Stratégie diagnostique devant une suspicion de polyendocrinopathie auto-immune

C. Garcia[a], L. Bordier[a], F. Banal[b], F. Dutasta[c], J.-V. Malfuson[d], O. Berets[c].

a. Service d'endocrinologie et métabolisme, HIA Bégin, 69 av. de Paris – 94160 Saint Mandé.
b. Service de rhumatologie, HIA Bégin, 69 av. de Paris – 94160 Saint Mandé.
c. Service de médecine interne, HIA Percy, 101 av. Henri Barbusse – 92140 Clamart.
d. Service d'hématologie, HIA Percy, 101 av. Henri Barbusse – 92140 Clamart.

Article reçu le 19 septembre 2011, accepté le 18 janvier 2012.

Résumé

Les polyendocrinopathies auto-immunes de type 2 correspondent à une association d'au moins deux affections endocriniennes liées à une perturbation de la tolérance du système immunitaire. Nous rapportons l'observation d'une patiente, âgée de 38 ans, chez qui est découverte une maladie d'Addison, deux mois après l'introduction de lévothyroxine dans le traitement d'une thyroïdite à anticorps anti-thyroperoxydase, cette association étant auparavant connue sous l'appellation de syndrome de Schmidt. Ce cas clinique illustre les difficultés diagnostiques des polyendocrinopathies auto-immunes et permet de rappeler les principales associations rencontrées dans les polyendocrinopathie auto-immune de type 2. Enfin les modalités pratiques du dépistage systématique des endocrinopathies associées, non consensuelles, sont discutées.

Mots-clés : Hypothyroïdie. Maladie d'Addison. Polyendocrinopathie auto-immune de type 2. Syndrome de Schmidt.

Abstract

AUTO-IMMUNE POLYENDOCRINOPATHY: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT.

Type 2 auto-immune polyendocrine diseases (AIP 2) are defined by the association of at least two endocrine diseases due an abnormality of tolerance within the immune system. We report the observation of a 38 years old lady presenting an Addison's disease, two months after including levothyroxin in the treatment of anti-thyroperoxydase antibodies thyroiditis. This association was previously named Schmidt syndrome. The clinical case illustrates the difficulties to diagnose an AIP 2. Furthermore the main endocrine and non-endocrine diseases associations will be recalled. Lastly we will discuss these endocrine diseases management screening as no recommendations have been published yet.

Keywords: Addison's disease. Hypothyroidism. Schmidt syndrome. Type 2 auto-immune polyendocrine disease.

Introduction

La découverte d'une endocrinopathie auto-immune doit systématiquement amener à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen clinique d'autres atteintes sous-jacentes. C'est ce qu'illustre l'observation d'une patiente, chez qui est découvert un syndrome de Schmidt, constitué par l'association d'une hypothyroïdie et d'une insuffisance surrénalienne périphérique auto-immunes.

C. GARCIA, médecin principal. L. BORDIER, médecin en chef. F. BANAL, médecin en chef. F. DUTASTA, médecin des armées. J.-V. MALFUSON, médecin en chef. O. BERETS, médecin chef des services.
Correspondance : C. GARCIA, service d'endocrinologie et métabolisme, HIA Bégin, 69 av. de Paris – 94160 Saint Mandé.
E-mail : garcia.cyril@free.fr

Observation

Une femme, âgée de 38 ans, est admise pour un amaigrissement progressif, chiffré à 6 kg en 1 an, une asthénie physique et psychique évoluant depuis plusieurs mois, d'aggravation récente. Elle se plaint fréquemment de crampes musculaires, d'une frilosité, et d'une alternance diarrhée et constipation. Dans ses antécédents est relevée une hypothyroïdie par thyroïdite à anticorps anti-thyroperoxydase (ATPO), de découverte récente et substituée deux mois avant son admission par lévothyroxine à la dose de 50 µg par jour. Son poids est de 49 kg et sa pression artérielle est basse, mesurée à 84/51 mmHg. Il est noté une mélanodermie franche qui prédomine sur les zones exposées mais intéresse l'ensemble du tégument. On ne note pas de vitiligo. Sur le

plan biologique sont notées une hyponatrémie vraie à 123 mmol/L (hypoosmolalité plasmatique calculée à 269 mosm/L), une kaliémie à 4,8 mmol/L. La glycémie est normale à 5,53 mmol/L.

Le contexte clinique et biologique fait rapidement évoquer une insuffisance surrénalienne, la mélanodermie attestant de son origine périphérique. La cortisolémie à 8 heures est basse à 164 nmol/L, bien que les normes du laboratoire soient de 123 à 626. Le test au Synacthène® immédiat vient confirmer le diagnostic, avec absence d'élévation du cortisol sérique, qui reste à 143 nmol/L à T0 et T60 min après injection de 250 µg de tétracosactide. L'origine primitivement surrénalienne est confirmée par le dosage de l'ACTH, dont la valeur est supérieure à 1 250 pg/ml (N : 10-46).

La TSH ultrasensible est dosée à 5,84 mUI/l (N : 0,465-4,680), attestant d'une substitution encore insuffisante en lévothyroxine, avec T4L normale à 17,7 pmol/L (N : 10-28,2), de même que la T3L à 5,49 pmol/L(N : 4,26-8,1).

L'insuffisance surrénalienne est d'origine auto-immune comme en atteste la positivité des anticorps anti 21-hydroxylase, de même que l'hypothyroïdie, avec positivité des ATPO. L'association d'une hypothyroïdie et d'une insuffisance surrénalienne auto-immunes permet de poser le diagnostic de syndrome de Schmidt, rattaché aux Polyendocrinopathies auto-immunes de type 2 (PAI 2).

Discussion

Schmidt décrit pour la première fois en 1926 le cas de deux patients présentant chacun deux endocrinopathies : une hypothyroïdie et une insuffisance surrénalienne périphérique ou maladie d'Addison (1). Le terme de syndrome de Schmidt a donc été ensuite attribué à cette association. L'examen histologique des tissus thyroïdien et surrénalien mettait déjà en évidence une infiltration lymphocytaire dont l'origine était longtemps restée sujette à conjectures. Il était évoqué notamment la possibilité d'une atteinte initialement surrénalienne, pouvant secondairement s'accompagner d'une prolifération lymphoïde, expliquant ainsi l'infiltrat au sein des deux types de glandes, mais on comprenait mal comment dans ces conditions une hypothyroïdie pouvait secondairement s'accompagner d'une insuffisance surrénalienne (2). Les hypothèses bactériennes, virales, ont été évoquées. Brenner émettait l'hypothèse qu'un matériel toxique pouvait être à l'origine de la destruction des deux glandes (3). L'hypothèse immunologique a été suggérée par Fischel en 1950. C'est en 1957 que des anticorps anti-surrénaliens ont été pour la première fois mis en évidence, permettant de conclure à une cause auto-immune (4). Par la suite le syndrome de Schmidt sera rattaché aux polyendocrinopathies auto-immunes.

Caractéristiques et fréquence

Les PAI sont un ensemble hétérogène d'affections caractérisées par des insuffisances hormonales liées à l'atteinte d'au moins deux glandes endocrines, de mécanisme auto-immun. La classification usuelle de Neufeld et Blizzard regroupait ces PAI en quatre types, mais celle-ci n'est guère plus utilisée, et deux types sont actuellement décrits.

Le type 1 (PAI 1), également connu sous l'acronyme APECED (auto-immune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy), est caractérisé par l'apparition précoce d'une candidose cutanéo-muqueuse chronique, associée à une hypoparathyroïdie, une insuffisance surrénalienne périphérique, ainsi qu'à des dystrophies de l'ectoderme telles hypoplasie de l'émail, atteinte unguéale, kérato-conjonctivites. Des endocrinopathies lui sont associées : diabète de type 1, insuffisance gonadique, dysthyroïdie, hypopituitarisme, de même que d'autres affections auto-immunes non endocriniennes : vitiligo, alopécie, gastrite ou hépatite auto-immune, malabsorption, syndrome de Sjögren, myasthénie. La maladie est due à une mutation du gène AIRE – *autoimmune regulator* – situé sur le chromosome 21, qui code pour un facteur de transcription exprimé en particulier dans les cellules épithéliales thymiques et impliqué dans la présentation antigénique et la répression de lymphocytes T auto-réactifs. De nombreuses publications décrivent les multiples mutations régulièrement retrouvées sur ce gène. Il s'agit d'une affection rare.

Les PAI 2 sont plus fréquentes, et apparaissent plutôt à l'âge adulte vers 30-40 ans. Elles associent au moins deux endocrinopathies auto-immunes : maladie d'Addison, dysthyroïdie (l'association des deux portant le nom de syndrome de Schmidt) ou diabète de type 1 (l'association des trois insuffisances portait le nom de syndrome de Carpenter) (5, 6), ainsi que d'autres endocrinopathies précitées, mais avec une fréquence moindre que dans les PAI 1 (6). Les PAI 2 ont une prévalence de 1,4 à 5/100 000, une incidence de l'ordre de 1 à 2/100 000/an (5-7), ce qui en fait une pathologie peu fréquente. Toutefois la fréquence serait en augmentation du fait d'un meilleur dépistage (7). Il est noté une plus forte prévalence féminine avec un sex ratio de 3/1 (5). Les PAI sont probablement sous-diagnostiquées, puisque la prévalence des maladies auto-immunes où est notée la présence d'anticorps pour un 2e organe mais sans signe clinique serait de l'ordre de 150/100 000 (6).

Physiopathologie

D'un point de vue immunopathologique, l'atteinte des organes cibles au cours des PAI est la même que dans les atteintes isolées. La réponse immunologique est à la fois à médiation cellulaire et humorale, avec notamment autoagressivité de cellules T et B, médiée par une perte de la tolérance immunitaire, au cours de laquelle le rôle d'une population de cellules T CD4+CD25+ est souligné (8). Les PAI 2 partagent en effet un certain nombre de caractéristiques communes : la présence de cellules T auto-réactives et d'auto-anticorps circulants, la démonstration histologique d'un infiltrat de cellules mono-nucléées au sein des tissus cibles, l'association positive entre le phénotype et une susceptibilité génétique caractérisée par la présence de certaines combinaisons de gènes du système majeur d'histocompatibilité. La physiopathologie des PAI est multifactorielle. Leur expression est liée à un

déterminisme dominant polygénique, associé en outre à de probables facteurs environnementaux.

Dans une série comparant des patients atteints de PAI 2 et des sujets indemnes de PAI, il a été noté dans le premier groupe une prévalence plus élevée pour les haplotypes Human leucocyte antigen (HLA) B8 (20,6 % contre 9,5 %, $p < 0,001$), DR3 (20,7 % contre 11,9 %, $p < 0,01$) et DR4 (22,8 % vs 10,7 %, $p < 0,001$) (5). Le risque de développer un diabète de type 1 est maximal pour les haplotypes HLA DR3-DQ2 et DR4-DQ8, avec un risque estimé à 5 % avant l'âge de 15 ans (9). De même, pour la maladie d'Addison, un sur-risque a été retrouvé chez des patients DR3-DQ2, DR4-DQ8 dont le sous type DR4 est DRB1*0404 (10).

Le gène A lié au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (MHC I-related gene A, MIC-A) code pour une protéine exprimée dans le thymus, qui se lie à un récepteur qui pourrait jouer un rôle important dans la maturation des lymphocytes T. Des polymorphismes de MIC-A ont été décrits en association avec des cas de diabètes de type 1, des maladies d'Addison et des maladies cœliaques (9).

Le gène PTPN22 exprimé dans les lymphocytes T code pour une tyrosine phosphatase lymphoïde (LYP) qui forme un complexe avec une kinase (C-terminal Src kinase – CSK) et régule négativement la signalisation de récepteurs de la cellule T (11). Des polymorphismes sont décrits associés au diabète de type 1 (12), à la maladie de Basedow (13), et même au lupus et à la polyarthrite rhumatoïde (14), plus faiblement à la maladie d'Addison (9). Dans une méta-analyse récente, la présence de l'allèle 1858T est significativement associée à un sur-risque de maladie d'Addison dans une vaste cohorte de populations caucasiennes (15).

Le cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4), exprimé sur les membranes des lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés est également impliqué dans la genèse de maladies auto-immunes (16), en particulier le diabète de type 1, les dysthyroïdies et la maladie d'Addison (9, 11).

La répression de lymphocytes T autoréactifs passe par de nombreux médiateurs, et notamment les caspases, appartenant à une famille de protéases impliquées dans l'apoptose. Signalons ici le rôle d'un défaut d'expression de la caspase-3 dans les cellules T périphériques au cours des PAI2, élément principal de la machinerie apoptotique (17).

Enfin, une publication rapporte le cas d'une polyendocrinopathie auto-immune de type 2 induite par l'interféron alpha chez une patiente, âgée de 37 ans traitée pour leucémie, associant maladie d'Addison, hypothyroïdie et insuffisance ovarienne prématurée, avec régression totale des trois insuffisances après arrêt du traitement (18).

Les endocrinopathies et maladies auto-immunes non endocriniennes associées aux PAI 2

L'expression phénotypique des PAI2 est caractérisée par différentes combinaisons d'endocrinopathies autoimmunes. Ainsi une PAI 2 serait retrouvée dans 50 à 60 % des cas de maladie d'Addison d'origine auto-immune (7). Quinze à 30 % des patients diabétiques de type 1 ont une dysthyroïdie auto-immune, et 0,5 % auraient une maladie d'Addison (9).

L'insuffisance ovarienne prématurée d'origine auto-immune est à rattacher aux PAI 2 et semble être fortement associée à la maladie d'Addison auto-immune. Dans la plus vaste série publiée incluant 258 patientes addisoniennes dont 163 atteintes de PAI 2, une équipe italienne rapporte une proportion de 20,2 % des patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée (19).

Les hypophysites auto-immunes sont classiques, mais la présence d'anticorps anti hypophysaires semble mal corrélée à l'existence d'insuffisances anté-hypophysaires patentes. Une étude prospective récente portant sur l'analyse de prélèvements sanguins réalisés chez 199 patients atteints de PAI semble cependant confirmer l'intérêt pronostique du dosage de ces anticorps, dont la réalisation reste expérimentale (20).

Par ailleurs, d'autres affections auto-immunes non endocriniennes sont souvent associées aux PAI. La fréquence de ces associations est diversement appréciée dans les différentes séries publiées. Ainsi dans une vaste étude multicentrique comprenant 28 671 diabétiques de type 1 âgés de moins de 30 ans une équipe allemande a noté la présence d'anticorps anti-thyroïdiens chez 19,6 % des patients, d'anticorps antisurrénaliens dans 3,3 % des cas, (sur un total de 10 % de patients testés), mais aussi d'anticorps antitransglutaminase chez 10,7 % des patients, d'anticorps anti cellules pariétales gastriques dans 15,8 % des cas (sur un total de 6,3 % de patients testés) (21).

De même, le vitiligo est fréquemment cité, mais il faut distinguer les formes segmentaires, qui débutent souvent dans l'enfance, et ne sont généralement pas associées à d'autres affections auto-immunes, des formes non segmentaires, à début souvent plus tardif, d'évolution progressive et par poussées, touchant les zones de pression et de friction (phénomène de Koebner), qui, elles, sont souvent associées à des antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes (22).

Le tableau I liste les principales affections rencontrées dans les PAI 2, ainsi que les différentes cibles des anticorps associés. L'existence d'une candidose ou d'une hypoparathyroïdie doit cependant faire remettre en doute le diagnostic, car associés exclusivement aux PAI 1.

Quels anticorps et quand demander une recherche ?

Dans la maladie d'Addison, les antigènes contre lesquels sont dirigés les anticorps sont des cytochromes P450 nécessaires à la stéroïdogénèse. Les anticorps à demander sont les anticorps anti 21 hydroxylase, aussi bien dans la maladie d'Addison isolée qu'associée aux PAI 2, car présents chez 80 à 90 % des insuffisances surrénaliennes d'origine auto-immune (5, 7, 23). Ce chiffre diminue à 60 % pour des durées d'évolution supérieures à 15 ans (7).

Dans les dysthyroïdies, les taux d'ATPO et anti thyroglobuline (ATg) s'élèvent avant le stade de l'hypothyroïdie clinique, et le délai d'apparition de

la maladie est le plus long de toutes les pathologies auto-immunes. Dans la thyroïdite de Hashimoto les ATPO sont détectés dans 80 à 90 % des cas et les ATg dans 60-70 % des cas (7). Ces anticorps sont non spécifiques car influencés par l'âge et le sexe, et plus élevés dans les zones carencées en iode (7). Plus récemment ont été mis en évidence des anticorps dirigés contre le transporteur de l'iodure (NIS) dont la sensibilité diagnostique est trop faible pour être utilisés actuellement en routine.

Dans le diabète de type 1, les anticorps anti cellules d'ilôts de Langerhans ne sont actuellement plus utilisés car l'interprétation est délicate et la mise en évidence nécessite l'utilisation de tissu pancréatique. Il semble que seuls les anticorps anti GAD65 aient un taux indépendant de l'âge (7). Il s'agit du marqueur le plus sensible pour le diagnostic de diabète de type 1 entre 20 et 40 ans. D'autres anticorps peuvent être demandés, de spécificité antigénique plurielle, à savoir anti insuline, anti tyrosine phosphatase (IA2), et plus récemment anti ZnT8. Le risque de développer un diabète augmente considérablement en fonction du nombre d'anticorps positifs, avec, par exemple, un risque proche de 100 % lorsque trois anticorps sont positifs. Les principaux anticorps utilisés sont dirigés contre les antigènes cités dans le tableau I.

En pratique, la découverte d'une atteinte endocrinienne auto-immune doit systématiquement faire poser la question de la possibilité d'apparition d'une deuxième endocrinopathie (clinique ou infraclinique) ou d'une maladie auto-immune non endocrinienne, et particulièrement en cas d'antécédents familiaux. Il reste à définir la stratégie diagnostique et le suivi de ces patients. Plusieurs algorithmes décisionnels ont été élaborés par différentes équipes, dans un souci de rapport coût/bénéfice. Un *screening* immunogénétique précoce proposé par certains auteurs (5) permettrait de détecter les patients à risque de PAI mais demeure irréalisable.

À partir des données de la littérature, nous proposons ici une attitude basée sur la clinique comprenant l'étude des antécédents familiaux de maladies auto-immunes, l'existence de signes cliniques ou biologiques d'atteinte endocrinienne, la prévalence des affections auto-immunes associées et leur gravité. Plusieurs situations sont possibles :

1. En cas d'endocrinopathie unique, la recherche d'une PAI2 peut se concevoir dans différentes situations :

– dans le cas d'un diabète de type 1, d'une maladie d'Addison auto-immune, ou d'un vitiligo dans sa forme non segmentaire, un dosage de la TSH s'impose au diagnostic, puis tous les ans, avec recherche d'ATPO dès lors que la TSH s'élève ;

– chez un patient diabétique de type 1, ou devant toute dysthyroïdie auto-immune, il semble légitime pour certains de demander un dosage des Ac anti 21 hydroxylase (7, 24), attendu qu'en cas de positivité l'évolution vers une maladie d'Addison patente serait de 40 % à 3 ans (23). La pertinence et le rapport coût/bénéfice d'une telle attitude ne sont pas démontrés : nous proposons en cas d'asthénie ou de mélanodermie un dosage systématique du cortisol à 8 heures, avec recherche d'anticorps s'il est inférieur à 190 nmol/L (7 µg/dL), valeur qui justifie une substitution en hydrocortisone. Aucun test n'est à recommander si la cortisolémie à 8 heures est supérieure à 540 nmol/L (20 µg/dL). Un test au Synacthène® sera préconisé entre ces deux valeurs : il sera jugé anormal si la cortisolémie ne s'élève pas au-dessus de 540 nmol/L (20 µg/dL). Enfin signalons qu'une diminution des besoins en insuline chez un diabétique de type 1 peut être le signe d'une maladie d'Addison débutante (6) ;

– la démarche de recherche des autres atteintes auto-immunes peut se résumer à l'interrogatoire et l'examen clinique : une insuffisance ovarienne prématurée se manifeste par des bouffées de chaleur, des troubles des règles et une aménorrhée d'une durée supérieure à 4 mois chez une femme de moins de 40 ans, le diagnostic de maladie de Basedow ne pose souvent pas de difficultés particulières. En ce qui concerne les atteintes auto-

Tableau I. Principales affections auto-immunes rencontrées au cours des polyendocrinopathies auto-immunes et affections non endocriniennes associées. Cibles des anticorps (5-7). TPO : thyroperoxydase, Tg : thyroglubuline, NIS : symporteur sodium-iodure, ICA : anticorps anti cellules d'ilôts de Langherans, GAD : décarboxylase de l'acide glutamique, IA2 : tyrosine phosphatase, FAD : flavin adenin dinucletotide, FSSD : flavoprotein subunit of succinate dehydrogenase.3-ß-HSD : 3-ß-hydroxystéroïde déshydrogénase.

Maladie auto-immune	Cibles des anticorps
Endocrinopathies	
Atteinte thyroïdienne auto-immune - Thyroïdite auto-immune dont Hashimoto - Maladie de Basedow	TPO, Tg, NIS Récepteurs de la TSH, TPO, NIS
Diabète de type 1	ICA, GAD65, insuline, IA-2 et IA-2 ß, ZnT8.
Ophtalmopathie basedowienne	Collagène de type XIII FAD, G2s, FSSD
Hypoparathyroïdie	Récepteur sensible au calcium
Hypogonadisme périphérique	17 α-hydroxylase P450scc 3-ß-HSD
Affections auto-immunes non endocriniennes	
Gastrite chronique atrophique de type A et Anémie de Biermer	Pompe H+/K+ ATPase des cellules pariétales gastriques, Facteur intrinsèque (cellules principales gastriques)
Maladie coeliaque	Transglutaminase, endomysium, gliadine
Hépatite auto-immune	Cytochrome P450 D6, 2C9, 1A2
Alopécie	Tyrosine hydroxylase
Vitiligo	Tyrosinase, SOX9, SOX10 Pmel 17
Myasthénie	Récepteurs de l'acétylcholine

immunes non endocriniennes associées, la recherche d'une anémie de Biermer peut être simplement basée sur la réalisation d'un hémogramme annuel. Seule la maladie cœliaque pose des problèmes diagnostiques car elle peut être cliniquement silencieuse, avant le stade où le syndrome de malabsorption devient patent. C'est la raison pour laquelle certains auteurs demandent à titre systématique un dosage des anticorps anti-transglutaminase chez tout patient diabétique de type 1, même si la Haute autorité de santé (HAS) ne recommande cette recherche en France qu'en cas de signe digestif. Enfin le bilan hépatique s'impose devant toute asthénie persistante, où une cytolyse chronique conduit au dosage des anticorps à la recherche d'une hépatite auto-immune.

2. Dans la situation où au minimum deux endocrinopathies sont mises en évidence, le diagnostic de PAI peut-être retenu :

– il faut tout d'abord rechercher des signes cliniques et biologiques d'insuffisance surrénalienne et de diabète (cortisolémie de 8 heures et glycémie), urgences vitales à ne pas méconnaître, et traiter sans délai le cas échéant ; puis rechercher des éléments en faveur d'une PAI 1, en particulier une candidose récidivante et précoce, une hypocalcémie, une atteinte unguéale, une kératite. Dans ce cas, une recherche de mutation du gène AIRE, assortie du consentement du patient ou de son représentant légal, précèdera une prise en charge spécialisée ;

– la recherche de maladies auto-immunes associées se veut systématique à l'issue de la première étape : un bilan fonctionnel s'impose, comprenant calcémie, natrémie, kaliémie, urée et créatininémie, bilan hépatique, NFS, TSH, FSH et 17 bêta estradiol chez la femme, FSH, LH et testostérone chez l'homme. Le bilan d'auto-immunité minimal comporte un dosage des anticorps anti GAD 65, anti 21 hydroxylase, anti-TPO, anti-thyroglobuline, anti transglutaminase, puis il est complété selon les signes cliniques. Si ces anticorps sont négatifs, ils peuvent être demandés tous les 5 ans.

Ainsi pour notre patiente, une insuffisance surrénalienne périphérique a été mise en évidence deux mois après la découverte d'une thyroïdite à ATPO. S'il semble déraisonnable de réaliser une recherche systématique d'autres endocrinopathies devant une hypothyroïdie isolée, la recherche de signes cliniques de maladie d'Addison doit être systématique. En effet les hormones thyroïdiennes augmentent le catabolisme hépatique des glucocorticoïdes, et peut déséquilibrer une insuffisance surrénalienne associée (6). Ces situations sont connues et certaines ont été rapportées dans la littérature (25, 26). Nous rappelons enfin qu'une insuffisance surrénalienne aiguë se manifeste par des douleurs abdominales, des nausées, et des vomissements, et peut mimer une urgence chirurgicale.

Implications médico-militaires

Sur le plan de l'aptitude, la combinaison de ces atteintes auto-immunes doit conduire à évaluer chacune d'elles séparément, et à définir le sigle G sur l'atteinte la plus sévère. Une hypothyroïdie correctement substituée ne pose aucun problème particulier. À l'inverse si une maladie de Basedow évolutive doit être classée G = 6, un antécédent de maladie de Basedow selon les séquelles peut être classé G = 2 à G = 5. Un diabète de type 1 sera classé G = 6 à l'engagement et au minimum G = 4 en cours de carrière, et une insuffisance surrénalienne doit être classée dans tous les cas G = 6.

Conclusion

Cette observation illustre la nécessité de s'assurer de l'absence d'autres affections après avoir mis en évidence une endocrinopathie auto-immune. Cette recherche doit être systématique, sur des arguments avant tout cliniques, puis biologiques avec le cas échéant dosage d'anticorps dirigés contre les organes les plus fréquemment touchés et en particulier dont l'atteinte s'accompagne d'un risque vital. Les modalités pratiques de dépistage de ces atteintes ne sont pas encore consensuelles, mais l'interrogatoire et l'examen clinique doivent permettre de les suspecter. D'autres atteintes auto-immunes seront certainement découvertes dans les années futures. Ainsi il vient d'être rapporté en communication orale au cours d'un congrès d'endocrinologie à Boston en juin 2011 trois cas d'insuffisance somatotrope, lactotrope et thyréotrope liées à la présence d'anticorps anti PIT-1, un facteur de transcription impliqué dans la différenciation des cellules anté-hypophysaires.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Schmidt MB. Eine biglanduläre Erkrankung (Nebennieren und Schilddrüse) bei Morbus Addisonii. Verhandl d deutsch path Gesellsch 1926; 21: 212-21.
2. Bloodworth JMB, Kiorkendall WM, Carr TL. Addison's disease associated with thyroid insufficiency and atrophy (Schmidt syndrome). J Clin Endoc Metab 1954; 14: 540-53.
3. Brenner O. Addison's disease with atrophy of cortex of the suprarenals. Quart J Med 1928; 22: 121.
4. Anderson JR, Goudie RB, Gray KG, Timbury GC. Autoantibodies in Addison's disease. Lancet 1957; 272: 1123-4.
5. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2983-92.
6. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: the tip of an iceberg? Clin Exp Immunol 2004; 137: 225-33.
7. Falorni A, LauretiS, Santeusanio F. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II. Endocrinol Metab Clin Am 2002; 31: 369-89.
8. Jonuleit H, Schmitt E, Stassen M, Tuettenberg A, Knop J, Enk AH. Identification and functional characterization of human CD4+CD25+ T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. J Exp Med 2001; 193: 1285-94.

9. Barker J. Clinical Review: type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic association and screening. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:1210-7.
10. Yu L, Brewer KW, Gates S, Wu A, Wang T, et al. DRB1*04 and DQ alleles: expression of 21-hydroxylase antibodies and risk of progression to Addison's disease. J Clin Endocrinol Metab 1999; 87: 618-23.
11. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of Type 1A diabetes. N Engl J Med 2009; 360: 1646-54.
12. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, Heward JM, Franklin JA, et al. Replication of an association between the lymphoid thyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. Diabetes 2004; 53: 3020-3.
13. Velaga MR, Wilson V, Jennings CE, Owen CJ, Herington S, et al. The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (LYP) gene is a major determinant of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5862-5.
14. Orozco G, Sanchez E, Gonzalez-Gay MA, Lopez-Nevot MA, Torres B, et al. Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rhumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2005; 52: 219-24.
15. Roycroft M, Fichna M, Mc Donald D, Owen K, Zurawek M, et al. The tryptophan 620 allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (PTPN22) gene predisposes to autoimmune Addison's disease. Clin Endocrinol 2009; 70: 358-62.
16. Vaidya B, Pearce S. The emerging role of the CTLA-4 gene in autoimmune endocrinopathies. Eur J Endocrinol 2004; 150: 619-26.
17. Vendrame F, Segni M, Grasseti D, Tellone V, Augello G, et al. Impaired Caspase-3 expression by pripheral T cells in chronic autoimmune thyroiditis and in autoimmune polyendocrine syndrome-2. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 5064-8.
18. Krysiak R, Boldys A, Okopien B. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 induced by treatment with interferon alpha. Am J Med Sci 2011; 341: 504-7.
19. Reato G, Morlin L, Chen S, Furmaniak J, Rees Smith B, et al. Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: E1255-61.
20. Bellastella G, Rotondi M, Pane E, Dello Lacovo A, Pirali B, et al. Predictive role of the immunostaining pattern of immunofluorescence and the titers of antipituitary antibodies at presentation for the occurrence of autoimmune hypopituitarism in patients with autoimmune polyendocrine syndromes over a five-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 3750-7.
21. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. A multicenter analysis of 28671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. Diabetes Care 2010; 33: 2010-2.
22. Taieb A, Picardo M. Vitiligo. N Engl J Med 2009; 360: 160-9.
23. Martorell PM, Roep BO, Smit JWA. Autoimmunity in Addison's disease. Neth J Med 2002; 60: 269-75.
24. Michels AW, Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2). J Intern Med 2009; 265:530-40.
25. Murray JS, Jayarajasingh R, Perros P. Lesson of the week: deterioration of symptoms after start of thyroid hormone replacement. BMJ 2001; 323: 332-3.
26. Wehbe E, Grant ME. Severe hyponatremia and Schmidt's syndrome. Clin Exp Nephrol 2008;12:211-4.