

AUTO-IMMUNITE THYROIDIENNE ET POLYENDOCRINOPATHIES

Intérêt des auto-anticorps

Emmanuelle PROUST-LEMOINE
Vendredi 16 octobre 2015,
« La thyroïde dans tous ses états », Paris

Thyropathies auto-immunes isolées ou au sein d'un syndrome polyglandulaire

- **Polyendocrinopathie auto-immune de type 2+++**



- Parfois **polyendocrinopathie auto-immune de type 1 = APECED** (Auto-immune Poly-Endocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy)
- Exceptionnellement **syndrome IPEX** (Immune dysfunction, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked)
- Endocrinopathies syndromiques: Turner, trisomie 21



1981 : Classification de Neufeld

- PEA 1 : au moins 2 des éléments de la triade de Whitaker :
Candidose cutanéomuqueuse, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale lente

- PEA 2 : atteinte surrénale et thyroïdienne ou diabète type 1
- PEA 3 : atteinte thyroïdienne et autre atteinte auto-immune non surrénalienne
- PEA 4 : autres atteintes auto-immunes

= PEA2

Eisenbarth, NEJM, 2004

Table 1. Features of the Autoimmune Polyendocrine Syndromes.*

Feature	Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type I	Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type II	X-Linked Polyendocrinopathy, Immune Dysfunction, and Diarrhea
Prevalence	Rare	Common	Very rare
Time of onset	Infancy	Infancy through adulthood	Neonatal period
Gene and inheritance	<i>AIRE</i> (on chromosome 21, recessive)	Polygenic	<i>FOXP3</i> , X-linked
HLA genotype	Diabetes (risk decreased with HLA-DQ6)	HLA-DQ2 and HLA-DQ8; HLA-DRB1*0404	No association
Immunodeficiency	Asplenism, susceptibility to candidiasis	None	Overwhelming autoimmunity, loss of regulatory T cells
Association with diabetes	Yes (in 18%)	Yes (in 20%)	Yes (in majority)
Common phenotype	Candidiasis, hypoparathyroidism, Addison's disease	Addison's disease, type 1A diabetes, chronic thyroiditis	Neonatal diabetes, malabsorption

* The autoimmune polyendocrine syndromes differ in their prevalence, time of onset, inheritance, immune function, and disease associations. Such differences point to a heterogeneity in their pathogenesis, despite the underlying presence of genetic susceptibility to multiple autoimmune disorders.

Différents niveaux de rupture de tolérance...

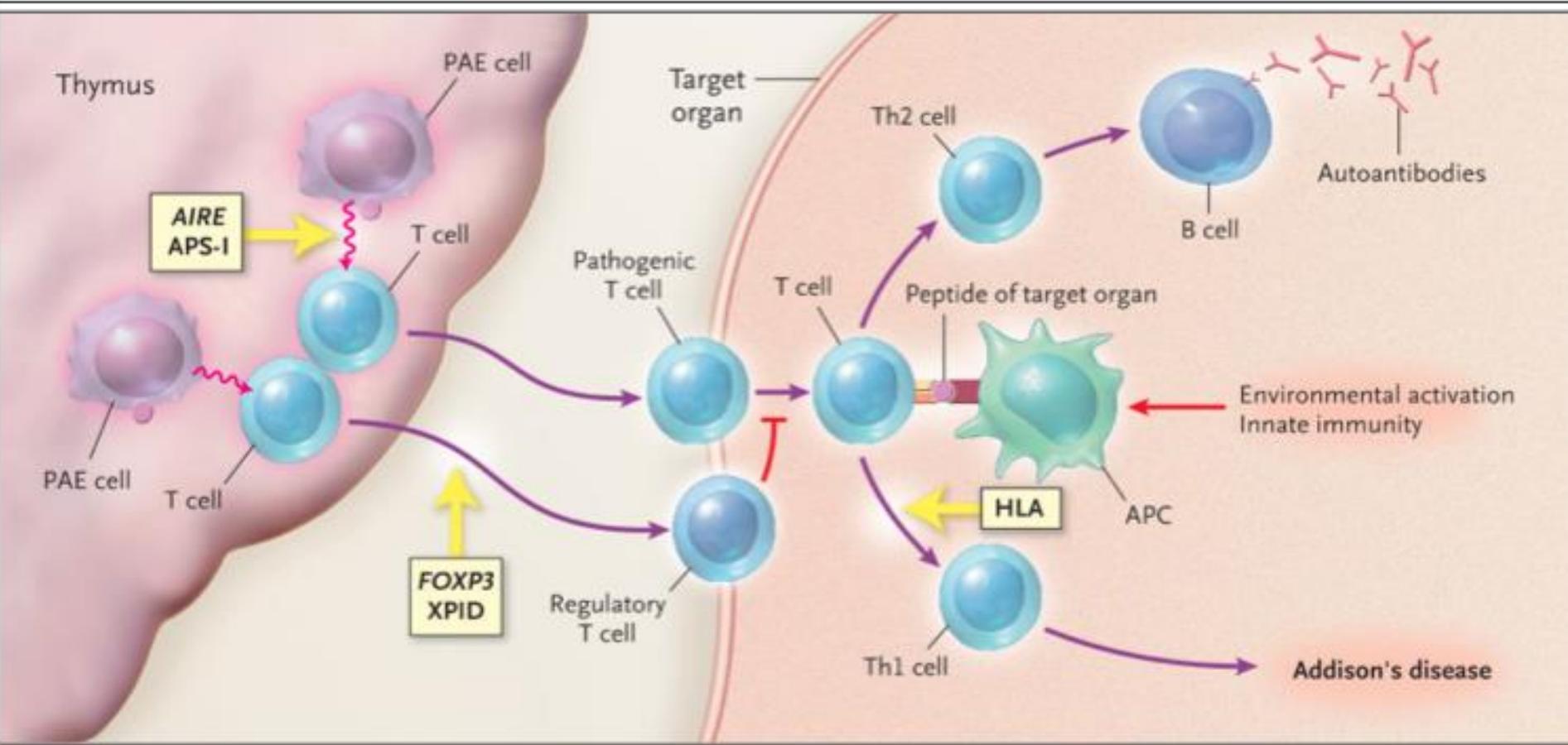
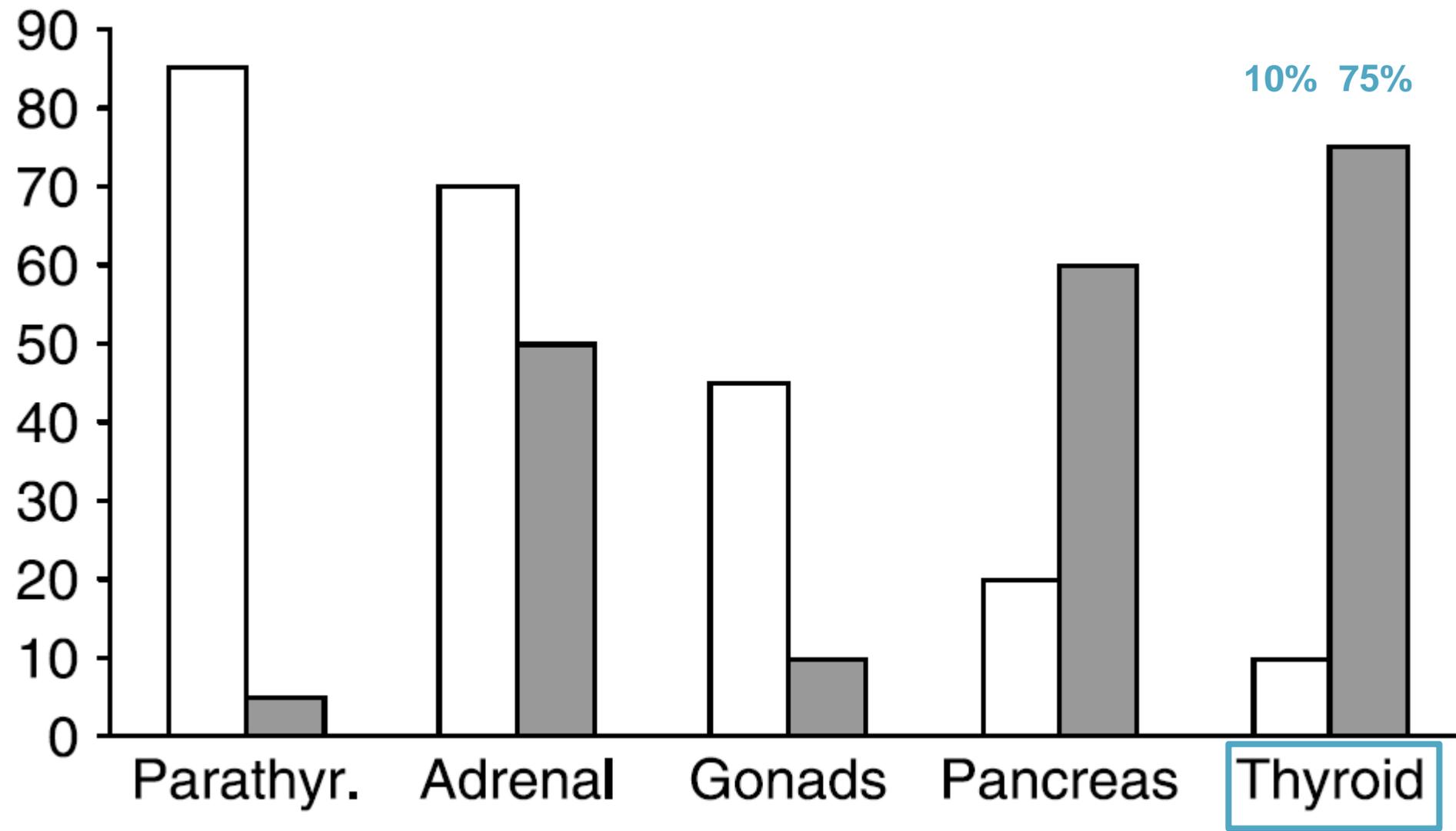
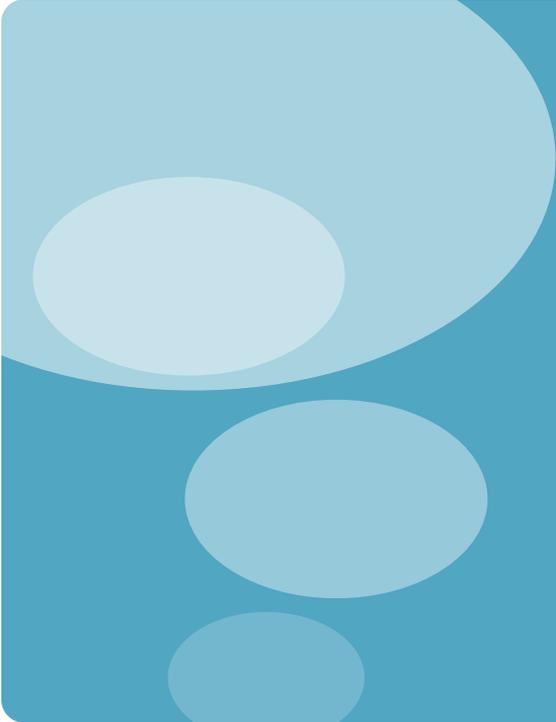


Figure 1. Pathogenic Model of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Disorders.

Eisenbarth, NEJM, 2004



□ PEA1 ■ PEA2



POLYENDOCRINOPATHIE
AUTO-IMMUNE DE TYPE

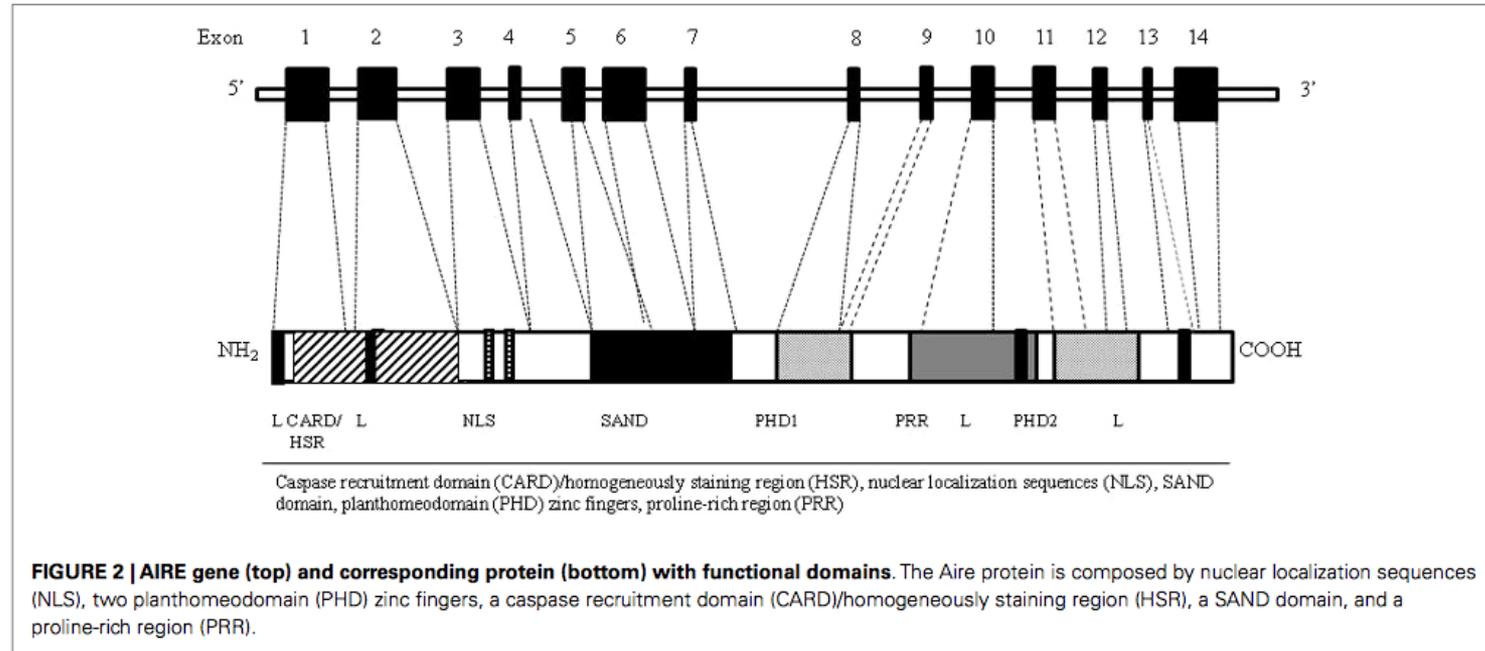
1

OU

SYNDROME APECED

Mutations du gène *AIRE* (21q22.3)

Transmission autosomique récessive



The Finnish-German APECED Consortium, 1997, Nature Genet

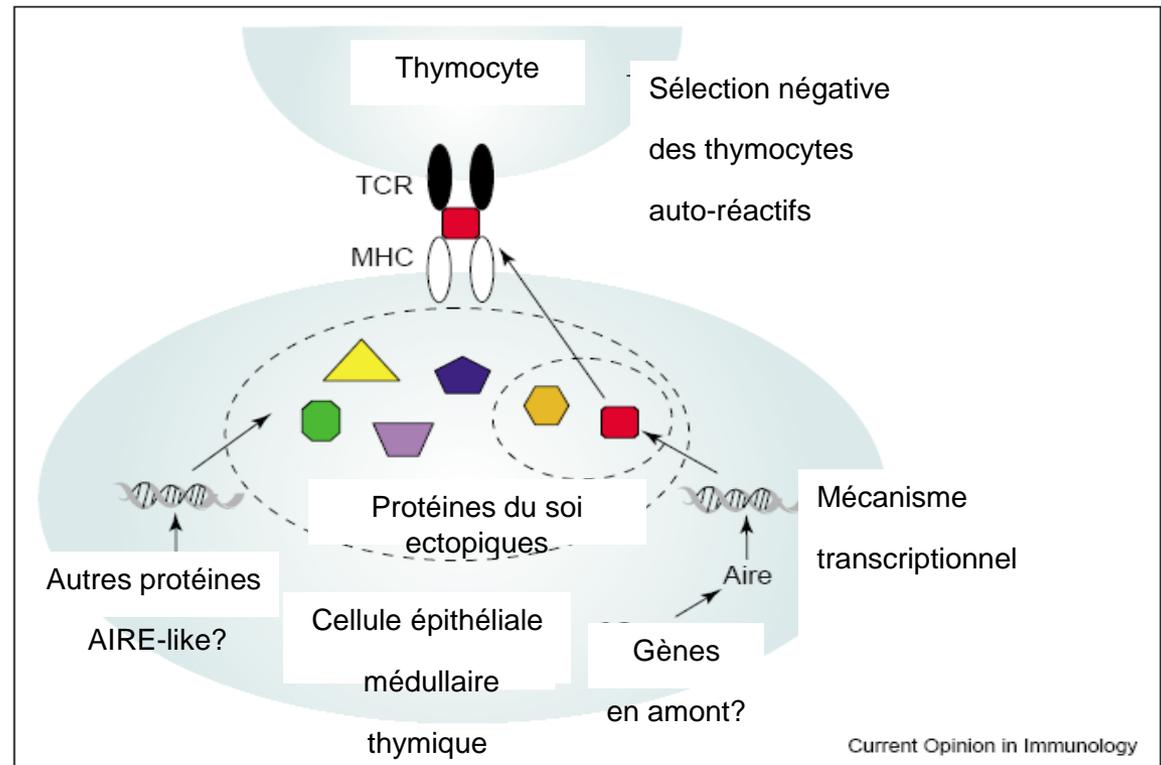
1997 Nagamine K Positional cloning of the APECED gene, 1997, Nature Genet

Rôle de AIRE dans la **tolérance centrale**

Facteur de transcription

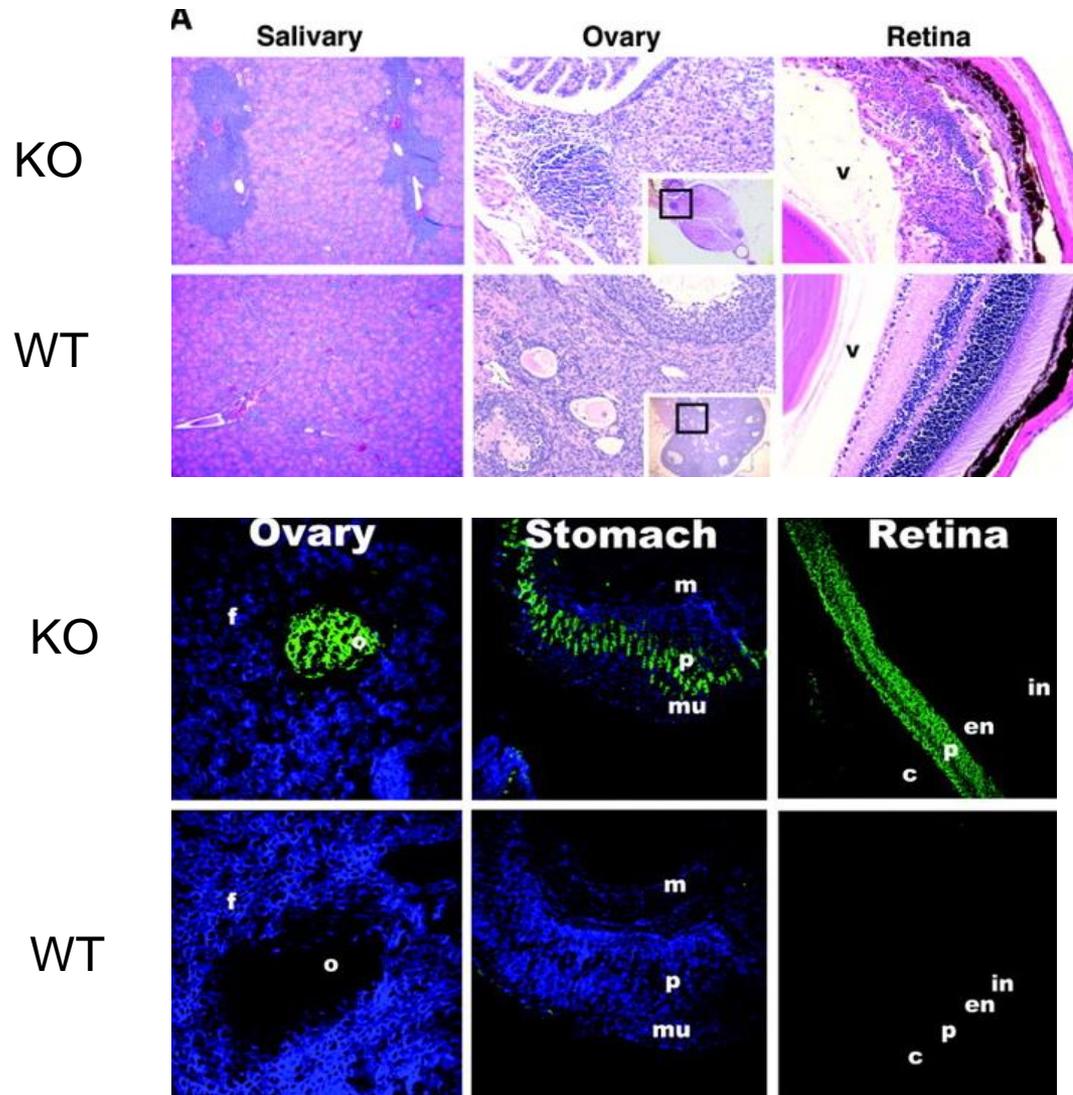
Localisation thymique+++

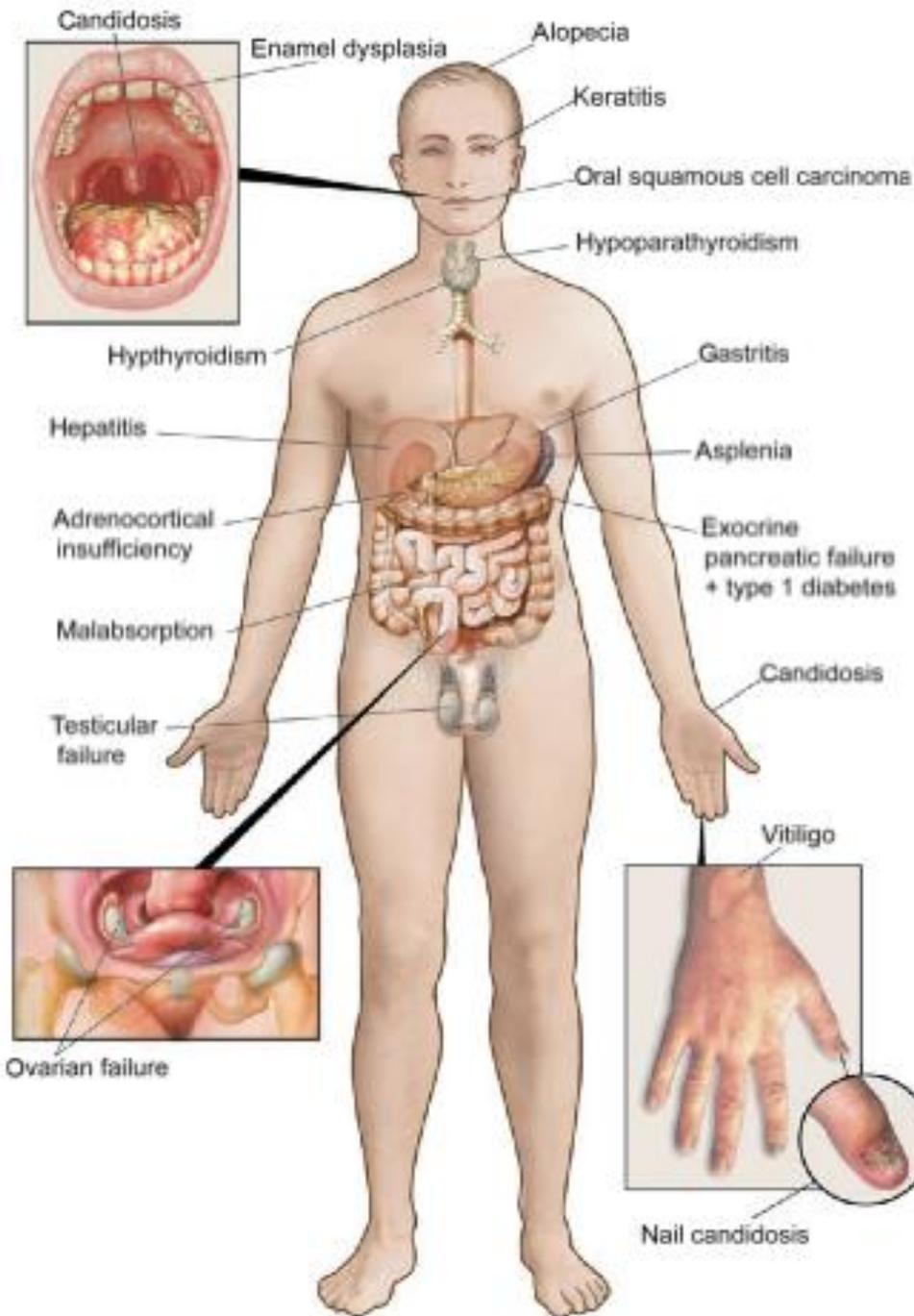
Sélection négative des thymocytes auto-réactifs



Anderson, Science, 2002
Liston, Nat Immunol, 2003

Souris Aire KO





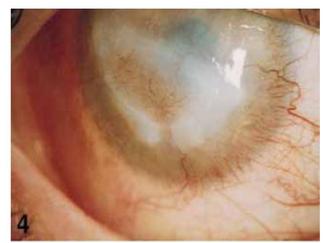
Anticorps anti- $\text{INF}\omega$ et $\text{INF}\alpha 2$

Très spécifiques de l'APECED, à l'exception des thymomes
(Meager, PLOS Med, 2006)

Anticorps anti-IL22, IL17A, IL17F

Liés aux candidoses
*(Puel, J Exp Med, 2010
 Kisand, J Exp Med, 2010)*

*Husebye ES,
 J Intern Med, 2009*



Thyroiditis et PEA1



	Finland [Ahonen 1990] 68 patients	Iranian Jews [Zlotogora 1992] 23 patients	Italy [Betterle 1998] 41 patients	Norway [Wolff 2007] 36 patients	Italy [Cervato 2009] 24 patients	Our series [2010] 19 patients
<i>Endocrinopathies</i>						
Hypoparathyroidism	79%	96%	93%	82%	96%	63%
Adrenal failure	72%	22%	73%	68%	92%	79%
Hypogonadism						
Female	60%	3%	60%	53%	63%	71%
Male	14%	3%	0%	0%	8%	0%
Type 1 diabetes mellitus	12%	4%	2.5%	9%	8%	5%
Hypothyroidism	3%	3%	10%	9%	21%	5%
Hypophysitis	UK	UK	7%	0%	ND	5%
<i>Other auto-immune diseases</i>						
Pernicious anemia	13%	9%	15%	0%	33%	21%
Malabsorption	18%	UK	15%	9%	21%	26%
Hepatitis	12%	UK	20%	3%	17%	11%
Alopecia	29%	13%	37%	41%	50%	53%
Vitiligo	13%	UK	12%	20%	33%	21%
Candidiasis	100%	17%	83%	79%	92%	89%

Thyroïdites et PEA1



- **PEU FREQUENTES : 3 à 21 % des cas/ 5% série française**
- **Âge moyen de survenue**
 - 20 ans pour Betterle
 - 26,5 ans pour Perheentupa (4,7 à 45 ans)
- **Thyroïdite de Hashimoto ou thyroïdite atrophiante +++**
- Maladie de Basedow exceptionnelle

Ac anti-thyroïdiens et PEA1

Peu de données...



■ PEA1 avec thyroïdite

- **ATPO + : 100% cas** (3 séries)
- **ATg + : 50% cas**

■ PEA1 sans thyroïdite

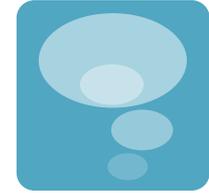
- **ATPO : 21% à 36% cas**
- **ATg : 16% à 36% cas**
- Supérieur à la population générale (5 à 18% d'ATPO)

ATPO les plus sensibles, MAIS valeur prédictive positive faible

(Betterle, JCEM, 1998; Perniola, EJE, 2000; Proust-Lemoine, Horm Research Paediatr, 2010)

Betterle, EJE, 2013

suivi de 492 ISL auto-immunes



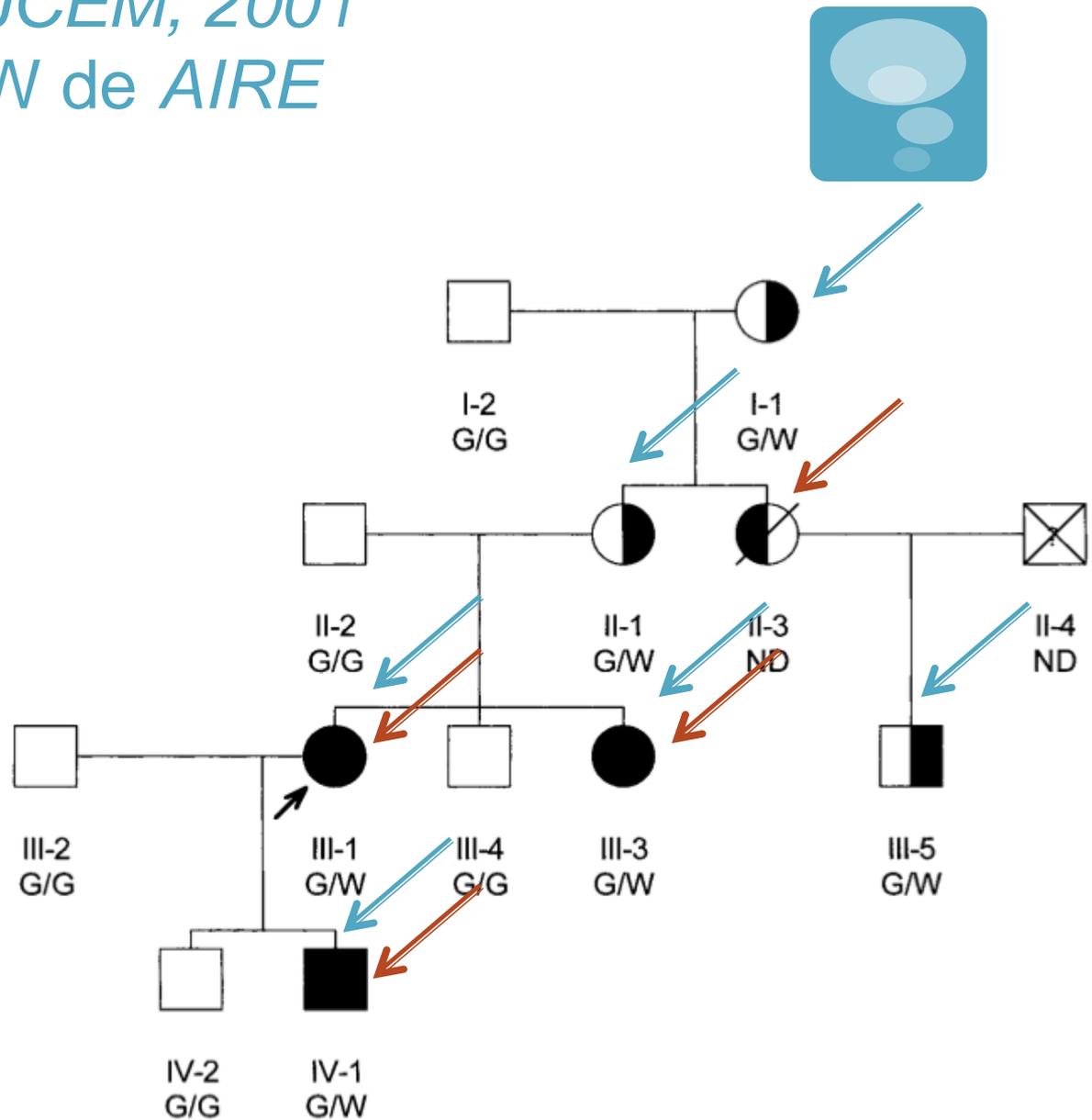
72 PEA1 : 20 patients ont 1 thyroïdite
28% DE THYROIDITES

- **19 hypothyroïdies :**
 - **45% : thyroïdite après ISL**
 - 20% : thyroïdite en même temps que ISL
 - 35% : thyroïdite avant ISL
- **1 Basedow : survenu après ISL**
- **Si AC + :**
 - **Incidence annuelle de thyroïdite 3%/an**
 - suivi moyen 7 ans
- A la fin de la période d'observation : 12.5% de positifs pour les AC avec TSH normale

Mais... *Cetani, JCEM, 2001* Mutation G228W de AIRE

Transmission dominante
APECED moins typiques
Nombreuses thyroïdites

FIG. 1. Pedigree diagram of the family with APECED. Circles, Women; boxes, males; crossed symbols, unknown with regard to phenotype and genotype; dashed symbols, deceased family members; arrow, proband; left filled quadrant, APECED phenotype; right filled quadrant, hAT. Family members are indicated by generation (Roman number) and individual (Arabic number). The genotype at codon 228 of the AIRE gene is listed for each individual (G, Wild type; W, mutant).





APECED

APECED

APECED

ID [age (yr), sex]	Thyroid disease
III-1 (38, F)	hAT TPOAb: 229 U/ml TGAb: negative
IV-1 (17, M)	hAT TPOAb: >1000 U/ml TGAb: >4000 U/ml
IV-2 (14, M)	Normal function TPOAb: negative TGAb: negative
III-2 (40, M)	Normal function TPOAb: negative TGAb: negative
III-3 (34, F)	hAT TPOAb: 571 U/ml TGAb: 77 U/ml
III-4 (37, M)	Normal function TPOAb: negative TGAb: negative
III-5 (28, M)	hAT TPOAb: 480 U/ml TGAb: 285 U/ml
II-1 (61, F)	hAT TPOAb: >1000 U/ml TGAb: 383 U/ml
II-2 (67, M)	Normal function TPOAb: negative TGAb: negative
II-3 (deceased, F)	Unknown
I-1 (82, F)	hAT TPOAb: >1000 U/ml TGAb: >4000 U/ml
I-2 (90, M)	Normal function TPOAb: negative TGAb: negative

ATPO + dans tous les cas
ATg + dans 5/6 cas

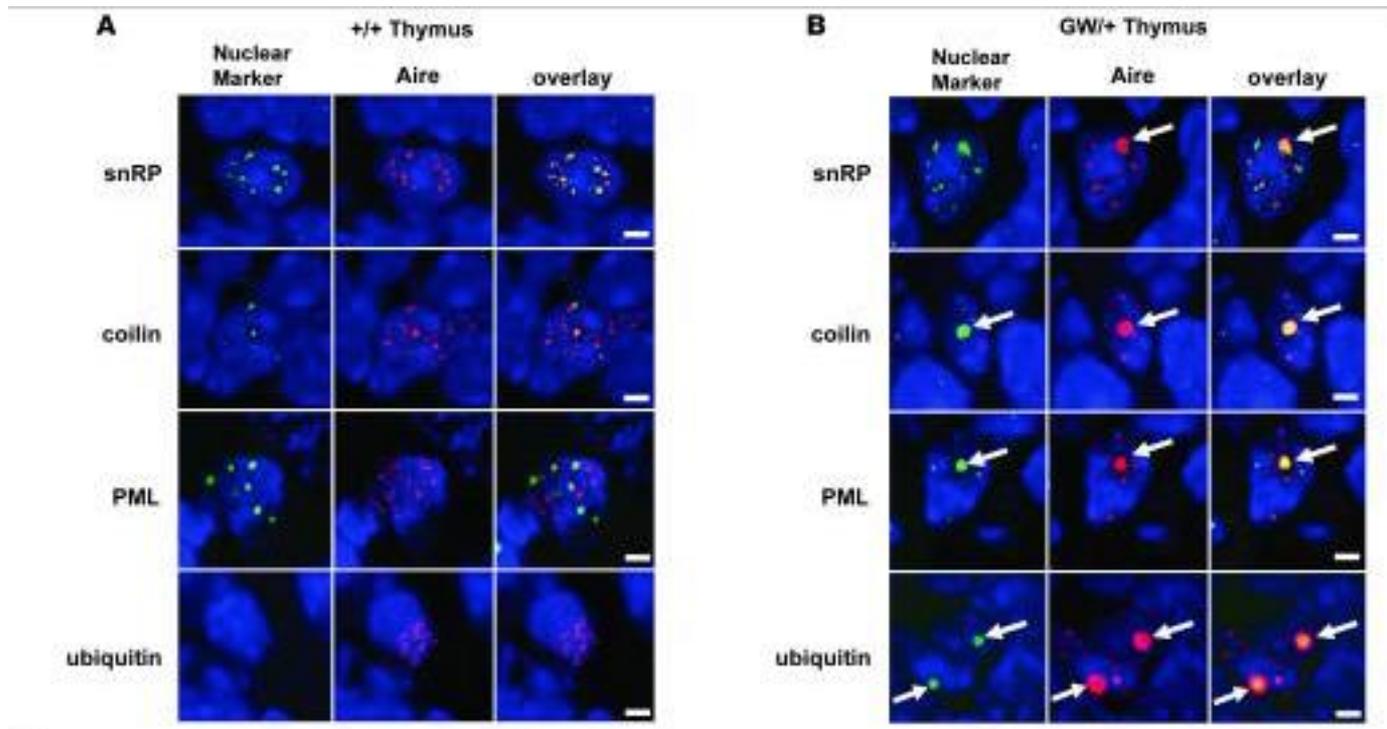


Su, JCI, 2008

Mutation sur le domaine *SAND*, de liaison à l'ADN

Modifie la localisation intracellulaire de la protéine

Effet dominant négatif en se liant à la protéine AIRE non mutée, altérant ainsi ses capacités transactivatrices



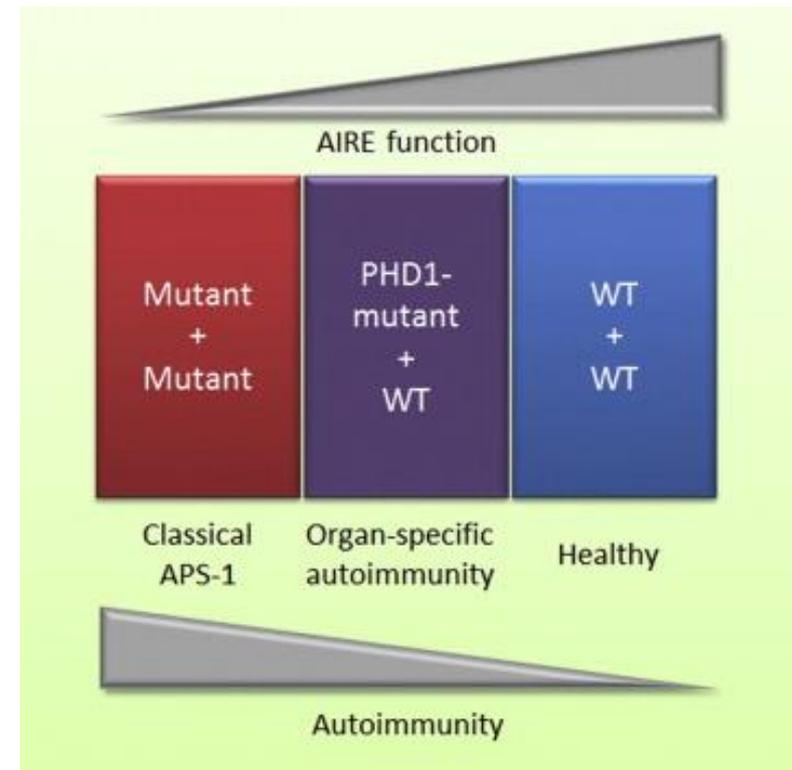


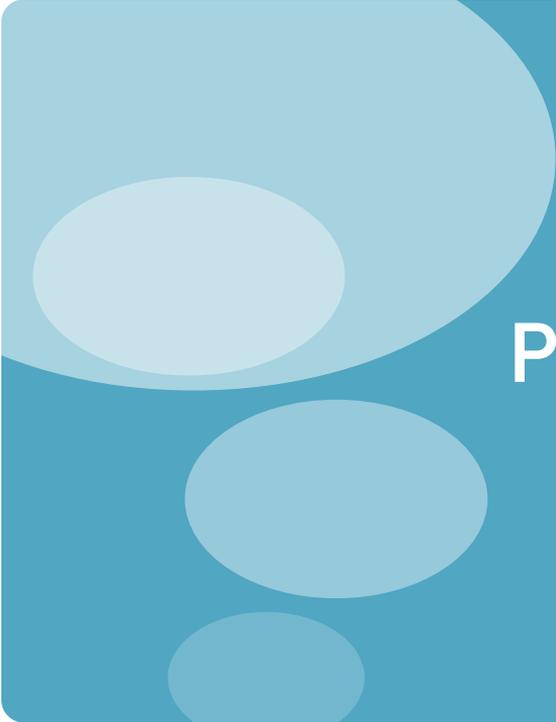
Oftedal, Immunity, 2015

Effet dominant négatif de Aire

Novel p.C311Y AIRE Mutant Exerts a Dominant-Negative Effect

- Mutants sur le domaine *PHD1 finger*
- **Phénotypes de PEA1, PEA2, ou endocrinopathies isolées ou AC de PEA1**
- **Quelques cas d'hypothyroïdies**
- Ils peuvent s'associer au WT aire et former des homo-oligomères non fonctionnels





**POLYENDOCRINOPATHIES
AUTO-IMMUNES
DE TYPE 2**

Une maladie polygénique



GENE	CHROMOSOME	SIGLE	DENOMINATION
Gènes immuno-régulateurs	6p	HLA de classe II	Système majeur d'histocompatibilité
	2q	CTLA-4	Cytotoxic T Lymphocyte Associated protein 4
	2p	PTPN22	Protein Tyrosine Phosphatase Non receptor type 22
	20q	CD40	CD40, TNF receptor superfamily member 5
	10p	IL-2RA/CD25	Interleukine 2 Receptor, alpha
Gènes spécifiques de la thyroïde	1q	FCRL3	Fc receptor-like 3
	8q	Tg	
	14q	RTSH	

Dittmar, JCEM, 2003

360 PEA2, Allemagne

Suivi 1990-2003

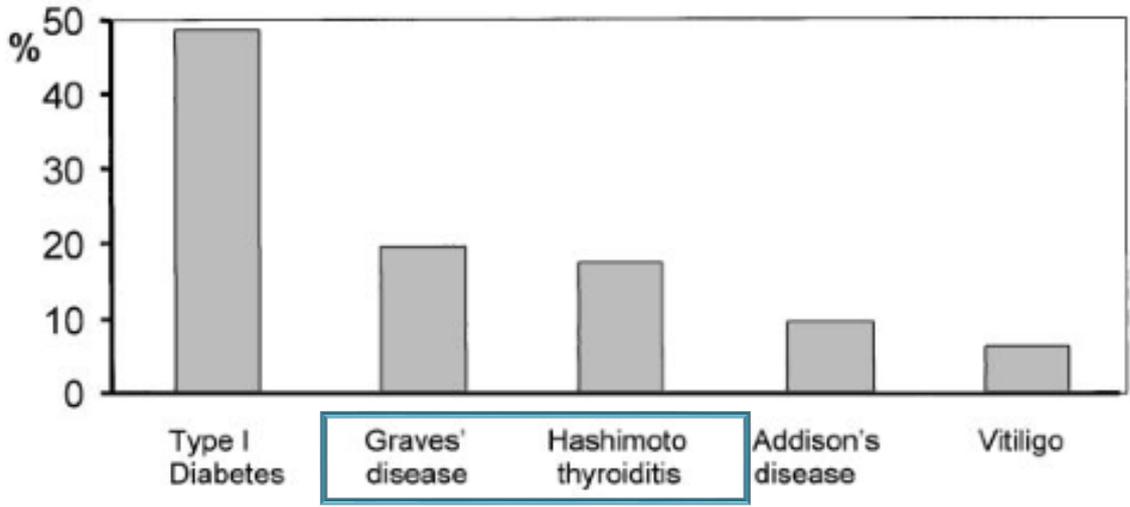
66% thyroïdites : ½ Basedow, ½ hypothyroïdies

62% DT1, 19 %Addison

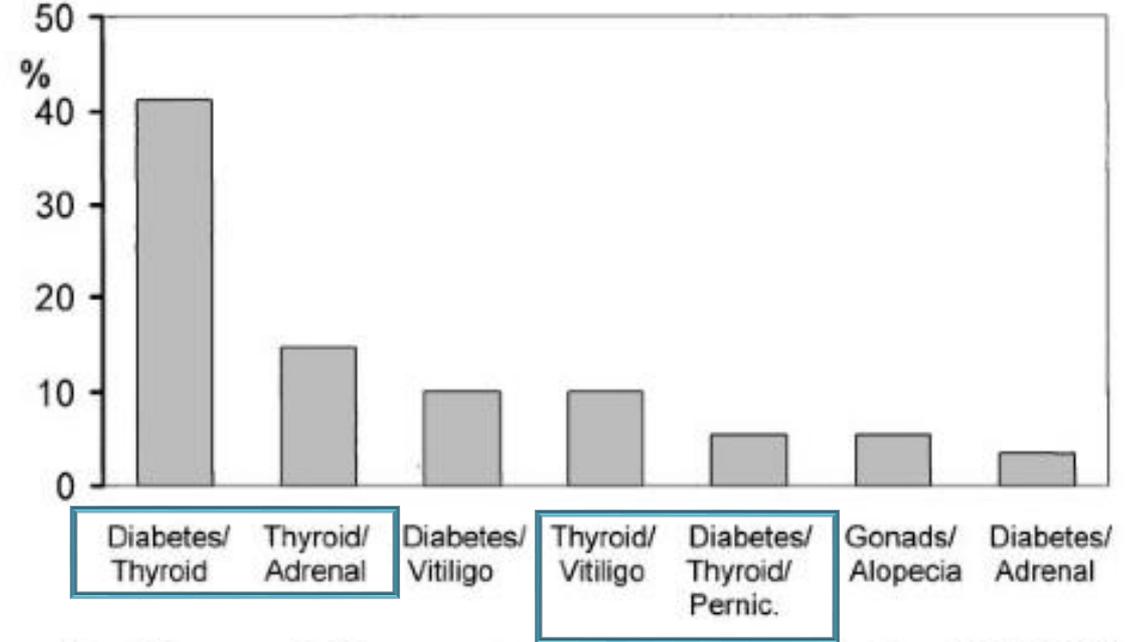


Table 4. Prevalence of clinical diseases in the polyendocrine syndromes type 2 in a series of 360 patients.⁴²

Sex ratio F/H	3/1
AITD	66%
Diabetes %	61%
Addison %	19%
Gonadal insufficiency %	5.3%
Vitiligo %	20%
Alopecia %	6%
Pernicious anemia %	5.3%

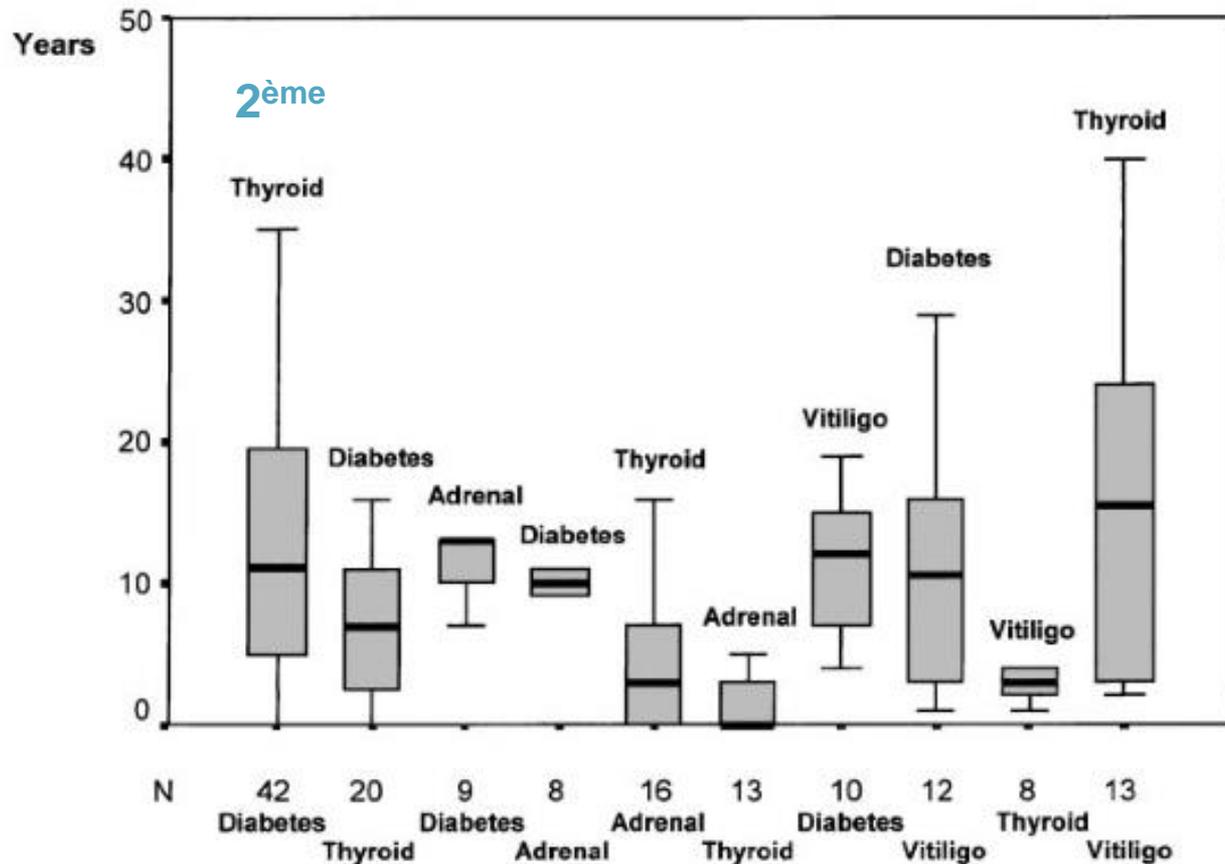
A

First disease manifestation in patients with PAS II

B

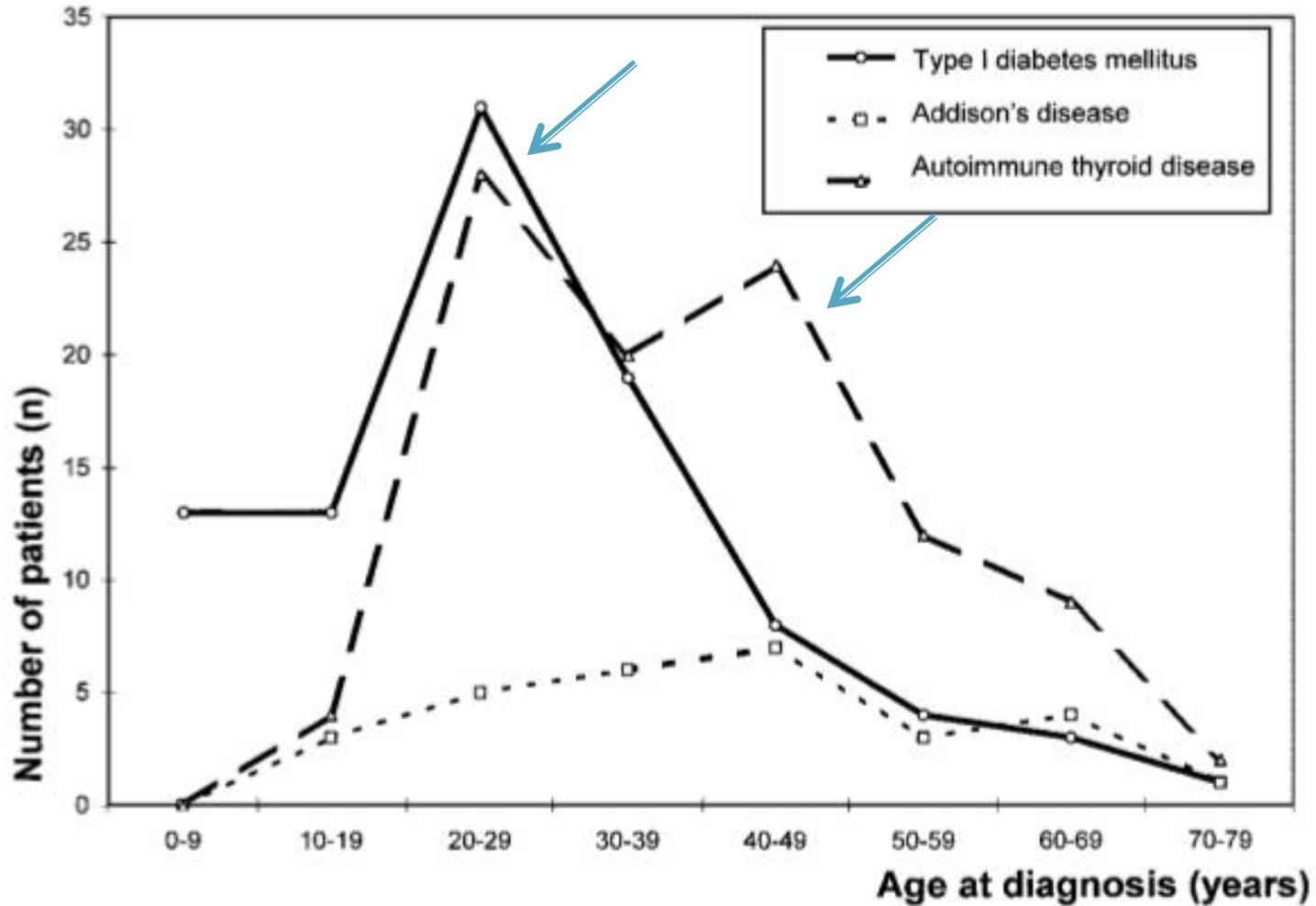
Most frequent disease combinations in patients with PAS II

Si thyroïdite en 1^{er}, la 2^{ème} pathologie arrive rapidement
 Si vitiligo en 1^{er}, délai plus long



1^{er}

Thyroïdites : 2 pics d'âge de survenue



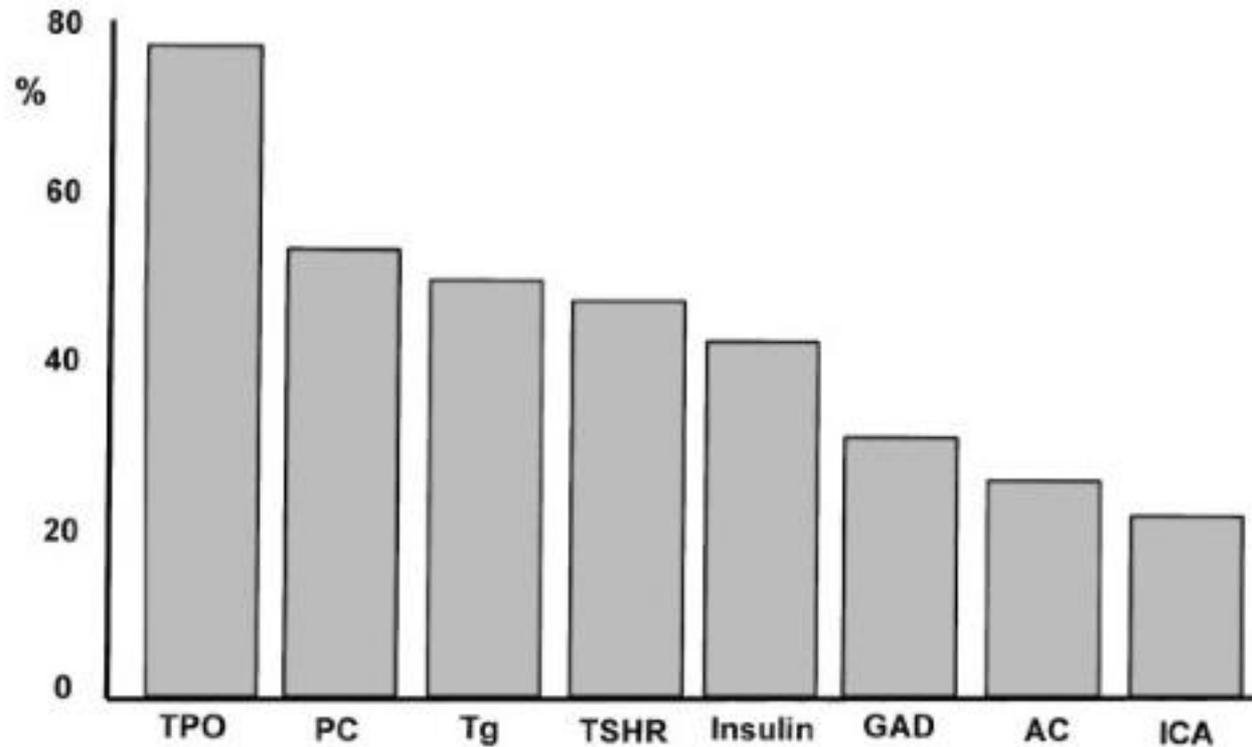
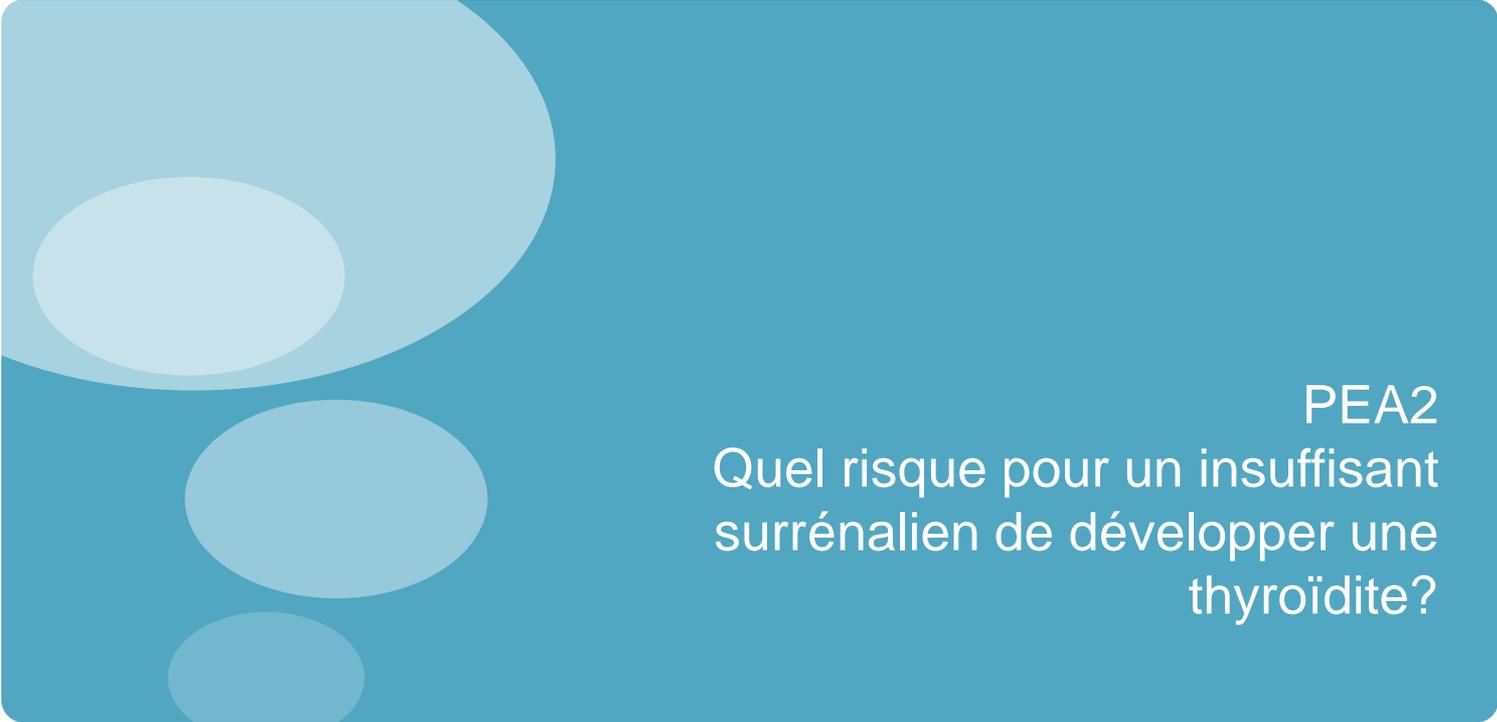


FIG. 4. Prevalence of organ-specific autoantibodies in patients with PAS II. AC, Adrenal cortex; PC, parietal cells; TSHR, TSH receptor.

Le délai d'apparition de la maladie après positivité des AC est **plus long** pour les thyroïdites que pour les autres endocrinopathies

The background is a solid teal color. On the left side, there are several overlapping circles of varying shades of light blue and white, creating a decorative graphic element.

PEA2

Quel risque pour un insuffisant
surrénalien de développer une
thyroïdite?

Erichsen, JCEM, 2009

426 ISL auto-immunes, Norvège

47% de thyroïdites

41% hypothyroïdies, 6% de Basedow

~50% des femmes, ~ 25% des hommes

TABLE 1. Age, disease duration, self-reported concomitant diseases, and family history of 426 patients with Addison's disease

	Females (n = 273)		Males (n = 153)		Total (n = 426)	
	n	%	n	%	n	%
Mean age (yr)	53 (18–95) ^a		50 (19–90) ^a		53 (18–95) ^a	
Median disease duration (yr)	13 (0–56) ^a		15 (0–52) ^a		14 (0–56) ^a	
Isolated Addison's disease	76	28	89	58	165	39
Associated autoimmune diseases						
Hypothyroidism	139	51	35	23	174	41
Hyperthyroidism	21	7.7	3	2	24	5.7
Type 1 diabetes	26	9.6	23	15	49	12
Premature ovarian insufficiency	18	6.6	NA		NA	
B12 deficiency	32	12	10	6.6	42	10
Autoimmune hepatitis	2	0.7	1	0.7	3	0.7
Vitiligo	16	6	32	21	48	11
Alopecia	12	4.4	4	3	16	3.8
Family history of Addison's disease					41	9.7

Fichna, Endocrine, 2010
 85 ISL auto-immunes, Pologne
75% de thyroïdites
2/3 hypothyroïdies
1/3 Basedow



Table 2 Frequency of concomitant autoimmune conditions among patients with autoimmune Addison's disease: all patients cohort and patients stratified according to gender

Accompanying disease (85 AAD subjects)	All patients (%)	Males (%)	Females (%)	<i>P</i> values (M vs. F)
Autoimmune thyroid disease	64 (75.3)	13 (54.2)	51 (83.6)	0.005
Chronic lymphocytic thyroiditis	46 (54.1)	9 (37.5)	37 (60.6)	0.054
Graves' disease	19 (22.4)	4 (16.7)	15 (24.6)	0.567
Type 1 diabetes	6 (7.1)	2 (8.3)	4 (6.6)	1.000
Chronic atrophic gastritis	25 (29.4)	6 (25.0)	19 (31.1)	0.576
Pernicious anaemia	10 (11.8)	3 (12.5)	7 (11.5)	1.000
Hypergonadotropic hypogonadism	7 (8.2)	1 (4.2)	6 (9.8)	0.667
Vitiligo	7 (8.2)	2 (8.3)	5 (8.2)	1.000
Coeliac disease	3 (3.5)	2 (8.3)	1 (1.6)	0.191
Alopecia	2 (2.4)	1 (4.2)	1 (1.6)	0.487

AAD autoimmune Addison's disease, *M* male, *F* female

P values refer to χ^2 test or Fisher's exact test



Betterle, EJE, 2013

492 ISL auto-immunes, Italie

322 PEA2

73 % de thyroïdites

11% de Basedow

A-AD + chronic thyroiditis	236/322	73.4
A-AD + Graves' disease	35/322	10.8
A-AD + chronic thyroiditis + type 1 diabetes mellitus	25/322	7.7
A-AD + type 1 diabetes mellitus	20/322	6.2
A-AD + Graves' disease + type 1 diabetes mellitus	6/322	1.9

Betterle, EJE, 2013
492 ISL auto-immunes
322 PEA2
73% de thyroïdites



■ **Hypothyroïdie**

1 CAS/2 thyroïdite avant ISL

- 28 %: en même temps
- 23% : thyroïdite après ISL

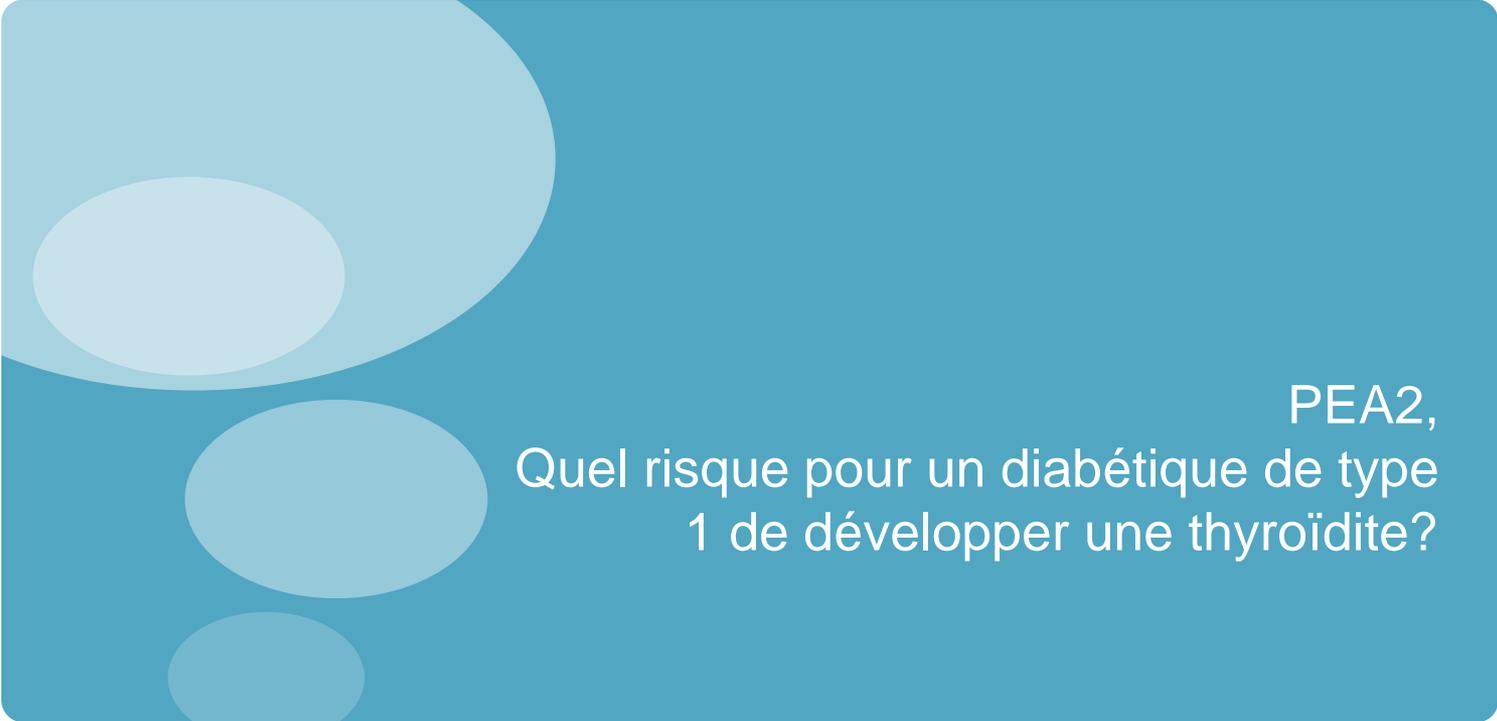
■ **Basedow**

3 CAS/4: Basedow avant ISL

- 2% : en même temps
- 27% : Basedow après ISL

■ **Si AC + :**

- **incidence annuelle de thyroïdite 8%/an**
- suivi moyen 5 ans

The background is a solid teal color. On the left side, there are several overlapping circles of varying shades of light blue and white, creating a decorative pattern.

PEA2,
Quel risque pour un diabétique de type
1 de développer une thyroïdite?

Un profil particulier de DT1

Plus de femmes, plus de DT1 lent

Survenue plus tardive

Ac anti-GAD65 plus élevés

HLA et CTLA 4 distincts

TABLE 1. Clinical characteristics of APS3v and T1D without AITD

	APS3v	T1D/ AITD(-)	P value
n	54	143	
Sex (males/ females)	10/44	66/77	<0.001
Mode of T1D onset (abrupt/ slow)	22/32	107/36	<0.00001
Age at onset of T1D (yr)			
Total subjects	33.5 ± 16.9	23.6 ± 17.5	<0.001
Abrupt T1D	24.7 ± 18.3	18.5 ± 13.6	NS
Slow T1D	39.6 ± 12.9	39.0 ± 19.0	NS
P value (abrupt vs. slow)	<0.001	<0.000000001	

Data are expressed as number or years (means ± SD). NS, Not significant.

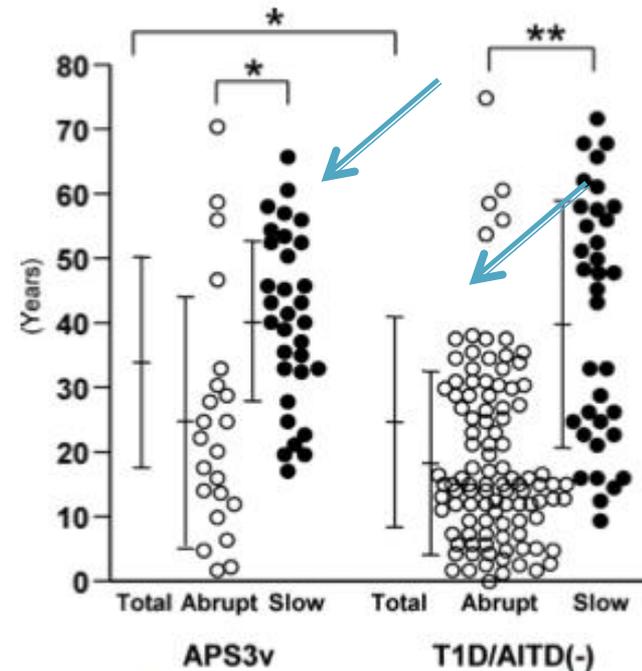


FIG. 1. The onset of T1D in APS3v patients and T1D/AITD(-) patients. Open and closed circles represent the onset of diabetes in abrupt-onset and slow-onset T1D patients, respectively. Data are shown for individual patients. Bars represent means ± SD. *, P < 0.001; **, P < 0.000000001.

La maladie de Basedow précède souvent le DT1

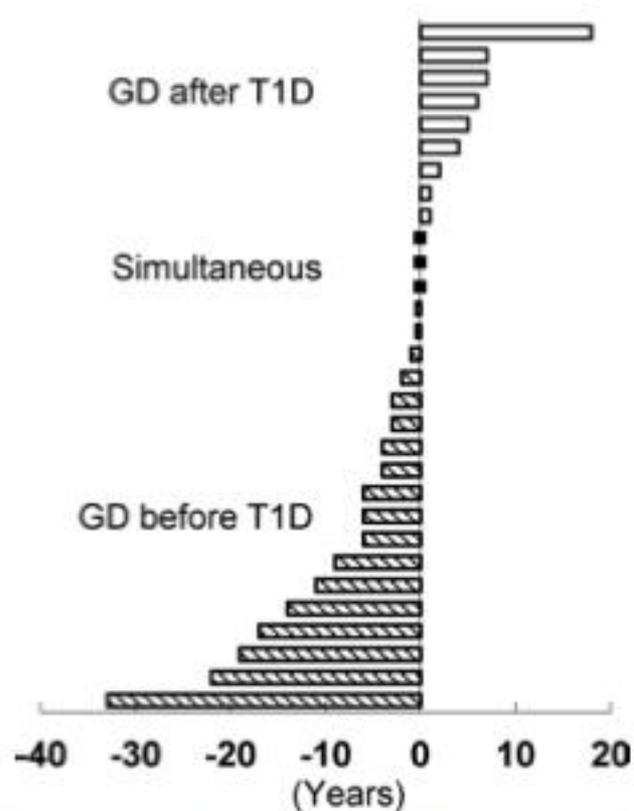


FIG. 3. The interval from the onset of T1D to the onset of GD in APS3v patients. The *open, closed, and shaded bars* represent the individual patients who developed GD after T1D, GD and T1D simultaneously, and GD before T1D.

Maugendre, Ann Endocrinol, 2000

258 DT1 adultes



- **17% des DT1 ont des ATPO + initialement**
- 7% des DT1 ont des ATg +, 5% ont les 2 types d'AC
- **5 ans de suivi:**
 - **Si ATPO - : TSH reste N**
 - **Si ATPO + : plus de la moitié vont modifier leur TSH**
 - 11/45 : dysfonction thyroïdienne sub-clinique
 - 13/45 : apparition de thyroïdite subclinique/clinique : 4 Basedow, 9 hypothyroidies
 - 2/45 : négativation des ATPO
- **Dosage des ATPO : permet de détecter les DT1 à risque de dysthyroïdie**
 - Dosage des Atg : non indicatif
 - **Intérêt de suivre les DT1 à ATPO positifs.**

Kordonouri, Diabetes care, 2002
 17749 enfants DT1 japonais, 1530 AC +
 AC augmentent avec l'âge, plus fréquents
 chez la fille



Le diabète est survenu plus tard
**Corrélation entre titres de TSH et
 la présence d'auto-AC**

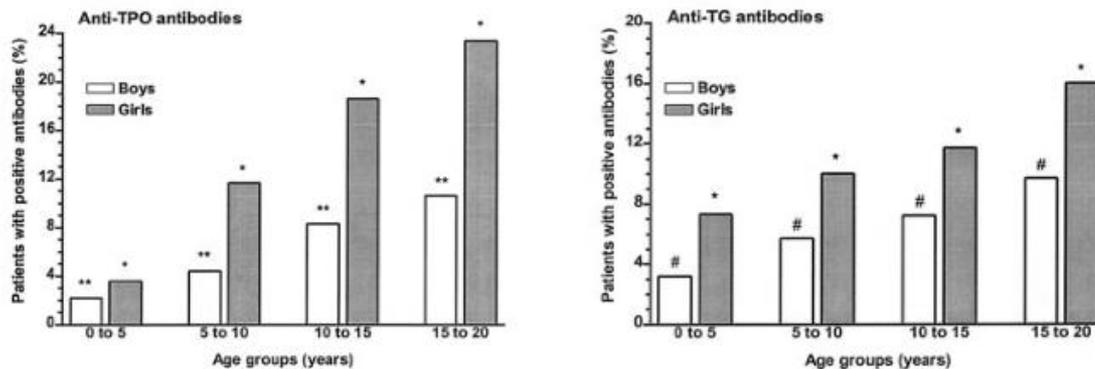
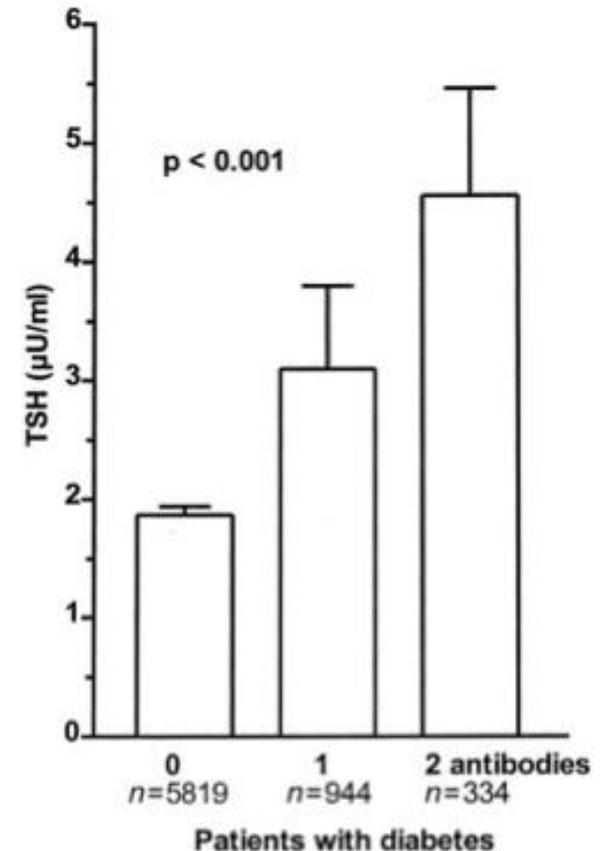


Figure 2—Increasing prevalence of elevated thyroid antibodies (left panel: anti-TPO; right panel: anti-TG) stratified according to the sex and age of the patients. * $P < 0.0001$, ** $P < 0.001$, # $P = 0.006$.



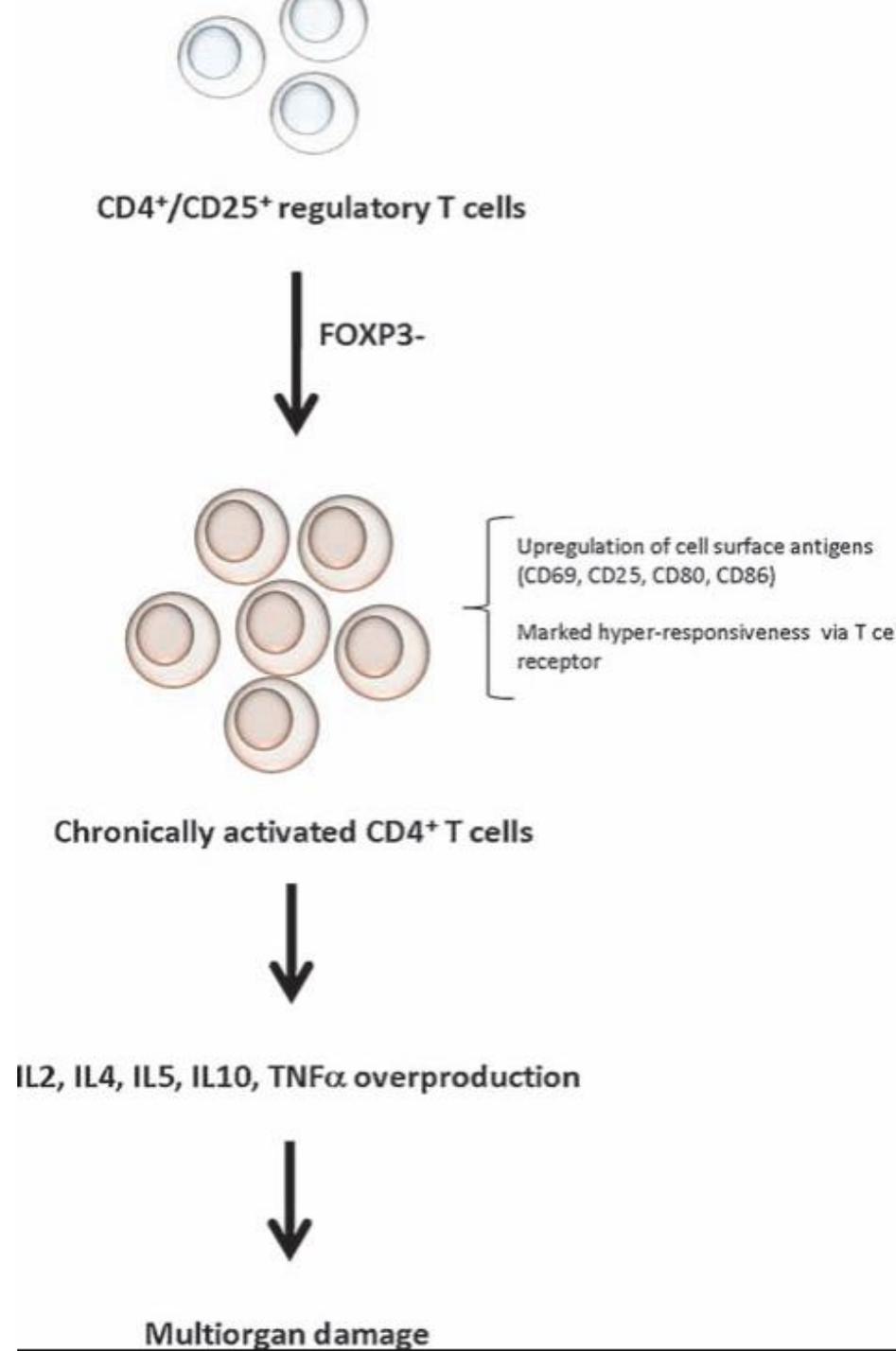
The background is a solid teal color. On the left side, there are three overlapping circles of varying sizes and shades of light blue, creating a decorative graphic element.

Syndrome IPEX

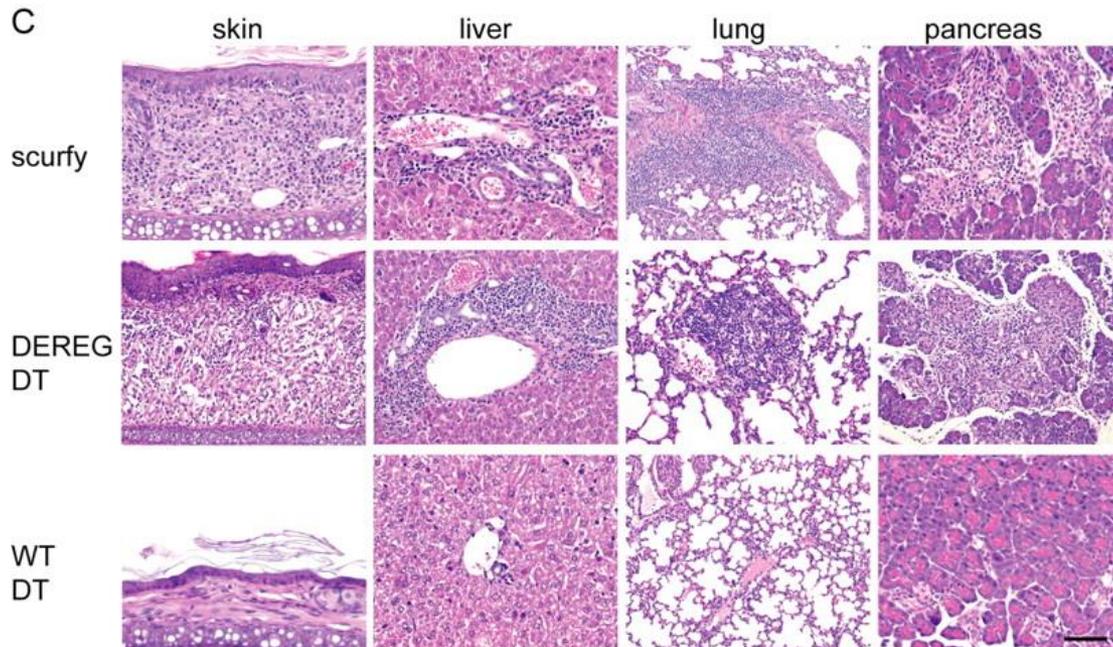
Rôle de FOXP3

Protéine Scurfine :
répresseur de transcription

Rôle clef dans la
différentiation et la fonction
des **cellules T reg**
CD4 + CD25 +, essentielles
dans les phénomènes de
tolérance périphérique

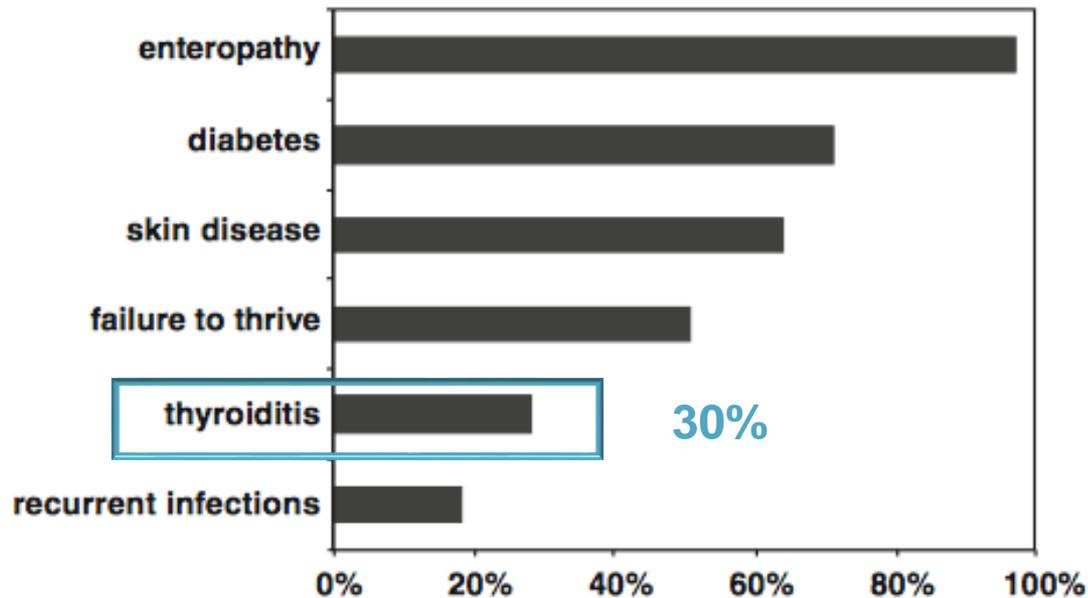


Modèle murin, souris Scurfy



Syndrome IPEX

Immune dysregulation,
polyendocrinopathy,
enteropathy, X-linked



1^{ère} description par
Powell en 1982

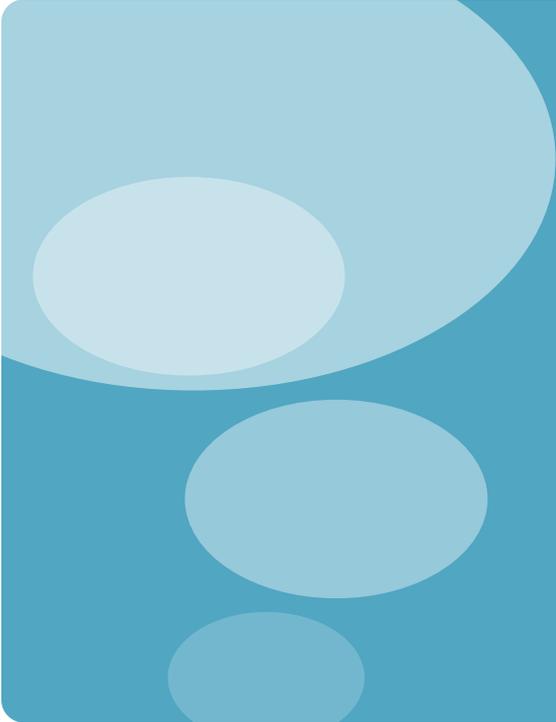
Moraes-Vasconcelos, J Clin Immunol, 2008
Revue de 39 IPEX

IPEX



- Symptômes survenant dans la **première année de vie**
- Souvent décès dans les premières années de vie
- Le plus souvent **hypothyroïdie**, mais quelques cas d'hyperthyroïdie
- Parfois **ATPO et ATG présents sans survenue de la pathologie**

Pemphigoïde bulleuse
*Mc Guinness, Journal of the
American Academy of
Dermatology, 2006*



**Autres
polyendocrinopathie
s syndromiques
Turner, trisomie 21**

Aversa, Thyroid, 2014

Aversa, Italian Journal of Pediatrics, 2015

Turner, Trisomie 21 et thyroïdites

Populations pédiatriques et jeunes adultes



	Pediatric general population	TS	DS
HT	1.2–1.3 % [15, 16] ^a	10–21 % [14, 18–20, 23, 24] ^a	13–34 % [25, 26] ^a
GD	1.07‰ [17] ^a	1.7–3 % [14, 21–23] ^a	6.5‰ [11] ^a

TURNER

Hypothyroïdie et
Basedow: X10 à X20

Trisomie 21

Hypothyroïdie : X10 à X30
Basedow : x6

- Turner et trisomie 21: présentation plus fréquente sous forme d'**hypothyroïdie subclinique**
- 20% Basedow ont commencé par un passage en hypothyroïdie
- Prévalence des dysthyroïdies dans la **trisomie 21 : sex ratio≈1**

Gawlik, *Horm Res Pediatrics*, 2011

86 Turner, Pologne

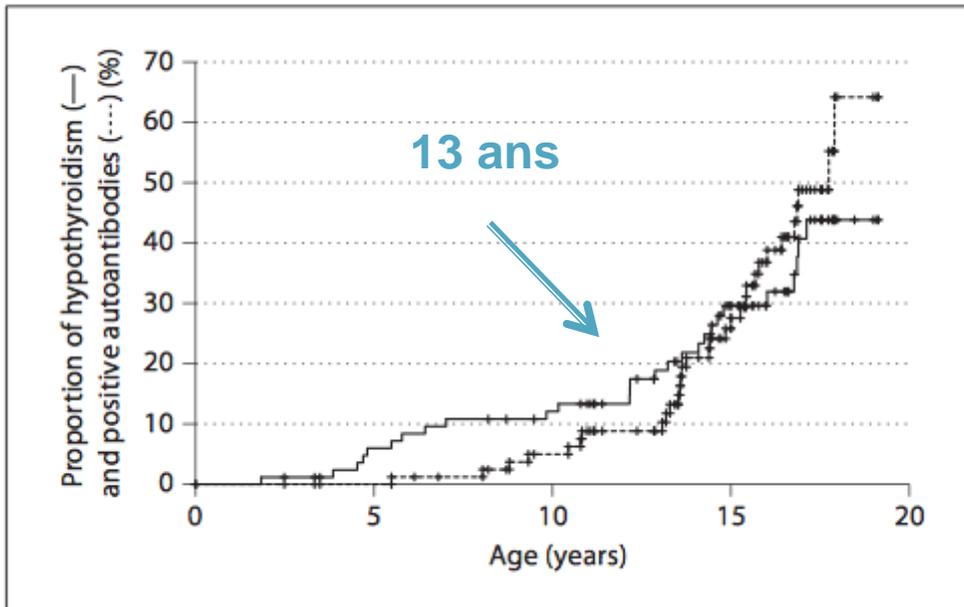
suivi moyen de 5 ans

âge moyen 10 à 15 ans

36% d'AC positifs

(ATg 31% > ATPO 21%)

17% de thyroïdites



Corrélation apparition AC
et thyroïdites

**Moins d'auto-immunité
si mosaïque**

Bakalov, J Autoimmun, 2012

Turner et thyroïdites

244 Turner, âge moyen 35 ans



Diagnosis	TS (n=224)	POI (n=457)	P (TS v POI)	US female population *	RR in TS (95%CI)
	Prevalence % (N)	Prevalence %			
Hashimoto's thyroiditis	36.6 %(82)	15.1% (69)	< 0.0001	5.8% ²⁵	7.2 (5.85–8.7)
IBD [^]	4.0% (9)	0.2%(1)	<0.0001	0.46% ³⁸	17.2 (8.5–33.2)
Celiac Disease	2.7% (6)	0	0.002	0.063% ^{39†}	42.5 (12.4–144.8)
Graves disease	2.7% (6)	0.9% (4)	0.354	1.9% ⁹	1.4 (0.57–3.22)
Type-1 DM	0.9% (2)	0.7% (3)	0.552	0.38 ⁴⁰	2.37 (0.40–9.9)
Psoriasis	3.1% (7)	1.3%(6)	0.114	3.15% ⁴¹	0.99 (0.3–3.1)
Rheumatoid arthritis	0.9% (2)	1.5% (7)	0.642	1.06% ⁴²	0.84 (0.14–3.40)
Lupus	0.9% (2)	0.2% (1)		0.34% ⁴³	2.6 (0.44–11.0)
Vitiligo	0.4% (1)	0.4% (2)		0.4% ⁹	

36%

2,7%

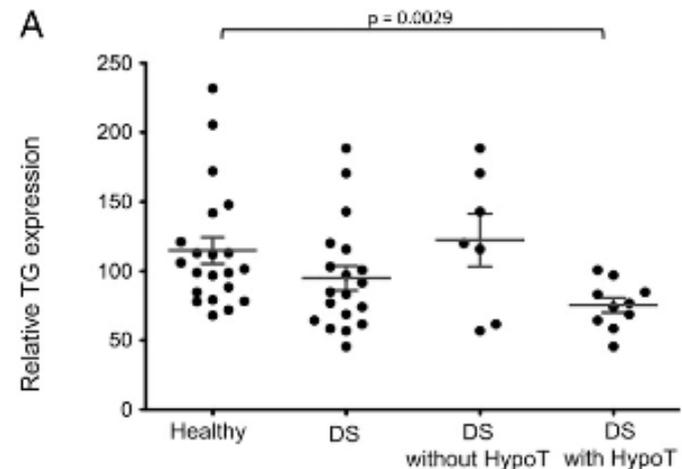
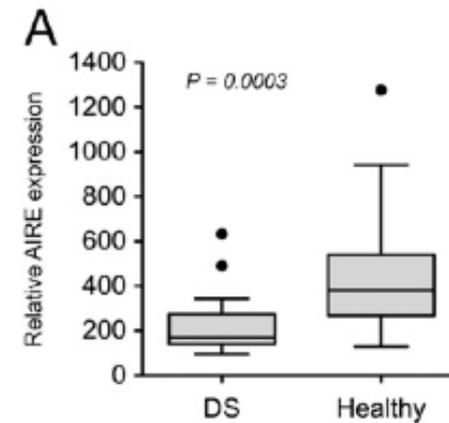
Rôle de Foxp3 situé sur l'X?

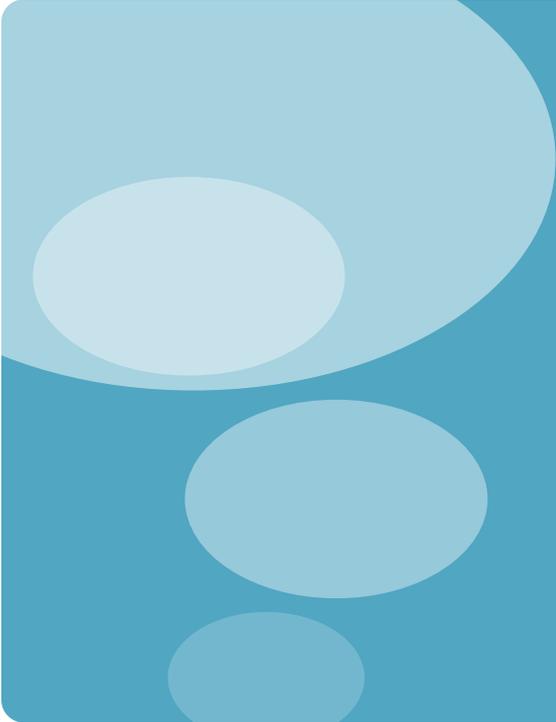
Gimenez-Barcons, JI, 2014

Trisomie 21, AIRE et thyroïdite



- 19 T21 versus 21 contrôles
- Expression de Aire diminuée dans le thymus de T21
- Diminution de l'expression des transcrits ectopiques comme la TG dans le thymus des T21 avec hypothyroïdie
- **Altération partielle des phénomènes de tolérance centrale dans la T21**





En bref... et en
pratique!



- **Pathologies monogéniques rares :**
 - **IPEX : 30% de thyroïdites**, enfant, peu de données sur les AC
 - **PEA1 : ≈10% de thyroïdites**, vers 20-25 ans, **hypothyroïdies**
 - Plus fréquent si mutations autosomiques dominantes
 - Découverte plus tardive que l'IS
 - **Si ATPO + : incidence annuelle de thyroïdite 3%/an**

- **Pathologies chromosomiques : Turner, trisomie 21 : thyroïdites +++** lien avec FOXP3 et AIRE?

- **Pathologies polygéniques plus fréquentes : PEA2**
 - Jusqu'à **75% de thyroïdites**, vers 20 ans ou en pré-ménopause
 - **Hypothyroïdie** : découverte plus précoce que l'IS, plus tardive que le diabète
 - **Basedow** : souvent plus précoce que le diabète
 - **Si ATPO + : incidence annuelle de thyroïdite 8%/an**

Van den Driessche, The Netherlands Journal of Medicine, 2009



Table 1. Prevalence of organ-specified autoantibodies and autoimmune diseases

Disease or AB	General population	Type 1 diabetes mellitus	Coeliac disease	Addison's	Hypothyroidism
Type 1 diabetes mellitus	2-3%	xxx		12-14%	4%
anti-islet AB	1-3%	85-90%			
Coeliac	0.5%	1-8%	xxx	5%	4%
transglutaminase AB	0.5-1%	8-12%	99%		
Addison's	0.005%	0.5%		xxx	
21-hydroxylase AB	0-0.6%	0.7-3%		83-90%	
Hypothyroidism	5-9%	30%	3-12%	14-21%	xxx
aTPO	2-10% in adults 1-4% in children	15-30% in adults 5-22% in children	18%	23-40%	47-83%
Graves' TSH receptor AB	0.1-2% ?	6-10% ?		10-20%	
Pernicious anaemia/ autoimmune gastritis	2% for AIG 0.15-1% for PCA	5-10% for AIG 2-4% for PCA		6%	2%
PCA	2.5 - 12%	15-25% in adults 10-15% in children			

AB = antibody; AIG = autoimmune gastritis; PCA = parietal cell antibodies; T1DM = type 1 diabetes mellitus.

Quel suivi proposer en cas de PEA2 ?



Consensus insuffisance surrénale SFE 2015

- **TSH, ATPO**
- **glycémie à jeun, HbA1c +/- AC anti-GAD et anti-IA2**
- **NFS, vitamine B12**, AC anti-cellules pariétales gastriques, AC anti-facteur intrinsèque
- Recherche de signes cliniques de maladie coeliaque, AC anti-transglutaminase
- Les femmes en âge de procréer doivent être averties du risque d'insuffisance ovarienne précoce.

Recommandations diabète de type 1 HAS 2007

- **TSH, ATPO**
- **Recherche de signes cliniques de maladie coeliaque +/- anticorps anti-transglutaminase**
- +/- *cortisol? AC anti-21 hydroxylase?*
- +/- **NFS, vitamine B12**, AC anti-cellules pariétales gastriques, AC anti-facteur intrinsèque

Remerciements



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



- **Participants au PHRC APECED depuis 2009**
- **Etude multicentrique nationale**
- **Cliniciens**
 - **JL Wémeau, JC Carel**
 - **A Ryndak, L Vanhove**
 - R Desailoud, JM Kuhn, H Lefebvre, JD Lalau, Y Reznik
 - C Cardot-Bauters, A Fayard, M Lepage, S Marcelli, P Perimenis, B Pigeon, MC Vantuyghem, O Verier-Minne, J Weill
 - F Aubin, O Chabre, L Guignat, F Huet, JE Kahn, V Kerlan, A Linglart, JF Souchon, I Tauveron, B Verges
- **Laboratoires**
 - **S Dubucquoi**, V Dutoit, D Lefranc, L Prin, Laboratoire d'immunologie EA 2186, CHU de Lille
 - P Saugier-Veber, Laboratoire de génétique médicale U614 INSERM, CHU de Rouen
 - R Mallone, Unité INSERM U986, Saint Vincent de Paul:
 - I Fajardi, Laboratoire de biochimie, CHU de Lille
 - N Fabien, Laboratoire d'immunologie, CHU de Lyon
 - H Kemp, Sheffield, UK