

LE SYNDROME AUTO-IMMUN THYRO-GASTRIQUE : ses effets sur les micronutriments et la tumorigénèse gastrique

H. VALDES SOCIN (1), L. LUTTERI (2), E. CAVALIER (3), M. POLUS (4), V. GEENEN (5), E. LOUIS (6), A. BECKERS (7)

RÉSUMÉ : Le syndrome auto-immun thyro-gastrique (SAT) a été décrit chez des patients dont le sérum réagissait avec les antigènes des cellules pariétales gastriques (APC) et les antigènes de la thyroïde. Deux cas illustrent le spectre diagnostique du SAT. Le premier associe une thyroïdite de Hashimoto, une anémie pernicieuse et développe une tumeur neuroendocrine gastrique. Le deuxième, associe une maladie de Basedow et une gastrite auto-immune réversible, secondaire à *Helicobacter Pylori*. Alors que la polyendocrinopathie auto-immune de type III est rare, le SAT est fréquent dans notre expérience. Chez 240 patients suivis prospectivement avec thyroïdite, 13% (32/240) ont une gastrite auto-immune. *Helicobacter Pylori* justifie une gastrite auto-immune chez 16% de ces patients. L'infection, la malabsorption et la gastrite sont fréquemment réversibles après éradication bactérienne. Chez les autres 84% des patients, on ne retrouve pas de preuves histologiques ou sérologiques d'infection par *Helicobacter Pylori*. L'auto-immunité gastrique est alors irréversible, conduisant à une hypergastrinémie, une hypochlorhydrie et une atrophie gastrique sévère. Les cellules entérochromaffines gastriques s'hyperplasient, et des tumeurs neuroendocrines gastriques peuvent se développer. Nous proposons une approche diagnostique pour améliorer la détection du SAT. Nous revisitons les données de la littérature et discutons certains modèles animaux d'auto-immunité gastrique infectieuse.

MOTS-CLÉS : Autoimmunité - Thyroïdite - Gastite - Tumeurs neuroendocriniennes - *Helicobacter pylori*

THE THYROGASTRIC SYNDROME: ITS EFFECTS ON MICRONUTRIMENTS AND GASTRIC TUMORIGENESIS

SUMMARY : The thyrogastric autoimmune syndrome (TAS) was described in patients in whom the serum cross-reacted both with gastric parietal cells antigens and thyroid antigens. We report two cases illustrating the spectrum of pathological features of TAS. The first case associates Hashimoto's thyroiditis and anemia perniciosa, and develops a gastric neuroendocrine tumor during follow up. The second case presents with a Graves' disease and an autoimmune reversible gastritis, secondary to *Helicobacter Pylori*. Whereas type III autoimmune polyendocrinopathy is rare, TAS is frequent in our experience. Some 13% (32/240) of patients that we have prospectively followed affected with thyroiditis have also autoimmune gastritis. *Helicobacter pylori* is clearly implicated in 16% of autoimmune gastritis cases. Infection, malabsorption and gastritis are potentially reversible after bacterial eradication treatment. In the other 84% of gastritis patients, no histological or serological proof of *Helicobacter pylori* is found. Gastric autoimmunity is then irreversible, leading to gastric severe atrophy, hypochlorhydria and hypergastrinemia. Hypergastrinemia stimulates enterochromaffin cell hyperplasia, possibly progressing to neuroendocrine tumors. We propose a diagnostic approach to improve the characterization of TAS. We review the literature on the subject and discuss some interesting animal models of infectious gastric autoimmunity.

KEYWORDS : Autoimmunity - Thyroiditis - Gastritis - Neuroendocrine tumors - *Helicobacter pylori*

INTRODUCTION

Le syndrome auto-immun thyro-gastrique (SAT) décrit dans les années soixante, est l'association auto-immune d'une atteinte thyroïdienne (maladie de Hashimoto ou maladie de Graves-Basedow) et d'une atteinte de la muqueuse gastrique (maladie de Biermer) chez un même patient (1). Bien que cette association fasse partie des polyendocrinopathies auto-immunes (tableau I), sa prévalence est largement sous-estimée dans la littérature (2). Alors que l'hypothyroïdie auto-immune est prévalente dans

la population générale, on estime à tort que la maladie auto-immune gastrique est rare, confinée à certains pays scandinaves ou asiatiques. Du fait que ces études nordiques et asiatiques privilégient la susceptibilité génétique et héréditaire, les aspects environnementaux et particulièrement infectieux sont souvent négligés.

En effet, lors de cette mise au point, nous soulèverons les effets de l'agent infectieux *Helicobacter Pylori* (HP) sur l'auto-immunité gastrique, sur la malabsorption de micronutriments et enfin sur la tumorigénèse gastrique (3). Le diagnostic du SAT met en œuvre la suspicion du praticien généraliste, la mise au point de l'endocrinologue et du gastroentérologue, avec le rôle déterminant du laboratoire. Lorsque ce syndrome est ignoré, les conséquences sur la santé du patient portent sur la malabsorption de micronutriments essentiels à la vie, tels que la vitamine B12 et le fer. De plus, l'identification et le suivi adéquat de ces

(1) Chef de Clinique, (5) Chef de Clinique, Directeur de Recherches, FNRS, (7) Chef de Service, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège.

(2) Chef de Laboratoire, (3) Chef de Service, Service de Biologie Clinique, CHU de Liège.

(4) Chef de Clinique, (6) Chef de Service, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège.

TABLEAU I. POLYENDOCRINOPATHIES AUTOIMMUNES : CLASSIFICATION ET PRÉVALENCE

Polyendo- crinopathies	Type 1*	Type 2	Type 3
	Hypoparathy- roïdie	Insuffisance surrénalienne	3a-Thyroïdite Auto-immune + DM1
	Candidiase mucocutanée	Autoimmunité thyroïdienne	3b-Thyroïdite + anémie pernicieuse
	Addison	Diabète type 1(DM1)	3c-Thyroïdite +Vitiligo + Alopécie
	Hypogona- disme	Hypophysite	
Prévalence	1/25 000 (Finlande)	1/20 000	Inconnue
*Le syndrome APECED – Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidia- sis and Ectodermal Dystrophy- ou polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (APS-1), est une maladie monogénique associée à une mutation du gène AIRE.			

patients, assurent un diagnostic et une prise en charge précoce. Enfin, les endoscopies gastriques régulières permettent de détecter la survenue de tumeurs neuroendocriniennes ou de carcinomes gastriques. A partir de deux cas cliniques, le lecteur comprendra que le SAT est un continuum physiopathologique, se traduisant par différentes complications cliniques, selon le moment du diagnostic.

CAS CLINIQUE 1

En 2009, une femme caucasienne de 61 ans se présente pour contrôle endocrinien dans le cadre d'une thyroïdite de Hashimoto (4). Elle se plaint de dysesthésies et brûlures des deux mains. Un syndrome du canal carpien bilatéral est suspecté. Le bilan thyroïdien est en faveur d'une euthyroïdie, alors que la patiente est supplémentée par 150 µg/J de L-Thyroxine. La vitamine B12 est de 58 pg/ml (> 200), Hémoglobine = 11,7 ng/l, le volume globulaire moyen : 78 µ³ (84-94), ferritine = 7 ng/ml (22-112), la gastrine est de 1.705 ng/ml (< 120). Les anticorps anti TPO, anti-muqueuse gastrique (APC) et anti facteur intrinsèque (FI) sont positifs, alors que la sérologie pour *Helicobacter Pylori* n'est pas contributive. Un électromyogramme avec vitesse de conduction du canal carpien confirme une atteinte neurologique, de type sensitive et motrice, bilatérale. Une gastrite auto-immune avec malabsorption de vitamine B12 (mais sans anémie encore)

est suspectée. La gastroscopie et les biopsies confirment une gastrite atrophique chronique. On décrit une pangastrite, avec des signes de métaplasie intestinale. Un traitement par cyanocobalamine (Stérop[®] vitamine B12 à raison de 1 mg/semaine IM, le premier mois, puis 1 mg/mois par la suite) est entamé avec amélioration du tableau neurologique. En 2010, une endoscopie avec biopsies révèle une hyperplasie des cellules entérochromaffines de l'estomac. En 2012, les taux de gastrine augmentent à 2800 pg/ml (<120) et la chromogranine est de 212 ng/ml (<40). La gastroscopie confirme alors une tumeur neuroendocrine de l'estomac de grade II. La résection complète de la tumeur se fait par voie endoscopique, dans un deuxième temps.

CAS CLINIQUE 2

Une patiente de 35 ans, d'origine congolaise, présente une hyperthyroïdie sur maladie de Basedow. Le bilan thyroïdien démontre une TSH effondrée, T3 et T4 libres très élevées et des anticorps stimulants le récepteur de la TSH à 18 (<1,5 UI/l). Les anticorps APC sont positifs à 1 : 160 et les anti facteur intrinsèque sont négatifs. La gastrine est normale à 80 pg/ml et la sérologie pour *Helicobacter Pylori* est en faveur d'une infection en cours. La vitamine B12 est normale à 883 pg/ml, la ferritine est abaissée à 10 ng/ml, l'hémoglobine est de 12.4g/dl. Une fois le bilan thyroïdien contrôlé sous traitement par 6 x 50 mg de Propylthiouracile /J, une gastroscopie avec biopsies étagées est proposée. Celle-ci met en évidence une gastrite lymphocytaire sans atrophie, avec signes de métaplasie de la muqueuse gastrique. *Helicobacter pylori* est retrouvé dans les biopsies gastriques et duodénales. Un traitement d'éradication combinant oméprazole 20 mg x 2/J, et antibiotiques (amoxicilline 1gx2/J et claritromycine 500 mg x2 /J) est prescrit pendant 10 jours. Le *breath test* à l'urée confirme l'éradication de *HP*. Après 3 mois, le contrôle biologique démontre une disparition des anticorps anti-muqueuse gastrique, avec normalisation des paramètres du fer et une diminution des taux de gastrine.

DISCUSSION

Les cas cliniques présentés ci-dessus sont deux manifestations possibles du syndrome auto-immun thyro-gastrique ou SAT. Alors qu'une thyroïdite auto-immune peut se décliner, d'un point de vue clinique, sous forme d'une

hypothyroïdie ou maladie de Haku Hashimoto (1881-1934) ou encore sous forme d'une hyperthyroïdie, connue comme maladie de Carl von Basedow (1799-1854), la gastrite auto-immune est, de prime abord, asymptomatique (3-5). Au fur et à mesure que surviennent les changements histologiques de la muqueuse de l'estomac, on peut observer une malabsorption de micronutriments tels que la vitamine B12 et le fer. L'anémie pernicieuse, telle que nous la connaissons, est donc un stade très avancé de la gastrite auto-immune (6). L'enjeu pour le clinicien est de pouvoir dépister précocement les marqueurs d'auto-immunité gastrique pour éviter ainsi ses complications.

La rupture de la tolérance du soi dans les maladies auto-immunes est favorisée par des éléments génétiques et environnementaux, particulièrement les infections. *Helicobacter Pylori* (HP) est une bactérie Gram négative spiralée qui colonise la surface de la muqueuse gastrique, sans l'envahir. L'infection digestive par HP déclenche une réponse immunitaire intense chez l'humain. Elle peut déterminer une gastrite chronique active dans certains cas. Ainsi dans les années septante, on différenciait la gastrite chronique auto-immune de type B de la gastrite chronique infectieuse ou type A. De nos jours, la classification étiologique de la gastrite chronique n'est plus si simple. En effet, on sait que lorsque la muqueuse gastrique devient atrophique on ne retrouve plus de HP, car l'environnement est devenu hostile pour la bactérie.

En ce qui concerne les thyroïdites auto-immunes, des agents infectieux viraux (parvovirus) et bactériens ont été impliqués comme facteurs déclencheurs (7-10). Plus récemment, certains travaux suggèrent un lien épidémiologique entre l'infection par HP et les thyroïdites auto-immunes. En premier lieu, l'infection par HP semble plus fréquente chez les patients avec thyroïdite atrophique (8). Deuxièmement, les souches de HP exprimant CagA (antigène de la capsid qui lui confère une certaine agressivité) sont davantage présentes chez les femmes avec auto-immunité thyroïdienne (9). Troisièmement, les souches avec CagA partagent des séquences nucléotidiques communes avec la thyroperoxydase (TPO), enzyme essentielle à la synthèse des hormones thyroïdiennes (10). Ainsi, un mimétisme moléculaire avec réaction croisée entre les anticorps anti HP et anti TPO suggère un lien possible de causalité entre l'infection par HP et les thyroïdites. Rappelons qu'il existe aussi un mimétisme moléculaire

entre la capsid de HP et la H⁺/K⁺ ATPase de la muqueuse gastrique (10). En conséquence, les anticorps anti HP sont susceptibles d'inactiver la H⁺/K⁺ ATPase gastrique. L'éradication de HP diminue la production d'auto-anticorps thyroïdiens chez les patients avec thyroïdite (11). L'ensemble de ces arguments suggèrent que les thyroïdites auto-immunes pourraient être une manifestation extra-gastrique de HP. Nous abordons maintenant d'autres conséquences physiopathologiques de la gastrite chronique auto-immune, qui ont été également étudiées.

GASTRITE CHRONIQUE AUTO-IMMUNE : MALABSORPTION DES MICRONUTRIMENTS ET DES MÉDICAMENTS

Tant la vitamine B12 que le facteur intrinsèque contribuent à la physiopathogénie de l'anémie fatale, telle que décrite par Thomas Addison (1793-1860) dans sa monographie *Disease of the Suprarenal Capsules*. Lorsque l'allemand Anton Biermer (1827-1892) complète d'autres observations similaires et lui donne le nom de *perniciöse Anämie*, le terme est finalement retenu : l'acronyme qui désigne cette maladie est donc celui d'anémie de Biermer (6).

La principale altération fonctionnelle dans la gastrite est une diminution de la sécrétion acide de l'estomac par les cellules gastriques pariétales. La diminution de l'acidité gastrique induit une malabsorption de la vitamine B12, mais aussi du fer. Classiquement, la malabsorption exclusive de B12 entraîne une anémie macrocytaire, alors qu'une anémie microcytaire est la conséquence d'une carence martiale. L'achlorhydrie peut aussi expliquer une malabsorption de la thyroxine : le clinicien sera ainsi interpellé par les besoins accrus de T4 chez un patient hypothyroïdien, auparavant bien contrôlé (11). L'achlorhydrie déclenche la sécrétion antrale de gastrine, qui s'emballe en absence du rétrocontrôle des cellules pariétales.

On retrouve des valeurs de gastrine supérieures à 1.000 ng/ml dans une maladie de Biermer bien établie (comme dans notre premier cas), alors que des élévations moins importantes sont caractéristiques d'un tableau de gastrite débutante non atrophique (comme dans le deuxième cas). L'hypergastrinémie peut se résoudre après l'éradication d'*Helicobacter Pylori*, alors qu'elle persiste dans la maladie de Biermer. L'hypersecretion de gastrine contribue à l'hyperplasie des cellules entérochromaffines (ECL) de l'estomac, comme observé dans notre

premier cas clinique. A noter qu'une autre cause très courante d'élévation (légère à modérée) de la gastrine est le traitement par inhibiteurs de la sécrétion acide de l'estomac tels que les inhibiteurs de la proton-potassium ATPase (IPP) et les antihistaminiques de type 2 (anti-H₂). Lorsque la gastrite atrophique est constituée, une hypergastrinémie doit faire rechercher une complication telle que la survenue d'une tumeur neuroendocrinienne.

GASTRITE CHRONIQUE AUTO-IMMUNE ET NÉOPLASIES GASTRIQUES

Une complication reconnue de la maladie de Biermer est le développement de tumeurs carcinoïdes gastriques (4, 12). Dans certaines séries scandinaves, 10% des patients avec anémie pernicieuse développent cette complication après une dizaine d'années de suivi. Dans notre série prospective, cette complication survient chez 2,5% des patients avec gastrite auto-immune sur un période d'observation de 3 ans. En outre, notons que la plupart des patients ont été diagnostiqués à un stade précoce de la gastrite auto-immune (12).

Helicobacter Pylori, quant à lui, est un cancérogène gastrique reconnu chez l'humain. En effet il joue un rôle clé dans la pathogenèse du cancer gastrique et dans celle du lymphome MALT (13). Chez les patients infectés et atteints d'un lymphome gastrique de type MALT à un stade précoce, l'éradication de *HP* s'associe souvent à la rémission du lymphome. L'éradication de la bactérie diminue, par ailleurs, le risque à long terme de développer un adénocarcinome gastrique. Curieusement, la survenue des tumeurs neuroendocrines gastriques n'a pas été associée à *HP* chez l'humain. Par contre, chez le rongeur de Mongolie infecté par *HP*, un lien entre l'infection et la pathogenèse des tumeurs neuroendocrines de l'estomac est bien démontré. Lorsque l'expérimentateur inocule ces animaux avec *Helicobacter Pylori*, ils développent une gastrite auto-immune, puis une hyperplasie des ECL et enfin des tumeurs neuroendocrines. Dans ce modèle murin, mais pas chez l'homme, l'éradication de *HP* s'associe à une régression des tumeurs neuroendocrines (14).

LE SYNDROME AUTO-IMMUN THYRO-GASTRIQUE (SAT) : PERSPECTIVES CLINIQUES

Récemment, nous avons mené plusieurs études en collaboration avec le Service de

Biologie Clinique et le Service de Gastro-entérologie. Nous avons d'abord dépisté une auto-immunité gastrique chez 240 nouveaux patients avec une maladie de Hashimoto (15). La recherche d'auto-immunité gastrique comprenait la détermination des anticorps anti muqueuse gastrique - Parietal Cell Antibodies ou PCA. Lorsque celle-ci était positive, nous recherchions aussi les anticorps anti facteur intrinsèque ou IFA. La prévalence de PCA était de 13 % (32/240). Les IFA étaient retrouvés chez 37,5 % (6/16) avec PCA+. Une élévation primaire de la gastrine > 120 pg/ml (non associée à l'utilisation de antiacides) était présente chez 37 % (12/32) des patients. Une carence en vitamine B12 (< 200 pg/ml) se retrouvait chez 18 % (6/32) des patients. Enfin, une infection à *HP* était présente chez 16 % (3/19) des patients qui ont bénéficié d'une gastroscopie. Presque 80% des patients ayant bénéficié d'une gastroscopie avaient une gastrite antrale et/ou fundique histologiques. Fort de ces résultats, nous avons entrepris, avec la même méthodologie, une deuxième étude chez 50 patients atteints d'une maladie de Basedow avec hyperthyroïdie (16) et les résultats confortaient les données précédentes. Nous avons enfin poursuivi l'étude prospective chez 410 patients avec une thyroïdite auto-immune : les patients avec gastrite faisaient l'objet d'une surveillance gastroentérologique régulière (17). Un aspect intéressant du suivi de ces patients est que l'éradication précoce de *Helicobacter Pylori* s'associe à une amélioration de la gastrite et de la malabsorption, mais également à une disparition des anticorps gastriques. Nous avons eu l'occasion de bien documenter ce phénomène chez trois patients, mais cela a été rapporté par d'autres auteurs aussi dans des séries plus importantes (18).

LE SYNDROME AUTO-IMMUN THYRO-GASTRIQUE (SAT) : PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Les patients atteints de MALTomes, tumeurs neuroendocrines et adénocarcinomes gastriques ont une prise en charge spécifique que nous ne détaillerons pas dans cet article.

Un diagnostic précoce du SAT pourrait cependant ouvrir des perspectives thérapeutiques très prometteuses. Rappelons que les complications neurologiques et hématologiques sont tardivement reconnues. Un dépistage précoce permet en outre d'éradiquer une infection par *HP*. La surveillance endoscopique régulière des patients avec auto-immunité gastrique est capable de détecter la survenue d'une tumeur

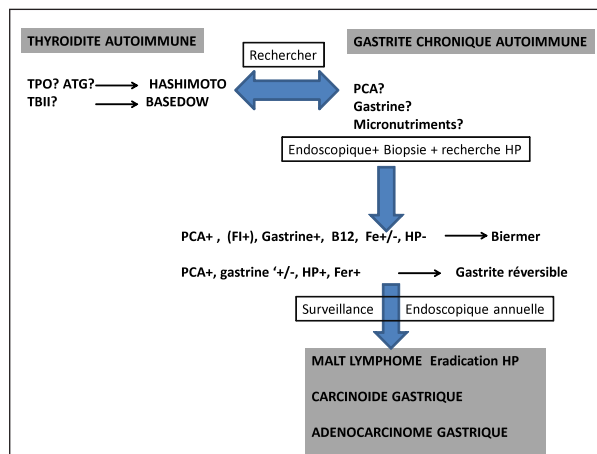


Figure 1. Diagnostic du syndrome thyrogastrique. HP : *Helicobacter Pylori*. TPO : ac anti thyroperoxydase. ATG : anticorps anti thyroglobuline. TBII : anticorps anti récepteur de la TSH. PCA : parietal cell antibody ou anticorps anti muqueuse gastrique. FI : anticorps anti facteur intrinsèque. B12 : vitamine B12. Fe : paramètres de fer.

neuroendocrinienne. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques auto-immunitaires ainsi que des nouvelles molécules thérapeutiques nous permettra d'agir de façon ciblée. Par exemple, les anticorps anti lymphocytes T cytotoxiques antigen 4 (CTLA-4) sont utilisés avec succès dans des modèles murins pour contrôler la gastrite auto-immune associée à *HP* (19). De même, les anti CTLA-4 sont employés pour favoriser la réaction immune vis-à-vis des adénocarcinomes gastriques. Chez l'homme, le Rituximab, un anti CD20 (récepteur spécifique des lymphocytes B) a été utilisé avec succès dans le lymphome T de la muqueuse gastrique (20)

CONCLUSION

Nos données ont été obtenues à partir de l'identification de l'atteinte thyroïdienne, puis une auto-immunité gastrique a été recherchée. La prévalence de la gastrite auto-immune est d'environ 10-15% dans les séries prospectives de thyroïdite auto-immune. Lorsque le diagnostic princeps est celui de la gastrite auto-immune atrophique, la prévalence d'auto-immunité thyroïdienne atteint presque 50% (3). De ce qui précède, nous pensons qu'il est justifié de dépister l'association de gastrite et de thyroïdite auto-immunes chez un même patient atteint de l'une d'entre elles. Nous proposons dans la figure 1, un panel de marqueurs sérologiques pour orienter le diagnostic et la prise en charge, avec la recommandation de réaliser une gastroscopie lors du suivi. Un intérêt additionnel de ce dépistage est celui de détecter les différentes

co-morbidités à un stade pré-clinique (déficit en fer, déficit en vitamine B12, infection par *Helicobacter Pylori*, hypergastrinémie et hyperplasie des cellules entérochromaffines de l'estomac) qui sont pour la plupart, potentiellement réversibles. Le suivi régulier des patients qui présentent une gastrite auto-immune pourrait atténuer les complications associées telles qu'une tumeur carcinoïde ou un adénocarcinome gastrique.

REMERCIEMENTS

Nous souhaitons remercier le Fonds National de la Recherche Scientifique pour son soutien.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tudhope GR, Wilson GM.— Anaemia in hypothyroidism. Incidence, pathogenesis, and response to treatment. *Quart J Med*, 1960, **29**, 513-538.
2. Warzée E, Legros JJ, Geenen V.— Autoimmune polyendocrine syndrome (APS). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 710-714.
3. Lahner E, Centanni M, Agnello G, et al.— Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am J Med*, 2008 **121**, 136-141.
4. Valdes Socin H, Loly J, Gast P, et al.— The thyrogastric syndrome: an under diagnosed etiology for acquired gastric neuroendocrine tumors. A Case Report. Abstract book. *MEN World*, Liège 2012.
5. Khalife A, Valdes-Socin H, Beckers A.— Controverses thérapeutiques : le traitement de la maladie de Basedow. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 606-610.
6. Okuda K.— Discovery of vitamin B12 in the liver and its absorption factor in the stomach : a historical review. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999, **14**, 301-308.
7. de Luis DA, Varela C, de La Calle H, et al.— *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J Clin Gastroenterol*, 1998, **26**, 259-263.
8. Figura N, Di Cairano G, Lorè F, et al.— The infection by *Helicobacter pylori* strains expressing CagA is highly prevalent in women with autoimmune thyroid disorders. *J Physiol Pharmacol*, 1999, **50**, 817-826.
9. D'Elis MM, Appelmelk BJ, Amedei A, et al.— Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med*, 2004, **10**, 316-323.
10. Bertalot G, Montresor G, Tampieri M, et al.— Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Endocrinol*, (Oxf). 2004, **61**, 650-652.
11. Livadariu E, Valdes-Socin H, Burlacu MC, et al.— Pseudomalabsorption of thyroid hormones: case report and review of the literature. *Ann Endocrinol*, (Paris). 2007, **68**, 460-463.
12. Valdes Socin, H, Tome M, Lutteri L, et al.— Auto-immune gastritis characteristics in a large series of patients with autoimmune thyroiditis. *Acta Gastroenterol Belg AGEB* 2012, fasc1 (abstract). <http://hdl.handle.net/2268/110850>. Consultation du 15 mars 2013

13. Troch M, Woehrer S, Streubel B, et al.— Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) in patients with MALT lymphoma. *Ann Oncol*, 2008, **19**, 1336-1339.
14. Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y, et al.— Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci*, 2003, **94**, 235-239.
15. Valdes-Socin H, Lutteri L, Latta A, et al.— Prévalence de gastrite auto-immune et études histologiques dans une série prospective de 240 patients avec thyroïdite de Hashimoto. European Neuroendocrine Association - Liège, 22-25 septembre 2010. <http://hdl.handle.net/2268/73380>. Consultation du 15 mars 2013
16. Valdes Socin H, Tome Garcia M, Lutteri L, et al.— Prevalence and prediction of gastric mucosal abnormalities in a prospective series of 50 patients with Graves-Basedow disease. *Acta Clin Belg* 2011 (abstract). <http://hdl.handle.net/2268/101004>. Consultation 15 mars 2013
17. Valdes Socin H, Tome Garcia M, Lutteri L, et al.— Auto-immune gastritis characteristics in a large series of patients with auto-immune thyroiditis. XXIVth Belgian Week of Gastroenterology 2012 - Abstract book. <http://hdl.handle.net/2268/110850>. Consultation du 15 mars 2013
18. Di Mario F, Moussa AM, Dal Bò N, et al.— Recovery of gastric function after *Helicobacter pylori* eradication in subjects with body atrophic gastritis: prospective 4-year study. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, **20**, 1661-1666.
19. Watanabe K, Murakami K, Sato R, et al.— CTLA-4 blockade inhibits induction of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in mice. *Clin Exp Immunol*, 2004, **135**, 29-34.
20. Lévy M, Copie-Bergman C, Molinier-Frenkel V et al.— Treatment of t(11;18)-positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with rituximab and chlorambucil: clinical, histological, and molecular follow-up. *Leuk Lymphoma*, 2010, **51**, 284-290.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. H. Valdes Socin, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : Hg.valdessocin@chu.ulg.ac.be