

LES SYNDROMES POLYENDOCRINES AUTO-IMMUNS (APS)

E. WARZÉE (1), J.-J. LEGROS (2), V. GEENEN (3)

RÉSUMÉ : En parallèle avec la recherche fondamentale, l'exploration approfondie de maladies rares peut apporter des éléments cruciaux pour notre compréhension de mécanismes physiologiques et pathologiques encore obscurs. C'est le cas des polyendocrinopathies auto-immunes. Depuis les observations d'Addison à la fin du XIX^{ème} siècle, la communauté médicale sait que certains individus ou leurs familles peuvent être affectés d'insuffisances endocrines multiples associées à des manifestations auto-immunes extra-endocrines. Le syndrome APS-I ou APECED s'observe chez les enfants et se manifeste d'abord par des infections muco-cutanées récidivantes à *Candida*, une hypoparathyroïdie, suivie d'une insuffisance surrénalienne, et d'autres manifestations d'auto-immunité. L'APS-I est une affection monogénique résultant d'une mutation du gène AIRE. La protéine encodée par AIRE est un facteur nucléaire de transcription dont la cible d'action précise est encore inconnue. Ce gène est surtout exprimé par les cellules jouant un rôle majeur dans l'établissement de la tolérance immunitaire centrale (épithélium médullaire thymique, macrophages et cellules dendritiques thymiques). Un syndrome APS-I doit être recherché chez tout enfant présentant des infections à *Candida* récidivantes et sans immunodéficience connue. La recherche des mécanismes biologiques intra-nucléaires contrôlés par AIRE doit être poursuivie. Leur décryptage ne manquera pas d'améliorer notre connaissance des mécanismes régissant l'établissement de la tolérance immunitaire et d'ouvrir de nouvelles approches thérapeutiques pour la maîtrise des maladies auto-immunes. Le syndrome APS-II est caractérisé par une insuffisance surrénalienne apparaissant chez l'adulte, en l'absence de tuberculose, et s'associant à une thyroïdite auto-immune et/ou à un diabète auto-immun. A l'inverse de APS-I, APS-II est lié aux gènes du complexe majeur d'histocompatibilité. Il n'existe pas d'insuffisance surrénalienne dans APS-III qui associe thyroïdite auto-immune, diabète de type 1 et d'autres manifestations auto-immunes extra-endocrines.

En 1849, Thomas Addison décrivait les premiers cas d'insuffisance surrénalienne apparaissant chez quelques patients présentant une anémie pernicieuse. Une origine physiopathologique commune à plusieurs insuffisances polyglandulaires était suggérée en 1908 par Claude et Gourgerot dans une revue consacrée à ce type de pathologies associées (1). Depuis ces premières observations, de grands progrès ont été accomplis dans notre compréhension de telles

AUTOIMMUNE POLYENDOCRINE SYNDROMES
SUMMARY : As a complement to basic research, thorough clinical investigation of rare diseases may provide fundamental elements which improve our understanding of still obscure pathophysiologic mechanisms. This is the case with immunoenocrinopathy syndromes. Since Addison's pioneer observations in the 19th century, physicians have known that some individuals and their families may be affected by several spontaneous endocrine insufficiencies that are associated with autoimmune extra-endocrine processes. APS-I or APECED syndrome appears in children firstly affected by recurrent mucocutaneous candidiasis and hypoparathyroidism, followed by adrenocortical insufficiency and by other autoimmune processes. APS-I is a monogenic disorder resulting from one mutation in the AIRE gene. The protein encoded by AIRE is a nuclear transcription factor the precise target of which is still not known. AIRE is mainly expressed by cells playing a crucial role in the establishment of central T cell self-tolerance (medullary epithelium, macrophages and dendritic cells of the thymus). APS-I must be considered in children affected with recurrent candidiasis without any sign of primary immune deficiency. Scientific investigation of the biological nuclear events controlled by AIRE has to be pursued. Undoubtedly, their deciphering will increase our knowledge of the mechanisms responsible for the establishment of central T cell self-tolerance and will open novel strategies for managing many autoimmune diseases. APS-II is a more common syndrome characterized by adrenocortical insufficiency spontaneously occurring in non tuberculous adults and associated with autoimmune thyroiditis and/or type 1 diabetes. Contrary to APS-I, APS-II is linked to genetic loci of the major histocompatibility complex. There is no adrenal insufficiency in APS-III which includes autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes, and other autoimmune extra-endocrine processes (like pernicious anemia and vitiligo).

KEYWORDS : *Self-tolerance - APS - APECED - Thymus*

insuffisances endocrines multiples, souvent associées à des maladies touchant des tissus extra-endocrines, qui surviennent chez des individus et au sein de leur famille (tableau I).

LE SYNDROME POLYENDOCRINE AUTO-IMMUN DE TYPE I (APS-I)

1. Description clinique

Le diagnostic d'APS-I, également appelé syndrome APECED (Autoimmune Poly-Endocrinopathy - Candidiasis - Ectodermal Dystrophy) est posé en présence d'au moins deux des trois manifestations suivantes: candidose muco-cutanée, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénalienne. Ce syndrome est répandu dans le monde entier mais son incidence est maximale en Finlande (1/25.000) et dans la population juive ira-

(1) Etudiante.

(2) Chargé de cours d'Endocrinologie à la Faculté de Médecine, Chef du Service d'Endocrinologie du CHU de Liège, (3) Professeur d'Embryologie à l'ULg, Directeur de Recherches du FNRS, Chef de Clinique au Service d'Endocrinologie du CHU de Liège, Centre d'Immunologie de Liège (CIL), Institut de Pathologie CHU Sart Tilman

TABLEAU I. LES SYNDROMES POLYENDOCRINES AUTO-IMMUNS

APS-I	APS-II	APS-III	Fréquence (%)
<i>Hypoparathyroïdie</i>	<i>Insuffisance surrénalienne</i>	<i>Thyroïdite, diabète type 1, anémie pernicieuse, vitiligo</i>	> 40
Candidiase muco-cutanée Insuffisance surrénalienne Dystrophie des ongles, hypoplasie de l'émail, hypogonadisme	Thyroïdite Diabète de type 1		Variable
Malabsorption Alopécie Anémie pernicieuse (c/o jeune) Thyroïdite Hépatite chronique active			10-40
Vitiligo Syndrome de Sjögren Hypophysite antérieure Diabète de type 1	Hypogonadisme Vitiligo Alopécie Anémie pernicieuse (c/o adulte) Myasthénie grave Maladie cœliaque Polyarthrite rhumatoïde Syndrome de Sjögren	Hypogonadisme Alopécie Myasthénie grave Maladie cœliaque Polyarthrite rhumatoïde Syndrome de Sjögren	< 10

nienne (1/9.000). Un enfant souffrant de moniliasse récidivante doit être systématiquement exploré à la recherche d'un APS-I ou d'une déficience immunitaire T. Une étude a montré qu'une endocrinopathie auto-immune existe chez 45 % des enfants présentant des affections à champignons réfractaires et sans déficience T associée. L'hypoparathyroïdie apparaît chez plus de 75 % des patients APS-I, souvent avant 10 ans. Une hypocalcémie sévère avec spasmes carpo-tarsiens, convulsions, ou spasme laryngé peut être le premier signe d'un APS-I. L'insuffisance surrénalienne apparaît en général après l'hypoparathyroïdie; le plus souvent, elle touche en même temps les fonctions glucocorticoïde et minéralocorticoïde. Une insuffisance gonadique (avec parfois arrêt du développement pubertaire) peut également se produire, chez 60 % des adolescentes et 14 % des adolescents. Une maladie cœliaque avec syndrome de malabsorption est parfois associée. Une gastrite atrophique avec présence d'auto-anticorps anti-facteur intrinsèque survient chez 16 % environ des cas d'APS-I. L'apparition d'un ictère, d'urines foncées et de selles décolorées suggère le début d'une hépatite chronique active ($\pm$ 18 % des cas). Plus rarement, le praticien pourra observer un diabète de type 1, une thyroïdite chronique ou une hypophysite. D'autres manifestations auto-immunes incluent un syndrome de Sjögren, une alopécie, une hypoplasie de l'émail dentaire, une sclérose du tympan, mais jamais d'atteinte lupique. Les cellules T régulatrices (CD4+ CD25+) et les cellules NKT sont réduites chez les patients APS-I (2).

2. Génétique et identification du gène AIRE

L'APS-I est une maladie génétique à transmission autosomale récessive. Le gène responsable de cette maladie a été localisé en 1994 sur le bras long du chromosome 21 (21q22.3), puis complètement identifié en 1997 par deux groupes (3, 4). Le gène AIRE (Auto-Immune REgulator) possède 14 exons et encode une protéine de 545 acides aminés possédant des motifs structuraux l'apparentant à un facteur nucléaire de transcription. A ce jour, 45 mutations de AIRE ont été répertoriées et conduisent à la synthèse de protéines AIRE tronquées. Aucune corrélation directe n'a pu être mise en évidence entre les mutations de AIRE et le phénotype clinique de l'APS-I, ce qui suggère que l'atteinte préférentielle de l'une ou l'autre glande endocrine est influencée par des facteurs environnementaux. Cette conclusion est également confortée par le fait que le tableau clinique peut différer entre les membres d'une même famille porteurs de la même mutation de AIRE. Par ailleurs, le phénotype clinique du syndrome APS-I varie également selon le groupe ethnique. Ainsi, le diabète de type 1 est très rare chez les patients américains présentant un APS-I, mais son incidence atteint 15 % des patients finlandais. La Finlande possède l'incidence de diabète de type 1 la plus élevée au monde ($\pm$ 47 nouveaux cas par an, par 100.000 habitants) et il est probable qu'un réservoir de facteurs génétiques de susceptibilité au diabète se soit constitué au cours du temps chez les Finlandais. Il convient de souligner aussi que AIRE lui-même ne constitue un locus de susceptibilité ni pour le

diabète de type 1, ni pour une thyroïdite auto-immune (5).

Le gène AIRE n'est pas exprimé dans les organes cibles du processus auto-immun pathogène, mais bien dans les cellules clés de la tolérance immunitaire comme l'épithélium thymique médullaire, les cellules dendritiques et les macrophages du thymus, les ganglions, la rate, et le foie fœtal. L'expression thymique de AIRE est absente chez la souris NOD (6). Il est clair que l'expérimentation approfondie des mécanismes biologiques contrôlés par ce gène et la protéine qu'il encode permettra des avancées importantes pour notre compréhension de la tolérance immunitaire et du développement de l'auto-immunité.

Il est intéressant de souligner qu'en dehors du syndrome APECED ou APS-I, il n'existe que deux autres exemples connus de syndromes auto-immuns causés par l'atteinte d'un gène bien défini. Le syndrome lymphoprolifératif résulte de mutations inactivatrices touchant soit le gène Fas, soit le gène du ligand de Fas (FasL) et qui empêchent l'élimination des lymphocytes T activés (7). Le syndrome IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome), qui se présente chez le nouveau-né mâle sous la forme d'allergies, d'une diarrhée irréductible et/ou d'un diabète auto-immun, est causé par une mutation inactivant le gène FOXP3 (8). Ce gène est surtout exprimé dans les lymphocytes T CD4 et encode un facteur de transcription inhibant la transcription de plusieurs cytokines dont l'IL-2 (9).

3. Traitement

Les patients présentant un APS-I devraient pouvoir être identifiés et traités avant que les manifestations auto-immunes ne causent une morbidité significative. Un conseil génétique est donc préconisé, en particulier chez les autres membres d'une famille affectée par un cas d'APS-I. L'essentiel du traitement est palliatif et consiste à corriger les déficiences hormonales. Jusqu'à ce jour, tous les traitements immunomodulateurs demeurent expérimentaux et devraient être réservés à des études cliniques étroitement contrôlées. On notera toutefois qu'une thérapie immunosuppressive (par cyclosporine A) a été instaurée avec succès chez une adolescente (10). L'emploi d'immunosuppresseurs comme les glucocorticoïdes, la cyclosporine et l'azathioprine est recommandé en cas d'atteinte d'organes vitaux comme le foie ou le cœur.

LE SYNDROME POLYENDOCRINE AUTO-IMMUN DE TYPE II/III (APS-II/III)

A. Description clinique

Le syndrome APS-II est beaucoup plus fréquent que l'APS-I et se manifeste en général chez l'adulte entre 30 et 40 ans. Son diagnostic est posé en présence d'une insuffisance surrénalienne combinée à au moins une des pathologies suivantes: diabète de type 1, thyroïdite auto-immune de type 2 (maladie de Hashimoto) ou de type 3 (maladie de Graves-Basedow), anémie pernicieuse de Biermer. La combinaison d'une thyroïdite et d'un diabète de type 1 est fréquente dans cette tranche d'âge et n'est pas synonyme d'APS-II. Néanmoins, si un patient diabétique de type 1 est porteur d'anticorps anti-thyroïdiens, la recherche d'anticorps anti-surrénaliens (en particulier, d'anticorps anti-21 α -hydroxylase, anti-17 α -hydroxylase et anti-P450_{scc}) est justifiée, *a fortiori* en cas de symptomatologie clinique laissant suspecter une insuffisance surrénalienne débutante. La présence de manifestations auto-immunes extra-endocrines comme une alopecie ou un vitiligo est moins fréquente que dans l'APS-I.

Le syndrome APS-III envisagé par certains auteurs doit encore être caractérisé davantage. Ce nom désigne aujourd'hui une polyendocrinopathie auto-immune - incluant une thyroïdite et/ou un diabète de type 1 - survenant le plus souvent chez une femme d'âge moyen, associée à du vitiligo, une anémie de Biermer, mais sans insuffisance surrénalienne. Si celle-ci survient, ces patients sont alors redéfinis comme APS-II (11).

B. Génétique

Contrairement à l'APS-I, l'APS-II/III est associé aux gènes du CMH-II. L'APS-II/III affecte souvent les individus pendant plusieurs générations d'une même famille, ce qui suggère une transmission autosomale dominante à pénétration incomplète. La maladie d'Addison, comme composante d'APS-II ou comme maladie unique, est associée avec les allèles DR3 et DR4. Lorsqu'il est détecté dans l'APS-II/III, l'haplotype DR4 signifie souvent la coexistence d'une auto-immunité anti-cellule β . Contrairement aux patients APS-I, la séquence d'apparition des composantes du syndrome est très variable. Cette variabilité laisse supposer que des allèles du CMH particuliers et des facteurs génétiques non liés au CMH influencent la susceptibilité d'un individu à une constellation d'endocrinopathies.

ENDOCRINOPATHIES AUTO-IMMUNES PLUS RARES

1. Anticorps anti-récepteur à l'insuline

La présence d'auto-anticorps anti-récepteurs à l'insuline conduit à une insulino-résistance dont le mécanisme diffère totalement de celui rencontré dans le syndrome métabolique. Les auto-anticorps anti-récepteurs se lient à ceux-ci et exercent un antagonisme compétitif avec l'insuline (auto-anticorps "bloquants"). Les patients concernés sont le plus souvent des femmes d'âge moyen qui présentent un diabète en association avec d'autres manifestations auto-immunes (comme dans APS-III). Dans certains cas très rares, les auto-anticorps provoquent des hypoglycémies graves par stimulation des récepteurs insuliniques (auto-anticorps "stimulants").

L'insulino-résistance est profonde et est associée à des lésions d'*Acanthosis nigricans* (comme dans d'autres cas d'insulino-résistance sévère). D'autres atteintes auto-immunes peuvent être associées comme un lupus érythémateux disséminé ou un syndrome de Sjögren. On observe souvent un vitiligo, des arthralgies, une alopécie ou une aménorrhée secondaire. De fortes doses d'insuline sont nécessaires pour contrer l'antagonisme des auto-anticorps et lutter contre l'insulino-résistance.

2. Syndrome POEMS

Le syndrome POEMS (Polyendocrinopathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein, Skin changes) survient essentiellement chez les Japonais. Les patients présentent une polyneuropathie sensitivo-motrice démyélinisante progressive, ainsi qu'une gammopathie monoclonale bénigne à IgM. On retrouve très fréquemment une hépato-splénomégalie ainsi que des adénopathies. Au niveau cutané, on peut observer une hypertrichose, une hyperhidrose, ainsi que des angiomes. Un diabète de type 1 affecte 50 % des patients et de petites doses d'insuline suffisent souvent à l'équilibrer. Chez 70 % des patients, il existe une insuffisance gonadique primaire associée à une augmentation de la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH. Les femmes souffrent d'aménorrhée alors que les hommes ont une gynécomastie.

3. Syndrome de Wolfram (DIDMOAD)

Le syndrome de Wolfram ou DIDMOAD (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, progressive bilateral Optic Atrophy and sensorineuronal Deafness) est une maladie congénitale rare dont le gène responsable pourrait être localisé sur le chromosome 4 (12).

4. Syndrome de Kearns-Sayre

Le syndrome de Kearns-Sayre s'observe avant l'âge de 20 ans et associe une ophtalmoplégie progressive, une rétinopathie pigmentaire ainsi que, de manière moins systématique, une ataxie cérébelleuse, une hypoparathyroïdie, une insuffisance gonadique primaire, une insuffisance hypophysaire, et/ou un diabète de type 1.

CONCLUSIONS

Les insuffisances endocrines multiples d'origine auto-immune présentent des profils caractéristiques permettant de les distinguer. Elles peuvent être détectées en l'absence de symptomatologie clinique par la recherche d'auto-anticorps circulants. La détection des mutations de AIRE permet aujourd'hui le dépistage de APS-I. Une prise en charge optimale de ces patients comprend une surveillance suffisante pour initier le traitement précoce des insuffisances endocrines permettant ainsi de prévenir une morbidité irréversible et même la mort qui peut survenir en cas d'insuffisance surrénalienne non traitée. A l'avenir, ce traitement palliatif est appelé à être remplacé par une thérapeutique ciblée permettant d'enrayer la progression inévitable aujourd'hui du processus auto-immun vers la destruction complète des tissus endocrines. De grands progrès ont été accomplis ces dernières années dans l'identification des auto-Ag et de leurs épitopes, cibles des maladies auto-immunes spécifiques d'organes composant les APS. A court terme, l'étude fonctionnelle du produit de AIRE ne manquera pas d'améliorer notre compréhension de la physiopathologie de APS-I et, plus généralement, des mécanismes de la tolérance immunitaire et de l'auto-immunité. Il serait, par exemple, intéressant d'étudier les effets de AIRE (et de FOXP3) sur l'expression intrathymique des gènes codant pour les précurseurs des Ag du soi neuroendocrine. C'est sur la base de cette meilleure compréhension que pourront être élaborées des stratégies visant à contrer le développement de la réponse auto-immune en restaurant ou en (re)programmant la tolérance immunitaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Claude H, Gourgerot H.— Insuffisance polyglandulaire endocrinienne. *J Physiol Pathol Gen*, 1908, 10, 469-480.
2. Ten SB, Kukreja A, Ramschandani N, et al.— *Immuno-regulatory CD4+/CD25+ and NK-T cells are reduced in APS-I patients*. Proc. Annual Meeting of the Endocrine Soc, San Francisco, 2002, abstr. P2-285.

3. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al.— Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet*, 1997, **17**, 393-398.
4. Finnish-German APECED Consortium.— An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *Nat Genet*, 1997, **17**, 399-403.
5. Nithiyananthan R, Heward JM, Allahabadia A, et al.— A heterozygous deletion of the autoimmune regulator (AIRE) gene, autoimmune thyroid disease, and type 1 diabetes: no evidence for association. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**, 1320-1322.
6. Heino M, Peterson P, Sillanpaa N, et al.— RNA and protein expression of the murine autoimmune regulator gene (AIRE) in normal, RelB-deficient and in NOD mouse. *Eur J Immunol*, 2000, **30**, 1884-1893.
7. Rieux-Laucat F, Le Deist F, Hivroz C, et al.— Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science*, 1995, **268**, 1347-1349.
8. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, et al.— X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet*, 2001, **27**, 18-20.
9. Schubert LA, Jeffery E, Zhang Y, et al.— Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *J Biol Chem*, 2001, **40**, 37672-37679.
10. Ward L, Paquette J, Seidman E, et al.— Severe autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy in an adolescent girl with a novel AIRE gene mutation: response to immunosuppressive therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**, 844-852.
11. Chen QY, Kukreja A, Maclaren NK.— The autoimmune polyglandular syndromes, in De Groot LJ, Jameson JL, Burger HG, et al. Eds., *Endocrinology*. Fourth Edition, Saunders, Philadelphia, 2001, 587-599.
12. Polymeropoulos MH, Swift RG, Swift M.— Linkage of the gene for Wolfram syndrome to markers on the short arm of chromosome 4. *Nat Genet*, 1994, **8**, 95-97.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. V. Geenen, Service d'Endocrinologie, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.