

LES POLYENDOCRINOPATHIES AUTOIMMUNES

R.L. HUMBEL

**Laboratoire Biochimie - Immunopathologie - Centre Hospitalier
- Luxembourg -**

Les glandes endocrines semblent particulièrement exposées à une attaque autoimmune comme le démontre la fréquence des maladies autoimmunes endocrinologiques. Les mécanismes immunopathologiques font intervenir aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale. Ils peuvent agir à différents niveaux du métabolisme hormonal. L'atteinte de la cellule productrice de l'hormone est la plus fréquente et se situe le plus souvent au niveau des enzymes responsables de la synthèse hormonale. L'action d'anticorps sur les récepteurs hormonaux se traduit par une stimulation ou un blocage de la sécrétion hormonale. Plus rarement les autoanticorps neutralisent les hormones circulantes. L'autoimmunité peut toucher une seule glande endocrine, mais il n'est pas rare qu'elle affecte plusieurs glandes chez un même malade réalisant un syndrome polyendocrinien.

Le concept de polyendocrinopathie est ancien puisqu'il est créé par Claude et Gougerot en 1908 sous le terme d'insuffisance pluriglandulaire endocrinienne. En 1916, Lucksh et col. rapportent un cas de maladie d'Addison associée à une thyroïdite de Hashimoto et en 1929, Thorpe et col. décrivent une association de candidose et d'hyperparathyroïdie chronique. Par la suite les publications relatives à ces polyendocrinopathies se sont multipliées. A côté des manifestations principales intéressant la surrénale, la thyroïde et la parathyroïde, de nombreuses associations seront progressivement décrites, comme le diabète sucré et l'anémie de Biermer. S'y associent également des atteintes non endocriniennes, une infection à candida, un vitiligo, une hépatite. En 1980 Neufeld, MacLaren et Blizzard proposent une première classification des polyendocrinopathies autoimmunes, qui comporte 4 types différents (1). Les endocrinopathies autoimmunes se caractérisent par divers autoanticorps que l'on peut mettre en évidence dans le sérum. Ceux-ci sont spécifiques pour les tissus atteints et leur présence constitue un élément important pour le diagnostic.

Polyendocrinopathie de type I

Ce syndrome polyglandulaire est rare, affectant essentiellement les enfants en bas âge. Les signes majeurs sont

une candidose mucocutanée chronique, une hypoparathyroïdie, une insuffisance surrénalienne (2). Les signes mineurs incluent d'autres endocrinopathies (hypogonadisme, diabète insulino-dépendant, thyroéopathie autoimmune) et des maladies gastro-intestinales (atrophie gastrique, anémie pernicieuse), une hépatite chronique, une maladie autoimmune de la peau (vitiligo, alopecie), une dystrophie ectodermale (défaut de l'émail dentaire, dystrophie des ongles). Les premières manifestations débent dans l'enfance et l'évolution vers la polyendocrinopathie s'installe durant les 20 premières années de la vie. Les signes mineurs peuvent se développer jusqu'à 50 ans. Dans la majorité des cas, la candidose est la première manifestation, apparaissant avant l'âge de 5 ans. Elle est suivie de l'hypoparathyroïdie vers 10 ans, puis de l'insuffisance surrénalienne vers 15 ans. Ces trois manifestations majeures du syndrome surviennent dans la chronologie précise indiquée, mais ils sont présents au moment du diagnostic dans 1/3 des cas.

Le syndrome polyendocrinien de type I est aussi dénommé syndrome de Blizzard ou syndrome de Whittaker. Ahonen en 1990, l'a appelé APECED (Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidosis Ectodermal Dystrophy). Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive dont le locus a été identifié sur le chromosome 21q22,3 et appelé gène AIRE (Autoimmune Regulator) (**Tableau I**).

Divers autoanticorps peuvent être mis en évidence dans le sérum des malades et qui permettent d'affirmer le diagnostic. Ces anticorps sont décelables avant l'apparition des signes cliniques ou les anomalies hormonales. Par immunofluorescence indirecte sur coupe de surrénale de singe, on peut mettre en évidence des anticorps marquant les 3 zones de la corticosurrénale, la zone glomérulée et les zones fasciculo-réticulées. Ces anticorps reconnaissent des enzymes de la stéroïdogénèse, la 21-hydroxylase (P450c21) la 17-hydroxylase (P450c17) et la 20,21-desmolase, l'enzyme qui transforme le cholestérol en prégnénolone (4).

Ces anticorps bloquent la synthèse des corticostéroïdes et des androgènes. Il en résulte une insuffisance cortisonique (maladie d'Addison) et une insuffisance gonadique (aménorrhée, stérilité). Lorsque le sérum est testé sur cou-

pes d'ovaire et de testicules, les anticorps anti-17-hydroxylase et anti-desmolase marquent les cellules de la

thèque et des cellules de Leydig. Les anti-desmolases réagissent aussi avec les trophoblastes du placenta.

- TABLEAU I -
Principales Manifestations Cliniques du Syndrome Polyendocrinien de type I (exprimées en pourcentages)

	Neufeld (USA 1981)	Ahonen (Finland 1990)	Betterle (Italy 1998)
MANIFESTATIONS MAJEURES			
Hypoparathyroïdie chronique	76	79	93
Candidose chronique	73	100	83
Maladie d'Addison	100	72	73
AUTRES MANIFESTATIONS			
Hypogonadisme	17	50	43
Alopécie	32	29	37
Hépatite chronique	13	12	20
Malabsorption	22	18	15
Gastrite chronique	13	13	15
Anémie de Biermer	13	15	15
Diabète Insulino-Dépendant	4	12	2

La recherche d'anticorps anti-cellules oxyphiles de la parathyroïde est rarement positive si l'on utilise la technique d'immunofluorescence sur des coupes de parathyroïde. Par contre le sérum des patients réagit avec les cellules b des îlots de Langerhans. Cependant, tous les patients ne sont pas diabétiques. Les anticorps réagissent fortement avec les glutamate-décarboxylase 65 et 67 et les déterminants antigéniques sont présents sur des régions linéaires des GAD comme dans la maladie du Stiff-man. Récemment un autre anticorps a pu être caractérisé, réagissant avec une protéine de 51 kD du pancréas et du foie et qui a été identifiée à la L-Amino-acid décarboxylase (5).

Divers autoanticorps spécifiques d'organes peuvent aussi être mis en évidence et ceux-ci correspondent aux manifestations extra-glandulaires. Des anticorps anti-cellules pariétales gastriques caractérisent la gastrite auto-immune et les anti-facteur intrinsèque sont responsables de l'anémie pernicieuse puisqu'ils sont aptes à bloquer l'adsorption de la vitamine B12. Chez les patients souffrant d'un vitiligo on peut trouver des anticorps anti-cytoplasme des mélanocytes qui réagissent avec la tyrosinase. Jusqu'à 50% des malades avec syndrome polyendocrinien I souffrent d'une hépatite active et chez ceux-ci on peut déceler des anticorps anti-microsomes hépatiques dirigés contre le cytochrome P4502A1 (6). Enfin, Olov Ekwall et coll. viennent de détecter des anticorps anti-tryptophane-hydroxylase, qui marquent les cellules à sérotonine du tube digestif chez les malades souffrant de dysfonction gastro-intestinale (7).

La polyendocrinopathie de type II

C'est une polyendocrinopathie de l'adulte (3). Elle est définie par l'association d'une insuffisance surrénalienne primaire avec une maladie thyroïdienne (le syndrome de Schmit) et souvent d'un diabète insulino-dépendant. La maladie d'Addison débute après l'âge de 20 ans chez la moitié des patients. Cependant, le diabète peut être présent avant l'insuffisance surrénalienne. La fréquence de l'atteinte thyroïdienne peut atteindre 70% en tenant compte des formes infracliniques qui sont fréquentes dans les thyroépathies auto-immunes. Ces atteintes thyroïdiennes sont soit une maladie de Basedow ou une thyroïdite de Hashimoto. L'insuffisance gonadique est plus rare. On observe aussi plus rarement un vitiligo, une alopécie et une anémie de Biermer.

- TABLEAU II -
Principales Manifestations Cliniques du Syndrome Polyendocrinien de type II (exprimées en pourcentages)

MANIFESTATIONS MAJEURES	
Maladie d'Addison	100
Thyroépathie auto-immune	70
Diabète Insulino-Dépendant	50
Insuffisance gonadique	5
AUTRES MANIFESTATIONS	
Vitiligo	5
Alopécie	1
Anémie pernicieuse	1
Maladie coeliaque	0,5

Au niveau du sérum on retrouve surtout des anticorps anti-surrénale (anti-21hydroxylase) et anti-cellules stéroïdes, ainsi que des anticorps anti-thyroïdiens.

Polyendocrinopathie de type III

Elle associe une atteinte thyroïdienne autoimmune (qui est le maître symptôme) et un diabète insulino-dépendant (type IIIa) ou une anémie de Biermer (type IIIb), un vitiligo et/ou une alopecie (type IIIc). Il n'y a pas d'insuffisance surrénalienne (1).

Le syndrome polyglandulaire de type IIIa peut également associer une maladie coeliaque et une sarcoïdose (Papa-dopoulos et al. 1994). La sarcoïdose est par ailleurs assez fréquemment associée à une endocrinopathie, en particulier une thyrotoxicose, une thyroïdite, une maladie d'Addison. Sous la dénomination de "TASS syndrome", Seinfeld et Sharma (1983) ont décrit l'association de Thyroïdite, maladie d'Addison, de syndrome de Sjögren et de Sarcoïdose (8).

- TABLEAU III -
Principales Manifestations des Syndromes Polyendocriniens de type III

IIIa	IIIb	IIIc
Thyréopathie	Thyréopathie Autoimmune	Thyréopathie Autoimmune
Diabète Insulino-Dépendant	Anémie de Biermer	Vitiligo Alopécie
Maladie coeliaque		
Sarcoïdose		

Recherche des autoanticorps

Une grande variété d'autoanticorps sont retrouvés dans les syndromes polyendocriniens. Leur spécificité antigénique est en relation directe avec la nature de l'organe atteint et leur recherche constitue donc une aide précieuse pour l'exploitation des troubles endocriniens et des maladies associées (9) (Tableau IV).

- TABLEAU IV -
Principaux Autoanticorps pouvant être recherchés dans les Polyendocrinopathies

Maladie autoimmune	Organe/cellules	Antigènes cibles
Maladie de Basedow	Thyroïde	Récepteurs TSH
Thyroïdite de Hashimoto	Epithélium thyroïdien	Peroxydase thyroïdienne, thyroglobuline
Maladie d'Addison	Cortico-surrénale	21-hydroxylase
Insuffisance gonadique	Cellules stéroïdes	17-hydroxylase 20-22 desmolase
Diabète Insulino-Dépendant	Îlots de Langerhans du pancréas	GAD, IA-2, etc...
Vitiligo	Mélanocytes	Tyrosinase
Hépatite chronique active	Hépatocytes	P450 2A-I
Dysfonctionnement intestinal (polyendocrinopathie type I)	Intestin	Tryptophane-Hydroxylase
Gastrite	Cellules pariétales de l'estomac	H ⁺ /K ⁺ ATPase
Anémie de Biermer	Cellules pariétales de l'estomac	Facteur intrinsèque
Maladie coeliaque	Intestin grêle	Endomysium transglutaminase

La recherche de ces différents autoanticorps débute généralement par un examen de sérum par immunofluorescence indirecte sur coupe de tissus. Les principaux organes à utiliser sont les suivants (**Tableau V**) :

- TABLEAU V -
Recherche des principaux autoanticorps trouvés dans les polyendocrinopathies par immunofluorescence sur coupes d'organes

Anticorps à rechercher	Coupes de tissus	Dilution du sérum
Microsomes thyroïdiens et thyroglobuline	Thyroïde de primate	1/10
Ilots de Langerhans	Pancréas de primate	1/3
Cortico-surrénale	Surrénale de primate	1/5
Cellules stéroïdes	Surrénale de primate ovaire, testicule, placenta de primate	1/5 1/5
Cellules à sérotonine	Intestin grêle de primate ou de rat	1/10
Cellules pariétales gastriques	Estomac de rat	1/10
Endomysium	Oesophage de primate ou cordon ombilical	1/5
Microsomes hépatiques	Foie de primate ou de rat	1/10

Certains anticorps ne peuvent pas être décelés par immunofluorescence. Il s'agit des anticorps anti-récepteurs de la TSH et les anticorps anti-facteur intrinsèque. Il est nécessaire de faire appel à la RIA pour les premiers et à l'ELISA pour les seconds. La détermination exacte de la spécificité des anticorps est réalisée par les techniques basées sur l'utilisation des antigènes purifiés ou recombinés en RIA ou en ELISA.

- TABLEAU VI -
Principales méthodes utilisées pour la caractérisation des autoanticorps

Anticorps	Antigènes	Méthodes
Peroxydase thyroïdienne et thyroglobuline	TPO purifiée ou recombinée	RIA, ELISA
21-Hydroxylase	P450c21 recombinée	RIA, ELISA
17-Hydroxylase	P450c17 recombinée	RIA
20-22-Desmolase	P450scc recombinée	RIA
GAD 65	GAD 65 recombinée	RIA
GAD 67	GAD 67 recombinée	RIA, ELISA
H ⁺ , K ⁺ ATPase	Enzyme purifiée	ELISA
Transglutaminase tissulaire	tGT purifiée	ELISA
Tyrosinase	Tyrosinase de champignons	ELISA

Références bibliographiques

1. Neufeld M, MacLaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndrome. *Medicine* 1981; 60 : 355 - 362
2. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322 : 1829 - 1836
3. Lechuga-Gomez EE, Meyerson J, Bigazzi PE, Walfish PG. Polyglandular autoimmune syndrome II. *Can Med Assoc J* 1988; 138 : 632 - 634
4. Chen S, Sawicka J, Betterle C, Powell M et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease and premature failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 : 1871 - 1876
5. Husebye ES, Gebre-Medhin G, Tuomi T et al. Autoantibodies against aromatic-L-amino acid decarboxylase in autoimmune polyendocrine syndrome I. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 147-150
6. Gebre-Medhin G, Husebye ES, Gustaffson J et al. Cytochrome P450IA2 and aromatic-l-amino acid decarboxylase are hepatic autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *FEBS let* 1997, 412 : 439 - 445
7. Ekwall O, Hedstrand H, Grimelius L et al. Identification of tryptophan hydroxylase as an intestinal autoantigen. *Lancet* 1998; 352 : 279 - 283
8. Papadopoulos KI, Hornblad Y, Hallengren B. The occurrence of polyglandular autoimmune syndrome type III associated with coeliac disease in patients with sarcoidosis. *J Int Med* 1994, 236 : 661 - 663
9. Humbel EL. Autoanticorps et Maladies Autoimmunes. 2e Edit, Collection Option Bio, Elsevier, Paris 1997