

## COMMUNICATION

### Les syndromes polyendocriniens autoimmuns de type 2 (APS-2)

MOTS-CLÉS : POLYENDOCRINOPATHIES AUTO-IMMUNES. AUTO-IMMUNITÉ

#### *Type 2 autoimmune polyendocrine syndromes (APS-2)*

KEY-WORDS (Index medicus): POLYENDOCRINOPATHIES, AUTOIMMUNE. AUTOIMMUNITY

Bernard VIALETTES \*, Noémie DUBOIS-LEONARDON \*

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

## RÉSUMÉ

*Les syndromes polyendocriniens autoimmuns de type 2 (APS-2) représentent la forme la plus fréquente des associations de maladies autoimmunes spécifiques d'organe. Cette fréquence tient au fait que les manifestations principales du syndrome APS-2 (dysthyroïdies, diabète de type 1, atrophie gastrique, vitiligo, etc.) sont des pathologies courantes. Ils offrent un modèle clinique pour mieux comprendre les mécanismes en cause dans l'autoimmunité. Ils sont aussi un challenge pour les cliniciens qui doivent savoir reconnaître des formes pauci-symptomatiques, voire dans certains cas pratiquer un véritable dépistage systématique par la mesure des autoanticorps correspondants ou de marqueurs fonctionnels.*

## SUMMARY

*Type 2 autoimmune polyendocrine syndromes (APS-2) are the most frequent disorders associating several organ-specific autoimmune diseases. Their high prevalence is due to the fact that the main manifestations of APS-2, such as thyroidal autoimmunity, type 1 diabetes, autoimmune gastric atrophy and vitiligo, are common diseases. APS-2 represents a clinical model that can serve to help unravel the mechanisms underlying autoimmunity. Diagnosis of APS-2 is a challenge for the clinician, especially in poorly symptomatic forms, and may require systematic screening based on measurement of autoantibodies and functional markers.*

\* Nutrition, Maladies métaboliques, Endocrinologie, CHU La Timone, 264 Rue Saint-Pierre — 13385 Marseille Cedex 5 ; e-mail : [bernard.vialettes@ap-hm.fr](mailto:bernard.vialettes@ap-hm.fr)

*Tirés à part* : Professeur Bernard VIALETTES, même adresse

*Article reçu le 16 novembre 2012, accepté le 14 janvier 2013*

## INTRODUCTION

Les polyendocrinopathies autoimmunes sont des ensembles syndromiques qui présentent un intérêt médical évident tant sur le plan théorique que clinique. En effet, ils permettent de mieux comprendre les mécanismes pathogéniques à l'origine des maladies autoimmunes spécifiques d'organe. En outre, ils imposent au clinicien des stratégies de dépistage et des prises en charge particulières des patients qui en sont atteints.

La classification ancienne et complexe de Neufeld et Blizzard [in 1], utilisée autrefois pour définir les atteintes endocriniennes multiples d'origine autoimmune, dépendait beaucoup trop du phénotype clinique du moment. Elle faisait de ce fait abstraction de la possible évolutivité de la symptomatologie avec le temps, de l'éventuelle existence de réactions humorales asymptomatiques et de l'hétérogénéité des ségrégations familiales. Ce syndrome a pu être ainsi qualifié « d'iceberg » par Betterle [2] puisqu'une partie des anomalies endocrines s'exprime par des maladies cliniques évidentes et l'autre partie par des réponses humorales responsables d'une expression clinique fruste ou d'un simple risque évolutif. Fort heureusement, Georges Eisenbarth [1] a proposé une classification simplifiée plus logique. Il conseille d'opposer seulement les formes de polyendocrinopathies autoimmunes caractérisées par leur déterminisme monogénique (APECED ou APS de type 1 et le syndrome IPEX) aux autres expressions cliniques conditionnées par une prédisposition polygénique et regroupées sous le vocable de APS-2 (*Autoimmune Polyglandular Syndrome, type 2*). Nous suivrons cette classification pour le reste de l'article.

## L'EXPRESSION CLINIQUE DU SYNDROME APS-2

Le syndrome APS-2 caractérise des endocrinopathies autoimmunes associées à une autre atteinte glandulaire ou à une maladie autoimmune dans un contexte non monogénique. C'est la forme la plus fréquente des polyendocrinopathies. On considère que sa prévalence dans la population générale est d'un peu moins de 5 pour 100 000 habitants pour les formes complètes et de 150 pour 100 000 si l'on tient compte des réponses humorales associées [2]. Une étude réalisée en Sardaigne évalue la prévalence des associations de maladies autoimmunes (toutes formes confondues) à 228/100 000 habitants [3]. Pour illustrer cette fréquence, on peut aussi prendre l'exemple d'une large série allemande représentative des diabétiques de type 1 de ce pays et classée en trois tranches d'âge [4]. Les 28 671 individus porteurs d'un diabète de type 1 ont bénéficié d'un screening systématique à la recherche d'auto-anticorps extra-pancréatiques. Une immunité thyroïdienne était retrouvée dans 11,4-26,9 % des cas selon les tranches d'âge, des anticorps anti transglutaminase dans 10-13 %, des anticorps anti paroi gastrique dans 11-22,7 % et des anti surrénales dans 3-3,6 % des cas. Plus de 2 % de la population avaient des anticorps multiples. Cette tendance se retrouve quelque soit la maladie point de départ.

Le syndrome APS-2 est caractérisé par une très forte prédominance du sexe féminin (75 % de femmes). Les diverses affections possiblement constitutives du syndrome sont listées sur la table. Les plus fréquentes sont représentées par les thyroïdopathies (thyroïdite de Hashimoto et maladie de Basedow), suivies du diabète de type 1, de l'atrophie gastrique et du vitiligo. L'insuffisance surrénale y est plus rare que dans le syndrome APS-1 et l'hypoparathyroïdie est relativement exceptionnelle. Les tableaux se constituent progressivement avec les années, principalement à l'âge adulte. Dans la série de Betterle [2], la moyenne d'âge d'apparition des manifestations les plus fréquentes était entre vingt-sept et quarante-cinq ans, mais les extrêmes individuels s'évaluaient de deux à quatre-vingts ans. Il existe une grande hétérogénéité des types d'association, même au sein des pédigrées familiaux. Il est très difficile de connaître la prévalence respective des diverses associations phénotypiques car celle-ci dépend de la maladie qui a servi au recrutement de la population. Les plus fréquentes sont néanmoins les couples « thyroïdopathies-atrophie gastrique », « thyroïdopathie-diabète de type 1 », « diabète de type 1-atrophie gastrique », « thyroïdopathie ou diabète de type 1-insuffisance surrénale ». Le grand nombre des maladies qui peuvent participer au syndrome et leur caractère parfois insidieux ou paucisymptomatique imposent au médecin une vigilance clinique, voire même comme nous le verrons un dépistage systématique pour certaines d'entre elles.

TABLEAU 1. — Liste des diverses affections autoimmunes susceptibles de s'associer à une endocrinopathie au cours du syndrome APS-2.

<b>Endocrinopathies autoimmunes</b>	<b>Maladies autoimmunes spécifiques d'organe mais non endocriniennes</b>	<b>Maladies autoimmunes systémiques</b>
<b>Thyroïdopathies</b> (Basedow, thyroïdite de Hashimoto)	<b>Atrophie gastrique</b> (Maladie de Biermer)	<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>
<b>Diabète de type 1</b>	<b>Maladie cœliaque</b>	<b>Lupus</b>
<b>Insuffisance surrénale</b>	<b>Vitiligo</b>	<b>Vascularites</b>
<b>Insuffisance gonadique</b> (Ménopause précoce)	<b>Syndrome de Sjögren</b>	<b>Déficit en IgA</b>
<b>Hypoparathyroïdie</b>	<b>Alopecia erata</b>	
<b>Hypophysite</b>	<b>Hépatite autoimmune</b>	
<b>Infundibulo-post hypophysite</b>	<b>Myasthenia gravis</b>	
	<b>Sclérose en plaques</b>	
	<b>Maladies inflammatoires de l'intestin</b> (Crohn et Rectocolite hémorragique)	
	<b>Anomalies neurologiques liées aux Ac. anti GAD</b> (Syndrome de l'homme raide, épilepsie, syndrome cérébelleux...)	

## LES CIBLES CELLULAIRES ET MOLÉCULAIRES

La plupart de ces affections sont caractérisées par une perte de masse cellulaire et/ou de fonction. La maladie de Basedow fait exception avec une hyperactivité glandulaire. Les antigènes reconnus par les autoanticorps concernent le plus souvent des enzymes, des hormones ou leurs précurseurs et des récepteurs membranaires :

- Enzymes : thyroperoxydase dans les thyroïdites, décarboxylase de l'acide glutamique (GAD) et tyrosine phosphatase (IA-2) dans le diabète de type 1, 21 hydroxylase dans insuffisance surrénale, 17 hydroxylase et P450-enzyme clivant de la chaîne latérale dans la ménopause précoce, H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase et facteur intrinsèque dans l'atrophie gastrique de Biermer, transglutaminase dans la maladie cœliaque ;
- Hormones et précurseurs : thyroglobuline (thyroïdopathies), insuline et proinsuline (diabète de type 1) ;
- Récepteurs : récepteur de la TSH (maladie de Basedow), récepteur de l'acétylcholine (myasthénie), récepteur sensible au calcium (hypoparathyroïdie).

L'appartenance de certaines manifestations à ce syndrome est discutée. C'est le cas des maladies inflammatoires de l'intestin ou des maladies autoimmunes systémiques. Cependant, on sait que les dysthyroïdies sont fréquentes au cours du lupus et de la polyarthrite rhumatoïde (PR) [5] et que le diabète n'est pas rare au cours de la PR [6]. Une méta-analyse récente sur les gènes prédisposant aux maladies inflammatoires de l'intestin (Crohn et rectocolite hémorragique) montre qu'une vingtaine d'entre eux est partagé avec le diabète de type 1 [7].

## GÉNÉTIQUE DU SYNDROME APS-2

Les différentes maladies constitutives du syndrome APS-2 ont des déterminants génétiques qui sont communs à plusieurs d'entre elles. Ces chevauchements suggèrent que certains gènes puissent favoriser des réactions autoimmunes quelqu'en soit l'organe cible. Des études réalisées sur des populations présentant un syndrome APS-2 et en particulier le phénotype le plus fréquent, appelé autrefois « variant APS-3 » car associant un diabète de type 1 et une thyroïdopathie autoimmune, ont recherché des déséquilibres de liaisons avec certains de ces gènes [8]. Les antigènes de classe 2 du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH, chromosome 6p21) sont en première ligne de ces associations. En particulier, deux haplotypes sont volontiers associés à l'APS-2 : DRB1 0301-DQA1 0501-DQB1 0201 d'une part et DRB1 0401-DQA1 0301-DQB1 0302 d'autre part [9]. Ces haplotypes correspondent certes à ceux qui ont été décrits dans le diabète de type 1, mais ces associations persistent même quand les sujets présentant un diabète de type 1 sont exclus de la population APS-2 étudiée. Menconi [10] a montré que la poche présentatrice de l'antigène au niveau de la molécule HLA DR3 associée à APS-2 était caractérisée par la présence

de trois aminoacides critiques dont le plus important semble être un résidu arginine en position 74. Il y a tout lieu de penser que ces acides aminés conditionnent l'adhésion de la poche au récepteur du lymphocyte T lors de la présentation des peptides antigéniques plutôt que l'affinité pour plusieurs peptides différents. Deux autres gènes sont probablement impliqués puisque certains de leurs variants sont associés au syndrome APS-2. Il s'agit de CTLA-4 (*Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen-4*) sur le chromosome 2q33 [11, 12]) et PTPN22 (*Protein Tyrosin Phosphatase Non receptor Type 22*) sur le chromosome 1p13 [13]. Ces deux molécules sont impliquées à des stades différents dans le contrôle de l'activation des lymphocytes T. On remarquera toutefois que les *odd ratios* observés ( $\leq 2$ ) sont faibles, suggérant que leur rôle dans la pathogénie du syndrome est relativement mineur par rapport à celui joué par le complexe majeur d'histocompatibilité. Des variants du gène FoxP3 (*Forkhead box P3*), situé sur le chromosome X et déjà impliqué dans une forme récessive de polyendocrinopathie dysimmunitaire (IPEX), ont aussi été signalés comme plus fréquents chez les patients présentant un syndrome APS-2 dans sa variante « APS-3v » [8]. Plus récemment un polymorphisme du gène codant le *CD266 receptor* (ou *DNAX-Accessory Molecule-1*) a été associé au syndrome APS-2 [14]. Les données concernant d'autres gènes demandent à être confirmées : le récepteur de l'IL2 (IL2R $\alpha$ /CD25) localisé sur le chromosome 10p15, la molécule ERBB3 (sur le chromosome 12q13), CLEC16A sur le chromosome 16p13, le TNF $\alpha$  sur le chromosome 6p21.3 [revue in 15]. Il est intéressant de noter que la plupart de ces gènes contrôlent soit la présentation de l'autoantigène, soit la régulation de l'activation lymphocytaire T, soit la spécialisation et l'activité des lymphocytes T régulateurs CD4+CD25+. Ils sont susceptibles d'intervenir dans la sélection thymique et dans la régulation en périphéries des clones T potentiellement autoréactifs, deux mécanismes impliqués dans la tolérance du soi.

Le rôle du chromosome X a été mis en cause [16] pour expliquer la prédominance féminine. En outre, les maladies autoimmunes spécifiques d'organes ou leurs anticorps correspondants (thyroïdopathies, maladie cœliaque, diabète de type 1) sont de constatation fréquente dans le syndrome de Turner [17]. Le chromosome 21 est aussi possiblement en cause puisque la trisomie 21 est volontiers associée aux thyroïdopathies autoimmunes, au diabète de type 1 et à la maladie cœliaque [18].

## FACTEURS DE L'ENVIRONNEMENT ET APS-2

Il n'existe pas de piste particulière pour déterminer les facteurs de l'environnement qui conditionnent le déclenchement du syndrome APS-2 chez les sujets à risque, si ce n'est l'âge puisque les tableaux se constituent progressivement avec le vieillissement. Il existe cependant des situations marquées par une stimulation générale du système immunitaire qui peuvent favoriser l'apparition de ce syndrome. C'est le cas de la greffe allogénique de moelle [19-21] ou des traitements par cytokines et notamment l'INF $\alpha$  [22, 23]. Ipilimumab, un anticorps monoclonal dirigé contre CTLA-4 a pu aussi causer des maladies autoimmunes diverses (hypophysites,

hypothyroïdie et autres manifestations isolées ou associées [revue in 24]. En revanche, l'hypothétique rôle défavorable des vaccinations paraît devoir être récusé [25].

## **MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES EN CAUSE**

La réponse cellulaire autoimmune dans le syndrome APS-2 est mixte. Elle est de manière prédominante de type TH1, mais il existe un contingent non négligeable de type TH2. Ainsi les anticorps dirigés contre les enzymes de la stéroïdogénèse surrénale et/ou ovarienne sont des IgG1 en majorité (réponse typiquement TH1). Mais une proportion non négligeable d'entre eux est de type IgG4 (plutôt TH2) [26]. De même, les lymphocytes circulants exprimant les cytokines IL2 et INF sont majoritaires (phénotype TH1) dans les endocrinopathies autoimmunes mais, et ce spécifiquement dans le syndrome APS-2, il existe aussi une augmentation des cellules IL4+ (TH2) [27]. On peut conclure de ces observations que les deux types d'immunité acquise, cellulaire et humorale, participent au développement du syndrome. Il est au demeurant fort peu probable que ces maladies partagent les mêmes cibles moléculaires, voire même des épitopes voisins. Les exceptions à cette règle sont représentées par les symptomatologies neurologiques centrales associées au diabète de type 1 et déterminées par une immunité anti GAD. Dans les autres cas, il s'agit plus vraisemblablement comme le suggèrent les aspects génétiques, d'anomalies plus générales soit de la sélection thymique, soit du contrôle en périphérie des clones T autoréactifs.

## **ASPECTS PRATIQUES**

Si l'on reprend l'image de l'iceberg de Betterle [2], on comprend que la partie immergée de celui-ci va poser des problèmes cliniques spécifiques. En effet, les études réalisées dans le diabète de type 1 et dans l'insuffisance surrénale ont montré que le diagnostic clinique de ces maladies était précédé d'une phase apparemment quiescente, mais néanmoins décelable initialement par la présence d'auto-anticorps puis par l'apparition d'anomalies fonctionnelles discrètes [revue in 1, 2]. Le praticien va devoir diagnostiquer des maladies associées devant des symptomatologies frustes ou atypiques, quand il ne devra pas les dépister par des examens biologiques quand elles sont asymptomatiques.

On peut multiplier les exemples où la vigilance du médecin est mise à contribution. Des douleurs articulaires inflammatoires chez un diabétique ou un thyroïdopathe devront conduire à la recherche de marqueurs de la polyarthrite rhumatoïde (facteur rhumatoïde et Ac. contre les peptides citrullinés). Des hypoglycémies sévères à répétition chez un diabétique de type 1 doivent impérativement faire rechercher une insuffisance surrénale associée (Ac anti surrénale, ACTH/cortisol). Une ferritinémie basse, des troubles du transit ou une simple instabilité du diabète pourront conduire à la recherche d'une maladie cœliaque (Ac. Anti transglutaminase et

fibroscopie gastroduodénale de confirmation en cas de positivité). Le diagnostic d'une nouvelle affection autoimmune devrait être facilité par le contexte mais ce n'est pas toujours le cas. Ainsi, Eisenbarth [1] raconte-t-il l'histoire d'un jeune garçon diabétique qui avait présenté de nombreux comas hypoglycémiques vers l'âge de dix ans dont l'origine n'avait été rattachée à une insuffisance surrénale que sept ans plus tard.

Pour le dépistage, les choses sont plus complexes car il n'est pas concevable de réaliser tout le panel des autoanticorps chez tous les patients présentant une endocrinopathie autoimmune. Il faut cibler ces dépistages à des maladies insidieuses et fréquentes et/ou qui sont susceptibles d'entraîner des conséquences graves, et/ou enfin qui peuvent faire modifier la prise en charge. La thyroïdite de Hashimoto est le prototype d'une affection insidieuse et fréquente. Elle pourra être systématiquement dépistée par la recherche des anticorps anti thyroperoxydase ou par la mesure de la TSH. La gastrite atrophique, susceptible de conduire aux graves complications hématologiques et neurologiques de la maladie de Biermer, doit être dépistée systématiquement chez les patients souffrant d'une thyroïdopathie ou d'un diabète de type 1. Ce dépistage peut être réalisé par la mesure des anticorps anti paroi gastrique (H+/K+ATPase) et par la mesure de la gastrinémie à jeun. Certaines études suggèrent d'utiliser les deux marqueurs car ils ne se chevauchent pas complètement [28, 29]. En cas de positivité, le bilan sera complété par une fibroscopie gastrique pour confirmer le diagnostic et vérifier l'absence de métaplasie. La découverte de cette atrophie gastrique doit conduire à une supplémentation préventive par la vitamine B12 et à des contrôles fibroscopiques réguliers. La pratique des anticorps anti surrénale et anti transglutaminase chez les patients diabétiques de type 1 semble une prudence compte tenu de la gravité et de la fréquence (respectivement 3 et 6 %) de ces deux affections dans cette population. Cependant, compte tenu de possibles négativations des autoanticorps anti transglutaminase chez l'adulte et/ou le patient diabétique, surtout si le titre de ceux-ci est faible, certains auteurs conseillent de se donner douze mois de permanence des anticorps avant de réaliser la fibroscopie diagnostique et de prescrire le régime sans gluten [29]. On pourrait aussi imaginer que la mesure des anticorps dirigés contre les enzymes de la stéroïdogenèse au cours de l'insuffisance surrénale [30] ou du diabète de type 1 pourrait permettre de dépister les femmes à risque de ménopause prématurée afin de leur conseiller si besoin des grossesses précoces ou d'organiser une conservation d'ovocytes. En revanche, la recherche d'anticorps anti GAD, anti IA-2 ou anti insuline, n'est pas recommandée sauf si le centre participe à un protocole clinique d'immunointervention. Il n'existe à ce jour aucun moyen de prévention qui ait fait ses preuves. Déterminer chez un sujet un risque significatif d'évolution vers le diabète ne pourrait que créer de l'anxiété chez lui et sa famille sans bénéfice associé [31].

Le rythme de ces prélèvements n'est pas consensuel. Cependant, comme il existe de nombreux cas de séroconversion à l'âge adulte, ces examens doivent être répétés. On pourra raisonnablement envisager un rythme de trois à cinq ans pour faire ce dépistage systématique. Si les anticorps sont présents isolément, la surveillance avec

des marqueurs fonctionnels (TSH, ACTH/cortisol et/ou test au synacthène, gastri-némie) pourra être réalisée chaque année.

Il peut aussi paraître utile de prévenir les patients des symptômes qui pourraient éventuellement annoncer d'autres manifestations du syndrome APS-2. Ce risque doit être expliqué avec soin car les patients vivent en général assez mal ces associa-tions de maladies différentes et le spectre de voir le tableau se compléter. Une étude allemande [32] a confirmé que ces patients ont un sentiment de mal-être et des scores d'anxiété et de dépression plus élevés que les autres. Enfin, il convient de rappeler que, à la différence du syndrome APS-1 où la gravité de certaines manifestations, notamment respiratoires, justifie l'utilisation de corticoïdes ou d'immunosuppres-seurs [32], ce type de traitement n'est quasiment jamais indiqué dans le syndrome APS-2.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] EISENBARTH G.S., GOTTLIEB P.A. — Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 2068-2079.
- [2] BETTERLE C., LAZZAROTO F., PRESOTTO F. — Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin. Exp. Immunol.*, 2004, 137, 225-33.
- [3] SARDU C., COCCO E., MEREU A., MASSA R., CUCCU A., MARROSU M.G., CONTU P. — Population based study of 12 autoimmune diseases in Sardinia, Italy: prevalence and comorbi-dity. *PLoS One*, 2012, 7, e32487. Epub 2012 Mar 2.
- [4] WARNCKE K., FROLICH-REITERER E.E., THON A., HOFER S.E., WIEMANN D., HOLL R.W. ; DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology ; German BMBF Compe-tence Network for Diabetes Mellitus. — Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care*, 2010, 33, 2010-2.
- [5] LAZUROVA I., BENHATCHI K., ROVENSKY J., KOZAKOVA D., WAGNEROVA H., TAJTAKOVA M., *et al.* — Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two-sided analysis. *Ann. N. Y Acad. Sci.*, 2009, 1173, 211-6.
- [6] DESPLAT-JEGO S., DEHAVENG I., BARONNE R., VALERO R., BEGU-LE CORROLLER A., VIALETES B. — Antibodies to cyclic citrullinated peptides (anti-CCP) in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.*, 2010, 27, 725-7.
- [7] JOSTINS L., RIPKE S., WEERSMA R.K. *et al.* — Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012, 491, 119-24.
- [8] VILLANO M.J., HUBER A.K., GREENBERG D.A., GOLDEN B.K., CONCEPCION E., TOMER Y. — Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94, 1458-66.
- [9] WEINSTOCK C., MATHEIS N., BARKIA S., HAAGER M.C., JANSON A., MARCOVIC A., *et al.* — Autoimmune polyglandular syndrome type 2 shows the same HLA class II pattern as type 1 diabetes. *Tissue Antigens*, 2011, 77, 317-24.
- [10] MENCONI F., OSMAN R., MONTI M.C., GREENBERG D.A., CONCEPCION E.S., TOMER Y. — Shared molecular amino acid signature in the HLA-DR peptide binding pocket predisposes to both autoimmune diabetes and thyroiditis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107, 16899-903.



- [11] DULTZ G., MATHEIS N., DITTMAR M., BENDER K., KAHALY G.J. — CTLA-4 CT60 polymorphism in thyroid and polyglandular autoimmunity. *Horm. Metab. Res.*, 2009, 41, 426-9.
- [12] HAFLER J.P., MAIER L.M., COOPER J.D., PLAGNOL V., HINKS A., SIMMONDS M.J. — International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), *et al.* — CD226 GLY307Ser association with multiple autoimmune diseases. *Genes. Immun.*, 2009, 10, 5-10.
- [13] DULTZ G., MATHEIS N., DITTMAR M., RORHIG B., BENDER K., KAHALY G.J. — The protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 C1858T polymorphism is a joint susceptibility locus for immunthyroiditis and autoimmune diabetes. *Thyroid.*, 2009, 19, 143-8.
- [14] GAN E.H., MITCHELL A.L., MACARTHUR K., PEARCE S.H. — The role of a nonsynonymous CD226 (DNAX-accessory molecule-1) variant (Gly 307Ser) in isolated Addison's disease and autoimmune polyendocrinopathy type 2 pathogenesis. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2011, 75, 165-8.
- [15] DITTMAR M., KAHALY G.J. — Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. *Thyroid.*, 2010, 20, 737-43.
- [16] LLEO A., MORONI L., CALIARI L., INVERNIZZI P. — Autoimmunity and Turner's syndrome. *Autoimmun. Rev.*, 2012, 11, A538-43.
- [17] MORTENSEN K.H., CLEEMANN L., HJERRILD B.E., NEXO E., LOCHT H., JEPPESEN E.M., *et al.* — Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome-influence of age. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, 156, 205-10.
- [18] GRABER E., CHACKO E., REGELMANN M.O., COSTIN G., RAPAPORT R. — Down syndrome and thyroid function. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2012, 41, 735-45.
- [19] VIALETTES B., MARANINCHI D., SAN MARCO M.P., BIRG F., STOPPA A.M., MATTEI-ZEVACO C., *et al.* — Autoimmune polyendocrine failure-type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and hypothyroidism-after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with lymphoblastic leukaemia. *Diabetologia*, 1993, 36, 541-6.
- [20] MELLOULI F., KSOURI H., LAKHLAL A., TORJMEN L., LADEB S., BEN OTHMAN T., *et al.* — Autoimmune polyglandular syndrome type II after bone marrow transplant: real transfer or acceleration of a programmed disease? *Exp. Clin. Transplant.*, 2012, 10, 76-80.
- [21] KLEINSCHMIDT K., MARTONI A., MASETTI R., CASSIO A., PRETE A., PESSION A. — Autoimmune polyglandular syndrome type III after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in a child with acute myeloid leukemia. *Pediatr. Blood. Cancer*, 2012, 59, 341. doi: 10.1002/pbc.23356.
- [22] FUJIOKA T., HONDA M., YOSHIZAKI T., OGAWA M., MATSUNO H., SHIMOKAWA K., *et al.* — A case of type 1 diabetes onset and recurrence of Graves' disease during pegylated interferon- plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Intern. Med.*, 2010, 49, 1987-90.
- [23] KRYSIAK R., BOLDYS A., KOPIEN B. — Autoimmune polyglandular syndrome type 2 induced by treatment with interferon alpha. *Am. J. Med. Sci.*, 2011, 341, 504-7.
- [24] MICHELS A.W., EISENBARTH G. S. — Immunologic Endocrine Disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 125, S226-S237.
- [25] SALEMI S., D'AMELIO R. — Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol.*, 2010, 29, 247-69.
- [26] BROZETTI A., MARZOTTI S., LA TORRE D., BACOSI M.L., MORELLI S., Italian Addison Network, *et al.* — Autoantibody responses in autoimmune ovarian insufficiency and in Addison's disease are IgG1 dominated and suggest a predominant, but not exclusive, Th1 type of response. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, 163, 309-17.
- [27] SANTAGUIDA M.G., NARDO S., DEL DUCA S.C., LOCOCO E., VIRILI C., GARGANO L., *et al.* — Increased interleukin-4-positive lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis and concurrent non-endocrine autoimmune disorders. *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, 165, 148-54.

- [28] DE BLOCK C.E., DE LEEW I.H., BOGERS J.J., PELCKMANS P.A., IEVEN M.M., VAN MARCK E.A., *et al.* — Autoimmune gastropathy in type 1 diabetic patients with parietal cell antibodies: histological and clinical findings. *Diabetes Care*, 2003, 26, 82-8.
- [29] WAISBOURD-ZINMAN O., HOJSAK I., ROSENBAH Y., MOZER-GLASSBERG Y., SHALITIN S., PHILLIP M., *et al.* — Spontaneous normalization of anti-tissue transglutaminase antibody levels is common in children with type 1 diabetes mellitus. *Dig. Dis. Sci.*, 2012, 57, 1314-20.
- [30] REATO G., MORLIN L., CHEN S., FURMANIAK J., SMITH B.R., MASIERO S., *et al.* — Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96, E1255-61.
- [31] VALERO R., BEGU-LE CORROLLER A., VIALETES B. — Prévention du diabète de type 1 : que dire aux familles ? *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2008, 20, 202-7.
- [32] STORZ S.M., WYLENCEC S.A., MATHEIS N., WEBER M.M., KAHALY G.J. — Impaired psychometric testing in polyglandular autoimmunity. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2011, 74, 394-403.
- [33] ALIMOHAMMADI M., DUBOIS N., SKOLDBERG F. *et al.* — Pulmonary Autoimmunity as a Feature of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1 and Identification of KCNRG as a Bronchial Autoantigen. *PNAS (USA)*, 2009, 106, 4396-401.

## DISCUSSION

### M. Claude JAFFIOL

*Pouvez-vous apporter des précisions sur les mécanismes responsables de l'auto-immunité affectant des organes très différents ?*

Certains gènes sont impliqués dans la reconnaissance du soi en général (HLA, CTLA4, PTP-N22), d'autres ciblent plutôt des organes donnés. C'est la combinaison qui va conduire à l'atteinte d'un organe. Par exemple le VNTR (*variable number tandem repeat*) du gène de l'insuline, dit IDDM-2, est un gène qui contrôle l'expression du gène de l'insuline dans les cellules épithéliales thymiques. Si un variant entraîne un défaut d'expression à ce niveau, la sélection négative des clones réactifs de l'insuline risque d'être altérée. Mais, même des gènes contrôlant la reconnaissance globale du soi peuvent avoir une certaine spécificité : les molécules de classe 2 du Complexe Majeur d'Histocompatibilité ont des affinités variables avec les divers peptides caractéristiques de certains tissus. Ils les présenteront différemment aux lymphocytes, modifiant leur sélection et/ou leur activation. On ne peut pas éliminer non plus que des phénomènes ayant lieu au niveau du tissu cible puissent participer à cette sélectivité d'organe (virus, toxiques, apoptose, etc.). Enfin, plusieurs types de populations T régulatrices peuvent être impliqués dans la protection des tissus ou organes vis-à-vis des clones auto-réactifs.

### M. Bernard CHARPENTIER

*Cette pathologie auto-immune a des effets très ennuyeux pour les malades. Ne pensez-vous pas qu'il y ait de la place pour des immunosuppresseurs assez bien tolérés contre les lymphocytes B comme le Rituximab® ou le Velcade® ?*

Il serait tentant d'envisager ce type de biothérapie dans les polyendocrinopathies auto-immunes de type 2. Cependant il existe quelques freins à l'utilisation de ces drogues immunosuppressives. Certaines de ces maladies sont faciles à traiter et non létales. Elles

sont supposées trop bénignes pour cette approche (exemple : hypothyroïdie, maladie de Biermer, etc.). D'autres sont des maladies qui deviennent symptomatiques quand la glande ou les cellules sont presque totalement détruites, il n'est alors plus utile de déprimer le système immunitaire. Les marqueurs humoraux manquent enfin de prédictibilité pour mettre en place des traitements coûteux et non dénués d'effets secondaires sur la seule constatation d'autoanticorps.

La seule indication reconnue actuellement des immunosuppresseurs est l'atteinte bronchique de l'APECED car elle a un pronostic effroyable.

**M. Raymond ARDAILLOU**

*Pensez-vous qu'il serait utile de rechercher la protéinurie afin de mettre en évidence une éventuelle maladie auto-immune glomérulaire ?*

Les glomérulopathies auto-immunes me paraissent rares dans le contexte des maladies appartenant au groupe des polyendocrinopathies auto-immunes de type 2. Les endocrinologues n'ont pas l'habitude de mesurer la protéinurie chez ces patients.

**M. Philippe BOUCHARD**

*Les syndromes APS-2 sont nettement plus fréquents chez les femmes. Quel est l'impact sur l'expression des syndromes du traitement par les hormones sexuelles ou de la grossesse ?*

Une partie non négligeable de l'association des polyendocrinopathies auto-immunes de type 2 avec le sexe féminin provient des dysthyroïdies. Les mécanismes restent obscurs. Même chez la souris NOD, modèle de diabète de type 1, où il existe une nette augmentation de prévalence du diabète chez les souris femelles, le rôle des stéroïdes sexuels reste assez mystérieux.

