



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
scientifique



Université de BLIDA1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie et Physiologie Cellulaire

Laboratoire d'anatomopathologie CHU Beni Messous

MEMOIRE DE MASTER EN BIOLOGIE

Option : Biologie Cellulaire et Moléculaire

Chef d'option : Dr SAADI L

Sous le sujet de recherche :

**Lésions pré-néoplasiques gastriques liées à des atrophies fundiques et
atteinte auto-immune (anémie de Biermer)**

Présenté par :

Melle AISSI ASMA

Melle HAMOUCHE RATIBA

Soutenu le : 14/07/2019 Devant le jury composé de :

Mme Rahim.I	Maitre conférence B	Université Blida 1	Présidente
Mme Benazouz.F	Maitre conférence B	Université Blida 1	Examinatrice
Mme Nouar.N	Maitre conférence B	CHU Beni Messous	Promotrice
Mme. Kanane.A	Maitre-Assistant A	Université Blida 1	Co-promotrice
Mme. Slimani.A	Pr. Chef service	CHU Beni Messous	Co-promotrice
Mme Saadi.L	Maitre Conférence A	Université Blida 1	Chef option

2018/2019

Remerciements :

Au terme de ce mémoire, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près et de loin à son élaboration.

Nous adressons nos sincères remerciements à notre promotrice : **Mme NOUAR.N.** Maître de Conférences B (CHU Beni Messous) pour nous avoir encadré, orienté, aidé et conseillé tout au long de notre travail ainsi pour sa disponibilité et sa patience afin de réaliser ce travail.

Nous désirons aussi remercier **Pr. SLIMANI.S** chef service d'anatomopathologie (CHU Beni Messous) d'avoir ouvert les portes du laboratoire anapath

Nous remercions sincèrement notre Co-promoteur : **Mme KANANE.A.** Maître Assistant A (USDB), pour son aide et ces conseils.

Nos vifs remerciements sont adressés aux membres du jury **Mme. RAHIM.I.** Maître Conférences B (USDB) présidente et **Mm BENAZOUZ.F.** Maître Assistante A (USDB) examinatrice, pour leurs efforts afin de lire et examiner ce travail.

Nous voudrions exprimer notre reconnaissance envers nos amis et nos collègues qui nous ont apportés leur soutien moral et intellectuel tout au long de cette étude.

Dédicace

Je dédie ce travail

A mes très chers parents

A mes sœurs et mes frères

A toute ma famille et mes chers amis

ASMA

Je dédie ce travail

A mon très 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.

Merci papa.

A ma tendre mère. Je ne trouverai jamais de mots pour t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et surtout pour ta présence dans mes moments les plus difficiles, et si j'en suis arrivée là ce n'est que grâce à toi ma maman adorée. Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire une reconnaissance infinie envers une mère aussi merveilleuse dont j'ai la fierté d'être la fille. Puisse ce jour être la récompense de tous les efforts et l'exaucement de tes prières tant formulées. Je t'aime très fort.

A mon fiancé pour son soutien moral et son encouragement, merci d'être toujours présent à mes côtés.

A mes sœurs et mes chers frères.

A ma famille. Cette humble dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma profonde estime. Que dieu vous protège.

A mes amis(es) et mes collègues (différents(es) l'un(e) de l'autre).

RATIBA

Sommaire :

Introduction	1
Chapitre I : Rappel bibliographique	
1. Anatomie.....	3
1.1. Structure de l'estomac.....	3
1.2. Histologie.....	4
1.3. Vascularisation.....	5
1.4. Physiologie.....	5
2. Les gastrites.....	6
2.1. Classification des gastrites.....	6
2.2. Formes principales des gastrites.....	7
2.3. Facteurs de risque.....	7
2.4. Atrophie gastrique.....	7
2.5. Gastrite atrophique auto-immune.....	8
3. Maladie de Biermer.....	8
3.1. Définition et historique.....	8
3.2. Epidémiologie.....	10
3.3. Association avec autres maladies auto-immunes.....	10
4. Symptomatologie.....	10
5. Etude Clinique.....	11
6. Traitement.....	14
7. Physiopathologie de la gastrite auto-immune.....	14
7.1. Réponse immunitaire.....	14
7.2. Physiopathologie des gastrites chroniques atrophiques.....	16
7.3. Association avec <i>Helicobacter pylori</i>	17
8. Aspect histologique.....	17
9. Complication néoplasique.....	20
10. Classification Sydney et OLGA	21

Chapitre II : Matériels et méthodes

1. Matériel.....	23
1.1. Echantillonnage.....	23
1.1.1.Critères d'inclusion.....	23
1.1.2.Critères d'exclusion.....	24
1.1.3.Recueil des données.....	24
1.1.4.source de prélèvement.....	24
1.2. Matériel biologique.....	24
1.3.Matériel non-biologique.....	24
2. Méthodes.....	25
2.1.Technique anatomie pathologie.....	25
2.2.Mise en évidence de l'hyperplasie des ECL par l'immunohistochimie...26	
2.3.Mise en évidence des Ac anti-cellules pariétales par la technique LKS...28	

Chapitre III : Résultats et discussions

1. Résultats.....	30
1.1. Caractéristiques générale de la population.....	30
1.1.1. Age.....	30
1.1.2. Répartition selon le sexe.....	31
1.1.3.Répartition des patients selon les lésions obtenues	32
1.1.4. Répartition des patients selon grade atrophique.....	32
1.2. .Profile histopathologique.....	33
1.3. Profile immunologique.....	38
2. Discussions.....	39
Conclusions.....	43
Références bibliographiques.....	45
Annexes.....	i

Liste des abréviations :

APCA : Anti Parietal Cell Anti-body (Anticorps Anti-Cellule Pariétales).

AG : Atrophie gastritique.

Ac : Anticorps

Ag: Antigène.

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité.

CPAg : Cellule présentatrice d'antigène.

CPG : Cellule pariétal gastrique.

DAB : 3'Diaminobensidine.

ECL : Enterochromaffine Cell like.

FI : Facteur intrinsèque.

GAAI : Gastrite Atrophique Auto-immune.

HE : Hématoxyline éosine.

H.pylori: Helicobacter pylori.

IAFA: Intrinsic Anti-Factor Antibody (Anticorps Anti Facteur Intrinsèque).

IHC: Immunohistochimie.

IFN: Interféron.

LKS: Liver Kidney Stomach.

MB : Maladie de Biermer.

MI : Métaplasie intestinal.

OLGA : Operative Link on Gastritis Assesment.

PAS: Periodic Acid Schiff.

PG: pepsinogene.

TNF: Tumour Necrosis factor.

TCR: T cell Receptor.

LTC: Lymphocyte T cytotoxique.

Th: T helper.

Vit B12: Vitamine B12 (cobalamine).

Glossaries:

- **Atrophie glandulaire** : Destruction et perte des glandes gastriques suite à une inflammation chronique au niveau de la muqueuse gastrique.
- **Cellules pariétales** : De grosses cellules pyramidales avec un noyau central et un cytoplasme éosinophile pâle qui apparaît souvent vacuolaire. Elles sont responsables de la sécrétion de HCl via la pompe à proton H^+/K^+ ATPase.
- **Cellules neuroendocrinienne ECL** : Situées au niveau de la muqueuse fundique, responsables de la sécrétion de l'histamine suite à une stimulation par l'hormone gastrine.
- **Chromogranine A** : Protéine localisée exclusivement dans les granules de sécrétion des cellules endocrines, neuroendocrines et des neurones, elle est considérée comme un marqueur des tumeurs neuroendocriniennes.
- **Fundus** : Parties supérieure de l'estomac. Poche en forme de J, situé entre l'œsophage et l'intestin grêle. Il contient des unités glandulaires responsables de la sécrétion de l'acide chlorhydrique, pepsinogène...etc.
- **Facteur intrinsèque** : Une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales qui permet l'absorption de la vitamine B12 par notre organisme.
- **Lamina propria** : Le stroma de la muqueuse qui entoure les glandes gastriques. A l'état normal, elle contient les vaisseaux sanguins, les fibroblastes et un faible nombre de cellules inflammatoires.
- **Lames silanisées** : Lames spéciales utilisées en immunohistochimie traitées en silane qui empêche le découlement des tissus étalés sur les lames.
- **Métaplasie** : Changement cellulaire d'un type à un autre, cela est observé au cours d'une inflammation chronique et/ou chirurgie.
- **Synaptophysine** : Glycoprotéine utilisée dans l'immunomarquage, elle est exprimée par les tumeurs neuroendocriniennes.

Liste des figures

Figure 1 : Structure de l'estomac.....	3
Figure 2 : Structure histologique de la paroi gastrique.....	5
Figure 3 : Voies majeures de l'atrophie gastrique.....	8
Figure 4 : Image endoscopique d'une atrophie auto-immune.....	16
Figure 5 : Réponse immunitaire des gastrites atrophiques auto-immunes.....	20
Figure 6 : Activation des lymphocytes B et production des auto-anticorps.....	21
Figure 7 : Echelle de visualisation des lésions élémentaires graduables de la classification de Sydney révisée	29
Figure 8 : Principe de la technique LKS.....	38
Figure 9 : Répartition des patients atteints des atrophies gastriques.....	40
Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe.....	41
Figure 11 : Représentation graphique des différents grades atrophiques.....	41
Figure 12 : Répartition graphique des patients selon les lésions obtenus.....	42
Figure 13 : Vue générale d'une atrophie fundique.....	43
Figure 14 : Atrophie modéré.....	43
Figure 15: Atrophie sévère.....	44
Figure 16 : Hyperplasie des cryptes.....	44
Figure 17 : Métaplasie pseudo-pylorique(antrale).....	45
Figure 18 : Métaplasie intestinale avec présence de cellule de goblets.....	45
Figure 19 : Hyperplasie des ECL (Chromogranine A).....	46
Figure 20: Hyperplasie des ECL (Synaptophysine)	47
Figure 23 : lecture des lames LKS par l'immunofluorescence indirecte.....	49

Liste des tableaux

Tableau I : système OLGA	29
Tableau II : données techniques du test LKS	37

Tableaux annexes

Tableau I : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	i
Tableau II : Répartition graphique des patients selon les lésions obtenus.....	ii
Tableau II : Les scores de la MI selon OLGIM	v
Tableaux IV : Etude immunohistochimie.....	vi

Résumé

La gastrite auto-immune est une maladie inflammatoire chronique à prédominance fundique de l'estomac, elle se caractérise par la présence de deux types d'auto-anticorps : anticorps anti cellules pariétales et anticorps anti facteur intrinsèque. Cette réaction auto-immune aboutit à une hypochlorhydrie ainsi qu'une déficience en vitamine B12 (l'anémie Biermer).

La diminution des glandes gastriques et le remplacement de l'épithélium glandulaire natif par un épithélium métaplasique, sont reconnus sous le nom de l'atrophie et la métaplasie intestinale respectivement, constituant les premières étapes de la cascade tumorigénèse gastrique qui peuvent progresser vers des adénocarcinomes et des carcinoïdes neuroendocrines.

Nous avons réalisé une étude rétro-prospective et descriptive, dont le but est de rechercher et révéler les différentes lésions pré-néoplasiques liées à la gastrite auto-immune dont l'atrophie, la métaplasie intestinale et l'hyperplasie des ECL. Les lésions ont été obtenues à partir des coupes colorées à l'hématoxyline éosine des biopsies fundiques archivées au laboratoire d'anatomopathologie de CHU Beni Messous.

Nos résultats indiquent que cette maladie touche le plus souvent les patientes âgées entre 40-80 ans. Il ressort de ces résultats que la moyenne d'âge touchée par la gastrite atrophique auto-immune est de 60 ans avec une prédominance féminine. Les lésions histologiques sont majoritairement des atrophies gastriques modérées, accompagnées d'une métaplasie intestinale incomplète avec présence des hyperplasies des cellules neuroendocrines.

Mots clés : Fundus ; cellules pariétales ; facteur intrinsèque ; anémie de Biermer ; hyperplasie des ECL.

Summary

Autoimmune gastritis is a chronic inflammatory gastric disease with fundus predominance, it is characterized by the presence of two types of auto-antibody: Anti parietal cells antibody and anti-intrinsic factor antibody. This autoimmune reaction leads to hypochlorhydria and vitamin B12 deficiency (Biermer anemia).

The rarefaction of gastric glands and the replacement of glandular epithelium with metaplastic epithelium are recognized as atrophy and intestinal metaplasia respectively constituent the first steps of gastric tumoregenese cascade that can progress into adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoid.

We performed a retro-prospective and descriptive study, the purpose of which is to search and revealed the different pre-neoplastic lesions related to autoimmune gastritis whose atrophy, intestinal metaplasia and ECL Hyperplasia. These lesions were evaluated from hematoxylin-eosin stained sections archived at the pathology laboratory.

Our results indicate that the pathology is more frequent in patients aged 40-80 years. These results show that the average age affected by autoimmune atrophic gastritis is 60 years old, with a female predominance. The histological lesions are mainly moderate gastric atrophies accompanied by an incomplete intestinal metaplasia with the presence of neuroendocrine cell hyperplasia.

Key words: Fundus; parietal cells; intrinsic factor; Biermer anemia; ECL hyperplasia.

ملخص

التهاب المعدة المناعي الذاتي هو مرض التهابي مزمن يقتصر على مستوى قاع المعدة، ويتميز ب: تسلل الخلايا للمفاوية في الغشاء المخاطي للمعدة، فقدان محدد الخلايا الجدارية وتطوير نوعين من الأجسام المضادة الذاتية: الأجسام المضادة الذاتية للخلية الجدارية المستهدفة لمضخة البروتين H^+/K ATPase pompe و الاجسام المضادة الذاتية للعامل الداخلي (facteur intrinsèque).

هذا التفاعل المناعي الذاتي يؤدي إلى نقصان إفراز حمض الهيدروكلوريك وكذلك نقص في فيتامين ب 12 ((Biermer anemia))

يتم التعرف على ندرة الغدد المعدية واستبدال الظاهرة الغدية الأصلية بالخلايا الطورية، بعد تفاعل المناعة الذاتية الموجه ضد الخلايا الجدارية للغدد القاعدية باسم الضمور والحوّل المعوي على التوالي، مما يشكل الخطوات الأولى من سلسلة الأورام السرطانية في المعدة، التي تتقدم في المراحل المتأخرة إلى سرطان الغدد الصم العصبية والسرطانية. يمكن أن يكون تشخيص التهاب المعدة الضموري المناعي الذاتي أمرًا صعبًا ويتطلب في بعض الأحيان مزيجًا من ثلاثة معايير متمثلة في: المعايير السريرية المصلية والنسجية.

ومنه أجرينا دراسة وصفية تحليلية، الهدف منها هو إيجاد وكشف آفات ما قبل الأورام المختلفة المتعلقة بالتهاب المعدة المناعي الذاتي بما في ذلك الضمور، الحوّل المعوي وتضخم خلايا الغدد الصم العصبية. تم الحصول على هذه الآفات من الأجزاء الملونة ب (HE) من الخزعات القاعدية التي تم الحفاظ عليها في أرشيف مختبر التشريح الباطني للمستشفى الجامعي بني مسوس. حيث أجرينا دراسة وصفية تحليلية، الهدف منها هو إيجاد وكشف آفات ما قبل الأورام المختلفة المتعلقة بالتهاب المعدة المناعي الذاتي.

تشير نتائجنا إلى أن هذا المرض يمس الأفراد الذين تتراوح أعمارهم بين 40-80 سنة. في الواقع، تظهر هذه النتائج أن متوسط العمر المتأثر بالتهاب المعدة الضموري المناعي هو 60 عامًا، مع غلبة الإناث. الآفات النسجية هي ضمور معدي معتدل بشكل رئيسي مصحوب بقلع معوي غير كامل مع وجود تضخم خلايا الغدد الصم العصبية. آفات خلل التنسج وسرطان غدي غائبة مما يشير إلى سرعة التشخيص التي كانت في صالح المرضى.

الكلمات المفتاحية: الخلايا الجدارية؛ فقر الدم الخبيث؛ قاع المعدة؛ خلية الغدد الصم العصبية

L'atrophie gastrique est définie par une destruction ou disparition des glandes gastriques natives au niveau de la muqueuse gastrique et leur remplacement par une fibrose ou un épithélium métaplasiques (**Rugge *et al.*, 2002**). La gastrite atrophique touche le plus souvent l'antrum et le corps de l'estomac, mais les vraies conséquences fonctionnelles et cliniques sont acquises lorsque ce dernier est affecté.

La diminution et l'épuisement progressif des structures glandulaires natives gastriques peut engendrer des lésions pré-néoplasiques qui se traduisent par une métaplasie intestinale, hyperplasie des cellules neuroendocrines et parfois une dysplasie contribuant à long terme à des carcinoïdes ou des adénocarcinomes gastriques. Cette cascade d'événements est définie par « l'hypothèse de Correa » (**Correa, 1992**).

Le terme gastrite est réservé aux maladies inflammatoires de la muqueuse gastrique. Elle existe sous différentes formes, aiguë ou chronique. Les gastrites aiguës peuvent être d'origines différentes, toxiques, médicamenteuses, infectieuses ou liées au stress. Alors que les gastrites chroniques témoignent d'un processus inflammatoire persistant dont les étiologies sont également variables, parmi ces étiologies on trouve la maladie de Biermer qui est une gastrite auto-immune avec prédominance fundique, responsable d'une carence en vitamine B12 (cofacteur essentiel à la synthèse de l'ADN). Elle se caractérise par la présence des auto-anticorps dirigés contre les cellules pariétales dont la cible moléculaire est la pompe ATPase H⁺/K⁺ (**Korwin et Frédéric., 2003 ; Toh et al., 2006**), ce qui suggère son origine auto-immune. Cette maladie se traduit biologiquement par une anémie macrocytaire avec carence en cobalamine et qui peuvent aller jusqu'aux troubles neurologiques, sa prévalence est de 0,1 % dans la population générale et 1,9 chez les patients de plus de 60 ans.

Le diagnostic de la gastrite repose sur l'examen anatomopathologique des biopsies gastriques prélevées lors d'une gastroscopie ainsi que des tests immunologiques pour le dosage de la vitamine B12.

Histologiquement, les lésions de la gastrite fundique auto-immune se caractérisent par une inflammation décelable au niveau de la muqueuse gastrique et essentiellement

une atrophie glandulaire s'accompagnant parfois de métaplasie intestinale et d'hyperplasie des cellules neuroendocrines. Toutes ces lésions sont considérées comme des lésions pré-néoplasiques et qui peuvent progresser vers un néoplasme plus précisément vers des adénocarcinomes et des carcinoïdes gastriques.

L'objectif de notre étude est de :

Objectif primaire :

- Relever les aspects histopathologiques témoignant d'une gastrite chronique notamment auto-immune (siège fundique).
- Relever et quantifier les lésions pré-néoplasiques gastriques.

Objectif secondaire :

- Rechercher une corrélation entre l'examen histologique et les tests sérologiques.

1. Anatomie de l'estomac

L'estomac est un organe qui fait partie du système digestif, situé dans la région épigastrique, ombilicale et hypocondriale gauche de la cavité abdominale, caché en partie par le foie et le diaphragme (Waugh *et al.*, 2015).

1.1. Structure

L'estomac est en continuité avec l'œsophage au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage et avec le duodénum au niveau du sphincter pylorique. Il a deux courbures, la petite est courte, siège sur la face postérieure de l'estomac et elle représente la continuité de la paroi postérieure de l'œsophage vers le bas, juste avant le sphincter pylorique, elle s'incurve vers la droite et le haut pour réaliser la forme « J » (Figure1) (Waugh et Grant, 2015).

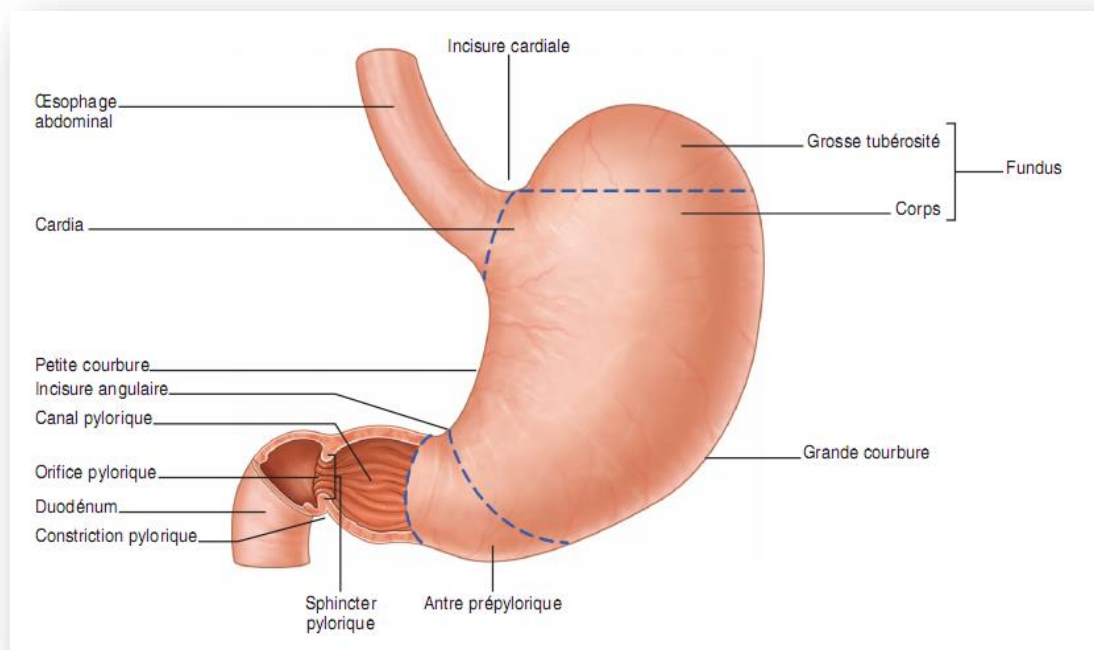


Figure 1 : Structure de l'estomac (Drake *et al.*, 2011)

L'estomac se divise en plusieurs zones : Cardia, fundus, corps, antrum et pylore (Waugh *et al.*, 2015).

1.2. Histologie

La paroi de l'estomac est formée de quatre couches tissulaires (Figure 2) :

- Membrane séreuse ou péritoine.
- Couche musculaire.
- Couche sous-muqueuse.
- Muqueuse (Waugh *et al.*, 2015).

Histologiquement, la muqueuse gastrique est composée d'une surface, cryptes et glandes.

L'épithélium de surface est en continuité avec les cryptes gastriques, il s'agit d'un épithélium à pôle muqueux fermé, beaucoup plus en profondeur et les glandes gastriques communiquent avec le fond des cryptes.

Il existe classiquement trois principaux types de muqueuses gastriques :

- Muqueuse de type cardiaque située au niveau du cardia et les glandes cardiales sont muco-sécrétrices.
- Muqueuse de type pylorique dans l'antrum avec des cryptes profondes
- Muqueuse de type fundique, située dans la grosse tubérosité et le corps de l'estomac. Elle contient des glandes fundiques droites et faites essentiellement de :
 - ✓ Cellules pariétales : Elles sécrètent l'acide chlorhydrique (HCl) et le facteur intrinsèque, ces cellules sont appelées des cellules bordantes ou oxyntiques.
 - ✓ Cellules principales : Elles sécrètent le pepsinogène.
 - ✓ Cellules neuroendocrines (ECL) : Elles sont chargées de la production de l'histamine (Drake *et al.*, 2011).

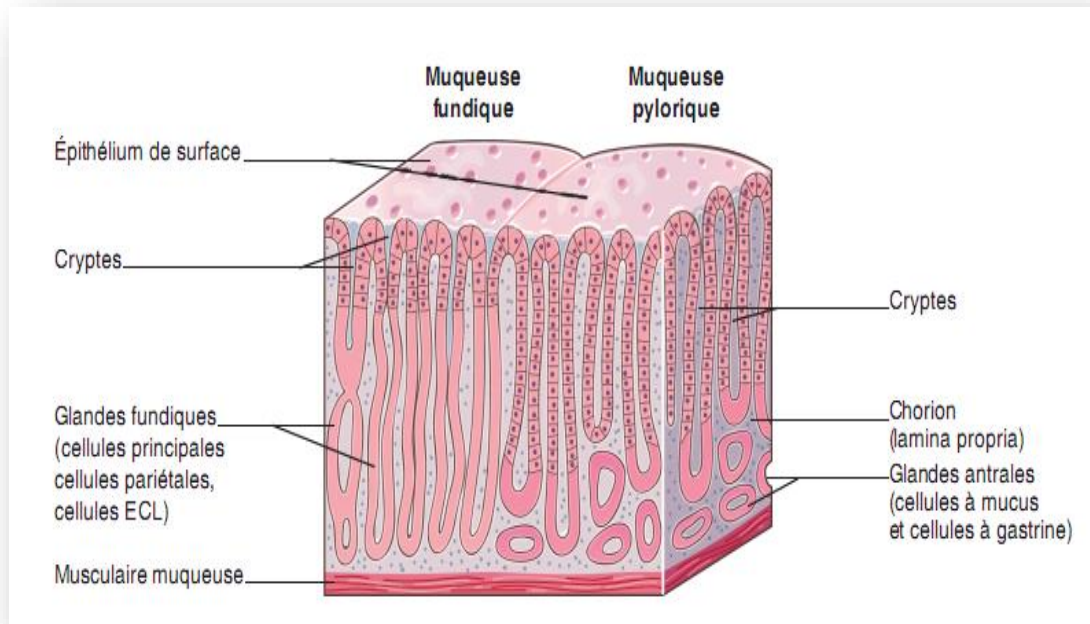


Figure02 : Structure histologique de la paroi gastrique (Wendum, 2013)

1.3. Vascularisation

La vascularisation artérielle de l'estomac est assurée par l'artère gastrique gauche, une branche de l'artère coéliquae, l'artère gastrique droite et les artères gastro-épiploïques. Le drainage veineux se fait par des veines du même nom dans la veine porte (Waugh *et al.*, 2015).

1.4. Physiologie

L'estomac est un organe creux avec une capacité de 1 à 1.5L qui permet de stocker les aliments, d'amorcer leur digestion et de les délivrer progressivement au duodénum.

Il assure différentes fonctions tels que:

- Le stockage des aliments et leurs digestions par les pepsines.
- La limitation de l'absorption d'eau, d'alcool et de certains médicaments liposolubles.
- La défense non spécifique contre les microbes, assumée par l'acide chlorhydrique du suc gastrique. Aussi, des vomissements peuvent être une réponse à l'ingestion d'irritants gastriques.

- L'absorption du fer et de la vitamine B12.
- La sécrétion de l'hormone gastrine (Waugh *et al.*, 2015).

2. Les gastrites

Les gastrites sont définies par les maladies inflammatoires de la muqueuse gastrique et elles peuvent être aiguë (alcool, médicaments, stress...) ou chronique (*H.pylori*, anémie de Biermer).

Morphologiquement, les gastrites se caractérisent par :

- Infiltration lymphocytaire des cellules mononucléaires (lymphoplasmocytes) au niveau de la lamina propria (Correa, 1988 ; Dixon *et al.*, 1996).
- Fibrose de la lamina propria et hyperplasie du muscle lisse.
- Atrophies de la muqueuse gastriques : Rétrécissement ou disparition complète des unités glandulaires remplacées par une lamina propria fibreuse et étendue.
- Hyperplasie des cellules endocrine (ECL) : L'hypochlorhydrie peut être responsable d'une hypergastrinémie, qui est à son tour stimule la prolifération des cellules «enterochromaffin-like» (ECL) fundiques qui sont l'origine de tumeurs carcinoïdes (Freston *et al.*, 1995).

2.1. Classification des gastrites

Depuis le milieu du XXe siècle, plusieurs classifications descriptives des gastrites ont été proposées, afin de caractériser les affections de la muqueuse gastrique. Ces classifications sont attachées, soit à la description des lésions élémentaires comme les classifications morphologiques (Whitehead), soit à essayer de typer l'inflammation gastrique dans un sens topographique et étiopathogénique (Strickland et MacKay). Ces derniers ont classés les gastrites en 2 types : Gastrite type « A » qui est à prédominance fundique et gastrite type « B » à prédominance antrale liée à *H.pylori*.

Une autre classification a été proposée en 1990 lors du congrès mondial de gastroentérologie de Sydney (Price, 1991), il s'agit de « système de Sydney » qui est composé de deux volets : endoscopique et anatomopathologique.

L'intention initiale des créateurs du système de Sydney, était basée sur le plan pathogénique et de bien différencier les lésions de gastrite associées à *H. pylori* des autres.

2.2. Formes principales des gastrites

Les gastrites sont classées en trois formes principales (**Rugge et al., 2011**) :

- a. **Gastrites à *Helicobacter Pylori*** : *H.Pylori* est l'agent étiologique le plus connu dans les gastrites, cette infection est suggérée par la présence des cellules neutrophiles et mononucléaires induisant une inflammation « active ».
- b. **Gastropathies (gastrites chimiques)** : Les médicaments non stéroïdiens, l'alcool, l'aspirine peuvent causés des lésions histologiques au niveau de la muqueuse gastrique, associées avec un faible grade inflammatoire.
- c. **Gastrites auto-immunes** : C'est une agression qui cible les cellules pariétales. Ses signes cliniques sont : hypo/achlorydrie, hypergastrinémie et anémie macrocytaire liée à une déficience de la Vit B12.

2.3. Facteurs de risques

A partir des formes principales des gastrites on peut conclure que ces gastrites peuvent avoir différentes origines : bactérienne, virale, allergique, médicamenteuse, toxique...etc.

2.4. Atrophie gastrique

L'atrophie gastrique (AG) est caractérisée par un processus inflammatoire chronique au niveau de la muqueuse gastrique, entraînant une diminution voir une perte totale des glandes gastriques avec une réduction des fonctions sécrétoires gastrique (**Dixon et al., 1994**) .

La propagation de l'AG vers des stades sévères est considérée comme un risque significatif du cancer gastrique (**Jiro et al., 2014**).

Il existe trois voies majeures des atrophies gastriques (AG) (Wiley et Sons, 2019) :

- **AG liée à *H.pylori*** : Après le déclenchement du processus inflammatoire et les changements atrophiques au niveau de l'antré distal et la muqueuse angulaire, les lésions du département oxyntiques induisent des changements atrophiques focaux ou multifocaux.
- **L'AG auto-immune primaire** : Elle cible les cellules pariétales au niveau du fundus et le corps de l'estomac.
- **L'AG à *H.pylori* associée à une gastrite auto-immune** : Cela se produit après une infection par l'agent *H.pylori* qui déclenche une réaction auto-immune dirigée contre les cellules pariétales, réalisant un « phénotype combiné ». Ceci résulte d'une infection primaire par *H.pylori* et une seconde réaction auto-immune (figure 3).

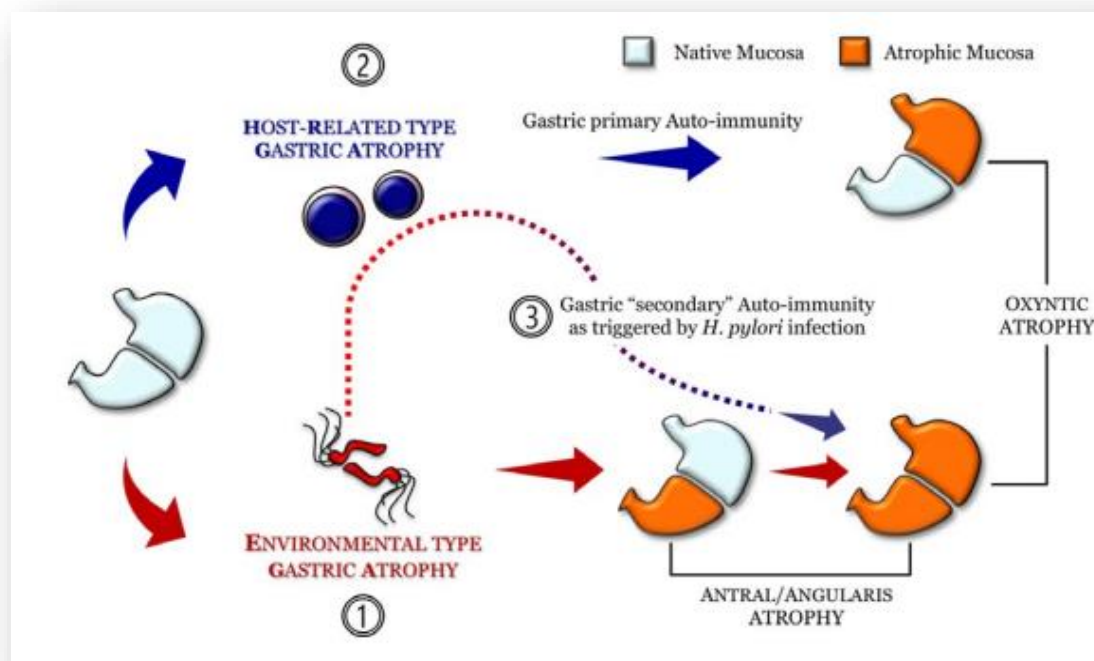


Figure 3 : Voies majeures de l'atrophie gastrique (John Wiley et Sons Ltd., 2019).

2.5. Gastrites atrophiques auto-immunes

Les gastrites auto-immunes sont des gastrites inflammatoires chroniques qui se limitent au niveau du fundus et du corps de l'estomac (gastrite type A) (**Toh et al., 2012 ; Neumann et al., 2013**). Elles sont différentes des gastrites antrales (gastrite type B) qui sont associées à *H.pylori* (**Strickland et Mackay, 1973**). Ces gastrites auto-immunes sont caractérisées par une infiltration lymphocytaire au niveau de la muqueuse gastrique, perte spécifique des cellules pariétales et le développement de deux types d'auto-anticorps (**Toh et al., 2006**) :

- **Ac anti-cellule pariétale (APCA)** : Dirigé contre la pompe à protons ATPase H⁺/K⁺ (sensibilité >90 %, spécificité : 50 %).
- **Ac anti-facteur intrinsèque (IAFA)** : Cible le facteur intrinsèque et empêche la fixation de la Vit B12 (sensibilité 50 %, spécificité>98 %)

I. Maladie de Biermer

3.1. Définition et historique

La maladie de Biermer (MB) est découverte pour la première fois en 1849 par **Thomas Addison** et qu'il a décrit comme une forme remarquable d'anémie générale et son évolution mortelle lui fit qualifier de « pernicieuse ». En 1900 **Faber et Bloch** avaient remarqués pour la première fois la présence des changements histologiques associés à une atrophie gastrique (AG). En 1960 **Michael Schwartz** a démontré la présence des auto-Ac dirigés contre le FI chez un patient atteint de cette anémie. **James Irvine** a identifié en 1962 la présence d'un autre type d'auto-Ac dirigé contre les cellules pariétales de la muqueuse gastrique (**Bazar et Antico., 2014**).

La MB est défini par une carence en vitamine B12 qui entraîne une anémie macrocytaire mégaloblastique d'apparition généralement tardive. Une carence en fer peut en revanche apparaître de façon précoce. Elle s'explique par la non transformation du fer ferrique alimentaire en fer ferreux au sein de la cavité gastrique due à l'achlorhydrie (**Annibale et al., 2003 ; Granel et al 2004**). Celle-ci est en effet responsable d'une augmentation du pH gastrique au-dessus de trois niveaux à partir duquel le fer ferrique devient insoluble et précipite. L'acide ascorbique ne peut se lier

au fer ferrique pour diminuer sa précipitation ni participer à sa réduction en fer ferreux. (Dickey *et al.*, 1997).

3.2. Epidémiologie

La prévalence des gastrites atrophiques auto-immunes (GAAI) reste mal connue car la pathologie est asymptomatique. La MB est l'une des manifestations distinctives des GAAI dont la prévalence est estimée à 0,1-1,9% dans la population générale (Andres et Serraj, 2012), avec prédominance féminine. Cette anémie est rare avant 30 ans et sa fréquence augmente par la suite avec un pic vers 60 ans, cependant elle est plus rare avant 18 ans. Cette maladie n'est pas liée à l'origine ethnique et existe chez toutes les races mais avec des prévalences variables associées au profil génétique ainsi qu'au diagnostic de la pathologie (Cabrera *et al.*, 2012 ; Zhang *et al.*, 2013).

3.3. Association avec d'autres maladies auto-immunes

Il a été reconnu que l'GAAI a une tendance de survenir plus souvent chez les patients qui ont autres maladies auto-immunes (Castoro *et al.*, 2016). Certaines études ont montré que cette atrophie auto-immune est associée au le diabète type I (De Block *et al.*, 2008), la thyroïdite auto-immune (Castoro *et al.*, 2016) et le vitiligo (Zauli *et al.*, 1986).

Chez les patients atteints de diabète type I, l'GAAI a été présente chez 1/4 des patients et la thyroïdite auto-immune présente chez 1/3 des patients (Castoro *et al.*, 2016).

La GAAI est présente chez 1/3 des patients atteints de la thyroïdite auto-immune (Lam-Ts *et al.*, 2003).

4. Symptomatologie

La gastrite auto-immune est en elle-même asymptomatique et ne s'exprime qu'à travers ses conséquences sur la muqueuse gastrique (développement de néoplasies) ou de la carence en Vit B12. Celle-ci rend compte des manifestations cliniques similaires à la MB notamment des manifestations digestives, cutanées et neurologiques... (Zulfiqar *et al.*, 2012)

5. Etude clinique

Sur le plan clinique, le diagnostique des GAAI repose sur trois paramètres complémentaires tels que : l'endoscopie, l'examen histologique et les tests sérologiques.

5.1. Endoscopie

C'est une méthode basique pour le diagnostique des AG et la MI, elle est établit lorsque la perte des muqueuses glandulaires est observée. Cependant, il existe une possibilité d'avoir une faible sensibilité et spécificité avec des variations inter-observé (**Dai et al., 2011**). Toutefois, avec les nouvelles modalités de l'endoscopie (l'endoscopie magnétique et l'imagerie auto-fluorescente) il est possible de détecter les petits changements atrophiques des muqueuses gastriques (**Figure 4**) (**Anagnostopoulos et al., 2006**).

Chez les patients ayant une gastrite normale, les microvaisseaux situés au niveau de la muqueuse fundique sont caractérisés par la présence :

- Un réseau capillaire sub-épithélial qui ressemble à la structure du nid d'abeille (structure alvéolée).
- Veinules collecteurs avec une forme et apparence régulière.

Chez les patients ayant des AG, ces caractéristiques ne sont pas observées (**Dixon et al., 1996**).

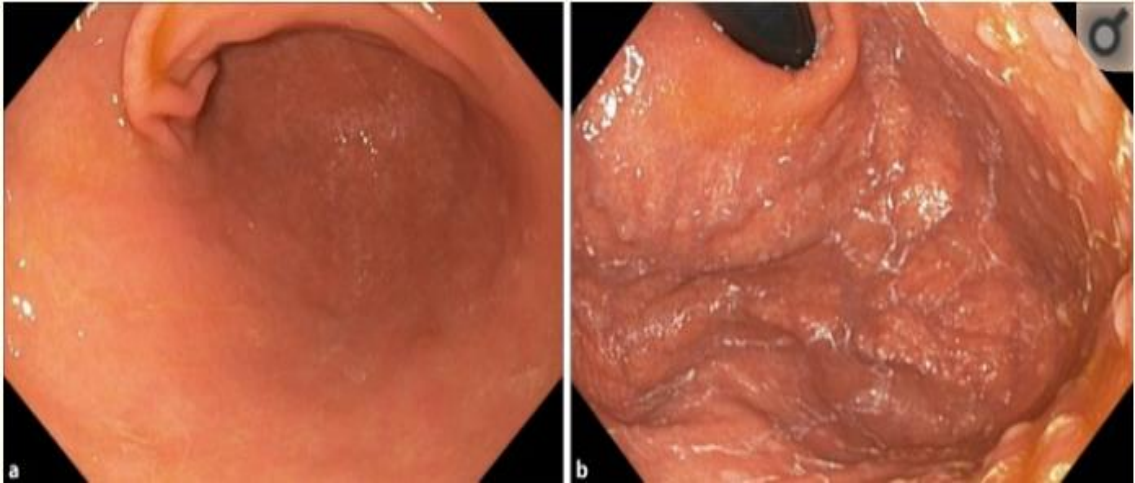


Figure 4 : Endoscopie d'une atrophie auto-immune. **a.** apparition d'une atrophie au niveau du corps de l'estomac. **b** muqueuse gastrique recouverte par le mucus, pseudo polypes au niveau du corps et le fundus. (Stefanie Kulnigg-Dabsch, 2016)

5.2. Histopathologie

La deuxième méthode du diagnostique des AG est l'histopathologie qui se base sur des biopsies prises par endoscopie.

Selon les nouvelles recommandations de « Sydney System », cinq biopsies doivent être disponibles : Deux à partir du corps de l'estomac, deux à partir de l'antrum et une à partir de l'Incisure angulaire, car les changements atrophiques de la muqueuse et la métaplasie intestinale vont progresser de l'antrum vers le corps de l'estomac (De Block *et al.*, 2008).

Plusieurs diagnostics ont été suggérés pour caractériser les GAAI avant une destruction profonde de la muqueuse oxyntique notamment :

- Infiltration lymphocytaire et plasmatisques au niveau de la lamina propria.
- Atrophie focale de la muqueuse oxyntique avec métaplasie intestinale.
- Pseudo-hypertrophie des cellules pariétales.
- Hyperplasie des ECL.

5.3. Test sérologique

Il existe plusieurs tests sérologiques qui témoignent la GAAI parmi lesquels on trouve :

5.3.1. Dosage d'anticorps

Les Ac utilisés pour le diagnostic de la gastrite atrophique auto-immune sont :

- **L'APCA** : Il est connu par sa forte sensibilité (environs de 80%) et une faible spécificité pour l'anémie pernicieuse (**Khan et al., 2009**).
- **L'IAFA** : Il présente une faible sensibilité (environs de 50%) mais plus spécifique pour l'anémie pernicieuse (**Iijima et al., 2009**).
- **Ac anti-*H.Pylori*** (anti-HP-IgM et anti-HP-IgG) : L'Ac anti-HP-IgG donne une faible sensibilité et spécificité avec des taux de 58.8 et 26.5 % respectivement (**Toh et al., 2000**).

5.3.2. Autre tests

- **Pepsinogène I, pepsinogène II et leur rapport :**

Pepsinogène I est une protéine sécrétée par les cellules de la muqueuse oxyntique au niveau du fundus et le corps de l'estomac, alors que le pepsinogène II est sécrétés par les cellules de la muqueuse gastrique entièrement.

Une étude a montré que le ratio PGI/PGII donne la meilleure sensibilité avec un taux de 96.1 % et une valeur prédictive négative de 97.7 %

En effet, PGI donne une spécificité plus élevée d'environ 94.6 %, alors que le PGII a une valeur prédictive négative plus élevée qui est environ 90.7 %. Les auteurs ont conclu que le ratio PGI/PGII est le test le plus convenable pour la détection des atrophies gastriques (**Banka et al., 2011**).

- **Gastrine 17**

Il est utilisé pour évaluer le taux de la gastrine, qui peut être anormale chez les patients atteints de la GAAI du à l'atrophie des glandes oxyntiques menant à l'augmentation de la sécrétion de la gastrine par les cellules gastriques (**Abaza et al., 2010**).

- **Chromogranine A (CgA)**

Elle est utilisée comme un marqueur des tumeurs neuroendocrines. La mesure de ses valeurs plasmatique a été suggérée pour le diagnostique des GAAI, l'hyperplasie des ECL et le carcinoïde gastrique (**d'Herbomez et Gouze, 2002**).

6. Traitements

Le traitement consiste en l'injection régulière par voie intramusculaire, de Vit B12 à la dose de 1 000 µg/mois pour corriger ou prévenir la carence en Vit B12. Pour les carcinoïdes sur gastrite atrophique, l'abstention thérapeutique est justifiée chez les sujets âgés. Par ailleurs, chez les sujets plus jeunes, le choix de la méthode d'exérèse, endoscopique ou chirurgicale, est en fonction du nombre, de la taille et de l'extension en profondeur et à distance. Le traitement des adénocarcinomes gastriques est le plus souvent chirurgical (**Korwin et Frédéric, 2003**).

7. Physiopathologie de la gastrite auto-immune

7.1. Réponse immunitaire

La pompe H⁺/K⁺ ATPase est la cible majeure des APCA, et à travers laquelle le processus inflammatoire commence (**Toh et al., 2000**).

Cette pompe ATPase est la protéine majeure des canalicules sécrétoires des cellules pariétales gastriques, elle assure la sécrétion du proton responsable de l'acidité du liquide gastrique.

Elle est située au niveau du pôle apicale, c'est-à-dire lumenales des cellules pariétales. Il s'agit d'un hétéro dimère, constitué d'une sous-unité α de 92 kDa et d'une sous-unité β fortement glycosylée de 60- 90 kDa (**Bizzaro et Antico, 2014**).

La gastrite auto-immune est caractérisée par une infiltration des cellules mononuclées au niveau de la muqueuse gastrique. Elle est médiée par les cellules T CD4⁺, des macrophages et des cellules B (**Toh et al., 2004**).

Le processus auto-immun est initié en réponse à l'expression des épitopes de la sous-unité β de la pompe à protons par (CPAg) en association avec les molécules de CMH type II aux lymphocytes T (**Toh et al., 2000**). Les lymphocytes T activées (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 α) aptes à augmenter l'expression de CMH type II à la surface des cellules épithéliales et pariétales gastriques.

Ces cellules gastriques acquièrent à leur tour des capacités de CPAg et deviennent des cibles pour l'activité cytotoxique et pro-apoptotique des lymphocytes T, c'est à travers ce mécanisme que les cellules pariétales se détruisent avec constitution de l'atrophie glandulaire (**Figure 5**).

Les cellules T CD4 + Th1 sont activées de manière inappropriée lorsqu'elles sont présentées aux antigènes H +/K + ATPase par les cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques, qui drainent la muqueuse gastrique. Les cellules T CD4 + activées, migrent vers la muqueuse gastrique et recrutent des cellules inflammatoires et des cytokines. Elles activent les cellules B, produisant des anticorps anti H +/K + ATPase. Ce processus mène à la destruction des cellules pariétales gastriques et l'atrophie de la muqueuse gastrique (**Figure 6**) (Chlumska *et al.*, 2005).

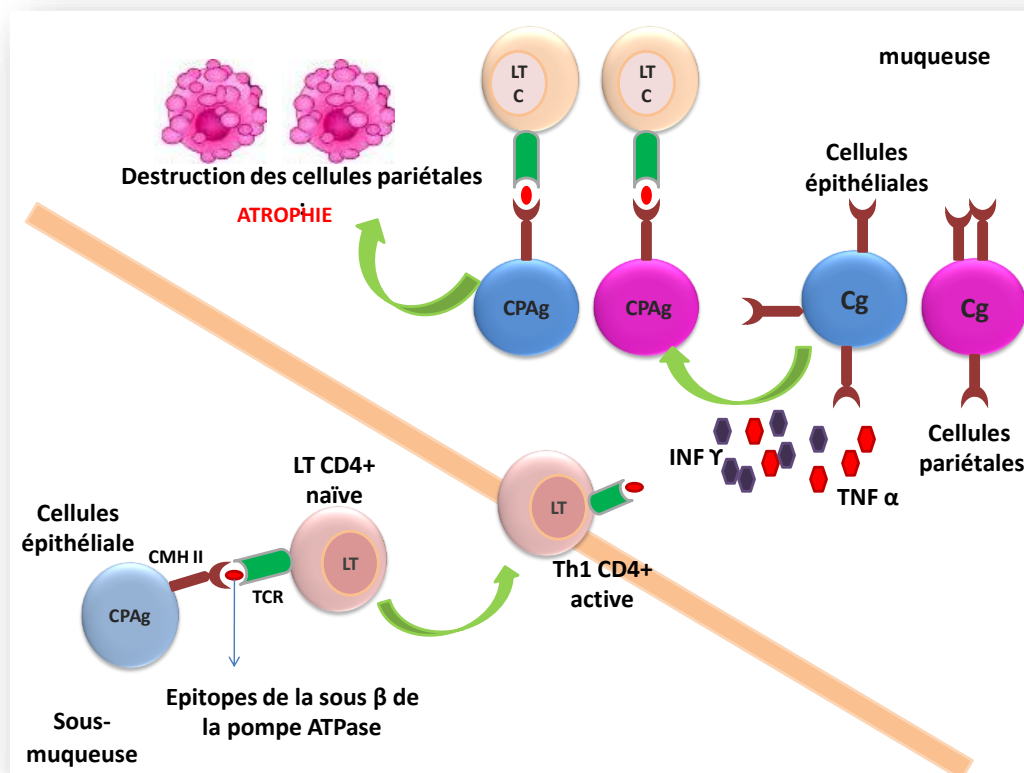


Figure 5 : Réponse immunitaire des GAAI (Originale, 2019)

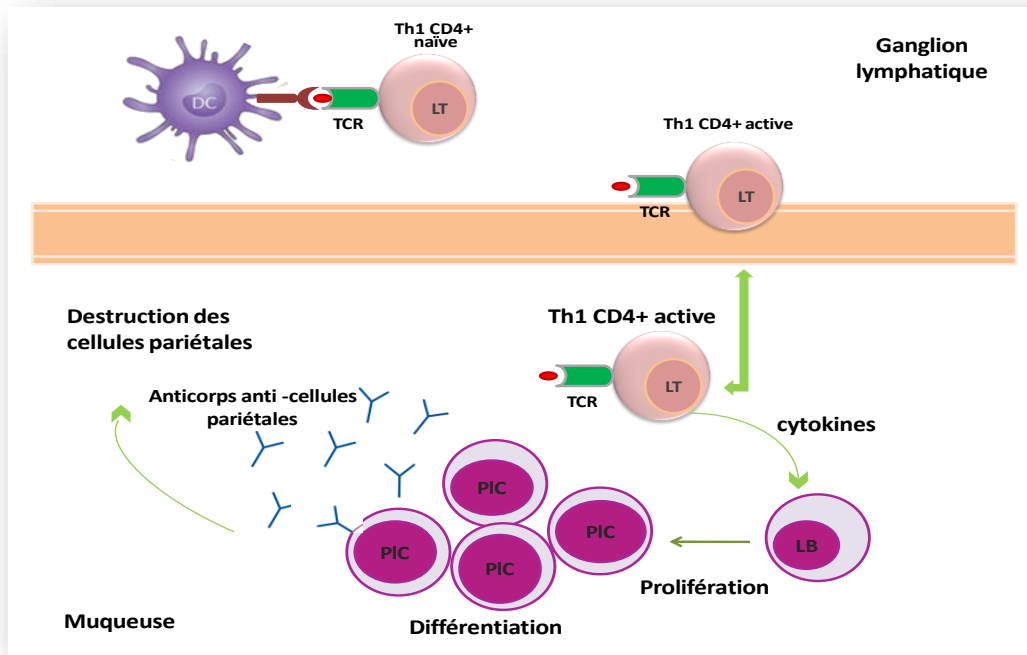


Figure 06 : Activation des lymphocytes B et production des auto-anticorps.
(Originale, 2019)

7.2. Physiopathologie des gastrites atrophiqes auto-immunes

Le changement initial est l'infiltration de la muqueuse oxyntique par les lymphocytes et les cellules plasmatiques, destruction irrégulière des cellules pariétales.

L'hypochlorhydrie ou la diminution de la sécrétion de l'acide chlorhydrique sont le résultat de la combinaison de deux facteurs :

- Perte de la muqueuse oxyntique et
- perturbation de la maturation des cellules pariétales.

L'absence du feedback négatif des cellules pariétales induit une hyperplasie des cellules gastriques et augmente les sécrétions gastriques qui à leur tour mène à un pseudo hypertrophie des cellules pariétales (**Ikeda et al., 1985**).

Un autre effet important de l'augmentation de la sécrétion gastrique est la stimulation directe avec une prolifération des cellules (ECL), celle-ci dépend du degré de la sévérité qui peut être hyperplasique, dysplasique, ou néoplasique (**Minalyan et al., 2017**).

La progression des ECL hyperplasiques en ECL néoplasiques peut contribuer à la formation d'une tumeur carcinoïde gastrique.

7.4. Association avec *Helicobacter pylori* :

H.pylori est une bactérie à Gram négatif, infecte la muqueuse gastrique. C'est le pathogène gastrique le plus commun qui affecte presque la moitié de la population mondiale et il est associé avec la gastrite de type B antrale (Toh, 2014).

Dans le cas d'une gastrite auto-immune dont la progression est associée à *H.pylori*, certaines études suggèrent que l'étiologie de ce processus est synonyme de mimétisme antigénique ou de réactivité croisée (Mallet et Fléjou, 2000). Ce mimétisme qui existe entre l'antigène *H.pylori* et la pompe ATPase a été évoqué comme un mécanisme de la pathogénie de la gastrite auto-immune. Cette hypothèse est basée sur le fait que *H.pylori* infecte les patients ayant une gastrite auto-immune avec expression des cellules LTCD 4+ qui reconnaissent un épitope de réactivité croisée commun entre la pompe et la protéine antigénique *H.pylori*. Cet épitope de réactivité croisée induit la prolifération des cellules T et la production des cytokines de la population Th1 et des auto-anticorps de la pompe H⁺/K⁺ATPase (Lahner et Annibale, 2009).

8. Aspect histologiques

8.1. Lésions de l'épithélium

L'épithélium de surface peut être le siège d'érosion, il peut prendre un aspect plissé, des irrégularités de hauteur avec présence de lymphocytes intra-épithéliaux quantifiés.

Leur nombre normal est de l'ordre de cinq par plage de 100 cellules examinées. Au cours de l'examen histologique, l'anatomopathologiste peut rechercher la présence du corps bactérien par des colorations spéciales (Giemsa, coloration argentique...) (Dixon, 1995).

8.2. Atteinte des cryptes

Une diminution de la muco-sécrétion est observée au niveau des cryptes. Ces derniers peuvent apparaître allongés avec de nombreuses mitoses témoins d'une régénération importante. Ils peuvent avoir un aspect contourné qui caractérise l'hyperplasie foveolaire (**Korwin et Frédéric, 2003**).

8.3. Lésions glandulaires

Deux lésions majeures touchent les glandes gastriques :

- ✓ Atrophie glandulaire.
- ✓ Métaplasie intestinale.

8.3.1. L'atrophie gastrique

L'AG se définit par la raréfaction des glandes gastrique et qui peut être légère ou sévère. L'atrophie légère se caractérise par une réduction de moins d'un tiers du volume des glandes, alors que l'atrophie sévère représente une réduction des deux tiers du volume des glandes (**Genta, 1997**).

8.3.2. La métaplasie intestinale

La MI gastrique est définie par le remplacement de la muqueuse gastrique par une muqueuse de type intestinale avec la présence des cellules de Paneth, les cellules caliciformes et les cellules absorbantes (**Matsukura et al., 1980**). Elle est considérée comme une lésion précancéreuse. En revanche les patients qui ont une métaplasie intestinale ne pourront pas forcément progresser vers un cancer gastrique et les facteurs dirigeant cette progression restent inconnus.

Selon Jass & Filipe, la MI est classée en deux types : La MI complète et la MI incomplète (**Filipe et al., 1985 ; Neumann et al., 2013**).

- **Le type complet** (type I) est caractérisé par la présence des entérocytes matures avec bordure en brosse, les cellules de Paneth et les cellules caliciformes qui sécrètent la sialomucines. La MI type I est le sous-type prédominant (73%) observé

dans les biopsies et il est le plus retrouvé dans des conditions bénignes et 76% dans les gastrites chroniques (**Odze *et al.*, 2010**).

- **Le type incomplet** englobe le type II et III, il est caractérisé par la présence des cellules de gobelet qui sécrètent le sialomucine et/ou le sulfomucine.

8.4. Atteinte des cellules endocrines

8.4.1. Hyperplasie neuroendocrinienne

L'hyperplasie des ECL résulte de l'hypergastrinémie qui est due à l'état de l'hypochlorhydrie. Dans le cas d'une hyperplasie linéaire dont la densité des ECL est supérieure à 2 SDs par rapport à la densité normale, les cellules sont hypertrophiques et arrangées individuellement ou en cluster de moins de cinq cellules.

L'hyperplasie micronodulaire est définie par la présence des clusters de cinq ou plus des cellules neuroendocriniennes, liées par une membrane basale qui ne dépasse pas le diamètre d'une glande gastrique (<150 µm).

Les nodules des ECL ayant un diamètre entre 0,5-5 mm ont été désignés comme des tumeurs micro-neuroendocrines, alors que les ECL qui ont une prolifération supérieure 500 µm et qui sont identifiées par l'endoscopie sont classés comme des tumeurs neuroendocrines (**Park et Lauwers, 2008**).

8.4.2. Dysplasie

Dans la pathologie des tumeurs, littéralement le mot dysplasie signifie une croissance anormale. Selon l'OMS, la dysplasie est définie histologiquement par la présence d'un épithélium néoplasique sans une invasion tissulaire évidente (**Hongo et Fujimoto, 2010**).

Morphologiquement, la dysplasie est classée en deux catégories :

- Dysplasie de bas grade : Les cellules anormales changent et grossissent à un rythme lent. Le risque que cette dysplasie se transforme en cancer est faible.
- Dysplasie de haut grade : Les cellules anormales changent et grossissent à un rythme accéléré. Le risque que cette dysplasie se transforme en cancer est élevé.

8.5. Lésions du chorion

Elle est caractérisée par la présence d'infiltrat inflammatoire qui est composé de :

- Cellules lymphoïdes qui sont des lymphocytes matures et plasmocytes.
- Des polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles dans le chorion ou entre les cellules épithéliales (**Korwi et Frédéric, 2003**).

8.6. Polypes gastriques

Les polypes gastriques sont des lésions en relief faisant saillie dans la lumière de l'estomac et qui se limitent de la muqueuse épithéliale. Ils recouvrent plusieurs lésions qui peuvent être épithéliales ou non, néoplasiques ou pas (**Fonkoua et Yee, 2018**). Ils sont asymptomatiques et leurs découvertes se fait parfois par coïncidence lors d'une endoscopie digestive haute.

Trois types de polypes gastriques sont plus fréquents notamment : Les polypes fundiques glandulo-kystiques, les polypes hyperplasiques situés au niveau du fundus ou l'antra et les polypes adénomateux qui sont à prédominance antrale. Seuls les polypes hyperplasiques et adénomateux sont associées à un risque de développement d'un cancer gastrique (**Fléjou., 2012**)

9. Complications néoplasiques

Selon Le cancer gastrique est le 4^{ème} néoplasme malin le plus fréquent et la troisième cause de mortalité par cancer à l'échelle mondiale. Avec approximativement 1 million de cas diagnostiqué et plus de 700,000 de décès enregistrer annuellement (**Evgeny et Resnick, 2013**). L'incidence du cancer gastrique est plus élevée chez les patients atteints une atrophie gastrique auto-immune par rapport à la population générale (**Vannella et al., 2013**).

9.1. L'adénocarcinome gastrique

Sur le plan histologique, il existe deux types du cancer gastrique selon la classification de Lauren (**Guilford et al., 1998**) : L'adénocarcinome de type intestinal et diffus. Ces sous-types d'adénocarcinomes gastriques sont supposés résulter de deux voies pathogéniques distinctes : « La voie Correa » pour le type sporadique et le modèle de « Carneiro » pour le type héréditaire

d'adénocarcinome. Le type intestinal d'adénocarcinome gastrique est la conséquence des modifications et métamorphose progressives de la muqueuse gastrique normale en carcinome, résultant d'un développement ultérieur d'inflammation, d'atrophie, de métaplasie et de dysplasie (**Yakirevich et Resnick, 2013**).

9.2. Carcinoïde gastrique type I

Il a été reconnu que la GAAI est associée avec un risque accru de développement de carcinoïde gastrique qui se développe généralement au niveau du fundus et le corps de l'estomac suite à la perte du feedback négatif des cellules pariétales sur la sécrétion de gastrine aboutissant à une hypergastrinémie accompagnée avec une hyperplasie des ECL (**Artem et al., 2017**).

10. Classification Sydney et OLGA

La classification Sydney est proposée en 1990 lors du congrès mondial de gastroentérologie de Sydney (**Dixon et al., 1996**). Elle est constituée de deux volets : endoscopique et anatomopathologique. L'intention initiale des créateurs du système de Sydney, importante sur le plan pathogénique, son objectif est de bien différencier les lésions de gastrite associées à *H. pylori* des autres et aussi pour distinguer l'atrophie du fundus et de l'antrum (**Figure 8**).

Cette classification est habituellement employée mais ne permet pas d'établir un score global. C'est dans ce contexte que de nouveaux scores nommés OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) tenant compte de la localisation de l'atrophie dans l'antrum et le corps gastrique ont été utilisés (**Rugge et al., 2007**). Elle permet d'établir un score global de 1 à 4 : les scores 3 et 4 sont prédictifs de la survenue de dysplasie et cancer (**Tableau I**).

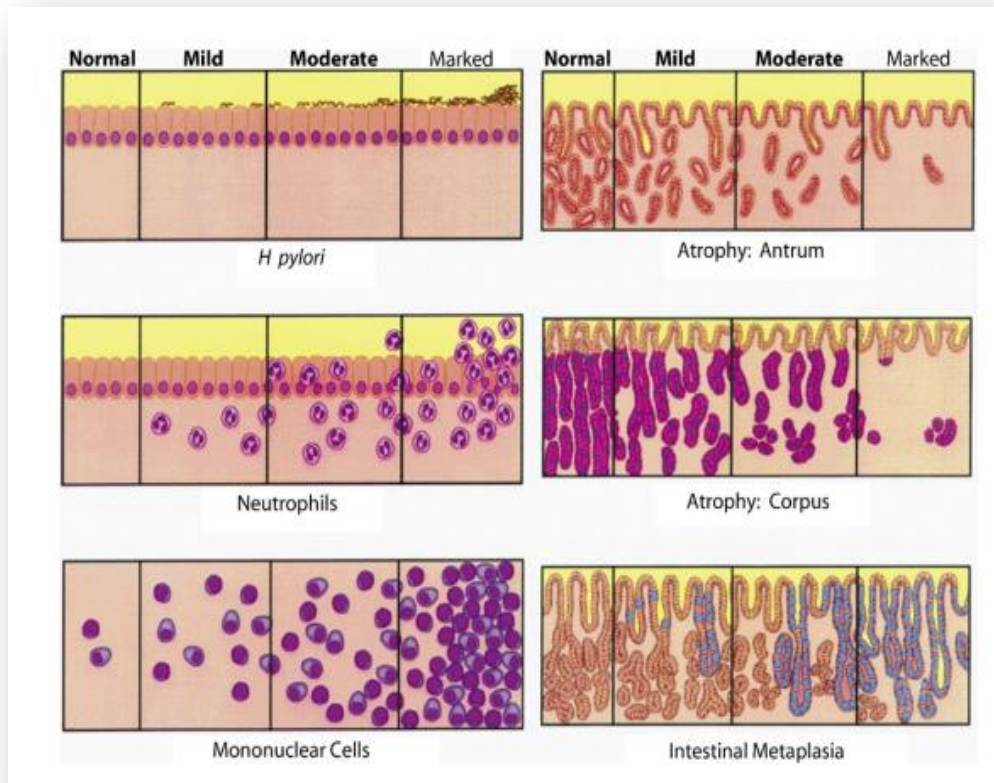


Figure 8 : Echelle de visualisation des lésions élémentaires graduables de la classification de Sydney révisée (**Dixon *et al.*, 1990**)

Tableau I : système OLGA (**Korwin, 2016**).

Score d'atrophie		CORPUS			
		Pas d'atrophie (score 0)	Atrophie légère (score 1)	Atrophie modérée (score 2)	Atrophie sévère (score 3)
A N T R E	Pas d'atrophie* (score 0)	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade III
	Atrophie légère* (score 1)	Stade I	Stade I	Stade II	Stade III
	Atrophie modérée* (score 2)	Stade II	Stade II	Stade III	Stade IV
	Atrophie sévère* (score 3)	Stade III	Stade III	Stade IV	Stade IV

Matériel et méthode

Notre étude est réalisée au niveau de laboratoire anatomopathologie de CHU Beni Messous d'Alger, durant une période de 4 mois, du 22 janvier au 14 mai 2019.

Il s'agit d'une étude rétro-prospective, descriptive établit sur 60 patients atteints des gastrites chroniques et sélectionnés après une étude de leurs comptes rendus anatomopathologiques au niveau de l'unité des archives du laboratoire en question. Les patients ont été diagnostiqués entre l'année 2016 et 2019.

L'objectif de la présente étude est de relever les aspects histopathologiques témoignant d'une gastrite chronique notamment auto-immune (siège fundique) et de relever et quantifier les différentes lésions pré-néoplasiques gastriques d'une série de patients ayant une gastrite chronique. L'étude est basée sur des aspects histologiques, la coloration hématoxyline éosine nous a permis de visualiser les différentes lésions obtenues ainsi la distribution des amas inflammatoires au niveau de la muqueuse gastrique. Une étude immunohistochimique est faite à fin de mettre en évidence l'hyperplasie des ECL à l'aide de deux marqueurs : la chromogranine A ou la Synaptophysine.

Notre étude a comme un objectif secondaire de mettre une corrélation entre l'examen histopathologies et les tests immunologiques afin de mettre en évidence les anticorps anti-cellules pariétales détectés dans cette maladie auto-immune (anémie de Biermer). Ces données sont corrélées aux différents paramètres clinico-pathologiques.

1. Matériel :

1.1. Échantillonnage :

1.1.1. Critères d'inclusion :

Cette étude inclut des patients âgés majoritairement de 40 à 80 ans et répondant aux critères suivants :

- Une atrophie gastrique chronique à prédominance fundique.
- Une métaplasie intestinale.
- Une hyperplasie des ECL.
- Une dysplasie.

- Atteinte auto-immune (anémie de Biermer).

Le diagnostic histologique est considéré comme positif sur la mention d'atrophie fundique et métaplasie intestinale figurant sur le compte-rendu.

1.1.2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les fiches sur lesquelles ont été mentionnées :

- Infection par *H.pylori*.
- Les autres étiologies de la gastrite chronique.

Parmi les 300 patients, 60 patients dont 25 hommes et 35 femmes, sont inclus.

1.1.3. Recueil des données :

Pour le recueil des données, nous sommes basées sur des fiches de comptes rendus fournis par le laboratoire anatomie pathologie CHU Beni Messous retrouvés au niveau de l'unité des archives du laboratoire en question.

1.1.4. source de prélèvement :

Le matériel d'étude a intéressé des biopsies archivés au niveau de laboratoire anatomopathologie CHU Beni Messous, accompagnées d'une fiche de compte rendu (**annexe 1**). Ces biopsies ont été reçues de différents services de l'hôpital majoritairement de service de médecine interne, gastro-entérologie, gastrologie et hématologie et parfois de service externe.

1.2. Matériel biologique :

Le matériels biologique qui a intéressé la présente étude consiste a des bloc en paraffine des biopsies fundique et des lames préparées archivées au niveau de laboratoire anatomopathologie.

D'autre part, des sérums des patients atteints de la GAAI sont utilisés pour rechercher l'expression des auto-anticorps dirigés contre les cellules pariétales (APCA).

1.3. Matériels non-biologiques :

La réalisation de cette étude nécessite l'utilisation d'une variété d'appareillage et de réactifs. L'ensemble du matériel est cité dans (**l'annexe 2**).

2. Méthodes :

Une analyse histopathologie des lames colorées à l'hématoxyline éosine (HE), est faite afin de rechercher et mettre en évidence les lésions pré-néoplasiques gastriques obtenues suite à une gastrite atrophique auto-immune selon les recommandations de Sydney et OLGA.

2.1. Technique anatomopathologie :

Principe : L'étude est effectuée par des techniques principalement fondées sur la morphologie macroscopique et microscopique.

Objectif : L'élaboration du diagnostic, précision du pronostic et l'évaluation de l'effet thérapeutique.

Les étapes procédées dans le laboratoire anatomo-pathologie CHU Beni Messous sont mentionnées dans (**l'annexe 3**).

- **Enregistrement :** La première étape consiste à la réception et l'enregistrement de la biopsie qui va recevoir un numéro d'identification unique.
- **Fixation :** Cette étape est indispensable, elle permet la conservation morphologique des tissus et des cellules en assurant l'immobilisation des constituants cellulaires ou tissulaires dans un état aussi proche que possible de l'état vivant. Le fixateur le plus utilisé est le formaldéhyde « formol ».
- **Déshydratation :** Elle consiste à l'élimination de l'eau et de la graisse par des passages successifs dans des bacs d'alcool.
- **Inclusion et imprégnation :** Cette étape sert à solidifier l'échantillon ainsi que de réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine.
 - **Réalisation des coupes :** Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé grâce à un microtome (**Leica RM 2235**) en coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur puis étalé sur lames de verre.
 - **Déparaffinage :** Cette étape sert à la dissolution de la paraffine à l'aide de l'éthanol et de xylène, suivie par une réhydratation de l'échantillon par l'alcool.

- **Coloration :** La coloration usuelle est l'hématéine éosine (HE) qui associe un colorant basique qui colore le noyau en bleu (hématéine) et un colorant acide qui colore le cytoplasme en rose (éosine).
- **Montage entre lame et lamelle :** Cela va servir à protéger la coupe coloré. La lame est donc prête à l'analyse et la lecture par l'anatomopathologiste.

2.2. La mise en évidence de l'hyperplasie des ECL par l'immunohistochimie :

L'immunohistochimie (IHC) est une technique biologique qui combine entre l'immunologie et l'histologie, consiste à détecter dans les tissus ou les cellules le site de la liaison d'un anticorps spécifique avec la protéine contre laquelle il est dirigé.

Principe et l'objectif d'immunohistochimie :

Principe : Mettre en évidence certaine protéines cellulaires, qu'elles soient cytoplasmiques, membranaires ou nucléaires, spécifiques pour un type ou une fonction cellulaire, à l'aide d'une réaction antigène-anticorps, le complexe formé étant rendu visible, donc localisable par un marqueur coloré.

Objectif : L'IHC permet au pathologiste de préciser son diagnostic au maximum, ce qui a son tour, au clinicien la possibilité de choisir le traitement optimal pour son patient.

L'étude immunohistochimique n'est pas systématique dans notre étude, elle se fait dans le cadre de susception des hyperplasies des « ECL » à l'aide des deux marqueurs (Chromogranine A/ Synaptophysine). Dans le but de révéler cette l'hyperplasie des ECL, une étude immunohistochimique est réalisée sur des biopsies paraffinées.

La réaction d'IHC dans sa globalité se compose de plusieurs étapes, sont les suivants :

- 1. Recueil des blocs :** la première étape consiste à recevoir des blocs solides de paraffine contenant la biopsie qui seront coupées par le microtome(**2030**) à fin de réaliser des coupes fines de 2 à 3µm d'épaisseur. Ces derniers seront étalées sur les lames silanisées, cela se fait sous une plaque chauffante(**BEHSO**) et à l'aide de l'eau de robinet.(**annexe**)

2. Déparaffinage : Cette étape consiste à enlever la paraffine de la coupe histologique pour cela les lames seront mises dans l'étuve pour le déparaffinage.

Le reste de la paraffine est éliminé par deux passages successifs dans des bains de toluène (5min chacun).

Les lames sont plongées dans 3 bacs d'alcool benzylique a concentrations décroissantes 96 %, 80 % et 70 % (5 min chacun).

Réhydratation : elle a pour objet de retirer le toluène du coupe et le remplacer par un rinçage à l'eau courante (10 min) ensuite par l'eau distillée.

3. Démasquage : le démasquage antigénique permet aux antigènes de retrouver leur conformation protéique initiale et les rendant accessibles aux anticorps. Il se fait par incubation des lames dans des bacs contenant le **TRS (Target Retrieval Solution)**.

Les lames seront mises dans le bain marie à température 98° pendant (30 à 40 min) puis retirer à une température ambiante et laisser refroidir, ensuite elles seront trempées dans une solution de **PBS (Phosphate Buffered Saline)** pendant 5 min. puis rincer à l'eau distillée.

4. Immunomarquage :

L'inhibition des peroxydases endogènes (**H₂O₂**) est obtenue après une incubation des coupes histologiques avec une solution de peroxyde d'hydrogène pendant 15 min.

- L'ajout de l'anticorps primaires (**chromogranine AIR502/ Synaptophysine IR660 (annexe 2)**) : si la protéine recherchée (chromogranine A /Synaptophysine) est présent dans la coupe, les anticorps vont s'y complexer. Puis elles seront incubées pendant (35-45 min) à température ambiante, après rincer à l'aide d'un tampon (2min).

- L'ajout de l'anticorps secondaire (amplifiant) qui couplé à la peroxydase (**HRP/ K8000**), qui va donc spécifiquement se fixé au fragment constant de l'anticorps primaire, les lames seront incubées pendant (15min), ensuite rincer à l'aide d'un tampon.

- Le substrat de l'enzyme et le chromogène DAB vont être déposés sur la coupe, révélant par la formation d'un précipité marron la présence de la protéine recherchée (chromogranineA).

- Rinçage à l'eau distillée.

5. Coloration : cette étape est réalisée à l'aide de l'hématoxyline.

- les lames seront mises dans un bac contenant l'hématoxyline pendant (2-3 min).

- rinçage à l'eau distillée pendant 10 minutes. Conférant une coloration Bleue clair aux cellules non marquées,

- Les lames seront déshydratées dans 4 bains d'alcool successifs (70% 80% 90% 100%) pendant (5 min chacun), puis placées dans le xylène.

- Rinçage à l'eau e robinet.

Les coupes seront alors protégées entre lames et lamelles, prêtes à l'observation.

2.3. La mise en évidence des Ac anti-cellules pariétales par la technique LKS :

LKS : (Liver Kidney Stomach) appelé aussi triple substrat, il s'agit d'une lame déjà préparée qui est composée de trois coupes histologiques : estomac, foie et rein. D'origine animale (préférés à ceux d'origine humains pour éviter les interférences du système HLA).

Principe : immunofluorescence indirecte.

Elle consiste à mettre en évidence l'APCA présent dans le sérum du patient qui va se fixer sur une lame présentant les antigènes. Le complexe auto-Ac/Ag est révélé par fixation d'un Ac secondaire marqué à la fluorescéine. Les lames sont ensuite lues au microscope à fluorescence dont la lame excite le fluorochrome qui émet à son tour dans le visible (**annexe2**).

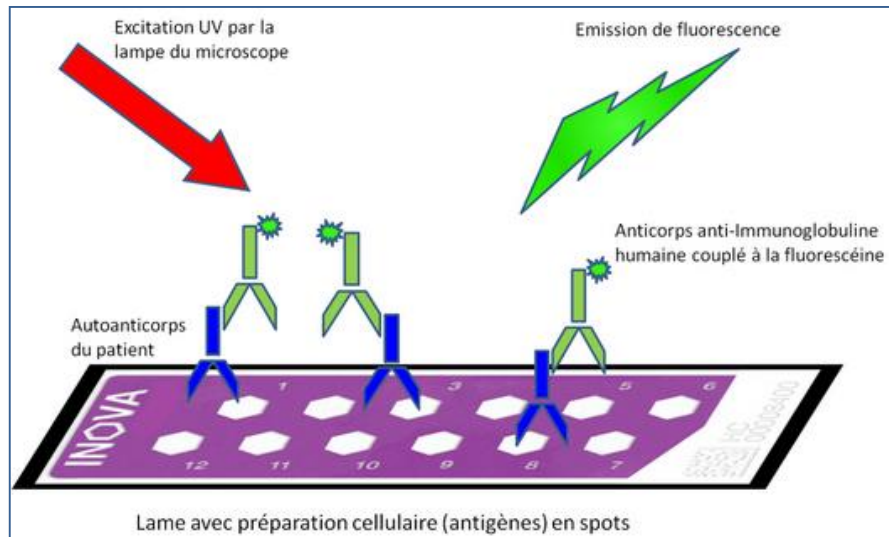


Figure 8 : Principe de la technique LKS.

Objectif :

- dépistage des auto-anticorps spécifiques de l'estomac, le foie et les reins.
- Détection et titration des auto-anticorps circulants dans le sérum humain (Ac anti-cellules pariétales).

Les étapes de la technique sont les suivantes :

1. Préparation des sérums : dilution 1/40 : 390µl PBS+ 10µl sérum, homogénéisé.
2. Sur lame LKS on dépose :
 - dans le 1^{er} puits : 100 µl de control positif
 - dans le 2^{em} puits : 100 µl de control négatif.
 - dans le 3^{em} puits : le sérum du patient.
3. Incubation pendant 30min.
4. Lavage avec l'eau distillé.
5. Incubation dans un bain de PBS pendant 10min.
6. Séchage.
7. L'ajout de l'auto-anticorps conjugué FITC qui va se fixer sur les Ac et émettre la fluorescence.
8. Incubation dans la chambre humide en obscurité pendant 30min.
9. Lecture des lames par microscope en fluorescence (Leica DM IL).

1. Résultats

1.1. Caractéristiques générales de la population

1.1.1 Age :

L'histogramme illustré dans **la figure 9**, montre la répartition des patients atteints de l'atrophie gastrique en fonction de tranches d'Age, d'après ces résultats, il ressort que le pourcentage le plus élevé de cette pathologie touche la tranche d'âge qui varient entre (70-80) avec un taux de 23%, pour les patients âgé (40-50) et (60-70) nous remarquons un taux de 22% une fourchette d'âge intermédiaire (50-60) égale à 18%.

D'autre part un pourcentage plus faible (10% et 5%) pour la tranche d'âge de 20 à 30 ans et supérieurs à 80ans respectivement, alors que cette maladie ne touche aucun individu entre 30-40ans (**Annexe 5, Tableau III**).

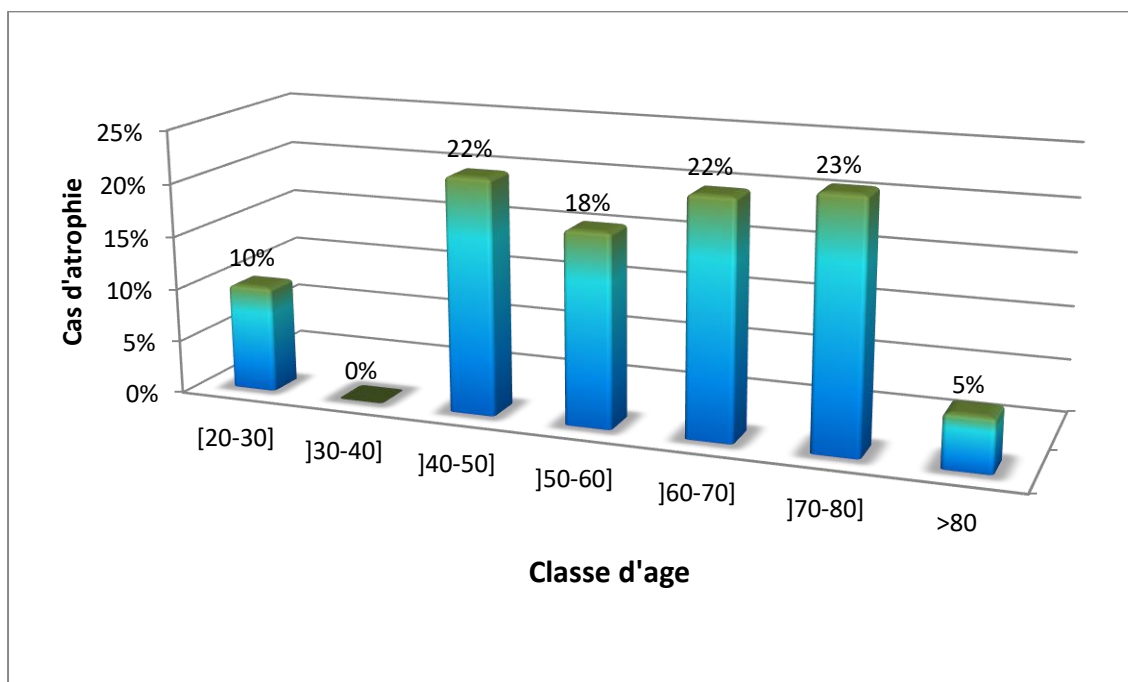


Figure 9 : Répartition des patients atteints des atrophies gastriques selon les tranches d'âge.

1.1.2. Répartition des patients selon le sexe

D'après **la figure 10**, il ressort que la pathologie semble affecter les femmes plus que les hommes dont les pourcentages sont respectivement 58% et 41% avec un sexe ratio F/H de 1,4.

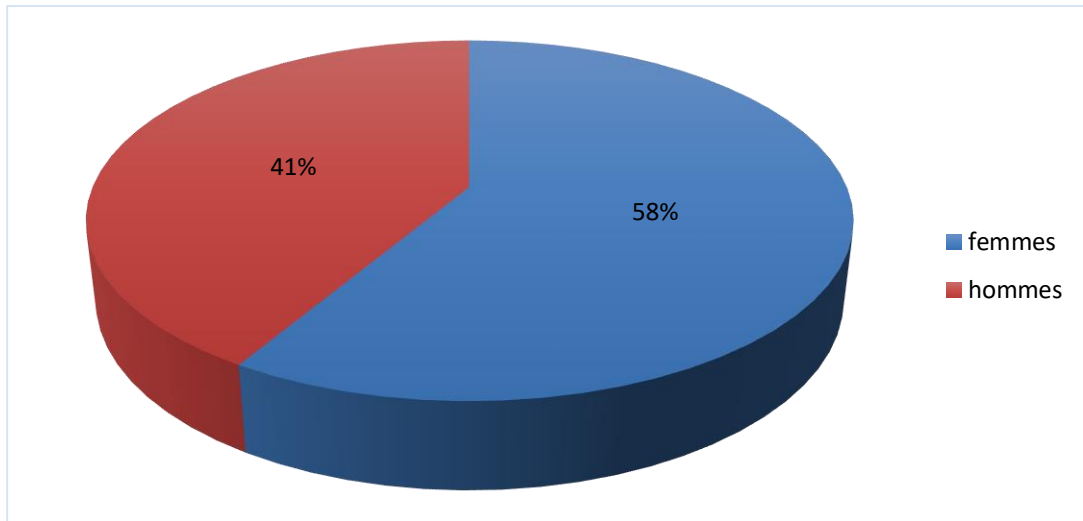


Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe.

1.1.3. Répartition des patients selon les lésions histologiques obtenues :

Les résultats des lésions histologiques illustrés dans **la figure 11** indiquent que tous nos patients possèdent une atrophie gastrique 100%, alors la métaplasie intestinale et l'hyperplasie des ECL sont moyennement fréquentes, dont les valeurs sont 85%, 58% respectivement.

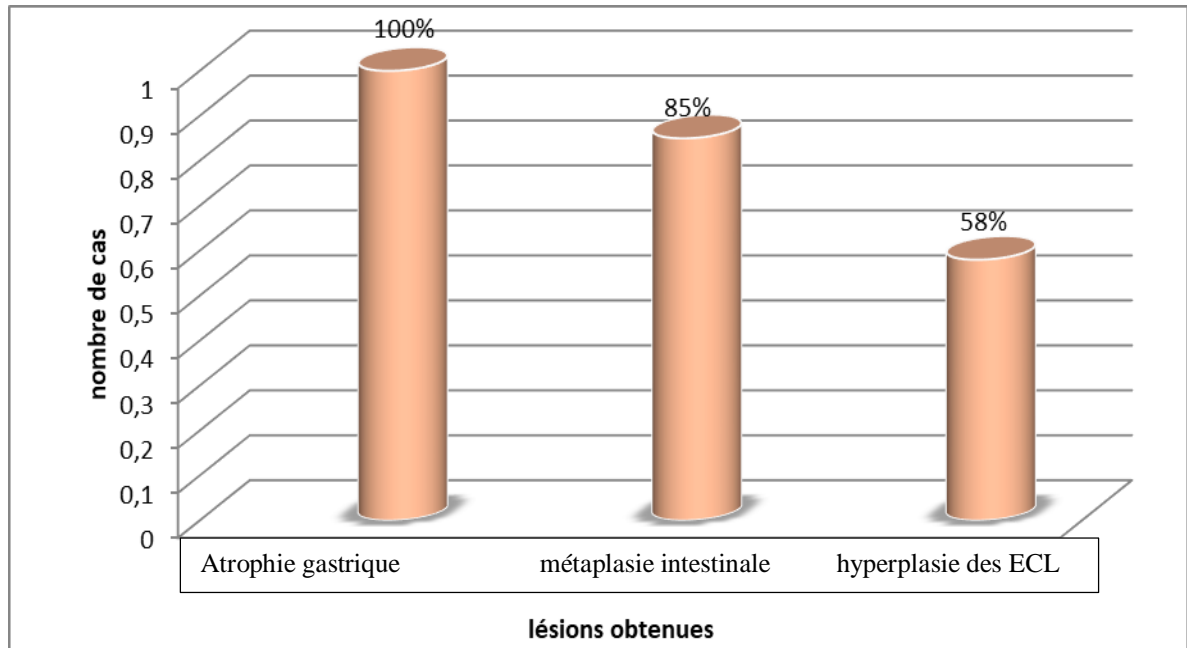


Figure 11 : Répartition graphique des patients selon les lésions obtenues

1.1.4. Répartition des patients selon le grade atrophique :

Selon la représentation graphique présentée dans **la figure 12**, la majorité des patients ayant une atrophie modérée 40%, 20% une atrophie légère cependant 15% des patients ont une atrophie sévère, d'autre part 8% des patients ayants un atrophie modérée à légère, 10% légère à modérée et 6% modéré à sévère.

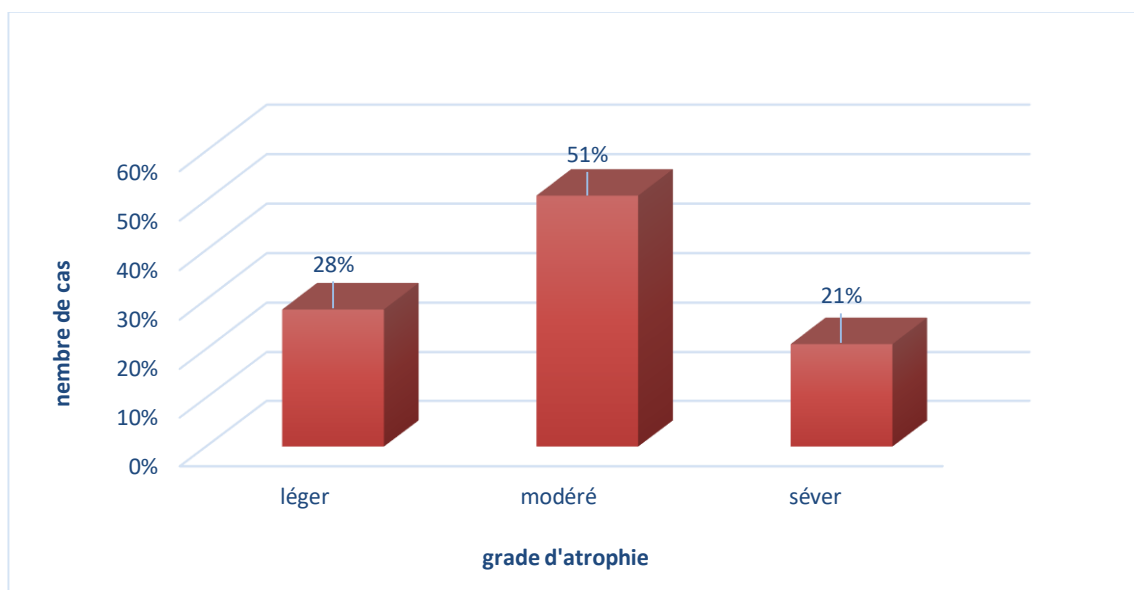
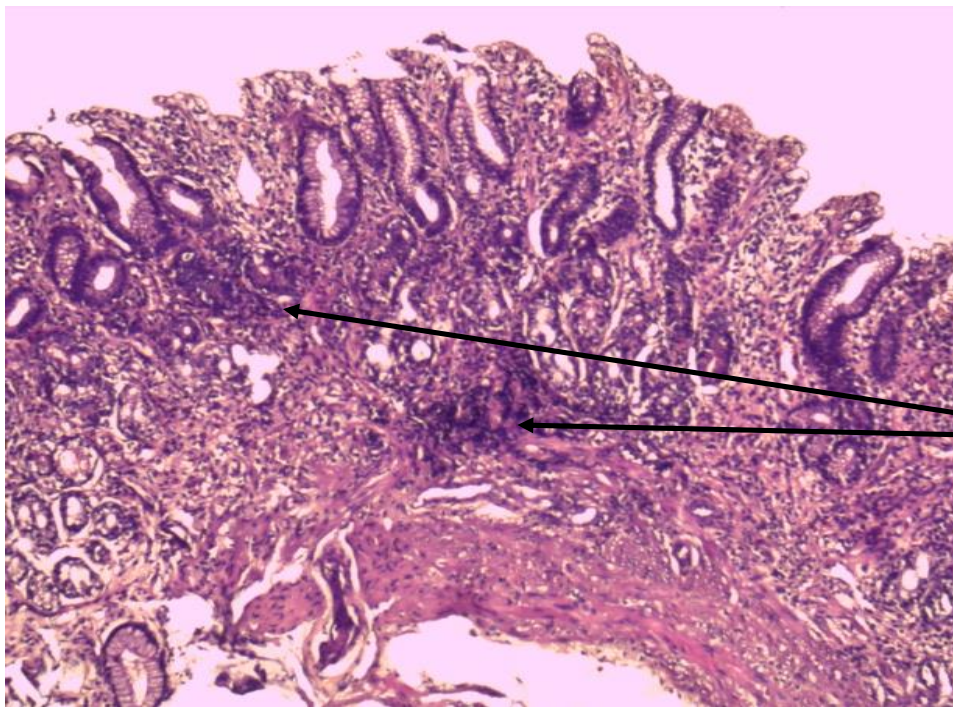


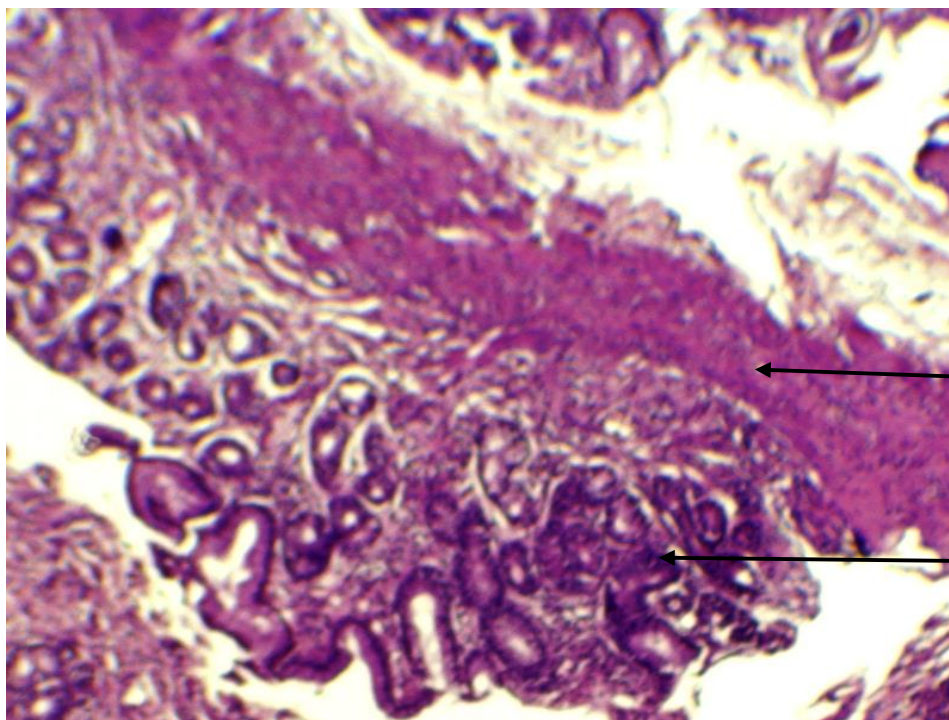
Figure 12 : Représentation graphique des différents grades atrophiques.

1.2. Profile histopathologique



Agrégat
lymphoïde

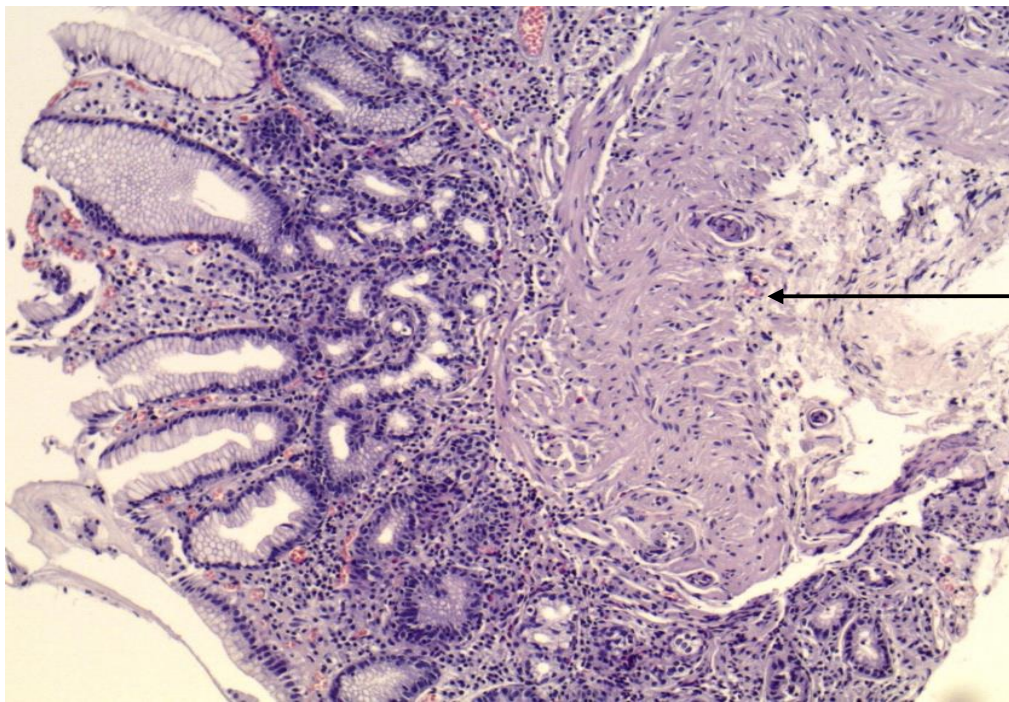
Figure 13 : Vue générale d'une atrophie fundique, HE(Gx10).



Musculaire
muqueuse

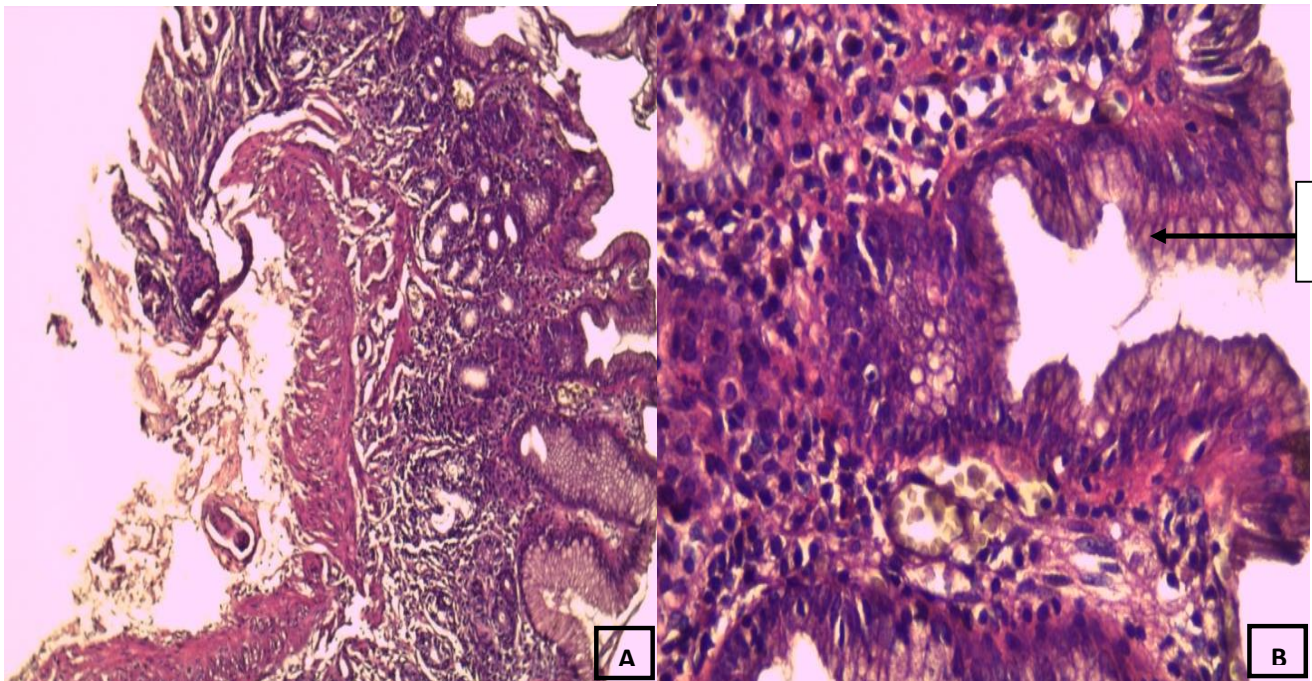
Glandes
atrophiques

Figure 14 : Atrophie modéré, HE(Gx10).



Epaissement
de la muqueuse
musculaire

Figure 15 : Atrophie sévère, HE (Gx10).

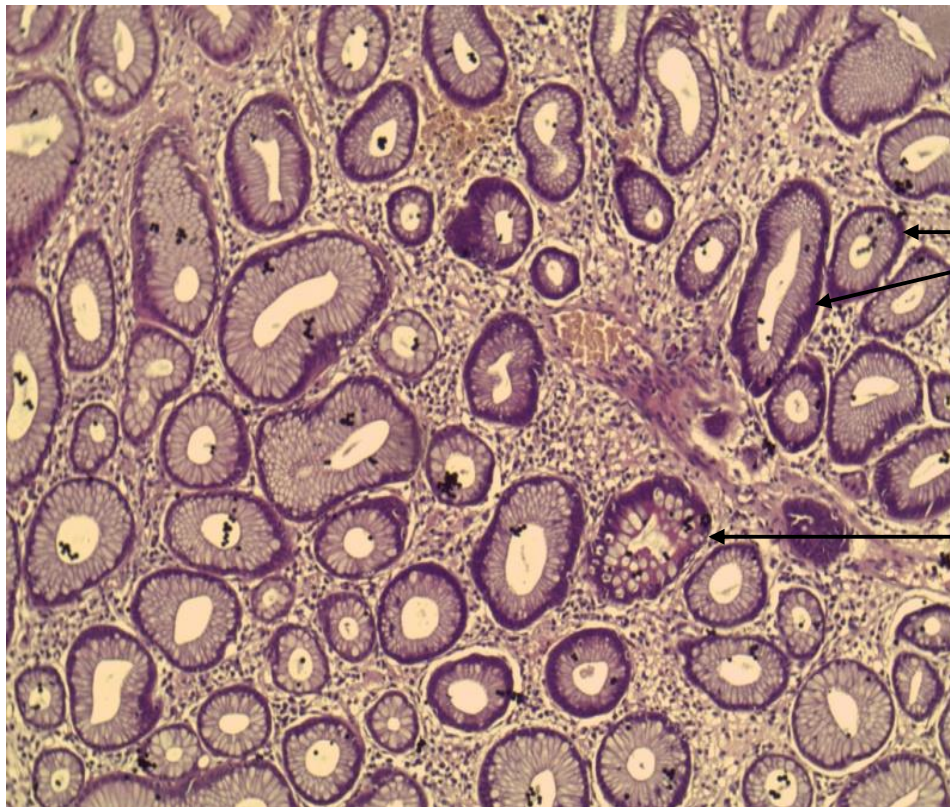


Hyperplasie
cryptique

A

B

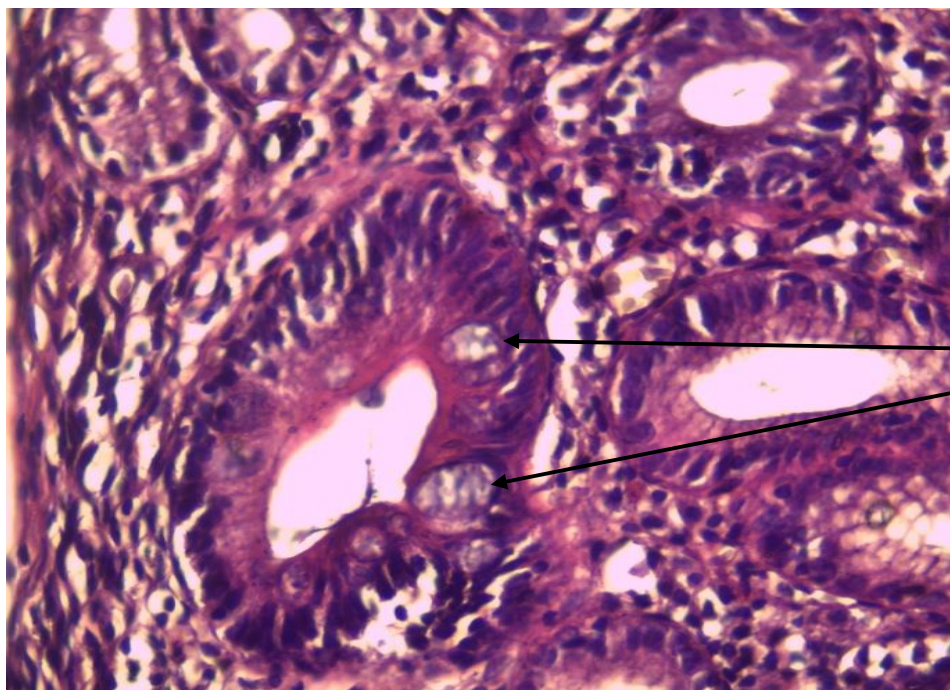
Figure 16 : Hyperplasie des cryptes. A. (Gx10) B. (Gx40)



Métaplasie pseudo-pylorique

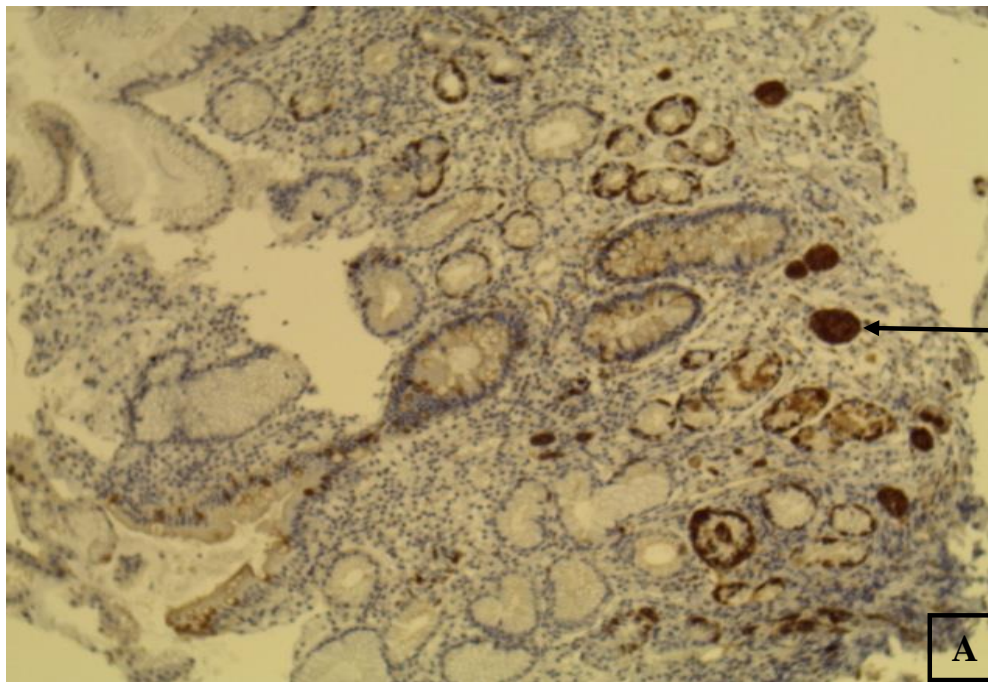
Métaplasie intestinale colique

Figure 17 : Métaplasie pseudo-pylorique (antrale). HE, (Gx10).

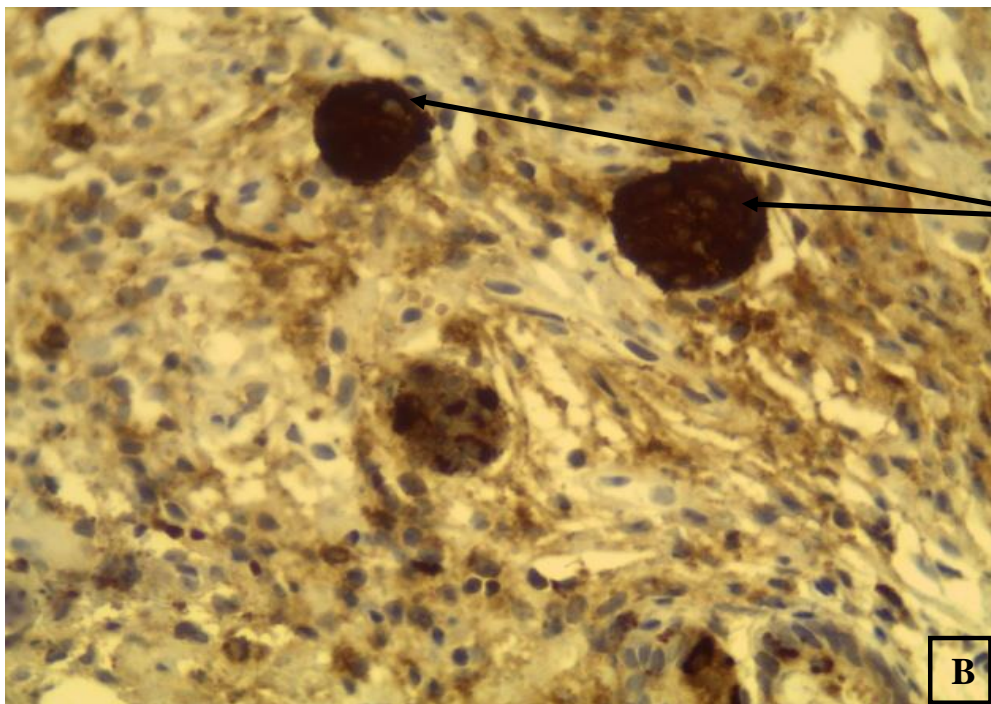


Cellules caliciformes

Figure 18 : Métaplasie intestinale avec présence de cellule caliciforme, HE (Gx40).



Hyperplasie des
ECL
micronodulaire



ECL hyperplasique

Figure 19 : Hyperplasie des ECL. **A.** Chromogranine A (Gx10).**B.** Chromogranine A (Gx40).

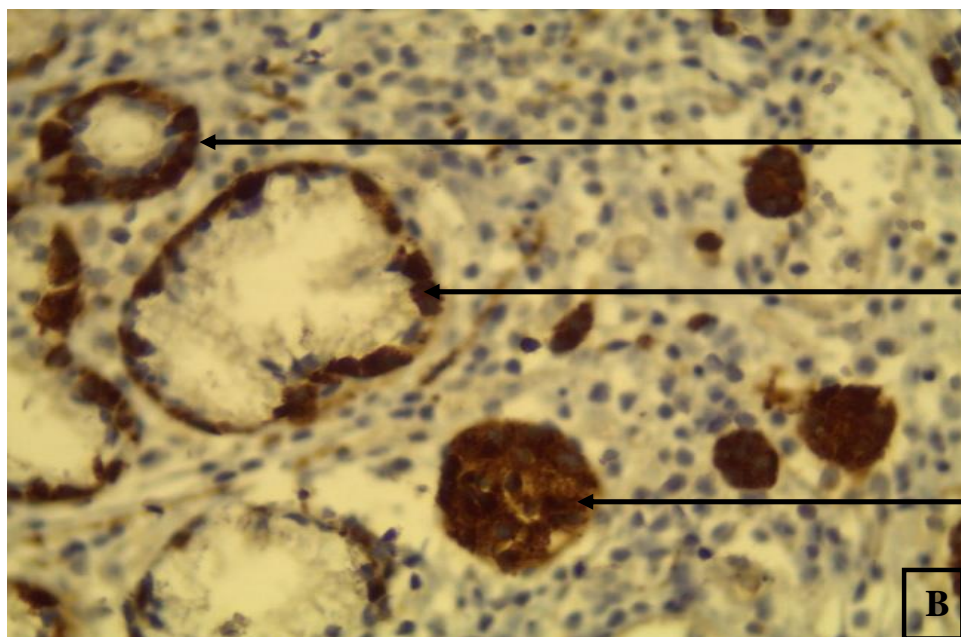
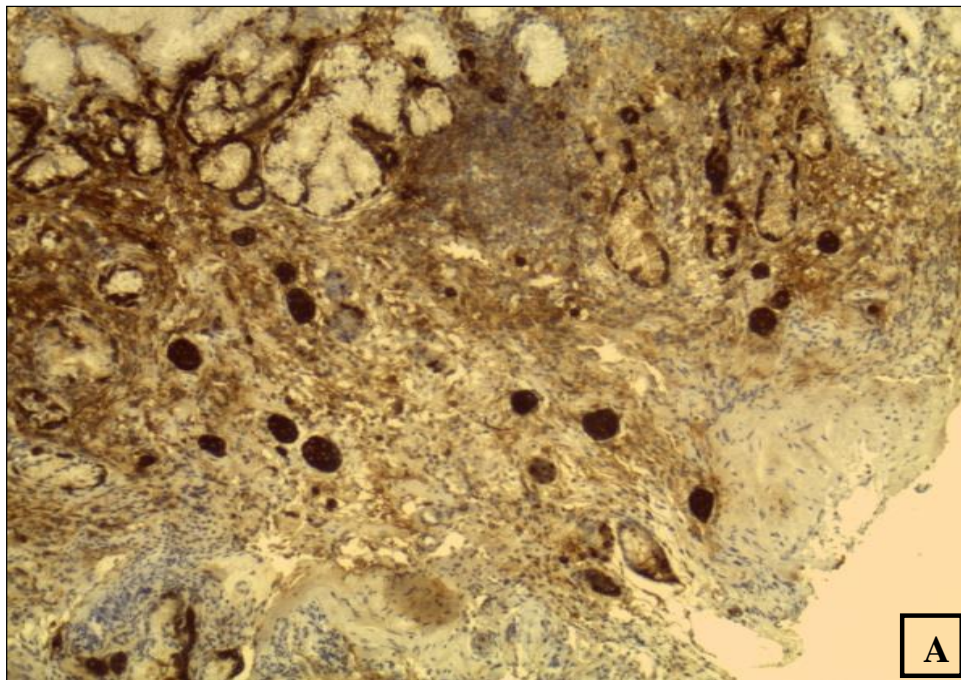


Figure 20 : Hyperplasie des ECL. A. hyperplasie micronodulaire. Synaptophysine (Gx10). B. présence d'une ECL témoin, hyperplasie micronodulaire, linéaire. Synaptophysine (Gx40)

1.3. Profil immunologique :

La détection de l'anticorps anti cellule pariétales (APCA) a été réalisée par l'immunofluorescence indirecte sur des lames LKS. La source antigénique de la pompe à proton est le tissu de l'estomac du rat. L'incubation du tissu avec le sérum du patient atteint la gastrite atrophique auto-immune permet la fixation de l'Ac avec l'Ag. La mise en évidence de la fluorescence se fait grâce à l'auto-anticorps conjugué FITC qui se fixe sur le complexe Ac-Ag.

Les images microscopiques marquent l'immunofluorescence par la comparaison avec des sérums non pathogène. Les résultats sont semi-quantitatifs et qualitatifs.

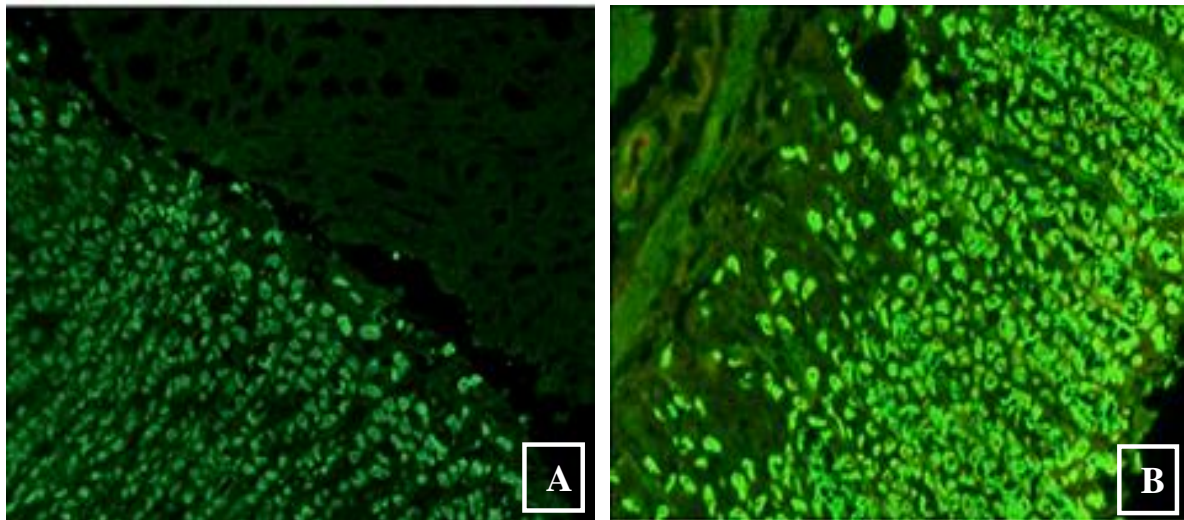


Figure 21 : lecture des lames LKS par l'immunofluorescence indirecte. **A.** détection de la fluorescence au niveau de la muqueuse gastrique. Aucun marquage au niveau des tubules rénaux (en haut à droite). **B.** marquage des cellules pariétales seulement par la fluorescence. Aucun marquage au niveau du tissu conjonctif qui entoure la muqueuse gastrique ainsi au niveau du reste de cellules gastriques par cet anticorps.

Les lésions pré-néoplasiques gastriques sont définies comme une cascade d'évènements qui s'enchainent, évoluant de l'atrophie gastrique et la métaplasie intestinale et également l'hyperplasie des ECL, vers une dysplasie jusqu'au stade final qui est l'adénocarcinome ou le carcinoïde (**Correa, 1992**).

Les gastrites sont les maladies inflammatoires de la muqueuse gastrique. Elles existent sous forme de deux types : **Gastrite type A** et **gastrite type B**. La présente étude s'intéresse sur les gastrites type A qui sont à prédominance fundique, auto-immunes non liées à l'infection *Helicobacter pylori*.

Notre étude a pour principale objectif de rechercher et mettre en évidence les lésions pré-néoplasiques dans le cadre d'une gastrite atrophique auto-immune, concernant une série de 60 cas de patients atteints. Les patients sont sélectionnés après une analyse de leurs comptes rendus au niveau de l'unité des archives du laboratoire anatomopathologique de CHU Beni-Messous.

Les résultats de cette étude ont révélés les principales lésions pré-néoplasiques gastriques suite à une atrophie fundique auto-immune.

Sur le plan épidémiologique, nos résultats indiquent que le pourcentage le plus élevé de cette maladie (23%) est attribué aux individus âgés entre 70-80 ans. Cependant, un taux de 10% et 5% ont été enregistrés pour la population âgées entre 20-30 ans et au-delà de 80 ans respectivement, alors que pourcentage s'annule pour la tranche d'âge qui varie entre 30 et 40 ans (**figure 9**). En effet, il ressort de ces résultats que la moyenne d'âge touchée par la gastrite atrophique auto-immune est de 58 ans avec une prédominance féminine (**figure 10**). On suggère que cette prédominance féminine est liée au facteur hormonal qui peut influencer sur l'apparition de cette maladie.

Ces données concordent approximativement avec les travaux de (**Cabrera de León et al., 2012 ; Zhang et al., 2013**).

L'atrophie gastrique auto-immune est généralement associée à d'autres maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1 (insulino-dépendant), la thyroïdite auto-immune (notamment de Hashimoto) (**Perros et al., 2000**). L'absence d'une base de donnée sur la population étudiée ne nous a pas permis de savoir si d'autres maladies auto-immunes sont y associées.

L'atrophie gastrique auto-immune est caractérisée par la destruction des cellules pariétales et donc la pompe à proton ATPase. Dans le cas de l'infection à *H.pylori* le mécanisme de l'atrophie par l'Ag de *H.pylori* présente un mimétisme moléculaire avec la pompe ATPase H⁺/K⁺ (**Toh et al., 2012 et Claeys et al., 1998**). Dans la présente étude l'infection par *H.pylori* était un critère d'exclusion car l'étude a intéressé l'atrophie gastrique auto-immune non liée à *H.pylori*.

Dans cette étude, l'atrophie gastrique est présente chez toute la population étudiée avec des grades différents selon la classification OLGA (**Rugge et al., 2008**). Cette atrophie est considérée comme un facteur de risque primaire du cancer gastrique de type intestinal selon (**Correa., 2004**).

Par ailleurs, l'étude histologique des biopsies des patients retenus par la présente étude, a permis de révéler des aspects particuliers de l'atrophie gastrique au niveau du fundus qui se manifestent sous forme de destruction glandulaire importante au niveau de la lamina propria avec présence d'agrégats lymphoïdes. Ces derniers sont formés de cellules mononuclées (plasmocytes et lymphocytes) organisés en follicules ou en nodules dans la lamina propria et qui s'accroissent au niveau profond des glandes gastriques (**figure 13**).

Ces aspects histologiques sont compatibles avec ceux décrits par (**Correa, 1988 et Dixon et al., 1996**).

Selon le système OLGA, l'atrophie gastrique possède cinq stades répartis de 0 à IV, selon l'intensité des lésions atrophiques des muqueuses fundique et antrale ainsi que le degré de destruction des unités glandulaires (**Rugge et al., 2011**).

20% uniquement de la population étudiée ont une atrophie légère cela peut être justifié par une précocité de diagnostic qui a permis de révéler les premiers changements histologiques de la muqueuse fundique

L'atrophie modérée est présente chez 41% de la population étudiée, qui possède un score de 2, avec une destruction de 30%-60% des glandes gastriques (**Figure 14**). D'autre part l'atrophie sévère est présente chez 15% des patients. Selon le système OLGA (**Rugge et al., 2011**), ce grade d'atrophie possède un score de **3** ceci présente plus de **60%** de destruction glandulaire Ce résultat est nettement trouvé lors de l'étude microscopique de nos patients avec un épaissement de la musculaire muqueuse (**figure12**).

En effet le risque de développer un cancer gastrique chez les sujets ayant une atrophie gastrique fundique sévère est de 5.76 fois plus élevé par rapport aux sujets qui ont une légère atrophie fundique ou ceux qui ne possèdent pas (**Tatsuta et al., 1993**).

La muqueuse gastrique prend un aspect particulier présenté sous forme des cryptes hyperplasiques, qui sont des dépressions de l'épithélium de surface formant des invaginations dans le chorion. Cet épithélium est cylindrique simple de type mucipare. Il contient des cellules muqueuses à pôle fermé et à noyau allongé. L'hyperplasie des cryptes est considérée comme une forme d'adaptation suite à la persistance de la destruction glandulaire (**figure 16**).

La métaplasie intestinale (MI) est caractérisée par le remplacement de la muqueuse gastrique par une muqueuse de type intestinal (**Giroux et Rustgi, 2017**), elle est classée en deux type selon (**Jass et Filipe, 1980**) : Métaplasie de type grêle (complète) et Métaplasie de type colique (incomplète). D'après la classification OLIGIM proposé par (**Ben Slama et al., 2016**) la MI possède trois grades différents de I à III (**annexe 4**).

Dans notre étude, la MI est présente chez 85% de la population, dont la majorité possèdent une MI de type incomplète II. Morphologiquement, le type II est caractérisé par la présence de quelques cellules absorbantes et cylindriques, contenant des mucines neutres Et des sialomucines. Ainsi des cellules caliciformes composées principalement des sialomucines et occasionnellement des sulfomucines (**figure 17**), qui peuvent être mises en évidence par les techniques histochimiques notamment le bleu alcian et le PAS (**annexe 5**).

De plus la MI de type III est caractérisée par des glandes ramifiées, bordées par des cellules cylindriques sécrétrices contenant des sulfomucines, avec des cellules caliciformes contenant des sialomucines ou des sulfomucines. Ce type de MI n'est pas retrouvé dans notre population cela peut être expliqué par le stade atrophique dans lequel les patients ont été diagnostiquée qui est pour la plupart des cas modéré (40%).

Chronologiquement cette lésion survient plus tardivement que l'atrophie gastrique, l'existence de cette dernière est fortement associée à la présence d'une métaplasie intestinale, cela a été démontré dans l'étude de (**jass et Filipe, 1980 ; Dixon et al., 1996**).

Les conséquences à long terme de la métaplasie intestinal conduisent à un risque accru de développement tumoral, En particulier la MI de type incomplète III (**Rokkas et al., 1991 ; Filipe et al., 1994**) rendant nécessaire une surveillance endoscopique rigoureuse.

La métaplasie pseudo-pylorique est une forme adaptative qui apparaît suite à une destruction des glandes et le remplacement de l'épithélium glandulaires gastriques normal par un épithélium métaplasiques, afin de compenser les glandes fundiques détruites par des glandes pyloriques (**figure 18**).

L'hyperplasie des ECL est une partie intégrale de la cascade de tumorigénèse gastrique, elle est présente chez 58% des cas sous forme linéaire et micronodulaire (**figure 19, 20**). La forme linéaire se caractérise par la présence de cinq cellules endocrines et parfois plus liées entre elles a l'intérieure de la membrane des glandes. Par ailleurs, la forme micronodulaire se présente sous forme des clusters de cinq cellules endocrines ou plus qui ne dépassent pas le diamètre des glandes gastriques (**Solcia et al., 1988**). Dans notre étude, la forme linéaire est peu fréquente par rapport à la forme micronodulaire.

Cette hyperplasie est mise en évidence par une étude immunohistochimique par le

marquage de la chromogranine A ou la Synaptophysine qui marquent l'expression cytoplasmique des cellules endocrines (**annexe 2, tableau I**).

La positivité de l'expression de ces marqueurs (Chromogranine A et Synaptophysine) est définie par la présence d'au moins 2 rangées linéaires supérieure de 5 cellules/mm² de muqueuse. L'hyperplasie des ECL peut être aboutit par deux mécanisme :

La destruction des glandes oxyntiques et l'hypergastrinémie qui est dû à une hyperplasie compensatrice des cellules G antrales, en réponse à une hypo/achlorydrie suite a la perte des unités glandulaires (cellules pariétales) (**Modlin et al., 1996**). Cette hypergastrinémie est susceptible d'entraîner le développement des tumeurs endocrines fundiques type I (les carcinoïdes) dans un contexte de gastrite chronique atrophique celle-ci représentent 3,2% des tumeurs endocrines et 4,3% de leurs localisations digestives (**Modlin et al., 1997**).

En outre, le second objectif de cette étude est de rechercher une corrélation entre l'examen histopathologique et les tests sérologiques.

Une étude est réalisée au niveau du laboratoire d'immunologie CHU Beni Messous, afin de mettre en évidence l'expression des auto-anticorps dirigés contre les cellules pariétales (APCA) qui caractérise la GAAI dans le cadre de suspicion de l'anémie de Biermer (**figure 21**).

Parmi les 60 patients testés, nous avons trouvés seulement quatre patients qui ont bénéficié d'un test immunologique et d'un examen histopathologique. Ce nombre faible de patients retrouvé n'est pas suffisant pour confirmer l'existence d'une corrélation entre les lésions histopathologiques et l'expression des auto-anticorps dans le cadre de l'atteinte auto-immune.

L'absence de corrélation peut être justifiée par plusieurs facteurs notamment :

- La recommandation des tests sérologiques qui ne se font pas systématiquement et parfois nécessitent la présence des signes cliniques (faiblesse, anémie...etc). Ces derniers n'apparaissent pas obligatoirement dans une GAAI car elle est asymptomatique ou parfois caractérisée par des symptômes gastro-intestinaux non-spécifiques (**Massironi et al., 2018**).
- Certaines biopsies étudiées sont de source externe, cela suggère que les patients pouvaient avoir réalisés le test dans d'autres laboratoires.

Au terme de cette étude, il ressort que les gastrites atrophiées auto-immunes non liées à *H. pylori* sont peu fréquentes chez la population étudiée, sur l'ensemble des gastrites répertoriées

L'analyse des résultats obtenus dans cette étude a révélée sur 60 patients bénéficiés de la classification de Sydney indiquent que le pourcentage le plus élevé de cette maladie (23%) est attribué aux individus âgés entre 70-80 ans. Cependant, un taux de 10% et 5% ont été enregistrés pour la population âgées entre 20-30 ans et au-delà de 80 ans respectivement, alors que pourcentage s'annule pour la tranche d'âge qui varie entre 30 et 40 ans. Ainsi, il ressort de ces résultats que la moyenne d'âge touchée par la gastrite atrophiée auto-immune est de 58 ans avec une prédominance féminine.

Par ailleurs, les lésions histologiques sont majoritairement des atrophies gastriques modérées, accompagnées d'une métaplasie intestinale incomplète avec présence des hyperplasies des cellules neuroendocrines. Les lésions dysplasiques ainsi que les adénocarcinomes sont absentes ce qui suggère une précocité de diagnostic qui était en faveur des patients.

En effet, les aspects histologiques observés sont comme suit :

- ✓ Un taux de 100% d'atrophie gastrique.
- ✓ Une gastrite auto-immune avec métaplasie intestinale d'environ 85%.
- ✓ Un pourcentage de 58% d'hyperplasie des ECL avec absence de lésions dysplasiques.

Selon le type histologique, l'atrophie gastrique s'avère la lésion la plus fréquente. Par ailleurs, la majorité de la population étudiée n'a pas bénéficiée d'un test sérologique (APCA), ce qui nous a empêché d'étudier la corrélation entre l'examen histopathologique et sérologique dans le cadre d'une GAAI.

En outre, le système de stadification de la gastrite (OLGA) récemment proposé, peut fournir une indication fiable du risque de cancer chez les patients atteints. La stadification de la gastrite exprime clairement le risque de cancer associé à la gastrite atrophiée qui dirige le clinicien vers un plan diagnostique et thérapeutique adéquats. Il est donc souhaitable d'appliquer systématiquement le « Sydney system » au cours

de l'examen histologique des biopsies gastriques pour avoir des informations précises, en particulier pour les variables histologiques graduables de la gastrite auto-immune.

La présente étude est basée sur l'aspect histopathologique des lésions pré-néoplasiques dans le cadre d'une atrophie gastrique auto-immune. nous souhaiterions ouvrir un autre thème de recherche qui traite l'aspect moléculaire de cette pathologie basé sur la pompe ATPase qui est la cause majeure de l'initiation de la réaction auto-immune tout en étudiant le profil génétique de la population en cas de mutation de la E-Cadhérine qui est responsable de la forme héréditaire du cancer gastrique.

La présente étude a traité d' une population étroite au niveau de CHU Beni Messous qui ne nous a pas permis d'évaluer la prévalence de cette maladie dans la population algérienne donc il est désirable d'élargir cette étude à l'échelle nationale et utiliser des tests statistiques pour parvenir à des résultats et des conclusions précises et convaincantes.

Enfin, il faut noter qu'une surveillance annuelle de ces patients est nécessaire pour évaluer la progression de ces lésions pré-néoplasiques vers la tumorigénèse (examen endoscopique chaque 2-3 ans) et vérifier l'association avec d'autres maladies auto-immunes en prenant en considération tout signe clinique ou plainte anormale.

Références Bibliographiques

- Abaza, Hajer., Abderraouf, Ghanem., Jeannette, Karoui., Aouatef, Jmal., Rabiaa, Dhouib., Latifa, Harzallah., Nabyl, Ben Mami., Rahal, Khaled et Fethi Guemira. (2010).** Intérêt de certains paramètres biologiques au cours de la gastrite à *Helicobacter pylori*: comparaison avec les résultats histologiques. *Ann Biol Clin*, 68 (4) : 473-9.
- Anne, Waugh et Allison, Grant. (2015).** Système digestif. In a Elsevier Masson SAS, *Anatomie et physiologie normales et pathologiques* (pp. 317-321). Coordination scientifique de l'édition française : J. Cosserat.
- Andres, E et Serraj, K. (2012).** Optimal management of pernicious anemia. *J Blood Med*, 3:97–103.
- Anagnostopoulos, GK., Rangunath, K., Shonde, A., Hawkey, CJ., Yao, K. (2006).** Diagnosis of autoimmune gastritis by high resolutionmagnification endoscopy. *World J Gastroenterol*, 12(28):4586–4587.
- Antonio, Cabrera de Leóna., Delia, Almeida Gonzálezc., Ana, Arencibia Almeida., Ana, González Hernández., Mercedes, CarreteroPérezc., María, del Cristo Rodríguez Pérez., Vicente, Gil Guilléne., Buenaventura, BritoDíaz. (2012).** Factors associated with parietal cell autoantibodies in the general population. *ImmunologyLetters*, 147(1–2) :63–6
- Artem, Minalyan., Jihane N, Benhammou., Aida, Artashesyan., Michael, S Lewis., Joseph R, Pisegna. (2017).** Autoimmuneatrophicgastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*, 10: 19–27.
- Banka,S., Ryan, K., Thomson, W., Newman, WG. (2011).** Pernicious anemia Genetic insights. *Autoimmunity Reviews*, 10: 455-9.
- Centanni, M., Marignani, M., Gargano, L., Corleto, VD., Casini, A., DelleFave, G., Annibale, B.(1999).** Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med*, 159(15):1726 30.
- Claeys, D., Faller, G., Appelmelk, BJ., Negrini, R., Kirchner, T. (1998).** The gastric H+K+-ATPase is a major auto-antigen in chronic *Helicobacter pylori* gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology*, 115(2):340–7
- Correa, P. (1988).** Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol*, 83(5):504–9.
- Cabrera de León., A, Almeida, González D, Almeida., AA, González., Hernández A., Carretero, Pérez M., Rodríguez ,Pérez Mdel C., Guillén ,VG., BritoDíaz ,B. (2012).** Factors associated with parietal cell auto antibodies in the general population. *ImmunolLett*, 147(1–2):63–6.

Références Bibliographiques

- Castoro, C., Le Moli, R., Arpi, ML., Tavarelli, M., Sapuppo, G., Frittitta, L., Squatrito, S., Pellegriti, G. (2016).** Association of autoimmune thyroid diseases, chronic atrophic gastritis and gastric carcinoid: experience from a single institution. *J Endocrinol Invest*, 39(7): 779–784.
- Chlumska, A., Boudova, L., Benes, Z., Zamecnik, M. (2005).** Autoimmune gastritis Aclinicopathologic study of 25 cases. *CeskPatol*, 41(4):137–142.
- Courillon-Mallet, A., Fléjou, JF. (2000).** Gastrites et Gastropathies. In : Rambaud JC. *Traité de Gastroentérologie, Flammarion- Médecine-Sciences*, 6: 309-323.
- Dixon, M., Genta, RM., Yardley, JH., Correa, P. (1996).** Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J SurgPathol*, 20(10):1161–81.
- De Block, CE., De Leeuw, IH., Van Gaal, LF. (2008).** Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J ClinEndocrinolMetab*, 93(2):363–371.
- Dai, Y-C., Tang, Z-P., Zhang, Y-L. (2011).** How to assess the severity of atrophic gastritis. *World J Gastroenterol*, 17(13):1690–1693.
- Dixon, MF. (1995).** Histological responses to Helicobacter Pylori infection: gastritis atrophy and preneoplasia. *BaillieresClinGastrointesterol*, 9:467-86.
- De Vries, AC., Kuipers, EJ. (2007).** Epidemiology of premalignant gastric lesions: implications for the development of screening and surveillance strategies. *Helicobacter*, 12 Suppl 2:22-3.
- D'Herbomez, M et Gouze, V. (2002).** La chromogranine A : un marqueur des tumeurs neuroendocrines. *Annales de Biologie Clinique*.
- Ekstrom, AM., Held, M., Hansson, LE., Engstrand, L., Nyren, O. (2001).** Helicobacter Pylori in gastric cancer established by CagAimmunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology*, 121:784-91.
- Edith, Lahner., Bruno, Annibale. (2009).** Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological: point of view. *World Journal of Gastroenterology*, ISSN 1007-9327.
- F, Lameche., D, Hakem., A, Berrah. (2010).** Troubles neuropsychiatriques révélant une maladie de Biermer. *Société française de Rhumatologie*.
- Filipe, MI., Potet, F., Bogomoletz, WV., Dawson, PA., Fabiani, B., Chauveinc, P., Fenzy, A., Gazzard, B., Goldfain, D., Zeegen, R. (1985).** Incomplete

Références Bibliographiques

sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut*, 26:1319–26.

Genta, RM., Dixon, MF. (1995). The Sydney system revisited: the Houston international gastritis workshop. *Am J Gastroenterol*, 90:1039-41.

Genta, RM. (1997). Helicobacter pylori inflammation, mucosal damage and apoptosis: pathogenesis and definition of gastric atrophy. *Gastroenterology*, 113:S515.

Guilford, P., Hopkins, J., Harraway, J., McLeod, M., McLeod, N., Harawira, P., Taite, H., Scoular, R., Miller, A., Reeve, AE. (1998). E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*, 392:402-52.

Hongo, M & Fujimoto, K. (2010). Gastric Polyps Study Group. Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long-term proton pump inhibitor therapy: a prospective study in Japan. *J Gastroenterol*, 45, 618–624.

Item 297. (2010). orientation diagnostique devant une anémie. Université médicale virtuelle francophone.

Ikeda, T., Senoue, I., Hara, M., Tsutsumi, Y., Harasawa, S., Miwa, T. (1985). Gastric pseudopolyposis: a new clinical manifestation of type A gastritis. *Am J Gastroenterol*, 80 (2):82–90.

John Wiley & Sons Ltd. (2019). Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging, 10.1111/hel.12571.

Jass, JR., Filipe, MI. (1980). Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach. *Histopathology*, 4: 271– 9.

Korwin, JD et Frédéric, M. (2003). Gastrites chroniques. *Encycl Méd Chir Gastro-entérologie*, 9-017-A-10.

Kankeu Fonkoua, L & Yee, N. S. (2018). Molecular Characterization of Gastric Carcinoma: Therapeutic Implications for Biomarkers and Targets. *Biomedicines*, 10:3390.

Kang, KP., Lee, HS., Kim, N., Kang, HM., Park, YS., Lee, DH. (2009). Role of intestinal metaplasia subtyping in the risk of gastric cancer in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*, 24:140-8.

Katsunori, Iijima., Yasuhiko, Abe., Ryosuke, Kikuchi., Tomoyuki, Koike., Shuichi, Ohara., Pentti, Sipponen., Tooru, Shimosegawa. (2009). Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach. *World J Gastroenterol*, 15(7):853–9.

Khan, S., Del-Duca, C., Fenton, E., Holding, S., Hirst, J., Doré, PC., Sewell, WA. (2009). Limited value of testing for intrinsic factor antibodies with negative gastric parietal cell antibodies in pernicious anaemia. *J Clin Pathol*, 62(5):439–441.

Références Bibliographiques

- Kim, N., Park, YS., Cho, SI., Lee, HS., Choe, G., Kim, IW., Won, YD., Park, JH., Kim, JS., Junq, HC., Song, IS. (2008).** Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastro-duodenal disease. *Helicobacter*, 13:245-55.
- Lam-Tse, WK., Batstra, MR., Koeleman, BP., Roep, BO., Bruining, MG., Aanstoot, HJ., Drexhage, HA. (2003).** The association between autoimmune thyroiditis, autoimmune gastritis and type 1 diabetes. *PediatrEndocrinol Rev PER*, 1(1):22–37.
- Lindenbaum, J., Heaton, EB., Savage, DG., Brust, JC., Garrett, TJ., Podell, ER., Marcell, PD., Stabler, SP., Allen, RH. (1988).** Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*, 318(26):1720–1728.
- Lauren, P. (1965).** The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *ActaPatholMicrobiolScand*, 64:31-49.
- Lauren, PA., Nevalainen, TJ. (1993).** Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer*, 71:292-333.
- Massimo, RuggeGianmaria, Pennelli., Emanuela, Pillozzi., Matteo, FassanGiuseppe, IngravalloValentina M. RussoFrancesco Di Mario (2011).** Gastritis: The histology report. *Digestive and Liver Disease. International journal of Gastroenterology and Hepatology*, S373–S384.
- Metz J. (1992).** Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease. *Annu Rev Nutr*, 12:59–79.
- Matsukura, N., Suzuki, K., Kawachi, T., Aoyagi, M., Sugimura, T., Kitaoka, H., Numajiri, H., Shiota, A., Itabashi, M., Hirota, T. (1980).** Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomach and relation to complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst*, 65:231-40.
- Modlin, IM., Tang, LH. (1996).** The gastric enterochromaffin-like cell: an enigmatic cellular link. *Gastroenterology*, 111:783-810.
- Modlin, IM., Sandor, A. (1997).** An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*, 79:813-29.
- Neumann, WL., Coss, E., Rugge, M., Genta, RM. (2013).** Autoimmune atrophic gastritis pathogenesis. Pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 529-41.

Références Bibliographiques

- Odze, RD., Riddell,RH.,Bosman, FT, et al. (2010).** Premalignant lesions of the digestive system. In: Bosman FT, editor. WHO Classification of tumours of the digestive system. 4th edition. Lyon (France): IARC Press. p. 10–2.
- Pelayo, Correa. (1992).** Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process first American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *CANCER RESEARCH* 52, 6735-6740.
- Price, AB. (1991).**The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol*, 6: 209-222.
- Park,YH., Kim, N. (2015).** Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev*, 20(1):25–40.
- Park, DY., Lauwers, GY. (2008).** Gastric polyps. Classification and management. *Arch Pathol Lab Med*, 132: 63340.
- Perros, P., Singh, RK.,Ludlan, CA., Frier, BM. (2000).** Prévalence of pernicious anemia in patients with type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabetic Medecine*, 17: 749-51.
- Ralapanawa,DM.,Jayawickreme, KP., Ekanayake,EM., Jayalath, WA. (2015).** B(12) deficiency with neurological manifestations in the absence of anaemia. *BMC Res Notes*, 8:458.
- Rugge, M., Meggio, A., Pennelli, G., et al. (2007).** Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut*; 56:631-6.
- Rugge, M. et al. (2002).** Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 16, 1249–1259.
- Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. (2016).** Anti-parietal cell antibodies – diagnostic significance. *Adv Med Sci.*;61(2):175–179.
- Rugge, M., Correa, P., Di Mario, F., El-Omar, E., Fiocca, R., Geboes, K., Genta, RM., Graham, DY., Hattori, T., Malferthiner, P., Nakajima, S., Sipponen, P., Sunq, J., Weinstein, W., Vieth, M. (2008).** OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*, 40(8):650-8.
- Strickland,RG., Mackay, IR. (1973).** A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis*, 18:426–40.
- Sara, Massironi., Alessandra, Zilli., Alessandra, Elvevi., Pietro, Invernizzi. (2018).**The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmunity Reviews*, 1568-9972.

Références Bibliographiques

- Solcia, E., Bordi, C., Creutzfeldt, W., Dayal, Y., Dayan, AD., Falkmer, S., Grimelius, L., Hayu, N. (1988).** Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. *Digestion*, 41: 185-200.
- Solcia, E., Fiocca, R., Villani, L., Luinetti, O., Capella, C. (1995).** Hyperplastic, dysplastic, and neoplastic enterochromaffin-like-cell proliferations of the gastric mucosa. Classification and histogenesis. *Am J SurgPathol*, 19:S1–7.
- Toh, BH., Chan, J., Kyaw, T., Alderuccio, F. (2012).** Cutting edge issues in autoimmune gastritis *Clin Rev Allergy Immunol*, 42:269–78.
- Toh, BH.,Whittingham, S., Alderuccio, F. (2006).** Gastritis and pernicious anemia. *Autoimmune Diseases*, 39 : 527-46.
- Toh, BH., SENTRY, JW., Alderuccio, F. (2000).** The causative H⁺/K⁺ ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis. *Immunol Today*, 21 : 348-354.
- Yakirevich, Evgeny., Murray B, Resnick. (2013).** Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin N Am* 42, 261-284
- ZhangYet al. (2013).** Gastricparietal cell antibodies,Helicobacter pylori infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. *Cancer EpidemiolBiomarkersPrev*, 22(5):821–6.
- Zauli, D., Tosti, A., Biasco, G., Miserochi, F., Patrizi, A., Azzaroni, D., et al. (1986).** Prevalence of autoimmune atrophic gastritis in vitiligo. *Digestion*, 34:169–72.

Annexe 1

Matériels non biologique

- Papier Joseph.
- Cassettes.
- Automate de déshydratation (Leica TP 1020).
- le moule métallique.
- Automate d'inclusion en paraffine (Leica Eg 1150C).
- microtome (Leica RM2235) (2030)
- Lames.
- Etuve.
- Pince en platine.
- plaque chauffante (BEHSO).
- Daco pen.
- Lames LKS INOVA.
- Micropipette (100 µl).
- PBS.
- Vortex (homogénéisateur).
- Eau distillé.
- Chambre humide.
- Gants latex.
- Tube sec.
- Embout jetables pour micropipettes.



Figure01 : Automate Leica de déshydratation



Figure02 : Automate Leica Eg 1150C. (Inclusion et paraffinage).



Figure03 : Microtome Leica RM2235



Figure 4 : Anticorps (Synaptophysine).



Figure 5 : Anticorps (chromogranine).



Figure 6 : Substrat (DAB)



Figure 7 : Kit LKS INOVA



Figure 8 : préparation de la lame LKS

Annexe 2

Technique anatomie pathologie

Les étapes procédées dans le laboratoire anatomo-pathologie CHU Beni Messous sont les suivant :

1. **Biopsie** : La biopsie est reçu dans des tubes sec rempli en formol à fin d'y fixé. Elle sera mise ensuite sur le papier Joseph puis dans les cassettes.

2. **Déshydratation** : la biopsie est déshydratée par l'automate **Leica automate TP 1020** (figure 01) qui contient un bac de formol, 5 bacs d'alcool, 4 bacs de xylène et 2 bacs de paraffine liquide. Cette étape prend une durée de 12h pour achevé une déshydratation complète.

3. **Inclusion et imprégnation** : la biopsie est fixée sur le moule métallique par la paraffine liquide (chaude) ensuite placé sur la plaque froide jusqu'au refroidissement (figure 02).

4. **Dégrossissement** : les blocs solides de paraffine contenant la biopsie seront dégrossis pour éliminer le surplus de la paraffine à l'aide de microtome **Leica RM2235** (figure 03) et les préparés pour l'étape suivante.

5. **Réalisation des coupes** : la biopsie est découpée par le microtome **Leica RM2235** à fin de réaliser des fines coupes de 3 à 5 μ m d'épaisseur. Ces derniers seront étalées sur des lames cela se fait sous une plaque chauffante et à l'aide de l'eau de robinet.

6. **Déparaffinage** : les lames seront mises dans l'étuve pour la dissolution de la paraffine puis ils subissent une réhydratation qui se fait comme suit :

- les lames sont mises dans 3 bacs de xylène pendant 20min.
- 2 bacs d'éthanol.
- Alcool.
- Eau de robinet (2-3min).

7. **Coloration** : la coloration usuelle est l'hématéine éosine (HE).

▪ Premier passage dans l'hématéine qui est un colorant basique nucléaire et qui colore le noyau en bleu (4min), rinçage à l'eau de robinet.

▪ Deuxième passage dans l'éosine qui est un colorant acide cytoplasmique et qui colore le cytoplasme en rose (30sec-1min), rinçage à l'eau de robinet.

8. **Montage entre lame et lamelle** : les lames colorées passent par 3 bacs de xylène ou toluène, cela facilite le montage en utilisant une colle (E-Kit).

Tableau I : Etude immunohistochimique

Chromogranine A	Synaptophysine
Les faux négatifs au marquage sont liés à la faible sensibilité de l'anticorps ou à l'absence de grains de sécrétion dans la cellule.	Marquage vésiculaire.
Habituellement pas exprimées par les cellules endocrines indifférenciées.	Marqueurs commun aux neurones et aux cellules endocrines.
Dosables dans le sérum	

Tableau II : données techniques du test LKS

Substrat antigénique	coupes tissulaires de l'estomac, rein et foie d'origine animal (rat).
Dilution	1/40 : 390µl PBS+ 10µl sérum
l'auto-anticorps conjugué	FITC
Réactifs	Prêt à l'emploi
Microscope	A fluorescence, objectif : x20
Kit	NOVA Lite, référence : 704180

Annexe 3

Tableau II : Répartition des patients selon la tranche d'âge :

Colonne1	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	>80	total
	6	0	13	11	13	14	3	60
%	10%	0	22%	18%	22%	23%	5%	100%

Tableau III : Répartition graphique des patients selon les lésions obtenus.

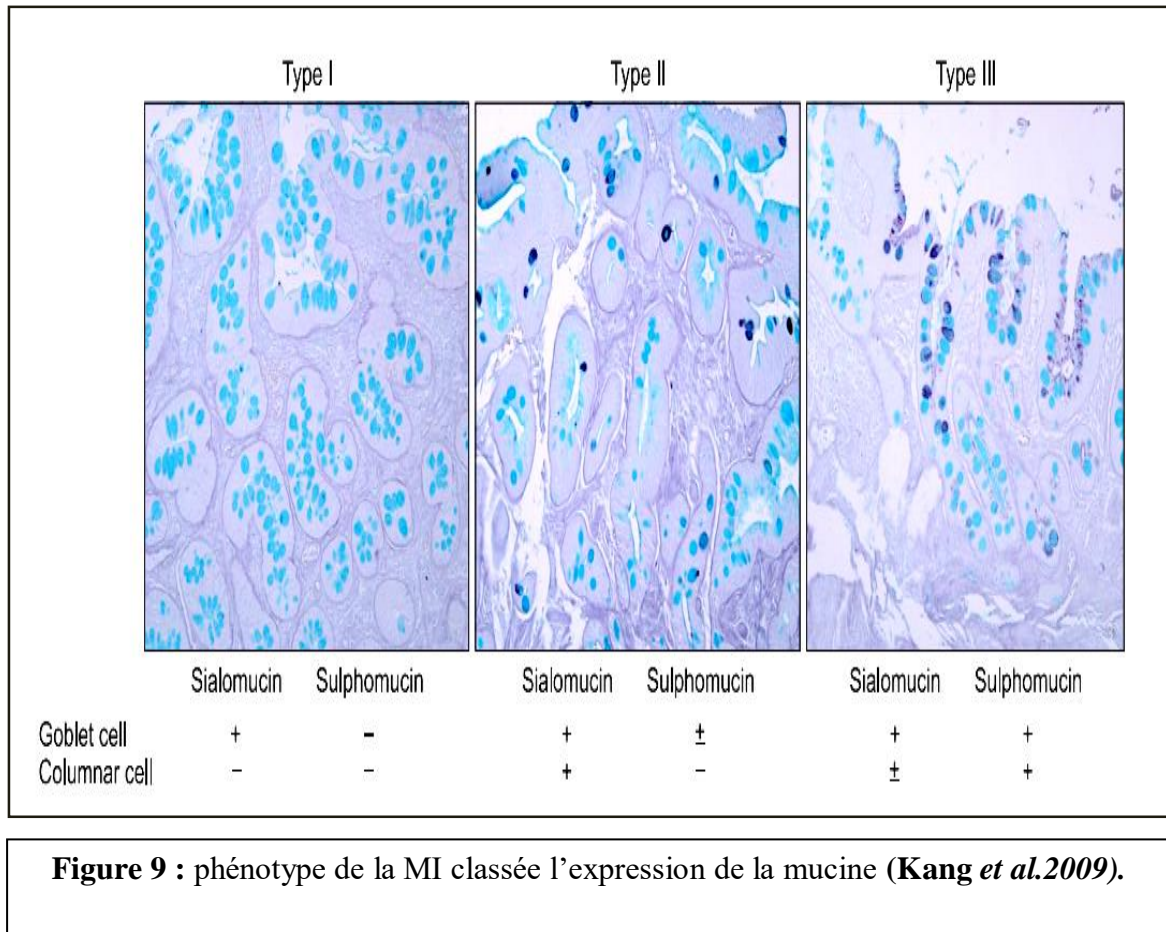
Lésions	Effectifs	Pourcentage (%)
Atrophie	60	100%
Métaplasie intestinal	51	85%
Hyperplasie des ECL	35	58%

Annexe 4

Tableau IV : Les scores de la MI selon OLGIM

Score de la métaplasie intestinale		CORPS GASTRIQUE			
		Absente	Légère (glandes en MI <30%)	Modérée (glandes en MI 30%-60%)	Sévère (glandes en MI >60%)
ANTRE	Absente	Classe 0	Classe I	Classe II	Classe II
	Légère (glandes en MI <30%)	Classe I	Classe I	Classe II	Classe III
	Modérée (glandes en MI 30%-60%)	Classe II	Classe II	Classe III	Classe IV
	Sévère (glandes en MI >60%)	Classe III	Classe III	Classe IV	Classe IV

Annexe 5



Introduction

*Rappels
bibliographiques*

Matériels
&
Méthodes

Résultats
et
Discussion

Conclusion

Et

Perspectives

Références
Bibliographiques