

LA GASTRITE CHRONIQUE AUTO-IMMUNE :

UNE PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE

VALDES-SOCIN H (1), LECLERCQ P (2), POLUS M (2), ROHMER V (2), BECKERS A (1), LOUIS E (2)

RÉSUMÉ : La gastrite chronique auto-immune (GAI) est un continuum d'altérations de la muqueuse gastrique incluant : atrophie, métaplasie intestinale, dysplasie et, enfin, la survenue d'une néoplasie (tumeurs neuroendocrines [NETs] gastriques et adénocarcinome). L'association avec la maladie de Hashimoto et de Graves-Basedow est connue comme syndrome thyrogastrique auto-immun. Alors que l'*Helicobacter pylori* (Hp) peut s'associer avec la GAI, le rôle du microbiote gastrique est mal défini. L'hypochlorhydrie gastrique détermine une malabsorption de micronutriments (fer, magnésium, calcium, vitamine B12) et de médicaments (thyroxine et autres). L'anémie de Biermer est favorisée par le déficit de production du facteur intrinsèque pariétal, contribuant à la malabsorption de B12. Un rapport diminué de pepsinogène I/II, une augmentation de la gastrine, la présence d'anticorps anti-cellule pariétale, les anticorps anti-facteur intrinsèque et la sérologie pour Hp contribuent à révéler précocement le diagnostic de GAI. L'endoscopie haute définition, associée à la chromoendoscopie virtuelle, semble prometteuse dans le diagnostic et dans le suivi. Le traitement des NETs gastriques de type 1, favorisées par la GAI, inclut : la résection endoscopique/chirurgicale, les analogues de la somatostatine et l'antagoniste de la gastrine nétazépide. Nous résumons ici les avancées diagnostiques et thérapeutiques dans la GAI et dans les affections associées : elles impliquent, de façon multidisciplinaire, l'ensemble des praticiens.

MOTS-CLÉS : Gastrite chronique auto-immune - Syndrome thyrogastrique auto-immun - Tumeur neuroendocrine - Diagnostic - Traitement

CHRONIC AUTOIMMUNE GASTRITIS : A MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT

SUMMARY : Chronic autoimmune gastritis (CAG) is a continuum of histological changes in gastric mucosa including: atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia and finally, the occurrence of a neoplasm (gastric Neuroendocrine Tumors -NETs- and adenocarcinoma). The association with Hashimoto and Graves-Basedow disease is known as the thyrogastric autoimmune syndrome. While *Helicobacter pylori* (Hp) infection may be associated with CAG, the role of the gastric microbiota is ill-defined. The gastric hypochlorhydria determines a malabsorption of different micronutrients (iron, magnesium, calcium, vitamin B12) as well as drugs (thyroxine, etc.). Pernicious anemia is favoured by the deficit of parietal intrinsic factor that contributes to B12 malabsorption. Serology for Hp, serum pepsinogen I/II, increased gastrin levels, the presence of parietal cell antibodies and intrinsic factor antibodies may reveal CAG. High definition endoscopy associated with virtual chromoendoscopy seems promising for CAG diagnosis and follow-up. NETs type 1 treatment includes: endoscopic and surgical resection, somatostatin analogues and the recent availability of netazepide, a gastrin antagonist. We review herein advances in the treatment and diagnosis of CAG and associated autoimmune disorders, which may involve, in a multidisciplinary way, all practitioners.

KEYWORDS : Chronic autoimmune gastritis - Thyrogastric autoimmune syndrome - Gastric neuroendocrine tumor - Diagnosis - Treatment

LA GASTRITE AUTO-IMMUNE (GAI)

Tudhope et Wilson, dans les années 1960, décrivent, chez 166 patients avec hypothyroïdie, une incidence de l'anémie de Biermer de presque 8 % (1). Plus récemment, dans une étude prospective de 240 patients avec une thyroïdite de Hashimoto, nous avons démontré, dans 13 % des cas (asymptomatiques et la plupart sans anémie macrocytaire), la présence d'anticorps anti-pariétaux (APC) (2). Une deuxième étude prospective, réalisée chez 50 patients atteints d'une maladie de Basedow avec hyperthyroïdie, confortait les données précédentes : les APC étaient présents chez 16 % des patients. Seulement trois patients présen-

taient des anticorps anti-facteur intrinsèque (3). Dans une révision très complète de la littérature, une autre équipe belge estimait, en fonction de différentes méthodologies employées, que les APC étaient présents chez 15-25 % des patients avec un diabète de type 1 alors qu'on peut les retrouver chez 18-30 % des patients avec une thyroïdite auto-immune (4).

La gastrite chronique auto-immune (GAI) est, de prime abord, asymptomatique (4-6). Au fur et à mesure que surviennent les changements histologiques de la muqueuse de l'estomac, ceux-ci s'accompagnent d'une destruction des cellules pariétales et d'une hypochlorhydrie. On peut observer, alors, une malabsorption de micronutriments tels que la vitamine B12, le fer et le calcium (4-6) ainsi que de certains médicaments comme la thyroxine (7). L'anémie par carence en B12 (ou anémie pernicieuse) (1, 3-5) et la myélopathie de la moelle épinière avec des troubles de la sensibilité proprioceptive sont deux complications survenant souvent à un stade avancé de la GAI (1-6). Le dosage de la vitamine B12 active semble plus prometteur

(1) Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.
(2) Service de Gastroentérologie, CHU Liège, Belgique.

que celui de la vitamine B12 totale dans ces cas (8). La progression histologique de la GAI se fait à partir d'une cascade de lésions histopathologiques bien définies, connue sous le nom de «cascade de Correa» : gastrite chronique, gastrite chronique atrophique, métaplasie intestinale, dysplasie et, enfin, néoplasie (4-6). L'enjeu pour le clinicien est de pouvoir dépister précocement les marqueurs d'auto-immunité gastrique pour éviter ces complications (3-5).

GAI : FACTEURS GÉNÉTIQUES DE PRÉDISPOSITION

L'association d'autres atteintes auto-immunes (diabète de type 1, vitiligo, thyroïdite auto-immune, etc.) est, certes, un facteur prédisposant pour développer une GAI (3-5). Une prédisposition génétique est suspectée également en raison de formes familiales. A l'instar d'autres auteurs, nous avons identifié des familles associant une thyroïdite et une gastrite auto-immune (association connue également comme syndrome thyrogastrique auto-immun), et faisant partie de la polyendocrinopathie auto-immune de type 3B (9). La généalogie de nos familles incluait des frères et sœurs, parents/enfants et, enfin, une famille comprenant des jumeaux homozygotes (9). ATP4A est un gène qui code pour la sous-unité alpha de la pompe gastrique H⁺/K⁺ ATPase. Récemment, une mutation homozygote dans ce gène a été identifiée dans une famille majorquaise avec des liens de consanguinité (10). Les membres atteints développaient, à un âge moyen de 33 ans, une GAI avec une hypergastrinémie. Comme complication, ils présentaient des tumeurs neuroendocrines, à partir des cellules ECL (Entero-Chromaffine-Like cells) (10).

GAI : FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX DE PRÉDISPOSITION

La rupture de la tolérance du soi dans les maladies auto-immunes est favorisée, non seulement par des éléments génétiques, mais aussi environnementaux, en particulier les infections. *Helicobacter pylori* (Hp) est une bactérie Gram négative spiralée qui, en colonisant la surface de la muqueuse gastrique, déclenche une réponse immunitaire intense chez l'humain (11). L'histoire naturelle de l'infection gastrique par Hp commence par une inflammation de l'antrum, pouvant s'étendre ensuite vers le corps gastrique (12).

La GAI classique, quant à elle, se caractérise par une atteinte de la muqueuse souvent limitée au corps gastrique. Le mécanisme physiopathogénique de la GAI est principalement l'auto-immunité (12, 13). En outre, lorsque l'atrophie de la muqueuse est pleinement développée, le milieu devient hostile pour la présence de Hp (14). Comme on l'a dit, l'infection par Hp est fréquente chez les patients avec une thyroïdite atrophique (13, 15). Les souches avec Cag A partagent, en effet, des séquences nucléotidiques communes avec la thyroperoxydase (TPO), enzyme essentielle à la synthèse des hormones thyroïdiennes (12-15). Par ailleurs, Hp partage des séquences nucléotidiques communes avec la H⁺/K⁺ ATPase de la muqueuse gastrique. Il y a donc un mimétisme moléculaire entre la bactérie, l'enzyme thyroïdienne TPO et l'enzyme de la muqueuse de l'estomac (12, 13). Ces éléments favorisent la présence d'anticorps anti-muqueuse gastrique en cas d'infection par Hp, et la fréquente survenue de thyroïdite auto-immune chez ces patients (syndrome thyrogastrique auto-immun) (1, 2-4).

GAI ET TUMEURS NEURO-ENDOCRINIENNES GASTRIQUES

La GAI, comme évoqué précédemment, est un facteur de risque pour le développement des tumeurs gastriques (4, 12). Elle peut s'associer à une tumeur neuroendocrine (NET) gastrique, un adénocarcinome gastrique ou encore un lymphome de type MALT (4, 12). Ainsi, dans la maladie de Biermer, certaines séries scandinaves font état de 10 % des patients avec anémie mégaloblastique, dite aussi pernicieuse; ces patients développent des NETs gastriques dépendantes de l'hypergastrinémie et ce, après une dizaine d'années de suivi (15, 16). Dans notre série prospective, cette complication survient chez moins de 3 % des patients avec GAI et thyroïdite auto-immune sur une période d'observation de 4 ans (12). Hp, quant à lui, est un cancérigène gastrique reconnu chez l'humain. Cette bactérie a un rôle clé dans la pathogenèse du cancer gastrique et dans celle du lymphome gastrique de type MALT (4-6).

Les NETs de l'estomac peuvent être de trois types ([Tableau I](#)). Cependant, seulement le premier type est spécifiquement associé à la GAI. Aussi, les NETs gastriques de type 2 et de type 3 (17-22) ne seront pas détaillées dans cet article, mais seulement mentionnées dans le [Tableau I](#) à titre comparatif. Les NETs gastriques de type 1 surviennent majoritairement chez des femmes entre 50 et 70 ans (16). Ce sont des tumeurs

Tableau I. Caractéristiques cliniques, pathologiques et prise en charge des NETs gastriques

	NET type 1	NET type 2	NET type 3
Fréquence des NETs gastriques	70 % - 80 %	5 % - 10 %	10 % - 15 %
Signes cliniques	Syndrome de malabsorption	Syndrome Zollinger-Ellison	Syndrome carcinoïde (rare) < 1 % (sécrétion H2 et 5HT)
Facteur prédisposant	GAI	MEN1	-
Génétique	-	Ménine mutée, ATP4 muté	-
Infection H.pylori	Oui	Oui/non	Oui/non
Présentation	Sporadique	Familiale/sporadique	Sporadique
Gastrine	Élevée : 120-1.400 ng/ml	Elevée : 1.000-10.500 ng/ml	Normale
pH gastrique	Basique	Acide	Normal
Tumeurs	< 1 cm, multiples	Multiples	> 1 cm
Ki67	< 2 %	< 2 % ou > 2 %	> 2 %
Immunohistochimie	Tumeurs ECL du corps gastrique	Gastrinomes duodénales-pancréatiques et tumeurs ECL	Tumeurs ECL, H2
Proportion NETs gastriques	70 % - 80 %	5 % - 6 %	14 % - 20 %
Grade	NET G1	NET G1-G2	NET G3
Traitement	Résection-Antrectomie-Analogues SS ? (18-20)	Résection-Antrectomie-Analogues SS-Nétazépide (21, 22) ?	Résection + Chimio. Telotristat etiprate en cas de diarrhées (29) ?
Métastases	Métastases 2 % - 5 %	Métastases 10 % - 30 %	Métastases 50 % - 100 %
Mortalité	0 %	< 10 %	25 % - 30 %

NETs: neuroendocrine tumors; GAI : gastrite auto-immune; MEN-1: multiple endocrine neoplasia type I; H2 : histamine; 5HT : 5 Hydroxytryptamine ou sérotonine.
Adapté de : (18-20, 20-22).

bien différenciées, souvent diagnostiquées à un grade 1, avec un faible nombre de mitoses cellulaires et un index de prolifération Ki-67 < 2 % (16-20). La plupart sont de type polypoïde, le plus souvent < 1 cm. Les NETs gastriques de type 1 sont confinées à la muqueuse et à la sous-muqueuse du fundus ou du corps gastrique. Elles peuvent être multiples dans 65 % des cas (18, 19). Plus rarement, selon les séries, certaines NETs gastriques de type 1 peuvent donner des métastases aux ganglions lymphatiques régionaux. Plus rarement, une évolution vers un carcinome neuroendocrine peut survenir chez 3 % des patients. Le pronostic des NETs gastriques de type 1 est excellent, avec un taux de survie à 5 ans de 98 % chez les patients qui ont un NET de type 1 non métastatique (18-20).

GAI : QUEL EST LE RÔLE DES IPP À LONG TERME ?

La GAI s'associe à une atrophie de la muqueuse et une hypochlorhydrie. Les inhibi-

teurs de pompe de protons (IPP), provoquent une suppression de l'acidité gastrique et favorisent une hypergastrinémie. La poursuite d'un traitement antiacide n'a pas, *a priori*, d'intérêt chez les patients avec GAI à un stade avancé. En outre, les IPP peuvent s'associer à une altération du microbiome ou à une hyperplasie des cellules entérochromaffines.

Une méta-analyse Cochrane, examinant six études incluant 1.705 patients traités chroniquement par IPP, a démontré un risque plus important de développer, chez ces derniers, une hyperplasie des cellules ECL diffuse (ou linéaire/micronodulaire) (23). Plus rarement, et sous forme de rapports de cas, on a signalé le développement de carcinomes gastriques neuroendocriniens chez des patients traités par IPP (23, 24). Comme l'utilisation des IPP est fréquente, en l'absence d'association épidémiologique puissante, il pourrait s'agir d'une association fortuite. De façon générale, le risque chez l'homme de développer des NETs gastriques (IPP induits) n'a pas été formellement démontré à ce jour.

GAI ET PLACE DE LA «BIOPSIE GASTRIQUE» SÉRIQUE

L'endoscopie digestive est une méthode diagnostique invasive. Cependant, en cas de gastrite, elle permet de réaliser des biopsies de la muqueuse gastrique en restant la méthode de référence pour sa stadification (25). Néanmoins, de nombreuses études épidémiologiques ont suggéré l'utilité de biomarqueurs non invasifs tels que les pepsinogènes I et II, la gastrine-17 et la sérologie pour Hp (15, 21). L'inflammation chronique de la muqueuse gastrique induit une perte progressive de cellules glandulaires. Ainsi, l'atrophie antrale réduit la sécrétion de gastrine-17 (ou G17) (5, 12). L'atrophie de la muqueuse du corps de l'estomac, par contre, diminue la sécrétion du pepsinogène I, tout en augmentant la sécrétion de gastrine, dans le but de stimuler la sécrétion acide. Le pepsinogène II (PGII), quant à lui, est synthétisé dans les glandes de la région antrale et fundique de l'estomac. Le PGII est surtout diminué chez les patients avec une atrophie multifocale (5, 12). Sipponen et coll. (15) ont proposé un «gastro-panel» incluant les précédents marqueurs plus la détermination des anticorps anti-Hp (Hp-ab) pour identifier la GAI modérée à sévère. Dans les régions à forte prévalence d'infection à Hp comme le Japon ou l'Iran, la fiabilité de cette méthode par rapport aux données histologiques est bien établie, alors qu'elle serait moindre pour d'autres régions à prévalence de Hp moins importante (5, 12). Dans notre pratique (Figure 1), nous dépistons la GAI chez nos patients avec une thyroïdite auto-immune (2, 3, 6, 21). Nous dosons ainsi les anticorps diri-

gés contre la muqueuse gastrique, la gastrine, et demandons une sérologie pour Hp (25-27). Nous recherchons, par ailleurs, une malabsorption en fer et en vitamine B12 (5, 6). Cette approche nous permet, en principe, de suspecter deux tableaux différents selon la présence ou non de Hp (Figure 2). La gastrite associée à une infection active par Hp peut se décliner avec ou sans anticorps anti-pariétaux et avec un taux de gastrine normal ou élevé. La GAI sans Hp, quant à elle, se caractérise par des anticorps dirigés contre la muqueuse gastrique et un taux de gastrine généralement élevé. La gastrine est d'autant plus élevée que l'atrophie de la muqueuse gastrique s'étend dans le corps gastrique et que l'on retrouve une hyperplasie/dysplasie des cellules ECL. Les bonnes conditions de dosage de la gastrine exigent de la doser à jeun, en arrêtant au moins 10 jours auparavant la prise d'antiacides (12). Un taux de gastrine > 1.000 ng/ml est, en général, attribuable à une maladie de Biermer bien établie (5, 6, 12). Dans ces deux cas de figure, nous proposons la réalisation d'une gastroscopie avec biopsies étagées pour documenter l'infection, le stade de la GAI et les complications associées (Figure 1).

GAI ET INTÉRÊT DES BIOPSIES GASTRIQUES ÉTAGÉES

Le protocole de biopsies selon Sidney d'après Houston (14, 25) permet, à partir des biopsies gastriques, de déterminer le risque de développer un adénocarcinome gastrique chez un patient porteur d'une gastrite sur Hp. Il fait appel à cinq biopsies faites par gastroscopie (deux au niveau de l'antra, une au niveau de la

Figure 1. Diagnostic du syndrome thyro-gastrique.

Hp : *Helicobacter pylori*. TPO : anticorps anti-thyropéroxydase. ATG : anticorps anti-thyroglobuline. TBII : anticorps anti-récepteurs de la TSH. PCA : parietal cell antibody ou anticorps anti-muqueuse gastrique. FI : anticorps anti-facteur intrinsèque. B12 : vitamine B12. Fe : paramètres de fer. D'après Valdes-Socin et coll. (3)

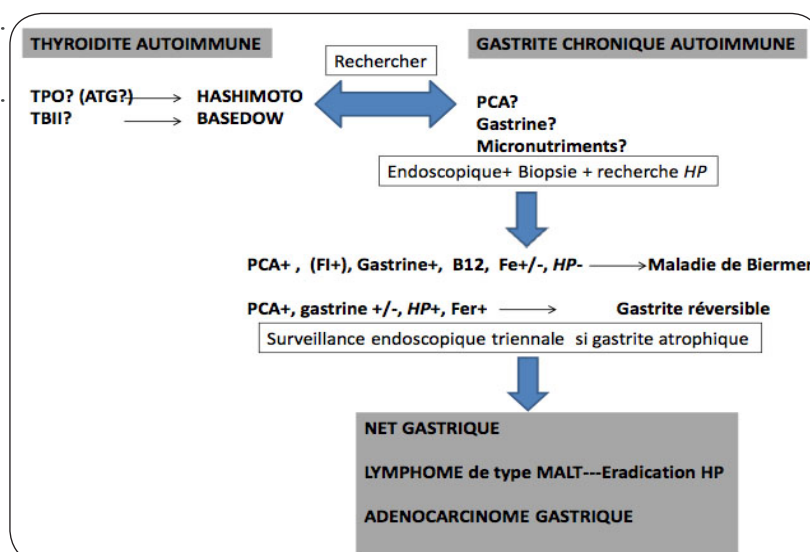
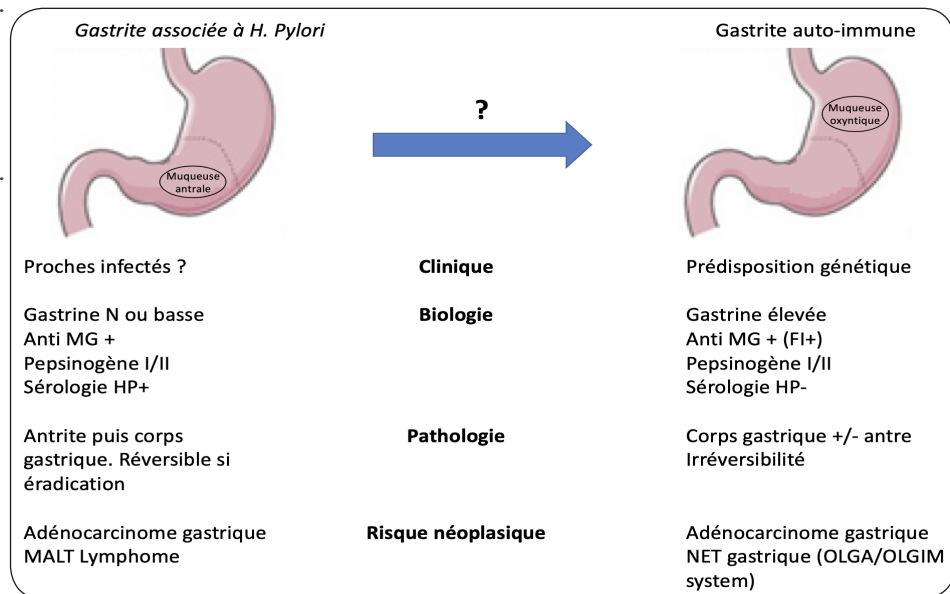


Figure 2. Les deux modèles physiopathologiques actuels de gastrite chronique auto-immune. D'après Valdes-Socin et coll. (12).



petite courbure angulaire et deux dans le corps gastrique) (25). La lecture de la biopsie prend en compte cinq paramètres : atrophie, métaplasie intestinale, présence de neutrophiles, présence de mononucléaires et présence de Hp. Le score d'OLGA («Operating Link for Gastritis Assessment») est plus récent : il nécessite également cinq biopsies étagées de l'estomac (26). C'est une mesure histologique de la sévérité et de l'étendue topographique (score antrale + score du corps gastrique) de l'atrophie de la muqueuse alors que le système OLGIM («Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia») est une mesure de la sévérité de la métaplasie (22). Cette métaplasie intestinale est donc considérée comme un facteur de risque pour développer un cancer gastrique, lorsque le score dépasse 3 sur une échelle de 5. Le Japon est un pays pionnier dans le développement de systèmes optiques pour l'endoscopie. Les Japonais ont essayé d'améliorer la capacité de prédiction du cancer gastrique dans la gastrite atrophique, à partir de la chromoendoscopie virtuelle («Image Enhanced Endoscopy») (Figures 3-7). C'est une approche par imagerie endoscopique de la muqueuse gastrique qui fait appel à l'illumination de la paroi gastrique par une lumière d'un spectre de longueur étroite. Cette technique permet d'améliorer le contraste, notamment en augmentant la visibilité des structures vasculaires (Figures 3-7). Quelques études ont montré une bonne corrélation et une bonne reproductibilité entre l'observation des lésions muqueuses et leur contrepartie histologique (26-28).

NETs DIGESTIVES ET ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES

A l'endoscopie classique, les NETs gastriques de type 1 ressemblent à des polypes, la plupart du temps de petite taille (< 1 cm). Lorsque leur taille excède 1 cm de diamètre, l'écho-endoscopie est utile pour déterminer la profondeur de l'invasion de la paroi gastrique. Cet examen est capable de déterminer l'extension tumorale à la couche musculaire ainsi que l'invasion locorégionale, information importante avant de décider d'une éventuelle résection (26-28).

En immunohistochimie, les cellules tumorales marquent pour la chromogranine-A (CgA), la synaptophysine, le transporteur monoamine 2, et les récepteurs de la somatostatine de type 2 (27). La présence de récepteurs à la somatostatine dans ce type de tumeurs est une des bases de l'imagerie pour identifier des lésions hyperfixantes. Dans ce cas de figure, l'intérêt d'un éventuel traitement aux analogues de la somatostatine peut être discuté.

Après la résection endoscopique des NETs, la surveillance et le suivi peuvent inclure le CT scan abdominal, la scintigraphie corps entier aux récepteurs de la somatostatine (Octréoscan) et le Ga⁶⁸ DOTATOC-PET scan. Le dosage de CgA comme marqueur tumoral est réalisé à 6 et 12 mois après la chirurgie, puis de façon annuelle pendant au moins trois ans (18).

Figure 3. Vue endoscopique HD d'une NET gastrique de type 1. Lésion polypoïde sessile de 10 mm vue en lumière blanche.



Figure 4. Vue endoscopique HD agrandie de la même NET gastrique de type 1 vue dans l'image 1. Lésion polypoïde sessile de 10 mm, vue en chromoendoscopie virtuelle (NBI).

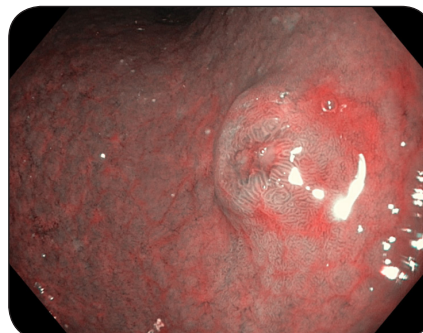


Figure 5. Vue endoscopique HD d'une NET gastrique de type 1. Lésion polypoïde sessile de 10 mm en vue chromoendoscopie virtuelle (NBI).

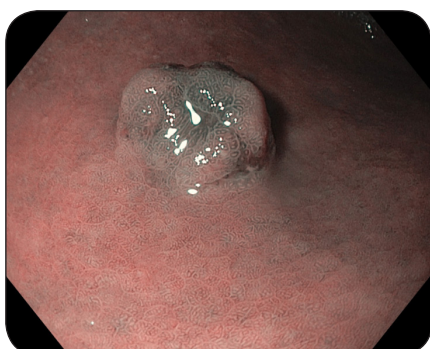


Figure 6. Vue endoscopique HD macroscopique d'une même NET gastrique de type 1 vue dans l'image 3. Lésion polypoïde sessile de 10 mm, vue en chromoendoscopie virtuelle (NBI).

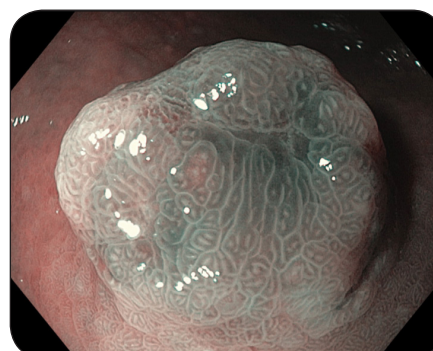
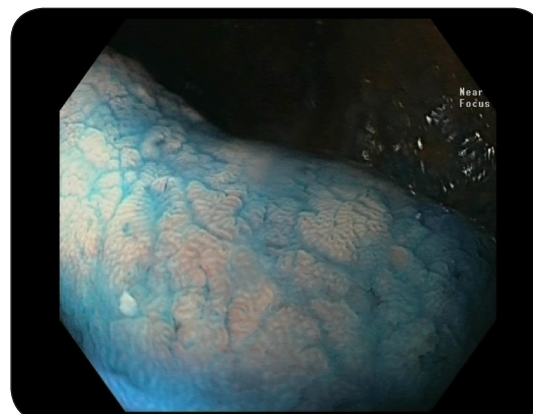


Figure 7. Patiente avec une maladie de Biermer et une thyroïdite auto-immune (syndrome thyro-gastrique auto-immun) : vue endoscopique de sa muqueuse gastrique HD macro avec chromo-endoscopie à l'indigo-carmin. L'histologie de la biopsie gastrique informe : «gastrite fundique chronique d'intensité modérée, non évolutive, avec métaplasie antrale, métaplasie intestinale et atrophie glandulaire modérée à sévère. Discrète hyperplasie foveolaire. Aspect compatible avec une maladie de Biermer».



RECOMMANDATIONS POUR LA RÉSECTION DES NETs GASTRIQUES

Des recommandations ont été publiées par le National Cancer Center (NCC) et l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), notamment guidées par la taille de la tumeur (20, 21). Les NETs gastriques de type 1 (< 1 cm) peuvent bénéficier d'une surveillance endoscopique annuelle, car le risque évolutif est faible.

Cependant, pour les lésions de moins de 1 cm, et en fonction du choix du clinicien et du patient, la résection endoscopique (par mucosectomie) peut également être proposée. L'échoendoscopie pré-thérapeutique, enfin, n'est pas recommandée pour les lésions de moins de 1 cm (20, 21).

Pour les NETs gastriques de type 1, de taille supérieure à 1 cm, une résection endoscopique peut être proposée, après réalisation d'un bilan d'extension et exclusion d'une dissémination loco-régionale. Dans ce cas, compte tenu de la taille de la lésion, la résection endoscopique par mucosectomie sera favorisée, pour assurer une résection monobloc de la tumeur (20, 21).

Si la résection endoscopique (mini-invasive et conservatrice d'organe) n'est pas possible (28), il faudra envisager une prise en charge chirurgicale. L'importance du geste chirurgical sera guidée par la taille de la tumeur, la suspicion de l'atteinte ganglionnaire, et le marqueur de prolifération cellulaire Ki67. Les tumeurs de Ki67 supérieur à 5 % ont un risque majoré d'atteinte ganglionnaire : une résection gastrique plus large avec curage ganglionnaire est alors justifiée.

Dans les stades métastatiques avancés, le traitement des métastases hépatiques peut comprendre la résection hépatique, la radio-embolisation artérielle hépatique par billes d'Yttrium⁹⁰, l'ablation par radiofréquence ou, enfin, la cryoablation. La radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife[®] peut être une option pour une lésion unique.

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES DE LA GAI

Le dépistage sérologique des patients atteints d'une thyroïdite auto-immune, à partir du dosage des autoanticorps et des micronutriments (paramètres de fer, vitamine B12), permet de diagnostiquer précocement la GAI. L'anamnèse familiale ne doit pas être délaissée, car des cas familiaux sont possibles. L'éradication de *Hp* s'accompagne d'une décroissance des anticorps dirigés contre la muqueuse gastrique, passant de 26 % à 9 % après un an (21). On observe également une amélioration de l'inflammation de la muqueuse gastrique et une diminution des taux des anticorps anti-thyroïdiens dirigés contre la peroxydase (TPO) (13). Des essais randomisés ont démontré que guérir l'infection gastrique par *Hp* peut favoriser une régression significative des lésions gastriques précancéreuses (28-30).

La surveillance endoscopique est recommandée tous les 3-5 ans dans la GAI. En cas de GAI associée à des lésions précancéreuses, la fréquence de surveillance proposée est de 3 ans. Après résection d'une NET gastrique de type 1 non compliquée, la fréquence de la surveillance endoscopique proposée est de 1 à 2 ans (21).

Les NETs gastriques de type 1 développées sur une GAI ont généralement un bon pronostic et peuvent être réséquées lors de l'endoscopie (21).

Le rôle des analogues de la somatostatine dans le traitement des NETs gastriques est prometteur (17-19). Ils contribuent, en effet, à la réduction du nombre et de la taille des NETs gastriques de type 1, en supprimant le taux de gastrine via leur effet inhibiteur sur les cellules G antrales. La prescription de ces molécules dans cette indication reste, cependant, discutée (18). Certains auteurs proposent, au vu du coût de ce traitement et du décours en général bénin de ces tumeurs, qu'il soit réservé à des patients à haut risque, comme par exemple ceux qui ont des NETs gastriques de type 1, multifocaux ou récurrents (18).

Signalons, enfin, que dans l'*armamentum* thérapeutique des NETs gastriques est venue s'ajouter la nétazépide, un antagoniste du récepteur de la gastrine/CCK-2. La nétazépide (YF476) a démontré, chez le rongeur et chez des patients, une diminution des taux de chromogranine A, une réduction tumorale des NETs gastriques et, dans une minorité des cas, une éradication des tumeurs après 52 semaines, lorsqu'administrée par voie orale (29).

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent remercier Mme Véronique Gatzweiler et Mme Michaela Thosen pour la relecture du manuscrit. Nous remercions également le Pr. Geenen (Service d'Endocrinologie, CHU Liège), le Dr Caers et le Pr. Beguin (Service d'Hématologie, CHU Liège), le Pr. Delvenne (Service d'Anatomie Pathologique, CHU Liège), le Pr. Cavalier (Service de Biologie Clinique, CHU Liège) et le Pr. Meurisse (Service de Chirurgie Abdominale, CHU Liège) ainsi que leurs collaborateurs pour leur aide au quotidien dans la prise en charge des patients atteints de GAI. Le Dr Vincent Lepilliez, (Hôpital Privé Jean Mermoz, Lyon) nous a fait la courtoisie des images endoscopiques, nous lui en sommes redevables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tudhope GR, Wilson GM.— Anaemia in hypothyroidism. Incidence, pathogenesis, and response to treatment. *Q J Med*, 1960, **29**, 513-538.
2. Valdes-Socin H, Tome M, Lutteri L, et al.— Auto-immune gastritis characteristics in a large series of patients with auto-immune thyroiditis. XXIV Belgian Week of Gastroenterology 2012. Abstract Book. <http://hdl.handle.net/2268/110850>, dernière consultation le 1^{er} juillet 2019.

3. 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>, dernière consultation le 1^{er} juillet 2019.
4. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF.— Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, **93**, 363-371.
5. Valdes-Socin H, Lutteri L, Cavalier E, et al.— Le syndrome auto-immun thyro-gastrique : ses effets sur les micronutriments et la tumorigénèse gastrique. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 579-584.
6. Valdes-Socin H, Lutteri L, Cavalier E, et al.— El síndrome auto inmunitario Tirogástrico: sus efectos sobre los micronutrientes y la tumorigénesis gástrica. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 2014, **51**, 37-43.
7. Livadariu E, Valdes-Socin H, Burlacu MC, et al.— Pseudomalabsorption of thyroid hormones: case report and review of the literature. *Ann Endocrinol*, 2007, **68**, 460-463.
8. Vranken L, Cavalier E, Valdes-Socin H.— Holotranscobalamin versus total Vit B12 as indicators of Vit B12 deficiency in thyrogastric syndrome. *Acta Gastroenterol Belg*, 2013, (abstract). <http://hdl.handle.net/2268/144937>, dernière consultation le 1^{er} juillet 2019.
9. Sid S, Lutteri L, Beguin Y, et al.— Familial thyrogastric autoimmune syndrome: a study of 22 kindreds. *Acta Clinica Belgica*, 2015, **70**, S7. (abstract). <http://hdl.handle.net/2268/192817>, dernière consultation le 1^{er} juillet 2019.
10. Calvete O, Reyes J, Zúñiga S, et al.— Exome sequencing identifies ATP4A gene as responsible of an atypical familial type I gastric neuroendocrine tumour. *Hum Mol Genet*, 2015, **24**, 2914-2922.
11. 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.
12. Valdes-Socin H, Selim S, Lutteri L, et al.— Le syndrome thyro-gastrique auto-immun: actualités cliniques et thérapeutiques. *Vaisseaux, Cœur, Poumons*, 2016, **21**, 40-45.
13. Bertalot G, Montresor G, Tampieri M, et al.— Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Endocrinol*, 2004, **61**, 650-652.
14. Sipponen P, Harkonen M, Alanko A, et al.— Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab*, 2002, **48**, 505-515.
15. 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 - 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia 2012. <http://hdl.handle.net/2268/129788>, dernière consultation le 1^{er} juillet 2019.
16. Lahner E, Esposito G, Pillozzi E, et al.— Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol*, 2015, **50**, 856-865.
17. Ferraro G, Annibale B, Marignani M, et al.— Effectiveness of octreotide in controlling fasting hypergastrinemia and related enterochromaffin-like cell growth. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, **81**, 677-683.
18. Massironi S, Zilli A, Conte D.— Somatostatin analogs for gastric carcinoids: For many, but not all. *World J Gastroenterol*, 2015, **21**, 6785-6793.
19. Ruzsiewicz P, Laucournet H, Elouaer-Blanc L, et al.— Long-acting somatostatin (SMS 201-995) in the management of Zollinger-Ellison syndrome: evidence of sustained efficacy. *Pancreas*, 1988, **3**, 145-152.
20. Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, et al.— NCCN guidelines insights: neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, **16**, 693-702.
21. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al.— ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*, 2016, **103**, 119-124.
22. Boyce M, Moore AR, Sagatun L, et al.— Netazepide, a gastrin/cholecystokinin-2 receptor antagonist, can eradicate gastric neuroendocrine tumours in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, **83**, 466-475.
23. Song H, Zhu J, Lu D.— Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, **12**, CD010623.
24. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, et al.— Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, **36**, 644-649.
25. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al.— Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*, 1996, **20**, 1161-1181.
26. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al.— OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*, 2008, **40**, 650-658.
27. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, et al.— Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol*, 2011, **42**, 1373-1384.
28. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al.— Update on the Management of epithelial Precancerous conditions and lesions in Stomach (MAPS) – MAPSII ESGE/EHMSG/ESP/SPED. *Endoscopy*, 2019, **51**, 365-388.
29. Anthony LB, Kulke MH, Caplin ME, et al.— Long-term safety experience with telotristat ethyl across five clinical studies in patients with carcinoid syndrome. *Oncologist*, 2019, pii: theoncologist.2018-0236. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0236.
30. Faller G, Winter M, Steininger H, et al.— Decrease of anti-gastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* gastritis after cure of infection. *Pathol Res Pract*, 1999, **195**, 243-246.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr H. Valdes-Socin, Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Hg.valdessocin@chuliege.be