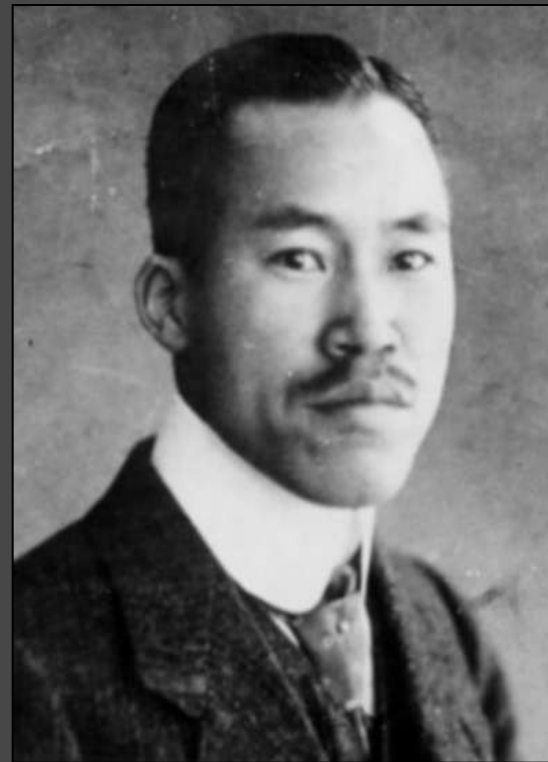


# Le syndrome Thyro-Gastrique: de l'auto-immunité thyroïdienne aux tumeurs gastriques neuroendocriniennes

*Dr Hernan VALDES SOCIN  
Chef de Clinique – Service d'Endocrinologie. CHU Liège  
Clinicien Chercheur - FNRS*



*Dr Thomas ADDISON  
1793-1860*



*Dr Hakaru HASHIMOTO  
1881-1934*

# Cas Clinique

- *Femme de 75 ans, 80kg, fatigue, asthénie, pâleur cutanée, voix rauque, frilosité, constipation.*

## *Biologie*

- *Hb=10.5 g/L, Hématocrite=31%;  
VCM=100  $\mu$ 3*
- *Cholestérol 3g/L, TG=2g/L*
- *Bilan ?*



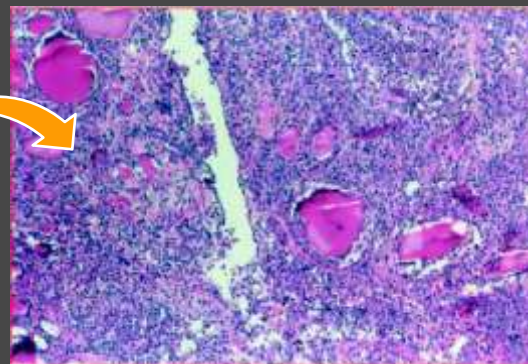
# EXPLORATIONS complémentaires

## □ Diagnostic Thyroïdien

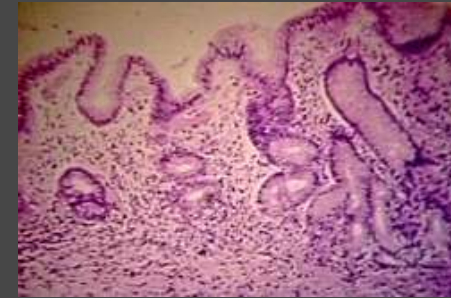
- TSH=50 UI/ml (0.5-4 mUI/L)
- FT4=7 ng/ml (10-17)
- ATPO= 600 UI/L (<30)

## □ Diagnostic d'Anémie

- Réticulocytes= 2.2%
- Ferritine= 50 ng/%
- Vit B12 = 80 ng/ml (>200)
- Gastrine= 700 ng/ml(<60)
- Anti MG= 1/1200, anti FI+



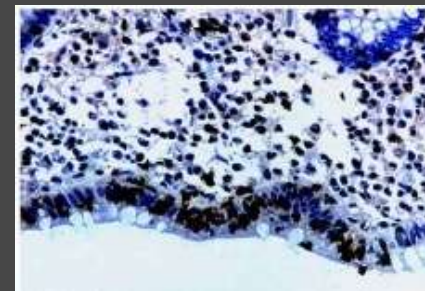
# Gastrite atrophique : « Aspect en fond d'œil »



*Gastrite atrophique*



*Métaplasie intestinale*



*Infiltration lymphocytaire*

# PLAN

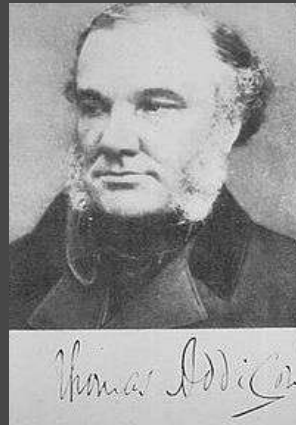
- **Vignette Historique:** *Prof Addison, Dr Biermer, Dr Hashimoto*
- Syndrome Thyro-Gastrique
- Anémie pernicieuse/Gastrite : auto-immune ou infectieuse?
- Anémie ferriprive/ Gastrite: auto-immune ou infectieuse?
- Néoplasies gastriques/Gastrite/H *Pylori*
- Vers un nouveau Modèle Physiopathologique

# ANEMIE & GASTRITE AUTO-IMMUNE

- Thomas Addison (1793-1860) décrit une anémie pernicieuse (fatale) 1849 Londres



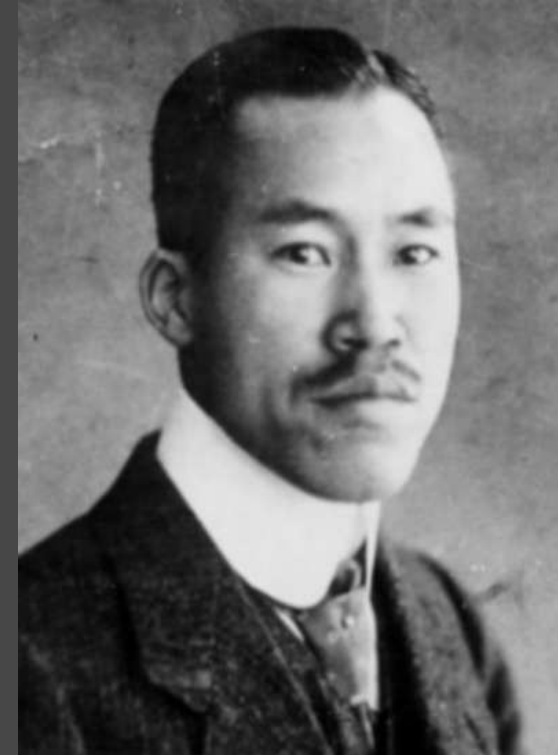
- Anton Biermer (1827 Bavière, 1892) . Anémie décrite 1872



- *PEA de type 2 ou syndrome de Schmidt.*
  - *forme familiale (50% des cas) HLA DR3 et DR4.*
  - *Adrénalite autoimmune (Addison),*
  - *Thyroïdite de Hashimoto, DBT de type 1 et insuffisance gonadique.*
  - *Vitiligo, anémie de Biermer et syndrome de malabsorption (maladie coeliaque).*

# DESCRIPTION DE LA THYROIDITE

- En 1912 , le Dr Hakaru Hashimoto décrit 4 femmes avec struma lymphomatosa.
- Histologie: infiltration lymphocytaire diffuse, fibrose parenchymateuse, atrophie du parenchyme et changements eosinophiliques dans les cellules acinaires.



*Dr Hashimoto 1912*

# PLAN

- Vignette Historique: *Prof Addison, Dr Biermer, Dr Hashimoto*
- **Syndrome Thyro-Gastrique**
- Anémie pernicieuse/Gastrite : auto-immune ou infectieuse?
- Anémie ferriprive/ Gastrite: autoimmune ou infectieuse?
- Gastrite/Néoplasies gastriques
- Vers un nouveau Modèle Physiopathologique



## THYROGASTRIC AUTOIMMUNE DISEASE STUDIES ON THE CELL-MEDIATED IMMUNE SYSTEM AND HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS\*

SENGA WHITTINGHAM, URIWAN YOUNGCHAIYUD,  
I. R. MACKAY, J. D. BUCKLEY AND P. J. MORRIS

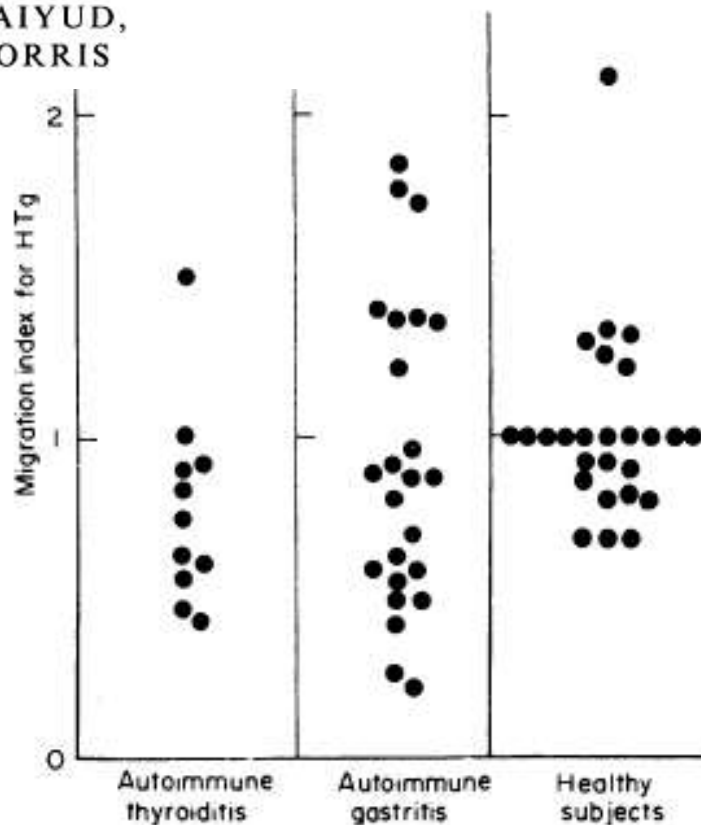


FIG. 1. Migration indices derived from exposing blood leucocytes to human thyroglobulin (HTg) in patients with autoimmune thyroiditis and autoimmune gastritis. As compared with healthy controls there was in thyroiditis significant inhibition ( $P < 0.05$ ), and in gastritis significantly greater variance due to inhibition or stimulation ( $P < 0.01$ ).

# GASTRITES: Etiologies

- Gastrite Non auto-immune

- Surtout liées au HP; mais aussi facteurs environnementaux, ou alimentaires (excès de sel, pauvre en légumes et en fruits frais)

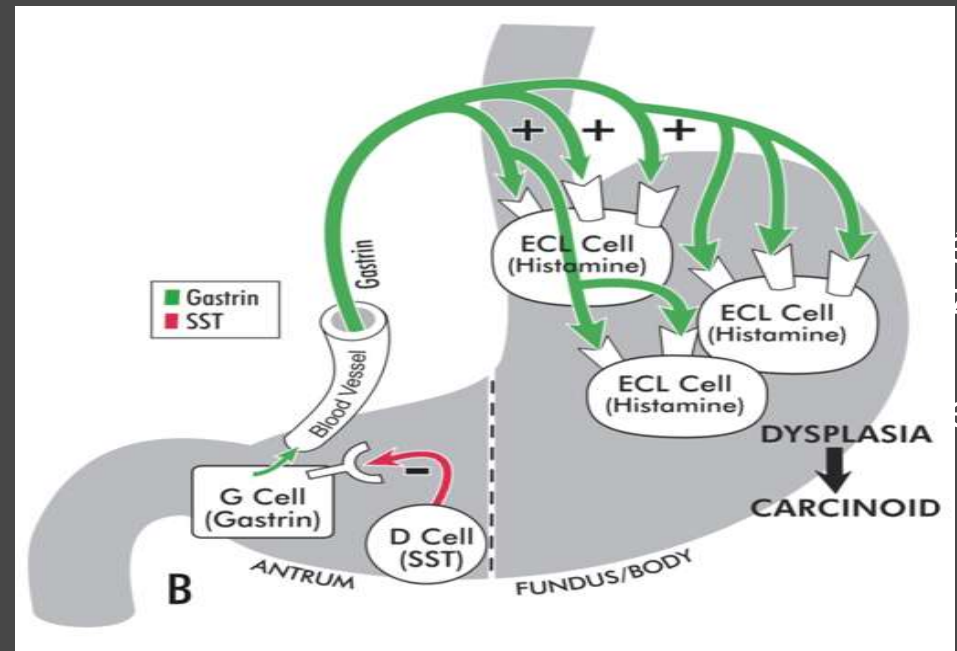
- 2 types:

- ↳ gastrite chronique non atrophique prédominant dans l'antré ou gastrite hypersécrétoire ➔ risque ulcère duodénal ou lymphome gastrique ( MALT).

- ↳ gastrite atrophique multifocale ➔ risque ulcère gastrique ou adénocarcinome gastrique.

- TT: éradication d'HP/ trithérapie.

- Gastrite auto-immune

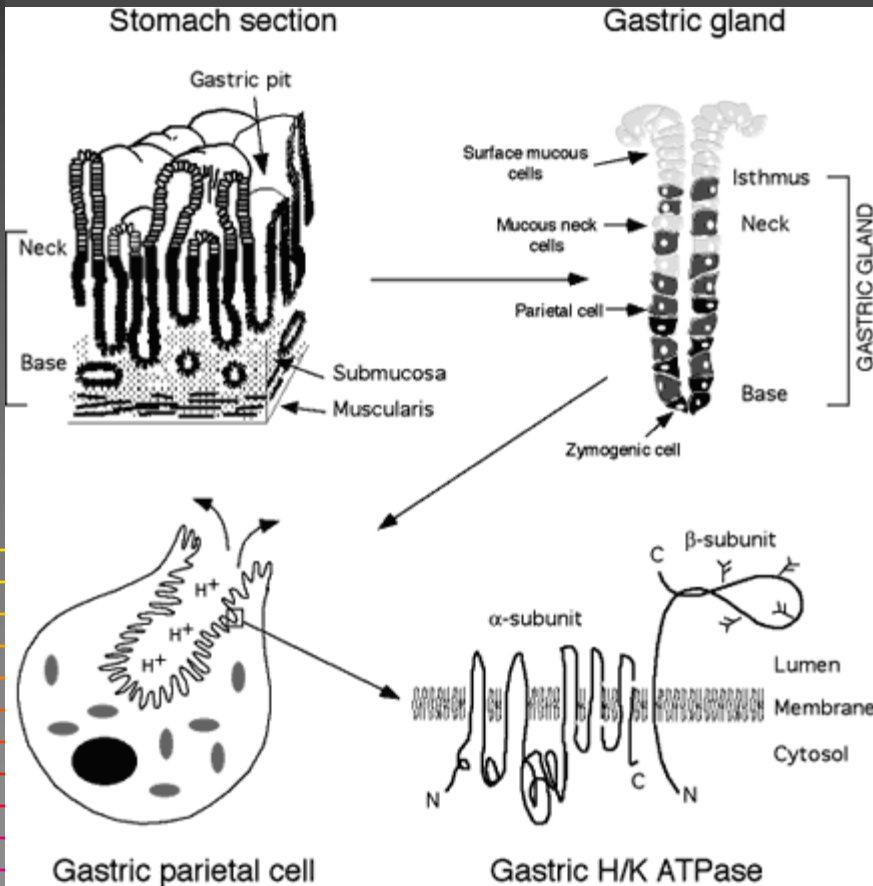


mégalo-blastique (maladie de Biermer)

- Risque: Tumeurs endocrines 2-10%, dysplasie et adénocarcinome.

TT: 1000 µg vit B12/ IM à vie : corriger et prévenir. Surveillance endoscopique+ histologie.

# Physiopathologie de la Gastrite auto-immune



- Résidu homologue dans la thyroïde peroxidase et dans l'antigène E gastrique pariétal, H/K ATPase

*groupe de Ludgate 1990*

- Mimétisme moléculaire H Piloni/H/K ATPase

*Hershko & al 2007*

« La vérité pure et simple est très rarement pure et jamais simple... »

□ *Oscar Wilde (1854-1900)*



# PLAN

- Vignette Historique: *Prof Addison, Dr Biermer, Dr Hashimoto*
- Syndrome Thyro-Gastrique
- Anémie pernicieuse/Gastrite : auto-immune ou infectieuse?
- Anémie ferriprive/ Gastrite: auto-immune ou infectieuse?
- Gastrite/Néoplasies gastriques/ *H Pylori*
- Vers un nouveau Modèle Physiopathologique

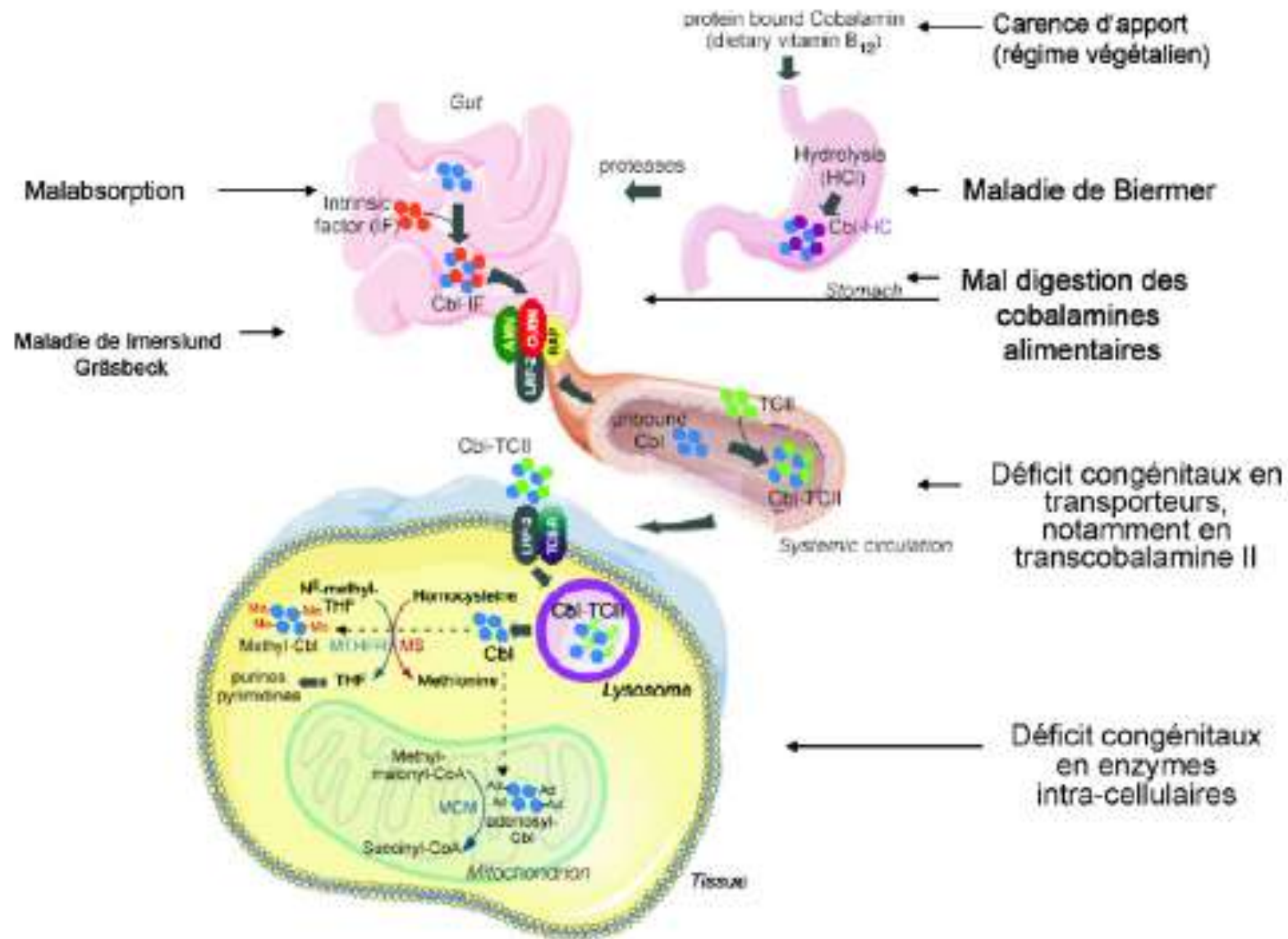
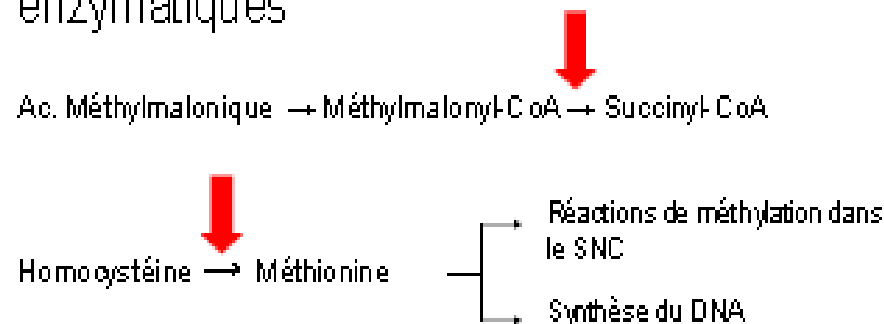


Fig. 1. Étapes du métabolisme de la vitamine B12 et étiologies correspondantes.  
*Steps of cobalamin metabolism and etiologies of cobalamin deficiency.*

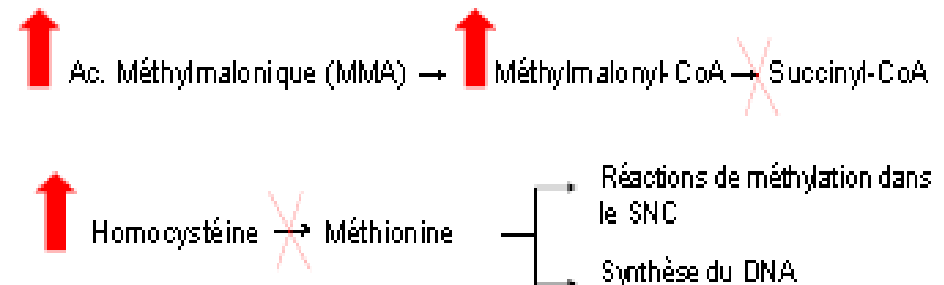
# Absorption et métabolisme de la vit B12

## A quoi ça sert?

- La vit B12 intervient dans deux réactions enzymatiques

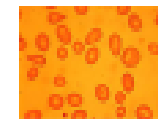


## En cas de déficit en Vit B12



Résultats:

- Défaut de synthèse du DNA



- Défaut de formation de la myéline

# Déficiência en vit B12

## □ Anémie macrocytaire

- Régénérative
- VCM > 100  $\mu\text{m}^3$
- Exclure carence en ac folique, habitudes alimentaires,
- Iatrogène: IPP, metformine (40% chez les diabétiques)\*

## □ Glossite

## □ Polyneuropathie (moelle épinière)

## □ Hyperhomocystéinémie

*5- $\mu\text{mol/L}$  id'incrément de homocysteine , le risk ischémie cardiaque augmente de 20% to 30%.(Wald & al BMI 2002)*

*-Prevention Primaire 5/20 etudes +*

*-Prevention Secondaire: randomisé, 12000 patients ac fol+bitB12: pas d'effets (JAMA 2010)*

*\*PPflipsen. J Am Board Fam Med. 2009;  
Nervo Rev. Assoc. Med. Bras 2011*

*Jager BMJ 2011 (Etude randomisée, double aveugle)*



# Comment évaluer la déficience en vit B12?

- Le dosage s'est récemment répandu (coûts)
  - holotranscobalamin
  - Acide méthylmalonique
- La vit B12 peut être dosée, mais les taux perturbés

Lindenbaum J, Selhub A, Miller J, et al. Relative sensitivity of holotranscobalamin and methylmalonic acid concentrations. *Am J Med* 1994;96:100-104.

## Dosage des métabolites

	Déficit en vitamine B12	Déficit en ac. folique
MMA	augmenté	normal
Homocysteine	augmenté	augmenté
Sensibilité	94%	86%
Spécificité	99%	99%

Savage et al, *Am J Med* 1994

# TRAITEMENT du DEFICIT en Vit B12

 Disponible en ligne sur  
ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
www.em-consulte.com

Annales  
d'Endocrinologie  
Annals of Endocrinology

Annales d'Endocrinologie 70 (2009) 455-461

Mise au point

Mise au point sur la vitamine B12 administrée par voie orale

*Update of oral vitamin B12*

E. Andres<sup>a,\*</sup>, K. Serraj<sup>a</sup>, M. Mecili<sup>a</sup>, E. Ciobanu<sup>a</sup>, T. Vogel<sup>b</sup>, T. Weitten<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Service de médecine interne, diabète et maladies métaboliques, clinique médicale B, hôpital Civil, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, porte de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France

<sup>b</sup>Service médecine interne et gériatrie, hôpital de la Robertsau, hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Disponible sur Internet le 15 août 2009

- Traitement IM:  
Cyanocobalamine  
1000µg/J x 7jours puis 1  
amp/mois IM (à vie).

Minerva

Vitamine B<sub>12</sub> par voie orale plutôt qu'intramusculaire ?

Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006;23:279-85.

Analyse : P. Chevallier

- Traitement PO  
Cyanocobalamine 1000 µg/J  
pendant 1 mois puis  
1000µg/semaine (stérop©)

Vidal-Alaball J & al Cochrane 2005  
2 etudes randomisées Oral vs IM

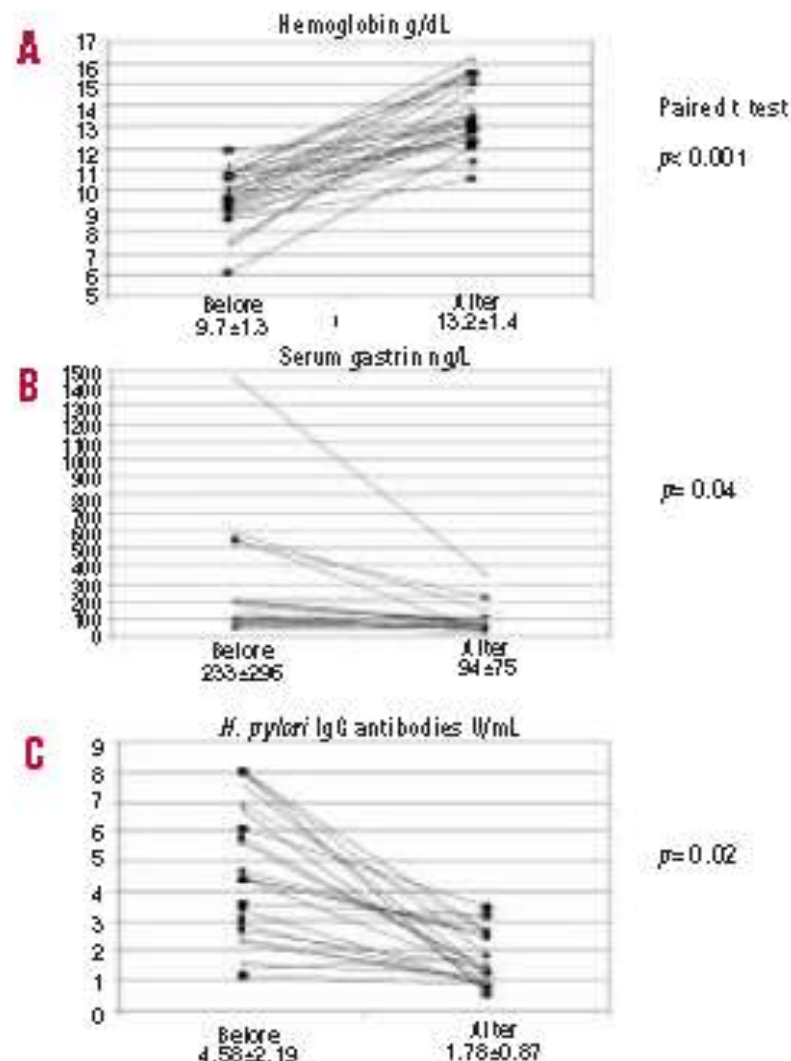
# PLAN

- Vignette Historique: *Prof Addison, Dr Biermer, Dr Hashimoto*
- Syndrome Thyro-Gastrique
- Anémie pernicieuse/Gastrite/H Pylori
- Anémie ferriprive/Gastrite/H Pylori
- Gastrite/Néoplasies gastriques/H Pylori
- Vers un nouveau Modèle Physiopathologique

**Table 1.** Conditions associated

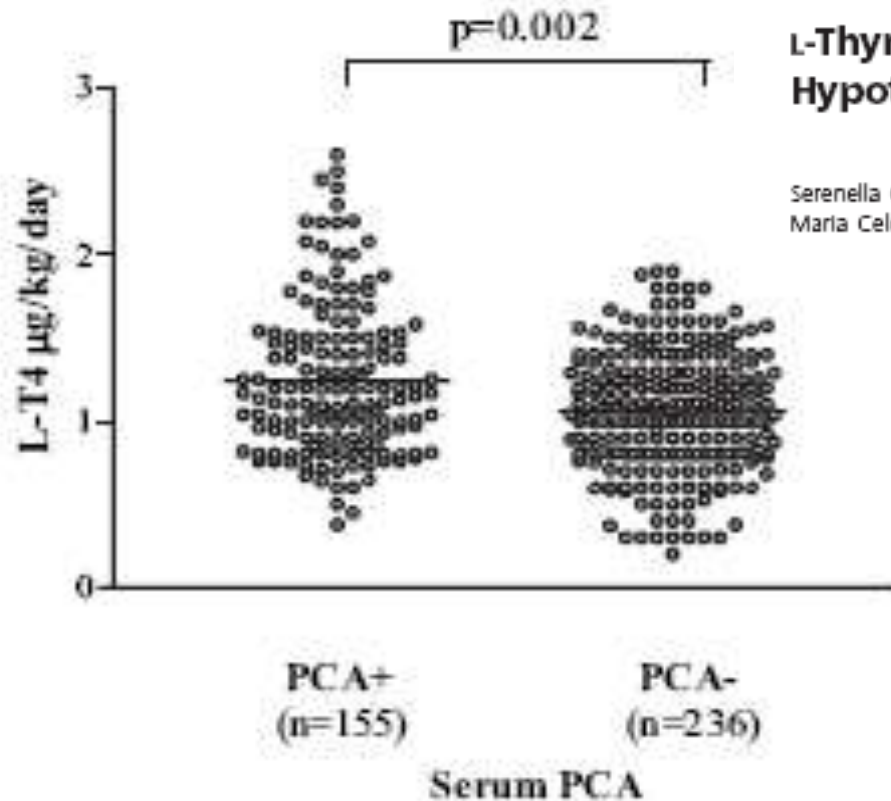
Condition (n)	Age (years)	Ferritin mg/L	Su $\mu$ g/L	Gastrin pg/mL
Hypogastrinemia & APCA (40)	39* $\pm$ 17	5.4 $\pm$ 5.7	225.7 $\pm$ 130.1	551.5 $\pm$ 450.4
<i>H. pylori</i> ** (29)	38 $\pm$ 16	4.5 $\pm$ 4.0	297.0 $\pm$ 101.9	85.9 $\pm$ 56.6
Menorrhagia (37)	37 $\pm$ 11	5.9 $\pm$ 5.0	271.5 $\pm$ 107.1	61.4 $\pm$ 18.4
Gastrointestinal lesions (26)	59 $\pm$ 19	9.8 $\pm$ 18.8	380.9 $\pm$ 344.6	89.3 $\pm$ 47.1
Celiac disease (8)	38 $\pm$ 12	3.4 $\pm$ 1.9	213.7 $\pm$ 79.3	64.5 $\pm$ 28.2
Negative (10)	33 $\pm$ 17	6.8 $\pm$ 7.3	266.3 $\pm$ 117.9	61.0 $\pm$ 22.0
Total (150)	39 $\pm$ 18	6.5 $\pm$ 9.5	270.6 $\pm$ 165.9	205.9 $\pm$ 147
Normal controls (60)	36 $\pm$ 15	51.0 $\pm$ 63.3	287.5 $\pm$ 130.4	61.3 $\pm$ 17.4

\*Mean  $\pm$  SD; MCV: mean corpuscular volume



**Figure 1.** Effect of *H. pylori* eradication on anemia (A), serum gastrin (B) and *H. pylori* antibodies (C). Paired values for individual patients on continued oral iron treatment before, and after (3 to 6 months) eradication of *H. pylori*, documented by negative urease breath test.

# ADAPTATIONS T4/ MALABSORPTION



## L-Thyroxine Requirement in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Parietal Cell Antibodies

Serenella Checchi, Annalisa Montanaro, Letizia Pasqui, Cristina Ciulli, Valentina De Palo, Maria Celeste Chiappetta, and Furio Padri

FIG. 1. L-T<sub>4</sub> requirement (µg/kg · d) in hypothyroid patients on L-T<sub>4</sub> replacement therapy according to the PCA status (positive or negative). In each column, the horizontal bar represents the mean of the group.

# PLAN

- Vignette Historique: *Prof Addison, Dr Biermer, Dr Hashimoto*
- Syndrome Thyro-Gastrique
- Anémie pernicieuse/Gastrite : auto-immune ou infectieuse?
- Anémie ferriprive/ Gastrite: autoimmune ou infectieuse?
- **Gastrite/Néoplasies gastriques/H Pylori**
- Vers un nouveau Modèle Physiopathologique

# Risque de Gastrinome et Adénocarcinome

- Hypochloridrie
- Hypergastrinémie (>1000 ng/ml)
- ECL hyperplasie
- Carcinoïde gastrique
- Hypochloridrie
- Production de nitrosamines
- Diminution d'acide ascorbique

*Anibale & al Gut 2003*



## Carcinoïdes:

8/71 patients avec Anémie  
Pernicieuse (moyenne 8 ans AP)

*Kokkola 1998*

- Activité carcinogénétique



*Sjoberg 1998, Schafer 1985*

**adénocarcinome gastrique**

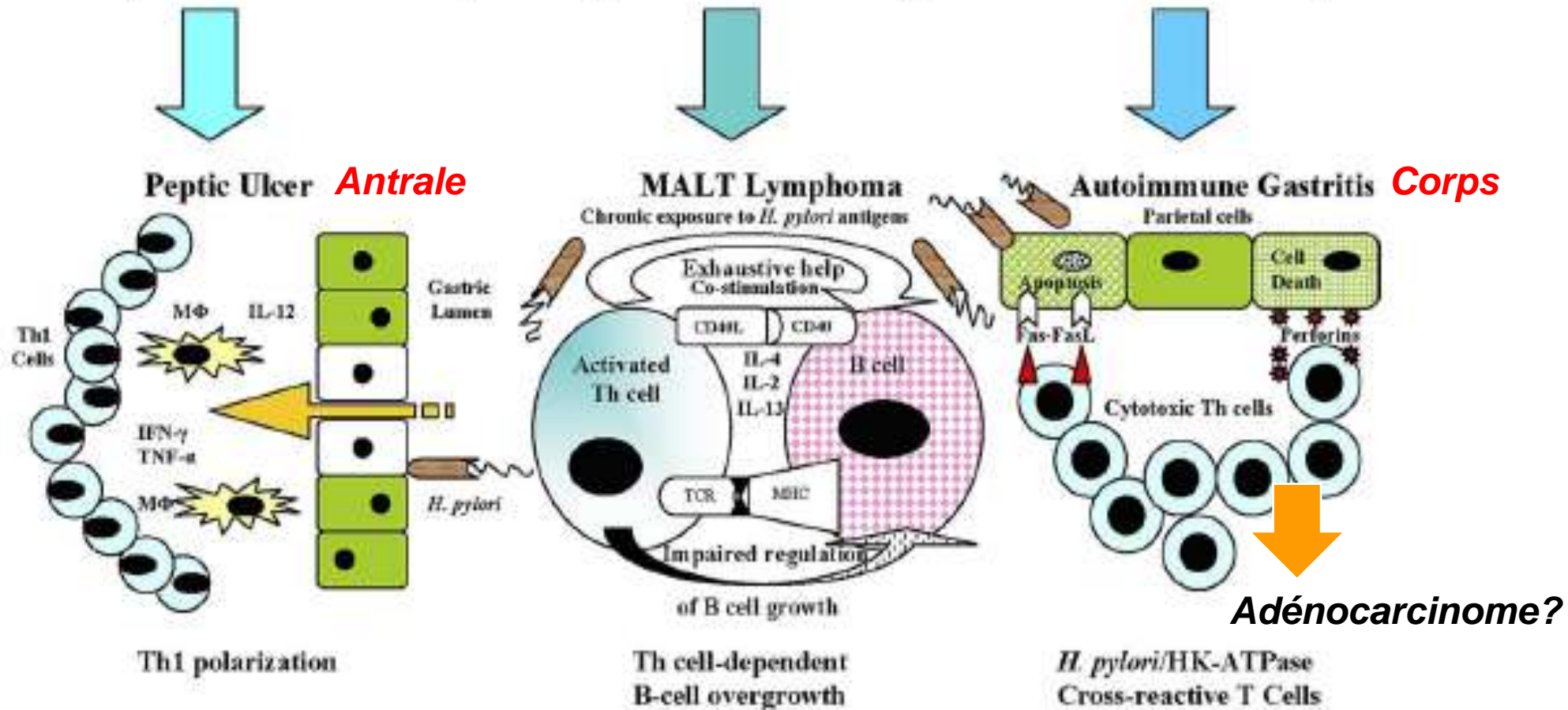
incidence 0,1-0,5%

# Et les Malt Lymphomes B Gastriques?

M. M. D'Elíos et al / FEMS Immunology and Medical Microbiology 44 (2005) 113-119

117

## Immunopathology of *Helicobacter pylori* infection





# PLAN

- Vignette Historique: *Prof Addison, Dr Biermer, Dr Hashimoto*
- Syndrome Thyro-Gastrique
- Anémie pernicieuse/Gastrite : auto-immune ou infectieuse?
- Anémie ferriprive/ Gastrite: autoimmune ou infectieuse?
- Gastrite/Néoplasies gastriques/*H Pylori*
- Vers un nouveau Modèle Physiopathologique



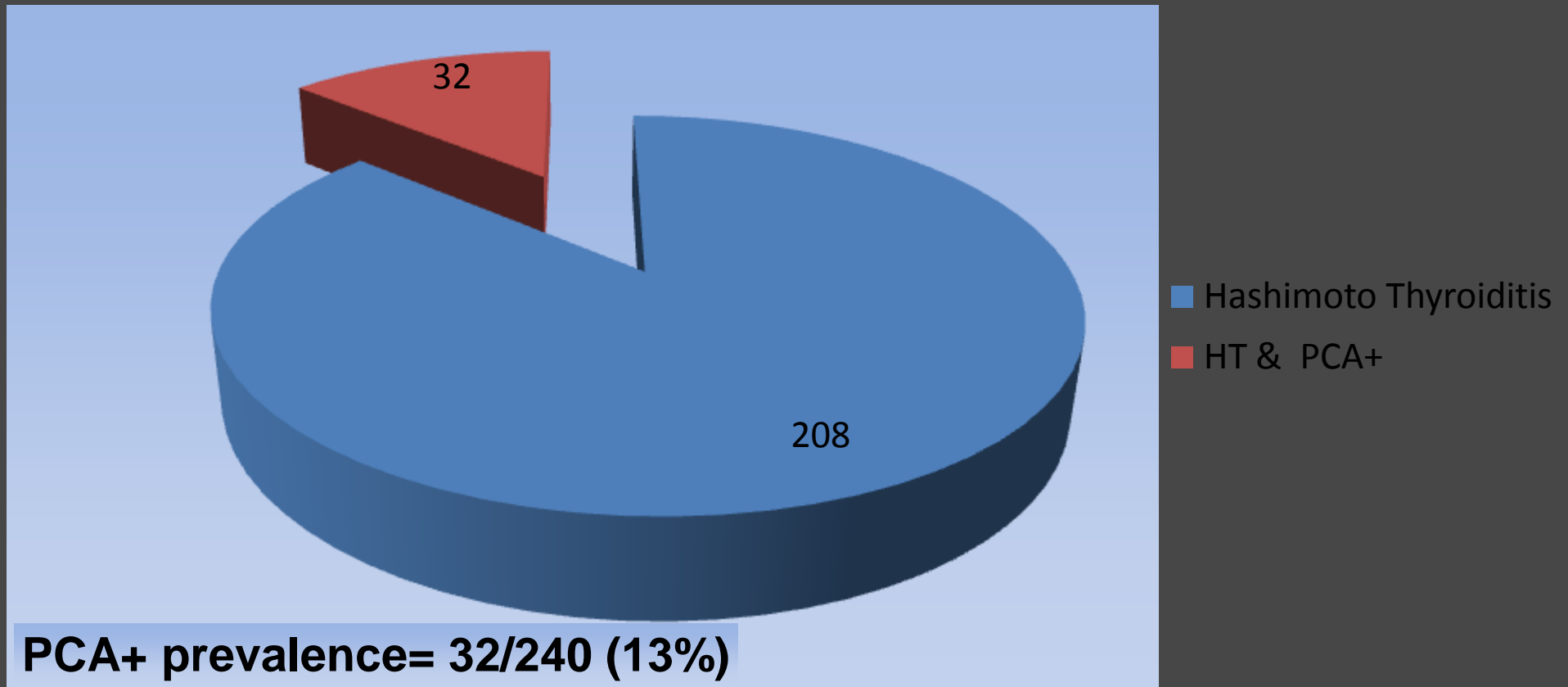
*Je n'essaye pas de connaitre les réponses,  
j'essaye de comprendre les questions. (Confucius 孔夫子)*

Hypergastrinemia, parietal cell antibodies and vitamine B12 deficiency in a prospective series of 240 patients with autoimmune thyroiditis: from autoimmune gastritis to enterochromaffin cells hyperplasia." poster 98

*Hernan VALDES SOCIN, Laurence LUTTERI, Aikaterini LATTA, Laurent VROONEN, Daniela BETEA, Patrick PETROSSIANS, Vincent GEENEN and Albert BECKERS.*



# RESULTS (I): Gastric autoimmunity in Hashimoto Thyroiditis



# Thyroïdite et Gastrite autoimmune (II)

## RESULTS (III)

Age	Sex	TSH 0.5-4mUI/l	T4 Treatmen t	Thyroid Volume ml	Macro cytosis	Low B12 l >200pg/ml
52 ±19 y	28F /4M	21 ± 28	15/32	9.2± 7	2/32	6/32

Gastrine (>120 pg/ml)	PCA+	IFAb+	Gastro: Anomalies Muqueuse
323±507	32/240	6/12	15/19
<b>*P&lt;0,01</b>	<i>*groupe contrôle de patients avec thyroïdite sans gastrite</i>		

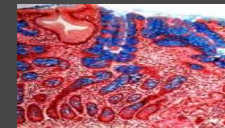
# RESULTS (III): HISTOLOGICAL FINDINGS

□ 15/19 (79%) MUCOSAL ABNORMALITIES

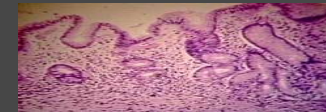
□ 13/19 (68%) MUCOSAL LYMPHOCYTOSIS



□ 8/19 (42%) INTESTINAL METAPLASIA



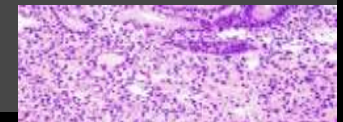
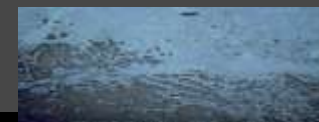
□ 4/19 (21%) GASTRIC ATROPHY

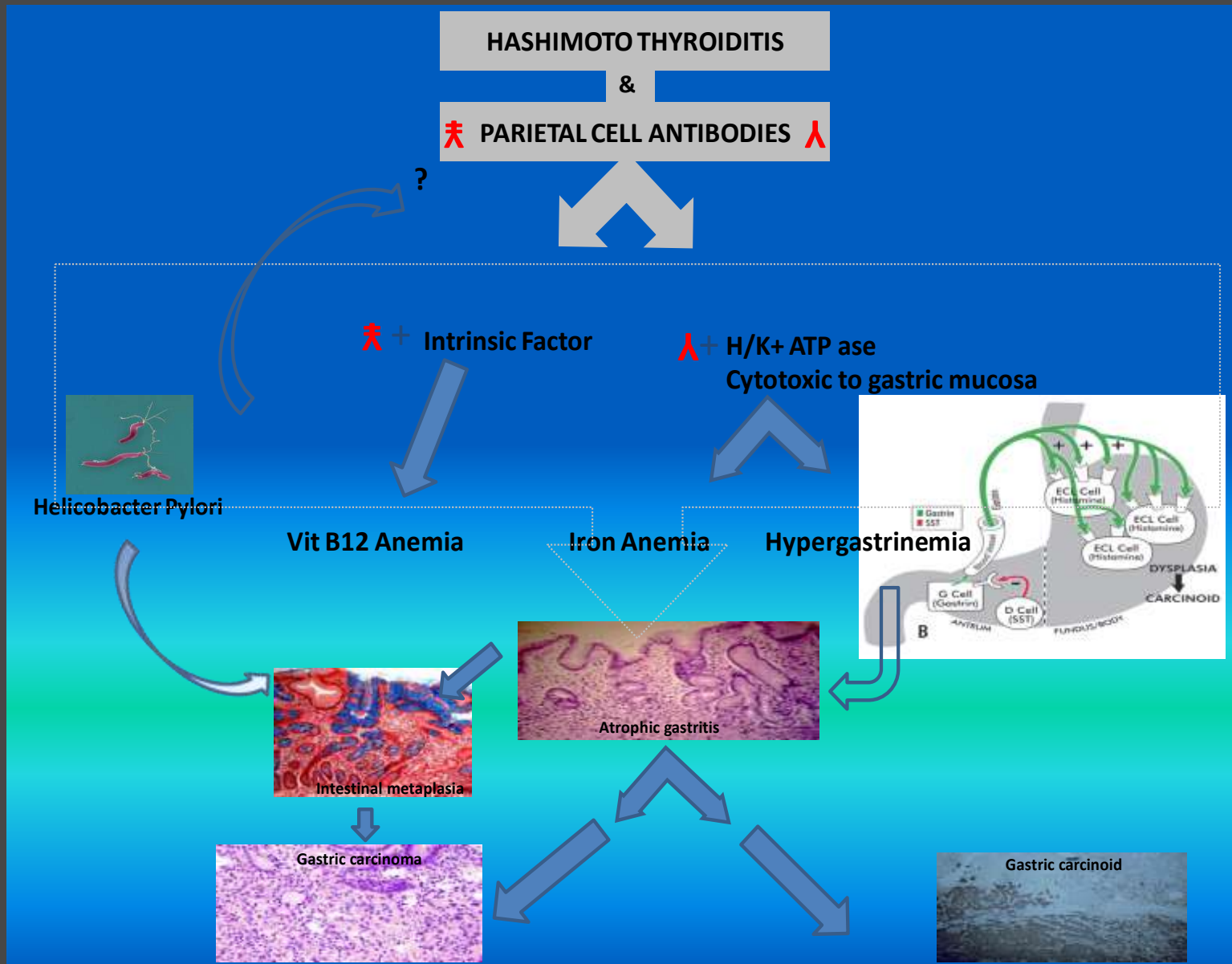


□ 3/19 (16%) Helicobacter Pylori



□ 0/19 GASTRIC CARCINOID/  
CARCINOMA





# Prevalence AP/Thyroidite

Bolaert & al Am J Med 2010

Associated Autoimmune Disease	Hashimoto's Thyroiditis						Total N = 495
	Women N = 427	Mean Age <sup>a</sup> (y)	Mean Age <sup>b</sup> (y)	Men N = 68	Mean Age <sup>a</sup> (y)	Mean Age <sup>b</sup> (y)	
Type 1 diabetes	5 (1.17%)	34.0	53.0	0 (0%)			5 (1.01%)
Rheumatoid arthritis	20 (4.68%)	46.0	54.0	1 (1.47%)	64.0	64.0	21 (4.24%)
Pernicious anemia	19 (4.45%)	39.0	51.0	0 (0%)			20 (4.04%)
Systemic lupus erythematosus	3 (0.70%)	52.0	53.0	0 (0%)			3 (0.61%)
Addison's disease	5 (1.17%)	42.0	55.0	2 (2.94%)	62.5	68.0	7 (1.41%)
Celiac disease	5 (1.17%)	50.0	70.0	0 (0%)			5 (1.01%)
Vitiligo	12 (2.81%)	37.5	49.5	1 (1.47%)	29.0	29.0	13 (2.63%)
Multiple sclerosis	3 (0.70%)	44.0	45.0	1 (1.47%)	57.0	57.0	4 (0.81%)
Myasthenia gravis	1 (0.23%)	29.0	34.0	0 (0%)			1 (0.20%)
Inflammatory bowel disease	3 (0.70%)	55.0	62.0	1 (1.47%)	50.0	50.0	4 (0.81%)
None	362 (84.78%)	41.5	46.0	62 (91.18%)	46.5	49.5	424 (85.66%)



# Rongeurs de Mongolie

Table 2. Gastritis and incidence of carcinoid

Group		Sacrifice	Inflammatory cells	Heterotopic proliferative gland	Intestinal metaplasia	Carcinoid or ECL hyperplasia (%)
Treatment						
A	MNU+Hp+eradication at 15 w	75 w	1.3 [0.8] <sup>1,2)</sup>	0.0 [0.0]	0.0 [0.0]	0/15 (0.0)
a1	before eradication	15 w	2.6 [0.5]	0.0 [0.0]	0.0 [0.0]	0/5 (0.0)
a2	5 weeks after eradication	20 w	2.0 [0.0]	0.0 [0.0]	0.0 [0.0]	0/5 (0.0)
B	MNU+Hp+eradication at 35 w	75 w	2.4 [0.9] <sup>3,4)</sup>	1.8 [1.3] <sup>7,8)</sup>	1.8 [0.9] <sup>9,10)</sup>	0/11 (0.0)
b1	before eradication	35 w	3.0 [0.0]	3.0 [0.0]	2.6 [0.5]	0/5 (0.0)
b2	5 weeks after eradication	40 w	3.0 [0.0]	3.0 [0.0]	2.6 [0.5]	0/5 (0.0)
C	MNU+Hp+eradication at 55 w	75 w	2.7 [0.5] <sup>5,6)</sup>	2.5 [0.7] <sup>9,10)</sup>	2.4 [0.8] <sup>14,15)</sup>	6/34 (17.6) <sup>17,18)</sup>
c1	before eradication	55 w	3.0 [0.0]	3.0 [0.0]	2.6 [0.5]	2/5 (40.0)
c2	5 weeks after eradication	60 w	3.0 [0.0]	3.0 [0.0]	2.6 [0.5]	2/5 (40.0)
D	MNU+Hp	75 w	3.0 [0.0]	2.9 [0.3] <sup>19)</sup>	2.9 [0.3] <sup>20)</sup>	4/16 (25.0) <sup>19,20)</sup>
E	MNU	75 w	0.0 [0.0]	0.0 [0.0]	0.0 [0.0]	0/16 (0.0)
F	Hp	75 w	3.0 [0.0]	2.5 [0.5]	2.5 [0.5]	5/8 (62.5) <sup>21)</sup>
G	Control	75 w	0.0 [0.0]	0.0 [0.0]	0.0 [0.0]	0/9 (0.0)

The variables used for grading inflammatory cells, heterotopic gland and intestinal metaplasia were rated on a four-point scale: 0, normal; 1, mild; 2, moderate and 3, marked, in accordance with the Sydney system (average [SD]). 1)  $P < 0.01$  to group a1, 2)  $P < 0.0001$  to group D, 3) NS to group b1, 4) NS to group D, 5) NS to group c1, 6) NS to group D, 7)  $P < 0.05$  to group b1, 8)  $P < 0.05$  to group D, 9) NS to group c1, 10) NS to group D, 11) NS to group E, 12) NS to group b1, 13)  $P < 0.05$  to group D, 14) NS to group c1, 15)  $P < 0.05$  to group D, 16) NS to group F, by Mann-Whitney  $U$  test. 17) NS to group c1, 18) NS to group D, 19) NS to group E, 20) NS to group F, 21)  $P < 0.01$  to group G, by Fisher's exact test.

# Syndrome GASTRO-THYROIDIEN?

- Prévalence augmentée de ATPO chez les patients avec sérologie *H Pylori*+: 10,4% vs 5,8% (n=1621)  
*Sterzl Physiol Res 2008*
- Erradication *H Pylori* diminue les ATPO

□ *Bertalot 2004*

- *De Luis 1998*
- *Figura & al 1999*
- *Raymond & al 2000*



# Prevalence de Thyroidite dans la Gastrite Atrophique

Lahmer & al . AJM 2008

Table 1 Clinical, Biochemical, and Histological Features in Atrophic Body Gastritis (ABG) Patients with Respect to the Thyroid Status

	ABG Patients with Autoimmune Thyroid Disease n = 128	ABG Patients with Nonautoimmune Thyroid Disease n = 41	ABG Patients with a Healthy Thyroid Gland n = 150
Age, years, median (range)	54 (20-76) <sup>a</sup>	57 (30-80)	56.5 (17-95)
Female sex, %	83.6 <sup>b</sup>	85.4 <sup>b</sup>	55.3
Presence of pernicious anemia, %	48.4	41.5	49.3
Active smokers, present/absent	16.4	24.4	24.7
Fasting gastrin, pg/mL, mean ± SEM	631 ± 48	628 ± 83	606 ± 46
Pepsinogen I, ng/mL, mean ± SEM	17 ± 2	28 ± 9	19 ± 2
Positivity of intrinsic factor antibodies, %	39.8	31.7	46.7
Positivity of parietal cell antibodies, %	86.7 <sup>a</sup>	82.9	72.0
Presence of extrathyroid autoimmune diseases <sup>d</sup> , %	17.2 <sup>c</sup>	7.3	8.0
Presence of active <i>H. pylori</i> infection <sup>e</sup> , %	20.3	26.8	26.0
Clinical history of peptic ulcer, %	3.1	0	2.7
First degree family history for peptic ulcer, %	26.2	26.8	27.3
First degree family history for gastric cancer, %	10.9	4.9	9.3
Presence of corpus-restricted atrophic gastritis <sup>f</sup> , %	76.6	75.6	73.3
Presence of multifocal atrophic gastritis <sup>g</sup> , %	23.4	24.4	26.7
Presence of metaplastic atrophy, %	78.9	70.7	74

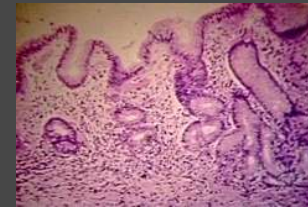
# H Pylori et syndrome Gastro-Thyroïdien?

**IMMUNOTOLERANCE:**  
« Enigme Africaine »

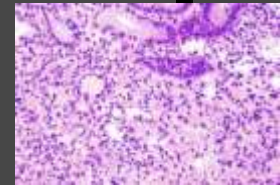


**APOPTOSE CELLULAIRE**

*Cancer Sci.* 2003 Mar;94(3):235-9



Anémie Pernicieuse  
Anémie Ferriprive



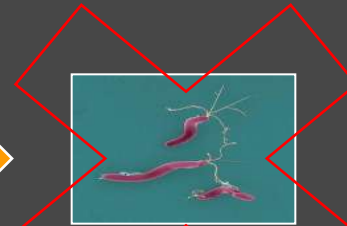
Cancer gastrique



**INFLAMMATION:** Maltome

**ULCERE**

**EXTRAGASTRIQUE:** Thyroïdite et autres



Carcinoïde

\*Cao & al. Development of carcinoid tumors of the glandular stomach and effects of eradication in Helicobacter pylori-infected Mongolian gerbils. 2008

*Nozaki & al. Cancer Sci.* 2003 Mar;94(3):235-9



*Il vaut mieux allumer une bougie que maudire l'obscurité.  
(Confucius 孔夫子)*