

CASCADE AUTO-IMMUNE A PROPOS D'UNE OBSERVATION

M. Fourati, N. Charfi, N. Rekik, M. Mnif et M. Abid

Service d'Endocrinologie CHU Hédi Chaker Sfax Tunisie

Résumé

Les maladies glandulaires auto-immunes peuvent survenir chez le même patient et réaliser des syndromes de polyendocrinopathies auto-immunes (PEAI). Ceux-ci peuvent s'associer à d'autres pathologies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organes au cours de l'évolution.

Dans notre travail, nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 34 ans qui a développé en 9 ans d'évolution une PEA type 2 comportant une maladie d'Addison, une ovarite auto-immune, une hypothyroïdie primaire et un syndrome de Gougerot-Sjögren ; associée à une néphropathie glomérulaire d'origine probablement auto-immune.

En effet, son histoire avait commencé à l'âge de 25 ans par la survenue d'une insuffisance surrénalienne primitive révélée par une décompensation aigüe suite à une infection urinaire. Deux ans après, notre patiente développait une ménopause précoce en rapport avec une ovarite auto-immune. Le processus auto-immun avait intéressé par la suite la thyroïde avec dépistage 3 ans plus tard d'une hypothyroïdie primaire compensée sans goitre.

L'étude immunologique chez cette patiente avait mis en évidence une positivité des anticorps anti-nucléaires (anti-SSA et anti-SSB). La biopsie labiale avait montré un stade 2 de Chisholm amenant au diagnostic de SGJ associé à cette PEA type 2. Enfin, à l'âge de 35 ans, soit 9 ans après la première manifestation auto-immune, cette patiente avait développée un syndrome néphrotique pur. La ponction biopsie rénale était en faveur d'une glomérulonéphrite extra membraneuse.

Cette observation illustre bien la possibilité d'associations de diverses maladies auto-immunes qui peuvent apparaître simultanément ou de façon successive au cours de l'évolution.

SUMMARY

Autoimmunity can be separated into two major subtypes: organ specific and systemic. The endocrine system appears to be particularly vulnerable to this affection and the more susceptible organs are thyroid, pancreatic islets and adrenal cortex. These forms of endocrine autoimmunity can especially occur simultaneously in patient as a part of an autoimmune polyglandular syndrome (APS) which can be associated with other specific or non specific autoimmune organs diseases during the evolution.

In this article, we report a case of 34 years old woman who developed in 9 years an APS type 2 associating: Addison disease, auto-immune primary ovarian failure, primary hypothyroidism, Gougerot-Sjögren syndrome and glomerular nephropathy.

Her history began at the age of 25 years with an Addison disease which was revealed by an acute adrenal insufficiency. Two years after, our patient developed a premature menopause. Then the autoimmune process affected the thyroid gland with screening for an infra clinical primary hypothyroidism without goiter 3 years later.

In addition, we deduced a positivity of the anti nuclear antibodies (anti-SSA and anti-SSB) which permitted us to make the diagnosis of Gougerot-Sjögren syndrome.

Finally, 9 years after the initial autoimmune affection, our patient developed at the age of 34 years a nephrotic syndrome. The biopsy showed an extra membranous glomerulonephritis.

INTRODUCTION

Le système endocrinien paraît particulièrement vulnérable aux atteintes auto-immunes essentiellement pour la glande thyroïde, le pancréas et le cortex surrénalien [1]. Les atteintes glandulaires auto-immunes peuvent survenir chez le même individu et réaliser des syndromes de poly endocrinopathies auto-immunes (PEAI). Ces dernières peuvent s'associer à d'autres pathologies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organes au cours de leur évolution.

Le but de ce travail est de rappeler la succession de la survenue des différentes atteintes auto-immunes au cours de la polyendocrinopathie auto-immune type 2, et ce à travers l'observation d'une patiente de 25 ans chez qui la cascade des différentes atteintes endocriniennes auto-immunes est survenue en 9 ans.

OBSERVATION

M^{lle} M.R âgée de 25 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, a été hospitalisée dans un tableau d'altération de l'état général avec troubles digestifs.

L'interrogatoire de cette patiente trouvait qu'elle se plaignait depuis 1 an et demi d'une asthénie physique, d'un amaigrissement non chiffré ainsi que de l'apparition d'une hyperpigmentation des zones exposées au soleil. Deux jours avant son hospitalisation se sont greffés des épigastralgies, des vomissements ainsi qu'une diarrhée.

L'examen clinique trouvait une patiente avec un état général altéré, déshydratée avec une tension artérielle à 70/50 mmHg et un pouls à 120 b/min. Son indice de masse corporelle était à 17,5 kg/m². Une hyperpigmentation existait au niveau du décolleté, mains et coudes.

Elle était par ailleurs en euthyroïdie clinique ; sa thyroïde était non palpable. Ses cycles étaient réguliers et elle n'avait pas de galactorrhée.

A la biologie, la natrémie était à 130 mmol/l, la kaliémie à 5 mmol/l, l'urée à 5,8 mmol/l et la glycémie à 4.4 mmol/l. Elle avait une infection urinaire basse à *Esherichia.Coli*.

On avait ainsi retenu le diagnostic d'une décompensation aiguë d'une insuffisance surrénalienne lente (ISL) secondaire à une infection urinaire.

La patiente était réhydratée, mise sous Hémisuccinate d'hydrocortisone en intraveineux

relayé par voie orale. L'évolution était marquée par l'amélioration clinique avec disparition des troubles digestifs et normalisation des chiffres tensionnels.

L'origine auto-immune de l'ISL chez notre patiente était très probable vu l'âge jeune, le sexe féminin, la négativité de l'enquête tuberculeuse (intra dermo réaction et recherche de BK dans les crachats et les urines ; les anticorps anti-surréaliens étaient négatifs.

Deux ans après, soit à l'âge de 27 ans, notre patiente avait développé une aménorrhée secondaire précédée de spanioménorrhée associée à des bouffées de chaleur. Le bilan hormonal trouvait un taux de prolactine normal à 13,7 ng/ml et des taux de gonadotrophines élevés (FSH = 61 mUI/l et LH = 41 mUI/l). Son caryotype était normal de type féminin (46 XX) et les anticorps anti-ovariens étaient positifs.

Le diagnostic d'une insuffisance ovarienne primitive en rapport avec une ovarite auto-immune entrant dans le cadre d'une PEA type 2 a été retenu chez notre patiente.

Trois ans plus tard, soit à l'âge de 30 ans, et lors d'un bilan thyroïdien de contrôle, une hypothyroïdie primaire compensée sans goitre était découverte avec une FT4 à 14,7 p mol/l (VN : 10-22 pmol/l) et une TSH à 8.3 mUI/l (VN : 0,2-5 µUI/ml). Les anti-corps anti-thyroïdiens (anti-Tg et anti-TPO) étaient négatifs.

Par ailleurs, le reste de l'enquête immunologique réalisée chez cette patiente avait révélé une positivité des anticorps antinucléaires de type moucheté. Les anticorps anti-DNA natif étaient négatifs. Les anticorps anti-ECT, anti-SSA et anti-SSB étaient positifs amenant ainsi à compléter par une biopsie labiale qui trouvait un syndrome de Gougerôt-Sjögren (SGJ) degré 2 de Chisholm. A noter que cette patiente présentait cliniquement une xérostomie, une xérophtalmie et une kératoconjunctivite sèche à l'examen ophtalmologique. L'haplotype HLA était de type A28, A blanc, B51, B53 (BW4).

Le diagnostic de SGJ était retenu devant l'association de deux critères majeurs (kératoconjunctivite sèche et maladie auto-immune définie) avec deux critères mineurs (signes fonctionnels à type de xérostomie, facteur antinucléaire positif).

Notre patiente était alors mise sous traitement symptomatique pour son syndrome sec et sous traitement substitutif par L- thyroxine à la dose de 50 µg/jour.

Quatre ans après, soit à l'âge de 34 ans, notre patiente avait présenté une infiltration du visage avec des œdèmes des membres inférieurs blancs, mous, gardant le godet.

Le bilan biologique avait objectivé un syndrome néphrotique avec une protéinurie à 6,45 g/24h, une protidémie à 59 g/l et une albuminémie à 23,7 g/l. Les fonctions rénale et hépatique étaient normales (créatinine = 50 µmol/l, ASAT = 12 mmol/l; ALAT = 14 mmol/l, PAL = 155 UI/l; Bilirubine = 4 mmol/l, taux de prothrombine = 80%).

L'échographie cardiaque et l'échographie abdominale étaient normales.

Cette patiente avait eu alors une ponction biopsie rénale (PBR) qui avait conclu à une glomérulonéphrite extra membraneuse (GEM). L'étude immuno-histochimique réalisée pour l'anticorps anti-thyroglobuline était négative.

L'immunofluorescence directe avait montré des dépôts pariétaux d'IgA, Lambda et était négative pour l'IgM, C1q, C3, C4, Kappa et fibrinogène. Cependant, la coupe était épaisse pour l'étude de l'IgG.

Le traitement a reposé sur la prescription d'un anti-protéïnurique par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Captopril 25 mg/j) avec une évolution marquée par la baisse de la protéinurie à 0,25 g/24h au bout de 5 mois de traitement.

Ainsi, notre patiente avait développé successivement en 9 ans une PEAI type 2 comportant une insuffisance surrénalienne lente, une ovarite auto-immune et une hypothyroïdie primaire, associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren et à une glomérulonéphrite extra membraneuse.

DISCUSSION

Les maladies auto-immunes touchent environ 5% de la population. Elles se définissent par l'activation du système immunitaire du patient contre ses propres antigènes [1]. Ces maladies résultent de mécanismes physiopathologiques divers impliquant l'intrication de facteurs génétiques et environnementaux [1].

Concernant le facteur génétique, l'observation clinique de familles ayant de nombreux membres atteints de maladies auto-immunes différentes suggère qu'il existe des gènes qui prédisposent à de telles maladies, ce sont donc des maladies multigéniques [2,3,4]. Le système endocrinien paraît plus touché par ces MAI essentiellement la glande thyroïde, le pancréas et le cortex surrénalien. L'atteinte auto-immune de ces 3

organes regroupe 50 % des maladies auto-immunes spécifiques d'organe aux USA et en Europe [1].

L'insuffisance surrénalienne d'origine auto-immune reste isolée dans 41% des cas, elle peut s'associer à plusieurs maladies auto-immunes, qui sont par ordre de fréquence décroissant: les thyroïdites, la gastrite atrophique chronique, le diabète type 1, l'hypogonadisme, le vitiligo, l'alopécie, la maladie coeliaque, le SGJ, l'hépatite chronique et l'hypophysite lymphocytaire...

En 1980, Neufeld et Blizzard [6] ont organisé et classé l'association de maladies endocriniennes auto-immunes en polyendocrinopathies auto-immunes (Tableau I).

La PEAI type 1 est très rare (2 - 4% des PEAI); elle comporte 3 composantes majeures: candidose cutanéomuqueuse (75-100%), hypoparathyroïdie (80%) et insuffisance surrénalienne (70%). Pour retenir le diagnostic, il faut 2 parmi les 3 composantes majeures [6].

La PEAI type 3 est définie par l'association d'une atteinte thyroïdienne à une ou plusieurs autres manifestations auto-immunes sans insuffisance surrénalienne ni hypoparathyroïdie. La PEAI type 4 est définie par l'association d'une insuffisance surrénalienne à une autre pathologie auto-immune excluant les composantes majeures des PEAI 1 et 2 soit la candidose, l'hypoparathyroïdie, la dysthyroïdie et le diabète type 1.

La PEAI type 2: est la plus fréquente des PEAI (80%), appelée aussi syndrome de Schmidt. Elle est définie par la présence de 2 éléments parmi les suivants: maladie d'Addison (100%), atteinte thyroïdienne auto-immune (69-82%) et diabète type 1 (30-52%) [5,7]. Certains auteurs la définissent par l'association d'une insuffisance surrénalienne à une dysthyroïdie auto-immune ou un diabète type 1 [5].

Sa prévalence est de 1/20000, l'âge moyen de survenue est de 30 à 40 ans.

Les différentes composantes de la PEAI type 2 surviennent en général en suivant une certaine cascade. En effet, le diabète type 1, bien que peu fréquent, précède en général l'insuffisance surrénalienne, tandis que l'atteinte thyroïdienne peut apparaître avant, après ou bien concomitamment. Classiquement la maladie de Basedow survient avant l'ISL et la thyroïdite de Hashimoto après ou au même temps que l'atteinte des surrénales.

D'autres désordres auto-immuns peuvent être présents dans les PEAI type 2: hypogonadisme hypergonadotrophique tel que le cas de notre

patiente (4-9%), vitiligo (4,5-11%), alopecie (1-4%), hépatite chronique auto-immune (4%), gastrite atrophique chronique avec parfois anémie de Biermer (4,5-11%) et rarement un SGJ (<1%). En général, les marqueurs sérologiques précèdent les premières manifestations cliniques [6].

Sur le plan génétique, la transmission est autosomique dominante, la pénétrance est variable avec forte association avec l'haplotype HLA B8 DR3.

Chez notre patiente, la cascade auto-immune a duré jusqu'à maintenant 9 ans et a comporté outre l'ISL survenue en 1^{er} lieu, l'ovarite auto-immune, l'hypothyroïdie ; un syndrome de Gougerôt sjögren et une glomérulonéphrite extra membraneuse très probablement d'origine auto-immune

L'association de néphropathies glomérulaires et de pathologies auto-immunes, dont surtout les dysthyroïdies auto-immunes est rapportée par plusieurs auteurs [9, 10]. Celle d'une glomérulonéphrite dans le cadre d'une PEAI n'a pas été rapportée dans la littérature

L'aspect histologique le plus fréquent dans cette association est la glomérulonéphrite extra membraneuse, suivi de la glomérulonéphrite extra capillaire [9].

Certains auteurs suggèrent le rôle des complexes thyroglobuline-antithyroglobuline dans la genèse des lésions rénales [10]. Jordan JC [10], à travers un cas de néphropathie glomérulaire associée à une hypothyroïdie, a trouvé à l'immunofluorescence

directe des dépôts d'IgG, IgM et C3 avec à l'**immunofluorescence indirecte** présence d'anticorps anti-Tg et d'anticorps anti-TPO. Ceci suggère la responsabilité des auto anticorps anti-thyroïdiens dans le développement de l'atteinte glomérulaire.

Egalement, il existe un terrain génétique prédisposant attesté par la fréquence élevée du groupe HLA B8 DR3.

Chez notre patiente, l'immunofluorescence directe (IFD) avait montré des dépôts pariétaux d'IgA, Lambda. Elle était négative pour l'IgM, C1q, C3, C4, Kappa, Fibrinogène et était non réalisable pour les IgG. L'étude immuno-histochimique de l'anticorps anti-thyroglobuline était négative chez notre patiente.

Enfin, certains auteurs ont essayé d'expliquer la physiopathologie de cette cascade auto-immune. En fait, une fois déclenchée, la maladie auto-immune peut s'amplifier par plusieurs mécanismes et parfois même changer de cibles auto antigéniques. Les destructions cellulaires vont libérer de nouveaux auto antigènes potentiels qui sont jusque là protégés par une membrane cytoplasmique ou nucléaire, donc sans contact avec les cellules du système immunitaire. Le système immunitaire va alors déclencher des réactions immunitaires contre ces auto antigènes « méconnus » avec production de cellules cytotoxiques et d'auto anticorps qui n'existent pas au début de la maladie [2,8].

Tableau I : Types de polyendocrinopathies auto-immunes (6)

TYPE I	TYPE II
<ul style="list-style-type: none"> *Candidose cutanéomuqueuse (75-100%) *Hypoparathyroïdie (80%) *Insuffisance surrénalienne (70%) *Hypogonadisme primaire (15% des garçons-60% des filles) *Hypothyroïdie et diabète possibles 	<ul style="list-style-type: none"> *Thyroïdites (80%) *Diabète de type 1 (50%) *Maladie d'Addison *ménopause précoce (5-10%) *Maladie coeliaque (5%) *Maladie de Biermer (5%) *Maladies systémiques/ SGJ (<1%)
<ul style="list-style-type: none"> -Transmission autosomique récessive -Egalité dans les deux sexes -Début à l'enfance ou l'adolescence -Atteinte sporadique ou familiale -Pas de liaison avec le système HLA -Localisation génétique sur le bras court du chromosome 21 (gène AIRE) 	<ul style="list-style-type: none"> -Transmission polygénique -Prédominance féminine -Age de survenue entre 20 et 60 ans -Atteinte de plusieurs générations -Liaison avec HLA DR3 et DR4

CONCLUSION

Cette observation illustre une véritable cascade de maladies auto-immunes; dont l'association reflète

la présence d'un terrain génétique commun sur lequel se surajoutent des facteurs environnementaux qui déterminent les aspects cliniques.

Un sujet atteint d'une maladie auto-immune doit être surveillé dans le sens de dépister à temps l'éclosion de nouvelles maladies qui peuvent survenir à tout moment au cours de l'évolution.

Références

- 1- Mark S Anderson « Autoimmune endocrine disease » Current opinion in immunology 2002, 14 : 760-764
- 2- Bonnott B « Physiopathologie des maladies auto-immunes » La revue de médecine interne 25 (2004) : 648-658
- 3- Henderson RD, Bain CJ, Pender MP « The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families » J Clin Neurosci 2000; 7: 434-7
- 4- Ginn LR, Lin JP, Plotz PH, Bale SJ, Wilder RL, Mbuya A et al "Familial autoimmunity in pedigrees of idiopathic inflammatory myopathy patients suggests common genetic risk factors for many autoimmune disease" Arthritis rheum 1998; 41: 400-5
- 5- Anthony P, Weetman MD "Non thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease" Best practice & research clinical endocrinology & metabolism, vol 19, n°1, 2005: 17-32
- 6- Corrado Betterle, Chiara Dal Pra, Franco Mantero and Renato Zanchetta "Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction" Endocrine reviews 23 (3), 2002: 327-364
- 7- Dittmar M & Kahaly GJ "Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long term follow up" Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2983-2992
- 8- Vanderlugt CI, Neville KL, Nikcevic KM, Eagar TN, Bluestone JA, Miller SD "Pathologic role and temporal appearance and newly emerging autoepitopes in relapsing experimental autoimmune encephalo-myelitis" J Immunol 2000; 164: 670-8
- 9- Mahjoub S, Ben Dhia N, Achour A, Zebidi A, Frih A, Elmay M "Primary hypothyroidism and glomerular involvement" Ann Endocrinol 1991; 52 (4): 289-92
- 10- Jordan JC, Johnston WH, Bergstein JM "Immune complex glomerulonephritis mediated by thyroid antigens" Arch Pathol lab Med 1978; 102 (10): 530-3