'un tube de biopsie flexible soit conçu pour permettre le prélèvement d'échantillons de la muqueuse gastrique pour examen histologique.

1.3 Epidémiologie

L'anémie de Biermer présente 10 à 70% des causes des carences en vitamine B12 diagnostiquées. **(7) (18)**

La MB est l'une des manifestations distinctives des GAAI de type A dont la prévalence est estimée à 0.1% dans la population générale et qui s'accroît à 1.9% chez les sujets âgés de plus de 60 ans, elle peut parfois survenir chez le sujet jeune, avec une nette prédominance féminine. **(7) (19) (20) (21) (22)**

Cette anémie est rare avant 30ans, sa fréquence augmente par la suite avec un pic vers les 60ans, cependant elle est encore plus rare avant 18ans. **(14) (23)**

Cette maladie n'est pas liée à l'origine ethnique des patients et existe chez toutes les races mais avec des prévalences variables associées au profil génétique (20% des parents du 1^{er} degré en sont atteints). **(23)**

Elle est souvent associée à d'autres MAI, soit en les précédents, de façon concomitante ou à leur suite. Dans ce cas l'âge moyen du diagnostic est aux alentours de 30ans. Il s'agit principalement de l'association avec le diabète type 1 et dysthyroïdies auto-immune, sa prévalence est alors multipliée par 3 ou 5 dans ce cas. **(24)**

10% à 15% des enfants atteints de DT1 ont des Ac anti-cellules pariétales gastriques sans anémie associée. L'anémie pernicieuse infantile n'est pas associée à une gastrite atrophique chronique ou à l'achlorhydrie mais c'est le résultat d'une incapacité génétiquement déterminée à sécréter un facteur intrinsèque ou la sécrétion d'un facteur intrinsèque défectueux.

Strickland et Mackay ont observé que 5 des 30 patients atteints de gastrite de type A (16%) ont développé une anémie pernicieuse manifeste ou latente au cours d'une période de suivi de 3 à 24 ans.

Elle est le plus souvent rencontrée chez les nord Européens, En Extrême-Orient et les noirs et Latino-Américains. **(14)**

Dans les pays occidentaux son taux d'incidence est de 9 à 17 nouveaux cas/100 000 Habitants / ans et sa prévalence est de 0.13% à 0.20% de la population. **(25)**

En Afrique, les données sur la maladie sont rares, mais elle est fréquente dans la partie sud du continent 85 cas d'anémie pernicieuse sur 144 patients présentant une anémie mégalo-blastique. **(26)**

1.4 La physiopathologie de l'anémie de Biermer

1.4.1 Rappel anatomique de l'estomac

L'estomac est la portion la plus dilatée de tube digestif. Intermédiaire à l'œsophage et au duodénum : c'est un organe réservoir pourvu d'une musculature puissante et d'une muqueuse sécrétant abondamment.

L'estomac est presque entièrement situé à gauche de la ligne médiane : ses deux tiers supérieurs sont dans l'hypochondre gauche, son tiers inférieur est dans l'épigastre. (27)

L'estomac a la forme d'un J majuscule avec deux portions : une portion verticale dont le pôle supérieur est formée par la grosse tubérosité (fundus), la partie inférieure et le corps. Une portion horizontale, l'antrum. (27)

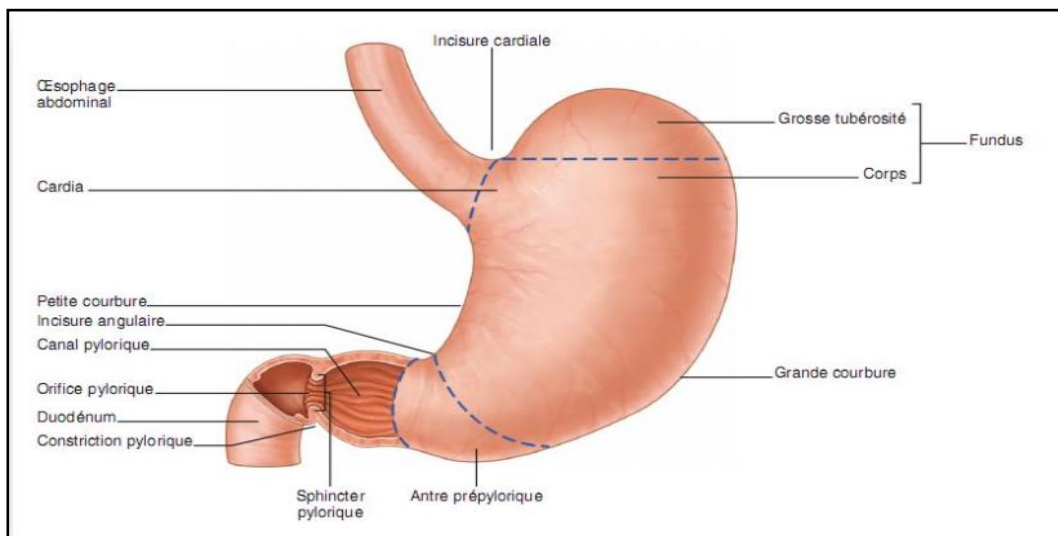


Figure 1: Anatomie de l'estomac. (28)

1.4.2 Rappel histologique de l'estomac

La muqueuse gastrique humaine, épaisse d'un peu moins de 1 mm, est la structure la plus interne de la paroi de l'estomac. Sa surface totale moyenne est de 800 cm² et le volume muqueux moyen de 50 cm³.

Elle recouvre intérieurement la musculuse dont elle est séparée par la sous-muqueuse contenant les vaisseaux. (29)

L'épithélium superficiel recouvre trois parties fonctionnellement différentes de l'estomac :

- le cardia, peu développé chez l'homme, est constitué de glandes cardiales peu nombreuses formées de tubes anastomosés et dont les cellules ressemblent aux cellules à mucus.
- la région fundique, composée de glandes fundiques tubuleuses, rectilignes, qui s'enfoncent perpendiculairement à la surface épithéliale. Ces glandes comportent deux types principaux de cellules : les cellules pariétales sécrétant l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque, et les cellules principales sécrétant le pepsinogène.
- la région antropylorique, qui ne comporte pas de cellules pariétales mais essentiellement des cellules à mucus.

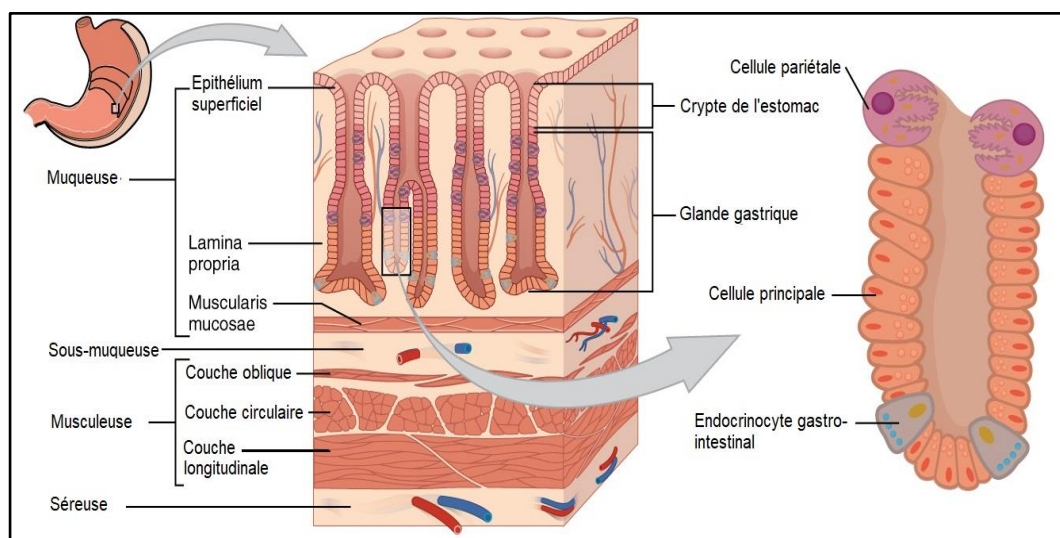


Figure 2 : Tuniques de la paroi de l'estomac et emplacement des cellules pariétales. (30)

1.4.2.1 Les cellules pariétales

Les cellules pariétales sont situées dans la moitié superficielle des glandes. Ce sont des grandes cellules piriformes à noyau central, à l'extrémité apical effilée et l'extrémité basal élargie. Elles sont très riches en mitochondries et possèdent de nombreux lysosomes. Dans l'estomac de l'homme, le nombre de ces cellules est estimé à 10^9 . Elles sont caractérisées par la présence d'un canalicule qui apparaît comme une invagination de la membrane cellulaire apical. Il est bordé de nombreuses microvillosités qui accroissent considérablement sa surface. (31)

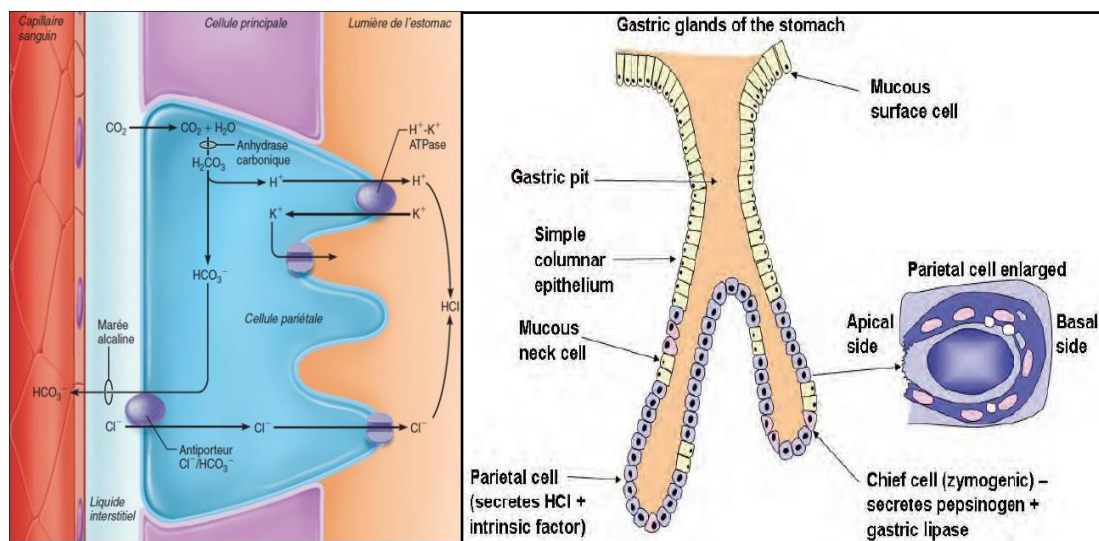


Figure 3: schéma de la cellule pariétale gastrique.

Ces CPG sécrètent l'acide chlorhydrique (HCL), et une grande partie de l'eau et des électrolytes du suc gastrique. Elles sont capables de produire en moyenne 30 à 35 mEq d'ion H^+ par heure au maximum de stimulation dans un volume liquide voisin de 250ml.

1.4.2.2 Le facteur intrinsèque

Le FI est une glycoprotéine, comme l'acide chlorhydrique synthétisé par les CPG. Dès sa libération, il se lie au vit B12 contenue dans les aliments et la protège durant son parcours jusqu'à son absorption dans l'iléon (partie terminale de l'intestin grêle). Pour que la liaison entre le FI et la vit B12 se produise, il doit y avoir un degré normal d'acidité dans l'estomac.

Le complexe vitB12-FI est acheminé à l'intestin grêle pour son absorption. Au niveau de l'iléon terminal, se trouve un récepteur membranaire spécifique formé de deux protéines, la cubiline et la mégaline. La cubiline reconnaît la région N-terminale du FI, mais uniquement lorsque celui-ci est associé à la vitB12. Le complexe est alors internalisé par endocytose et subit une dégradation qui libère la vitB12. **(31)**

L'absence du FI est responsable d'un défaut majeur de l'absorption de la vit B12 et provoque une anémie mégaloblastique (caractérisée par des globules rouges de grande taille).

La cause la plus fréquente en est la maladie de Biermer, due à la destruction des cellules de l'estomac qui synthétisent le FI.

L'absence congénitale de récepteur du FI entraîne également une malabsorption de la vit B12 : c'est la maladie d'Imerslund.

1.4.3 Métabolisme de la vitamine B12

1.4.3.1 Cycle de la vitamine B12

La vit B12 est une molécule hydrosoluble et son poids moléculaire est de 1335 daltons. Elle existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées par le terme de cobalamines. **(32)**

Les besoins physiologiques quotidiens sont estimés entre 2 et 5 g/j chez l'adulte, **(33)** apportées exclusivement par l'alimentation. Le foie est l'aliment le plus riche en cette vitamine de même que les reins et les fruits de mer alors que les légumes, les céréales et les fruits en sont presque dépourvus.

La vit B12 est initialement liée à des protéines alimentaires. Elle en est dissociée sous l'influence de l'acidité gastrique puis liée aux haptocorrines (« cobalophilines » ou « R-protéines »), glycoprotéines porteuses présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques. **(32)**

Après passage dans le duodénum la vit B12 est libérée des haptocorrines par les protéases pancréatiques et se lie au FI. **(33)**

Cette étape, indispensable à l'absorption de la vit B12, est rendue impossible au cours de la MB, Le premier obstacle est le défaut de synthèse du FI et le second est l'inhibition de son couplage avec le FI par les Ac spécifiques. **(34)**

Le complexe vit B12-FI, protégée des dégradations enzymatiques, est transportée jusqu'à l'iléon distal. A ce niveau, elle est absorbée par un mécanisme actif et saturable, elle se lie à son récepteur, la cubiline, et après endocytose, (selon un mécanisme calcium dépendant) la vit B12 est dissociée du FI et arrive dans la circulation portale. Cette étape est explorée en clinique par le test de schilling.

Une petite proportion (1-5%) de la vit B12 libre est absorbée passivement sans l'aide du FI, ce qui justifie l'utilisation de formes orales de vit B12 pour assurer la supplémentation. **(35)**

La vit B12 excédentaire est excrétée dans la bile. Elle subit un cycle entéro-hépatique avec réabsorption au niveau de l'iléon. L'élimination est double, urinaire et digestive.

L'organisme possède d'importantes réserves en vit B12, principalement hépatiques. Elles sont de 3 à 5 mg et permettent une autonomie de 3 à 4 ans, ce qui explique d'une part l'installation souvent tardive et insidieuse des manifestations de la carence en vit B12 (sept ans en moyenne) et, d'autre part, la dissociation fréquente entre la profondeur des anomalies biologiques, notamment l'anémie, et le caractère discret du retentissement clinique.

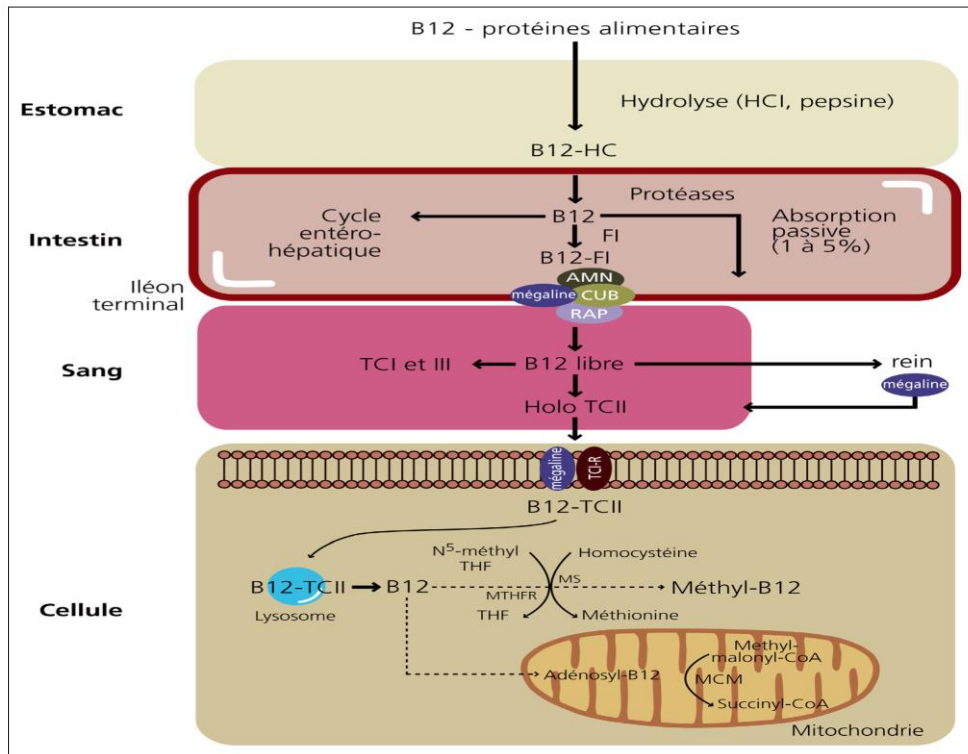


Figure 4 : Métabolisme de la vitamine B12. (45)

1.4.3.2 Rôle physiologique

La vit B12 ou cobalamines sont des molécules de structure porphyrinique. Les deux formes physiologiques actives sont la méthyl cobalamine et la 5'desoxyadénosylcobalamine.

Au sein des cellules, la vit B12 est converti en ses deux coenzymes actifs :

-La Méthylcobalamine en interaction avec la vit B6 et folates est le cofacteur dans les deux réactions combinées suivantes : (36)

- La conversion de l'homocystéine en méthionine.
- La conversion méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate (THF).

Cette réaction est de première importance car le tétrahydrofolate est utilisé pour la synthèse d'Acide désoxyribonucléique (ADN) et la méthionine intervient dans le cycle des méthylations pour la synthèse et la stabilité de la myéline nerveuse. (36) (22)

-La *5'adenosylcobalamine* intervient comme cofacteur au niveau mitochondrial pour la conversion du méthyl malonyl coenzyme A en succinyl coenzyme A (ScoA), Le ScoA peut être recyclé dans le cycle de Krebs, utilisé pour la biosynthèse de l'hème, ou pour la néoglucogenèse dans le foie.

Ce rôle physiologique explique la plupart des manifestations cliniques liées au déficit en vit B12. (36) (22)

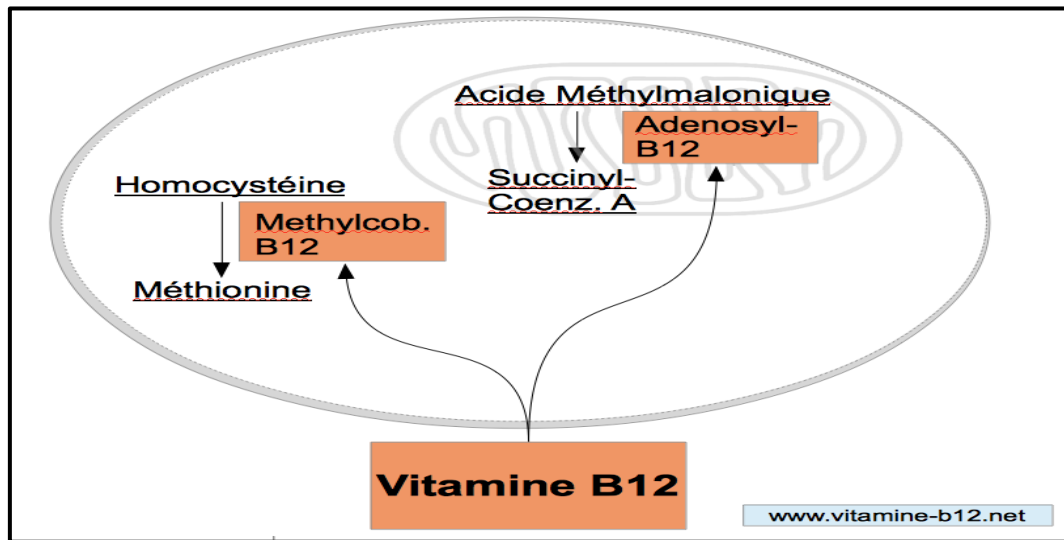


Figure 5 : Rôle physiologique de la vitamine B12. (37)

1.4.4 Mécanisme physiopathologique de la MB

Le mécanisme pathologique de la MB est en lien avec l'évolution d'une GAAI, caractérisée par la destruction immune ciblée des CPG fundique.

Une combinaison de facteurs génétiques, de facteurs environnementaux et immunologiques avec une balance de facteurs protecteurs/permisifs conduit à la perte de tolérance vis-à-vis des Ag du soi.

Les auto-Ac ont une valeur prédictive et peuvent être détectés avant même l'apparition de la phase d'expression symptomatique de la maladie. Il peut s'écouler plus de vingt ans entre l'installation de la gastrite auto-immune, en passant par sa progression vers l'atrophie glandulaire gastrique et l'apparition des premiers symptômes de la maladie de Biermer.

1.4.4.1 Facteurs génétiques

Les preuves pour le rôle de facteurs génétiques dans le déclenchement de l'anémie de Biermer incluent l'assemblage de cette maladie au sein des familles, Environ 20 % des parents de patients atteints d'anémie pernicieuse sont aussi atteints par la maladie.

Ces parents, en particulier les femmes au premier degré, ont également une fréquence plus élevée d'auto-Ac gastriques que les sujets normaux, Une concordance plus élevée a été observée chez les jumeaux monozygotes. (38)

Ainsi son association avec d'autres MAI, un certain nombre de ces maladies surviennent avec une fréquence élevée chez les sujets ayant une MB ou encore chez les membres de la famille de patients biermériens. (7)

Des études antérieures suggèrent que l'anémie pernicieuse est associée à des marqueurs phénotypiques comprennent les yeux bleus, la peau claire et le groupe sanguin A.

La prédisposition génétique a été démontrée pour la MB bien que le mode d'hérédité reste méconnu, dans ce cadre, le rôle du système HLA est démontré pour certains locus comme les molécules HLA B8 HLA DR3. (7)

1.4.4.2 Facteurs environnementaux

Le déclenchement de la MB est favorisé non seulement par des facteurs génétiques, mais aussi environnementaux, particulièrement l'infection par l'*Helicobacter pylori* (Hp).

L'Hp est une bactérie Gram négative spiralée qui colonise la surface de la muqueuse gastrique, sans l'envahir. L'infection digestive par Hp déclenche une réponse immunitaire intense chez l'humain.

En effet, l'Hp partage des séquences nucléotidiques communes avec la pompe à proton H⁺/K⁺ adénosyl triphosphatase (ATPase) de la muqueuse gastrique,

Le mécanisme impliqué consiste en un mimétisme moléculaire entre les antigènes (Ag) microbiens et certains Ag de la pompe à protons.

La reconnaissance croisée entre les Ag du soi et les peptides bactériens par les lymphocytes T (LT), conduit à l'activation d'une réponse immune spécifique à médiation cellulaire et à la synthèse d'anticorps anti-CPG. **(32)**

Des Ac anti-pompe à protons sont détectés chez 25 % des sujets infectés par Hp et, chez ces sujets, l'inflammation et l'atrophie sont plus marquées que chez les sujets infectés sans auto-Ac. Par ailleurs, un taux élevé de séropositivité chez les sujets atteints de gastrite auto-immune (jusqu'à 83 % dans la série suédoise de Mallet) est le témoin d'une infection ancienne guérie. **(39).**

Par la suite les CPG sont détruites par mécanisme cytotoxique et apoptotique: GAAI dépendante d'Hp. Et la MB peut alors se développer. **(40)**

La gastrite auto-immune, ayant débuté par l'infection bactérienne, devient indépendante et évolue pour son propre compte. **(41)**

Les signes histologiques de la présence de la bactérie disparaissent à mesure que progresse l'atrophie gastrique et ne reste qu'une sérologie positive comme stigmata de la rencontre de l'hôte avec le micro-organisme.

1.4.4.3 Immunopathologie de la gastrite chronique atrophique

La gastrite chronique associée à la MB répond à la classification « Sydney system » [classification histologique des gastrites chroniques selon la topographie de l'atteinte, l'aspect de l'épithélium et des glandes, la nature de l'infiltrat inflammatoire.] de la gastrite chronique atrophique (GCA) de type A. **(42)**

C'est une gastrite auto-immune à médiation cellulaire qui se limite au fundus en épargnant l'antrum, ce qui la distingue de la gastrite chronique de type B associée à l'Hp.

L'infiltrat inflammatoire atteint et détruit progressivement la muqueuse fundique, où se trouvent les cellules principales qui sécrètent les enzymes zymogènes et les cellules pariétales responsables de la synthèse de l'acide chlorhydrique et du FI.

Cet infiltrat contient à la fois des lymphocytes et des Ac spécifiquement dirigés contre les CPG et des Ac anti FI **(43)**

La cible antigénique initiant le processus pathologique est la pompe à protons H⁺/K⁺ ATPase, située au pôle luminal des cellules pariétales **(41)**

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPAg) arborent des épitopes de la pompe à protons en association avec les molécules de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) type II aux L T.

Les LT activés (Th1 CD4⁺), spécifiques de la pompe à protons, migrent de la sous-muqueuse vers la muqueuse fundique et sécrètent des molécules pro-inflammatoires (INF gamma et TNF alpha) aptes à augmenter l'expression de CMH type II à la surface des cellules épithéliales et pariétales gastriques **(43)**

Ces cellules gastriques acquièrent à leur tour des capacités de CPAg et deviennent des cibles pour l'activité cytotoxique et pro-apoptotique des LT.

Sous l'influence des LT activés, une réaction immunitaire humorale se produit avec synthèse d'Ac anti-CPG et anti-FI.

Les Ac anti-CPG sont dirigés contre la pompe à protons des CPG Bien que ces auto-Ac soient capables de fixer le complément et de lyser les cellules pariétales in vitro, il est peu probable que, in vivo, ces auto-Ac soient responsables de la destruction directe des CPG, la pompe ATPase H⁺/K⁺ n'étant pas accessible aux Ac circulants. **(14)**

Les auto-Ac anti-CPG en circulation appartiennent aux isotypes IgG, IgA et IgM. Dans le suc gastrique, les isotypes d'anticorps sont principalement IgA et IgG. **(8)**

Le FI comporte un site de liaison de haute affinité pour la vit B12, située au niveau de la portion C-terminale. C'est précisément près de ce site de liaison, que se fixent les anticorps anti-FI. Ces anticorps entravent dès lors la liaison de la vit B12 et ils sont dénommés *anticorps de type I ou anticorps bloquants*. Ces anticorps sont d'isotypes IgG. (Présent dans le sérum de 55% à 70% de sujets biermériens).

Il existe également des anticorps qui se lient au FI au niveau de son site de reconnaissance par la cubiline. Ceux-ci empêchent la liaison du complexe vit B12- FI au récepteur. Ils sont

appelés *anticorps de type II*. Ce sont des IgG, (détectés dans 35% des sujets atteints de maladie de Biermer). Ces anticorps de type II sont retrouvés beaucoup plus rarement (un tiers des cas seulement) et rarement sans la présence des anticorps de type I. **(8), (44)**

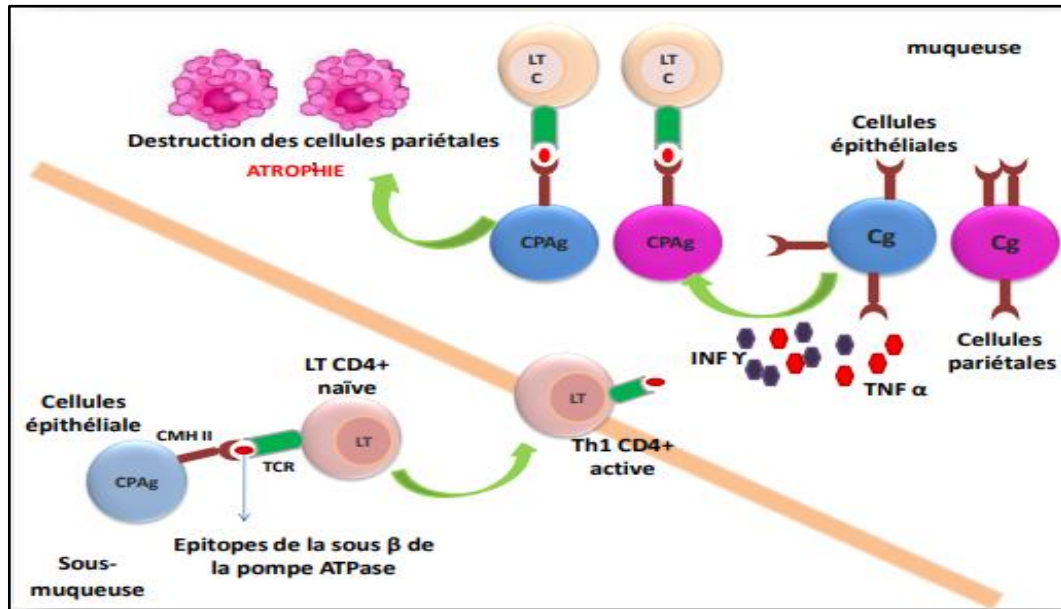


Figure 6 : Réponse immunitaire des GAAI. (74)

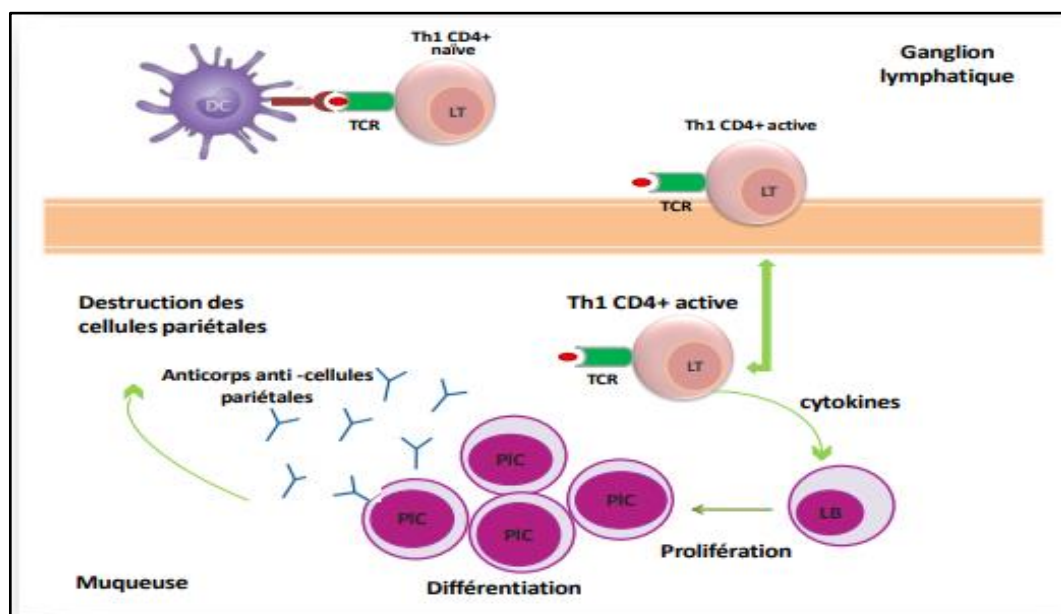


Figure 7 : Activation des lymphocytes B et production des auto-anticorps.
(74)

1.4.4.4 Retentissement de l'atrophie glandulaire

La réduction du tissu glandulaire est à l'origine de modifications histologiques et biochimiques.

La destruction des cellules principales occasionne une baisse de leur produit de synthèse : le pepsinogène.

L'atrophie des glandes pariétales, site de synthèse de l'Hcl et du FI est responsable d'une hypochlorhydrie et à long terme une achlorhydrie.

La dissociation de la vit B12 des protéines alimentaires est dépendante de l'acidité gastrique, désormais inefficace et participant à la malabsorption initialement liée à l'épuisement du FI.

La carence en cobalamine alimentaire à son tour, constitue un cercle vicieux en majorant l'atrophie gastrique par défaut de synthèse de l'Acide désoxyribonucléique (ADN). L'augmentation du pH gastrique provoque en réponse, une hypergastrinémie réactionnelle par les cellules G antrales, agissant comme facteur trophique sur les cellules « enterochromaffinlike » (ECL) du fundus avec risque de dégénérescence en tumeur carcinoïde. (7) (42)

La modification du pH gastrique empêche la solubilisation normale du fer alimentaire et peut induire une carence martiale par malabsorption du fer.

Les cellules détruites sont progressivement remplacées par une métaplasie intestinale. (14)

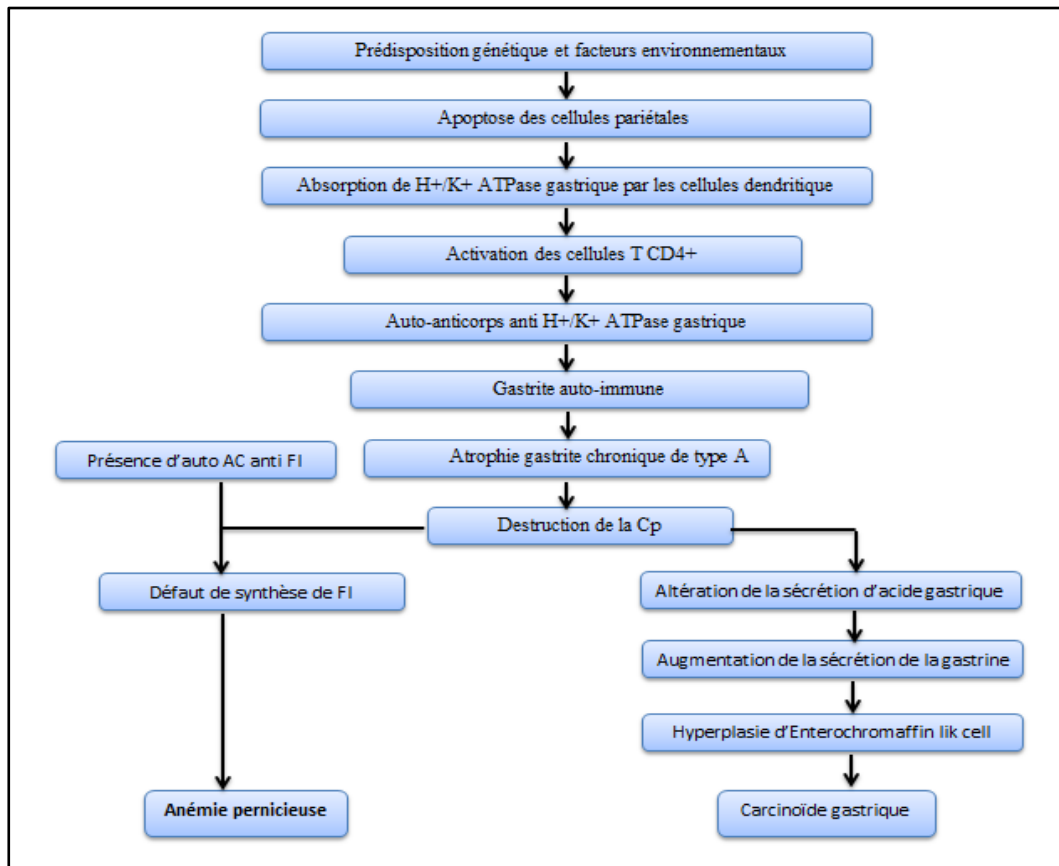


Figure 8 : Le mécanisme pathologique de l'anémie pernicieuse (14)

1.4.4.5 Etiologie de la carence en vit B12

Elles sont liées aux étapes de son ingestion, de sa digestion et de son absorption.

Chez l'adulte, les étiologies de la carence en vit B12 sont par ordre de fréquence décroissant **(Figure 9) (45)** :

- le syndrome de non-dissociation du vit B12 de ses protéines porteuses.
- la maladie de Biermer.
- la malabsorption.
- une carence d'apport.
- autres : médicaments (surtout anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons, hydantoïne, Bactrim, colchicine, éthotrexate, metformine ...) et syndromes congénitaux.

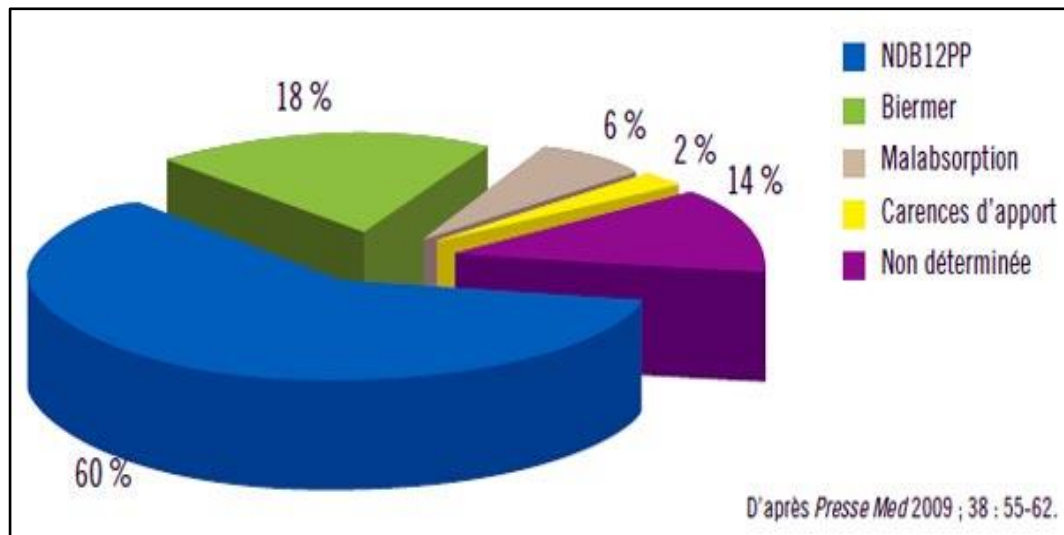


Figure 9 : Principales étiologies des carences en vitamine B12 (45)

1.5 Aspects cliniques

Les manifestations cliniques de la MB, sont le reflet des complications de la carence vitaminique (vit B12).

Les symptômes sont très polymorphes et de sévérités variables, allant des polynévrites sensitives banales ou d'anomalies isolés de l'hémogramme a type de macrocytose ou d'hypersegmentation des neutrophiles à des tableaux gravissimes de sclérose combiné de la moelle ou d'anémie hémolytique, voire de pancytopénie et de pseudo-micro-angiopathies thrombotiques, mettant en jeu le pronostic vital. (36) (13)

Au stade d'état, ils peuvent être dissociés et se distinguent schématiquement en trois principaux syndromes : le syndrome anémique, le syndrome neurologique et le syndrome digestif. (22)

1.5.1 Le syndrome anémique

Les symptômes sont plus spécifiques : ils peuvent passer inaperçus du fait de la progression lente et chronique de l'anémie. (46)

Sur le plan clinique, le syndrome anémique, lié à la MB, est d'installation très progressive (réserve de vit B12 de cinq à dix année). Le teint est souvent subictérique en rapport avec la composante hémolytique associée (47) (7) les cheveux sont gris et le visage bouffi. (22)

L'anémie carencielle d'origine centrale peut impacter sur d'autres lignées et provoquer une pancytopenie d'entraînement s'exprimant par un syndrome fébrile, un syndrome hémorragique cutanéomuqueux tel un purpura, des pétéchies, gingivorachies ou ecchymoses.

L'avortement intramédullaire peut être à l'origine d'un syndrome hémolytique clinico-biologique souvent marqué, pouvant être au premier plan et faire penser à une authentique anémie hémolytique. (22)

Outre les désordres précités, la carence en vit B12 peut se révéler par un syndrome stimulant une microangiopathie thrombotique. (47) (7)

1.5.2 Le syndrome neurologique

Les manifestations cliniques neurologiques de la MB sont extrêmement polymorphes et de gravité variable. Dans 41% des cas, ils illustrent une atteinte mixte : médullaire et périphérique. Trois types d'atteintes sont retrouvés : l'atteinte centrale, l'atteinte périphérique et l'atteinte cognitive. (19) (48)

1.5.2.1 L'atteinte centrale

1.5.2.1.1 La sclérose combinée de la moelle (SCM)

Regroupe 25% à 44% des manifestations neurologiques, les formes révélatrices sont exceptionnelles. (48) (19)

Les premiers signes de sclérose combinée sont des paresthésies bilatérales des extrémités, à type de fourmillement ou d'engourdissement, prédominant aux membres inférieurs. (7)

Il existe, de façon quasi constante, des troubles de l'équilibre et une hypopallesthésie liées à l'atteinte des fibres de la sensibilité profonde.

En absence de traitement, les troubles neurologiques s'accroissent, avec extension proximale et évolution possible vers un déficit moteur des quatre membres. (49)

1.5.2.1.2 Le syndrome pyramidal

Faisant partie du syndrome de la SCM ou isolé.

Il se manifeste par un déficit moteur des membres inférieurs allant d'une simple lourdeur à une paraplégie, un signe de Babinski et la libération des réflexes de défenses. **(19)**

1.5.2.2 L'atteinte périphérique

1.5.2.2.1 La neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique, sensitive pure ou sensitivomotrice essentiellement axonale est assez fréquente. Sa prévalence varie de 20% à 70% selon les études. **(19)**

Elle peut être cliniquement asymptomatique et n'est pas révélé que par l'électroneuromyogramme(ENMG). **(19)**

Le tableau clinique associe souvent une faiblesse musculaire avec une paralysie prédominante aux membres inférieurs, voire n'intéressant que ces derniers.

1.5.2.2.2 L'atteinte des nerfs crâniens

- La neuropathie optique est la plus classique des atteintes des nerfs crâniens dans le cadre de la MB. Elle s'associe le plus souvent à d'autres manifestations neurologiques, elle est rarement révélatrice de cette carence. Elle se manifeste par une baisse progressive sur des mois voire des années de l'acuité visuelle, cette baisse est typiquement symétrique. Cependant, elle peut être asymétrique au début. **(50)**
- L'atteinte du nerf olfactif, cochléo-vestibulaire et le nerf facial sont également rapportés dans la littérature, mais plus rare que l'atteinte optique. Des modifications du goût ont été aussi rapportées. **(51)**

1.5.2.3 L'atteinte cognitive

1.5.2.3.1 Les troubles cognitifs et psychiatriques

Ils étaient décrits depuis 1849 par Addison. Ils sont exceptionnellement révélateurs et dans ce cas, ils peuvent précéder l'anémie de 8 à 9ans. **(19)**

Les troubles cognitifs et psychiatriques décrits dans le contexte de la MB couvrent un large spectre de manifestations, allant du changement d'humeur (agitation, dépression, manie), à des épisodes psychotiques (paranoïa, hallucination auditives et visuelle, délire), voir des troubles cognitifs (ralentissement intellectuel, troubles de la mémoire, confusion, démence). **(19)**

1.5.3 Le syndrome digestif

1.5.3.1.1 Les manifestations buccales

➤ Glossite d'Hunter :

La forme initiale, inflammatoire ou pré-atrophique, est caractérisée par la perte de l'aspect velouté du dos de la langue et l'apparition de zones vernissées et de plaques érythémateuses brillantes et sèches, intéressant la pointe et les bords de la langue avec une gêne douloureuse à l'alimentation. Ces plaques, souvent oedématisées et papuleuses, peuvent s'ulcérer. **(22)**



Figure 10 : La glossite de Hunter. (32)

- Stomatite angulaire.
- Aphtes.

Des troubles de transit

Type constipations ou diarrhée sont observés.

1.5.4 Les manifestations cutanées (50)

- Peau sèche, squameuse, ongle cassante ou perte de cheveux en rapport avec l'anémie.
- Une hyperpigmentation cutanée est parfois notée surtout au niveau des paumes et des plantes.
- Vitiligo ou pemphigoides bulleuse.
- Les ulcères cutanéomuqueux récidivent.

1.5.5 Les manifestations urogénitales (52)

- Atrophie vaginale et infections urogénitales à répétition (surtout mycosique), liés à une défaillance de la barrière muqueuse de l'appareil urinaire et à une possible immunodépression.
- Des cas de stérilité chez les femmes en période d'activité génitale.
- Une asthénospermie chez l'homme.

1.5.6 Risque vasculaire

D'autre part la carence en vitamine B12 peut constituer l'une des causes, favorisant les événements thrombotiques par le biais de l'hyperhomocystéinémie (Hcy) qu'elle entraîne. Elle est observée chez approximativement 5% de la population générale.

Cette métabolite en excès est depuis longtemps reconnue comme facteur de risque thrombotique (thromboses artérielles et/ou veineuses et d'athérosclérose) indépendant : sa recherche fait désormais partie du bilan étiologique au cours de la maladie thromboembolique veineuse, des maladies vasculaires et cérébrovasculaires dont les taux normaux dans le plasma sont en moyenne de 10 $\mu\text{mol/L}$. **(53)**

Une étude prospective cas-témoin récente, a démontré que l'hyperhomocystéinémie modérée est un facteur de risque indépendant pour l'Accident vasculaire cérébral (AVC), quelle que soit son origine et de façon hautement significative. **(54)**

Plusieurs observations d'évènements thrombotiques sont décrites au cours de la MB. Pour autant les preuves d'une association restent à valider. **(55)**

Le mode d'action de l'homocystéine dans la genèse de la thrombose demeure imprécis, cependant on sait qu'elle entraîne, lorsqu'elle est présente à un taux plasmatique élevé, un certain nombre de perturbations fonctionnelles au niveau de la cellule endothéliale qui vont dans le sens de la thrombose: inhibition de l'action de la protéine C, inhibition de l'expression de la thrombomoduline par la cellule endothéliale, augmentation de l'activité du facteur V et du facteur tissulaire, diminution de la synthèse de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA). **(56)**

La présence d'une homocystéinémie majeure (supérieure à 80, voire 100 $\mu\text{mol/l}$) doit faire rechercher d'autres causes associées comme l'insuffisance rénale, l'âge avancé, le déficit en folates et les dysthyroïdies, la mutation homozygote C677T de la méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR), en plus des causes héréditaires comme les déficits d'autres enzymes impliquées dans la transformation de l'homocystéine en méthionine, comme la cystathioninebêtasynthase. **(56) (50)**

Théoriquement, l'hyperhomocystéinémie, même modérée, a des effets procoagulants sur les cellules endothéliales vasculaires, agit sur les cellules musculaires lisses vasculaires et favorise l'initiation et la progression des processus d'athérothrombose. **(53)**

En pratique, une thrombose associée à une anémie arégénérative, une macrocytose, ou une hémolyse, et/ou à des manifestations neuropsychiatriques doit faire rechercher une carence en vit B12. **(57)**

Sur le plan thérapeutique, le traitement de la thrombose secondaire à une carence en vit B12 fait appel à l'anticoagulation classique ainsi qu'à la supplémentation en cobalamine dont les modalités pratiques ne sont pas bien déterminées. Cette dernière aurait un rôle protecteur contre les récives thrombotiques. (58)

En dehors des déficits congénitaux sévères, l'hyperhomocystéinémie modérée peut généralement être corrigée par administration d'acide folique, associé ou non à de l'hydroxycbl et de la vitamine B6, coenzyme de la cystathioninesynthase. (50)

Tableau 1 : Manifestations cliniques de la maladie de Biermer. (59)

	Lien certain	Lien probable
Manifestations hématologiques	Anémie mégalo-blastique Thrombopénie Leucopénie Pancytopenie Hémolyse intramédullaire Pseudo-microangiopathie thrombotique	
Manifestations neuropsychiatriques	Sclérose combinée de la moelle Polynévrite – ataxie – Babinski Syndrome cérébelleux Atteinte des nerfs crâniens Troubles sphinctériens	Troubles cognitifs Dépression Troubles du sommeil
Manifestations épithéliales	Glossite de Hunter	Troubles digestifs Atrophie vaginale Infections urinaires Ulcères cutanés rebelles
Manifestations vasculaires	Thrombose veineuse profonde	Athérosclérose

Autres		Hypofertilité Avortements
Associations inhabituelles	Syndrome de Plummer-Vinson Bêta-thalassémie Hépatite chronique C Hépatite virale à Epstein Barr Virus	

Chapitre 2 : diagnostique et traitement

2 Diagnostique et traitement

2.1 Diagnostic positif

Le diagnostic de la MB était établi classiquement en routine clinique en démontrant l'absence de FI par une étude du liquide gastrique. Un taux de sécrétion de FI en dessous de 200 U/h, après une stimulation par la pentagastrine (la normale étant >2 000 U/h) est spécifique de l'anémie pernicieuse **(60)**; Ou indirectement en réalisant un test de Schilling qui met en évidence une absorption anormale de la cobalamine radioactive avec une correction de celle-ci lors de l'administration de FI.

La récente disparition des tests de Schilling et la difficulté à trouver un laboratoire capable d'apprécier la sécrétion du FI ont conduit les cliniciens à développer d'autres stratégies diagnostiques.

2.1.1 Diagnostic clinique

Le manque de spécificité de manifestations cliniques associées à la MB permet d'expliquer la fréquence des retards diagnostiques. Son diagnostic doit donc être évoqué de principe devant tout tableau neurologique et hématologique ne faisant pas la preuve de son origine. **(10)**

2.1.2 Diagnostic Biologique

2.1.2.1 Diagnostic Hématologique

L'anémie macrocytaire mégaloblastique arégénérative est l'anomalie la plus fréquente ; c'est une anémie souvent sévère avec hémoglobine par fois inférieurs à 5g/dl. **(61)**

Une leucopénie et/ou une thrombopénie de sévérité variable y sont souvent associées, réalisant des tableaux de pancytopenie. **(22)**

Le Frottis sanguin montre :

- Des anomalies morphologiques des globules rouge (GR) : sont souvent de grande taille, anisocytose, Polychromatophilie, corps de Jolly, présence de macro ovalocytes (morphologie différente de celle des réticulocytes) et poikilocytose. **(7)**

- Et des anomalies morphologiques des granulocytes : présence de granulocytes neutrophiles de taille augmentée avec noyau hyperlobé (6 – 12 lobes) responsable de la déviation à droite de la formule d'Arneth par hypersegmentation nucléaire. (7)

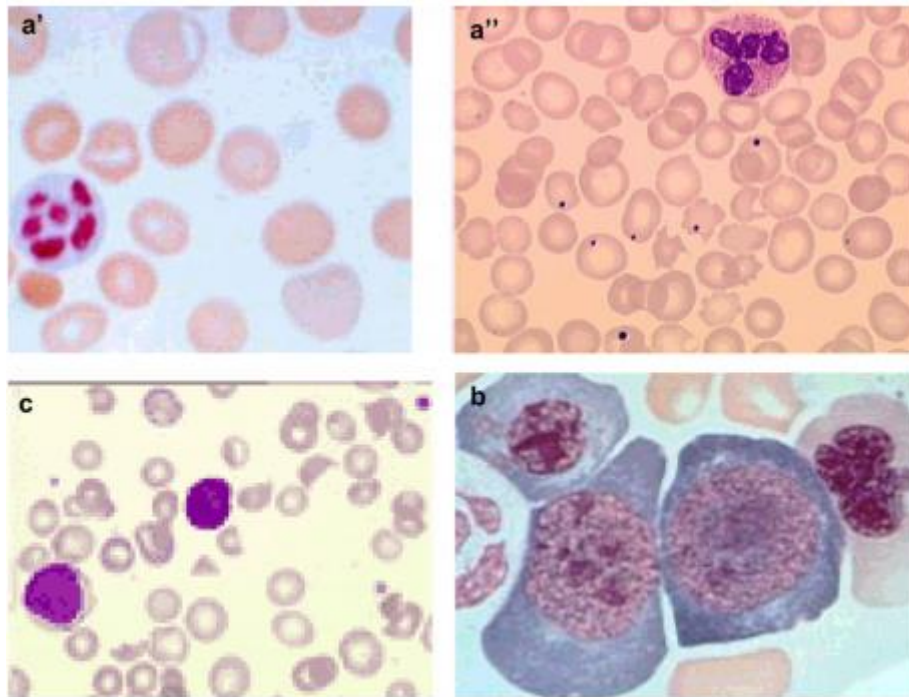


Figure 11: Principales anomalies hématologiques en rapport avec la MB.

(22)

a et a' frottis sanguin : présence d'une hypersegmentation des neutrophiles (déviation vers la droite de la formule d'Arneth), présence d'une anisocytose, d'une macrocytose et d'une ovalocytose.

a'' frottis sanguin : présence de corps de Jolly.

b : myélogramme : présence d'une mégalo blastose.

c : frottis sanguin : aspect de pseudomicroangiopathie thrombotique. (Illustrations fournies par le Pr Marc Zandecki du laboratoire d'hématologie du CHU d'Anger) (22)

2.1.2.2 Dosage de la vitamine b12

La MB s'exprime habituellement par une hypovitaminose B12 plasmatique. La normalité du dosage plasmatique ne doit pas faire exclure le diagnostic.

Le taux normal du vit B12 est de 200 – 1000 pg/mL. **(36)**

Les méthodes de dosage microbiologique et radio-isotopique, parfaitement validées par de nombreuses études, ont été remplacées par des dosages immunologiques par chimiluminescence. On admet comme anormalement bas et traduisant une carence, avec une sensibilité de 97 %, les chiffres inférieurs à 200 pg/ml.

2.1.2.3 Test de shilling

Il s'agit d'un test d'exploration de l'absorption du vit B12.

Il doit être réalisé après le dosage radio-immunologique du vit B12 car sa phase initiale comporte une saturation de l'organisme par injection parentérale de 1000 microgrammes de vit B12.

On fait ensuite ingérer 1 microcurie de vit B12 marquée (vit B12*) au cobalt 57 :

Chez le sujet normal, la vit B12* se fixe au FI, arrive à l'iléon, traverse la muqueuse et se retrouve dans le plasma. Comme les transporteurs sont saturés, la vit B12* réellement absorbée est éliminée dans les urines des 24 heures où une radioactivité supérieure à 10% de la radioactivité ingérée doit donc être normalement retrouvée.

Chez le sujet carencé par déficit en FI (gastrectomie - maladie de Biermer) ou par déficit intestinal (résection - tumeur) la vit B12 n'arrive pas au plasma et la radioactivité des urines de 24 heures reste inférieure à 3% de la radioactivité ingérée.

Pour faire la différence entre une malabsorption secondaire à un défaut de FI et malabsorption d'origine intestinale (résection de l'iléon par exemple) on recommence le test en donnant simultanément à ingérer 1 microcurie de vit B12 (marquée au cobalt 57) et 1 microcurie de vit B12 (marquée au cobalt 58) déjà couplée à du FI.

Si le déficit est secondaire à un problème gastrique, une radioactivité 58 supérieure à 10% est seule observée dans les urines de 24 heures, la radioactivité 57 restant inférieure à 3%.

Si le déficit est secondaire à un problème intestinal, les radioactivités urinaires 57 et 58 restent inférieures à 3%. **(32)**

2.1.3 Diagnostic immunologique

Le diagnostic de MB requiert :

La présence d'Ac anti-FI et/ou Ac anti-CPG, ces derniers étant spécifiquement dirigés contre la pompe à protons ATPase H⁺/K⁺.

2.1.3.1 Les anticorps anti-cellules pariétales gastriques

Ils sont présents avec une fréquence élevée de l'ordre de 80-90 % **(8)**. Ils sont associés à la gastrite atrophique chronique et à l'AB. Ils peuvent être retrouvés également de manière non spécifique chez des sujets sains (à titre faible) donc il est nécessaire d'interpréter avec précaution un résultat positif et de le corrélér au contexte clinique pour ne pas être confondus avec d'autres auto-Ac (anti-mitochondries).

La recherche des Ac anti CPG est habituellement réalisée par immuno-fluorescence indirecte (IFI) sur des coupes d'estomac. Il est recommandé d'utiliser des tissus de souris plutôt que de rat pour éviter la réaction avec les Ac hétérophiles.

Les lames utilisées sont habituellement celles dites de « triple substrat » (TS), associant foie-rein-estomac de rat).

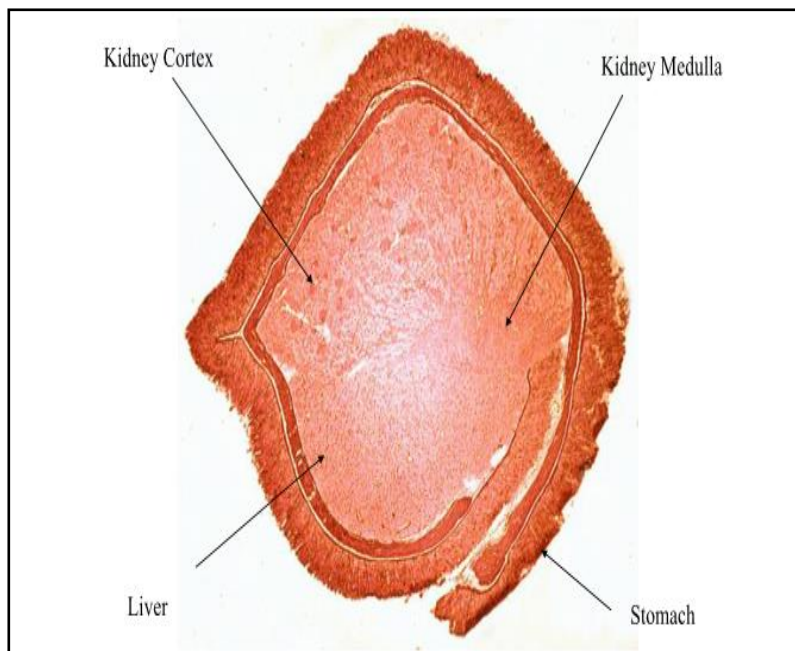


Figure 12 : Cryosection à partir d'un bloc composite de tissus hépatiques, rénaux et gastriques de souris colorés avec des anticorps anti-mitochondriaux et anti-muscles lisses, marqués avec un conjugué de peroxydase.

2.1.3.1.1 Aspect de fluorescence:

Les cellules pariétales montrent une fluorescence du cytoplasme avec aspect floconneux, et accentuation au niveau du bord apical. Les cellules principales intercalées entre les CPG sont éteintes. (44)

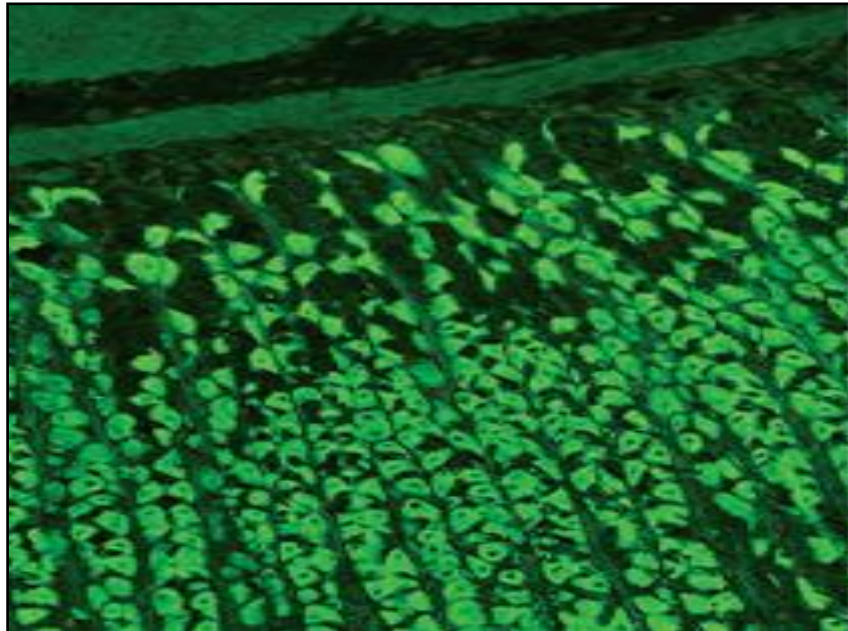


Figure 13 : Fluorescence des cellules pariétales. (14)

Ces auto-anticorps sont plus sensibles (90%) pour détecter l'AB, ils sont cependant moins spécifique (50%). (12)

Les auto-Ac anti CPG se trouvent dans : (62)

- L'anémie de Biermer (90%), complication fréquente de la gastrite atrophique.
- la gastrite chronique de type A (15% à 70%).

Il existe des aspects de lecture délicats : (63)

- La présence des Ac hétérophiles : on observera un marquage des CPG et un marquage de la bordure en brosse des tubules proximaux du rein. Cet aspect présent, chez près de 10% de la population n'est pas associés à une maladie.
- La présence d'Ac anti- mitochondries : on observera un marquage des CPG et un marquage des tubules distaux du rein et du cytoplasme des hépatocytes du foie.

Pour cela des tests immuno-enzymatiques (ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) et immunodot) utilisant de l'ATPase H⁺/K⁺ purifiée d'estomacs animaux sont utilisés permettant de confirmer la présence d'Ac anti-CPG. (64)

Du fait de la progression de la GAAI et d'une perte de la masse des CPG, l'incidence des anticorps anti-CPG diminue, par ce que le taux antigénique diminue, ce qui explique une incidence moyenne de 55 % d'Ac anti-CPG lors des récentes études chez des sujets biermériens. (7)

2.1.3.2 Les anticorps anti-facteurs intrinsèques

Ils constituent le deuxième type d'Ac à rechercher, détectée chez plus de 40 à 60 % des patients présentant une MB. (8)

Bien que leur rôle pathogénique dans le développement de la gastrite, n'est pas bien déterminé. En revanche, ils ont un rôle bien documenté dans l'apparition de l'anémie pernicieuse, via la carence en vit B12 qu'ils induisent. (7)

Deux types d'auto-Ac ont été décrits (8) :

- Les auto-Ac bloquants (type I), inhibant la liaison de la vit B12 au FI et empêchant donc la formation des complexes vit B12-FI, détectée chez 70 % des patients.
- les auto-Ac liants (type II) qui se fixent au complexe FI-vit B12, empêchant ainsi leur absorption par la muqueuse intestinale. Ils sont retrouvés dans 1/3 des cas (35 à 40% des patients) ou en association avec des Ac anti FI de type I.

Les Ac anti-FI ne peuvent pas être recherchés par immunofluorescence sur les coupes d'estomac. Ils sont recherchés par technique Elisa ou par immuno-dot.

En ce qui concerne les performances diagnostiques en utilisant un test ELISA, pour les Ac anti-FI, la sensibilité est faible, de l'ordre de 37 % dans les travaux les plus récents, alors que la spécificité est à 100 %.

Pour les Ac anti-CPG, la sensibilité est de l'ordre de 81,5 % alors que la spécificité a voisine les 90,3%. Les deux combinés, pour la MB ont une sensibilité de 73 % et une spécificité à 100 % (12).

2.1.4 Diagnostique histologique

Le diagnostic est confirmé par la réalisation d'une fibroscopie gastrique avec biopsie à la recherche d'une gastrite atrophique fundique dite de type A, avec achlorhydrie résistante à la pentagastrine.

Cependant la gastrite atrophique (GA) n'est pas spécifique : aucun signe histologique ne permet de différencier une GA simple d'une GA de la MB.

Ainsi la fréquence élevée de la GA chez la personne âgée est un obstacle à un diagnostic étiologique précis de la carence en vit B12.

L'étude anatomo-pathologique montre une gastrite chronique atrophique avec hyperplasie linéaire des cellules ECL stimulées par l'hypergastrinémie, avec infiltrat inflammatoire de cellules mononuclées, destruction glandulaire locale et métaplasie pylorique ou intestinale (atrophie sévère et définitive).

Des signes inconstants peuvent se voir : une métaplasie antrale de la muqueuse fundique, une métaplasie intestinale avec évolution possible vers la dysplasie et le cancer.

La gastrite chronique atrophique auto-immune peut se compliquer d'adénocarcinome de l'estomac (par la séquence métaplasie intestinale/dysplasie/adénocarcinome) et du développement de tumeurs endocrines à cellules ECL. (42)

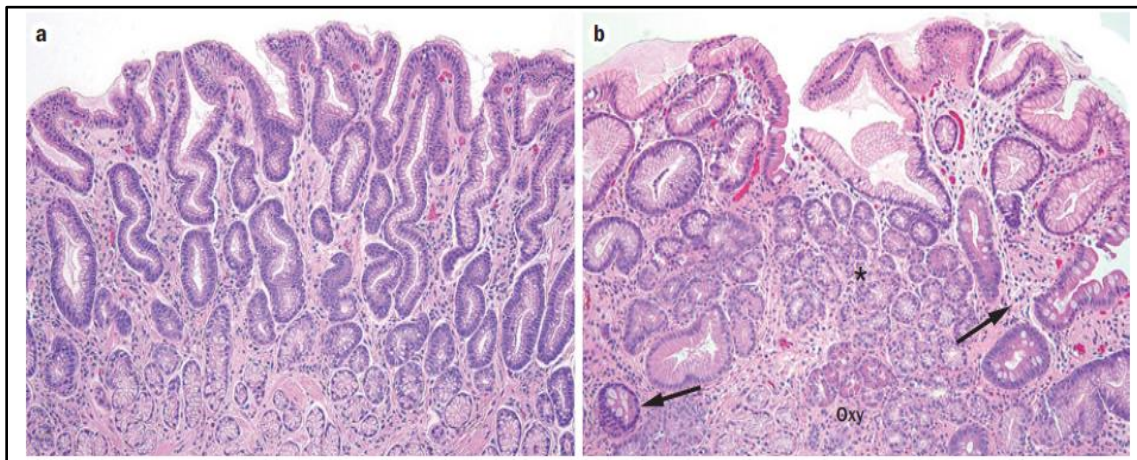


Figure 14:Caractéristiques histopathologiques typiques de la gastrite atrophique auto-immune. (65).

a | La muqueuse antrale montre hyperplasie modérée ovalaire (gastrophie réactive) sans inflammation ni métaplasie.

b | La muqueuse du corpus montre absence de cellules pariétales, métaplasie intestinale (flèches) et métaplasie pseudo-pylorique (astérisque). Un petit groupe des glandes oxyntiques survivantes (Oxy) sont observées dans la partie inférieure de la muqueuse.

2.2 Association à d'autres maladies auto-immunes

L'association de la maladie de Biermer à des pathologies auto-immunes est fréquente. (7)

Elle survient chez 6 à 10% des patients diabétiques de type 1, 24 à 35% des patients atteints de la thyroïdite auto-immune notamment la thyroïdite de Hashimoto avec une prévalence plus élevée (jusqu'à 45% chez les patients âgés) (66) (67) (68)

9% de ceux souffrant d'hypo-parathyroïde primaire, 6% de ceux atteints de la maladie d'Addison et 3 à 8% de ceux atteints de vitiligo. (68)

D'autres associations sont aussi fréquemment décrites comme celle avec le syndrome de Sjögren, la maladie cœliaque. (7)

Des cas de syndrome de polyendocrinopathie incluant la maladie de Biermer sont également répertoriés. (7)

L'anémie de Biermer survient chez 15 % des patients atteints de Polyendocrinopathies type I et chez moins de 4 % des patients atteints de polyendocrinopathie type II et III. (69)(Tableau 2 : Polyendocrinopathies autoimmunes et syndrome thyrogastriqueautoimmune)

2.2.1 Maladie de Biermer et diabète :

L'association de la MB et DT1 chez l'adulte est bien connue.

Dans la population générale, la prévalence de la MB est de 0,15 à 1 %, elle est multipliée par 3 à 5 chez les patients diabétiques de type 1 (2,6 à 4 %). (70)

Plusieurs études ont souligné le caractère auto-immun du DT1 et également suggéré une relation entre DT1, maladie de Biermer et thyroïdite auto-immune, avec une prévalence augmentée de la MB.

La MB est exceptionnelle chez l'enfant et son association à un DT1 a été très rarement reportée : 2 observations chez 2 adolescents.

Les données sont plus rares ; on sait cependant que 10 à 15 % des enfants diabétiques de type 1 ont des Ac anti-CPG positifs sans anémie associée. (70)

Dans le cadre d'un suivi d'un DT1, il semble cependant nécessaire de réaliser un hémogramme par an. La découverte d'une anémie doit alors faire évoquer une gastrite auto-immune et rechercher les Ac anti-CPG et anti-FI.

2.2.2 La maladie de Biermer et la thyroïdite auto-immune

L'association entre l'anémie pernicieuse et la thyroïdite auto-immune peut être reconnue en tant que polyendocrinopathie de type IIIb (Tableau 2) (67). pour lequel une prédisposition génétique (HLA- B8 et/ou DR3 et DR5) semble importante. (71)

Cette association suggère qu'il devrait y avoir un mécanisme pathogénique commun révélant un phénomène auto-immun (par réaction croisée) impliquant un homologue de 11 résidus sur la peroxydase thyroïdienne et sur la pompe H⁺/K⁺ ATPase, chez les individus génétiquement prédisposés. (71)

De plus, jusqu'à 50 % des patients souffrant de l'anémie pernicieuse possèdent des auto-Ac anti peroxydase thyroïdienne. (68)

Ces résultats confirment la recommandation de dépister la gastrite auto-immune chez les patients atteints d'une thyroïdite auto-immune. (71)

Tableau 2 : **Polyendocrinopathies autoimmunes et syndrome thyrogastrique auto-immune (type 3)** (67)

Polyendocrinopathies	Type I ¹	Type II	Type III
	Hypoparathyroïdie	Addison	3a-Thyroïdite auto-immune + DM1
	Candidiasemucocutanée	Auto-immunité thyroïdienne	3b-Thyroïdite + anémie Pernicieuse
	Addison	Diabète type 1 (DM1)	3c-Thyroïdite + Vitiligo + Alopécie
	Hypogonadisme	Hypophysite	
Prévalence	1/25.000 (Finlande)	1/20.000	?

¹Le syndrome APECED–Autoimmune Poly Endocrinopathy Candidiasis and Ectodermal Dystrophy- ou polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (APS-1), est une maladie monogénique associée à une mutation du gène AIRE.

2.2.3 La maladie de Biermer et l'anémie hémolytique auto-immune

Malgré son association à plusieurs désordres auto-immuns (vitiligo, dysthyroïdies, insuffisance surrénalienne auto-immune, syndrome de Sjögren), peu d'observations ont rapporté son association à une anémie hémolytique auto-immune(AHAI), qui désigne une anémie causée par la destruction des GR par des Ac dirigés contre les propres antigènes membranaires des GR du patient.

La coexistence de la MB et de l'AHAI avec deux mécanismes d'hémolyse différents (érythropoïèse inefficace et hémolyse immunologique) est une situation rare. (72)

Elle fait discuter l'hypothèse d'un désordre immunitaire commun aux deux types d'affection.

Cette association est décrite pour la première fois par Rubio en 1953. Elle affecte le plus souvent les adultes et peu de cas sont rapportés chez les enfants. (72)

Le diagnostic peut être difficile, car le test de coombs direct (TCD) peut être positif dans la MB non traitée. Dans ce cas, l'auto-Ac est le plus souvent transitoire, ne semble pas causer d'hémolyse, et disparaît habituellement après traitement par la vit B12.

Le diagnostic est suspecté devant la persistance de l'anémie avec signes d'hémolyse, et un (TCD) positif (Ac chauds anti Ig G, anti C3d malgré le traitement substitutif.

Chez un patient atteint de MB, l'absence d'amélioration sous traitement vitaminique doit faire rechercher une AHAI. Le TCD permet de poser le diagnostic. Le traitement de l'AHAI est envisagé selon le contexte étiologique et les caractéristiques de l'Ac. (72)

2.2.4 Anémie de Biermer et la cirrhose biliaire primitive (CBP)

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une maladie rare définie par une cholangite chronique destructive non suppurée du foie, dont le mécanisme est essentiellement auto-immun. (73)

Du fait de sa pathogénie, la CBP s'associe fréquemment à d'autres maladies auto-immunes. Cependant, son association à l'anémie auto-immune de Biermer est rarement décrite. (74)

Pour expliquer cette association, des auteurs ont évoqué la possibilité que les autos Ac retrouvés en cas de CBP et de maladie de Biermer s'attaqueraient aux mêmes auto-antigènes. (8)

2.3 Diagnostic différentiel

La MB est caractérisé par malabsorption du vit B12 corrigé par adjonction de FI lors du test de schilling.

Après la confirmation d'une carence en cobalamine le diagnostic différentiel consiste à écarter d'autres causes d'une carence en vitamine B12.

2.3.1 Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou syndrome de carence en vitamine B12 avec test de schilling normal

Le Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou syndrome de carence en vitamine B12 avec test de schilling normal (SNDB12PP) ou mal digestions des cobalamines alimentaires («food-cobalamin malabsorption »), est caractérisé par une incapacité à libérer la vit B12 de ses protéines alimentaires et/ou des protéines intestinales de transport, notamment en cas d'hypochlorhydrie alors que l'absorption de la vit B12 non liée est normal. (75)

L'existence d'un lien entre le syndrome de NDB12PP et la MB a été évoqué, certains observations rapportées dans la littérature, permettent d'envisager qu'un certain nombre de NDB12PP associées aux GA, en particulier celles non liées à Hp puissent évoluer, ou être un terrain favorable pour le développement d'une authentique maladie de Biermer. (75)

2.3.2 La carence d'apport en vitamine B12

Est rare chez l'adulte elle est de moins de 2%. (32)

Est exceptionnelle dans les pays industrialisés, en dehors des végétaliens stricts et des nouveau-nés de femmes végétaliennes.

2.3.3 Gastrectomies, maladies iléales, et/ou malabsorptions

Les gastrectomies et les atteintes du grêle terminale sont une des étiologies classiques des malabsorptions des cobalamines.

2.3.4 Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12

Chez les enfants, il convient de discuter les déficits génétiques des protéines impliquées dans le métabolisme de la vit B12: déficits en FI, en cubiline, comme dans la maladie d'Imerslund, et en transcobalamine II. (7)

Les premières manifestations apparaissent entre la naissance et l'âge de 2 à 3 ans, classiquement après épuisement des réserves constitués pendant la gestation à partir des réserves maternelles.

Ces carences atteignent des individus en pleine phase de croissance, notamment du système nerveux central, d'où la gravité potentielle des carences en vit B12 d'origine génétique.

2.4 Traitement et surveillance

2.4.1 Traitement

2.4.1.1 Vitaminothérapie :

Le traitement de la MB repose dans la majorité des pays sur la vit B12 administré en intramusculaire sous forme de : **(76) (7)**

- Cyanocobalamine.
- Hydroxycobalamine.
- Ou méthylcobalamine.

Une certaine supériorité de l'Hydroxycobalamine est toutefois reconnue et relative à sa captation tissulaire et à son stockage meilleurs que dans les autres formes. **(7) (76)**

La substitution par la vit B12, quelque soit la voie d'administration, n'est pas directement toxique, mais il existe de rare cas d'anaphylaxies.

Le traitement consiste en deux phases :

- Traitement de charge : apporter de la vit B12 aux cellules déficitaires et former le stock.
- Traitement d'entretien : apporter aux cellules l'équivalent de leurs besoins en vit B12.

Les attitudes concernant la posologie et le rythme d'administration sont très différentes d'une équipe à l'autre. Aucun schéma n'a encore validé de manière définitive, en l'état actuel des connaissances. **(76) (7)**

Il est nécessaire d'assurer une surveillance annuelle de ces patients pour vérifier l'observance thérapeutique (la vitamine doit être administré à vie), dépister les complications néoplasiques de la MB (endoscopie au moins biannuelle en l'absence de lésions décelables) et les associations à d'autres désordres auto-immuns (sans nécessité d'un bilan exhaustifs systématique mais en traquant tous signes cliniques ou plaintes anormales). **(7) (77)**

2.4.2 Surveillance du risque néoplasique

Les conséquences à long terme de l'atrophie gastrique conduisent à un risque accru de développement tumoral, rendant nécessaire une surveillance endoscopique rigoureuse.

L'anémie de Biermer responsable d'une gastrite chronique atrophique fundique (GCAF), état prénéoplasique dont le risque de dégénérescence en cancer gastrique est multiplié par deux à trois, une prédisposition aux tumeurs gastriques de tous types allant des tumeurs carcinoïdes jusqu'aux lymphomes malins non hodgkiniens. (7)

Deux types principaux de tumeurs gastriques sont retrouvés : (7) (78)

2.4.2.1 L'adénocarcinome gastrique

Les cellules gastriques détruites par le processus immunologique, sont progressivement remplacées par des cellules de type intestinal. La métaplasie intestinale constitue une lésion précancéreuse pour l'adénocarcinome gastrique par la séquence métaplasie dysplasie-cancer. (79)

2.4.2.2 Les tumeurs endocrines à ECL ou tumeurs carcinoïdes

Cependant, les tumeurs carcinoïdes fundique restent les tumeurs les plus fréquemment rencontrées au cours de l'évolution de la MB.

Hypergastrinémie réactionnelle à hypochlorhydrie, elle-même secondaire à l'atrophie glandulaire, est directement responsable de la prolifération des cellules ECL situées au niveau de fundus, à l'origine de la formation de tumeurs carcinoïdes gastriques. (80)

Ces tumeurs associées à la gastrite chronique atrophique (GCA) sont dites de type 1 (les ECLome type1). (81)

Elles représentent 2% à 4% des tumeurs carcinoïdes, et 0.3% des tumeurs gastriques en général. La prévalence des tumeurs carcinoïdes gastriques chez les patients présentant une MB varie de 4% à 7% selon les séries. (7)

La partie pratique



1 Objectif de l'étude

1.1 Objectif principal

Intérêt de la recherche des auto-anticorps anti-cellules pariétales et des auto-anticorps anti-facteur intrinsèque dans le diagnostic de l'anémie de Biermer.

1.2 Objectif secondaire

Etudier les caractéristiques épidémiologiques cliniques biologiques et immunologiques de l'anémie de Biermer à l'unité d'immunologie, unité HASSIBA BEN BOUALI CHU Blida.

Chapitre 1: Matériels et méthodes

1 Matériels et méthodes

1.1 Matériels

1.1.1 Matériels humain

1.1.1.1 Patients

Afin de répondre aux objectifs fixés nous avons réalisés une étude retrospective allant de janvier 2018 au Mars 2020.

Notre étude a porté sur 306 patients présentant une anémie de Biermer ou une gastrite auto-immune et provenant de différents services principalement les services d'Hématologie.

L'âge des patients varie entre : 7 et 89 ans avec une moyenne de 53 ans.

Notre population est constituée de 215 femmes pour seulement 91 Hommes, Avec un sexe ratio H/F est de 0.42.

1.1.1.2 Critères d'inclusions

Cette étude a inclus des patients présentant une carence en vit B12 et/ou anémie macrocytaire mégaloblastique avec des auto-Ac anti CPG et / ou des auto-Ac anti FI associé.

1.1.1.3 Critères d'exclusion

Ont été exclues les patients présentant une carence en vit B12 sans les auto-Ac.

1.1.1.4 Recueil des données

Les différentes données cliniques, épidémiologiques et biologiques ont été récupérées directement d'après les dossiers des patients et le registre de l'unité.

Les données recueillies ont été saisies et traitées par Excel 2010.

1.1.1.5 Recueil des sérums

Les différents sérums ont été recueillis à partir des prélèvements du sang vineux sur tubes sec après avoir centrifugé 3600 tours pendant 10 min.

Ces prélèvements ont été effectués au niveau de la sale de prélèvement du laboratoire central à l'unité HASSIBA BEN BOUALI.



Figure 15 : Les sérums des patients .

1.1.2 Matériel non humain

1.1.2.1 Tube de prélèvement

Tubes sec : pour récupérer le sérum qui est utilisé pour la recherche des différents Auto-Ac (auto-Ac anti-CPG et anti-FI).

1.1.2.2 Appareillage

- Pour l'IFI : microscope à fluorescence type Jenamed 2 marque Carl Zeiss.
- Pour ELISA : lecteur ELISA à micro plaques de type MRXe marque Dynex biosciences.
- Centrifugeuse Jouan de type CR3 i multifunction.
- Congélateur Jouan (-20°C).
- Micropipettes : 10 μ l - 100 μ l - 1000 μ l.

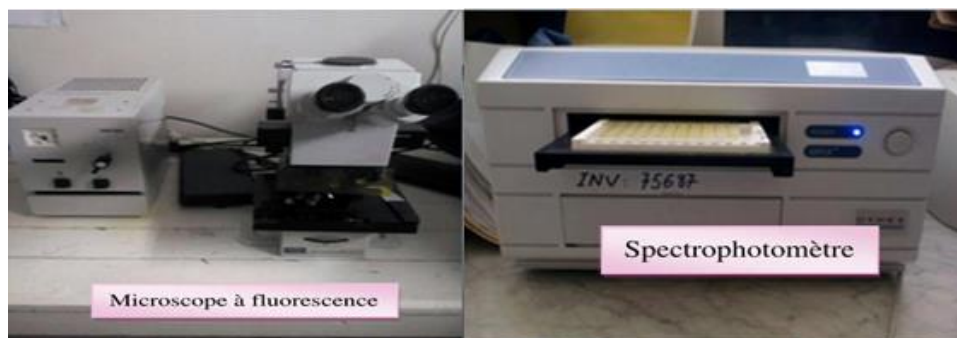


Figure 16 : Appareillage utilisée.

1.1.2.3 Réactif :

- Pour IFI : Coffret NOVA Lite® Rat Liver, Kidney, Stomach Kit.
- Pour ELISA : les coffrets QUANTA Lite GPA ELISA et QANTA Lite Intrinsic Factor ELISA.

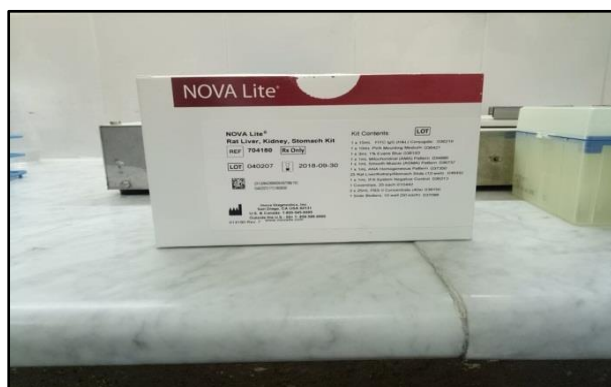


Figure 17 : Réactif d'IFI.



Figure 18: Lame d'IFI sur triple substrat.

1.1.2.4 Consommable :

Embouts, gants, compresse, eau distillée, tubes sec, eppendofs, papiers absorbants, portoir, embouts récipients, lamelles couvre-objets de 24×60.

1.2 Méthodes

1.2.1 Immunofluorescence indirect IFI sur triple substrat (TS) (Coffret NOVA Lite® Rat Liver, Kidney, Stomach Kit)

1.2.1.1 Principe

C'est une technique de dépistage (screening), ou on utilise trois tissus différents (foie, rein et estomac du rat) pour identifier plus facilement les auto-anticorps en comparant les résultats obtenus avec chaque tissu.

Les sérums de patients dilués et les contrôles appropriés sont incubés sur les coupes de tissus. Les anticorps non spécifiques sont éliminés par lavage. Un conjugué approprié marqué à la fluorescéine est appliqué.

Le conjugué non lié est éliminé par lavage et la lecture des lames s'effectue à l'aide d'un microscope à fluorescence. La positivité des échantillons se traduit par un marquage fluorescent vert de certaines régions de la coupe de tissus sur lesquelles sont accrochés les auto-anticorps.

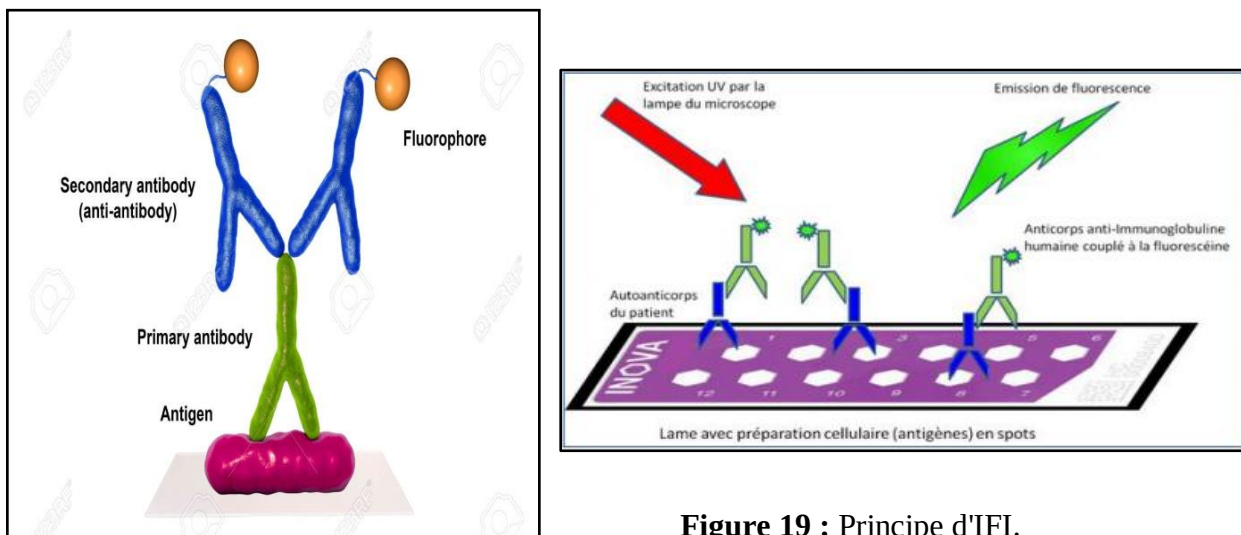


Figure 19 : Principe d'IFI.

1.2.1.2 Application

Ces coffrets sont destinés au dépistage et au titrage des auto-anticorps circulants dans le sérum humain .ils apportent une aide au diagnostic et au traitement de plusieurs maladies auto-immunes .les quatre principaux auto-anticorps détectés sont les anti-nucléaires (ANA), les anti-mitochondries (AMA) associées aux cirrhoses biliaires primitive et autres pathologies du foie, les anti-muscles lisse(ASMA) associées aux hépatites chroniques actives et les anti-cellules pariétales gastriques (AGPCA) associées à l'anémie pernicieuse.

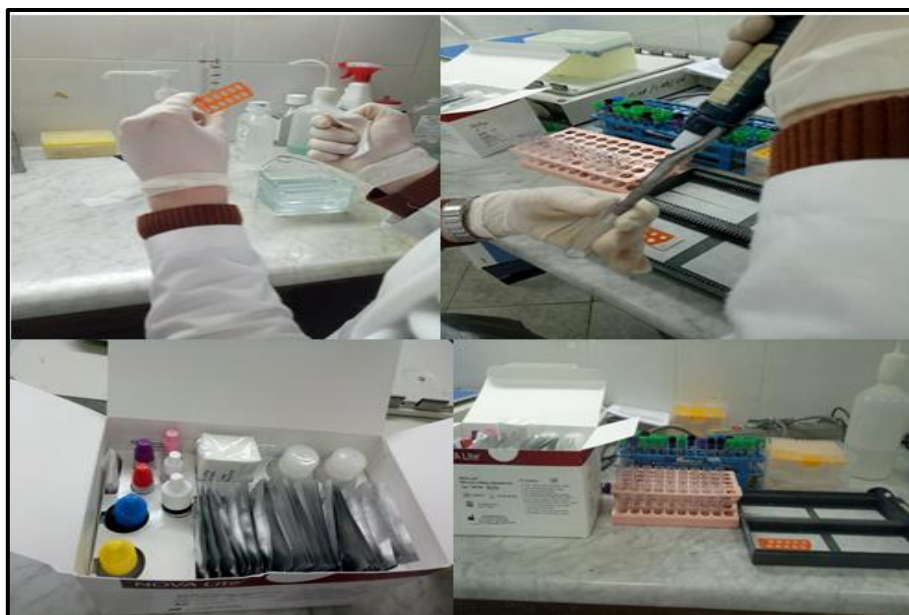


Figure 20 : Technique IFI.

1.2.1.3 Interprétation des résultats

1.2.1.3.1 Résultats négatifs

Le contrôle négatif peut présenter un très léger bruit de fond vert pâle sur toutes les coupes de tissu, mais en aucun cas une fluorescence franche.

1.2.1.3.2 Résultats positifs

Une fluorescence significative apparaît dans les organelles des tissus spécifiques. Le Homogène ANA Aspect doit présenter une fluorescence verte dans les noyaux des cellules .le Mitochondrie (AMA) Aspect doit présenter une fluorescence vert des tubules rénaux et des cellules pariétales gastriques. Le Muscle Lisse (ASMA) Aspect doit présenter une fluorescence verte dans la couche musculaire de l'estomac.

Lecture des lames d'IFI sur TS par immunofluorescence indirecte (figure 21): détection de la fluorescence au niveau de la muqueuse gastrique, aucun marquage au niveau des tubules rénaux (en haut à droite) (A). Marquage des cellules pariétales seulement par la fluorescence, aucun marquage au niveau du tissu conjonctif qui entoure la muqueuse gastrique ainsi au niveau du reste de cellules gastriques par cet anticorps (B).

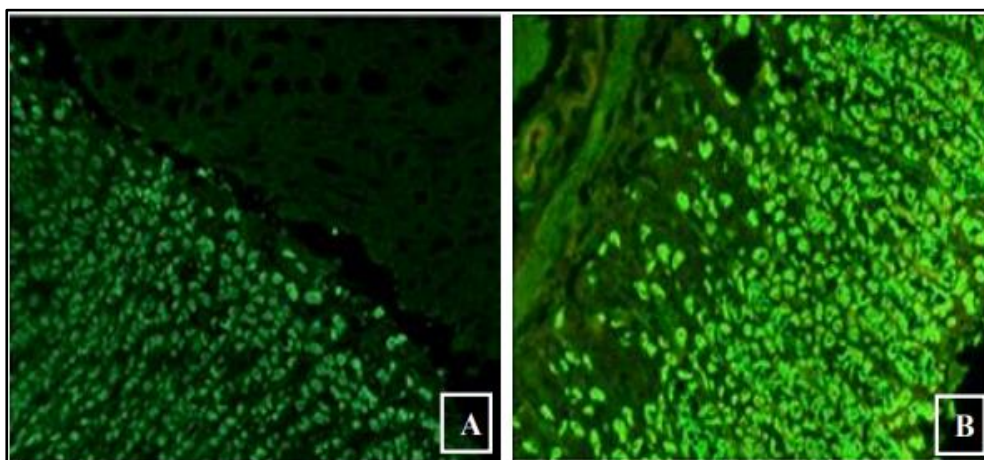


Figure 21 : Fluorescence de la CPG.

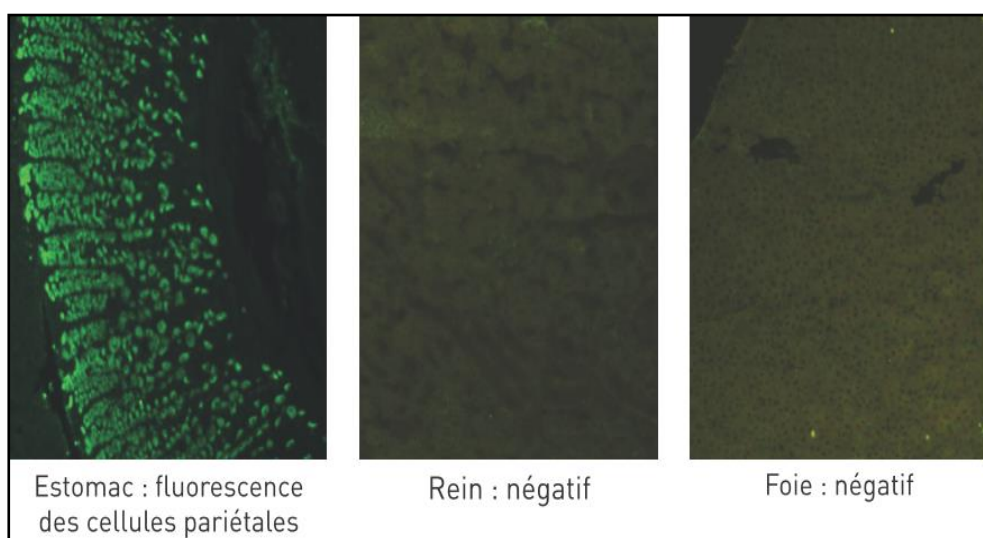


Figure 22 : Fluorescence des CPG sur une lame de TS.

1.2.2 Enzyme Linked Immunosorbent Assay ELISA

1.2.2.1 Principe

L'Ag FI recombinant humain général et Ag ATPase H⁺/K⁺ isolé de la muqueuse gastrique de porc sont purifiés et fixés dans les puits d'une plaque de micro-titration en polystyrène dans des conditions qui préservent leur état natif.

Calibreurs et les sérums des patients dilués sont ajoutés dans des puits distincts afin de permettre à tous les Ac présents de se lier à Ag immobilisé. Les molécules non liées aux Ag sont éliminées par lavage. Un conjugué enzymatique anti- IgG humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les auto-Ac du patient. Après une étape d'incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage. L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée. Après avoir arrêté la production enzymatique de produit coloré. Les résultats peuvent être évalués par comparaison entre la couleur du puits d'échantillon et celle des puits de contrôle. La présence ou l'absence d'auto -Ac sera déterminée en comparant la densité optique de l'échantillon à celle d'une courbe d'étalonnage.

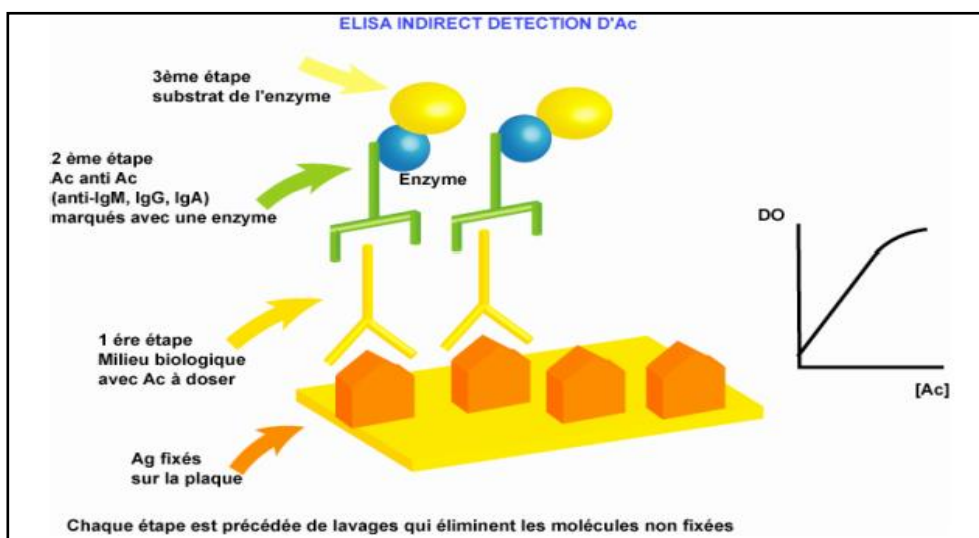


Figure 23 : Principe d'ELISA.

1.2.2.2 Application

Le QUANTA Lite Intrinsic Factor ELISA et QUANTA Lite™ GPA (Gastric Parietal Cell Antibody) sont des tests ELISA pour la détection semi quantitative des auto Ac anti CPG de classe IgG et anti FI dans le sérum humain. La recherche d'Ac anti CPG et anti FI peut être utilisée conjointement avec les résultats clinique et autres tests de laboratoire pour faciliter le diagnostic dans le cadre d'une anémie pernicieuse.



Figure 24 : Technique ELISA.

1.2.2.3 Résultat et interprétation

La réactivité de chaque échantillon est calculée en divisant la DO moyenne de l'échantillon par la DO moyenne du contrôle faible et multiplier le résultat obtenu par la valeur (en UI/ml) affectée au contrôle faible.

$$\text{Valeur de l'échantillon} = \frac{\text{DO de l'échantillon}}{\text{DO de contrôle faible}} \times \text{valeur du contrôle faible (unités)}$$

- Un résultat positif indique la présence d'anticorps recherchés
- Un résultat négatif indique qu'il n'y a pas d'anticorps recherchés ou que le niveau de ces anticorps se trouve en dessous de limite de détection de ce test.

Dans le cadre de notre travail on a réalisé la méthode ELISA pour:

1.2.2.3.1 Les Auto Ac anti-CPG

Les échantillons peuvent être interprétés comme négatifs, douteux ou positif (Ac anti-IgG à ATPase H⁺/K⁺ détecté) selon les valeurs en unités détaillées ci-dessous :

Tableau 3: Interprétation des résultats .

Résultat	Unités
Négatif	0.0-20.0
Douteux	20.1-24.9
Positif	≥25

Les échantillons douteux doivent être retestés avant de transmettre les résultats.

- Un résultat positif indique la présence d'AC anti- ATPase et la possibilité des maladies anti-ATPase (H⁺/K⁺) des cellules pariétales gastriques. y compris des cas d'anémie pernicieuse.
- Un résultat négatif indique l'absence d'AC anti CPG ou bien un taux d'AC en dessous de la valeur seuil.
- Un échantillon avec taux d'AC anti-CPG douteux ne permet pas d'évaluer les taux d'AC. Si les résultats restent douteux après des tests répétés, les résultats pourraient être rendus douteux et/ou d'autre prélèvement serait nécessaire.

1.2.2.3.2 Les Auto AC anti-FI

Les échantillons sont jugés négatifs, douteux ou positifs selon le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Interprétation des résultats.

Résultat	Unités
Négatif	≤ 20
Douteux	20.1-24.9
Positif	≥ 25

- Un résultat positif indique la présence d'Ac anti-FI et suggère la possibilité d'une anémie pernicieuse.
- Un résultat négatif indique l'absence d'Ac anti-FI ou des taux inférieure au seuil négatif de l'essai.
- Un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic d'une anémie pernicieuse puisque seulement 60% patients atteints d'une anémie pernicieuse possèdent cet anticorps.
- Si après plusieurs tests successifs, les résultats sont toujours douteux, ils devront être spécifiés comme douteux et/ou un échantillon supplémentaire devra être prélevé ultérieurement.
- la présence d'Ac anti-CPG gastriques ne correspond pas forcément à la présence d'Ac anti FI.

Chapitre 2: Résultats

2 Résultats

2.1 Etude épidémiologique

2.1.1 Répartition des patients selon le sexe

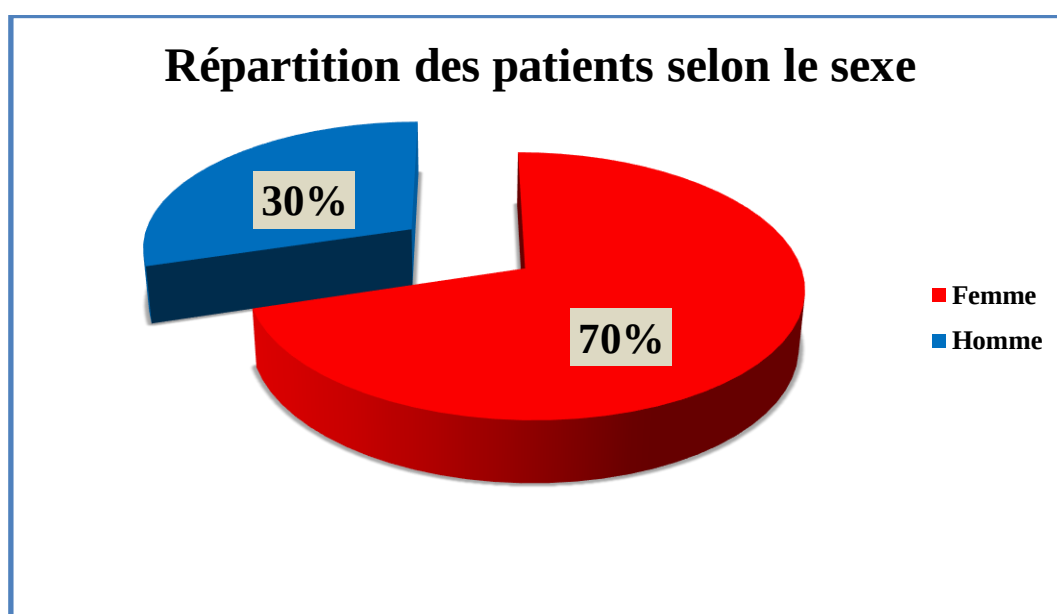


Figure 25: Répartition des patients selon le sexe.

Résultats :

Sur les 306 patients de notre population, 70% sont de sexe féminin avec seulement 30% des patients de sexe masculin.

2.1.2 Répartition des malades selon les tranches d'Age

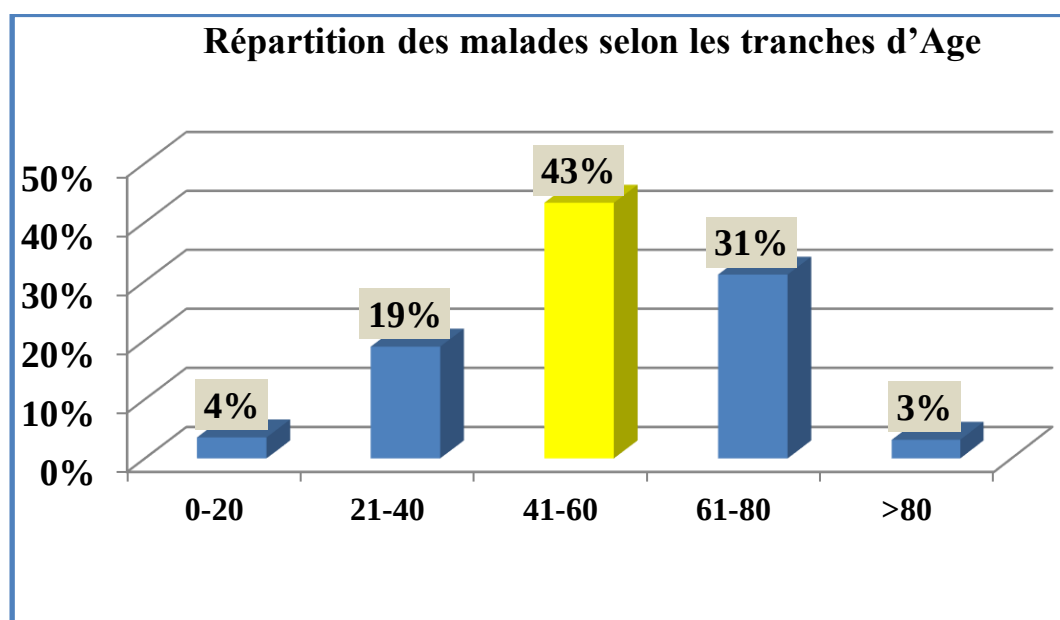


Figure 26 : Répartition des malades selon les tranches d'Age.

Résultats :

La tranche d'âge de la plupart des patients se situe entre 41 et 60 ans (43%) suivie par la tranche 61-80 ans (31%).

2.1.3 Répartition des patients selon le service

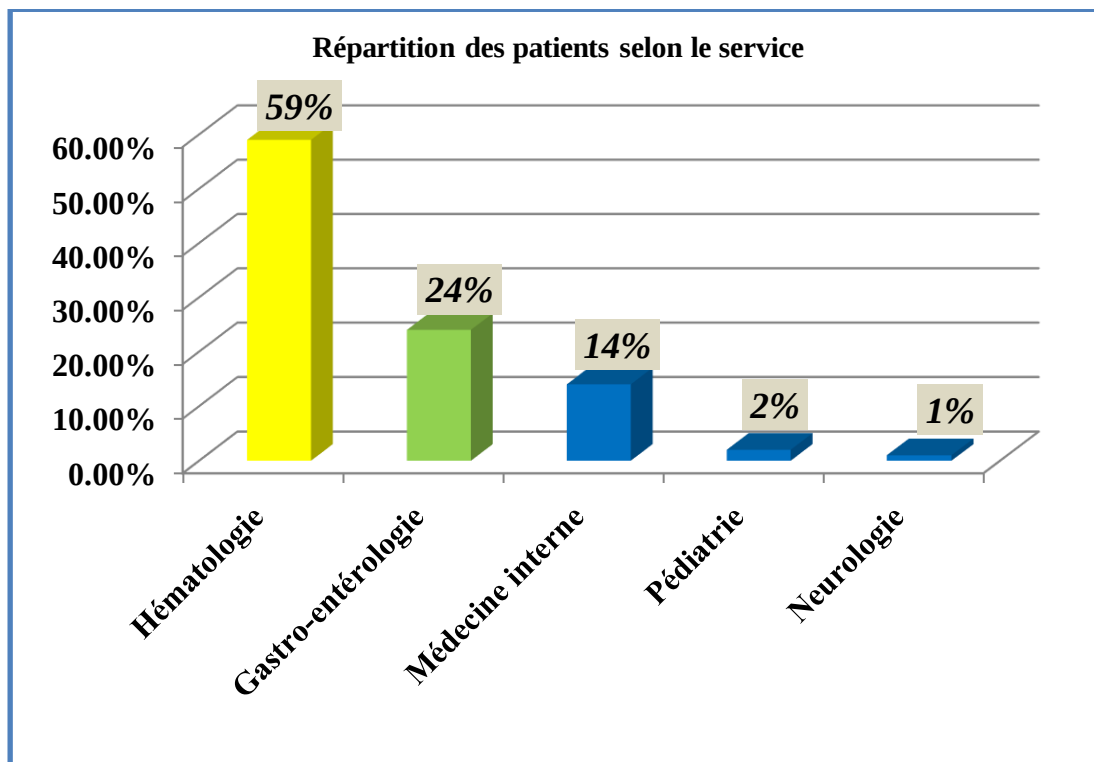


Figure 27 : Répartition des patients selon le service.

Résultats :

La plupart des patients sont adressés par le service de l'hématologie.

2.1.4 Répartition des patients selon les signes clinique

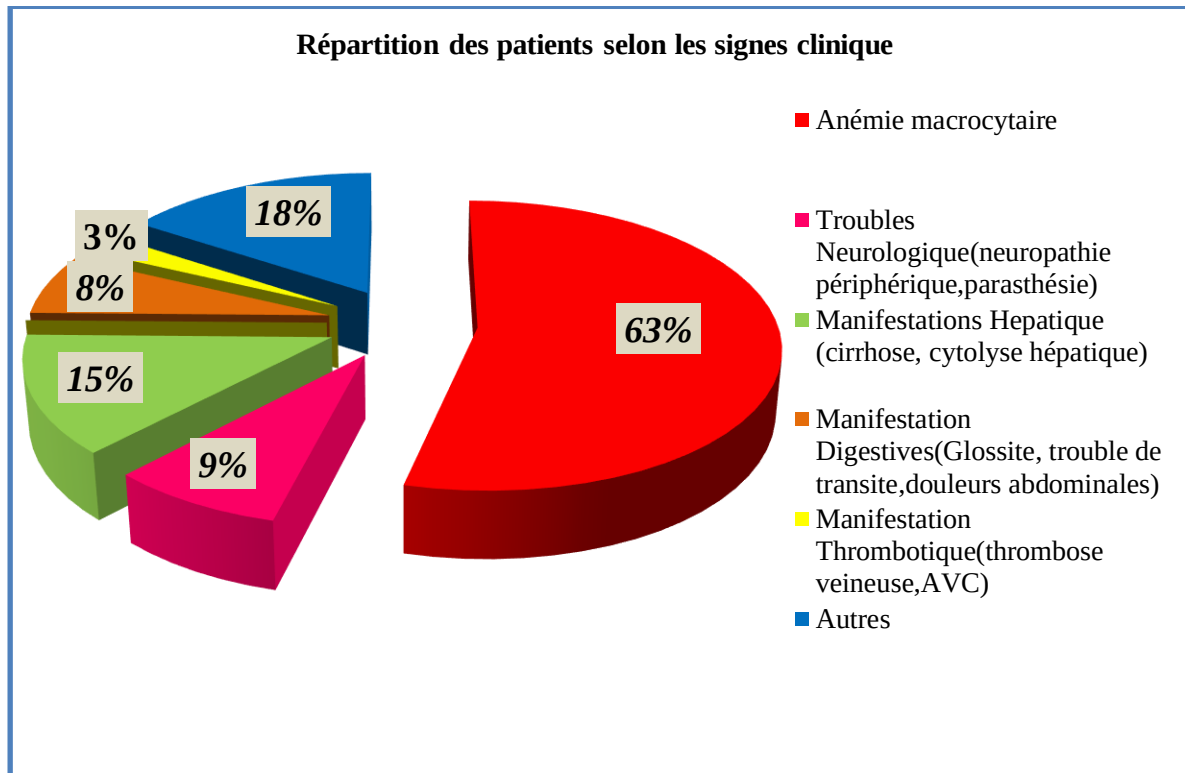


Figure 28 : Répartition des patients selon les signes clinique.

Résultats :

Chez notre population ; l'anémie macrocytaire est le signe le plus fréquent présente chez 192 patients (63%), les manifestations hépatique (cirrhose et cytolysé hépatique) occupe le seconde rang (15%), suivie par les troubles neurologique (neuropathie périphérique et parasthésie) (9%) ,concernant les manifestations digestives (glossite, troubles de transit et les douleurs abdominale) elle vient au 4éme rang avec un pourcentage de (8%),Manifestation thrombotique (thrombose veineuse, AVC) atteinte (3%) de la population, autres manifestations (asthénie ,poly arthralgie et la thrombopénie) retrouvé chez (18%) des patients.

2.1.5 Répartition selon les MAI associés

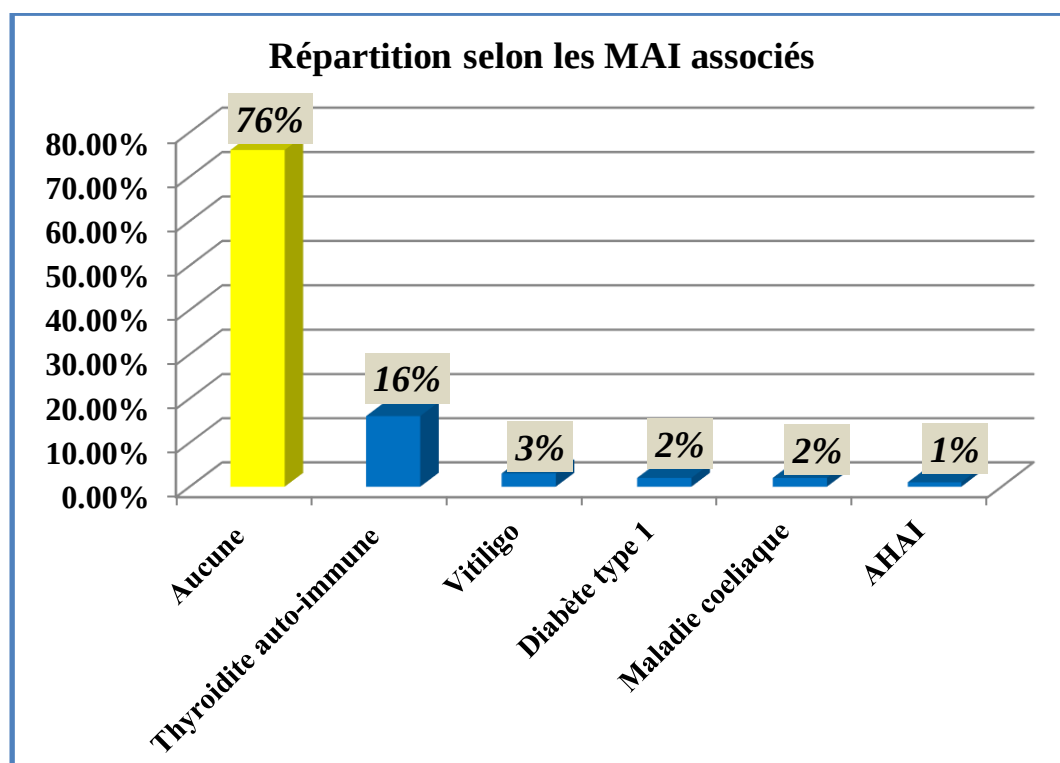


Figure 29 : Répartition selon les MAI associés.

Résultats :

La thyroïdite auto-immune est la MAI la plus fréquente chez nos patients, alors que 76% de la population n'ont pas de MAI associée.

2.1.6 Répartition des patients selon la biopsie

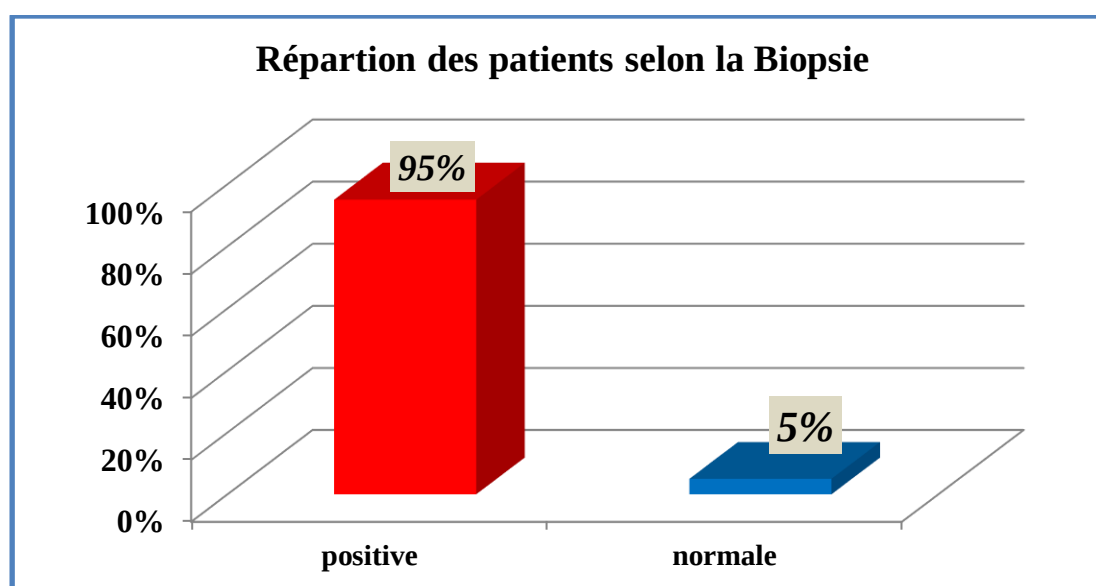


Figure 30 : Répartition des patients selon la Biopsie.

Résultats :

6.5% de notre population qui ont fait la biopsie gastrique (selon les données recueillis des dossiers des patients) : 95% de ces patients avaient une biopsie positive, et seulement 5% avaient une biopsie sans anomalies (négative).

.

2.1.7 Répartition des patients selon les auto-anticorps

2.1.7.1 Répartition selon les auto-anticorps anti cellule pariétale

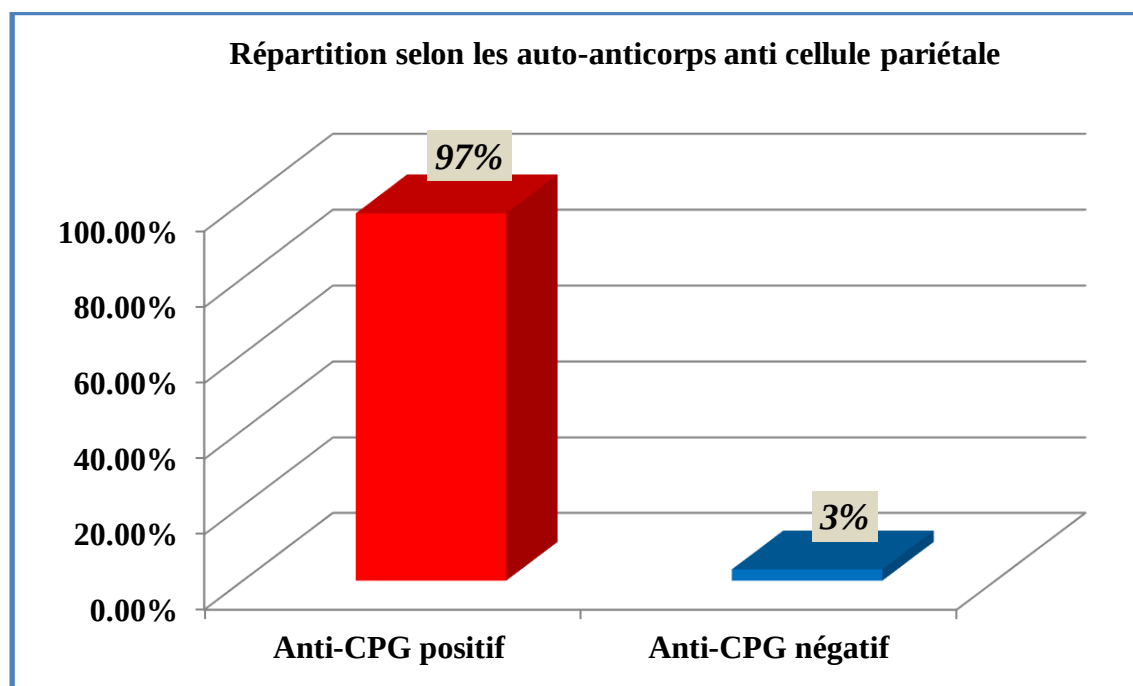


Figure 31 : Répartition selon les auto-anticorps anti cellule pariétale.

Résultats :

Dans notre étude les auto-Ac anti CPG sont positifs chez 97% des patients et négatif chez 3% des patients (ces 3% ont des auto-Ac anti FI positifs).

2.1.7.2 Répartition selon le titre des auto-Ac anti CPG sur triple substrat

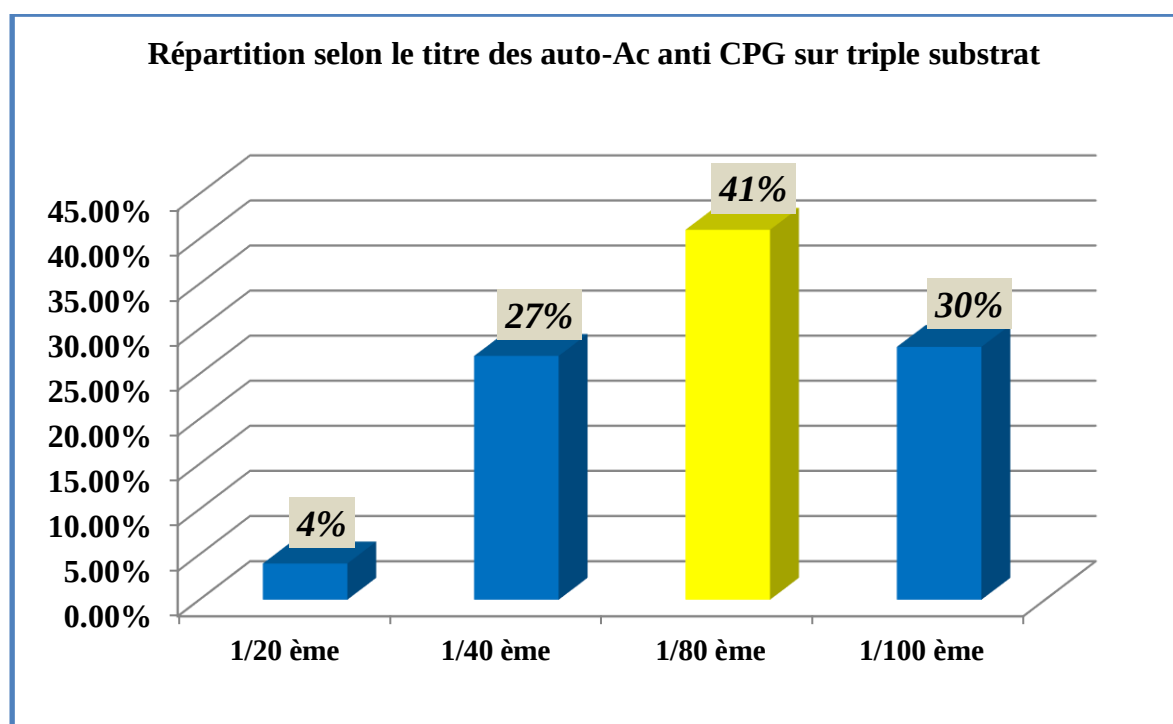


Figure 32 : Répartition selon le titre des auto-Ac anti CPG sur triple substrat.

Résultats :

Les auto-Ac anti CPG sont à un titre égal à 1/80 ème chez la plupart de la population (41%), à un titre égal à 1/100 ème chez 30% des patients, à un titre égal à 1/40 ème chez (27%) des patients et (4%) des patients ont un titre égal à 1/20ème.

2.1.7.3 Répartition selon les auto-anticorps anti cellule pariétale par ELISA

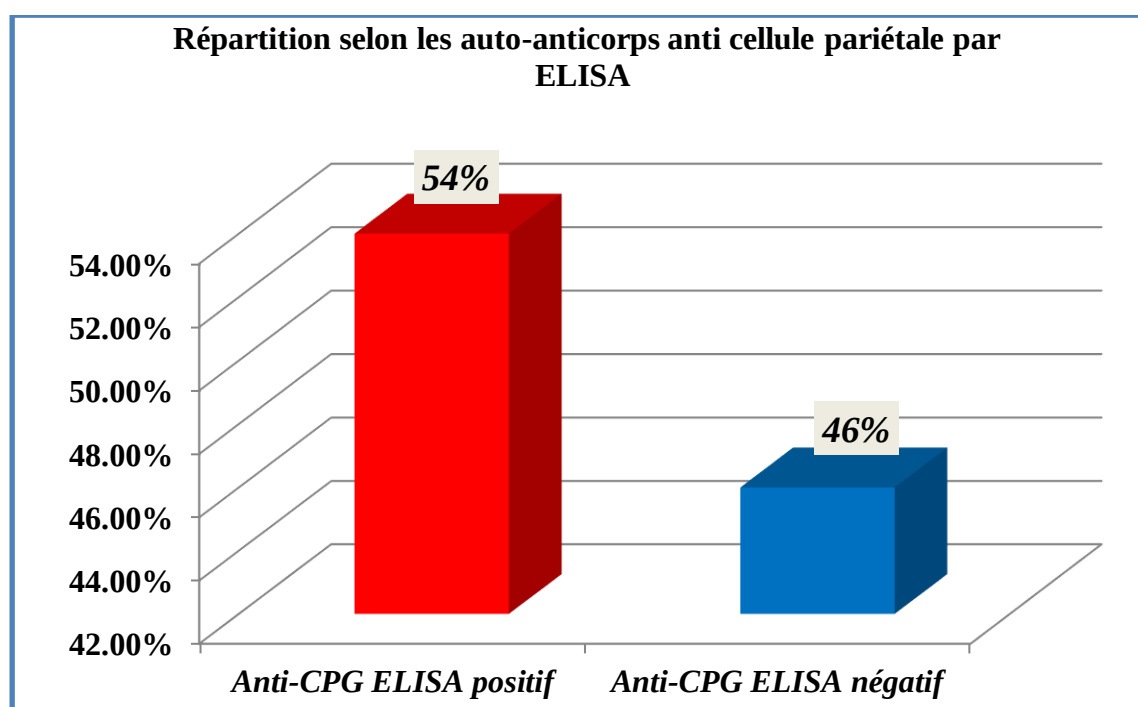


Figure 33 : Répartition selon les auto-anticorps anti cellule pariétale par ELISA.

Résultats :

Dans notre étude la recherche des auto-Ac anti CPG par ELISA a été effectuée pour 61 patients de la population, et sont positifs chez 54 % des patients et négatifs dans 46% des cas.

2.1.7.4 Répartition selon les auto-anticorps anti facteur intrinsèque

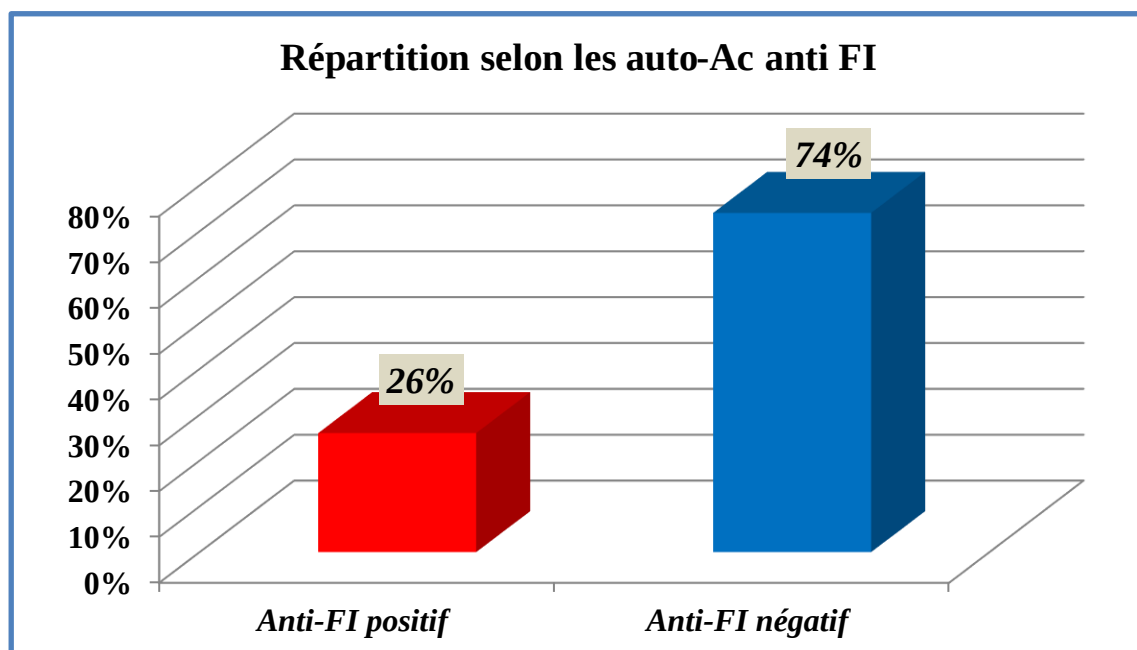


Figure 34 : Répartition selon les auto-Ac anti FI.

Résultats :

Les auto-Ac anti FI sont négatifs chez 74% de notre population alors qu'ils sont positifs chez 26% des patients.

2.1.8 Répartition selon la carence en vit B12

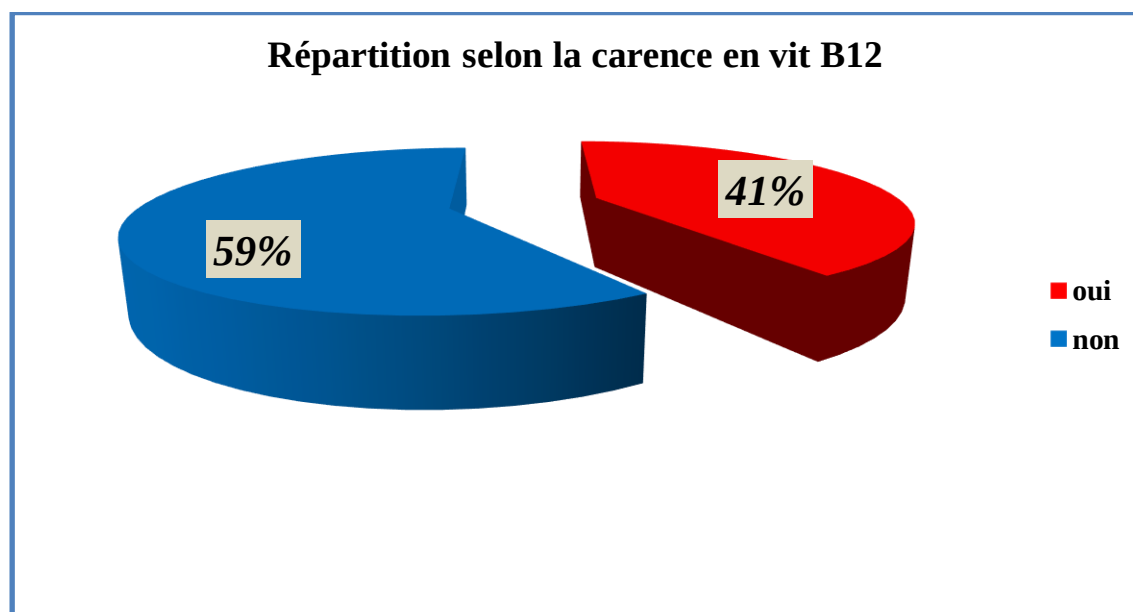


Figure 35: Répartition selon la carence en vit B12.

Résultats :

Dans notre population la vitamine B12 sérique était bas chez 128 patients soit 41% de notre effectif.

2.2 Répartition des patients selon la combinaison des paramètres

1. Auto-Ac anti CPG et les auto-Ac anti FI

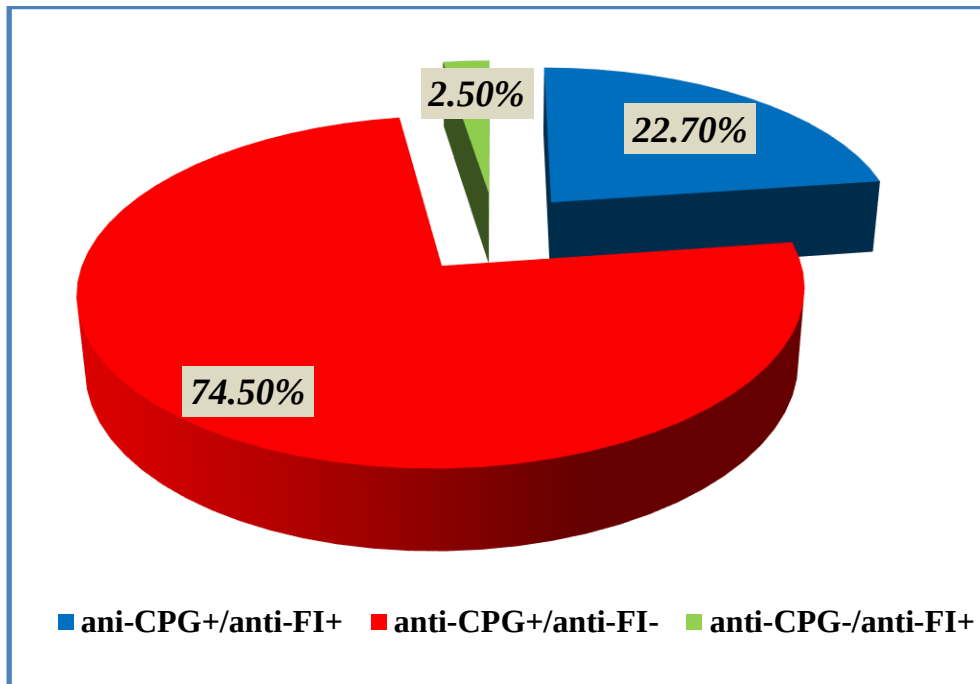


Figure 36 : Répartition des patients selon la combinaison des auto-Ac anti CPG et les auto-Ac anti FI.

Résultats :

Dans la population générale 22.7% ont des auto-Ac anti CPG positif/auto-Ac anti FI positif, 74.5% ont des auto-Ac anti CPG positif/auto-Ac anti FI négatifs, alors que 2.5% ont auto-Ac anti CPG négatif / auto-Ac anti FI positif.

2.2.1 Auto-Ac anti CPG sur TS et les auto-Ac anti CPG sur ELISA

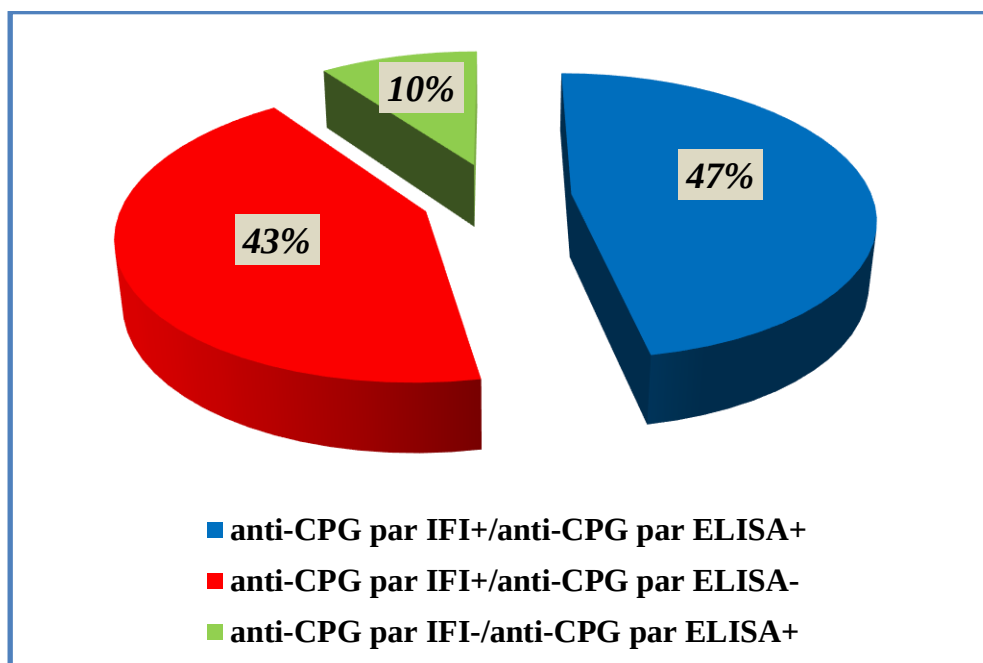


Figure 37 : Auto-Ac anti CPG sur TS et les auto-Ac anti CPG sur ELISA.

Résultats :

Le dosage des auto-Ac anti CPG par ELISA a été réalisé pour 61 patients de la population générale.

47% ont des auto-Ac anti CPG sur TS positif / des auto-Ac anti CPG sur ELISA positif, 43% ont des auto-Ac anti CPG sur TS positif / des auto-Ac anti CPG sur ELISA négatifs, 10% avait des auto-Ac anti CPG sur TS négatif / des auto-Ac anti CPG sur ELISA positifs.

2.2.2 Auto-Ac anti FI et la carence en vit B12

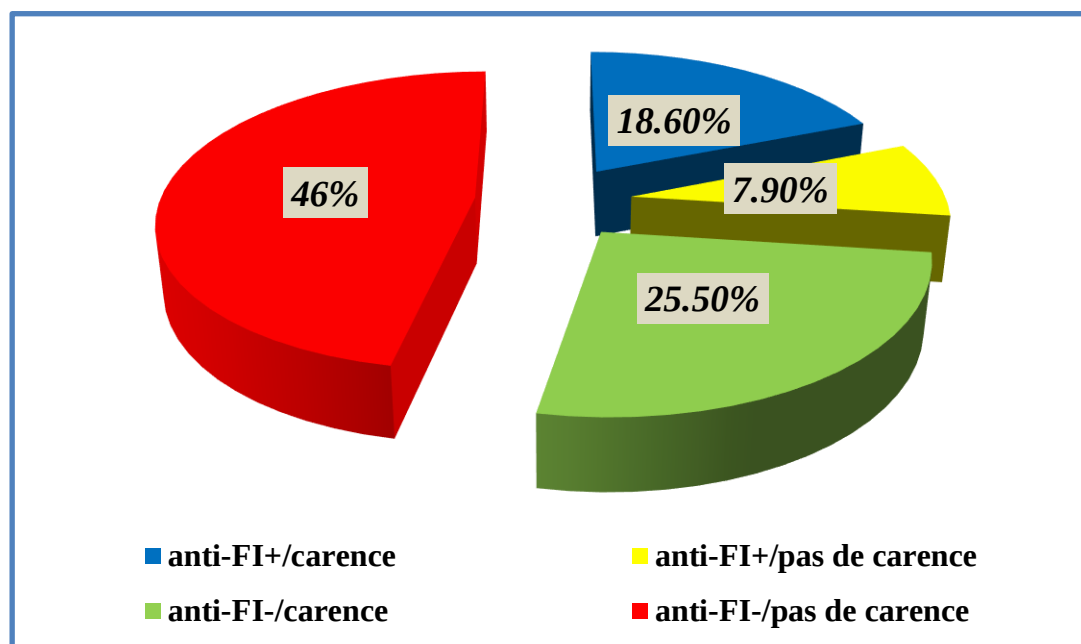


Figure 38 : Répartition des patients selon la combinaison des auto-Ac anti FI et la carence en vit B12.

Résultats :

18.6% ont des auto-Ac anti FI positifs/carence en vitB12 contre 7.9% ont des auto-Ac anti FI positifs/pas de carence en vit B12.

27.5% ont des auto-Ac anti FI négatifs /carence en vitB12 alors que 46% ont des auto-Ac anti FI négatifs/pas de carence en vitB12.

Chapitre 3: Discussion

3 Discussion

3.1 Epidémiologie Descriptive De La Population Générale

3.1.1 EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION GENERALE

Notre étude a porté sur 306 patients atteints de la maladie de Biermer.

Concernant le sexe, les femmes représentent une majorité de 215 patientes (70%), alors que les hommes ne représentent que 91 patients (30%), le sexe ratio est égal à 0.42.

3.1.1.1 Caractéristiques épidémiologiques cliniques, biologiques et immunologiques des malades atteints de l'AB

La maladie de Biermer est une maladie auto-immune spécifique d'organe qui se caractérise par la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (gastrite atrophique auto-immune de type A, et/ou la présence d'auto anticorps anti-facteur intrinsèque, et/ou d'auto anticorps anti-cellules pariétales gastriques dirigés contre la pompe à protons ATPase H⁺-K⁺, Elle est habituellement responsable d'une carence en vit B12 (cobalamine) par malabsorption, d'anomalies hématologiques, de manifestations digestifs et de troubles neurologiques.

Notre cohorte est constituée de 70% de femme, alors que les hommes ne sont représentés qu'à 30%. Avec un sexe ratio de 0,42. Ceci montre une prédominance féminine majeure.

Ces chiffres sont cohérents avec ceux de la littérature ; en effet, dans une étude réalisée en Burkina Faso, Koulidiati J et al ont trouvé 87.5% des femmes et seulement 12.5% des hommes, avec un sexe ratio de 0.14. **(9)**

En France, A.Zulfiqar et al ont trouvés dans une étude réalisée sur 158 patients atteints de MB, 70.25% des femmes et seulement 28.1% des hommes avec un sexe ratio de 0.4. Avec des résultats similaires par N.H. Loukili et al qui ont trouvé 73.5% des femmes et des 26.5% hommes avec un sexe ratio de 0.36. **(82) (83)**

Dans une étude Sénégalienne réalisée par S. Fall et al, sur 66 patients atteints de MB, 61% cas sont des femmes et seulement 39% cas sont des hommes, avec un sexe ratio de 0.65. **(84)**

Et aussi à Dakar, Diallo. I et al ont trouvé dans une étude réalisée sur 59 patients atteints de MB, 53% des femmes et 46% seulement des hommes avec un sexe ratio de 0,9. **(85)**

L'âge moyen de nos patients était de 53 ans avec des extrêmes de 7ans et 89ans.

La répartition selon la tranche d'âge a révélé que l'AB prédomine chez les adultes ayant une tranche d'âge entre 41 et 60ans (43%) et pourrait survenir aussi fréquemment entre 61 et 80ans (31%)

Nos résultats concordent à la majorité des études précédentes, en effet Padaro et al ont trouvé dans une étude rétrospective (janvier 2003 au décembre 2014) que la moyenne d'âge était de 53 ans et la majorité des patients avait plus de 40ans. **(86)**

Diallo et al ont trouvé dans une étude rétrospective allant du janvier 2011 au décembre 2016 à propos de 59 cas à l'hôpital de Dakar au Sénégal que l'âge moyen était de 56ans avec des extrêmes de 20 et 95ans la classe la plus touchée est entre 46 et 60ans ainsi que 1,7% des patients ont un âge entre 16 et 30ans . **(85)**

M.Kechida et al ont trouvé dans une étude tunisienne rétrospective (janvier 2008 au décembre 2018) sur 66 patients l'âge moyen était de 55.4 ans. **(87)**

En France, une étude rétrospective effectuée par A. Zulfiqar et al incluant 158 patients a montré que l'âge moyen des patients était de 64 ans (25-98ans **(82)**

Aux États-Unis une étude réalisée par Jing Hughes et al porté sur 34 patients a montré que l'âge moyen était de 58.6 ans avec des extrêmes de 16 et 88 ans. **(88)**

Nos résultats sont superposables aux données reportées en Afrique, la moyenne d'âge de l'apparition de maladie est située entre 50 et 65 ans alors qu'en Europe et en Asie les patients ont une moyenne d'âge de 60 à 70ans. **(85)**

La MB est rare avant 30 ans sa fréquence augmente ensuite avec un pic vers 60ans **(70)**, atteint rarement les adolescents ; de rare cas sont rapporté dans la littérature (seulement 5 cas de la MB ont été décrits chez l'adolescent) **(89)** cependant 4% des patients de notre population avaient un âge moins de 20ans, Rim Amrani et al, ainsi que Serraj et al ont reporté des observations d'adolescentes âgées de 15ans atteintes de la MB ces observations sont proches de la nôtre. **(89) (36)**

3.1.1.1.2 Caractéristique cliniques, biologiques et immunologiques des malades atteints de l'AB

La majorité de nos patients présentent un polymorphisme clinique ce qui concordant avec la littérature.

L'anémie macrocytaire est le signe le plus fréquent était retrouvée chez 63% des patients, les manifestations hépatique dans 15% des cas (5% cirrhose et 6,5% ont cytolysé hépatique), suivie par les troubles neurologique chez 9% des patients (3,6% neuropathie périphérique et 3% ont une paresthésie), 8% des patients présentent des manifestations digestives à type de glossite chez 2% des patients, de troubles de transit 3% et de douleurs abdominale 3%.

Les manifestations thrombotiques à type de thrombose veineuse et AVC ont été notées chez 3% des patients. Autres manifestations sont également trouvées chez 18% des patients à type de leucopénie chez 2% des patients, thrombopénie chez 4% patients, 3,6% ont une asthénie et 5% des patients présentent une polyarthralgie.

Les résultats de notre étude sont semblables aux résultats trouvés par la plupart des études précédentes, l'anémie macrocytaire constituait un des principaux symptômes révélateurs, en revanche concernant les troubles neurologiques et les manifestations digestives les résultats de notre étude sont légèrement discordantes à celles trouvées par les études précédentes ou les fréquences étaient plus élevées par rapport à notre étude (dû au manque des données dans les dossiers des patients). **(82) (90) (91) (85)**

En effet Maazoune et al ont trouvé dans leur étude que l'anémie macrocytaire atteints 90.3% de patient, les troubles neurologiques 41.9% des patients ; 6,4% ont une paresthésie, les manifestations digestives sont observé chez 51.6% des patients principalement la glossite chez 6 patients et manifestations thrombotique chez 3.2% des patients, autres manifestations ont trouvé a type de leucopénie dans 11 cas et thrombopénie dans 16 cas. **(91)**

Dans une étude similaire Berth et al ont montré que l'anémie macrocytaire atteints 61.5% de patients, les manifestations hépatique à type de cirrhose chez 2,5% des patients , les troubles neurologiques dans 61.1% des cas , les manifestation digestive principalement présenté par la glossite trouvé chez 36,6% des patients ainsi que les signes thrombotique était présents chez 4.87% des patients. **(90)**

En France, A. Zulfiqar et al ont montré que l'anémie macrocytaire était présente chez 66,5% des patients, des troubles neurologiques comme dans notre étude sont aussi présente chez 9% des patients, alors que les manifestations digestives étaient majoritaires. **(82)**

Diallo I et al ont trouvé que l'anémie macrocytaire été majoritairement présente chez 79% de la population, les troubles neurologique chez 28,8 % des patients ,56% des patients ont des

manifestations digestive (la glossite été présente chez 11 cas) autres manifestations ont également reporté leucopénie 32cas (54,2%) thrombopénie 26 cas (44%) ainsi que l'asthénie chez 72,8% des patients. **(85)**

D'après ces résultats, on déduit que les signes cliniques de la MB sont polymorphes et ils peuvent être présentés principalement par l'anémie macrocytaire, manifestations digestives et les troubles neurologique.

Chez notre population, 24% des patients avaient des associations avec autres maladies auto-immunes dont la principale étant de la thyroïdite auto-immune 16%, suivie par le vitiligo 3%, le diabète type 1 2%, la maladie cœliaque 2% et AHAI 1%.

Ainsi on a noté des associations moins fréquentes, au sein de notre population, avec la MB : la maladie de Behçet, et le lupus 1cas pour chacune.

Ces prévalences sont similaires à celle données par la littérature, en effet dans une étude réalisée par E. Nour al porté sur 35 patients au CHU Sahloul en Tunisie entre 2008 et 2016 ont montré que 34.2% des patients avaient des MAI associés, Les affections thyroïdiennes étaient les plus fréquentes (14.2% des patients), suivi par le diabète type I 8.5% et le vitiligo 5.7%. **(92)**

D'autres associations ont été également rapportées dans la littérature. En France l'étude bicentrique d'A. Zulfiqar et al a montré que 1.35% des patients avaient le lupus, 9.5% avaient le syndrome de Gougerot-Sjogren, 6.8% avaient la maladie d'Addison et 2.7% avaient AHAI. **(93)**

Dans une étude marocaine réalisée à hôpital de Rabat par Z. Tazi Mezalek et al, ils ont montré que l'association de MB à une AHAI est très rare. Le diagnostic peut être difficile sachant qu'un test de coombs direct peut être positif dans MB non traité. **(94)**

A. Zulfiqar et al ont trouvé que 56.3 % des patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à la maladie de Biermer. Ces maladies étaient dominées par la thyroïdite auto-immune 64%, soit 50.5% d'Hashimoto et 13.5 % Basedow, puis le diabète type I 25.8%, vitiligo 10.1%. **(82)**

Sur le plan histologique, juste 6.5% de notre population qui ont fait la biopsie gastrique (selon les données recueillis des dossiers des patients) : 95% de ces patients avaient une biopsie positive, et seulement 5% avaient une biopsie sans anomalies (négative).

Parmi nos résultats positifs on a trouvé selon des stades de la lésion 50 % ont une gastrite atrophique, 15% ont une gastrite chronique, gastrite lié à HP, 5% gastrite inflammatoire, 5% métaplasie intestinale, 5% gastrite antrale érosive, 5% gastrite congestive, 5% gastrite atrophique fundique légère.

Ces résultats sont similaire à celles d'une étude réalisée par Seynabou F et al sur 66 patients au Sénégal, ont trouvés 91.8% des cas ont une gastrite atrophique avec 5.4% lié à HP. **(84)**

Dans une deuxième étude rétrospective Sénégalaise faite par Diallo I et al à hôpital principal de Dakar sur 59 cas montrés que la gastrite atrophie est majoritairement à 84.6%. **(85)**

En Burkina Faso, dans une étude rétrospective au CHU Yalgado-Ouedraogo réalisée par Kouliadiati J et al, 86% avaient une gastrite atrophique dont 28.6% liés à HP, 12.5% avaient une métaplasie intestinale à l'histologie gastrique et 37.5% normal. **(9)**

Cependant, nos résultats sont discordants à celles trouvés par Padaro E et al, dans une période de 2003 au 2014 sur 13 cas au CHU CAMPUS de LOME, ont trouvés à l'examen anatomopathologique des biopsies du fundus, une gastrique atrophique chez 77% patient, une métaplasie chez 69% et un examen normal chez 15% des patients avec une absence d'*Helicobacter Pylori*. **(86)**

Sur le plan immunologique la recherche d'auto-Ac anti-CPG a été faite par IFI sur coupes de foie/rein/estomac de rat (significativement positive à un titre $\geq 1/20^{\text{ème}}$), aussi par ELISA pour la confirmation (en cas d'ambiguïté)).

Le diagnostic de la MB est requis en présence d'auto-Ac anti FI dont la sensibilité est de seulement 50 % et /ou d'auto-Ac anti CPG ces derniers sont les plus fréquents à 90%. **(7)**

Dans notre échantillonnage, 97% des patients avaient des auto- Ac anti-CPG positifs sur triple substrat avec sensibilité de 96,9%, et 26% des patients avaient des auto-Ac anti-FI positifs détectés par ELISA avec sensibilité de 25,8%.

Du plus dans notre étude, sur 61 patients (17% de la population générale) 54% avaient des auto-Ac anti-CPG positif par ELISA avec sensibilité de 53,8%.

Nos résultats sont discordants avec la plupart des travaux rapportés dans la littérature, en effet Dans une étude réalisée par Diallo I et al, ont trouvés que les auto-Ac anti-FI étaient positifs chez 89% et les auto-Ac anti-CPG chez 26% de la population. **(85)**

Padaro E et al, ont trouvé dans leur étude que 92,3% des cas avaient des Ac anti-FI positifs. **(86)**

Ainsi que dans une étude Coréenne faite par Song I-C et al, des Ac anti-FI ont été détectés chez 77.5% des cas, avec seulement 43.2% des patients avaient des Ac anti-CPG. **(95)**

Selon l'étude sénégalaise réalisé par Seynabou F et al à l'hôpital de Dakar, les auto-Ac anti-FI étaient positifs chez 98.03% et les auto-Ac anti-CPG chez 69.4% de la population. **(84)**

D'autres études récentes ont rapporté une positivité d'Ac anti-FI chez 40 à 60% des patients atteints d'AB, qui augmente à 60 à 80% avec l'avancement de la durée de la maladie. **(8)**

Les résultats de la sensibilité des tests dans notre étude sont similaire à ceux trouvés dans les études précédentes, en revanche dans le cadre de notre étude nous avons inclus des patients

présentant des auto-Ac anti CPG et / ou des auto-Ac anti FI, par conséquent, la spécificité des tests IFI et ELISA ne peut être déterminée.

Selon la littérature, la présence d'Ac anti-FI est pathognomonique de la maladie de Biermer. Elle a une spécificité proche de 100% mais une sensibilité faible de 50%, par contre les Ac anti-CPG ont une bonne sensibilité, ils sont présents dans 90% des cas au stade précoce de la maladie, alors que leur incidence tombe à 80% dans les stades avancés parce que le taux antigénique diminue. (7)

Ce qui explique une incidence moyenne de 55 % d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques, lors des récentes études chez des sujets biermériens. (96)

Dans notre étude le taux du vit B12 était bas chez 41% des patients. Par défaut du manque des données dans les dossiers des patients on a noté que les résultats de notre étude sont légèrement discordants à ceux trouvés dans les études précédentes, en effet Diallo et al ont montré que 78% des patients ont une carence en vit B12, ainsi que Zulfiqar et al ont trouvé que 86.7% des patients ont une carence en vit B12. (82) (85)

Aux États-Unis une étude réalisée par Jing Hughes et al a montré que 60.4% avait carence en vit B12. (88)

En rapport avec la pathogénie de la maladie de Biermer la carence en vit B12 est un critère de diagnostic permanent rapporté par divers auteurs. (82) (88) (85) (90)

On a étudié la combinaison entre les auto-Ac anti CPG et les auto-Ac anti FI afin de déduire l'intérêt de leurs recherche simultanément dans le diagnostic de la MB, on a trouvé que 22,7% des patients ont des auto-Ac anti CPG positif et auto-Ac anti FI positif, 74,5 % ont des auto-Ac anti CPG positif et auto-Ac anti FI négatif et 2,5% des patients ont auto-Ac anti CPG négatif et auto-Ac anti FI positif.

Nos résultats sont similaires à ceux trouvés dans les travaux précédents, en effet khan et al ont montré dans leurs étude que 13,2% des patients ont des auto-Ac anti CPG positif et auto-Ac anti FI positif, 86,3 % ont des auto-Ac anti CPG et auto-Ac anti FI négatif et 1% des patients ont auto-Ac anti CPG négatif et auto-Ac anti FI positif. (96)

A. Zulfiqar et al ont rapporté que 20,9% des patients de leur cohorte ont simultanément auto-Ac anti CPG et auto-Ac anti FI positif. (82)

Cependant nos résultats sont discordants à celles trouvées par Makoto et al qui ont trouvé que 40% des patients ont des auto-Ac anti CPG positif et auto-Ac anti FI positif, 8 % ont des auto-Ac anti CPG positif et 24% des patients ont des auto-Ac anti CPG négatif et auto-Ac anti FI positif. (97)

Selon la littérature, la sensibilité des auto-Ac anti FI est faible alors que la spécificité est à 100%, pour les auto-Ac anti CPG la sensibilité est de 81,5% et la spécificité est de 90,3%, par la suite des études récentes ont montré que la sensibilité des deux auto-Ac anti FI et anti CPG combiné est à 73% et la spécificité est à 100%. **(7)**

D'après ces résultats on a conclu que la recherche simultanée des auto-Ac anti CPG et d'auto-Ac anti FI a une importance primordiale dans le diagnostic de la MB.

Les auto-Ac anti CPG sont habituellement recherchés par IFI sur coupe d'estomac, ou par des tests immuno-enzymatique (ELISA) utilisant de l'ATPase H+/k+.

Dans notre étude on a réalisé la recherche des auto-Ac anti CPG par ELISA pour 61 patients de la population, les résultats ont révélé que 47% des patients ont des auto-Ac anti CPG par IFI positif / des auto-Ac anti CPG par ELISA positif, 43% ont des auto-Ac anti CPG par IFI positif / des auto-Ac anti CPG sur ELISA négatifs, 10% avait des auto-Ac anti CPG par IFI négatif / des auto-Ac anti CPG par ELISA positifs.

Dans une étude réalisée par Toh et al porté sur 138 patients ; 42% des patients ont des auto-Ac anti CPG par IFI positif / des auto-Ac anti CPG par ELISA positif, 3% ont des auto-Ac anti CPG par IFI positif / des auto-Ac anti CPG sur ELISA négatifs et 14,5% avait des auto-Ac anti CPG par IFI négatif / des auto-Ac anti CPG par ELISA positifs, dans cette étude Toh et al ont prouvé que ELISA est de 30% sensible que l'IFI. **(98)**

Selon la littérature Les auto-Ac anti CPG sont généralement détectés par IFI effectuée sur TS. Cependant elle n'est pas très sensible, fournit seulement des valeurs semi-quantitatives, et l'interprétation des résultats est subjective et dépend de l'expertise de l'observateur. **(8)**

La recherche d'auto-Ac anti CPG par IFI continue d'être utilisée en diagnostic immunologique de la MB.

Plusieurs études ont signalé une sensibilité et une spécificité de la méthode ELISA utilisant l'antigène H+/K+ ATPase purifié de 80 à 90 %, en effet Sugiuk et al ont montré dans leur étude que tous les patients ont les auto-Ac anti CPG par IFI positif / des auto-Ac anti CPG par ELISA positif, avec excellent accord des résultats entre ELISA et immunofluorescence (100%). **(99) (100)**

Dans notre cohorte, 18.6% qui ont des auto-Ac anti FI positifs, ont aussi une carence en vit B12, alors que 7.9% des patients avec auto-Ac anti FI positifs n'ont pas de carence en vit B12.

27.5% des patients qui ont des auto-Ac anti FI négatifs présente une carence en vitB12 alors que 46% avaient des auto-Ac anti FI négatifs n'ont pas de carence en vitB12.

Les résultats de notre étude sont discordants à ceux trouvés dans la littérature, En effet, Khan et al a montré dans leur étude qu'il n'existe pas de relation significative entre la carence en vit B12 et le statut en auto-Ac anti FI. **(96)**

De plus Certaines études ont montré que les fréquences des patients qui avaient des auto-Ac anti FI positifs avec carence en vitB12 ont été plus élevées, Berth et al ont trouvé que 51,2% des patients avaient des auto-Ac anti FI positifs avec carence en vitB12. **(90)**

En Japon, dans une étude effectuée par Makoto Saito et al ont montré que 64% des patients avaient auto-Ac anti FI positifs/carence en vitB12. **(97)**

Ainsi que Padaro et al ont trouvé que 77% de leur population avaient des auto-Ac anti FI positifs avec carence en vit B12.

Conclusion

La maladie de Biermer est une pathologie auto-immune caractérisée par une malabsorption de la vitamine B12 par défaut de sécrétion du facteur intrinsèque qui résulte d'une infiltration des cellules pariétales de l'estomac par des auto-anticorps anti-cellules pariétales et/ou anti-facteur intrinsèque.

Son mécanisme physiopathologique fait intervenir des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux.

Les manifestations cliniques de la maladie de Biermer, sont le reflet des complications de la carence vitaminique.

Elle est habituellement responsable d'anomalies hématologiques, des troubles neuropsychiatriques polymorphes et des manifestations digestives de gravité variable, de plus, des manifestations thrombotiques et hépatique non révélatrice de la MB ont été évoqué dans le cadre de notre étude.

Le manque de spécificité de manifestations cliniques associées à la MB et la présence permet d'expliquer la fréquence des retards diagnostiques.

Les auto-Ac anti FI et anti CPG et la carence en vit B12 sont des marqueurs biologiques de diagnostic de la MB.

La phase d'apparition de l'auto-immunité est asymptomatique mais les auto-anticorps peuvent être détectés avant même l'apparition de l'atrophie glandulaire gastrique et l'apparition des premiers symptômes de la maladie de Biermer.

L'intérêt essentiel de la recherche des auto-Ac anti FI et anti CPG dans la MB réside dans leur présence avec une valeur prédictive et peuvent être détectés avant même l'apparition de la phase d'expression symptomatique de la maladie.

La présence d'Ac anti-FI est pathognomonique de la maladie de Biermer. Elle a une spécificité proche de 100% mais une sensibilité faible, par contre les Ac anti-CPG ont une bonne sensibilité, ils sont présents dans 90% des cas au stade précoce de la maladie.

Notre étude a montré que 97% des patients avaient des auto-Ac anti-CPG avec une sensibilité de 96,9%.

En fin, la recherche simultanée des auto-Ac anti FI et anti CPG à une importance primordiale dans le diagnostic de la MB et elle doit être interprétée en fonction du contexte clinique, des données biologiques et histologiques.

Les auto-Ac anti-CPG peuvent être retrouvés également de manière non spécifique chez des sujets sains (à titre faible) donc il est nécessaire d'interpréter avec précaution un résultat positif et de le corrélér au contexte clinique.

Perspectives

La maladie de Biermer est considérée exceptionnelle chez l'enfant de rare cas sont rapportés dans la littérature. Cependant on note que 4% des patients de notre population âgés entre 7 et 16 ans, La connaissance de cette particularité permet d'éviter des errances diagnostiques.

Sur le plan clinique, des manifestations thrombotique et hépatique non révélatrice de la maladie sont rapportés, au moindre doute il ne faut pas hésiter à authentifier et documenter une MB chez les patients présentant des tableaux cliniques polymorphes.

Les auto-Ac anti CPG sont généralement détectés par IFI effectuée sur TS, le test immuno-enzymatique (ELISA) utilisant de l'ATPase H⁺/K⁺ purifiée d'estomacs animaux sont utilisés permettant de confirmer la présence d'Ac anti-CPG.

Il est nécessaire d'élargir l'échantillon et effectuer des tests IFI et ELISA pour la recherche des auto-Ac chez un groupe de non malade afin de déterminer la spécificité et la sensibilité de ces tests dans le diagnostic de l'anémie de Biermer.

Annexes

Mode opératoire Immunofluorescence indirect IFI sur triple substrat (TS) :

1. Milieu de montage : sortir le milieu de montage du réfrigérateur pour qu'il atteigne la température ambiante (18-28°) avant d'être utilisé.
2. Diluer le PBS II concentré : diluer le PBS II dans de l'eau distillée (1 volume de PBS II pour 39 volumes d'eau) et mélanger. une fois bouché, il peut être conservé un mois à 2-8°C. le PBS II est utilisé pour diluer les échantillons et comme tampon de lavage.
3. Dilutions des échantillons :

- ❖ Pour le dépistage : diluer les échantillons au 1/20 (mettre 50µL de sérum dans 950µL de PBS II dilué).
- ❖ Pour la titration : faire une gamme de dilution du sérum en PBS II (1/40, 1/80, 1/160, 1/320,...) Ex : prendre 100µL de la dilution au 1/20 et ajouter 100µL de PBS II pour obtenir une dilution au 1/40.

Continuer les dilutions en cascade pour obtenir les dilutions suivantes.

4. Lames. les ramener à température ambiante (18-28°C) avant de les sortir de leur emballage. Les marquer puis les déposer dans la chambre humide avant le dépôt de contrôles positifs et négatifs (1goutte) dans les puits 1 et 2. Déposer 50µL d'échantillons dilués les autres puits.
5. Incubation des lames : incuber les lames pendant 20 minutes en chambre humide à température ambiante (18-28°C). (Des feuilles d'essuie-tout imbibées d'eau maintiendront le degré d'humidité nécessaire.).
6. Lavage en PBS II : sortir les lames de la chambre humide et les rincer rapidement à l'aide d'une pissette contenant le tampon PBS II. Ne pas diriger le jet directement sur les puits. Mettre les lames sur un portoir et les immerger en PBS II sous agitation lente pendant 5 à 10 minutes.
7. Conjugué fluorescent : Eliminer l'excès de PBS II et sécher le pourtour des puits à l'aide des buvards fournis ou de papier absorbant. Remettre les lames en chambre humide et couvrir immédiatement chaque puits avec une goutte de conjugué fluorescent approprié. NE PAS LAISSER LES PUIITS A L'AIR PLUS DE 15 SECONDES. Le dessèchement des puits affecte le résultat.
8. Incubation des lames : incuber les lames pendant 20 minutes en chambre humide à température ambiante (18-28°C). Recouvrir la chambre humide de papier pour éviter l'exposition à la lumière.

9. Lavage en PBS II : procéder comme à l'étape ci-dessus II est possible d'ajouter 2 à 3 gouttes de bleu d'Evans à 1 % pour 100mL de PBS II avant l'immersion des lames. Ceci permettra une contre coloration.
10. Montage des lames : sortir les lames une à une du PBS II. Sécher rapidement le pourtour des puits puis déposer une goutte de montage dans chaque puits. Déposer la lamelle en évitant la formation de bulles d'air. Ne pas essayer d'éliminer les bulles d'air éventuellement apparues. Essuyer l'excès de milieu de montage.
11. Lecture des lames : La lecture se fait à l'aide d'un microscope à fluorescence le plus rapidement possible.

Aspect du marquage pour les auto-Ac spécifiques des tissus

Auto-Ac	Tissus associés	Principales maladies associées
Auto-Ac anti mitochondries (AMA)	Tubules distaux des reins et tubules proximaux (moins) Cytoplasme des hépatocytes (foie) et cytoplasme des Cp (estomac)	CBP et autres pathologies du foie.
Auto-Ac anti muscles lisse (ASMA)	Couche musculaire (estomac) Couche musculaire des artérioles (autres tissus)	Hépatites chroniques actives (HCA)
Auto-Ac anti CPG (AGCPA)	Cellules pariétales (estomac)	Anémie pernicieuse
Auto-Ac anti réticuline (ARA)	Fibres péri tubulaires Capsule de Bowman (rein) Membrane des cellules hépatiques, parois sinusoïdales (foie).	Maladie de crohn Maladie cœliaque Dermatoses hépatiques

Mode opératoire ELISA :

❖ **Préparation du test :**

1. Porter tous les réactifs et échantillons à la température ambiante (20-26°C) et bien les mélanger avant de les utiliser.
2. Diluer la totalité de la solution de lavage (25ml) avec 975ml d'eau distillée (1/40). La solution de tampon diluée reste stable une semaine à 2-8°C. si la totalité de la plaque de micro titration n'est pas utilisée en une seule fois, un plus petit volume de tampon sera suffisant, par exemple pour traiter 16 puits, diluer 2 ml de tampon concentré dans 78 ml d'eau distillée.
3. Préparer les sérums des patients en les diluants au 1/101 dans le diluant d'échantillon (5 µl dans 500µl). les sérums doivent être utilisés dans les 8 heures qui suivent leur dilution. **Ne pas diluer** les contrôles ELISA fortement positifs, faiblement positif et négatif.
4. La détermination de la présence ou l'absence d'anticorps à l'aide des unités arbitraires nécessite deux puits pour chacun des trois contrôles et un ou deux puits pour chaque échantillon de patient. Il est recommandé de tester les échantillons en double.

❖ **Exécution du test :**

1. **Porter tous les réactifs et les échantillons à température ambiante (20-26°C) avant de les utiliser.** Placer le nombre nécessaire de micro puits ou de barrettes sur le portoir. Remettre immédiatement les barrettes non utilisées dans la pochette en aluminium avec le dessiccant, fermer hermétiquement pour éviter toute condensation de vapeur d'eau.
2. Distribuer 100µl de chacun des contrôles ELISA fortement, faiblement positifs et négatif pré-dilués et de sérums des dilués patients dans les puits. Recouvrir les barrettes et laisser incuber pendant 30 minutes à température ambiante. Le temps d'incubation commence après l'ajout du dernier échantillon.
3. Lavage : aspirer le contenu de tous les puits. Ajouter 200-300 µL de tampon dilué dans tous les puits et l'aspirer ensuite complètement. Répéter cette opération deux fois supplémentaires pour un total de trois lavages. Après le dernier lavage, retourner la plaque en la tapotant sur du papier absorbant, pour enlever tout liquide de lavage résiduel. Pour l'aspiration, maintenir la même séquence que celle utilisée lors de la distribution des échantillons.
4. Distribuer 100µl de conjugué HRP IgG dans chaque puits. le conjugué doit être prélevé du flacon dans des conditions aseptiques. Prélever en une seule fois la quantité de conjugué nécessaire à la réalisation de la série. Pour Eviter le risque de contamination, ne jamais remettre le reste du conjugué non utilisé dans le flacon. Recouvrir les barrettes et incuber pendant 30 minutes à température ambiante, comme décrit à l'étape 2.
5. Lavage : Répéter la procédure décrite à l'étape 3.

6. Distribuer 100µl de chromogène TMB dans chaque puits et laisser incuber à l'obscurité 30 minutes à température ambiante.
7. Ajouter 100µl de solution d'arrêt HRP dans chaque puits, Maintenir la même séquence et le même timing lors de l'addition de la solution d'arrêt que ceux utilisés lors de la distribution du chromogène TMB. Tapoter délicatement les plaques pour bien mélanger le contenu des puits.
8. Lire la densité optique (DO) de chaque puits à 450nm dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction. Pour une lecture bichromatique, la longueur d'onde de référence peut être 620nm.

❖ **Contrôle de qualité**

1. Les contrôles ELISA fortement positif, faiblement positif et négatif doivent être inclus à chaque série de tests afin de s'assurer du bon fonctionnement des réactifs et du bon déroulement de la procédure
2. Etant donné que les contrôles ELISA positifs, faiblement positif et négatif sont pré-dilués, il n'est pas possible de valider le procédé de dilution des échantillons.
3. Des contrôles de qualité supplémentaires peuvent être réalisés selon les directives nationales, les réglementations internationales ou celles des organismes d'accréditation. Des contrôles appropriés peuvent être obtenus en aliquotes un pool de sérums humains conservé à une température inférieure ou égale à -20°C.
4. Pour valider les résultats obtenus, tous les critères décrits ci-dessous devront être vérifiés .Si un ou plusieurs de ces critères ne sont pas réalisés, le test devra être considéré comme non valide et à refaire.
 - a. La densité optique du contrôle ELISA fortement positif pré-dilué doit être supérieure à celle du contrôle ELISA faiblement positif pré-dilué. D'autre part, la densité optique à celle du contrôle ELISA faiblement positif doit être supérieure à celle du contrôle ELISA négatif pré-dilué.
 - b. La densité optique du contrôle ELISA fortement positif pré-dilué doit être supérieure à 1,0. celle du contrôle négatif pré-dilué doit être inférieure à 0,2.
 - c. L'absorbance du contrôle ELISA faiblement positif doit être deux fois supérieure à celle du contrôle négatif d'ELISA ou supérieure à 0,25.
 - d. Les contrôles ELISA négatif et ELISA fortement positif permettent de contrôler le bon fonctionnement des tests. le contrôle ELISA fortement positif n'assure pas la précision de valeur seuil du test.
 - e. L'utilisateur du test peut se référer au document C24-A2 du CLSI (NCCLS) pour des informations supplémentaires concernant le contrôle qualité.

Résumé

La maladie de Biermer (MB) est une gastrite atrophique auto-immune prédominante sur le fundus, responsable d'une malabsorption de la vitamine B12. Elle est habituellement responsable d'anomalies hématologiques, des troubles neurologiques polymorphes, de troubles digestifs, de gravité variable.

L'objectif principal de ce travail a été de décrire l'intérêt de la recherche des auto-anticorps anti-cellules pariétales (Ac anti CPG) et des auto-anticorps anti-facteur intrinsèque (Ac anti FI) dans le diagnostic de l'anémie de Biermer, l'objectif secondaire a été d'étudier les caractéristiques épidémiologiques cliniques biologiques et immunologiques des patients atteints de la MB.

Nous avons réalisé une étude rétrospective au CHU HASSIBA BEN BOULAID à l'unité d'immunologie entre Janvier 2018 et Mars 2020 avec les critères d'inclusion suivants : une carence en vitamine B12 et/ou une anémie macrocytaire, une positivité des Ac anti FI et/ou Ac anti CPG.

Des données épidémiologiques, cliniques, biologiques ont été recueillies et analysées.

306 patients d'âge médian de 53 ans (extrêmes de 7-89) avec un sexe ratio H/F de 0.42, (91H/215F) ont été inclus. Parmi eux, 63% ont présenté des signes cliniques d'anémie macrocytaire, 8% ont présenté des signes digestifs, et 9% des troubles neurologiques. 15% des manifestations hépatiques, des manifestations thrombotiques à type de thrombose veineuse et AVC ont été notés chez 3% des patients, autres manifestations sont également trouvées chez 18% des patients.

Chez notre population 22.8% des patients avaient des associations avec autres maladies auto-immunes dont la principale étant de la thyroïdite auto-immune 16%.

Dans notre étude le taux de vit B12 était bas chez (41%) des patients. Le taux de positivité des Ac anti CPG était de 97% avec une sensibilité de 96,9% et les Ac anti FI était de 26% avec sensibilité de 25,8%, Sur 62 patients 54% avaient des auto-Ac anti-CPG positif par ELISA avec sensibilité de 53,8%.

Le manque de spécificité de manifestations cliniques associées à la MB permet d'expliquer la fréquence des retards diagnostiques, la recherche simultanée des auto-Ac anti FI et anti CPG à

une importance primordiale dans le diagnostic de la MB et elle doit être interprétée en fonction du contexte clinique, des données biologiques et histologiques.

Mots clés: maladie de Biermer, anémie pernicieuse, anticorps anti cellules pariétales, anticorps anti-facteur intrinsèque, vitamine B12.

Abstract

Biermer's disease is an autoimmune atrophic gastritis, predominantly of the fundus, and is responsible for a deficiency in vitamin B12 due to its malabsorption. It is usually responsible for hematological abnormalities, polymorphic neuropsychiatric disorders, and digestive disorders, with varying gravity.

The main objective of this work was to describe the research interest of anti-parietal cell autoantibodies (PCA) and anti-intrinsic factor auto-antibodies (IFA) in the diagnosis of pernicious anemia, the secondary objective was to identify the clinical, biological immunological and epidemiological characteristics of patients present Biermer's disease.

This is a retro prospective study from January 2018 to March 2020 in the immunology service of Blida teaching hospital, unit HASSIBA BEN BOUALI, including patients with vitamin B12 deficiency and/or megaloblastic macrocytic anemia associated with presence of PCA and/or IFA.

306 patients, median age 53 years [7-89] with a sex ratio to 0.42 were included. Of these, 63% showed clinical signs of anemia, 8% had digestive signs and 9% had neurological disorders, 15% of hepatic manifestations, thrombotic manifestations such as venous thrombosis and AVC were noted in 3% of patients, other manifestations are also found in 18% of patients.

An autoimmune disease was associated in (22,8%) of cases, dominated by autoimmune thyroiditis 16%.

In our population serum vitamin B12 level was low in 41% of cases Anti-parietal gastric cells antibodies tested by IIF were found positive in 97% of cases with sensibility of 96,9%, IFA tested by ELISA were found positive in 26% of cases with sensibility of 25,8%.

We tested 61 patients for PCA using ELISA, was found positive in 54% of cases sensibility of 53,8%.

The lack of specificity of clinical manifestations associated with Biermer's disease explain the frequency of diagnostic delays, the simultaneous search for FIA and PCA is of paramount

importance in the diagnosis of PA and should be interpreted accordingly clinical context, biological and histological data.

Key words: Biermer disease, pernicious anemia, parietal cell antibodies, intrinsic factor antibodies, vitamin B12.

ملخص

داء بيبير مير أو ما يعرف بفقر الدم الوبيل هو التهاب ضموري ذاتي المناعة يتم باستجابة مناعية تجاه الخلايا الجدارية للمعدة، والعامل الداخلي، مما يؤدي الى سوء امتصاص فيتامين ب 12، وهو عادة ما يكون مسؤولاً عن اعراض فقر الدم، اضطرابات نفسية وعصبية واضطرابات على مستوى الجهاز الهضمي، متفاوتة الخطورة.

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو توضيح أهمية فحص الاجسام المصلية المضادة للخلايا الجدارية anti-CPG والعامل الداخلي anti-FI في التشخيص فقر الدم الوبيل، اما الهدف الثانوي كان دراسة الخصائص الوبائية، السريرية البيولوجية و المناعية للمرضى المصابين بداء بيبير مير.

لقد قمنا بدراسة بأثر رجعي في المستشفى الجامعي حسيبة بن بوعلي بالبليدة على مستوى وحدة المناعة في الفترة الممتدة من جانفي 2018 الى غاية مارس 2020 وقد اعتمدنا كمعايير لإدماج الحالات: تواجد نقص فيتامين ب 12 مع أو بدون وجود فقر دم ضخم الأروماتي، مع ارتفاع نسبة الاجسام المصلية المضادة للخلايا الجدارية و/أو العامل الداخلي. وقد تم جمع وتحليل معطيات وبائية، سريرية، بيولوجية وكذلك كل ما يتعلق بتطور المرض.

نم ادماج 306 مريض بمعدل سن 53 سنة (7-89) ونسبة جنس 0،42 (91 ذكر/215 انثى) من بين هؤلاء 63 بالمئة ظهرت عليهم علامات فقر الدم، 9 بالمئة اظهروا اضطرابات عصبية، 8 بالمئة اظهروا اضطرابات على مستوى الجهاز الهضمي، 15 بالمئة من المرضى اظهروا اضطرابات في الكبد، 3 بالمئة ظهرت عليهم اعراض الخثار الوريدي والسكة الدماغية كما توجد اعراض أخرى مختلفة لدى 18 بالمئة من المرضى.

22،8 بالمئة من الرضى لديهم امراض المناعة الذاتية أخرى، وأهمها التهاب الغدة الدرقية المناعي بنسبة 16 بالمئة.

41 بالمئة من المرضى يعانون من نقص في فيتامين ب 12، فحص الاجسام المصلية المضادة للخلايا الجدارية anti-CPG كان إيجابي بمعدل 97 بالمئة، و 26 بالمئة بالنسبة للأجسام المضادة للعامل الداخلي anti-FI،

يعكس الفحص المصاحب للأجسام المصلية المضادة للخلايا الجدارية والعامل الداخلي وجود علاقة إحصائية بقيمة دلالية مما ساعد في الكشف عن المرض.

الاعراض السريرية الجد متعددة لداء الببيرمير تفسر تأخر تشخيصه في العديد من الحالات، هنا تظهر أهمية الفحص المتزامن للأجسام المضادة في تشخيص ومعالجة المرض.

الكلمات المفتاحية: داء بيبير مير، فقر الدم، الاجسام المصلية المضادة للخلايا الجدارية، العامل الداخلي، فيتامين ب 12

Bibliographie

1. « Maladies auto-immunes », dossier réalisé en collaboration avec Olivier Boyer et Sophie Candon, unité 1234 Inserm/ Université de Rouen Normandie, Physiopathologie, autoimmunité, maladies neuromusculaires et thérapies, CHU de Rouen Normandie. . www.inserm.fr. [En ligne]
2. « Système immunitaire », publié le 09/10/2013, modifié le 16/11/2017. . Site :www.aquaportail.com. [En ligne] 2013.
3. *IDDM and celiac disease*. Chowdury MM, Burden AC, Burden ML et al. 1994, Diabetes care, Vol. 16, p. 160.
4. « *Celiac disease and diabetes mellitus in the same patient*». MW, Payne et ., Gt Ormond Str J. 1994, Vol. 8, p. 118.
5. *lupus antilles-guyane 127, chemin la haut quartier long pré 97 232 le Lamentin. l'autoimmunité*. [En ligne]
6. Marion MATHIEU, Frédérique FORQUET, Dominique BLANC, Annick GUIMEZANES, Jean THIMONIER, Amina MOKRANE. *maladies auto-immunes [clés de compréhension]* . Inserm . [En ligne]
7. *Maladie de biermer : de la physiopathologie à la clinique* . Abrar Ahmad, Zulfiqar., Khalid, Serraj., Jean-loup., Penna-forte., Emmanuel, Andrés. 1, 2012, mt, Vol. 18 ., pp. 21-9.
8. *Diagnosis and classification of pernicious anemia, Autoimmun Reviews*. Bizzaro, N., Antico, A. 2014, Elsevier, p. 4. AUTREV-01527; .
9. *Maladie de Biermer : aspects diagnostiques et évolutifs au Burkina Faso. Médecine et Santé Tropicales* . Koulidiati J, Sawadogo S, et al. 2015, Vol. 25, pp. 428-31.
10. *Manifestation neuropsychiatriques inaugurant une maladie de biermer* . S.Mrabet, F. Ellouze , S .Ellina ,MF Mrod . 2015, l'Encéphale, p. 554. 41 , 550-555 ..
11. *La maladie de Biermer: à propos de 49cas* . A, Hamzaouia., R, Lahmandib., W, Chebbic., R, Kliib., O, Harzallahb., S, Mahjoubb. 2011, la revue de la médecine interne.
12. *Optimal management of pernicious anemia*. Emmanuel, Andres., Khalid ,Serraj. s.l. : Dove Medical Press, 7 septembre 2012, Journal of Blood Medicine, Vol. 3, pp. 97–103.
13. *Manifestation neuropsychiatriques inaugurant une maladie de biermer*. S, Mrabet., F, Ellouze ., S ,Ellina .,MF, Mrod . 41, s.l. : l'Encéphale , 2015, pp. 550-555.

14. *The autoimmune diseases* ., Toh, BH. 2020, Elsevie., Vol. chapter 44.
15. Mimoun., Khalid. *Effets de la carence en vitamine B12 au niveau cérébral chez le modèle murin invalidé pour le gène CD320 : approche comportementale et mécanismes moléculaires de l'apprentissage hippocampo-dépendant. Médecine humaine et pathologie.* lorraine : s.n., 2017. p. 11, thèse.
16. *Vitamin B12 and Pernicious Anemia — The Dawn of Molecular Medicin. clinical implications of basic research.* H, Franklin Bunn. February20,2014;, N Engl J Med, Vol. 370, pp. 773-776.
17. Zittoun, Jacqueline. *Maladie de Biermer. La Revue du Praticien.* 15 septembre 2001, Vol. 51, 14, pp. 1542-1546.
18. Cattan., D. *Anemies d'origine digestive.* EMC.
19. *Manifestations neuropsychiatriques inaugurant une maladie de Biermer.* Encephal. S. Mrabet, F. Ellouze, S. Ellini, M.F. Mrad. 2015, pp. 1-6.
20. *Hématologie. Société française d'hématologie, Issy- 1. Les-Moulineaux, Elsevier Masson SAS.* M., Binet C. Zandecki. 2011, pp. 120-5.
21. *Maladie de Biermer : aspects diagnostiques et évolutifs au Burkina Faso. Med Sante Trop 2014 ; xx : 1-4.* Kouliadiati J, Sawadogo S, Sagna Y, Somda KS, Tieno H, Kafando E, Drabo YJ. 2014, pp. 1-4.
22. *Signes et symptômes de la carence en vitamine B12: revue critique de la littérature.* K, Serraj., M, Mecili., E Andrès. 1, 2010, Mt, Vol. 16, pp. 13-20.
23. *LA MALADIE DE BIERMER: UNE ENTITÉ RARE EN PÉDIATRIE. Revue marocaine de santé publique .* R Amrani, A Es-seddiki, S Messaoudi, N Tazi. 1, 2014, Vol. 1, pp. 35-7.
24. *Autoimmune Gastritis in Type 1 Diabetes: A Clinically Oriented Review. J Clin Endocrinol Metab.* De Block CEM, De Leeuw IH, Van Gaal LF. 2, 1 février 2008, Vol. 93, pp. 363-71.
25. Meryem, Achouri., D, Ghafir. *la maladie de biermer: aspects cliniques,therapeutiques et evolutifs a propos d'une serie de 23 cas.* universite mohammed v faculte de medecine et de pharmacie–rabat. Rabat : s.n., 2009. p. 5, these.
26. *High ith Prevalence of Autoimmune Gastritis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis.* Miwa Kawanaka, Tomohiro Tanikawa , Tomoari Kamada , Katusinori Ishii , Noriyo Urata , Jun Nakamura , Ken Nishino , Mitsuhiko Suehiro , Takako Sasai , Noriaki Manabe , Yasumasa Monobe , Hirofumi Kawamoto and Ken Haruma. 2019, Vol. 58, pp. 2907-2913.
27. Pierre Kamina, André Gouazé,Maloine. *Anatomie clinique .* [éd.] Maloine. 3éme édition. s.l. : Maloine., 2014. p. 235.

28. *imagerie postopératoire de l'estomac (hors chirurgie bariatrique)*. Savoye, C., Hassine, M. 2016, emc -radiologie et imagerie médicale - abdominale - digestive., p. 2.
29. *physiologie de la sécrétion gastrique* . A, Bado., I, Sabhani. 2011., EMC, p. 2. 9-000-c10.
30. *physiologie des systèmes , les principes et fonctions , spécificité histologiques de l'estomac*. *unisciel.fr*. [En ligne]
31. *Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human diseases*. Aarhus University Hospital. Denmark. Rikke Nielsen, Erik Ilso Christensen and Henrik Birn. 2016, Kidney international , Vol. 89, pp. 58-67.
32. Btissame, ES-Sabbahi. *Anémie de Biermer*. Universite Sidi Mohamed ben abdallah., Fes : s.n., 2017. p. 11, Thèse de doctorat. 156/17.
33. *Gastrite et vitamine B12*. Gadiot, guillaume. 2017, l'association française de formation continue en Gastroentérologie et colopathologie, *fmcgastro.org.*, p. 93.
34. Gerion., Nadine. *Profil épidémiologique de la maladie de Biermer en Guadeloupe: étude observationnelle au CHU de Pointe-à-Pitre de 2009 à 2014*. Médecine humaine et pathologie. Université Des Antilles et de la Guyane. 2015. p. 28, thèse. 01287043.
35. *Vitamine B12 deficiency. A 21st century perspective*. Shipton, MJ., Thachil, J. 2, 2015, Clinical Medicine, Vol. 15, p. 145.
36. *La maladie de biermer une entité rare en pediatrie* . Rim, Amrani., Anass, Es-seddiki., Sahar, Messaoudi ., Nassira, Tazi. 1, 2014, Revue marocaine de sante publique., Vol. 1, p. 36.
37. *role physiologique de la vitamine B12*. *www.vitamine-b12.net*. [En ligne]
38. *Mechanisms of Disease. Review Article: PERNICIOUS ANEMIA*. FRANKLIN H. EPSTEIN, M.D, BAN-HOCK TOH, M.B, B.S, D. SC, IAN R. VAN DRIEL, PH.D, AND PAUL A. GLEESON, PH.D. 20, . From the Department of Pathology and Immunology, Monash University Medical School, Prah : s.n., 1997, the new england journal of medicine, Vol. 337, p. 1441.
39. *Gastrites chroniques et Helicobacter pylori*., Courillon-Mallet, A. - no 3 -, juin 2000., Hépatogastroentérologie, Vol. vol. III .
40. *Molecular Mimicry between Helicobacter pylori Antigens and H⁺,K⁺-Adenosine Triphosphatase in Human Gastric Autoimmunity*. Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, et al. 20 oct 2003; , J Exp Med. . 198(8):1147-56..
41. *Gastric autoimmunity: the role of Helicobacter pylori and molecular mimicry*. D'Elios MM, Appelmelk BJ, Amedei A, Bergman MP, Prete GD. 1 juill 2004 ; , Trends Mol Med. . 10(7):316-23..

42. *Les classifications des gastrites : mise au point.* D, Chatelaina., C ,Attencourta., J, Flejoub. N°458., 2014, Revue francophone des laboratoires, pp. 31-40.
43. *H⁺,K⁺-ATPase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis.* D'elios, MM., Bergman, MP., Azzurri, A., Amedei, A., Benagiano, M., De Pont ,JJ. févr 2001, Gastroenterology. 120(2):377-86.
44. *Mise en evidence des anticorps anti-cellules pariétales et anti-facteur intrinsèque.* Humbel, RL., Olsson, NO. No 7 , 2005, GEAI L'Info, pp. 1-3.
45. *Carence en vitamine B12 (1re partie) : mise au point.* A, Loup-Leuciuc., P, Loup., T, Lombardi., et al. 2011, Med Buccale Chir Buccale, p. 214. 17:211-24.
46. *Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view.* World J Gastroenterol. E, Lahner. 41, 2009, Vol. 15.
47. *Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature.* Rev Med Interne. Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloisel F, Aandrès E. 2007, Vol. 28, pp. 225-31.
48. *Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas.* La revue de médecine interne. Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Ammouri H, Zahlane M, Adnaoui M, et al. 2006, Vol. 27, pp. 442-447.
49. *Sclérose combinée de la moelle diagnostiquée au cours d'une grossesse: propos d'un cas.* International Journal of Innovation and Applied Studies ISSN. J Drissi, F Kassidi, J Kouach, et al. 4, 2015, Vol. 12, pp. 899-902.
50. *Anémies macrocytaires carentielles de l'adulte et du sujet g .* EMC, 13-001- A-10. Andres E, Serraj K. paris : s.n., 2011, p. 11.
51. *A. Gochard, K. Carence en vitamine B12, ataxie cérébelleuse et troubles Cognitifs.* Revue neurologique . A. Gochard, K. Mondon, B. De Toffol, A. Autret. 2009, Vol. 165, pp. 1 09 5 – 9 8.
52. *Casassus P. Diagnostic des Anémies macrocytaires.* AKOS encyclopédie pratique de médecine. 4- 0015. Paris . P., Casassus. 2013. , p. 4 .
53. *Anémie macrocytaire carentielle.* EMC Hématologie.13.001-A. J., Zittoun. 2002, p. 11.
54. *Variation de l'homocystéinémie au cours des thromboses veineuses : a propos de 1045 cas de thrombose.* 77 congrès de médecine interne, Lyon / La Revue de médecine interne 3. M. Khedher, F. Said , A. Hamzaoui , M. Khanfir , M.H. juin 2017.
55. *Infarctus cérébral récidivant révélant une maladie de Biermer.* Rev Neurol (Paris). . Bougteba A, Basir A, Kissani N. Infarctus cérébral récidivant révélant une maladie de Biermer. Rev Neurol (Paris). déc 2009 et 165(12):1099-102. 12, décembre 2009, Vol. 165, pp. 1099-102.

56. *Thrombose veineuse bilatérale par déficit en Protéine C activée et hyperhomocystéinémie due à une Maladie de Biermer.* Dia K, Diedhiou I , Sall A , Mboup M C , Fall P D. 1, 2018, Vol. 5, pp. 42-45.
57. W. Chebbi, O. Berriche, A. *Thrombose veineuse révélant une maladie de Biermer : a propos d'une observation. La revue de la médecine interne 30S (2009) S385-479.* W. Chebbi, O. Berriche, A. Hamzaoui, R Kili, S. Mahjoub, H. Sfar. 2009, pp. 385-479.
58. *Analyse de quatres observations de thromboses veineuses révélant une maladie de Biermer.* J Mal Vasc . Z. Tazi Mezalek, W. Ammouri , H. Harmouch , M. Maamar, M. Adnaoui. 5, 2014, Vol. 39, p. 351.
59. Madoky, Magatte Diop., Adama, Berth ., Emmanuel, Andrès. , Papa ,Souleymane tour ., Jean Marie, Reimund ., Mamadou, Moustapha Srr ., Mamadou, Mourtalla Ka. L'anémie de biermer et ses présentations déroutantes , mix au point , avec un focus chez les sujet de race noire. *médecine thérapeutique.* 2015, p. 343.
60. *Pernicious anemia: what are the actual diagnosis criteria?* D, Cattan. 2011, world journal of Gastroenterol. 17 :543-4.
61. Norbert, Ifrah., Jean-Yves, cohn. *Hématologie* . Parais : Elsevier Masson, 2014. p. 80.
62. Système immunitaire , publié le 09/10/2013, modifié le 16/11/2017. . Site : www.aquaportail.com. [En ligne]
63. AC anti-Estomac. www.Biomnis.com. [En ligne] 2013.
64. Humbel, R l. *anticorps et autoanticorps dans les maladies du tube digestif.* Alzette : s.n., 2010. p. 2, feuille biologique.
65. William, L, Neumann., Elizabeth ,Coss., Massimo ,Rugge., Robert, M, Genta. Autoimmune atrophic gastritis pathogenesis, pathology and management. *Rev. Gastroenterol. Hepatol.* p. 10.
66. Sara, Massironia., Alessandra, Zillia ., Alessandra, Elvevib ., Pietro Invernizzib . The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmunity Reviews.* 2019, p. 215.
67. *Le syndrome thyro-gastrique auto-immun: actualités cliniques et thérapeutiques.* Hernan Valdes-Socin, Selim Sid, Laurence Lutteri3, Marc Polus, Edouard Louis, Yves Beguin. 4, 2016, MÉTABOLISME, Vol. 21, p. 41.
68. *Autoimmune Gastritis in Type 1 Diabetes: A Clinically Oriented Review.* Christophe, E., M, De Block., Ivo H, De Leeuw., Luc F, Van Gaa. 2, February 2008, J Clin Endocrinol Metab, Vol. 93, p. 364.
69. *Lorsque la maladie de Biermer s'invite chez les polyendocrinopathies auto-immunes.* H, El Imadi., Z ,Tazi Mezalek ., H, Alaoui ., H, Harmouche ., M, Aouni ., M, Adnaoui ., A ,Maaouni. 2009, La Revue de médecine interne, p. 386.

70. *Maladie de Biermer chez adolescente diabétique*. M, Carneiro., C, Dumont. 2009, science direct archives de pédiatrie, p. 358.
71. *Association pernicious anemia and autoimmune polyendocrinopathy : a retrospective study*. Zulfiqar, AA., Andres, E. 2017, jornal of medicine and life, Vol. 10, p. 252.
72. *Maladie de Biermer et anémie hémolytique auto-immune*. Hatim, Nafil., Illias ,Tazi., Lahoucine, Mahmal. 4, 2012, Ann Biocim, Vol. 70, p. 480.
73. *Advances in Medical Sciences, Anti-parietal cell antibodies-diagnostic significance*. Rusak, E., et al. Bialystok : s.n., 2015, behalf of Medical University .
74. Asma, Aissi., Ratiba, Hamouche., N, Nouar. *lésions pré-néoplasiques gastriques liées à des atrophies fundiques et atteinte auto-immune (anémie de Biermer)*. Université Saad Dahleb BLIDA. BLIDA : s.n., 2019. p. 15, thèse.
75. *Malabsorption des cobalamines alimentaires et carence en vitamine B12 chez l'adulte et chez le sujet âgé : quel est le problem*. Andrès, E. 2016, Rev méd interne.
76. *Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. Expert Opinion Pharmacotherapy*. Andrès E, Fothergill H, Mecili M. 2010, Vol. 11, pp. 249-56.
77. . *Mise au point sur la vitamine B12 administrée par voie orale. Annales d'endocrinologie* . E. Andrés, K.Serraj, M. Mecili, et al. 2009, Vol. 70, pp. 455-61.
78. *Surveillance endoscopique de l'estomac au cours de la maladie de Biermer. Rev méd Interne 2013 ; 03 : 259*. Y. Imberta, J.-C. Grassetta, E. Duponta, et al. 2013, Vol. 3, p. 259.
79. *Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. Aliment Pharmacol Ther*. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. 2013, Vol. 37, pp. 375-82.
80. *Tumeurs endocrines fundiques sur gastrite atrophique : intérêt de l'antrectomie. Gastroenterol clin biol* . P. Guillem, et al. 2002, Vol. 26, pp. 782-85.
81. *La prise en charge des tumeurs neuroendocrines du fundus gastrique*. . Cadiot., Guillaume. 2012, pp. 43-48.
82. *Caractéristiques cliniques, hématologiques et biologiques de 158 patients suivis pour une maladie de Biermer*. AA, Zulfiqar., J L, Pennaforte., E, Andres . 2014, La Revue de médecine interne, pp. A31–A85.
83. *Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations. La revue de médecine interne*. N.H. Loukili, E. Noel, G. Blaison, et al. 2004, Vol. 25, pp. 556-61.
84. *La maladie de Biermer : caractéristiques des patients suivis dans une unité d'hématologiques de 66 d'hématologie clinique au Senegal. Med Sante Trop* . Seynabou F, Fatou Samba Diago N, Oulimata Diop D, Abibatou Fall S, Nafissatou D. 2016, Vol. 26, pp. 402-407.

85. *la maladie de biermer : étude rétrospective à propos de 59 cas à l'hôpital principal de dakar, sénégal* . Diallo, Fall A N , Fall C A , Nour M A M, Mbaye M, Ndiaye , Fall B , Fall K B , Fall F , Mbaye P S, Gning S B. sénégal : s.n., 2019, revue africaine de médecine interne, p. 1.
86. *LA MALADIE DE BIERMER, A PROPOS DE 13 CAS COLLIGES DU 1ER JANVIER 2003 AU 31 DECEMBRE 2014 AU CHU CAMPUS DE LOME*. Padaro, E., Kuéviakoé, IMD ., Layibo ., Agbétiafa ,K., Kolou, M., Sébgéna ,AY. 2017, MALI MEDICAL, p. Lome.
87. *Anémie de biermer et endocrinopathies*. M Kechida, R Mesfar , H Sayadi , R Melki , I Chaabene , S Daada , S Hammami , R Klii , I Khochtali. SFE Nancy : s.n., 2018, Annales d'Endocrinologie, Vol. 79, pp. 291–302.
88. *high-risk gastric pathology and prevalent autoimmune diseases in patients with pernicious anemia*. Jing, W Hughes., Brian ,D Muegge., Garry ,S Tobin., Marina, Litvin., Lulu, Sun., Jose, B Saenz., C Prakas,Gyawali. Janet B, McGill. 11, 2017, endocrine practice, Vol. 23, p. 1.
89. *Maladie de Biermer chez une adolescente de 15 ans révélée par une anémie hémolytique aiguë et massive et une ascite*. K, Serraj., B, Housni ., H ,Fothergill ., M, Mecili ., E Andrés. 2013, JCC Open ., pp. 1-3.
90. *La mélanodermie acquise : Devrait-on la considérer comme une particularité de l'anémie de Biermer chez l'africain de race noire ? (A propos d'une analyse portant sur une série de 41 cas)*. A, Berthe., M, Diop., P, Diousse., P, Toure., F, Faye., B, Diop., M, Ka M. 2017, Revue Africaine de médecine interne, pp. 34-39.
91. *La maladie de Biermer en milieu de médecine interne : une série de 31 cas*. F, Maazouna., F, Frikhaa., M, Snoussi ., N, Saidi ., H, Hriz ., S, Marzouka., M, Frigui., Y, Aydi ., M, Soussi ., N, Kaddour ., H, Masmoudi ., Z, Bahloul . paris : s.n., 2011, La revue de médecine interne, pp. 313-434.
92. *Anémie de Biermer et maladies auto-immunes : à propos de 35 cas. 76e congrès SNFMI, Paris, 6 au 8 décembre 2017 / La Revue de médecine inte*. E. Nour, S. S.jardak , A. Sabbek , A. Ben Slama , H. Jaziri , A. Hammami , B. Ahlem, M. Ksiaa , J. Ali. 2017, 76e congrès SNFMI, Paris / La Revue de médecine interne, p. A155.
93. *Fréquences des maladies auto-immunes chez 188 patients atteints de la maladie de Biermer*. . A.A. Zulfiqar, M. Drame , J.-L. Pennaforte , E. Andres. 2012, 66 Congrès de la Société nationale française de médecine interne /La Revue de medecine interne, pp. 33S:A90–A198.
94. *Association maladie de Biermer et anémie hémolytique auto-immune : à propos de deux cas*. Z. Tazi Mezalek, J. Rafali, S. Hamaz, H. Harmouche, M.Aouni, M. Adnaoui. 2019 Elsevier, La revue de medecine interne, pp. S77-S151. S110.

95. *A Multicenter Retrospective Analysis of the Clinical Features of Pernicious Anemia in a Korean Population.* Ik-Chan Song, Hyo Jin Lee, Han-Jo Kim, Sang-Byung Bae, Kyu-Taek Lee, Young-Jun Yang, Suk-Young Park, Do-Yeun Cho, Nae Yu Kim, In-Sung Cho, and Deog-Yeon Jo. 2013, J Korean Med Sci, Vol. 28, pp. 200-204.
96. *Limited value of testing for intrinsic factor antibodies with negative gastric parietal cell antibodies in pernicious anaemia.* S, Khan., C, Del-Duca., E, Fenton., S, Holding., J, Hirst., P, C, Dore., W, A, C Sewell. 2009, J Clin Pathol, p. 439.
97. *In Japanese patients with type A gastritis with pernicious anemia the condition is very poorly associated with Helicobacter pylori infection.* Saito, M., Morioka, M., Wakasa, K., Izumiyama, K., Mori, A., Irie, T., et al. 2, 3 oct 2012, J Infect Chemother, Vol. 19, p. 208.
98. *Parietal cell antibody identified by ELISA is superior to immunofluorescence, rises with age and is associated with intrinsic factor antibody. Autoimmunity.* Ban-Hock, Toh., T, Kyaw., Roberta, Taylor., Wendy, Pollock., Wolfgang, Schlumberger. 2012, informa healthcare, p. 527.
99. *Autoantibodies against intrinsic factor (IF) measured with an ELISA using recombinant human IF as both catching and detecting reagent.* . Nexo, E., Nooroya, B ., Hvas, AM., Christensen, AL., Watyers, H. 2005, Clin Chem Lab Med, Vol. 43, p. 351.
100. *Evaluation of an ELISA for detection of antiparietal cell antibody.* Sugiu, K., et al. 2006, Hepatogastroenterology, pp. 11-4.

