

La poly-endocrinopathie auto-immune de type 1 ou syndrome APECED : un modèle génétique d'auto-immunité

H. Lefebvre*

POINTS FORTS

Le syndrome APECED associe classiquement une candidose, une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénale. Il peut aussi comporter des atteintes auto-immunes extra-endocriniennes, une candidose et une dystrophie ectodermique.

Son diagnostic clinique repose sur la mise en évidence, chez un sujet de moins de 30 ans, d'au moins deux des différentes composantes du syndrome.

Le syndrome APECED est la seule affection auto-immune héréditaire monogénique. Sa transmission se fait sur un mode autosomal récessif.

Le gène du syndrome APECED, baptisé AIRE, code une protéine

exprimée dans les tissus immunocompétents. De nombreuses mutations du gène AIRE ont été décrites chez les patients atteints de syndrome APECED.

Chez un patient pauci-symptomatique, la détection précoce des composantes potentiellement léthales du syndrome APECED doit s'aider de la mesure des auto-anticorps spécifiques d'organes.

La prise en charge thérapeutique comporte non seulement les traitements hormonaux substitutifs, mais aussi des traitements anti-fongiques ou antibiotiques, voire des traitements immunosuppresseurs en cas d'hépatite auto-immune.

Les réactions auto-immunes spécifiques d'organes représentent le principal mécanisme étiopathogénique des dysfonctions endocriniennes. Dans la majorité des cas, l'infiltration d'un tissu glandulaire par les cellules immunocompétentes aboutit à un

ralentissement de l'activité sécrétoire ou, plus rarement, à une accélération de la synthèse hormonale, comme dans la maladie de Basedow. Les affections endocriniennes auto-immunes peuvent parfois s'associer pour former alors des tableaux de poly-endocrinopathie susceptibles de comporter également des atteintes extra-endocriniennes. Les mécanismes moléculaires impliqués dans la genèse des processus auto-immuns font l'objet d'une intense activité de recherche immunologique et génétique depuis deux décennies. L'étude

de la physiopathologie du diabète de type 1 a notamment permis d'identifier le rôle essentiel de certains déterminants du complexe majeur d'histocompatibilité. Néanmoins, d'autres partenaires moléculaires encore inconnus interviennent manifestement dans la tolérance du soi par le système immunitaire. Une nouvelle piste inattendue s'est ouverte en 1997 lorsque le gène de la poly-endocrinopathie auto-immune de type 1 a été identifié (1). La poly-endocrinopathie auto-immune de type 1, autrefois appelée triade de Whitaker, est une maladie rare associant classiquement une candidose cutanéomuqueuse chronique témoin d'un déficit immunitaire, une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénale. Curieusement, la présentation clinique de cette affection comprend également une dystrophie ectodermique plus ou moins sévère, justifiant sa dénomination de syndrome APECED pour *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy* proposée par Ahonen en 1990 (2). Le gène du syndrome APECED code une protéine exprimée principalement dans le système immunitaire, en particulier dans le thymus (1). Bien que la fonction réelle de cette protéine soit encore imprécise, il est très vraisemblable qu'elle joue un rôle important dans la régulation de la réponse immunitaire. À cet égard, la caractérisation de ses cibles tissulaires et moléculaires devrait être facilitée par la création récente d'un modèle animal de syndrome APECED (3).

Cette revue a pour but de rappeler la présentation clinique de la poly-endocrinopathie auto-immune de type 1 et d'exposer les nouvelles avancées dans la compréhension de ses mécanismes génétiques. Les modalités du dépistage de l'affection seront également abordées, de même que sa prise en charge thérapeutique.

Présentation clinique et évolution

La présentation clinique typique du syndrome APECED comporte l'association d'une candidose cutanéomuqueuse, d'une

* Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, CHU de Rouen.

Dossier : insuffisance surrénale

hypoparathyroïdie et d'une insuffisance surrénale. Le spectre clinique du syndrome APECED peut également comprendre d'autres atteintes auto-immunes endocriniennes ou extra-endocriniennes, ainsi que des dystrophies touchant les tissus d'origine ectodermique, la prévalence de ces différentes pathologies augmentant avec l'âge chez un patient donné (figure 1). Il en résulte une présentation très polymorphe, extrêmement variable d'un individu à l'autre, y compris au sein d'une même famille (2). Cette grande diversité sémiologique, ajoutée à la rareté de la maladie, a longtemps compromis les tentatives de description exhaustive des variétés cliniques du syndrome APECED. Néanmoins, la prévalence élevée de la maladie dans certains groupes ethniques, tels les Finlandais, les Sardes, les Juifs iraniens ou les Norvégiens a peu à peu permis la publication de larges cohortes de patients et, ainsi, de préciser la fréquence des différentes anomalies cliniques du syndrome APECED.

Le déficit immunitaire

La première manifestation du déficit immunitaire est habituellement la candidose buccale (4). Elle survient le plus souvent au cours des deux premières années de vie et se présente volontiers sur un mode chronique. Elle peut également apparaître plus tardivement, à l'âge adulte. Il semble que cette infection candidosique puisse constituer un état précancéreux dans la mesure où, dans la série finlandaise de Perheentupa (4), 4 patients parmi les 89 étudiés ont développé un carcinome épithélial de la sphère buccale entre 27 et 45 ans. La candidose peut toucher l'ensemble du tube digestif, ainsi que le revêtement cutané de la face et des mains, et les ongles des doigts. En outre, l'atteinte vulvaire et vaginale est fréquente chez la femme en période d'activité génitale. A contrario, les candidoses généralisées sont extrêmement rares (un seul cas décrit). Cette observation trouve vraisemblablement son explication dans la conservation de la réponse immunitaire humorale au *Candida*, bien documentée chez les patients atteints de syndrome APECED (5).

Une sensibilité accrue aux infections bactériennes, en particulier au pneumocoque, a également été décrite au cours du syndrome APECED. Elle est la conséquence d'une atrophie splénique acquise, bien visible au scanner ou à l'échographie abdominale (4). Il semble que l'atteinte de la rate puisse relever d'une destruction du parenchyme par l'agression auto-immune ou, éventuellement, de phénomènes ischémiques (6).

Les endocrinopathies auto-immunes

L'hypoparathyroïdie

Elle apparaît classiquement entre 2 et 11 ans ou, plus tardivement, à l'âge adulte. Selon les séries, elle est présente chez environ 80 à 95 % des patients (2, 4, 7-9). À son stade initial, le déficit en PTH n'est que partiel et l'hypocalcémie peut n'apparaître que dans certaines circonstances particulières : jeûne prolongé, apport calcique alimentaire faible ou traitement par un diurétique de l'anse (4). Plus tardivement, la survenue de crises de tétanie plus ou moins typiques est habituelle. Des crises comitiales ont également été décrites. L'hypoparathyroïdie peut constituer l'unique atteinte endocrinienne chez environ 20 % des patients (4).

L'insuffisance surrénale

Habituellement, la maladie d'Addison est, par ordre chronologique, la troisième affection à apparaître au cours du syndrome APECED (figure 2). Son pic d'incidence se situe entre 4 et 12 ans (4, 8). Là encore, le déficit endocrinien, qui touche à la fois les fonctions gluco- et minéralocorticoïdes, peut se manifester après 20 ans. Chez les Finlandais, elle peut atteindre 70 % à 80 % des patients (4, 8). Sa révélation brutale, sur un mode aigu engageant le pronostic vital, est fréquente.

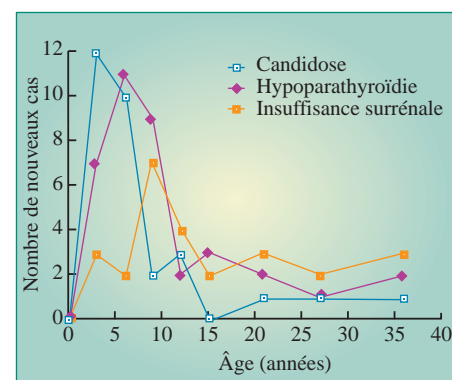


Figure 2. Ordre d'apparition des trois principales composantes du syndrome APECED (candidose, hypoparathyroïdie et insuffisance surrénale) dans une série italienne de 41 cas. D'après Betterle et al., 1999 (8).

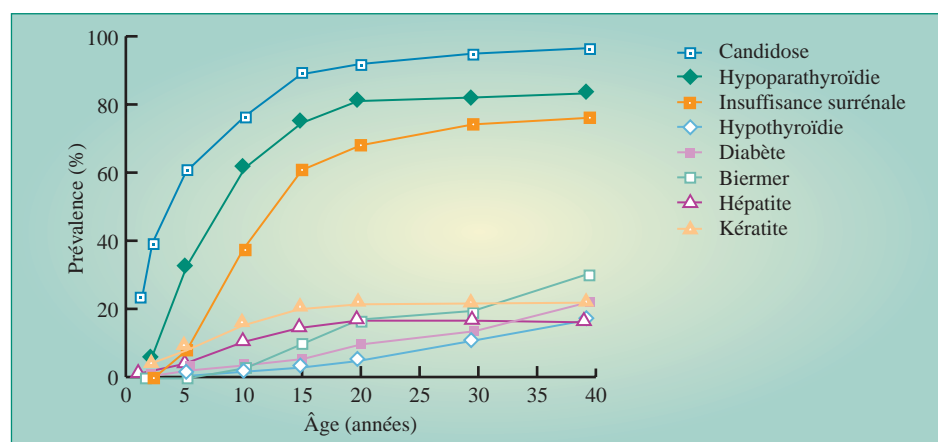


Figure 1. Influence de l'âge sur la prévalence (%) de quelques pathologies rencontrées au cours du syndrome APECED. D'après Perheentupa, 2002 (4).

Dossier : insuffisance surrénale

Néanmoins, l'insuffisance surrénale peut être dépistée et, consécutivement, traitée chez des patients encore indemnes de tout signe d'hypocorticisme, ce qui permet de les mettre à l'abri du risque de décompensation, potentiellement mortel (8).

L'hypogonadisme

L'hypogonadisme primaire (hypergonadotrophique) est bien documenté chez les femmes atteintes de syndrome APECED (4, 8, 10). Il peut apparaître avant ou pendant la puberté et ainsi se manifester par un impubérisme et/ou une aménorrhée primaire, ou, à l'inverse, se traduire par une aménorrhée secondaire chez des patientes plus âgées ayant déjà fait une puberté normale. Dans la série finlandaise, une aménorrhée primaire souvent associée à un développement pubertaire partiel était observée chez 50 % des patientes hypogonadiques (2, 4). L'insuffisance ovarienne s'installe très fréquemment après l'insuffisance surrénale. Elle peut parfois évoluer de façon fluctuante et permettre une reprise transitoire des cycles menstruels, voire une grossesse spontanée. L'hypogonadisme hypergonadotrophique peut également toucher les patients de sexe masculin (74 % des patients mâles adultes dans la série de Perheentupa [4]). La fonction testiculaire exocrine est alors parfois déficiente.

Le diabète de type 1

La prévalence du diabète de type 1 au sein des patients atteints de syndrome APECED est très variable selon les séries. Elle est globalement faible (2 % à 4 %), sauf chez les patients finlandais où elle peut atteindre 18 %. Ce chiffre élevé, qui contraste avec ceux des autres cohortes, doit néanmoins être rapproché de la forte incidence du diabète de type 1 au sein de l'ensemble de la population finlandaise (4).

Les dysthyroïdies auto-immunes

Des dysthyroïdies auto-immunes avec hypothyroïdie (thyroïdite de Hashimoto et myxœdème) ont été couramment observées dans le cadre du syndrome APECED. En revanche, la maladie de Basedow paraît exceptionnelle

au cours de cette affection. L'incidence de l'hypothyroïdie augmente avec l'âge pour atteindre 18 % à l'âge de 40 ans chez les patients finlandais (4).

Autres atteintes endocriniennes

Quelques rares cas de déficits anté-hypophysaires isolés (insuffisances somatotrope, corticotrope et gonadotrope) ont été décrits (2, 11, 12). Le mécanisme pathogénique en cause semble différent de celui des hypophysites lymphocytaires (8).

Les atteintes auto-immunes non endocriniennes

L'anémie de Biermer

Elle est une composante relativement fréquente du syndrome APECED. Sa prévalence, voisine de 11 % à 13 % dans l'ensemble des cohortes publiées, atteint 31 % à l'âge de 40 ans dans la série finlandaise (4, 8). Elle apparaît habituellement après l'âge de 10 ans. Des gastrites chroniques atrophiques sans anémie macrocytaire ont également été décrites.

L'hépatite auto-immune

Une hépatite chronique active est observée dans environ 10 % à 30 % des cas, aboutissant parfois à une cirrhose (2, 4, 8). Son expression clinique varie de la forme totalement asymptomatique jusqu'aux formes fulminantes, parfois mortelles lorsque le traitement n'est pas débuté précocement.

La malabsorption intestinale

Une malabsorption intestinale est décrite chez environ 20 % des patients (2, 4, 8). Elle peut se traduire par des troubles du transit (diarrhée ou alternance diarrhée/constipation), une stéatorrhée, une perte de poids et, chez l'enfant, par un retard de croissance (11). Sur le plan biologique, elle entraîne fréquemment une hypomagnésémie (4). L'atteinte intestinale correspond parfois à une maladie cœliaque (13) mais, le plus souvent, son mécanisme n'est pas clair. Un déficit en cholécystokinine a été montré dans quelques cas. Il pourrait être purement fonctionnel, l'hypocalcémie satellite de l'hypoparathyroïdie

paraissant capable de ralentir l'activité sécrétoire des cellules entérochromaffines (14). À l'inverse, Högenauer et al. (15) ont rapporté le cas d'un patient atteint d'un syndrome APECED avec malabsorption intestinale chez lequel l'hyposécrétion de cholécystokinine était liée à la disparition des cellules entérochromaffines, vraisemblablement sous l'effet d'une réaction auto-immune. Quelle qu'en soit la cause, le déficit en cholécystokinine permet en outre d'expliquer les lithiases vésiculaires et les insuffisances pancréatiques exocrines observées chez quelques patients (figure 3).

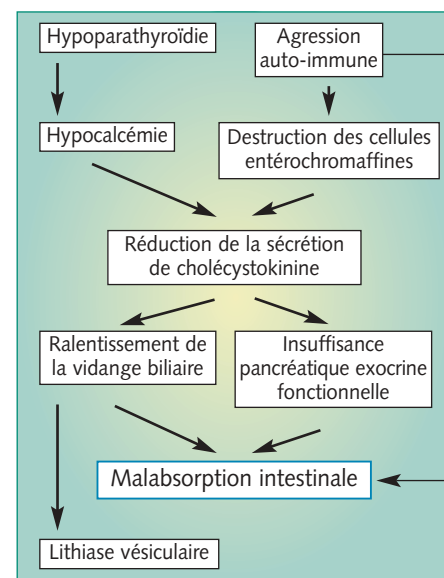


Figure 3. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dysfonction intestinale du syndrome APECED. Le tarissement de la sécrétion intestinale de cholécystokinine peut résulter de l'hypocalcémie ou d'une destruction des cellules entérochromaffines par l'agression auto-immune. Le déficit en cholécystokinine entraîne, à son tour, un ralentissement de la vidange vésiculaire ainsi qu'une insuffisance pancréatique exocrine qui favorisent tous deux la malabsorption des graisses alimentaires. Le syndrome de malabsorption peut également résulter d'une agression auto-immune directe de la muqueuse intestinale, réalisant alors un tableau de maladie cœliaque. Enfin, le ralentissement de la vidange biliaire favorise la constitution de lithiases vésiculaires.

Dossier : insuffisance surrénale

Atteintes oculaires

Une atteinte kérato-conjonctivale est observée chez 10 % à 40 % des patients. Elle apparaît toujours avant l'âge de 17 ans et fait souvent partie des toutes premières manifestations de la maladie. Elle survient indépendamment de l'hypoparathyroïdie (4). Sa traduction clinique peut comporter une photophobie intense, un blépharospasme et/ou un larmolement. L'examen du globe oculaire retrouve des opacités cornéennes grisâtres, souvent confluentes, associées à une hyperhémie de la conjonctive bulbaire.

Atteintes cutanées

En dehors de l'infection candidosique, les manifestations cutanées du syndrome APECED relèvent d'un mécanisme auto-immun. Un vitiligo plus ou moins étendu touche 8 % à 26 % des patients chez lesquels il peut apparaître très précocement (entre un mois et 15 ans). Les plages de dépigmentation sont parfois juxtaposées avec des territoires cutanés très pigmentés (4, 8). Une alopecie est rencontrée chez environ 30 % des patients. Initialement limitée à une région du scalp, elle peut s'étendre à l'ensemble de la pilosité

Tableau I. Fréquence moyenne (%) des principales composantes du syndrome APECED dans différentes populations (d'après [24]).

Pathologie	Norvégiens	Finlandais	Iranien
Hypoparathyroïdie	85	79	96
Candidose	85	100	18
Insuffisance surrénale	80	72	22
Alopécie	40	72	13
Hypogonadisme	31	60	38
Kératite	10	35	0
Hépatite	5	12	ND
Vitiligo	25	13	ND
Malabsorption intestinale	10	18	ND
Anémie de Biermer	0	13	9
Thyroïdite de Hashimoto	10	4	4
Diabète	0	12	4
Dystrophie unguéale	10	52	ND

corporelle et se présenter sous la forme d'une pelade décalvante (16). Enfin, des érythèmes urticariens ont été décrits chez 9 % des patients finlandais (4).

Les dystrophies ectodermiques

La pathogénie des dystrophies ectodermiques, en particulier leur lien avec les altérations du gène *AIRE*, est totalement inconnue. La plus fréquente des anomalies est l'hypoplasie de l'émail dentaire, qui affecte environ 75 % des patients (2, 17). Il est possible qu'elle soit elle aussi la conséquence d'une agression auto-immune. Elle est, en tous cas, indépendante de l'hypoparathyroïdie. Une dystrophie ponctuée des ongles des doigts a également été décrite, ainsi que des dépôts calciques au niveau des tympanes (2, 4).

La fréquence moyenne des principales composantes du syndrome APECED dans différentes populations est résumée dans le tableau I. D'autres manifestations plus rares sont énumérées dans le tableau II.

Les anomalies immunologiques dans le syndrome APECED

Les perturbations biologiques au cours du syndrome APECED sont multiples, polymorphes et ne constituent, pour la plupart, que les "signatures" biochimiques des différentes pathologies évoquées plus haut. À titre d'exemple, les perturbations électrolytiques

Tableau II. Composantes rares du syndrome APECED (d'après [4]).

Diabète insipide	Glomérulonéphrite
Anémie hémolytique	Iridocyclite
Dysostose métaphysaire	Atrophie du nerf optique
Fièvre périodique	Dégénérescence rétinienne
Arthrite rhumatoïde	Myopathie progressive
Syndrôme de Sjögren	Myocardite
Auto-immunité anti-spermatozoïdes	lymphocytaire
Splénomégalie	Bronchiolite
avec pancytopenie	Lichen plan

relèvent des insuffisances parathyroïdiennes et/ou surrénaliennes et l'élévation des transaminases va révéler l'atteinte hépatique. D'autres marqueurs biologiques renseignent au contraire sur la pathogénie de l'affection. Il s'agit des anticorps spécifiques d'organes, qui vont permettre d'affirmer la nature auto-immune des processus pathologiques en cause. Ces marqueurs, dont beaucoup sont maintenant dosés en routine, sont également très utiles dans le dépistage car leur apparition est très souvent antérieure à celle des signes cliniques et biologiques des différentes composantes du syndrome APECED.

La recherche d'auto-anticorps anti-parathyroïdiens à l'aide de la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) est très fréquemment négative au cours du syndrome APECED (8). En revanche, la présence d'anticorps dirigés contre le domaine extra-cellulaire du récepteur du calcium a été bien démontrée (18). L'insuffisance surrénale est associée à la présence d'anticorps anti-surrénale (AAS) détectables par IFI et anti-cellules stéroïdogènes (8). La fréquence des AAS varie en fonction de la durée de la maladie d'Addison. Alors qu'ils sont présents chez 100 % des patients au moment du diagnostic, leur détection n'est positive que dans 78 % des cas au bout de 8 ans d'évolution. La présence des AAS précède même l'apparition de l'insuffisance surrénale. Ainsi, sur 20 patients atteints de candidose cutanéomuqueuse et d'hypoparathyroïdie mais en eucorticisme, Betterle et al. (8) ont retrouvé des AAS chez 11 d'entre eux. Parmi ces derniers, 9 ont développé un hypocorticisme, après une période moyenne de suivi de 30 mois (3-121 mois). Deux conclusions pratiques importantes peuvent être tirées de cette observation :

- les AAS sont de bons marqueurs prédictifs du développement de l'insuffisance surrénale et, de ce fait, doivent être recherchés chez les patients atteints de candidose et d'hypoparathyroïdie ;
- les patients porteurs de taux significatifs d'AAS doivent faire l'objet d'un suivi régulier et prolongé pour dépister et traiter la maladie d'Addison le plus précocement possible. Les

Dossier : insuffisance surrénale

auto-antigènes impliqués dans l'auto-immunité surrénalienne du syndrome APECED ont été caractérisés récemment. Ils correspondent, pour leur grande majorité, à des enzymes de la stéroïdogénèse corticosurrénalienne. Les anticorps anti-surrénale reconnaissent essentiellement la 21-hydroxylase, alors que les anticorps anti-cellules stéroïdogènes sont également capables de lier la 17 α -hydroxylase et le cytochrome P 450_{scc} (19). La mise au point de techniques de *radiobinding* permet maintenant de rechercher spécifiquement les anticorps anti-21-hydroxylase, anti-17 α -hydroxylase et anti-P 450_{scc} avec une sensibilité accrue. La présence d'anticorps dirigés contre une enzyme du système endocrinien disséminé, la L-amino-acide décarboxylase, a également été montrée (20).

Bien qu'ils puissent être détectés chez les patients Addisoniens, les anticorps anti-cellules stéroïdogènes sont étroitement liés à l'atteinte gonadique primitive au cours de laquelle leur fréquence atteint plus de 80 % (8). Chez les patientes eugonadiques, leur présence est prédictive de l'apparition d'une insuffisance gonadique primitive (8).

Les rares patients atteints de diabète au cours du syndrome APECED présentent fréquemment des taux détectables d'anticorps anti-îlots de Langerhans (AIL) et anti-GAD (*glutamic acid decarboxylase*). Les AIL peuvent être présents chez des patients non diabétiques. Ils ne semblent pas prédictifs de l'apparition du diabète, de même que les anticorps anti-GAD (4, 8). En revanche, les anticorps anti-IA-2 (protéine tyrosine phosphatase-like) et les anticorps anti-insuline, bien que plus rares, ont une bonne valeur prédictive positive (environ 70 % pour les anticorps anti-IA-2).

Les anticorps anti-thyroïdiens, essentiellement les anticorps anti-péroxydase, sont constamment retrouvés en cas de thyroïdite de Hashimoto. En l'absence de dysthyroïdie, ils sont présents chez environ 30 % des patients dont la fonction thyroïdienne reste habituellement normale au cours du suivi (8). Dans la grande majorité des cas, l'anémie de Biermer, de même que la gastrite chronique

atrophique, s'accompagnent de taux significatifs d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques et anti-facteur intrinsèque. La présence de ces anticorps chez des patients indemnes de toute auto-immunité gastrique serait prédictive de l'apparition d'une anémie de Biermer dans plus d'un tiers des cas (8). Les auto-anticorps caractéristiques de l'hépatite auto-immune comprennent les anticorps anti-microsomes rénaux et hépatiques (LKM), les anticorps anti-muscle lisse et les anticorps anti-mitochondries (21). Les anticorps anti-LKM peuvent être retrouvés chez des patients en l'absence d'atteinte hépatique. Ils peuvent alors annoncer l'hépatite auto-immune. Leur mesure présente par conséquent un intérêt considérable pour la détection et le traitement précoce de l'hépatopathie, dont l'évolution est parfois mortelle (4).

D'autres types d'anticorps ont pu être caractérisés au cours du syndrome APECED, tels les anticorps anti-mélanocytes associés au vitiligo (22).

Enfin, les perturbations immunologiques du syndrome APECED ne se limitent pas à la présence d'auto-anticorps plus ou moins spécifiques. Des cas de déficit sélectif en IgA et d'hypergammaglobulinémie ont été décrits (4).

La génétique du syndrome APECED

L'origine génétique du syndrome APECED, déjà suggérée par la prévalence particulièrement élevée de l'affection dans certains groupes ethniques, tels les Juifs iraniens (1 : 9 000), les Finlandais (1 : 25 000) et les Sardes (1 : 14 400), est maintenant bien démontrée. Contrairement aux autres maladies auto-immunes, le syndrome APECED se transmet sur un mode autosomal récessif et résulte d'altérations touchant un gène unique. Ce gène, baptisé *AIRE* pour *autoimmune regulator*, a été identifié en 1997 (1). Il est situé sur le bras long du chromosome 21 (en 21q22.3) et code une protéine de 545 acides aminés (figure 4). Bien que le rôle de la protéine AIRE soit encore imprécis, l'analyse de sa structure, par comparaison avec d'autres familles de protéines connues, a permis d'identifier différents domaines fonctionnels (1, 23, 24). La protéine AIRE comporte deux motifs à doigts de zinc PHD, une région riche en proline PRR, un domaine nommé SAND et trois motifs LXXLL (figure 4). Les doigts de zinc et le domaine SAND correspondent à

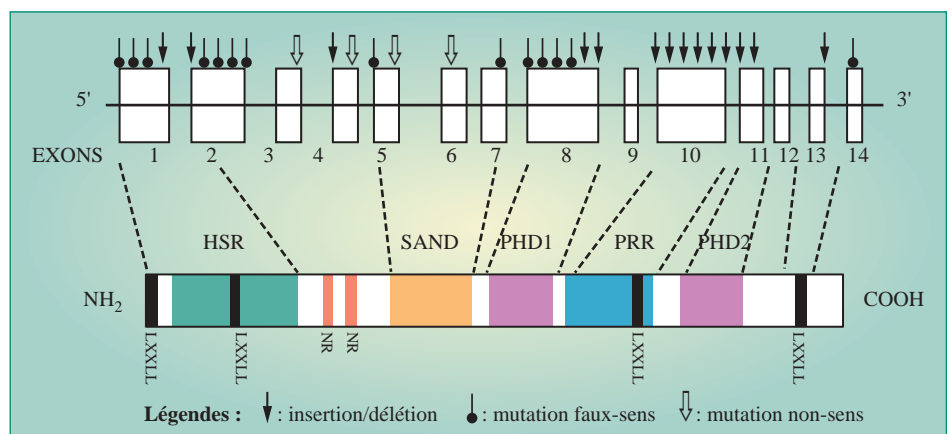


Figure 4. Représentation simplifiée du gène *AIRE* et de ses mutations au cours du syndrome APECED (schéma supérieur). Localisation des principaux domaines fonctionnels de la protéine *AIRE* (schéma inférieur). D'après Vogel et al., 2002 (24). Les motifs SAND, PHD1 et PHD2 représentent des domaines de liaison à l'ADN de même que la région riche en proline PRR. La séquence LXXLL est un motif de liaison à des récepteurs nucléaires. Les régions NR correspondent à des signaux de localisation nucléaire. La région HSR est un domaine de dimérisation.

Dossier : insuffisance surrénale

des domaines de liaison à l'ADN, la région PRR peut interagir à la fois avec l'ADN et d'autres protéines, et les séquences LXXLL sont des motifs de liaison aux récepteurs nucléaires. En outre, les motifs PHD ont été identifiés dans plusieurs protéines nucléaires impliquées dans la régulation transcriptionnelle médiée par la chromatine, telles que Mi-2, Sp140, TIF1 et KRAB-A (25). L'analyse structurale suggère par conséquent que la protéine AIRE est un facteur de transcription nucléaire. Cette hypothèse se trouve confortée par les données issues de l'étude in vitro de la fonction de la protéine AIRE recombinante (23). Ainsi, dans les cellules COS-1, la protéine AIRE est capable d'activer fortement la transcription de gènes rapporteurs. L'étude de l'expression tissulaire du gène *AIRE* a également fourni des indications intéressantes. Les ARN messagers sont retrouvés en abondance dans les tissus lymphoïdes tels que le thymus, les ganglions lymphatiques, la rate, la moelle osseuse et le

foie fœtal (1), ce qui indique que la protéine AIRE joue très probablement un rôle dans la régulation des fonctions immunitaires. Au cours du syndrome APECED, l'inactivation du gène *AIRE* par une ou plusieurs mutations entraînerait à la fois une candidose chronique par le biais d'une réduction de la réponse immune au *Candida* et des affections auto-immunes par l'intermédiaire d'une perturbation des mécanismes d'induction de la tolérance immunitaire. En revanche, le lien entre les anomalies de la protéine AIRE et les composantes dystrophiques du syndrome APECED n'est pas encore établi. L'inactivation du gène *AIRE* a été récemment réalisée chez la souris dans le but de créer un modèle animal de syndrome APECED, utilisable pour des études physiopathologiques (3). Les souris *AIRE*^{-/-} se développent normalement mais présentent des pathologies auto-immunes attestées par une infiltration lymphocytaire du foie, des ovaires et des surrénales associée à la présence d'auto-anticorps circulants anti-

surrénales, anti-hépatocytes et anti-GAD. La distribution, la maturation et le développement des lymphocytes T paraissent normaux mais leur prolifération en réponse à une stimulation antigénique est 3 à 5 fois plus forte que chez les souris *AIRE*^{+/+} (3). Ces premiers résultats montrent que les souris *AIRE*^{-/-} développent un tableau pathologique voisin du syndrome APECED humain. Ils confirment, en outre, l'importance du gène *AIRE* dans le maintien de l'homéostasie du système immunitaire. L'étude de ce modèle animal très prometteur devrait logiquement permettre de mieux comprendre le rôle exact de la protéine AIRE et, secondairement, d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans la prise en charge de l'APECED humain.

À ce jour, environ 45 mutations différentes du gène *AIRE* ont été identifiées dans le cadre du syndrome APECED (24). Il s'agit essentiellement de mutations ponctuelles (faux-sens ou non-sens), de micro-insertions ou de micro-délétions touchant plus particulièrement les exons 2, 3, 6, 8 et 10. Les anomalies du gène *AIRE* co-ségrègent avec la maladie, les patients atteints étant soit homozygotes pour une seule mutation, soit, le plus souvent, hétérozygotes composites. Le retentissement fonctionnel des mutations du gène *AIRE* a été étudié in vitro pour trois mutations (R275X, C322fsX372, C311Y) parmi les plus fréquentes (23). Dans les trois cas, la localisation nucléaire et l'activité transcriptionnelle de la protéine AIRE sont fortement perturbées. Cependant, les études de cohortes ne montrent pas de corrélation génotype/phénotype évidente chez les patients atteints d'APECED. Curieusement, le phénotype clinique peut être très variable au sein d'une même fratrie (26), dont les membres atteints sont pourtant porteurs d'altérations génétiques identiques (figure 5). Il est par conséquent très vraisemblable que d'autres déterminants génétiques jouent un rôle significatif dans le développement de l'affection, comme le suggère également l'absence de toute anomalie du gène *AIRE* chez 6 % des patients (24). Ainsi, malgré des résultats contradictoires, les allèles HLA de classe II semblent

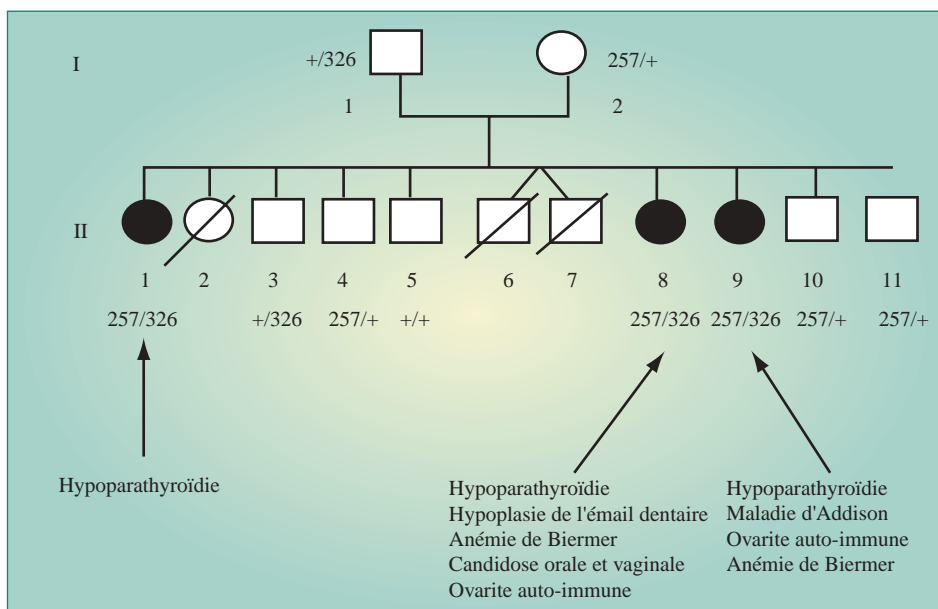


Figure 5. Absence de corrélation génotype/phénotype au sein d'un cas familial de syndrome APECED. Les sujets atteints sont tous trois hétérozygotes composites pour les mutations Arg257Stop et Pro326Leu, héritées respectivement de la mère et du père. Leurs présentations cliniques sont, en revanche, très différentes. Les sujets II₂, II₆ et II₇ sont décédés prématurément dans l'enfance de causes imprécises. + : absence de mutation sur l'allèle étudié. D'après Saugier-Véber et al., 2001 (26).

Dossier : insuffisance surrénale

influencer l'expression clinique de la maladie (27). Des facteurs environnementaux pourraient également conditionner l'initiation des processus auto-immuns.

Le diagnostic du syndrome APECED

Le but du diagnostic est triple :

- identifier les individus atteints ;
- mettre en place un suivi et un traitement approprié ;
- dépister précocement, chez un sujet atteint, l'apparition de nouveaux éléments pathologiques.

Ces trois objectifs sont tous essentiels dans la mesure où certaines composantes du syndrome peuvent engager le pronostic vital. C'est notamment le cas de l'hypoparathyroïdie par le biais de la comitativité induite par l'hypocalcémie profonde, de l'insuffisance surrénale, de l'hépatite auto-immune ou des infections sévères favorisées par l'atrophie splénique.

Le diagnostic positif du syndrome APECED

Classiquement, le diagnostic clinique de l'affection repose sur la présence, chez un seul individu, de deux des trois affections suivantes : candidose cutanéomuqueuse, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale (2). Plusieurs notions récentes laissent néanmoins penser que ce critère doit être revu. Dans la cohorte finlandaise, il n'est en fait présent que chez 22 % des enfants atteints de moins de 5 ans (4). Même si sa sensibilité augmente avec l'âge, elle n'atteint jamais 100 % (93,5 % à l'âge de 30 ans). En outre, l'affection peut se manifester initialement par une atteinte "atypique", telle une malabsorption intestinale ou une kératoconjonctivite. Il semble par conséquent plus logique de prendre en compte l'ensemble des composantes du syndrome APECED, le diagnostic étant posé lorsque deux d'entre elles sont dépistées chez un patient de moins de 30 ans (4). Le patient doit alors faire l'objet d'un suivi régulier pour

dépister les autres éléments pathologiques du syndrome et une étude du gène *AIRE* peut être réalisée. L'ensemble de la fratrie doit être examinée en sachant que l'identification d'une seule atteinte auto-immune ou ectodermique permet d'établir le diagnostic d'APECED chez le frère ou la sœur d'un patient atteint.

La place de la génétique dans l'identification de la maladie reste actuellement débattue. Bien que l'analyse génétique ait montré un intérêt indiscutable dans le diagnostic positif des formes débutantes de syndrome APECED (9), le grand nombre de mutations en cause, leur répartition sur l'ensemble du gène *AIRE* et la persistance d'anomalies génétiques encore inconnues rendent impossible la généralisation d'un diagnostic génétique de routine. Lorsque les mutations du gène *AIRE* ont pu être identifiées chez un patient, le *screening* génétique peut malgré tout être utilisé pour le dépistage de l'affection dans la fratrie (26).

Le dépistage des différentes composantes du syndrome APECED

Le dépistage systématique des pathologies potentiellement léthales, dans les situations où le syndrome APECED est encore limité, est un élément important de la prise en charge. L'élimination de tout risque vital impose de détecter ces affections à un stade très précoce, voire même avant leur apparition. Un tel objectif peut être atteint pour les atteintes auto-immunes, grâce à la mise en évidence de leur signature immunologique, qui précède les conséquences des dysfonctionnements tissulaires.

Le dépistage de l'hypoparathyroïdie

Il peut difficilement faire appel à la recherche des anticorps anti-parathyroïde, dont le dosage est peu répandu et manque en outre de sensibilité et de spécificité. La logique est, par conséquent, de doser régulièrement la calcémie totale ou, si possible, ionisée et la phosphorémie. Cette mesure est particulièrement importante dans les situations favorisant l'hypocalcémie, telles que le jeûne prolongé,

la réduction des apports alimentaires en calcium ou les traitements par les diurétiques de l'anse (4). Lorsque la calcémie est abaissée, la découverte concomitante d'un taux de PTH plasmatique non élevé permet d'affirmer le diagnostic d'hypoparathyroïdie.

Le dépistage de l'insuffisance surrénale

La maladie d'Addison est toujours précédée de l'apparition de taux plasmatiques détectables d'anticorps anti-surrénaux. Parmi ces derniers, les anticorps anti-21-hydroxylase sont les plus sensibles. Ils constituent de ce fait des marqueurs biologiques très utiles au dépistage de l'affection (4, 8). Si leur dosage n'est pas accessible, la détection précoce de l'insuffisance surrénale repose sur la mise en évidence de taux élevés d'ACTH à 8 h et de rénine en position couchée, et les données du test au Synacthène®.

Le dépistage de l'atteinte hépatique

L'hépatite auto-immune peut être annoncée par l'apparition des anticorps anti-LKM, suivie par l'augmentation des transaminases. Le pronostic de l'affection étant étroitement dépendant de la précocité du diagnostic et de l'instauration du traitement immunosuppresseur, il est recommandé de vérifier régulièrement les taux des transaminases et des anticorps anti-hépatiques (2, 8). Toute ascension des transaminases, même modérée, doit conduire à la réalisation d'une biopsie hépatique.

Le dépistage du diabète

La détection précoce du diabète n'est guère facilitée par le dosage des anticorps anti-GAD, dont la valeur prédictive est malheureusement médiocre. En revanche, les anticorps anti-IA2 et anti-insuline peuvent être utilisés en raison de leur plus grande spécificité (96 % à 100 %) et de leur meilleure valeur prédictive positive (67 %) (8). Il faut néanmoins rappeler la faible incidence du diabète au cours du syndrome APECED.

Le dépistage de l'atrophie splénique

L'atrophie splénique doit être recherchée sys-

Dossier : insuffisance surrénale

tématiquement, en raison du risque de sepsis sévère qu'elle entraîne. Son dépistage fait classiquement appel au frottis sanguin pour la recherche des corps de Howell et Jolly intra-érythrocytaires et à l'échographie abdominale (28). Ce dernier examen permet également de visualiser une éventuelle lithiase vésiculaire.

En résumé, bien qu'il n'y ait pas de consensus international sur les modalités du suivi des patients atteints d'APECED, la majorité des auteurs recommandent les mesures pratiques suivantes pour le dépistage des complications de la maladie (4, 8) :

- consultation d'endocrinologie tous les 3 à 6 mois, incluant un examen clinique avec recherche d'hypotension orthostatique et prélèvement sanguin pour dosage des électrolytes plasmatiques (comprenant le calcium, le phosphore et le magnésium), des transaminases, des différents auto-anticorps et, selon le contexte pathologique, de l'ACTH, de la rénine, de la TSH et des gonadotrophines, et la numération formule sanguine avec frottis sanguin ;
- échographie abdominale : une fois par an de façon systématique ou en cas d'anomalie du frottis sanguin ;
- consultation d'ORL trimestrielle en cas de candidose oro-pharyngée chronique.

Le traitement du syndrome APECED

La prise en charge thérapeutique répond à un triple but :

- substituer les déficits endocriniens ;
- maîtriser les conséquences du déficit immunitaire ;
- contrôler l'agression auto-immune à l'aide de thérapeutiques immunosuppressives.

Les traitements hormonaux substitutifs

Chez le patient atteint d'APECED, ils ne présentent pas de particularité et, de ce fait, ne nécessitent pas de longs développements

dans cette revue. Nous nous limiterons à un bref rappel de notions essentielles relatives aux modalités et au suivi de la compensation du déficit parathyroïdien :

– la calcémie du patient APECED est souvent très variable ; un dosage de la calcémie toutes les 6 semaines est parfois nécessaire ;

– contrairement à la PTH, la vitamine D, utilisée dans le traitement de l'hypoparathyroïdie, n'a pas d'action significative sur la réabsorption tubulaire de calcium. Par voie de conséquence, les patients APECED hypoparathyroïdiens substitués par un dérivé vitaminique D présentent une fuite urinaire de calcium dont l'importance est fonction de la calcémie. Une hypercalciurie significative susceptible d'entraîner des effets délétères sur le parenchyme rénal (néphrocalcinose puis insuffisance rénale) peut apparaître pour des niveaux de calcémie encore infra-physiologiques. Le but du traitement vitamino-calcique est donc de faire disparaître les signes cliniques d'hypocalcémie, sans chercher à atteindre les limites strictes de la calcémie normale. L'obtention d'une calcémie comprise entre 2 et 2,20 mmol/l répond à cet objectif (4). La calciurie des 24 h doit, quant à elle, rester inférieure à 0,1 mmol/kg de poids corporel (ou 4 mg/kg) ;

– les patients atteints d'APECED peuvent parfois présenter une relative résistance au traitement vitaminique D. Cette anomalie peut être la conséquence d'une hypomagnésémie qui doit alors être dépistée et traitée. Une malabsorption intestinale des graisses peut également être en cause. Elle constitue alors, avec l'hypocalcémie, un véritable cercle vicieux dans la mesure où l'hypocalcémie chronique entraîne un déficit fonctionnel en cholécystokinine. Cette situation difficile peut être résolue en augmentant la posologie du traitement vitamino-calcique et en diminuant l'apport en graisses et/ou en remplaçant les graisses usuelles par des triglycérides à chaîne moyenne (4). Dans les cas extrêmes, le recours à l'administration parentérale de vitamine D peut être nécessaire.

Le traitement du déficit immunitaire

Le traitement de la candidose fait appel à l'amphotéricine B ou, en cas de résistance à cette dernière, aux anti-fongiques comme le kétoconazole, le fluconazole et l'itraconazole (4, 8). En cas d'atrophie splénique, une vaccination anti-pneumococcique annuelle est nécessaire, en l'associant à une mesure des anticorps plasmatiques spécifiques 6 à 8 semaines après. Chez les non-répondeurs, des cures d'antibiotiques à visée prophylactique peuvent être proposées, notamment en cas d'absence complète de tissu splénique à l'échographie abdominale (4).

Le traitement immunosuppresseur

Son caractère très agressif le fait réserver à la prise en charge thérapeutique de l'hépatite chronique et, dans quelques cas, de la malabsorption intestinale. Le traitement d'attaque de l'hépatite, qui doit être instauré le plus précocement possible, associe le plus souvent la prednisone et l'azathioprine. L'azathioprine peut être ensuite poursuivie seule pendant plusieurs années (29). Ward et al. (11) ont rapporté en 1999 l'observation d'un cas infantile d'APECED particulièrement sévère avec retard de croissance important. Un traitement par ciclosporine A a permis d'améliorer l'insuffisance pancréatique exocrine et, consécutivement, l'absorption intestinale des graisses et la croissance.

En conclusion, le syndrome APECED est une affection rare et difficile à diagnostiquer en raison de son caractère très polymorphe. Son expression clinique doit être connue pour permettre un dépistage et un traitement précoces de ses différentes composantes, dont certaines sont susceptibles d'engager le pronostic vital. Cette démarche doit s'aider de la détection des anticorps spécifiques d'organes dont l'apparition précède celle des conséquences cliniques et biologiques des défaillances viscérales et glandulaires.

Dossier : insuffisance surrénale

Références

1. 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.
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: 1829-36.
3. Ramsey C, Winqvist O, Puhakka L et al. Aire deficient mice develop multiple features of APECED phenotype and show altered immune response. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 397-409.
4. Perheentupa J. APD-I/APECED: the clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 295-320.
5. Peterson P, Perheentupa J, Krohn KJE. Detection of candidal antigens in autoimmune polyglandular syndrome type I. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3: 290-4.
6. Friedman TC, Thomas PM, Fleischer TA et al. Frequent occurrence of asplenism and cholelithiasis in patients with autoimmune polyendocrine disease type I. *Am J Med* 1991; 91: 625-30.
7. Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian jews. *J Med Genet* 1992; 29: 824-6.
8. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: autoimmune polyglandular syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1049-55.
9. Myhre AG, Halonen M, Eskelin P et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type I (APS I) in Norway. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 211-7.
10. Irvine WJ, Barnes EW. Addison's disease, ovarian failure and hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 4: 379-434.
11. Ward L, Paquette J, Seidman E et al. Severe autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy in an adolescent girl with a novel AIRE mutation: response to immunosuppressive therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 844-52.
12. Castells S, Fikirig S, Inam Dar S. Familial moniliasis, defective delayed hypersensitivity and adrenocorticotrophic hormone deficiency. *J Pediatr* 1971; 79: 79-87.
13. Graig JM, Schiff LH, Boone JE. Chronic moniliasis associated with Addison's disease. *Am J Dis Child* 1955; 89: 669-83.
14. Heubi JE, Partin JC, Schubert WK. Hypocalcemia and steatorrhea-clues to etiology. *Digest Dis Sci* 1983; 28: 124-8.
15. Högenauer C, Meyer RL, Netto GJ et al. Malabsorption due to cholecystokinin deficiency in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type I. *N Engl J Med* 2001; 344: 270-4.
16. Stankler L, Bewher PD. Chronic mucocutaneous candidiasis, endocrine deficiency and alopecia areata. *Br J Dermatol* 1972; 86: 238-45.
17. Lukinmaa PL, Waltimo J, Pirinen S. Microanatomy of the dental enamel in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy: report of three cases. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1996; 16: 174-81.
18. Li Y, Song Y, Rais N et al. Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 1996; 97: 910-4.
19. Betterle C, Volpato M. Adrenal and ovarian autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 16-25.
20. Rorsman F, Husebye ES, Winqvist O et al. Aromatic-L-amino-acid decarboxylase, a pyridoxal phosphate-dependent enzyme, is a beta-cell autoantigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8626-9.
21. Michele TM, Fleckenstein J, Sgrignoli AR, Thuluvath PJ. Chronic active hepatitis in the type I polyglandular autoimmune syndrome. *Postgrad Med J* 1994; 70: 128-31.
22. Hertz KC, Gazze LA, Kirkpatrick CH, Katz SI. Autoimmune vitiligo. Detection of antibodies to melanin-producing cells. *N Engl J Med* 1977; 12: 634-7.
23. Björnses P, Halonen M, Palvimo JJ et al. Mutations in the AIRE gene: effects on sub-cellular location and transactivation function of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy protein. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 378-92.
24. Vogel A, Strassburg CP, Obermayer-Straub P et al. The genetic background of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy and its autoimmune disease components. *J Mol Med* 2002; 80: 201-11.
25. Aasland R, Gibson TJ, Stewart AF. The PHD finger: implications for chromatin-mediated transcriptional regulation. *Trends Biochem Sci* 1995; 20: 56-9.
26. Saugier-veber P, Kuhn JM, Lefebvre H et al. Identification of a novel mutation in the autoimmune regulator (AIRE-1) gene in a French family with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 347-51.
27. Halonen M, Eskelin P, Myrhe AG 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: 2568-74.
28. Friedman TC, Thomas PM, Fleisher TA et al. Frequent occurrence of asplenism and cholelithiasis in patients with autoimmune polyglandular disease type I. *Am J Med* 1991; 91: 625-30.
29. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission of autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 958-63.

a u t o - t e s t

1. Vrai ou faux ?

La présence de la triade candidose/hypoparathyroïdie/insuffisance surrénale chez un même patient est indispensable au diagnostic positif d'APECED.

2. Vrai ou faux ?

L'étude du gène AIRE doit être réalisée à visée diagnostique chez tous les patients suspects d'APECED.

3. Vrai ou faux ?

La fonction exacte de la protéine AIRE est inconnue.

4. Vrai ou faux ?

Le dépistage précoce des composantes potentiellement léthales du syndrome APECED doit s'aider de la mesure des auto-anticorps spécifiques d'organes.

5. Vrai ou faux ?

Chez les patients hypoparathyroïdiens atteints d'APECED, le traitement vitamino-calcique a pour but d'obtenir la normalisation parfaite de la calcémie.

Résultats : 1. Faux. 2. Faux. 3. Faux. 4. Vrai. 5. Faux.