

# SYNDROME APECED OU POLYENDOCRINOPATHIES AUTO-IMMUNES DE TYPE I

par **Jean-Louis WEMEAU** (1), **Pascale SAUGIER-VEBER** (2),  
**Hervé LEFEBVRE** (3), **Yves REZNIK** (4), **Rachel DESAILLOUD** (5)  
et **Emmanuelle PROUST-LEMOINE** (1) (Lille)

*Le syndrome APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy) ou polyendocrinopathie auto-immune de type 1 est une affection rare, de transmission autosomique récessive, liée à des mutations du gène AIRE qui contrôle l'immuno-régulation, notamment au niveau du thymus. Il est à évoquer en présence de candidoses récidivantes, auxquelles s'associent typiquement une hypoparathyroïdie, une insuffisance surrénalienne. Mais les sujets sont exposés à une grande variété d'autres atteintes endocriniennes, viscérales, notamment hépatiques, digestives, bronchiolaires, cutanées... Ainsi des formes atypiques sont parfois méconnues. C'est une affection grave qui justifie les efforts actuels pour sa meilleure reconnaissance et une définition plus précise de son évolutivité sur les bases d'une enquête nationale multicentrique. Certains sujets justifient en effet l'introduction de médications générales à visée immuno-modulatrice.*

**Mots-clé :** polyendocrinopathies autoimmunes, rupture de tolérance, candidose, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale, AIRE

## INTRODUCTION

À l'inverse de leurs homologues de type II, les polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 (PEA 1) sont considérées comme des affections très rares, de recrutement pédiatrique. De transmission autosomique récessive, elles sont liées à des mutations du gène AIRE qui assure au niveau thymique l'expression ectopique d'antigènes auto-réactifs, permettant la sélection négative des lymphocytes T auto-réactifs. Sur les bases d'une enquête inter-régionale, notre souhait est de préciser les circonstances permettant de reconnaître, évaluer, surveiller ce modèle de rupture de tolérance centrale aux conséquences endocriniennes et multiviscérales potentiellement sévères.

## HISTORIQUE

La première description d'une tétanie hypocalcémique et d'une stomatite chronique candidosique chez une enfant de 4 ans date de 1929 (1). Cependant, c'est en 1956 que Whitaker a rapporté la survenue familiale dans le jeune âge d'une triade hypocorticisme surrénalien, hypoparathyroïdie et moniliase cutanéomuqueuse (2). En 1980, Neufeld a distingué différentes variétés de polyendocrinopathies auto-immunes dont le type 1 correspondant à la même entité. Prenant en compte une possible dystrophie ectodermique (affectant peau et phanères) et soulignant la particulière fréquence de la maladie

en Finlande, Ahonen a rapporté en 1990 dans le *New England Journal of Medicine* une série exemplaire de 68 cas de syndrome APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy) (4). Une assise génétique et diagnostique a été donnée à la maladie lorsqu'en 1994 a été localisé, sur le bras long du chromosome 21 (en 21q22.3), un locus contrôlant l'immuno-régulation (5), secondairement identifié comme le gène *AIRE* (6) : les mutations du gène *AIRE* (Autoimmune Regulator) sont majoritairement présentes en homozygotie ou en hétérozygotie composite chez les sujets atteints, confirmant la transmission autosomique récessive de la maladie.

## DÉFINITION

La polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (PEA1) ou syndrome Auto-immune Polyendocrine Syndrome type 1 (APS1), encore appelée syndrome APECED, est traditionnellement définie selon les critères de Neufeld (3) : la maladie est certaine lorsque sont présents chez le même individu deux des trois éléments de la triade de Whitaker (candidose cutanéomuqueuse, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale lente). Dans un contexte familial reconnu, la survenue chez un individu d'un seul des éléments de la triade suffit à la reconnaissance de l'affection. La dystrophie ectodermique elle-même est contingente. Les enquêtes ultérieures ont confirmé que c'est dans ces circonstances seulement que se justifie la recherche d'une mutation du gène *AIRE*.

Cette affection rare, génétique, autosomique récessive débute ordinairement dès l'enfance. Mais sa reconnaissance est possible à l'adolescence et l'âge adulte. Différents facteurs modulent la sévérité et l'évolutivité de l'affection.

La PEA1 est à distinguer des autres polyendocrinopathies auto-immunes de type 2 : fréquentes, progressivement constituées à l'âge adulte, polygéniques, et liées à l'haplo-type HLA du système majeur d'histocompatibilité. Elles ont été parfois, mais sans doute injustement, démembrées en type 2 (atteinte surrénale et thyroïdienne), type 3 (atteinte thyroïdienne et autre atteinte auto-immune excluant la surrénale), type 4 (pathologies auto-immunes différentes de celles précédemment spécifiées) (3, 7). Ces classifications n'ont en effet aucune justification génétique ou pronostique.

La PEA1 est aussi à distinguer du syndrome IPEX (Immune dysrégulation Polyendocrinopathy, Enteropathy, X linked syndrome). Plus exceptionnel encore, à transmission monogénique, il se caractérise par la survenue précoce d'un diabète de type 1, d'une entéropathie, d'un eczéma, d'une hypothyroïdie et d'autres manifestations auto-immunes. De transmission monogénique, il est lié à des mutations de gène *FOX P3*, codant la scurfine, indispensable au développement des cellules T régulatrices CD4+ CD25+. L'absence de ces cellules T régulatrices est à l'origine d'une activation inappropriée des lymphocytes T, provoquant des destructions auto-immunes multiples (8).

## PRÉVALENCE

Le syndrome APECED est une maladie rare. Du fait d'un effet fondateur, il est un peu moins exceptionnel en Finlande, où sa prévalence atteint 1/25 000 (4), ainsi que chez les juifs iraniens (1/9 000 - 9) et en Sardaigne (10). Sa prévalence a été estimée à 1/90 000 en Norvège, à 1/43 000 en Slovénie, 1/29 000 en Pologne, à 1/13 000 en Irlande (11). Sur les bases de l'enquête réalisée dans les milieux endocrinologiques pédiatriques et adultes dans la Région Nord-Ouest (9 millions d'habitants), on a pu en recenser 19 cas, ce qui représente une fréquence approximative de 1/500 000 (11).

### **PATHOGÉNIE**

Le gène *AIRE*, constitué de 14 exons et d'une longueur de 13 kb, est exprimé principalement au niveau du thymus (dans les cellules épithéliales de la médullaire et les cellules dendritiques), mais aussi dans les ganglions, la rate, les monocytes et les cellules dendritiques différenciées du sang circulant (5). On l'a identifié récemment dans les lymphocytes T CD4+ activés, et faiblement dans les lymphocytes B (12).

Le gène *AIRE* code pour la protéine *AIRE*, de 545 aminoacides (AA) dont 2 variants sont obtenus par épissage alternatif : *AIRE 2* et de 384 AA et *AIRE 3* de 254 AA. La protéine *AIRE* possède les caractéristiques structurales d'un facteur de transcription se liant à l'ADN (figure 1). Son rôle dans l'établissement de la tolérance du soi a été établi, puisque la protéine *AIRE* permet l'expression ectopique par les cellules médullaires épithéliales thymiques de protéines du soi tissu-spécifiques. Elle contribue ainsi à l'élimination de thymocytes auto-réactifs vis-à-vis de ces protéines tissu-spécifiques contre certains antigènes cibles. De ce fait, les altérations géniques conduisant à des altérations de fonction de la protéine *AIRE* favorisent l'apparition et la diffusion dans l'organisme de lymphocytes auto-réactifs contre les protéines tissulaires. L'activité centrale de *AIRE* se double d'un rôle dans la tolérance périphérique : la protéine *AIRE* des cellules dendritiques contrôle la prolifération des lymphocytes T (13).

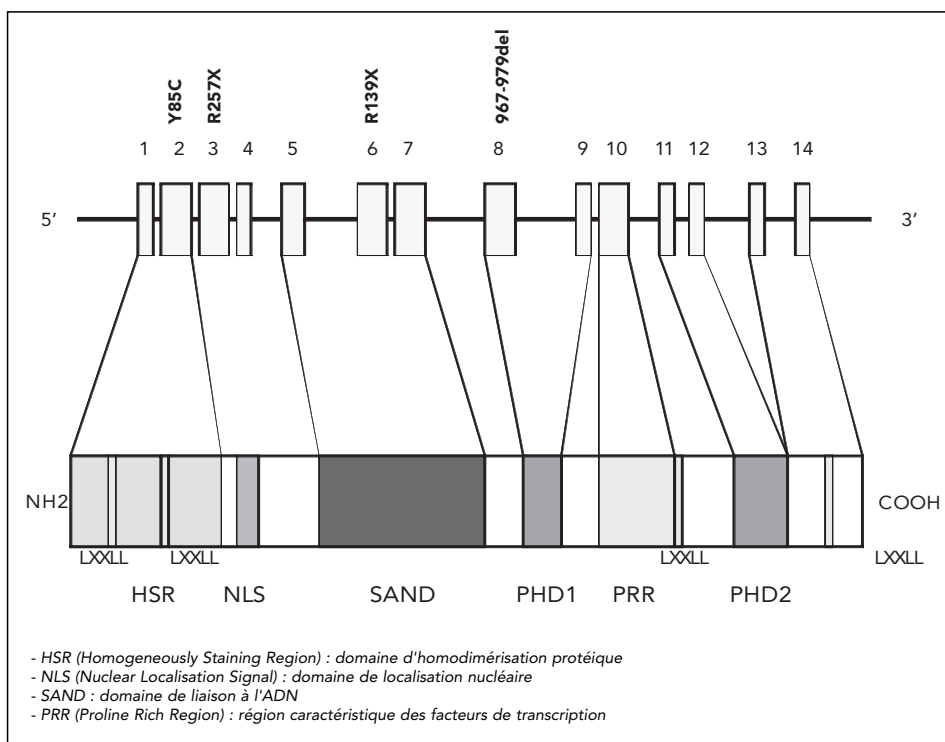


Figure 1. – Représentation schématique du gène *AIRE* et de ses 14 exons, codant pour la protéine *AIRE*, avec ses différents domaines fonctionnels. Les principales mutations sont annotées en gras. Elles ont été abrégées de la manière suivante : mutation R257X = c.769>T (p.Arg257Stop), mutation 1094-1106del = c.967-979del13 (p.Leu323SerfsX51), mutation Y85C = c.254A>G (p.Tyr85Cys) et mutation R139X = c.415C>T (p.Arg139Stop).

De fait dans les modèles d'inactivation du gène *AIRE*, les souris *Aire*  $-/-$  développent une auto-immunité spontanée contre certains antigènes-cibles, en raison de l'absence d'expression de ces protéines spécifiques de tissu par les cellules médullaires épithéliales thymiques. L'absence de sélection négative de ces thymocytes auto-réactifs est à l'origine de l'expansion clonale de lymphocytes T auto-réactifs dirigés contre ces protéines. Les souris *Aire*  $-/-$  développent ainsi des pathologies auto-immunes spécifiques d'organe, et les plus âgées peuvent présenter des lymphomes de la zone marginale de la rate. Quoique moins sévères, les désordres auto-immuns de ce modèle animal s'apparentent à ceux observés dans le syndrome APECED (14-16).

Les spécificités du syndrome APECED humain sont probablement liées à une altération qualitative des lymphocytes T régulateurs CD24<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> (exprimant le facteur de transcription périphérique Fox p3) : le défaut de maturation de ces cellules contribuerait à aggraver les atteintes auto-immunes spécifiques d'organes (17). De plus, notre équipe vient de suggérer l'existence d'une altération du répertoire B auto-réactif correspondant d'une part aux antigènes ubiquitaires, d'autre part aux antigènes spécifiques de tissu. De ce fait existerait également une altération du répertoire B auto-réactif thymo-indépendant, émanant peut-être d'organes lymphoïdes périphériques comme la zone marginale de la rate (18).

Quant à la sensibilité aux infections notamment aux candidoses, elle est longtemps demeurée inexpliquée. Cependant vient d'être établi que les anomalies du gène *AIRE* affectent aussi la maturation des monocytes et leurs fonctions de communication, altérant ainsi la réponse immune naturelle de type Th 1 vis-à-vis de *Candida albicans* (19).

## DESCRIPTION CLINIQUE

### HISTOIRE CLINIQUE

La maladie débute en général dans l'enfance (entre 3 et 8 ans ordinairement), se développe progressivement à l'adolescence et à l'âge adulte (jusqu'au-delà de la cinquième décennie). La candidose est souvent la manifestation la plus précoce. Elle devient particulièrement évocatrice lorsque apparaît une atteinte endocrinienne : hypoparathyroïdie, parfois maladie d'Addison.

La révélation de la maladie à l'âge adulte est possible mais plus rare. Elle résulte ordinairement de la reconnaissance d'une atteinte jusque là méconnue.

### **Manifestations majeures : la triade de WHITAKER**

#### *Candidose cutanéomuqueuse*

C'est la manifestation la plus fréquente (83 à 100 % des cas des séries étudiées) sauf chez les juifs iraniens (18 % des cas). Elle prédomine au niveau des muqueuses : muguet localisé ou plus diffus, glossite, perlèches péri-buccales, vulvo-vaginite, balanite... L'onychomycose est constatée dans deux tiers des cas, plus fréquente au niveau des doigts que des orteils, et affectant plus particulièrement le pouce.

L'atteinte cutanée, souvent localisée, est plus rare (10 % des cas).

Les candidoses digestives sont responsables de dysphagie, et contribuent à la diarrhée.

Ordinairement localisées, capricieuses et récidivantes en dépit des traitements anti-fongiques locaux et généraux, ces manifestations mycosiques sont pénibles, parfois sévères. Elles peuvent être responsables de décès lors de candidoses systémiques, ou lorsqu'elles se compliquent de carcinomes oraux ou oesophagiens à cellules squameuses (6 des 92 cas de la série finlandaise rapportée par Perheentupa J (20), 1 cas dans notre série (tableau 1).

Tableau 1. – **Caractéristiques dans la série inter-régionale nord-ouest : 19 patients.**

<b>MANIFESTATIONS CLINIQUES</b>	
<b>• Infections</b>	
- Candidose cutanéomuqueuse :	17 patients, 1 cas de carcinome épidermoïde buccal
- Autres infections sévères :	7 patients
<b>• Endocrinopathies</b>	
- 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
<b>• Autres maladies auto-immunes</b>	
- Alopecie :	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
<b>• Dysmorphie ectodermique</b>	
- Kérato-conjonctivite :	7 patients
- Hypoplasie émail dentaire :	7 patients

<b>AUTO-ANTICORPS</b>			
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-thyropéroxydase	4/19	1/1
	Anti-thyroglobuline	3/19	1/1
	Anti-GAD 65	5/14	1/1

<b>MUTATIONS DU GÈNE AIRE</b>	
Mutations	Fréquence allélique
c.967-979del13 (p.Leu323SerfsX51)	14/22
c.769 C>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

*L'hypoparathyroïdie*

C'est la plus fréquente et la plus précoce des atteintes endocriniennes : 80 à 100 % des cas dans la majorité des séries. Elle reste isolée chez une majorité des juifs iraniens, et dans 20 % de la série finlandaise. Elle prédomine dans le sexe féminin. Responsable de manifestations tétaniques et de troubles trophiques, elle nécessite un traitement vitamino-calcique et une adaptation soigneuse. Elle a été retrouvée de manière moins fréquente dans notre série (63% des cas).

*L'insuffisance surrénalienne*

Elle survient généralement après l'hypoparathyroïdie, et avant l'âge de 15 ans. Elle réalise un déficit complet de la corticosurrénale, mais peut se révéler par un hypo-aldo-stéronisme isolé précédant de quelques mois ou plusieurs années le déficit en cortisol (12 % des cas pour AHONEN).

**Autres atteintes endocriniennes***L'hypogonadisme*

Il prédomine dans le sexe féminin, responsable d'aménorrhée primaire ou secondaire, de ménopause précoce. Il s'agit presque constamment d'un déficit primitivement gonadique.

*L'hypophysite auto-immune*

Elle est rare (5 % des cas), souvent dissociée, surtout manifeste sous forme d'une insuffisance somatotrope contribuant au retard de croissance. L'insuffisance corticotrope, le diabète insipide ont été décrits.

*La thyroïdite auto-immune*

Elle est traditionnellement rare ou absente, mais observée jusqu'à 25 % des patients de Slovénie (21). Elle s'exprime sous forme d'une thyroïdite auto-immune asymptomatique, d'une hypothyroïdie par atrophie ou liée à la maladie de Hashimoto, exceptionnellement d'une maladie de Basedow.

*Le diabète sucré insulino-prive*

Il est rare (0 à 10 % des cas dans les séries rapportées).

**Atteintes viscérales auto-immunes non endocriniennes***Vitiligo*

Observé dans 8 à 25 % des cas, il est localisé ou plus diffus, s'accompagne parfois de plages dépigmentées des cheveux (poliose).

*Pelade*

Elle est fréquente (13-40 % des cas), responsable d'alopécie en plaques, transitoire ou récidivante, de pelade décalvante (affectant l'ensemble du cuir chevelu), enfin de pelade universelle (touchant toute la pilosité corporelle). Elle a été retrouvée de manière particulièrement fréquente dans notre série française (53% des cas).

*Dystrophie ectodermique*

Elle est plus rare, fréquemment et précocement observée dans la série finlandaise, absente chez les juifs irakiens : kérato-conjonctivite que favorisent les surinfections, iridocyclite, cataracte de type endocrinien, hypoplasie de l'émail dentaire, dystrophie

unguéale, calcifications des membranes tympaniques. Son existence même en tant qu'entité est maintenant discutée puisque l'atteinte ophtalmologique pourrait en fait correspondre à une pathologie auto-immune, et la dystrophie unguéale serait une conséquence de la candidose.

#### *Gastrite atrophique*

Elle est présente dans 1 à 25 % des cas. Elle est précocement dépistée par l'hypergastrinémie liée à l'achlorhydrie gastrique. Elle conduit à la maladie de Biermer par malabsorption de la vitamine B12.

#### *Malabsorption intestinale*

Constatée dans 10 à 25 % des cas, elle se constitue dans l'enfance ou à l'âge adulte. Ses mécanismes sont complexes : candidose digestive, maladie coeliaque par atrophie villositaire, lymphangiectasies intestinales, insuffisance pancréatique externe, destruction des cellules entérochromaffines depuis le fundus gastrique jusqu'au grêle proximal parfois responsable d'un déficit en cholécystokinine qui contribue physiologiquement à la contraction vésiculaire et à la sécrétion pancréatique. L'hypocalcémie constitue aussi un facteur de malabsorption (22).

#### *Hépatite auto-immune*

Sa fréquence (5 à 36 % des cas), sa survenue (depuis la petite enfance jusqu'à l'âge adulte), sa gravité (depuis l'augmentation isolée transitoire des transaminases jusqu'à l'hépatite cytolytique et rétentionnelle sévère justifiant la transplantation et à l'hépatite fulminante conduisant au décès) sont extrêmement variables. C'est un élément important du pronostic de la maladie.

#### **Autres manifestations**

*L'atrophie splénique* est à suspecter en présence de corps d'Howell-Jolly, d'une anisocytose, d'une poikilocytose, d'une hyperplaquettose. Elle est prouvée par l'échographie et la tomodynamométrie abdominale, ou par l'hypofixation splénique en scintigraphie. Sa détection (9 à 36 % des patients atteints) est indispensable car elle constitue un marqueur de risque accru aux infections, notamment pneumococciques (24, 25).

*Une néphrite tubulo-interstitielle* responsable d'insuffisance rénale parfois justiciable de la transplantation, a été décrite (20)

*L'hypertension artérielle avec hypokaliémie* peut procéder d'une altération de la 11- $\beta$ -hydroxy-stéroïde déshydrogénase responsable d'un excès apparent de minéralocorticoïdes de pathogénie imparfaitement élucidée. Ces sujets révèlent une sensibilité accrue à la réglisse (20).

*L'atteinte bronchique* dont l'importance a été récemment soulignée en France (26) s'exprime sous forme d'une toux irritative, et de bronchiolites oblitérantes (20, 27).

*D'autres atteintes cutanées* ont été rapportées sous forme de sclérodermie (28), de lichen plan (29), de vascularite cutanée (4, 28, 30).

*Une atteinte ostéo-articulaire* est possible : polyarthrite rhumatoïde (20), dysplasie métabolique réversible liée à une atteinte cartilagineuse auto-immune (31).

*Des désordres hématologiques* s'expriment sous forme d'anémie hémolytique auto-immune (28), de leucémies à larges lymphocytes à grains, variété particulière de leucémie lymphoïdes à cellules T s'observant en association aux maladies auto-immunes (32-34).

120 J.-L. WEMEAU, Pascale SAUGIER-VEBER, H. LEFEBVRE, Y. REZNIK, Rachel DESAILLOUD, Emmanuelle PROUST-LEMOINE

*Autres atteintes* : myocardite lymphocytaire, hypertension artérielle pulmonaire primitive, atrophie musculaire progressive. L'atteinte neuro-ophtalmologique réalisant dans sa forme complète le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada : vitiligo, alopecie, méningite lymphocytaire, dysacousie, iridocyclite et décollement rétinien exsudatif, auxquels contribue une atteinte auto-immune antimélanocytaire atteignant la peau et le tissu uvéal (35).

## ÉVALUATION IMMUNOLOGIQUE

Certains anticorps sont identiques à ceux des autres maladies auto-immunes, d'autres sont spécifiques. L'identification des cibles antigéniques a beaucoup contribué à leur caractérisation.

### AUTO-IMMUNITÉ ANTI-PARATHYROÏDIENNE

Les techniques d'immunofluorescence ne permettaient guère la détection de l'immunité anti-parathyroïdienne au cours de l'APECED (28). La partie extra-cellulaire du récepteur du calcium (calcium sensing receptor CaSR) a été identifiée comme une cible antigénique des hypoparathyroïdies auto-immunes. Dans l'étude initiale de Li et coll. (36), les anticorps anti-CaSR ont été constatés dans 56 % des atteintes auto-immunes des parathyroïdes : 8/8 hors APECED, mais seulement 5/17 dans l'APECED. Dans l'étude française lyonnaise, ils étaient présents dans 7 cas sur 31 dont 1 APECED sur 8 (37). Ils étaient constamment absents dans les atteintes parathyroïdiennes de l'APECED de la série finlandaise (20).

Très récemment viennent d'être identifiés des anticorps réactifs contre les molécules NALP5 (NACHT leucine-rich-repeat protein 5). La méthode en phase liquide est fondée sur l'expression de NALP5 par le tissu parathyroïdien. Comme NALP1 (exprimé dans le vitiligo) ou NALP3 (contribuant aux cristaux d'urates des goutteux), NALP5 constitue l'une des molécules de l'« inflammatosome » activant le système immunitaire inné et impliqué dans les désordres inflammatoires ou auto-immuns. Les anticorps anti-NALP5 sont observés chez 49 % des patients atteints d'hypoparathyroïdie au cours de la PEA1 mais ne sont pas présents dans les autres types d'hypoparathyroïdie. La raison de leur absence dans la moitié des cas et leur valeur prédictive de survenue de l'hypoparathyroïdie ne sont pas encore précisées (38).

### AUTO-IMMUNITÉ ANTI-SURRÉNALE

En immunofluorescence les anticorps anti-corticosurrénale étaient classiquement présents au moment de la maladie chez plus de 90 % des cas, pouvant disparaître avec le temps. De même, en l'absence d'insuffisance surrénale, leur présence apparaissait prédictive de la maladie dans plus de 90 % des cas (28, 39).

Les antigènes-cibles de cette auto-réactivité ont été caractérisés sous forme d'anticorps anti-21-hydroxylase, parfois d'anticorps anti-enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol ou d'anticorps anti-17-hydroxylase présents respectivement chez 76, 61 et 52 % des patients (40, 41).

### AUTO-IMMUNITÉ ANTI-HYPOPHYSE

Les techniques d'immuno-fluorescence de détection de l'auto-immunité contre l'hypophyse se sont avérées peu sensibles et peu spécifiques. Récemment a été caractérisée une autoréactivité vis-à-vis de la protéine TDRD6 (Tudor domain containing protein 6), exprimée dans l'hypophyse et de fonction inconnue. Elle serait présente chez 49 %



des patients atteints d'APECED et absente chez les témoins. Mais elle n'est curieusement pas corrélée avec l'atteinte hypophysaire (42). Très récemment, l'ECE-2 (Endothelin-converting enzyme-2), correspondant à une zinc métallo-protéinase, a été également identifiée comme cible privilégiée dans l'atteinte hypophysaire.

#### AUTO-IMMUNITÉ CONTRE LE PANCRÉAS ENDOCRINE, LA THYROÏDE, LA GONADE

Les anticorps anti-GAD 65 ont une grande sensibilité mais une faible spécificité dans la survenue du diabète sucré dans la PEA 1. La spécificité des anticorps anti-insuline (IAA) et antityrosine-phosphatase (IA2) est meilleure (43, 44).

L'atteinte thyroïdienne est rare et la présence d'anticorps anti-TPO et/ou anti-Tg (27 à 28 % des cas) est peu spécifique (28, 41).

Traditionnellement les AC anti-cellules stéroïdiennes, détectés en immunofluorescence indirecte, sont considérés comme les marqueurs de l'hypogonadisme périphérique : les antigènes-cibles de cette auto-réactivité sont principalement l'enzyme anti-chaîne de clivage de la chaîne latérale du cholestérol (marqueur majeur de l'ovarite) et de manière plus anecdotique la 17 hydroxylase (45).

#### AUTO-IMMUNITÉ CONTRE LE TRACTUS DIGESTIF

On peut observer des anticorps dirigés contre les cellules pariétales gastriques et le facteur intrinsèque, contre la gliadine du gluten, la transglutaminase, l'endomysium chez les patients atteints ou à risque de maladie de Biermer, de maladie cœliaque (28). Cependant certains anticorps dirigés contre les cellules entéro-chromaffines des différents étages du tractus digestif apparaissent plus spécifiques de la PEA de type 1 : anticorps anti-tryptophane hydroxylase présents chez 45 à 50 % des patients atteints (45, 46), anticorps anti-histidine décarboxylase chez 37 % des patients (47), anticorps anti-GAD65 car la GAD65 s'exprime dans les plexus nerveux intestinaux (45). Tous ces anticorps sont prédictifs du risque de malabsorption intestinale.

#### AUTO-IMMUNITÉ CONTRE LE FOIE

Les anticorps anti-mitochondrie et anti-muscle lisse, marqueurs dans la population générale respectivement de la cirrhose biliaire primitive et de l'hépatite auto-immune de type 1 n'ont pas de prévalence particulière dans l'APECED (11, 28). Les anticorps anti-LKM1 (Liver Kidney Microsomes1) ont pour cible principale le cytochrome P450 et sont présents chez 50 à 75 % des patients souffrant d'hépatite auto-immune au cours de la PEA 1 (28, 41, 48).

#### AUTO-IMMUNITÉ CONTRE LA PEAU ET LES PHANÈRES

Des anticorps anti-mélanocytes de type IgG fixant le complément avaient été caractérisés chez 100 % des patients atteints de PEA 1 avec vitiligo, mais aussi chez 25 % des sujets sans vitiligo (28). Plus récemment ont été mis en évidence des anticorps dirigés contre les facteurs de transcription SOX 9 et SOX 10 chez 15 à 22 % des patients atteints d'APECED. Des anticorps anti-SOX 10 sont présents chez 63 % des patients atteints de vitiligo au cours de l'APECED. SOX 10 apparaît impliqué dans la différenciation de la crête neurale et s'exprime au niveau des mélanoblastes de la souris (49).

Des anticorps anti-follicules pileux, anti-noyaux des mélanocytes du follicule pileux, anti-tyrosine hydroxylase ont été aussi caractérisés chez des patients atteints d'APECED avec alopécie (50, 51).

122 J.-L. WEMEAU, Pascale SAUGIER-VEBER, H. LEFEBVRE, Y. REZNIK, Rachel DESAILLOUD, Emmanuelle PROUST-LEMOINE

### ANTI-IMMUNITÉ ANTI-BRONCHIOLAIRE

La présence d'anticorps dirigés contre l'épithélium respiratoire des bronchioles a été caractérisée avec une particulière fréquence chez les patients atteints de PEA 1 et souffrant de toux irritative chronique (26). La cible de cette auto-réactivité pourrait être la KCNRG (potassium channel regulator).

### ANTICORPS ANTI-INTERFÉRON

Une autoréactivité non spécifique, anticorps antinucléaires à des taux faibles mais surtout anti-interféron (IFN), a été constatée au cours de la PEA 1. Des anticorps de type IgG anti-IFN $\alpha$  et IFN $\omega$  ont été constatés chez près de 100 % des patients atteints de PEA 1, ce qui leur confère une excellente sensibilité diagnostique. Seuls les patients porteurs de thymomes révèlent aussi la présence d'anticorps anti-interféron, mais à des titres plus faibles. Au cours de la PEA 1 les anticorps anti-interféron sont particulièrement élevés dans les formes sévères à début dans le jeune âge. Leur rôle dans la survenue des candidoses n'est pas exclu. (52, 53),

### ÉVALUATION GÉNÉTIQUE

Des anomalies du gène *AIRE* soit homozygotes soit hétérozygotes composites sont présentes chez les patients atteints de PEA 1. Il peut s'agir de délétions, d'insertions, de mutations ponctuelles faux-sens ou non-sens.

En Finlande, du fait d'un effet fondateur s'observe principalement la mutation C.T69C>T (p.Arg 257 Stop) présente chez 85 % des sujets atteints (6), mais s'observe aussi dans le reste de l'Europe. Dans les populations britanniques, norvégiennes et d'Amérique du Nord, la mutation C.967.979 del 13 (p.Leu 323 Surf X51) est la plus répandue. C'est celle qui est la plus courante dans l'inter-région nord-ouest en France (tableau 1). D'autres mutations sont plus spécifiques de la Sardaigne ou de la population des juifs iraniens.

En France, la recherche de mutation du gène *AIRE* s'effectue dans l'équipe du Docteur Saugier-veber, laboratoire de Génétique du CHU de Rouen (Professeur T. Frébourg). Avec P. Saugier-veber ont été bien précisés les critères qui justifient la détection d'une anomalie du gène *AIRE* (54) (tableau 2).

### PRONOSTIC

La maladie est précocement évolutive, ordinairement depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte. Les facteurs qui contribuent à sa sévérité sont imparfaitement cernés. Le risque d'atteinte multi-viscérale apparaît d'autant plus évident que l'affection débute précocement. À l'inverse, les formes à révélation tardive sont moins sévères. Le sexe masculin protège relativement de l'atteinte parathyroïdienne, les femmes sont le plus souvent atteintes par l'atteinte gonadique et l'alopécie (11). La candidose est plus fréquente dans le cas de mutation C.769 > T (p.Arg257 Stop), présente en Finlande (55). Enfin, certains génotypes HLA modulent l'expression de la maladie et prédisposent à la maladie d'Addison notamment (55).

L'espérance de vie des patients atteints de PEA 1 est réduite, même si elle tend à s'améliorer. Parmi les 23 patients décrits avant 1970, 16 étaient décédés avant 30 ans. En revanche, dans les travaux publiés après 1990, 10 à 26% des patients étaient décédés (20, 28). Les infections sévères (septicémie à candida ou bactériennes, tuberculose, infections intestinales), les carcinomes, buccaux ou oesophagiens, des hépatites, les complications liées à l'hypoparathyroïdie, à l'insuffisance surrénale, au diabète constituent les causes spécifiques du décès. L'insertion sociale des sujets atteints est délicate.

Tableau 2. – **Critères proposés pour le diagnostic génotypique de PEA 1.**

Laboratoire de Génétique moléculaire (Pr T. Frébourg, Dr P. Saugier-Veber) CHU de Rouen-Faculté de Médecine 22 boulevard Gambetta 76183 Rouen Cedex	
<b>Critères majeurs</b>	
- hypoparathyroïdie acquise	<input type="checkbox"/>
- insuffisance surrénalienne périphérique	<input type="checkbox"/>
- candidose cutanéomuqueuse chronique récidivante	<input type="checkbox"/>
<b>Critères mineurs</b>	
- hypogonadisme périphérique	<input type="checkbox"/>
- gastrite atrophique ou anémie de Biermer	<input type="checkbox"/>
- malabsorption	<input type="checkbox"/>
- hépatique auto-immune	<input type="checkbox"/>
- vitiligo	<input type="checkbox"/>
- alopecie en plaques, décalvante ou universelle	<input type="checkbox"/>
- kérato-conjonctivite chronique (confirmée par un ophtalmologue)	<input type="checkbox"/>
- hypoplasie de l'émail dentaire	<input type="checkbox"/>
<b>Membres de la fratrie</b>	
- diagnostic moléculaire de syndrome APECED confirmé	<input type="checkbox"/>
- forte suspicion clinique (répondant aux critères ci-dessus)	<input type="checkbox"/>
- consanguinité	<input type="checkbox"/>
<p><b>Situation n° 1 : patient présentant au moins 2 critères majeurs.</b>  <b>Situation n° 2 : patient présentant 1 critère majeur associé à au moins 2 critères mineurs.</b>  <b>Situation n° 3 : patient appartenant à la fratrie d'un sujet atteint d'APECED (diagnostic clinique répondant aux critères ci-dessus ou diagnostic moléculaire), présentant 1 critère majeur ou 2 critères mineurs.</b></p>	

Fiche établie en collaboration avec le Service d'Endocrinologie du CHU de Lille (Pr JL Wémeau - Dr E Proust)

## TRAITEMENTS

### TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Un certain nombre de mesures luttent contre les conséquences de la maladie.

C'est le cas de la substitution des déficits hormonaux : compensation de l'hypoparathyroïdie par les métabolites actifs de la vitamine D (calcifédiol, Dédroyl®, alfacalcidol, Un-Alfa®, calcitriol, Rocaltrol®) et l'apport calcique, apport d'hydrocortisone, de 9-alpha-fluorohydrocortisone et éventuellement de DHA en cas de maladie d'Addison, correction des hypogonadismes... Les malabsorptions intestinales peuvent justifier une supplémentation en fer, en magnésium, en vitamine D, en triglycérides à chaîne moyenne, en fonction de leur étiologie (11).

Les infections bactériennes sont à traiter localement et par antibiothérapie. Les infections candidosiques requièrent les anti-fongiques habituels ; amphotéricine B (Fungi-zone®) et en cas de résistance kétoconazole (Nizoral®), flucomazole (Triflucan®), étocozazole (Sporanox®) ou terbinafine (Lamisil®, Funster®), par voie buccale ou systémique, parfois en cures séquentielles. L'éradication des infections candidosiques oropharyngées est essentielle à la prévention des cancers loco-régionaux.

La vaccination anti-pneumococcique est recommandée en cas d'atrophie splénique documentée par une recherche systématique, notamment par l'échographie, ou encore en cas d'infections bactériennes récidivantes.

## TRAITEMENTS À VISÉE IMMUNO-SUPPRESSIVE

La gravité de la maladie, responsable de manifestations progressivement invalidantes ou engageant le pronostic vital, justifie la réflexion actuelle sur l'opportunité de médications immuno-suppressives ou immuno-modulatrices. La contrepartie de ces thérapeutiques est la majoration du risque infectieux.

Les glucocorticoïdes possèdent une action anti-inflammatoire, assurent un blocage de l'interleukine 2 et d'autres cytokines comme l'interféron  $\gamma$ . La ciclosporine A (Neoral<sup>®</sup>, Sandimum<sup>®</sup>) et la tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>, Protopic<sup>®</sup>) sont des anti-calcineurine ayant une action sélective et réversible sur l'activation du lymphocyte T.

Lazathioprine (Imurel<sup>®</sup>), le méthotrexate (Méthotrexate<sup>®</sup>), le mycophenolate mofetil (Cellcept<sup>®</sup>) sont des anti-mitotiques, notamment actifs sur les lymphocytes T en division.

Leur mise en œuvre dans la PEA 1 a fait l'objet de rapports ponctuels. L'efficacité en cas d'atteinte hépatique, rénale ou la malabsorption est évidente (56-58). L'effet préventif sur l'apparition des nouvelles manifestations est possible, mais incertain (56, 59, 60).

Globalement aucune étude prospective n'a dégagé les indications, le bien-fondé, le choix de l'une ou l'autre des ces médications. C'est pourquoi est entreprise en France une enquête prospective de ces situations, afin de définir les caractéristiques phénotypiques et génotypiques de la maladie, préciser les sujets à risque d'atteinte polyviscérale sévère susceptible de justifier des évaluations thérapeutiques prospectives. Ce projet national, coordonné avec le réseau d'endocrinologie pédiatrique et d'adultes, est soutenu par un PHRC 2008 (tableau 3).

Tableau 3. – **Critères d'inclusions dans le PHRC national 2008**

<b>Patients présentant au moins 2 critères majeurs sur les 3 suivants :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hypoparathyroïdie d'origine auto-immune</li> <li>- insuffisance surrénalienne d'origine auto-immune</li> <li>- candidose cutanéomuqueuse chronique</li> </ul>
<b>Patients présentant 1 seul des 3 critères majeurs précédemment cités, associé à au moins 2 des critères mineurs suivants :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hypogonadisme hypergonadotrope d'origine auto-immune</li> <li>- gastrite atrophique, malabsorption</li> <li>- hépatite auto-immune</li> <li>- vitiligo</li> <li>- alopécie</li> <li>- kérato-conjonctivite chronique</li> <li>- hypoplasie de l'émail dentaire</li> </ul>
<b>Patients dont le diagnostic moléculaire a été établi préalablement.</b>	
<b>Les patients seront inclus quel que soit leur âge, sexe, poids, taille.</b>	
<b>Les enfants mineurs et les femmes enceintes pourront également être inclus.</b>	
Contacts : Dr Proust-Lemoine E : e-proust-lemoine@chru-lille.fr - Pr Wémeau JL : jl-wemeau@chru-lille.fr	

Investigateur principal : E. Proust-Lemoine.

Co-investigateurs : J.C. Carel, P. Saugier-veber, H. Lefebvre, L. Prin, H. Lefranc, C. Boitard, J.L. Wémeau.  
En coordination avec le réseau d'endocrinologie pédiatrique et d'adultes

## CONCLUSION

Affection rare, la PEA 1 a beaucoup contribué à la reconnaissance du rôle central du thymus dans l'immuno-régulation et à l'intervention de la protéine AIRE, à la définition des sites antigéniques potentiels des tissus périphériques, enfin à la caractérisa-

Mises au point cliniques d'Endocrinologie

tion de nouveaux anticorps. La gravité de la maladie justifie sa meilleure reconnaissance, la meilleure définition de ses caractéristiques phénotypiques, génotypiques et de son évolutivité dans le cadre d'évaluations nationales multicentriques.

### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Professeur Lionel Prin, les Docteurs Didier Lefranc, Sylvain Debucquoi, Nicole Fabien, Isabelle Fajardy, pour leur participation aux travaux de recherche fondamentale sur cette thématique ; les Professeurs Jean-Marc Kuhn, Daniel Lalau, les Docteurs Catherine Cardot-Bauters, Marie-Christine Vantyghem, Pierrette Périmenis, Sophie Marcelli, Jacques Weill, Armelle Fayard, Marie Lepage, Bernard Pigeon, Odile Verier-Mine et Amélie Ryndak pour leur aide dans le recrutement et l'évaluation des patients.

**(1) Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques**  
Clinique Marc Linquette - CHRU  
59037 Lille Cedex

**(2) Laboratoire de Génétique Moléculaire**  
CHU Ch Nicolle  
76031 Rouen Cedex

**(3) Service d'endocrinologie**  
CHU de Rouen - Hôpital de Bois Guillaume  
76031 Rouen Cedex

**(4) Service d'Endocrinologie et des Maladies Métaboliques**  
CHU - Hôpital Côte de Nacre  
14033 Caen Cedex

**(5) Service d'Endocrinologie**  
Centre Hospitalier - Hôpital Sud  
80054 Amiens Cedex 1

*Adresse pour la correspondance* : Professeur Jean-Louis Wémeau, adresse (1) ci-dessus.

### APECED SYNDROME OR TYPE 1 AUTOIMMUNE POLYENDOCRINOPATHY

by **Jean-Louis WEMEAU, Pascale SAUGIER-VEBER,**  
**Hervé LEFEBVRE, Yves REZNIK, Rachel DESAILLOUD**  
and **Emmanuelle PROUST-LEMOINE** (Lille, France)

Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques - Hôpitaux Universitaires  
1, place de L'Hôpital - 67091 Strasbourg Cedex

### ABSTRACT

APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy) syndrome or APS1 (Auto-immune Polyendocrine Syndrome type 1) is a rare genetic disease. It is characterized by an autosomic recessive inheritance pattern, and is due to AIRE (Auto-immune Regulator) gene mutations. AIRE protein is mainly expressed in the thymus, where it plays a critical role in central immune tolerance establishment. Addison disease, hypoparathyroidism and chronic candidiasis are the most frequent components of the disease. But other components could be found, such as other endocrine or visceral auto-immune diseases (hepatitis, malabsorption, vitiligo, alopecia...). Some atypical forms could be misdiagnosed. In this potentially severe disease, it is justified to promote an early diagnosis, and to better define its prognosis thanks to a multicentric national study. Some patients could be a relevant of immunosuppressive therapies.

**Key words** : auto-immune polyendocrine syndrome, tolerance breakdown, candidiasis, Addison disease, hypoparathyroidism, AIRE

Paris, 21-22 novembre 2008

## BIBLIOGRAPHIE

- 1. Thorpe E.S. Jr, H.E. Handley** : Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged four and one-half years. *Am J Dis Child* 1929, **38** : 328-338. – **2. Whitaker J., B.H. Landing, V.M. Esselborn et al.** : The syndrome of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypoparathyroidism and superficial moniliasis. *J Endocrinol* 1956, **16** : 1374-1387. – **3. Neufeld M., N. Maclaren, R. Blizzard R.** : Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980, **9** : 154-162. – **4. Ahonen P., S. Myllärniemi, I. Sipilä 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. – **5. Aaltonen J., P. Björnses, L. Sandkuilj et al.** : An autosomal locus causing autoimmune disease : autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat Genet* 1994, **8** : 83-87. – **6. Consortium, T-F-G.A.** : An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type-zinc finger domains. The Finnish-German APECED Consortium. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *Nat Genet* 1997, **17** : 399-403. – **7. Betterle C., R. Zanchetta** : Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed* 2003, **74** : 9-33. – **8. Bennett C.L., J. Christie, F. Ramsdell et al.** : The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001, **27** : 20-21. – **9. Zlotogora J., M.S. Shapiro** : Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews. *J Med Genet* 1992, **29** : 824-826. – **10. Rosatelli M.C., A. Meloni, M. Devoto et al.** : A common mutation in Sardinian autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients. *Hum Genet* 1998, **103** : 428-434. – **11. Proust-Lemoine E., J.L. Wémeau** : Syndrome APECED or polyendocrinopathie auto-immune de Type 1. *Presse Med* 2008, **37** : 1158-1171. – **12. Nagafuchi S., H. Katsuta, R. Koyanagi-Katsuta et al.** : Autoimmune regulator (AIRE) gene is expressed in human activated CD4+ T-cells and regulated by mitogen-activated protein kinase pathway. *Microbiol Immunol* 2006, **50** : 979-987. – **13. Su M.A., M.S. Anderson** : Aire : an update. *Curr Opin Immunol* 2004, **16** : 746-752. – **14. Anderson M.S., E.S. Venanzi, L. Klein et al.** : Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science* 2002, **298** : 1395-1401. – **15. Ramsey C., A. Bukrinsky, L. Peltonen** : Systematic mutagenesis of the functional domains of AIRE reveals their role in intracellular targeting. *Hum Mol Genet* 2002, **11** : 3299-3308. – **16. Jiang W., M.S. Anderson, R. Bronson et al.** : Modifier loci condition autoimmunity provoked by Aire deficiency. *J Exp Med* 2005, **202** : 805-815. – **17. Kekäläinen E., H. Tuovinen, J. Joensuu et al.** : A defect of regulatory T cells in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Immunol* 2007, **178** : 1208-1215. – **18. Proust-Lemoine E., D. Lefranc, C. Cardot-Bauters et al.** : Analyse des altérations du répertoire B auto-réactif chez les patients atteints de polyendocrinopathie auto-immune de type 1. *Ann Endocrinol* 2006, **67** : 503. – **19. Brännström J., S. Hässler, L. Peltonen 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. – **20. Perheentupa J.** : Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 2843-2850. – **21. Podkrajsek K.T., N. Bratanic, C. Krzysnik et al.** : Autoimmune regulator-1 messenger ribonucleic acid analysis in a novel intronic mutation and two additional novel AIRE gene mutations in a cohort of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 4930-4935. – **22. Högenauer C., R.L. Meyer, G. J. Netto, D. Bell, K.H. Little, L. Ferries, C.A. Santa Ana, J.L. Porter, J.S. Fordtran** : Malabsorption due to cholecystokinin deficiency in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type I. *N Engl J Med* 2001, **344** : 270-274. – **23. Friedman T.C., P.M. Thomas, T.A. Fleisher et al.** : Frequent occurrence of asplenism and cholelithiasis in patients with autoimmune polyglandular disease type I. *Am J Med* 1991, **91** : 625-630. – **24. Perheentupa J.** : APS-I/APECED : the clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002, **31** (2) : 295-320. – **25. Lefebvre H.** : La polyendocrinopathie auto-immune de type 1 ou syndrome APECED : un modèle génétique d'auto-immunité. *Métab Horm Nutr* 2002, **6** : 193-201. – **26. Dubois N., I. Tardivel, A. Magnan et al.** : Polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (APECED) : l'appareil respiratoire, une nouvelle cible de la réaction auto-immune. *Ann Endocrinol* 2007, **33** : 1519. – **27. Martínez López M.M., I. González Casado, R. Alvarez Doforno et al.** : AIRE gene mutation in polyglandular syndrome type 1. *Ann Pediatr (Barc.)* 2006, **64** : 583-587. – **28. Betterle C., N.A. Greggio, M. Volpato** : Clinical review 93 : Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83** : 1049-1055. – **29. Franzese A., G. Valerio, S. Di Maio et al.** : Growth hormone insufficiency in a girl with the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Endocrinol Invest* 1999, **22** : 66-69. – **30. Fuchtenbusch M., A. Vogel, P. Achenbach et al.** : Lupus-like panniculitis in a patient with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003, **111** : 288-293. – **31. Harris M., O. Kecha, C. Deal et al.** : Reversible metaphyseal dysplasia, a novel bone phenotype, in two unrelated children with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy : clinical and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88** : 4576-4585. – **32. Sokol L., T.P. Loughran Jr.** : Large granular lymphocyte leukemia. *Oncologist* 2006, **11** : 263-273. – **33. Shapiro M.S., R. Zamir, E. Weiss et al.** : The polyglandular deficiency syndrome : a new variant in Persian Jews. *J Endocrinol Invest* 1987, **10** : 1-7. – **34. Tsatsoulis A., S.M. Shalet** : Antisperm antibodies in the polyglandular autoimmune (PGA) syndrome type I : response to cyclical steroid therapy. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1991, **35** : 299-303. – **35. Jovic N.S., M. Nesovic, D.N. Vranjesevic et al.** : The Vogt-Koyanagi-Harada syndrome : association with autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Postgrad Med J* 1996, **72** : 495-497. – **36. Li Y., Y.H. Song, N. Rais et al.** : Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 1996, **97** : 910-914. – **37. Mayer A., C. Ploix, J. Orgiazzi et al.** : Calcium-

sensing receptor autoantibodies are relevant markers of acquired hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 4484-4488. – **38. Alimohammadi M., P. Björklund, A. Hallgren et al.** : Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med* 2008, **358** : 1018-1028. – **39. Ahonen P., A. Miettinen, J. Perheentupa et al.** : Adrenal and steroidal cell antibodies in patients with autoimmune polyglandular disease type 1 and risk of adrenocortical and ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, **64** : 494-500. – **40. Chen S., J. Sawicka, C. Betterlez et al.** : Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 1871-1876. – **41. Perniola R., A. Falorni, M.G. Clemente et al.** : Organ-specific and non-organ-specific autoantibodies in children and young adults with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). *Eur J Endocrinol* 2000, **143** : 497-503. – **42. Bensing S., S.O. Fetissov, J. Mulder et al.** : Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Proc Natl Acad Sci* 2007, **104** : 949-954. – **43. Gylling M., T. Tuomi, P. Björnses et al.** : ss-cell autoantibodies, human leukocyte antigen II alleles, and type 1 diabetes in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 4434-4440. – **44. Ronkainen M.S., T. Härkönen, J. Perheentupa et al.** : Characterization of the humoral immune response to glutamic acid decarboxylase in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) and/or type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2005, **153** : 901-906. – **45. Söderbergh A., A.G. Myhre, O. Ekwall et al.** : T.Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 557-562. – **46. Ekwall O., H. Hedstrand, J. Haavik et al.** : Pteridin-dependent hydroxylases as autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 2944-2950. – **47. Sköldberg F., G.M. Portela-Gomes, L. Grimelius et al.** : Histidine decarboxylase, a pyridoxal phosphate-dependent enzyme, is an autoantigen of gastric enterochromaffin-like cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88** : 1445-1452. – **48. Obermayer-Straub P., J. Perheentupa, S. Braun et al.** : Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001, **121** : 668-677. – **49. Hedstrand H., O. Ekwall, M.J. Olsson et al.** : The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Biol Chem* 2001, **276** : 35390-35395. – **50. Hedstrand H., O. Ekwall, J. Haavik et al.** : Identification of tyrosine hydroxylase as an autoantigen in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, **267** : 456-456. – **51. Hedstrand H., J. Perheentupa, O. Ekwall et al.** : Antibodies against hair follicles are associated with alopecia totalis in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Invest Dermatol* 1999, **113** : 1054-1058. – **52. Meager A., K. Visvalingam, P. Peterson et al.** : Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med* 2006, **3** : e289. – **53. Wolff A.S., M.M. Erichsen, A. Meager 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. – **54. Saugier-Verber P., N. Drouot, L.M. Wolf 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** : 347-351. – **55. Halonen M., P. Eskelin, A.G. Myhr 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. – **56. Ward L., J. Paquette, E. Seidman, C. Huot 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** : 844-852. – **57. Padeh S., R. Theodor, A. Jonas et al.** : Severe malabsorption in autoimmune polyendocrinopathy-candidosis-ectodermal dystrophy syndrome successfully treated with immunosuppression. *Arch Dis Child* 1997, **76** : 532-534. – **58. Lankisch T.O., C.P. Strassburg, D. Debray et al.** : Detection of autoimmune regulator gene mutations in children with type 2 autoimmune hepatitis and extrahepatic immune-mediated diseases. *J Pediatr* 2005, **146** : 839-842. – **59. Ulinski T., L. Perrin, M. Morris et al.** : Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome with renal failure : impact of posttransplant immunosuppression on disease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 192-195. – **60. Ryndak A.** : Syndrome APECED : influence des traitements immunosuppresseurs. SFE Lille 2008, *Ann Endocrinol*, à paraître.