

Séance dédiée aux endocrinopathies auto-immunes

COMMUNICATION

Polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 : caractéristiques cliniques et évolutives sur la base d'une enquête interrégionale et nationale

MOTS-CLÉS : POLYENDOCRINOPATHIES AUTO-IMMUNES. HYPOPARATHYROIDIE. CANDIDOSE.

Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical features and course in France

KEY WORDS (Index medicus): POLYENDOCRINOPATHIES, AUTOIMMUNE. CANDIDIASIS. HYPOPARATHYROIDISM

Jean-Louis WEMEAU *, Emmanuelle PROUST-LEMOINE

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

RÉSUMÉ

Une enquête débutée dans l'interrégion Nord-Picardie-Normandie (neuf millions d'habitants) a permis de recenser dix-neuf cas de polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 (soit un cas sur cinq cent mille habitants). Elle confirme le début ordinairement à l'âge pédiatrique de la maladie, la haute fréquence d'infections candidosiques, de l'insuffisance surrénale, mais aussi de l'alopecie et de l'hypoparathyroïdie. Une grande variabilité phénotypique est observée, inter- et même intrafamiliale. Les mutations du gène AIRE s'apparentent plutôt à celles observées en Grande Bretagne qu'en Finlande. L'enquête étendue au reste du territoire, semble révéler une prévalence plus faible que dans l'interrégion septentrionale.

SUMMARY

Nineteen patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 were identified in a longitudinal study conducted in northern France (Nord-Picardie-Normandie region,

* Clinique Endocrinologique Marc Linquette, 4^e Ouest — Hôpital Claude Huriez, CHU de Lille, 59037 Lille Cedex ; e-mail : jl-wemeau@chru-lille.fr

*Tirés à part : Professeur Jean-Louis WEMEAU, même adresse
Article reçu le 28 janvier 2012, accepté le 21 mai 2012*

9 million inhabitants), giving a prevalence of 11500 000 inhabitants. This survey confirmed the usual onset in childhood, and the high frequency of candidiasis, adrenal insufficiency, alopecia and hypoparathyroidism. Broad phenotypic variability was observed, even within a given family. The AIRE gene mutations identified in these patients were closer to those observed in the United Kingdom than in Finland. Preliminary results of an ongoing nationwide survey suggest that the prevalence tends to be higher in the north.

INTRODUCTION

Les atteintes auto-immunes des glandes endocrines sont ordinairement isolées, spécifiques d'organe, liées à des désordres immunitaires dirigés contre diverses structures antigéniques des parenchymes glandulaires. Leur constitution progressive au sein d'atteintes endocriniennes multiples est loin d'être exceptionnelle [1].

Les polyendocrinopathies auto-immunes de type 2 (PEAI 2) sont les plus fréquentes : elles prédominent dans le sexe féminin, débutent typiquement chez l'adulte jeune. Elles affectent principalement la thyroïde, la corticosurrénale, le pancréas endocrine, l'ovaire, l'antéhypophyse, s'associent éventuellement à des atteintes digestives (maladie de Biermer, maladie cœliaque), cutanées (vitiligo, pelade), rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde). Elles sont en liaison avec certains haplotypes des groupes tissulaires HLA du système majeur d'histocompatibilité. Typiquement responsables de déficits hormonaux, elles bénéficient largement des hormonothérapies substitutives, progressivement instituées [2].

Plus rares et problématiques sont les polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 (PEAI 1), se constituant depuis la petite enfance. Elles sont presque constamment responsables d'hypoparathyroïdie et d'infections mycosiques. Mais les patients sont exposés aussi à une insuffisance des productions surrénaliennes, ovariennes, d'autres déficits hormonaux ou atteintes viscérales. Fait particulier, la nature des anticorps marquant les atteintes glandulaires diffèrent fréquemment de celle constatée dans la PEA1 2. Les PEA1 1 résultent quant à elles de mutations homozygotes ou hétérozygotes composite du gène *AIRE* (Auto Immune Regulator) particulièrement exprimé au sein du thymus [3].

Il a été établi que la prévalence des PEA1 1 est accrue en Finlande, en Norvège, en Sardaigne, chez les juifs iraniens. En France, l'affection n'a fait l'objet que de descriptions anecdotiques. De ce fait, nous avons entrepris leur recensement sur les bases d'une enquête interrégionale, puis nationale au sein d'un PHRC, avec l'intention de préciser leur prévalence, leurs bases génétiques, leurs caractéristiques cliniques et évolutives. En effet, la gravité de certaines formes conduit à discuter l'introduction de médications générales à visée immuno-modulatrice, elles-mêmes non dénuées d'effets indésirables.

DONNÉES HISTORIQUES

En 1929, Thorpe et coll. rapportent un état de tétanie chronique et de stomatite mycosique chez un enfant de quatre ans et demi [4]. La triade insuffisance surrénale familiale juvénile, hypoparathyroïdie et moniliase tégumentaire est décrite en 1956 par John Whitaker [5], qui donnera son nom à la triade éponyme. En 1980, Neufeld distingue les polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 (comportant au moins deux des trois composants de la triade de Whitaker, de type 2 (atteinte surrénale et thyroïdienne), de type 3 (atteinte thyroïdienne et autre atteinte auto-immune non surrénalienne) et de type 4 (constitué par toutes les autres associations endocrinien-nes auto-immunes) [6]. Cependant il est apparu que l'individualisation des types 2, 3 et 4 n'a pas de justification épidémiologique, génétique ou physiopathologique, raison pour laquelle elles sont maintenant toutes regroupées sous le nom de PEAI de type 2 [1].

La notion de dystrophie ectodermique est introduite en 1990 par Ahonen et coll. [7] qui propose de désigner les PEAI 1 sous le nom d'APECED (*Auto-immune Poly-Endocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*). Une étape importante pour l'affirmation diagnostique et la compréhension de la maladie a été de montrer que la maladie, autosomique récessive, est liée aux mutations du gène *AIRE* intervenant dans l'immuno-régulation [8-10].

L'APECED est à distinguer du syndrome IPEX (*Immune dysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked syndrome*), plus rare encore et à début plus précoce, se caractérisant par la constitution d'un diabète sucré avec hypothyroïdie, eczéma, atteinte digestive, à transmission monogénique lié aux mutations du gène *FOX P3* codant pour la scurfine indispensable au contrôle des cellules T régulatrices [11].

ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES ET GÉNÉTIQUES

Le gène *AIRE*, localisé en 21q22.3, est exprimé par les cellules épithéliales médullaires et les cellules dendritiques du thymus, par les cellules stromales des ganglions lymphatiques, la rate, le foie fœtal, par les monocytes, lymphocytes T CD4⁺ du sang circulant. Il code pour la protéine AIRE, qui comprend 545 amino-acides et constitue un facteur de transcription [3, 12].

Au niveau du thymus, la protéine AIRE contribue à la sélection négative des thymocytes autoréactifs. Le thymus élimine les lymphocytes T activés contre les protéines du « soi ». Si bien que l'altération de ce mécanisme protecteur dit de tolérance immune centrale, autorise l'apparition et la diffusion dans l'organisme de lymphocytes T auto-réactifs [13, 14].

En périphérie, la protéine AIRE contrôle aussi la prolifération lymphocytaire T au niveau des cellules stromales des ganglions et de la rate exprimant *AIRE*,

constituant ainsi une seconde ligne de tolérance immune en périphérie. En l'absence de AIRE, s'observe une prolifération excessive de lymphocytes T auto-réactifs en périphérie [15].

Enfin de façon cohérente, on a montré que la protéine AIRE intervient aussi dans la défense contre les agents microbiens, notamment contre les mycoses. En son absence les protéines de communication des monocytes sont altérées, ce qui affecte la réponse immune innée des T helper vis-à-vis de *Candida Albicans* [16]. De plus, on vient de montrer que l'auto-immunisation anti-interleukine 17 et 22 pourrait contribuer aussi aux infections, ces cytokines intervenant en effet dans les défenses antimycosiques [17, 18].

Plus de cinquante anomalies du gène AIRE à l'origine de la PEAI 1 ont été décrites : délétions, insertions, mutations ponctuelles, faux sens ou non sens. Certaines mutations sont considérées comme fondatrices, très caractéristiques des populations finlandaises, britanniques, sardes ou juives iraniennes. Leur révélation est favorisée par la consanguinité. Pour la plupart les mutations modifient l'adressage cytoplasmique et nucléaire de la protéine AIRE aboutissant à une protéine tronquée, altérant les capacités de transactivation [19].

ENQUÊTE INTERRÉGIONALE

Dans un premier temps, notre enquête s'est consacrée au recrutement de patients reconnus et suivis au CHU de Lille, puis dans les hôpitaux régionaux, et ceux dépendants d'autres CHU de l'interrégion (Rouen, Amiens et Caen).

Objectifs

L'intention était d'assurer le recrutement dans une interrégion de neuf millions d'habitants (soit le 1/7^e de la population française), d'établir la description des cas répertoriés, de dégager les facteurs influençant le phénotype, et d'évaluer le pronostic.

Méthodologie

L'ensemble des endocrinologues, des pédiatres hospitaliers de l'interrégion ont été contactés par le courrier, informés à l'occasion de réunions, et sollicités pour participer au recrutement. Les critères d'inclusion étaient constitués par les éléments diagnostiques classiques : présence de deux des trois critères majeurs de la triade de Whitaker (candidose, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale), ou la présence d'un seul critère majeur pour autant que l'un des membres de la fratrie soit atteint de la maladie. Chacun des sujets inclus a bénéficié d'une évaluation clinique, biologique : métabolique, hormonale, immunitaire, immuno-phénotypage lymphocytaire, phénotypage HLA de classe II (Docteur Fajardy), séquençage du gène *AIRE* (Docteur Saugier-Weber INSERM U614).

Résultats [20]

Dix-neuf patients ont été recrutés, issus de treize familles, douze de sexe masculin, sept de sexe féminin, âgés de six à cinquante-cinq ans (moyenne \pm d.s = 31 ± 13 ans).

Une grande variabilité phénotypique caractérisait les sujets recensés : de une à dix manifestations cliniques au sein des quatre fratries de la série. Trois patients (soit 10 % des sujets) avaient une forme pauci-symptomatique avec une seule manifestation clinique dite majeure, parfois associée à des manifestations cliniques dites mineures (alopécie, kératite, etc.). Chronologiquement, le premier évènement était constitué par l'un des trois critères majeurs dans dix-sept des dix-neuf observations. L'âge au moment de la reconnaissance diagnostique était de cinq à trente-cinq ans (en moyenne seize ans). L'incidence cumulée des trois principales manifestations en fonction de l'âge a été représentée dans la figure 1.

L'ensemble des manifestations observées ont été recensées dans le tableau 1. Par comparaison aux séries classiques de la littérature, on a observé une moins grande prévalence de l'hypoparathyroïdie (présente chez seulement 2/3 des sujets). En revanche, l'insuffisance surrénale était présente quatre fois sur cinq, soit une proportion analogue à celle observée dans les autres séries (à l'exception de celle des

TABLEAU 1. — Manifestations cliniques dans une série interrégionale de dix-neuf cas de PEA1 I

Manifestations Cliniques

• Infections

- Candidose cutanéomuqueuse : 17 patients,
1 cas de carcinome épidermoïde buccal
- Autres infections sévères : 7 patients

• Endocrinopathies

- Insuffisance surrénalienne : 15 patients, séquentielle dans 2 cas
- Hypoparathyroïdie : 12 patients
- Insuffisance ovarienne primitive : 5 femmes sur 7
- Diabète de type 1, hypothyroïdie, hypophysite : 1 patient

• Autres maladies auto-immunes

- Alopécie : 10 patients, précoce, universelle dans 2 cas
- Vitiligo : 4 patients, universel dans 1 cas
- Gastrite atrophique : 6 patients, anémie de Biermer dans 4 cas
- Malabsorption : 5 patients (3 candidoses 1 lymphangiectasie)
- Hépatite auto-immune : 2 patients
- Manifestations hématologiques : atrophie splénique
anémie hémolytique auto-immune
leucémie à larges lymphocytes granuleux

• Dystrophie ectodermique

- Kérato-conjonctivite : 7 patients
- Hypoplasie émail dentaire : 7 patients

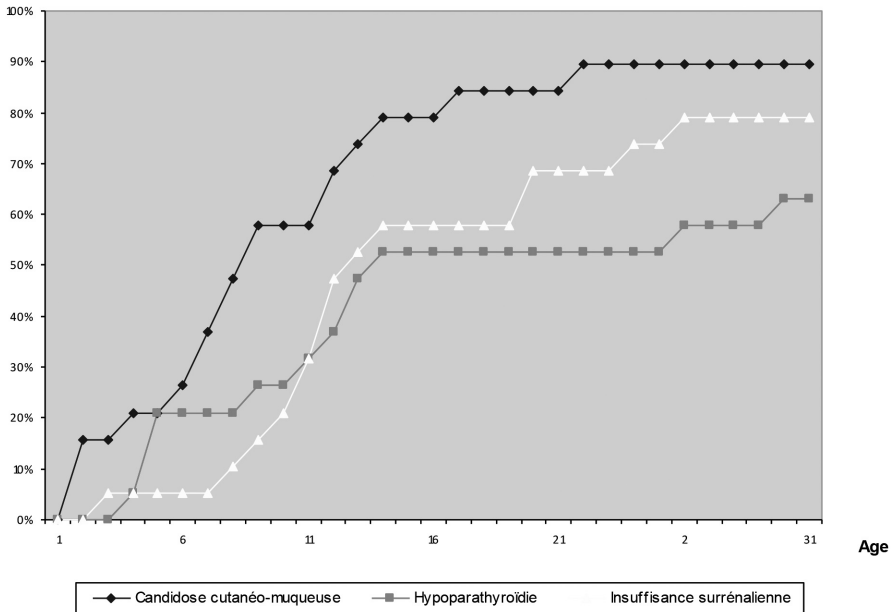


FIGURE 1. — Chronologie d'apparition des candidoses cutanéomuqueuses, de l'hypoparathyroïdie et de l'insuffisance surrénalienne dans dix-neuf cas de PEAI 1.

juifs iraniens où elle n'a été constatée qu'une fois sur 5). En revanche la prévalence de l'alopécie était plus élevée qu'ailleurs, présente chez la moitié des patients. Les candidoses cutanéomuqueuses étaient observées chez 9/10 des sujets, comme habituellement, sauf chez les juifs iraniens (Tableau 2).

TABLEAU 2. — Comparaison des données cliniques de la série interrégionale et de celles de la littérature.

	Série finlandaise 68 patients	Série juive iranienne 1992 23 patients	Série italienne 1998 41 patients	Série norvégienne 2001 20 patients	Notre série française 19 patients
Endocrinopathies					
> Hypoparathyroïdie	79 %	96 %	93 %	85 %	63 %
> Insuffisance surrénalienne	72 %	22 %	73 %	80 %	79 %
> Hypogonadisme périphérique	60 % F 14 % H	3 F 3 H	60 % F 0 H	51 % F 0 H	71 % F 0 H
> Diabète type 1	12 %	4 %	2,5 %	0	5 %
> Hypothyroïdie	3 %	3 %	10 %	10 %	5 %
> Hypophysite	ND	ND	7 %	0	5 %
Autres maladie autoimmunes					
> Anémie de Biemer	13 %	9 %	15 %	0	21 %
> Malabsorptin	18 %	ND	15 %	10 %	26 %
> Hépatite	12 %	ND	20 %	5 %	11 %
> Alopécie	29 %	13 %	37 %	40 %	53 %
> Vitiligo	13 %	ND	12 %	25 %	21 %
Candidose cutanéomuqueuse	100 %	17 %	83 %	85 %	89 %

Les auto-anticorps spécifiques d'organes détectés par les méthodes traditionnelles étaient relativement rares, comme il est habituel dans les PEAI de type 1 (Tableau 3).

TABLEAU 3. — Caractérisations d'auto-anticorps dans l'enquête interrégionale

Pathologie	Auto-anticorps	Fréquence sur l'ensemble des patients APECED	Fréquence chez les patients atteints de la pathologie
Insuffisance surrénalienne	Anti 21-hydroxylase	7/13	7/10
Hypoparathyroïdie	Anti-parathyroïde	1/14	1/7
	Anti-CaSR	1/12	1/6
Gastrite atrophique	Anti-CPG	1/9	1/4
	Anti-FI	2/13	2/4
Malabsorption	Anti-GAD 65	5/14	3/4
Hépatite	Anti-LKM1	1/15	1/2
	Anti-muscles lisses	3/15	1/2 (sans spécificité anti-actine)
Hypothyroïdie	Anti-thyroperoxydase	4/19	1/1
	Anti-thyrogobuline	3/19	1/1
Diabète de type 1	Anti-GAD 65	5/14	1/1
	ICA	2/14	0/1
	Anti-IA2	1/14	1/1

La mutation la plus fréquemment observée était la mutation « anglaise » (14/22), alors que la mutation « finlandaise » était moins fréquemment représentée. Le type de mutation influençait le phénotype car une liaison significative ($p = 0,003$) existait entre alopecie et allèle c.967-979del13 (p.Leu323SerfsX51). En revanche n'a pas été confirmée la corrélation entre la mutation finlandaise majeure et la présence d'une candidose [21], mais la représentation de cette mutation dans la population interrégionale était faible. Globalement existait une forte variabilité phénotypique pour un même génotype, ce qui souligne le rôle d'autres facteurs (environnementaux, infectieux, HLA, etc.).

TABLEAU 4. — Mutations du gène AIRE (15 patients, 11 familles) dans l'enquête interrégionale

Mutations	Fréquence allélique
« britannique » c.967-979del13(p.Leu323Serfs X51)	14/22
« finlandaise » c.769C>T(p.Arg257Stop)	4/22
c.1193 del C(p.Pro398fs)	2/22
c.1097 C>T(p.Pro326Leu)	1/22
Variant c.1401-28G	1/22

En revanche, nous avons observé que l'haplotype HLA de classe 2 chez treize patients modifiait l'expression phénotypique de la maladie, comme l'avaient montré les auteurs finlandais [22] : parmi les sept allèles HDL DR représentées avec dix combinaisons différentes, la combinaison DR3/DR4 était présente chez la seule

patiente atteinte de diabète insulino-prive, la combinaison DR7/DR11 ou DR4 était présente chez les deux patients atteints d'alopecie universelle. Comme lors d'études précédentes, concernant de petits effectifs, a été caractérisée dans notre population une tendance à la lymphopénie, à l'hyperlymphocytose T CD4+ et à la lymphopénie T CD8+, conséquence d'anomalies quantitatives liées au défaut de AIRE dans les lymphocytes, et la constitution de répertoire T au niveau thymique.

Un des patients a fait l'objet d'une malabsorption sévère, deux autres ont constitué une hépatite, dont une sévère avec cytolysse majeure et ictère. Un patient a souffert d'atteinte encéphalique avec débilité, hypoacousie, s'associant à une alopecie, rapportée à un syndrome de Vogt-Hoyanagi-Harada. Il a constitué une leucémie aiguë à grands lymphocytes granuleux. Soumis à la chimiothérapie, il est décédé d'un choc septique. Un autre est décédé d'un carcinome épidermoïde buccal, complication traditionnelle des candidoses chroniques oro-pharyngées des PEAI 1.

Chez les quatre patients ont été introduits des traitements à visée immuno-modulatrice : ciclosporine (trois patients), azothioprine (deux patients), méthotrexate (une patiente), tacrolimus (un patient), avec pour trois d'entre eux une stabilisation de lésions, et même une régression des signes biologiques d'auto-immunité.

ENQUÊTE NATIONALE

Ces résultats instructifs nous ont encouragés à solliciter une enquête nationale réunissant les réseaux endocrinologiques, pédiatriques et d'adultes. Cette enquête bénéficie d'un financement obtenu en 2010 dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC).

L'objectif est d'obtenir une description phénotypique et génotypique pour l'ensemble du territoire. Les critères d'inclusion ont été élargis : coïncidence soit de deux des trois critères majeurs de la maladie (candidose, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale), soit d'un critère majeur et de deux critères mineurs, toujours confortés par la caractérisation moléculaire d'une anomalie en homozygotie du gène AIRE. L'enquête s'effectue dans toutes conditions, indépendamment de l'âge des sujets, de leur poids.

Les premiers résultats obtenus après deux ans semblent indiquer que la prévalence de la maladie apparaît moins évidente pour l'ensemble du territoire que pour l'interrégion Nord-Ouest. Il est possible que ceci s'explique par la plus faible prévalence de la mutation britannique. Les nouveaux malades recensés sont plutôt regroupés dans la moitié nord et est de la France (Paris, Champagne-Ardennes, Franche-Comté, Bourgogne, Auvergne).

Malgré tout, l'ambition est de repérer les formes à risque d'évolution sévère, justifiant l'introduction de protocoles thérapeutiques curatifs ou préventifs de l'aggravation : corticothérapie, immunosuppresseurs, rituximab.

COMMENTAIRES

L'enquête ici présentée est la première à avoir envisagé en France l'évaluation de la fréquence de la maladie, sa description phénotypique et génotypique, la définition de son pronostic.

Dix-neuf cas ont pu être recensés dans les milieux d'endocrinologie pédiatrique et d'adultes de l'interrégion Nord-Picardie-Normandie, de neuf millions d'habitants, soit une fréquence approximative de 1/500 000. Celle-ci avait été estimée à 1/25 000 en Finlande, 1/90 000 en Norvège, 1/43 000 en Slovénie, 1/29 000 en Pologne, 1/13 000 en Irlande, 1/9 000 chez les juifs iraniens [3]. Il est apparu que les mutations les plus fréquentes étaient de type britannique et non nordique. Comme si la maladie avait été importée par la Guerre de Cent Ans plutôt que par les Vikings...

L'enquête démontre aussi que la maladie, même si elle débute ordinairement chez l'enfant et l'adolescent, est principalement présente chez les adultes. Elle est sévère, invalidante, multi-viscérale. L'apparition précoce de la maladie, certaines variétés de mutation dont la mutation finlandaise exposant aux candidoses, la prédisposition HLA aux maladies auto-immunes, l'atrophie splénique, constituent des éléments de moins bon pronostic. On a souligné aussi le rôle immunogène des agents infectieux qui contribuent à l'éclosion ou à l'exacerbation des désordres auto-immuns [3].

De ce fait le pronostic de la maladie est grave. L'âge moyen du décès était de trente-quatre ans dans la grande série finlandaise [7], même si la survie s'est améliorée durant ces vingt dernières années [22]. La gravité tient au risque infectieux, mycosique et bactérien (auquel contribue l'habituelle atrophie splénique), aux complications de l'hypoparathyroïdie, de l'insuffisance surrénale, à l'atteinte rénale (tableau de néphrite tubulo-interstitielle), bronchiolaire, hépatique, neurologique, etc. Les sujets sont aussi exposés à des tumeurs, comme le démontrent dans notre série le cas de carcinome épidermoïde de la bouche, et celui de la leucémie à grands lymphocytes granuleux, expressions originales mais heureusement rares de la maladie.

Il n'y a pas trop à s'étonner de la pauvreté des auto-anticorps circulants habituellement observés dans les autres types d'endocrinopathies auto-immunes. En effet, dans cette pathologie est soulignée la multiplicité, mais aussi l'originalité des cibles antigéniques. Leur évaluation nécessite la mise au point de dosages d'anticorps ordinairement différents de ceux caractérisant les endocrinopathies auto-immunes isolées ou liées aux PEA 2. Ainsi les anticorps anti-calcium sensor sont rares, alors que les anticorps NALP 5 (Nacht Leucine Rich repeat protein 5) sont présents chez la moitié des cas d'hypoparathyroïdies liées à PEA 1, surtout dans le sexe féminin [23]. On peut détecter des anticorps hypophysaires avec comme cible antigénique la protéine TDRD6 (Tudor Domain containing protein) et ECE 2 (Endothelium

converting enzyme 2) [24]. On a mis en évidence des anticorps antibronchiolaires dirigés contre KCNRG (Potassium channel regulator), surtout chez les patients souffrant de toux chronique [25]. Les enquêtes ont démontré aussi la haute prévalence des anticorps anti-interféron dont la précocité d'apparition constitue un autre indice de gravité de la maladie [26, 27]. Il faut souligner que les anticorps anti-GAD ont dans les PEAI 1 valeur diagnostique d'auto-immunisation contre les cellules entérochromaffines intestinales responsables de malabsorption, et beaucoup moins de diabète sucré comme traditionnellement [28]. Un déficit en cholécystokinine contribuerait dans cette maladie à la malabsorption [29].

Les premiers résultats de l'enquête nationale semblent révéler une fréquence moins importante dans le reste de la France. Il conviendra d'analyser les éventuelles spécificités phénotypiques et génotypiques de la maladie.

Un certain nombre de limites de l'enquête sont à souligner : seuls ont été systématiquement contactés les milieux endocrinologiques puisque l'hypoparathyroïdie, l'insuffisance surrénale constituent deux des trois critères majeurs de la maladie, qu'elles sont ordinairement prises en charge par des équipes spécialisées. Cependant l'affection est aussi responsable d'infections, d'autres atteintes auto-immunes et viscérales multiples, si bien qu'elle concerne probablement un plus grand nombre de services médicaux. De plus a pu être manqué le recrutement de formes sporadiques, atypiques et peu symptomatiques.

Une autre incertitude concerne le moment le plus opportun et le choix des thérapeutiques immunosuppressives : celles-ci ne sont pas dénuées d'ennuis chez des sujets à risque sévère d'infection. Cette thématique pourra faire l'objet d'autres enquêtes prospectives à partir de la collection constituée.

CONCLUSION

Beaucoup plus rares et méconnues que leurs homologues de type 2, les PEA de type 1, à transmission autosomique récessive, ont un support génétique établi. Leur caractère monogénique, exceptionnel dans le domaine de l'auto-immunité, a permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes de tolérance immune centrale et périphérique, et des autres maladies du système immunitaire. Les maladies sont sévères. L'enquête prospective française s'attache au recensement de la maladie, à la définition de critères de gravité, justifiant l'introduction de médications à visée immuno-suppressive.

REMERCIEMENTS

Cliniciens : J.M. Kuhn, H. Lefebvre (Rouen), R. Desaillood, J.D. Lalau (Amiens) C. Cardot-Bauters, A. Fayard, M. Lepage, S. Marcelli, P. Périmenis, B. Pigeon, M.C. Vantghem, O. Vèrier, J. Weill (Lille), J.C. Carel (Paris, Robert Debré), A. Linglart

(Paris, St Vincent de Paul), I. Tauveron (Clermont-Ferrand), L. Guignat (Paris, Cochin), F. Aubin (Besançon), V. Sulmont (Reims), F. Huet, B. Verges (Dijon),

Laboratoire de Génétique Médicale INSERM U 614, CHU Rouen : P. Saugier-veber, Th. Frebourg

Laboratoire d'Immunologie EA 2186 : J.P. Dessaint, S. Dubucquoi, D. Lefranc, L. Prin, I. Raymond-Top, A. Ryndak, L. Vanhove

Autres : N. Fabien (Lyon), I. Fajardy (Lille)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] EISENBARTH G. S., GOTTLIEB P.A. — Autoimmune polyendocrine syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 2068-2079.
- [2] KAHALY G.J. — Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009, 161, 11-20.
- [3] PROUST-LEMOINE E., WÉMEAU J.L. — Syndrome APECED ou polendocrinopathies auto-immunes de type 1. *Presse Med.*, 2008, 37, 1158-1171.
- [4] THORPE E.S., J.R., HANDLEY H.E. — Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged four and one-half years. *Am. J. Dis. Child*, 1929, 38, 328-338.
- [5] WHITAKER J., LANDING B.H., ESSELBORN V.M., *et al.* — The syndrome of familial juvenil hypoadrenocorticism, hypoparathyroidism and superficial moniliasis. *J. Endocrinol.*, 1956, 16, 1374-1387.
- [6] NEUFELD M., MACLAREN N., BLIZZARD R. — Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr. Ann.*, 1980, 9, 154-162.
- [7] AHONEN P., MYLLÄRNIEMI S., SIPILÄ I., *et al.* — Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 28, 1829-1836.
- [8] AALTONEN J., BJÖRSES P., SANDKUIJL L., *et al.* — An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat. Genet.*, 1994, 8, 83-87.
- [9] THE FINNISH-GERMAN APECED CONSORTIUM — An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat. Genet.*, 1997, 17, 399-403.
- [10] NAGAMINE K., PETERSON P., SCOTT H.S. *et al.* — Positional cloning of the APECED gene. *Nat. Genet.*, 1997, 17, 393-398.
- [11] BENNETT C.L., CHRISTIE J., RAMSDELL F., *et al.* — The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat. Genet.*, 2001, 27, 20-21.
- [12] HEINO M., PETERSON P., KUDOH J., *et al.* — Autoimmune regulator is expressed in the cells regulating immune tolerance in thymus medullar. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 257, 821-825.
- [13] LISTON A., LESAGE S., WILSON J., *et al.* — Aire regulates negative selection of organ-specific T cells. *Nat. Immunol.*, 2003, 4, 350-354.
- [14] ANDERSON M.S., VENANZI E. S., KLEIN L., *et al.* — Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science*, 2002, 298, 1395-1401.

- [15] GARDNER J.M., DEVOSS J.J., FRIEDMAN R.S., *et al.* — Deletional tolerance mediated by extrathymic Aire-expressing cells. *Science*, 2008, 321, 843-847.
- [16] BRÄNNSTRÖM J., HÄSSLER S., PELTONEN L., *et al.* — Defect internalization and tyrosine kinase activation in Aire deficient antigen presenting cells exposed to *Candida albicans* antigens. *Clin. Immunol.*, 2006, 121, 265-273.
- [17] KISAND K., BØE WOLFF A.S., PODKRAJSEK K.T., *et al.* — A.Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J. Exp. Med.*, 2010, 207, 299-308.
- [18] OFTEDAL B.E., KÄMPE O., MEAGER A., *et al.* — Measuring autoantibodies against IL-17F and IL-22 in autoimmune polyendocrine syndrome type I by radioligand binding assay using fusion proteins. *Scand. J. Immunol.*, 2011, 74, 327-333.
- [19] BJÖRSE P., HALONEN M., PALVIMO J.J., *et al.* — Mutations in the AIRE gene: effects on subcellular location and transactivation function of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy protein. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 66, 378-392.
- [20] PROUST-LEMOINE E., SAUGIER-VÉBER P., LEFRANC D. — Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in north-western France: AIRE gene mutation specificities and severe forms needing immunosuppressive therapies. *Horm. Res. Paediatr.*, 2010, 74, 275-284.
- [21] HALONEN M., ESKELIN P., MYHRE A.G., *et al.* — AIRE mutations and human leukocyte antigen genotypes as determinants of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 2568-2574.
- [22] PERHEENTUPA J. — Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91, 2843-2850.
- [23] ALIMOHAMMADI M., BJÖRKLUND P., HALLGREN A., *et al.* — Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 1018-1028.
- [24] BENSING S., FETISSOV S.O., MULDER J., *et al.* — Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 104, 949-954.
- [25] ALIMOHAMMADI M., DUBOIS N., SKÖLDBERG F., *et al.* — Pulmonary autoimmunity as a feature of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and identification of KCNRG as a bronchial autoantigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, 106, 4396-4401.
- [26] MEAGER A., VISVALINGAM K., PETERSON P., *et al.* — Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med.*, 2006, 3, e289.
- [27] WOLFF A.S., ERICHSEN M.M., MEAGER A., *et al.* — Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 595-603.
- [28] SÖDERBERGH A., MYHRE A.G., EKWALL O., *et al.* — Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 557-562.
- [29] HÖGENAUER C., MEYER R.L., NETTO G.J., *et al.* — Malabsorption due to cholecystokinin deficiency in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type I. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 270-274.