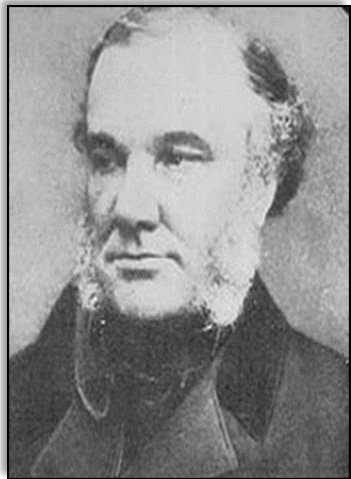


# Les polyendocrinopathies auto-immunes : quoi de neuf pour le clinicien (et le biologiste) ?



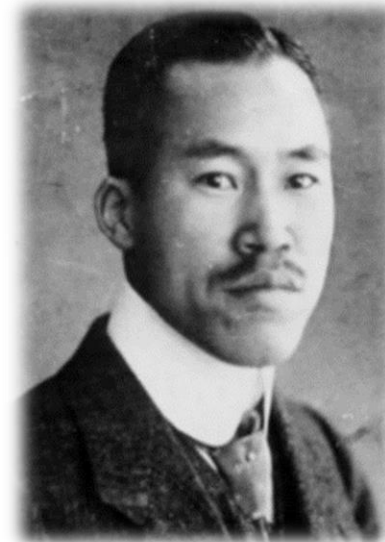
*Thomas ADDISON  
(1793-1860) .*



*Robert James GRAVES  
(1796-1853)*



*Carl Von BASEDOW  
(1799 - 1854)*



*Hakaru HASHIMOTO  
(1881 - 1934)*



*Anton BIERMER  
(1827 - 1892)*

*Dr Hernan Valdes Socin  
Prof Associé, Université de Liège  
Chef de Clinique, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège*

# PLAN

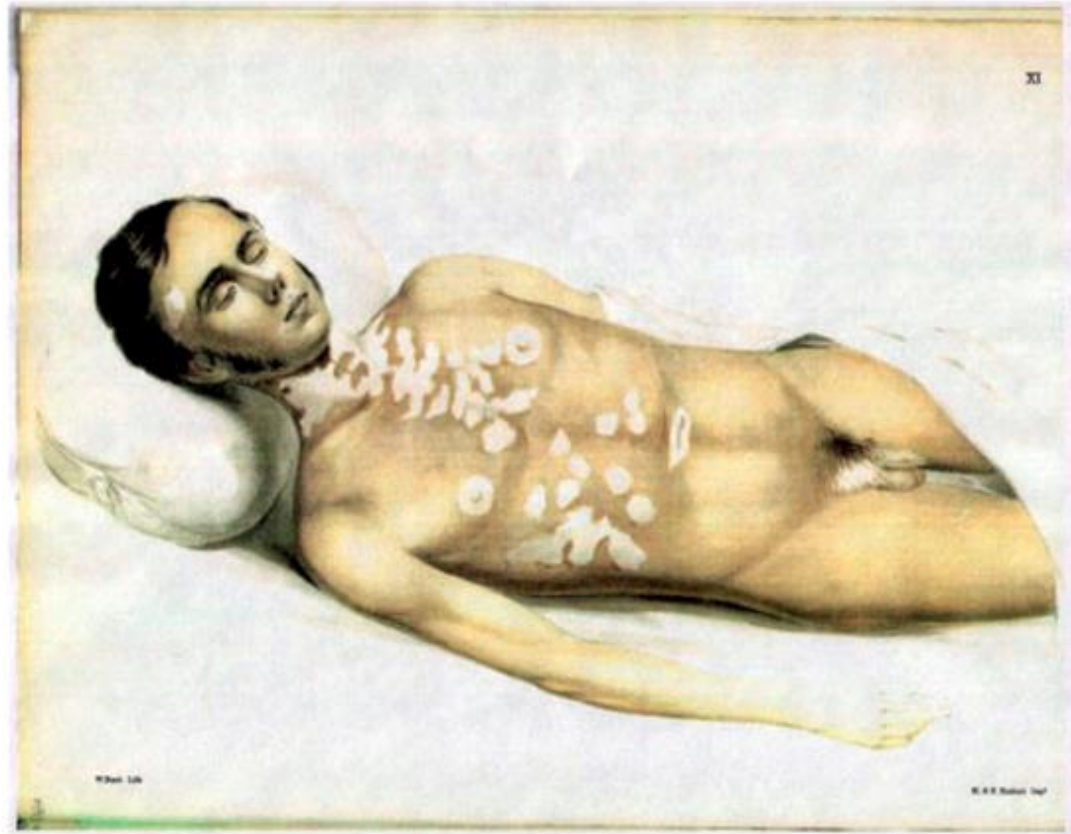
- Polyendocrinopathies auto-immunes : classification
- Vitiligo
- Gastrite auto-immune
- Thyroïdites auto-immunes
- Physiopathologie du syndrome thyrogastrique Auto-immune Familial

# Polyendocrinopathies autoimmunes: classification

	APS type 1	APS type 2	APS type 3
Major components	Chronic candidiasis Hypoparathyroidism Adrenalitis	Auto-immune Thyroiditis Adrenalitis	Auto-immune Thyroidites, gastrite autoimmune, DBT 1, vitiligo
Familial History	25%	frequent	frequent
Genetic	AIRE gene	HLA DR3 Polygenic ?	HLA DR3 Polygenic ?

*Adapté de: Neufeld and Blizzard (1980)*

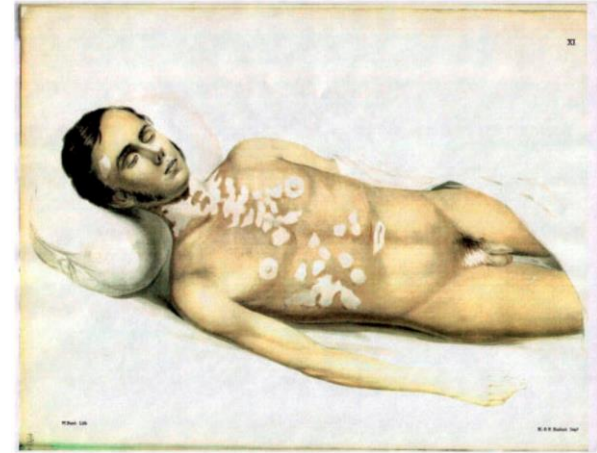
# Vitiligo



Thomas Addison (1793-1860) .  
On The Constitutional And Local Effects Of Disease Of The Supra-Renal Capsules

# Opzelura® ( ruxolitinib)

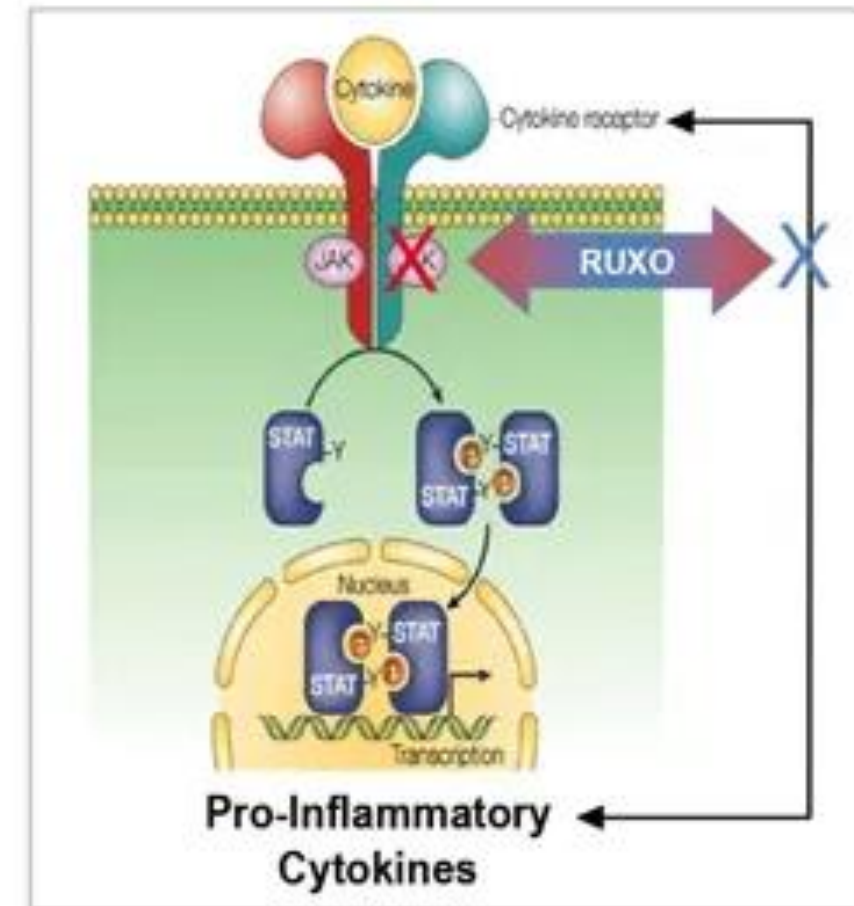
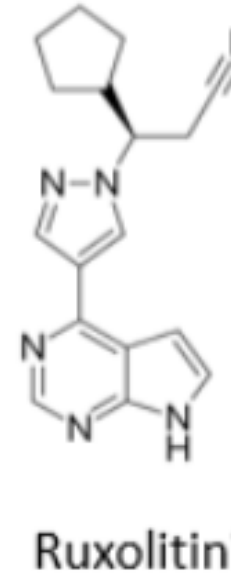
- Le vitiligo affecte jusqu'à 2% de la population mondiale.
- Traitement: corticostéroïdes, tacrolimus, photothérapie UV (20-30% de repigmentation, 50% de récurrence).
- Avril 2023: La FDA a approuvé la crème topique ruxolitinib 1,5%.
- 18 juillet 2023: l'Agence européenne des médicaments a donné son feu vert à la commercialisation Opzelura (ou ruxolitinib)
- Opzelura: traitement du vitiligo non segmentaire avec atteinte faciale chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans deux fois par jour, pendant six à vingt-quatre mois, la repigmentation est complète.



Thomas Addison (1793-1860) .  
On The Constitutional And Local Effects Of  
Disease Of The Supra-Renal Capsules

# Opzelura® (ruxolitinib): mécanisme d'action

- Inhibiteur de JAK : utilisé dans la myélofibrose et la polycythémie vraie
- CXCL9 et CXCL10 se lient au récepteur CXCR3 des lymphocytes T cytotoxiques CD8+: activation de la voie JAK/STAT et recrutement de lymphocytes T, destructeurs de mélanocytes.
- Le ruxolitinib cible spécifiquement JAK1 et JAK2, en diminuant la production de CXCL9 et CXCL10 et réduisant le recrutement des lymphocytes T.



Pesu et al Immunol Rev 2008, 223:132-142

# Vitiligo: études randomisées avec Opzelura (Ruxolitinib)

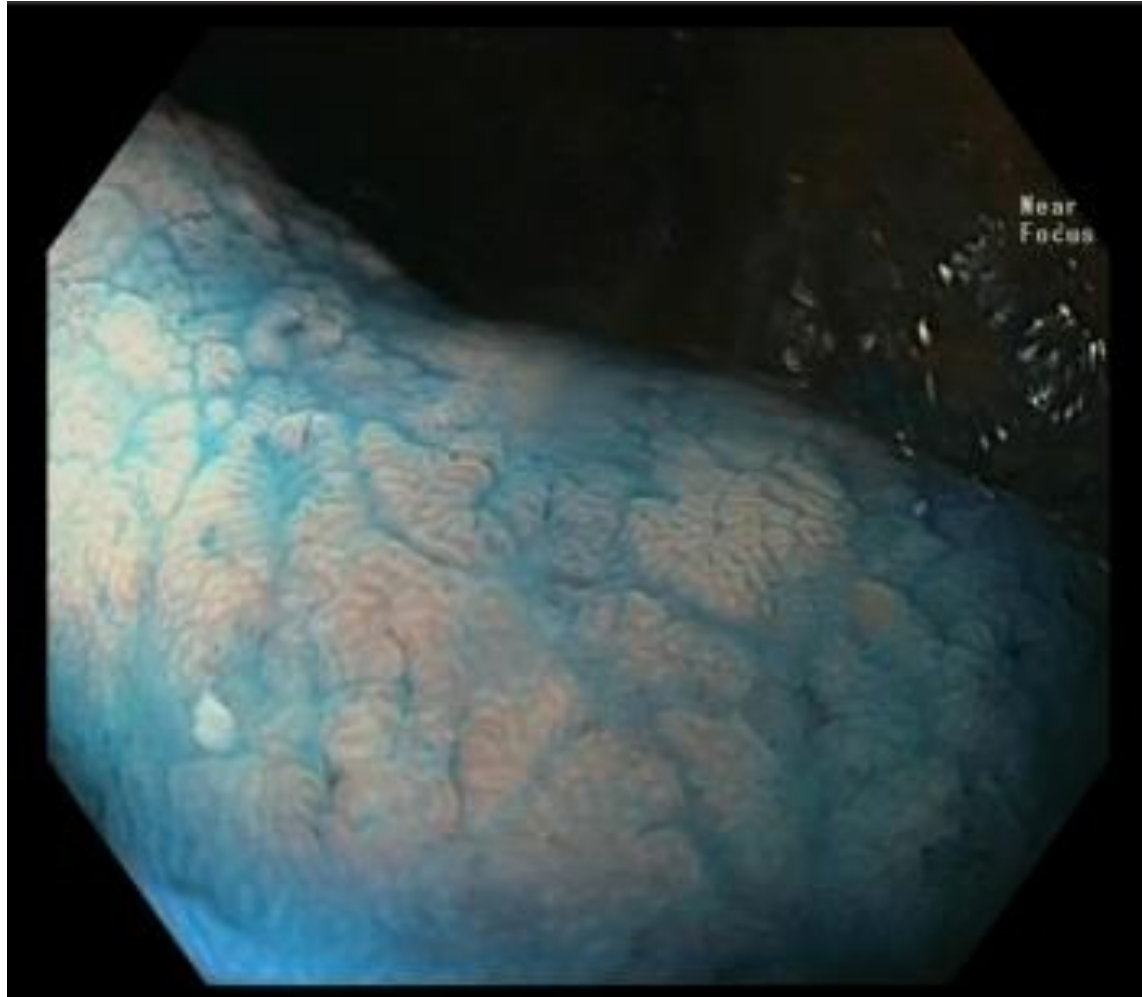
- Au total, 11 patients ont été recrutés (NCT02809976). 9 patients ont terminé l'étude (2 patients ont été perdus de vue) : amélioration de 23% de l'indice de score de la zone de vitiligo (VASI) (*J Am Acad Dermatol 2017*)
- Deux études : 661 patients atteints de vitiligo non segmentaire. 31 % des patients recevant Opzelura ont obtenu une amélioration d'au moins 75 % de la pigmentation du visage après six mois de traitement, contre environ 10 % des patients recevant le placebo.
- La pigmentation corporelle totale (T-VASI50) dans les études a montré après six mois, qu'elle s'améliorait d'au moins 50%, chez 22% des patients utilisant Opzelura, contre seulement 6% de ceux utilisant le placebo (*New Engl J Med 2022*). Utilisation en combinaison avec Narrow-Band UVB Phototherapy (*J. Investig. Dermatol. 2022*)

Rothstein B, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol.* 2017

Rosmarin D, et al. Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med.* 2022

Pandya A.G., et al . Addition of Narrow-Band UVB Phototherapy to Ruxolitinib Cream in Patients With Vitiligo. *J. Investig. Dermatol.* 2022;

# GASTRITE AUTO-IMMUNE



Vue endoscopique de la muqueuse gastrique d'une patiente avec Biermer.  
Chromo-endoscopie à l'indigo-carmin (*Valdes-Socin et al. RmLg 2019*)



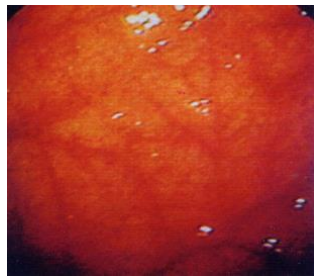
# GASTRITE AUTO-IMMUNE

## Gastrite Auto-immune:

- Atrophie muqueuse Gastrique: achlorydrie et malabsorption (B12, fer, médicaments), Helicobacter?
- Maladie de Biermer: GAI+ déficit B12 (anémie macrocytique, moelle épinière)
- TNE gastriques/cancer gastrique peuvent se développer chez ces patients.

## Sporadique et/ou Familial, Hp

### Complications liées au déficit de vitamine B12:



Atrophie gastrique



Glossite de Hunter



Myélopathie



Macrocytose Globulaire



Anton Biermer  
(1827 - 1892)

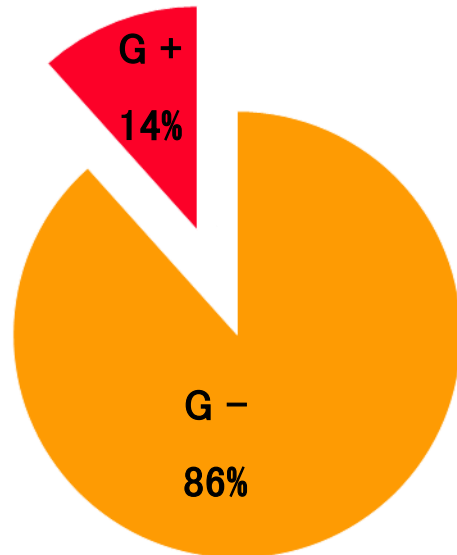
# Syndrome thyro-gastrique auto-immun : série

## A prospective series

of 410 patients:

- 360 patients with Hashimoto's Thyroiditis.
- 50 patients with Basedow's Disease.

Screening for gastrine, APC-Ab/IF-Ab, antigliadin, antitransglutamin Ab



56 G+

48 Hashimoto

8 Basedow

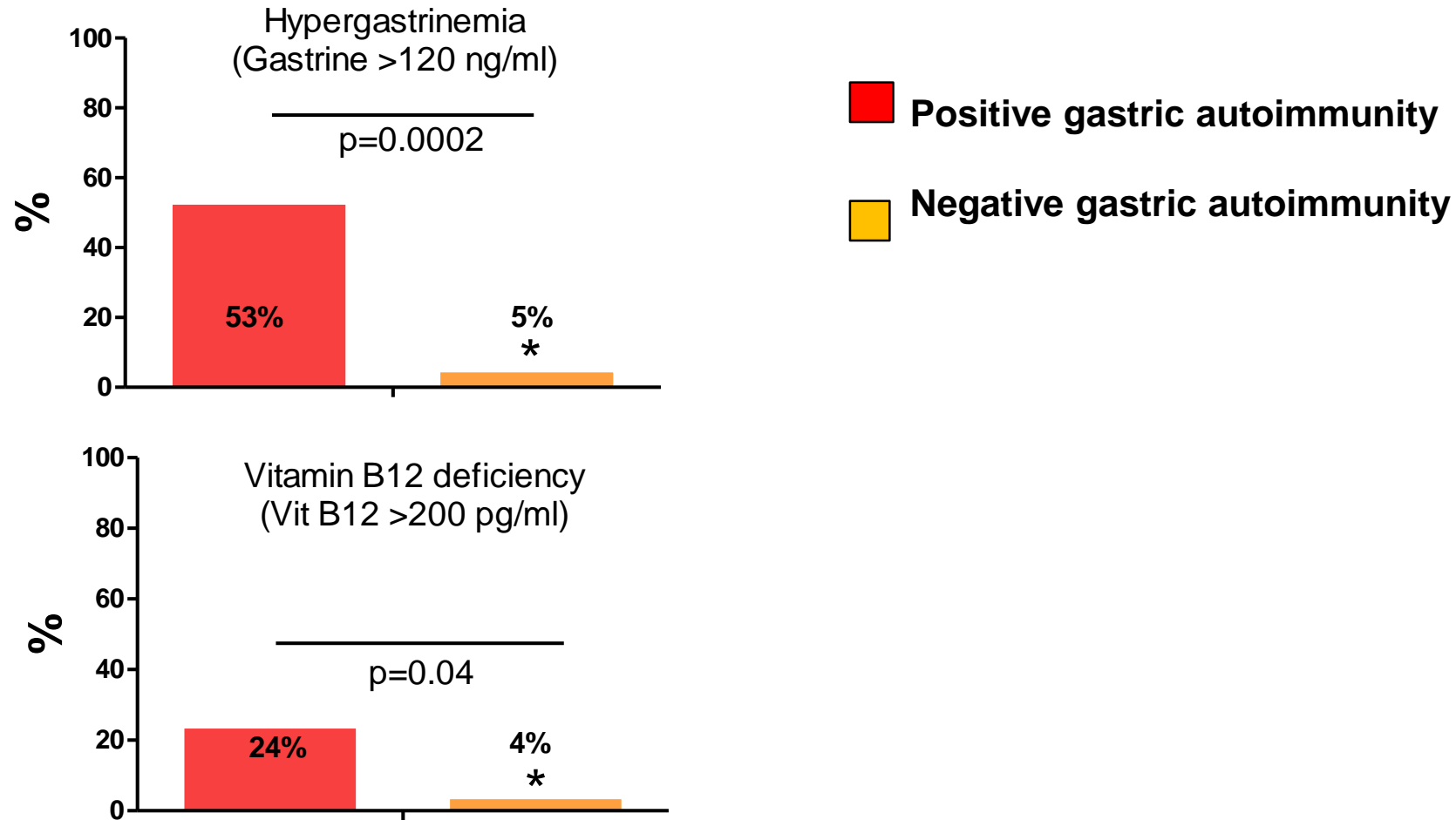
49 F/ 7 M

age 51 ±17 yrs

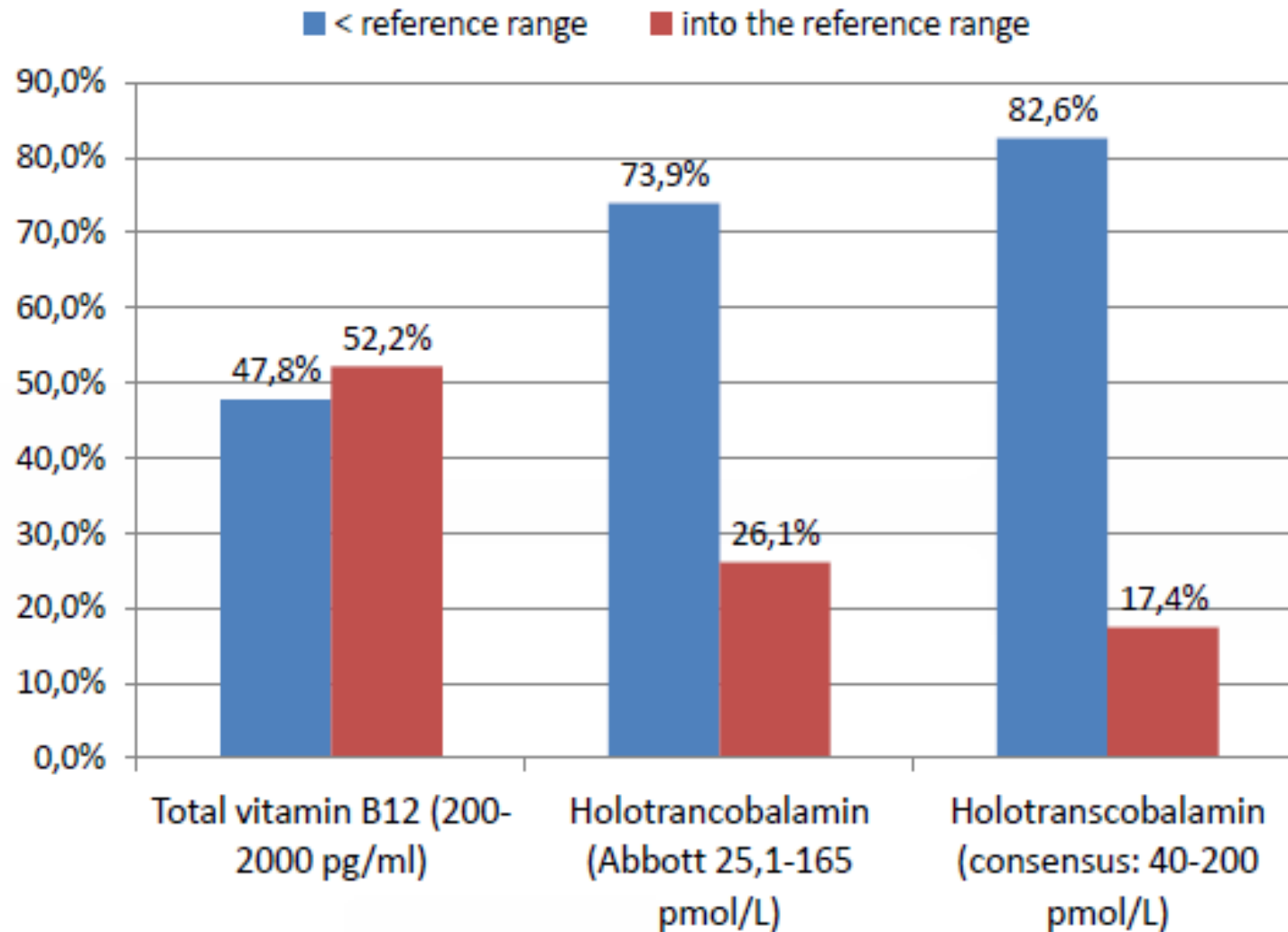
354 G-

45 G- Control subjects  
matched for  
age, sex and AIT type

# Gastrine et B12 déficience dans une série prospective de 240 patients avec maladie de Hashimoto



# Holotranscobalamine (B12 active) et syndrome thyro-gastrique autoimmun



# Autoimmunité gastrique: Helicobacter versus GAI



Proches infectés?

Clinique

Prédisposition génétique

Gastrine N ou basse  
Anti MG+  
Pepsinogen I/II  
Sérologie HP+

Biologie

Gastrine élevée  
Anti MG+ (FI+)  
Pepsinogène I/II  
Sérologie HP-

Antrite puis corps  
gastrique. Réversible si  
éradication

Pathologie

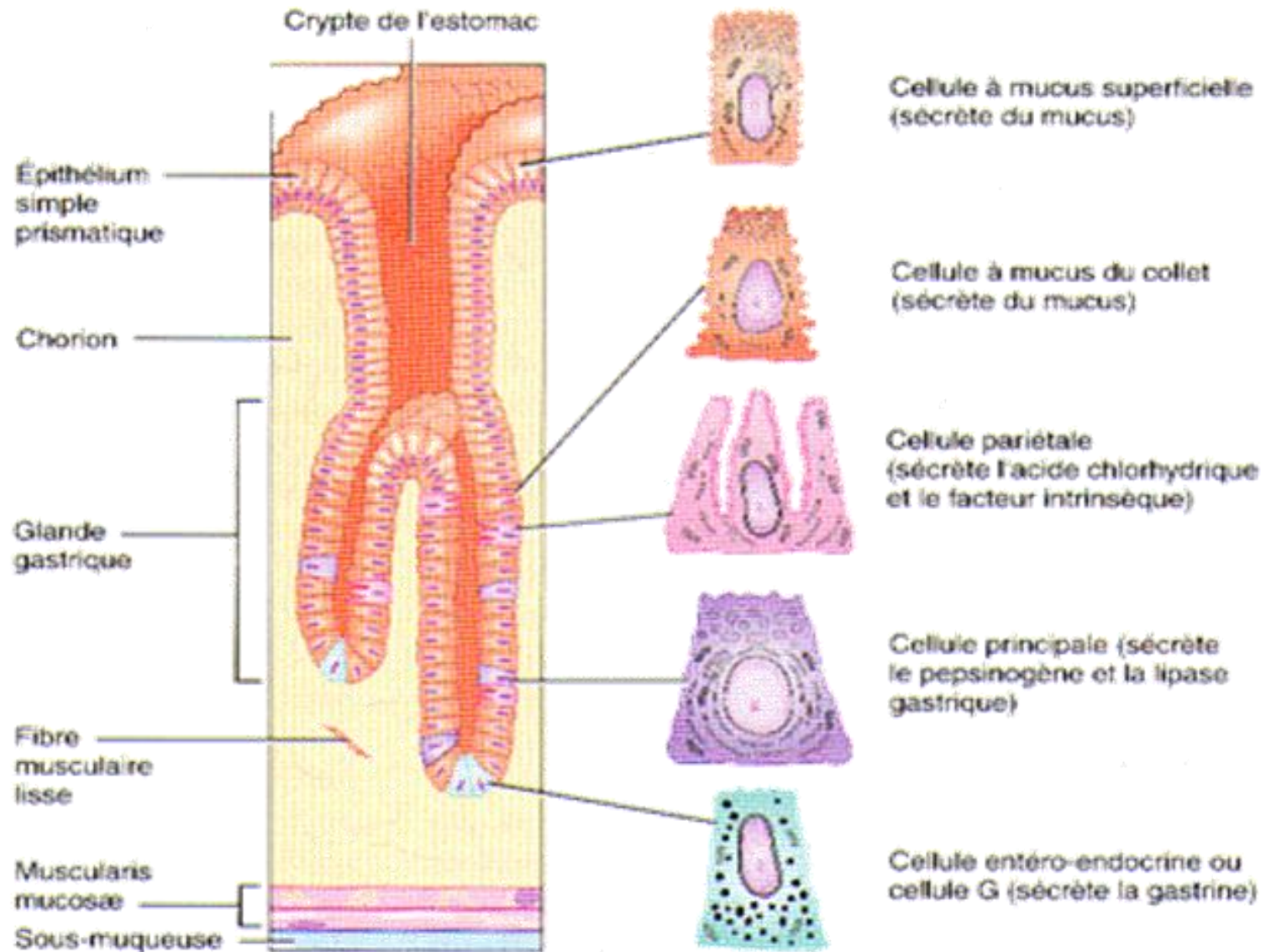
Corps gastrique+/-antre  
Irréversibilité

Adénocarcinome gastrique  
MALT Lymphome

Risque Néoplasique

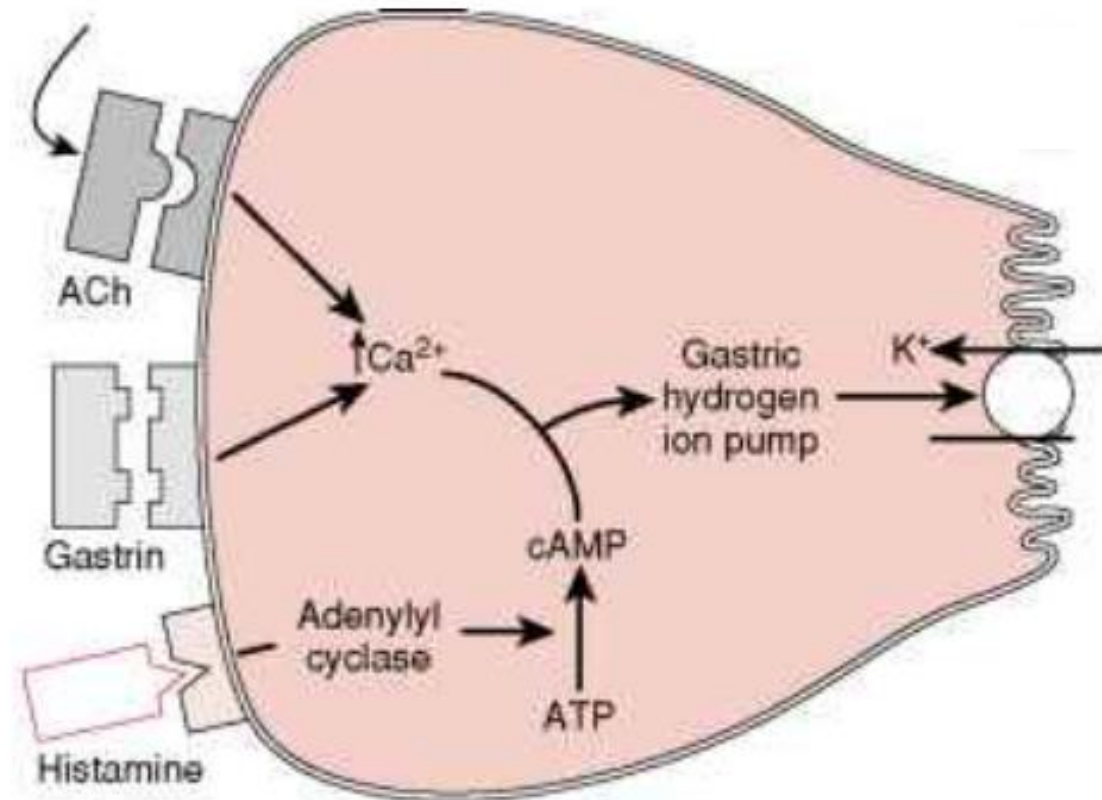
Adénocarcinome gastrique  
NET gastrique (OLGA /OLGIM  
system)

# Crypte gastrique et cellules spécialisées

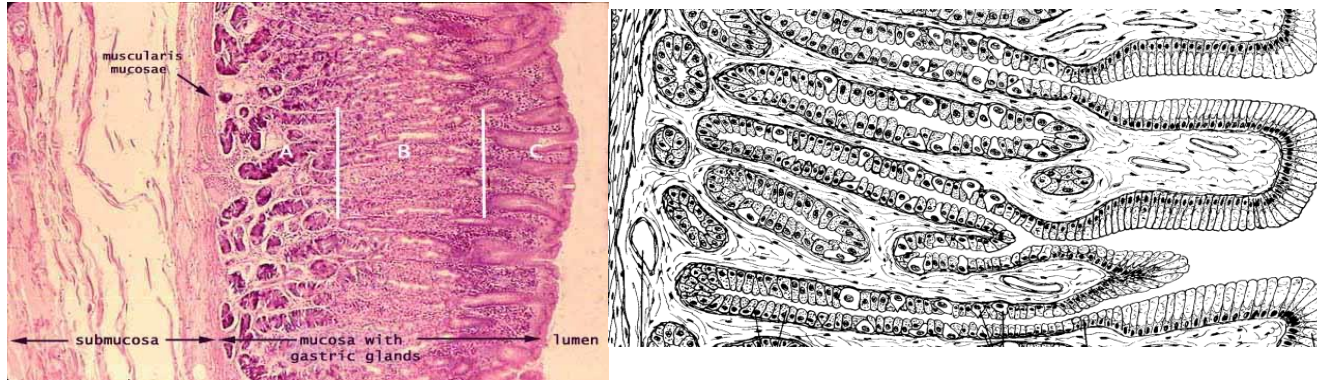


# Sécrétion acide de l'estomac: Mécanismes

Vagal stimulation



# Anticorps: anti muqueuse gastrique (APCA) et anti FI



Photos données par la firme Euroimmun

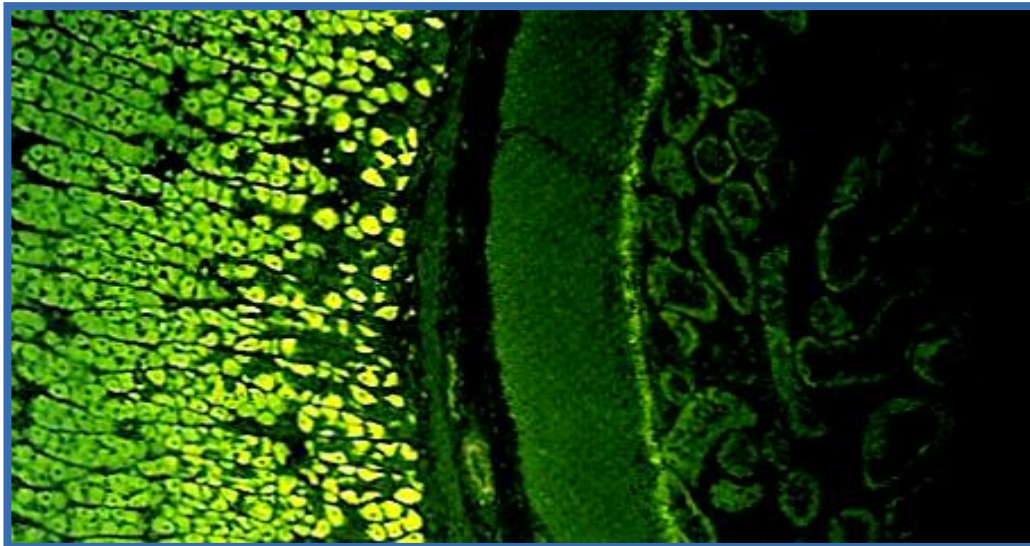
**Détection** : par IFI

Tissu de rongeur (souris): Estomac :

C.Pariétales :Aspect floconneux.

C.Principales –

NB : Titre d'AC non corrélé à la sévérité de la maladie



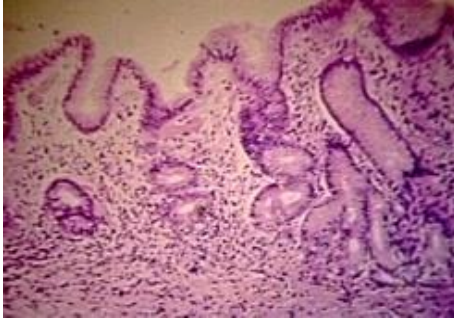
**Cible** : Anticorps anti-H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase (enzyme responsable de la production d'HCl)

In vitro, destruction des cellules pariétales (in vivo : infiltration lymphocytaire) □ hypochlorhydrie et atrophie gastrique

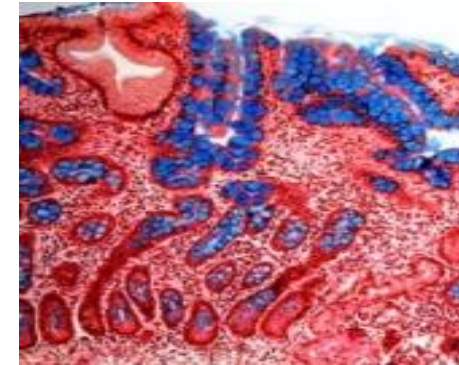


# Histologie dans la gastrite auto-immune

- **28% (9/33)**  
**GASTRIC ATROPHY**



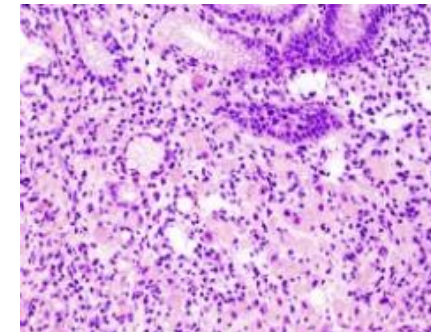
- **33% (11/33) INTESTINAL METAPLASIA**



- **21% (7/33) HELICOBACTER PYLORI**



- ❖ **3% GASTRIC CARCINOID/CARCINOMA**  
**After 3 Years of follow-up**



# THYROÏDITES AUTO-IMMUNES



Dr Carl Von BASEDOW  
1799-1854



Dr Hakaru HASHIMOTO  
1881-1934

# THYROIDITES AUTO-IMMUNES



Dr Carl Von BASEDOW  
1799-1854

## Graves – Basedow Disease (1840)

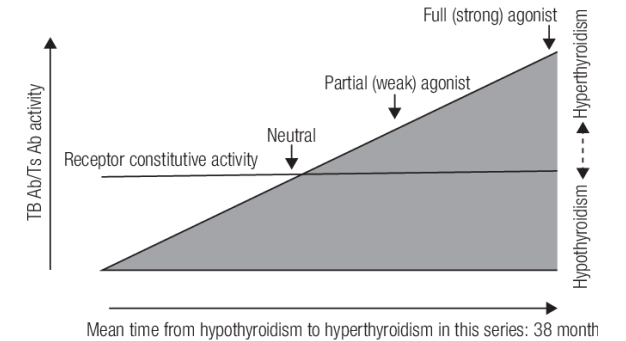
- Autoimmune Hyperthyroïdism
- Sporadic vs Type III polyendocrinopathy
- Ophtalmopathy
- Dermatopathy
- Auto-immun TH2 mechanism
- Antibody against TSH receptor (stimulation +++, blocking Ab)



Dr Hakaru HASHIMOTO  
1881-1934

## Hashimoto Thyroiditis (1912)

- Autoimmune Hypothyroïdism
- Sporadic vs Type III polyendocrinopathy
- Encéphalitis ( very rare\*)
- Auto-immun mechanism TH1
- Anti TPO antibodies
- Anti TG antibodies(destruction)



## Formes Mixtes

Conversion  
Hashimoto to Graves

Blocking---Stimulating  
TSH receptor Ab\*

\*Gonzalez-Aguilera B, Betea D, Lutteri L, Cavalier E, Geenen V, Beckers A and Valdes-Socin H. Arch Endocrin.Metab. 2018;62(6):609-614.

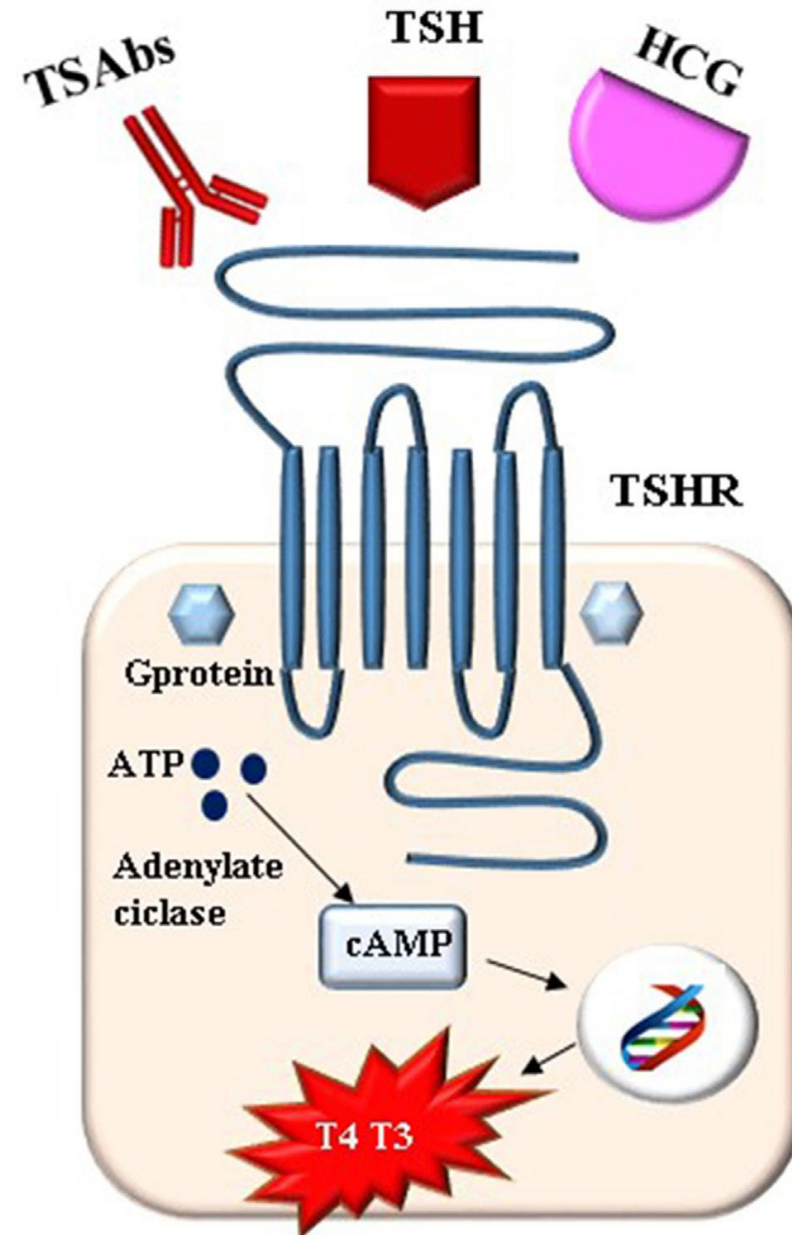
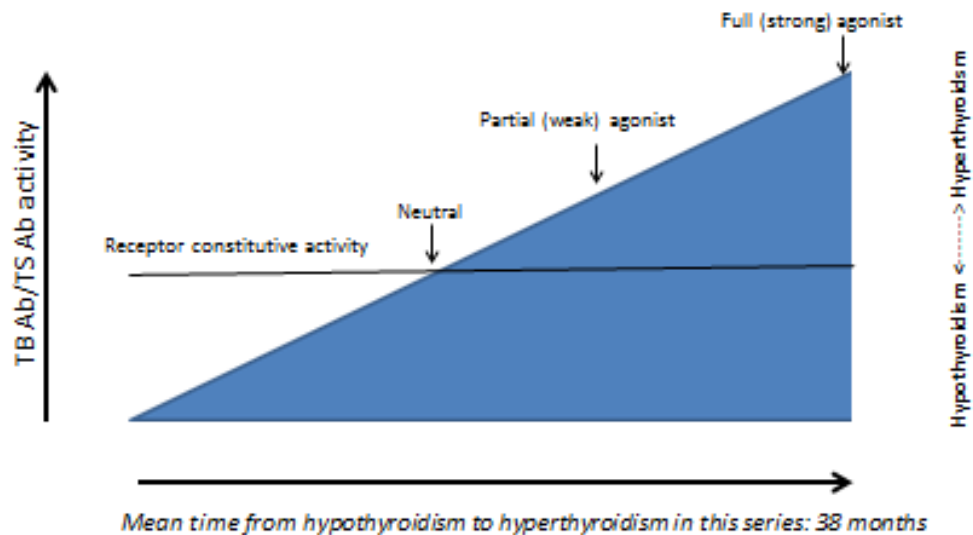
\*\*Valdes Socin et al. JCEM 2020

# Conversion to Graves disease from Hashimoto thyroiditis: a study of 24 patients

Beatriz Gonzalez-Aguilera<sup>1</sup>, Daniela Betea<sup>2</sup>, Laurence Lutteri<sup>3</sup>, Etienne Cavalier<sup>3</sup>, Vincent Geenen<sup>2</sup>, Albert Beckers<sup>2</sup>, Hernan Valdes-Socin<sup>2</sup>

activating (TSAbs),  
blocking (TBAbs),  
or neutral (N-TRAbs)

Figure 1: Adapted from McLachlan et al (13)



# Conversion to Graves disease from Hashimoto thyroiditis: a study of 24 patients

Beatriz Gonzalez-Aguilera<sup>1</sup>, Daniela Betea<sup>2</sup>, Laurence Lutteri<sup>3</sup>, Etienne Cavalier<sup>3</sup>, Vincent Geenen<sup>2</sup>, Albert Beckers<sup>2</sup>, Hernan Valdes-Socin<sup>2</sup>

## Letter to the Editor from Valdes-Socin et al: "Genetic Study in a Large Cohort Supported Different Pathogenesis of Graves' Disease and Hashimoto's Hypothyroidism"

Hernan Valdes-Socin,<sup>1</sup> Beatriz Gonzalez-Aguilera,<sup>2</sup> and Vincent Geenen<sup>3</sup>

**J Clin Endocrinol Metab**, October 2020, 105(10):e3828–e3829

**Table 2.** Conversion from Hashimoto to Graves' disease: reported series of adult patients

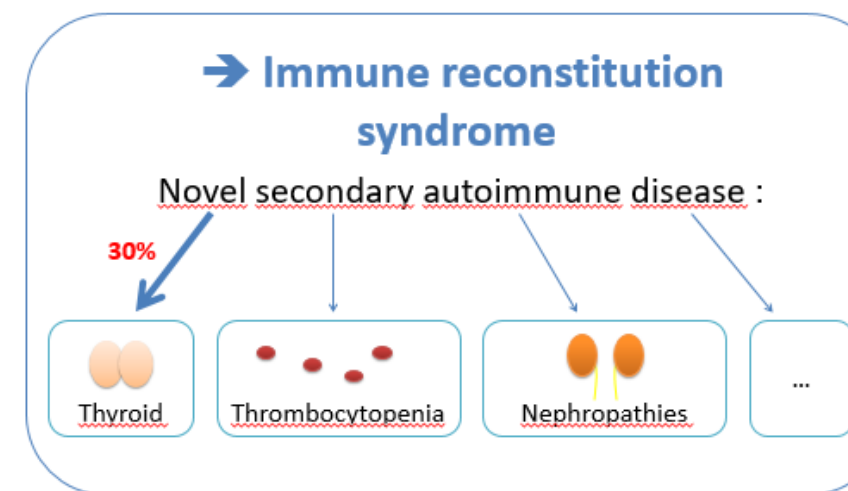
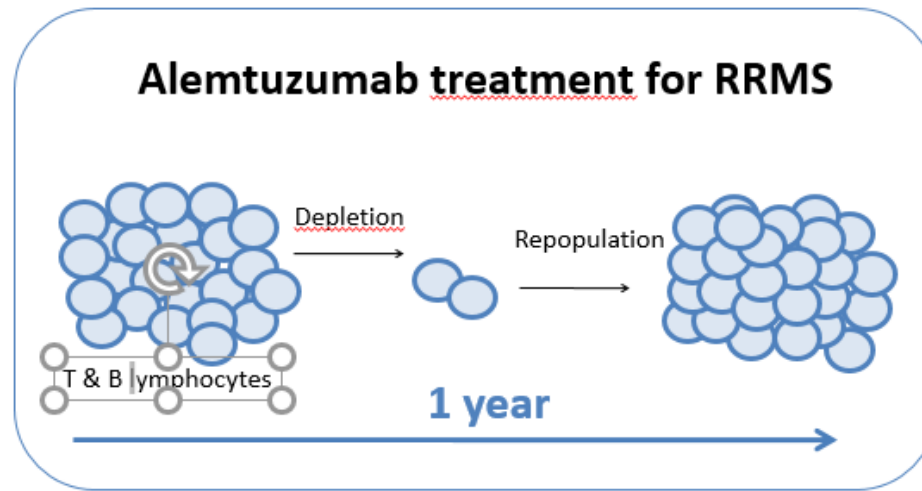
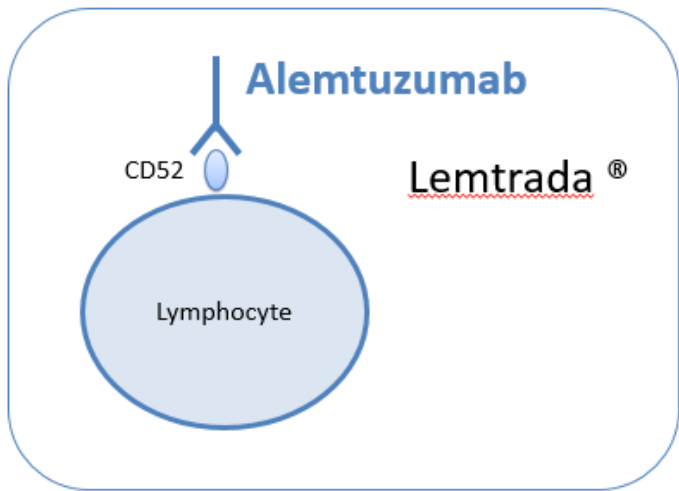
	Number of patients	Mean age	Time to develop hyperthyroidism from hypothyroidism	TSAb Positive (n cases)	TBAb Positive (n cases)	Mean Anti TPO (IU/mL)
Osorio-Salazar (19) <sup>a</sup>	7	33	36 months	Positive (hyper)	Negative (Hyper)	414
Takasu and cols. <sup>b</sup> (21)	2	45	NA	110 (Hypo) 900 (Hyper)	98 (Hypo) 20 (Hyper)	NA
Takeda and cols. (23)	1	48	36 months	93 (Hypo) 163 (Hyper)	96 (Hypo) 31 (Hyper)	105
Cho and cols. (24)	1	40	12 months	92 (Hypo) 2703 (Hyper)	89 (Hypo) 12 (Hyper)	6400
Takasu and cols. (25)	8	38	NA	92 (Hypo) 1490 (Hyper)	96 (Hypo) 2 (Hyper)	800
Kraiem and cols. (26)	1	55	36 months	576 (Hyper)	Negative (Hyper)	NA
This series	24	36.1	38 months	Not done	24	228

All rights reserved.

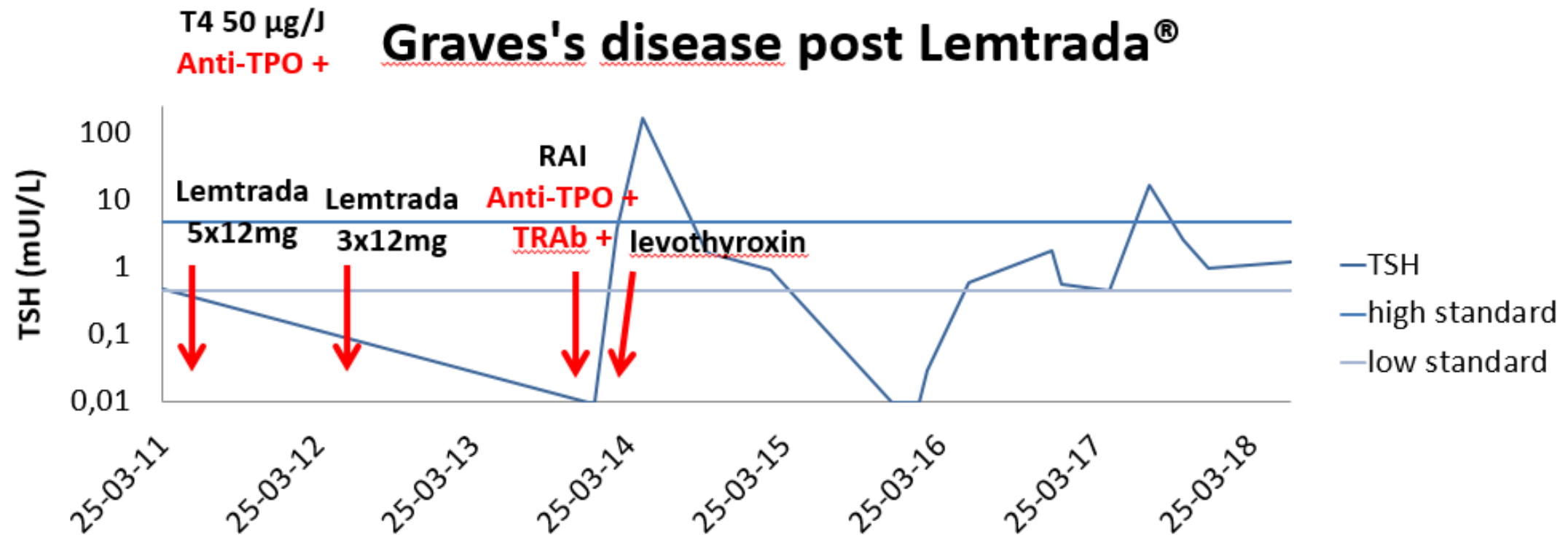
All patients were treated with LT4.

Values for all thyroid autoantibodies are expressed in uIU/mL: Neg. negative (undetectable); NA: not available.

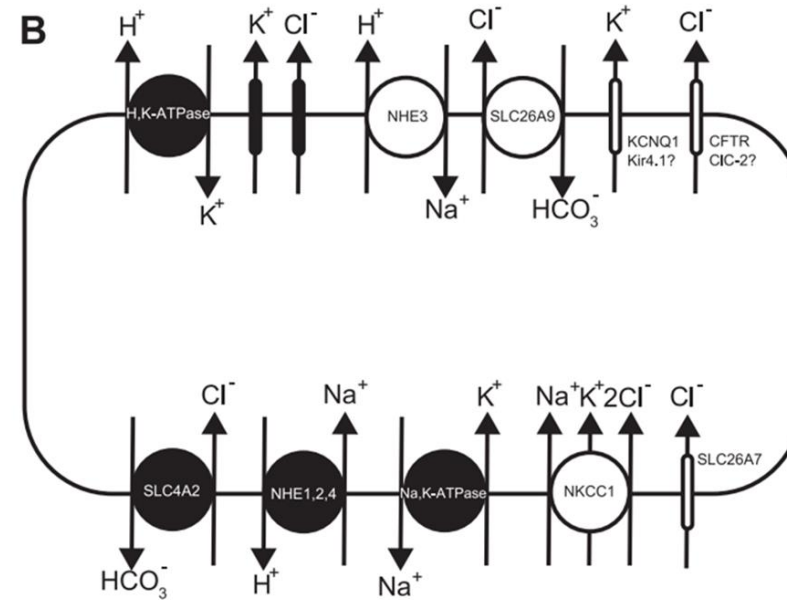
# Thyroidite auto-immune post-reconstitution auto-immune : ALEMTUZUMAB (Lemtrada )



# Conversion de Hashimoto en Basedow post Lemtrada



# AVANCEES GENETIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA POLYENDOCRINOPATHIE AUTOIMMUNE de TYPE 3



D'après : Sascha Kopic et al Am J Physiol Cell Physiol 298: C1–C10, 2010.



# LE SYNDROME TGA FAMILIAL

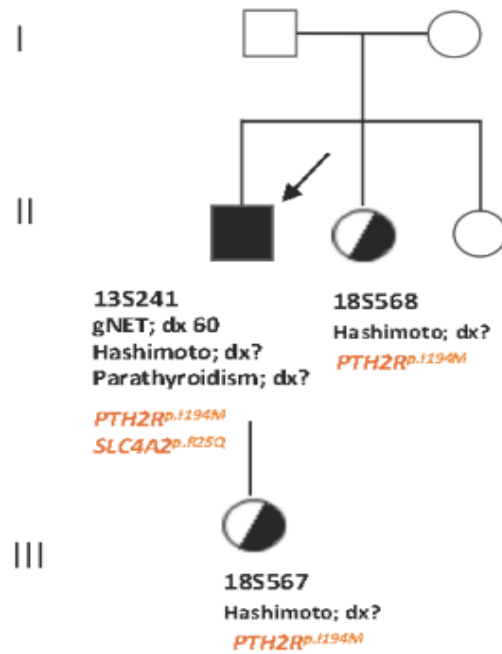
- 1. Familial thyrogastroic auto-immune syndrome: a study of 22 kindreds**  
*(Valdes Socin et al . Acta Clinica Belgica 2015- OC)*
- 2. Syndrome thyrogastrique auto-immun (STGA) : la gastrite auto-immune isolée et Helicobacter.** *(Valdes Socin et al. SFE 2015)*
- 3. Mutation homozygote familiale **ATP4A**** *(Calvete et al. Human Molecular Genetics 2015)*
- 4. Genetic landscape and biology exploration of gastric achlorhydria that explains both gastric neuroendocrine tumours and autoimmune thyrogastroic syndrome**-*Reference world cancer research application 2018 , Beca Junior GETNE*

# Patients et Méthodes

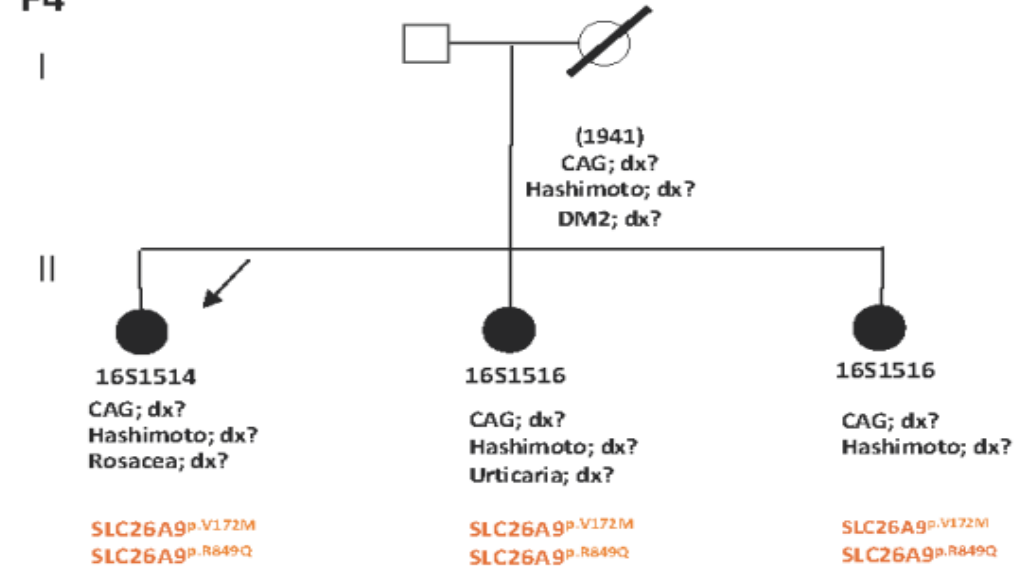
- **4 Familles belges**
  - **Age:**  $42 \pm 11$  ans
  - **Sexe:** 10F
  
  - **Gastrite:** 10/10
  - **Hashimoto:** 6/10
  - **Basedow:** 4/10
  
  - **Gastrine:**  $309 \pm 408$  ng/ml (<90)
  - **B12:**  $412 \pm 154$  pg/ml (<210)
  - **Ferritine:**  $50 \pm 53$  ng/ml
- **Première étude Génétique:** *DISCOVERY Whole Exome Sequencing* chez 5 familles (gNETs, GAI, Hashimoto et/ou Graves)
    - Cinq gènes candidats découverts:
    - ATP4A, SCL4A2, SLC26A7, SLC26A9, PTH1R.
  - **Deuxième Etude Génétique :** Panel tNGS de 12 gènes chez 69 patients APS vs 40 contrôles en bonne santé
- Etudes *in silico*:** Polyfen-2/Mutation Tester/SIFT
- **Etudes *in vitro* :** lignées cellulaires HEK293T (KO) pour les différents gènes et études TMRE et DCFDA fluorescence pour activité mitochondriale

# Patients: données cliniques

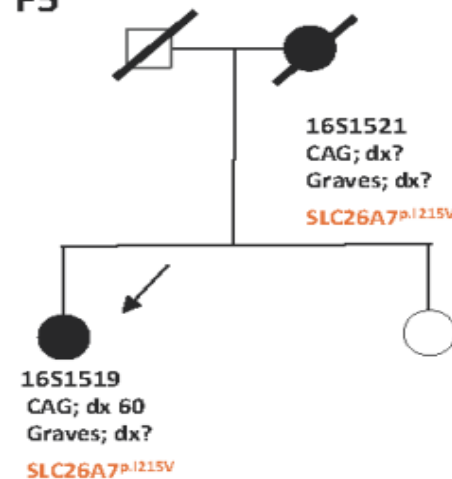
F3



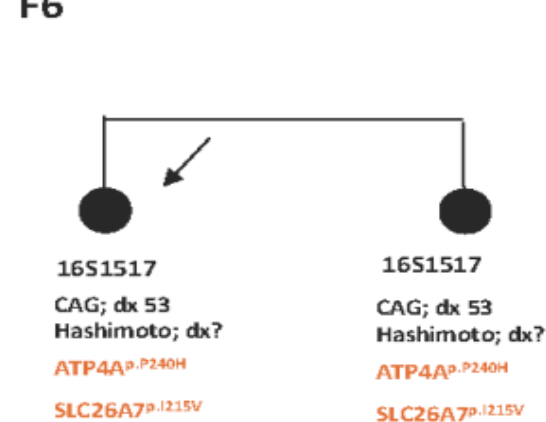
F4



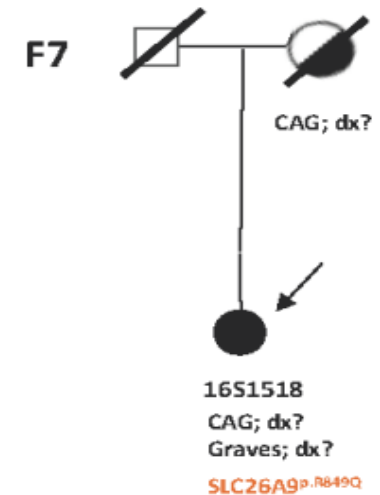
F5



F6



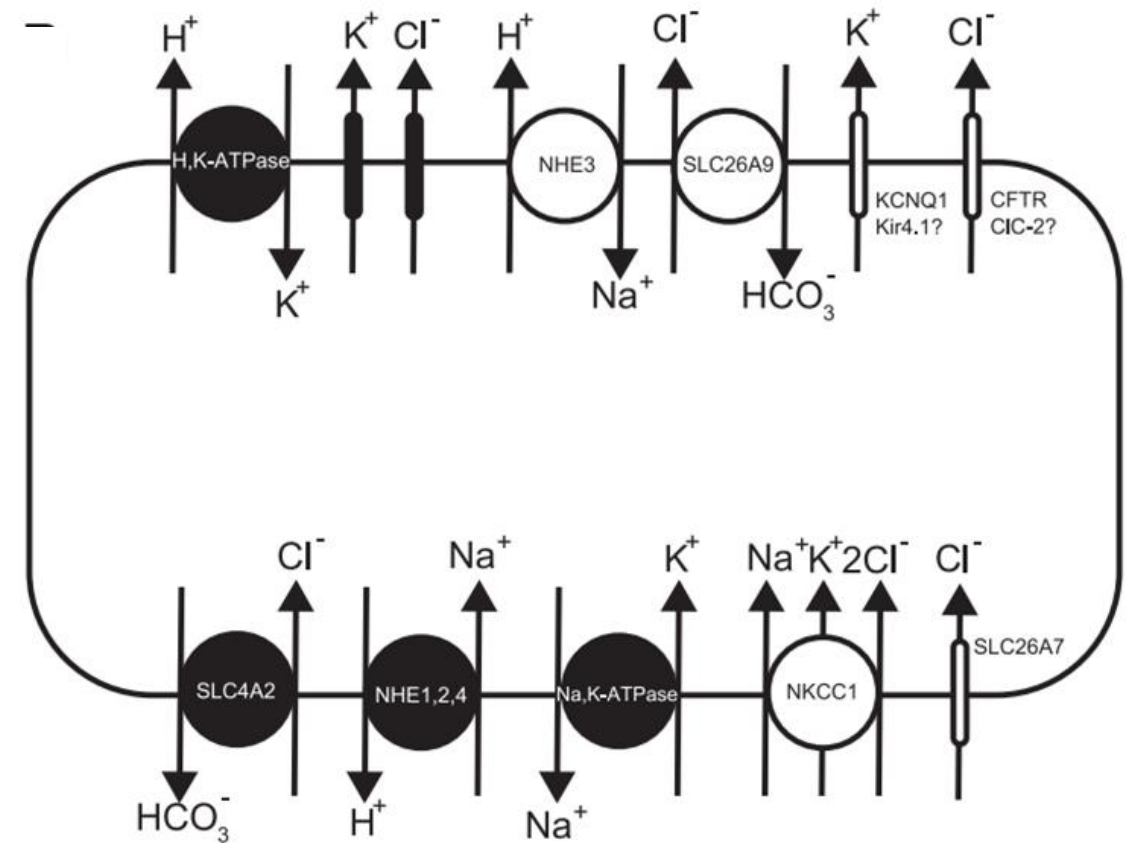
F7



# Familles: exomes et variants génétiques

- **Solute carrier family 26 member 7 (SLC26A7)** échangeur anions Cl<sup>-</sup>/BIC, **hypothyroïdie congénitale**
  - Cellule épithéliale thyroïdienne
  - Cellule pariétale gastrique et rénale
  - Souris KO 2009 (phénotype rénal et gastrique)

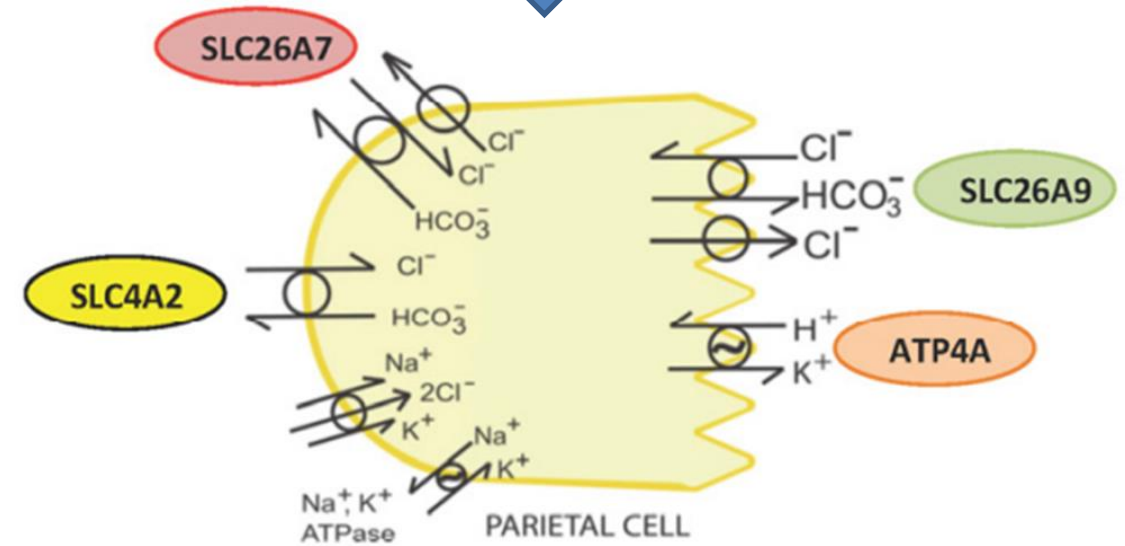
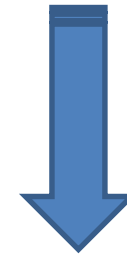
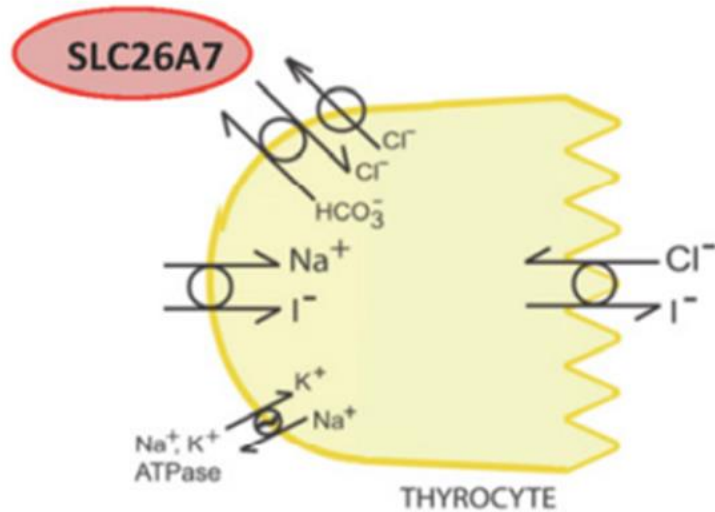
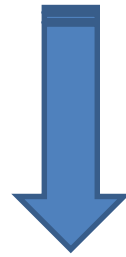
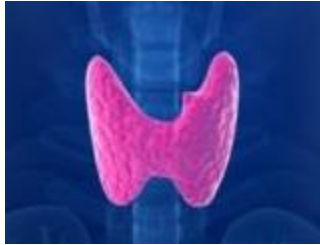
- **Solute carrier family 26 member 9 (SLC26A9)** Transporteur Cl<sup>-</sup>/BIC<sup>-</sup>
  - Cellule pariétale gastrique, alvéole++
  - Interaction CFTR –fibrose kystique avec SLC26A9 ? (Li et al 2011, Sato 2019)



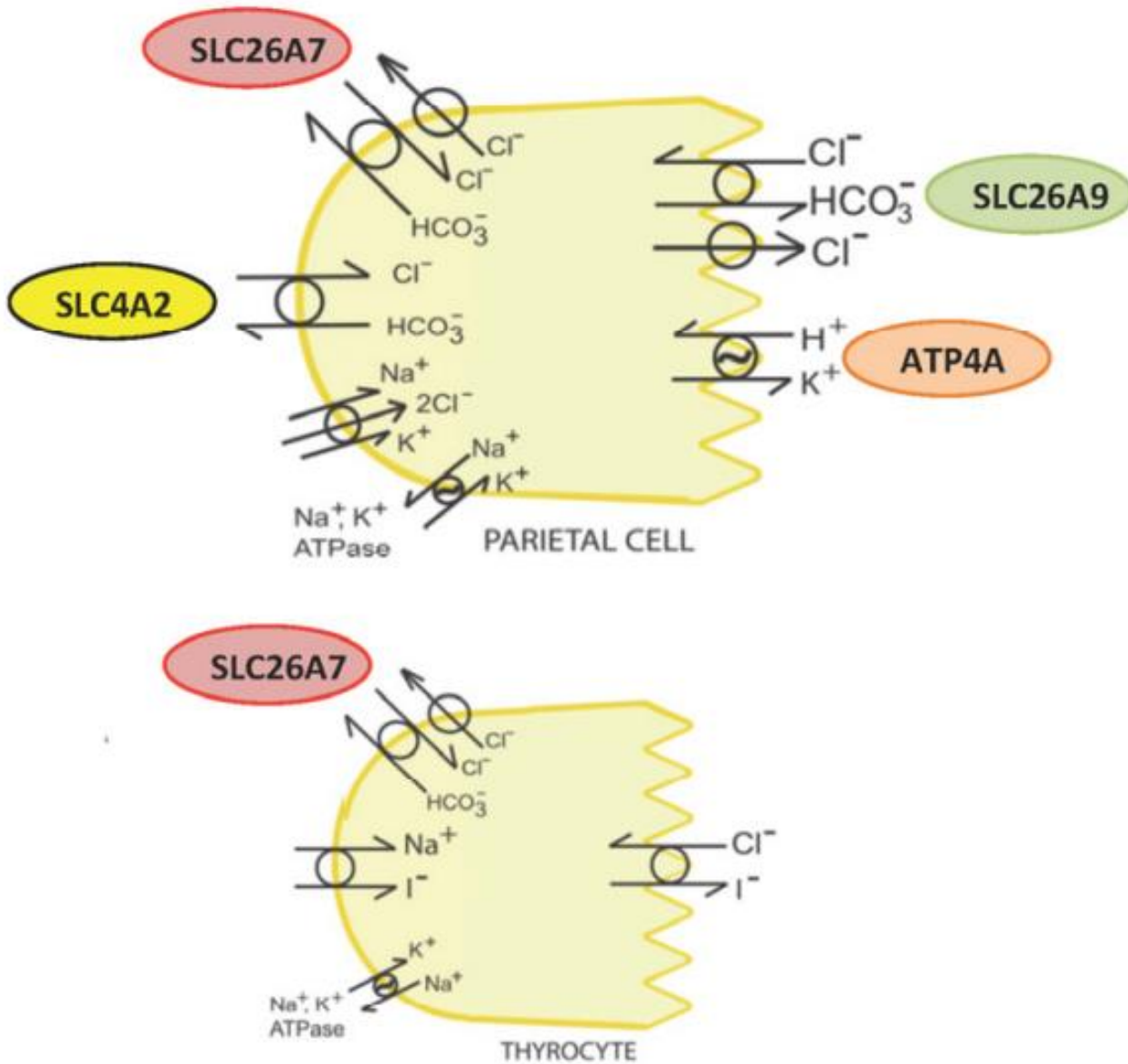
D'après : Sascha Kopic et al Am J Physiol Cell Physiol 298: C1–C10, 2010.

- **Modèles KO de souris** pour SLC26A7, SLC26A9 et SLC4A2 décrits: achlorhydrie gastrique et cancer gastrique (SCL26A9, Liu et al 2022\*)
- **ATP4A**: association des variants avec GAI et gNETs, KO souris (Calvete 2016, Benitez et al 2020)

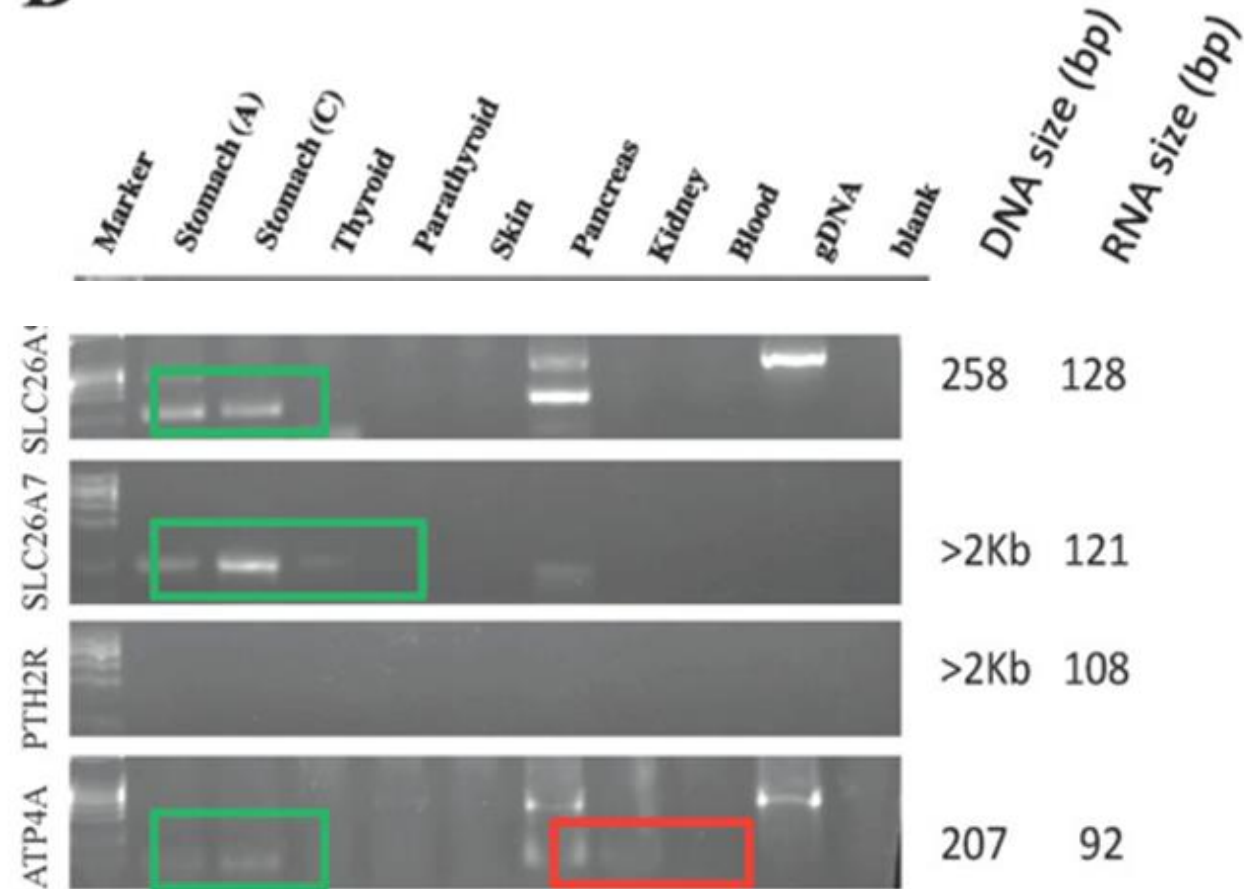
# Cellules thyroïdienne et gastrique: équilibre acide-base



# Solute Carriers proteins (SLC) et ATP4A: localisation et physiologie

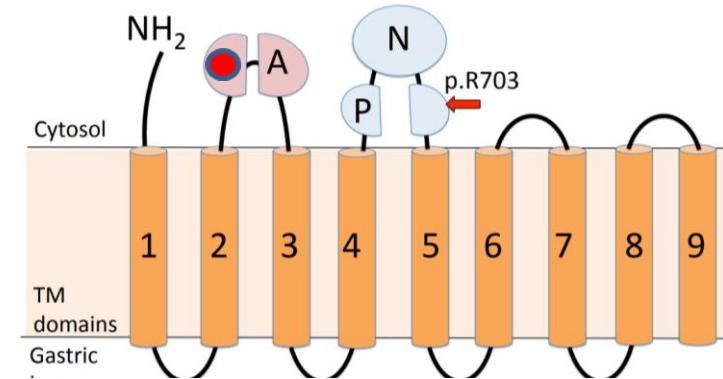


**B**

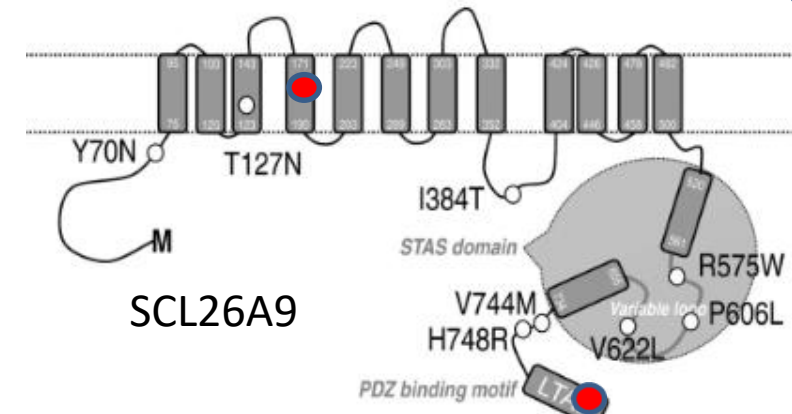


# Variants génétiques: études *in silico*

- **ATP4A** c.719C>A, p.Pro240His PD



- **SCL26A9** c.514G>A, p.Val172Met PD



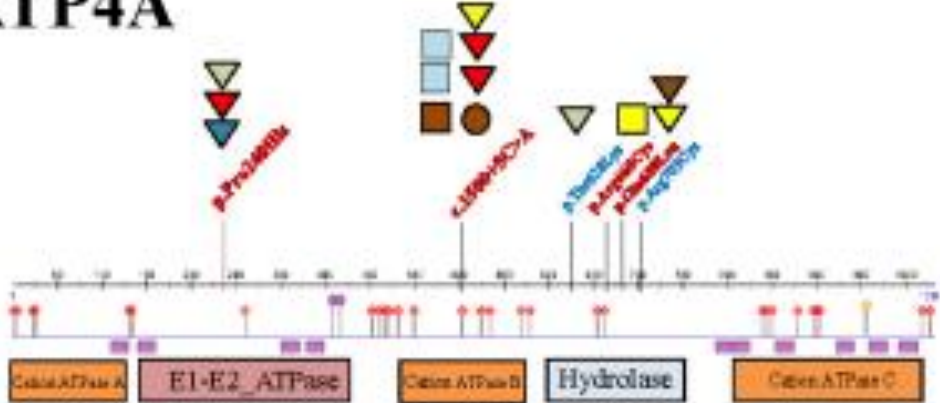
- **SCL26A9** c.2546G>A, p.Arg849Gln D

- **SLC26A7** c.643A>G, p.Ile215Val PD

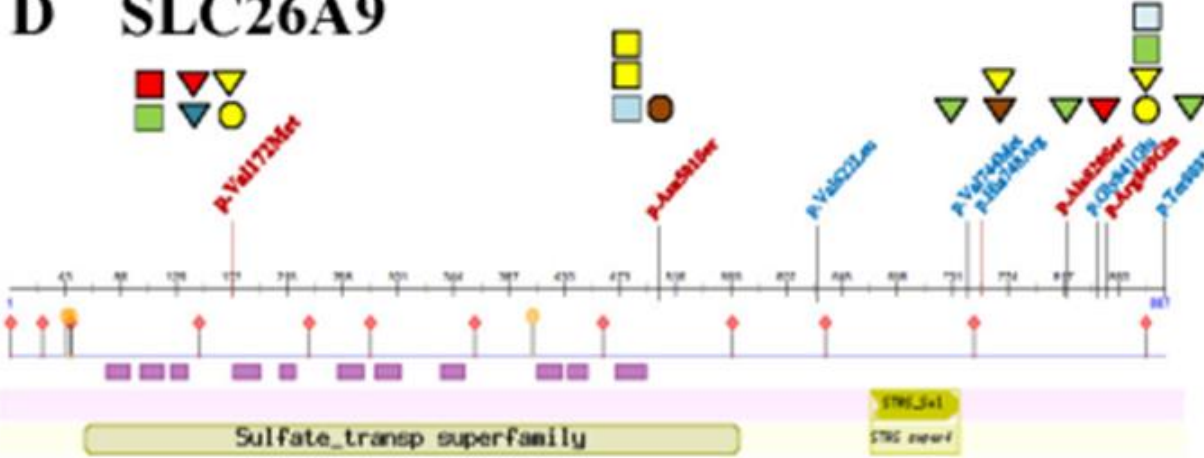
D: damaging, PD: probably damaging

# Familles: exomes, panel NTGs et variants génétiques

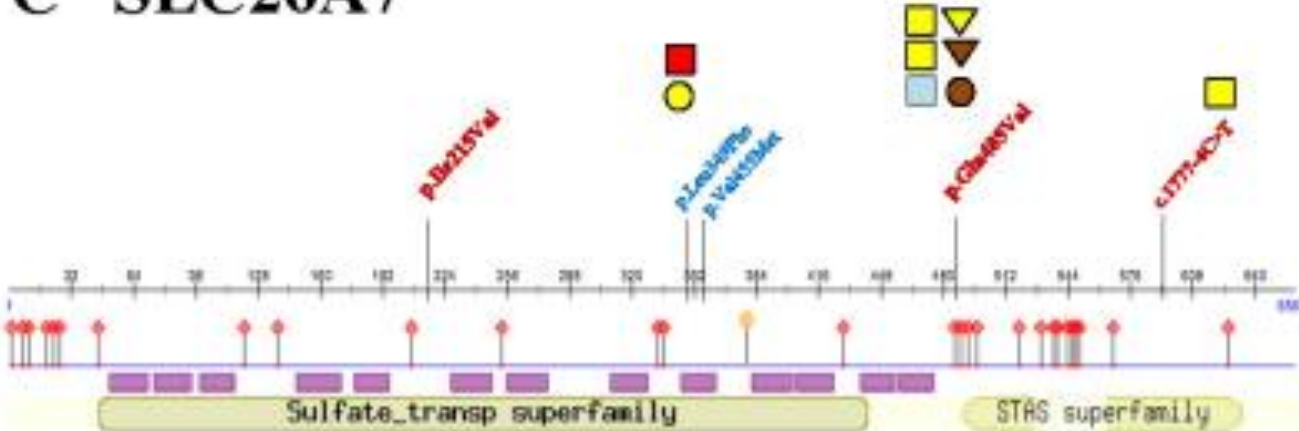
**A ATP4A**



**D SLC26A9**

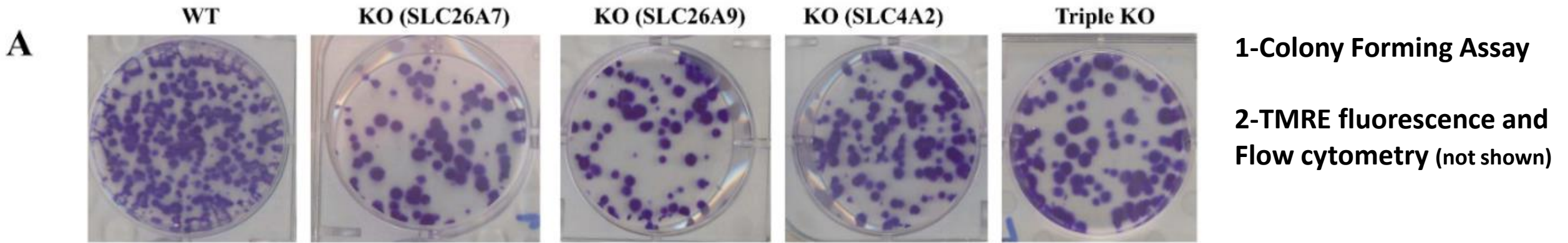


**C SLC26A7**

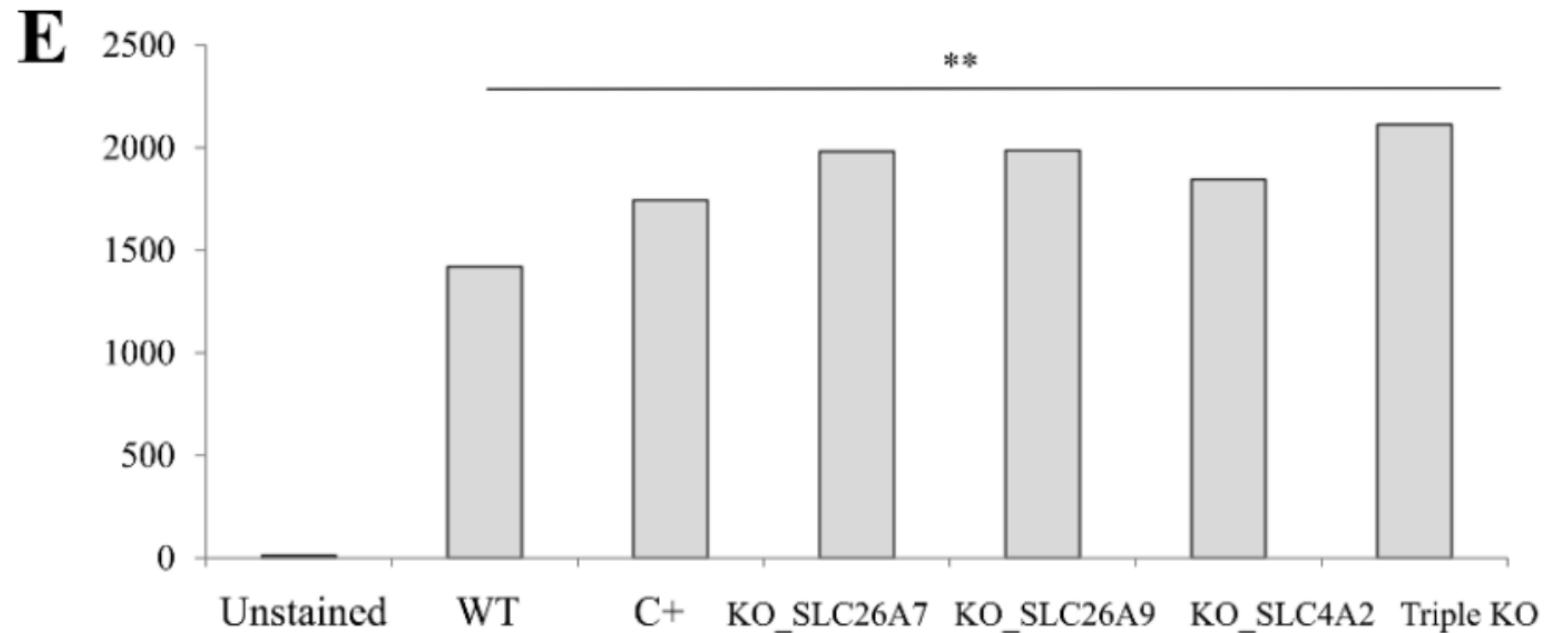




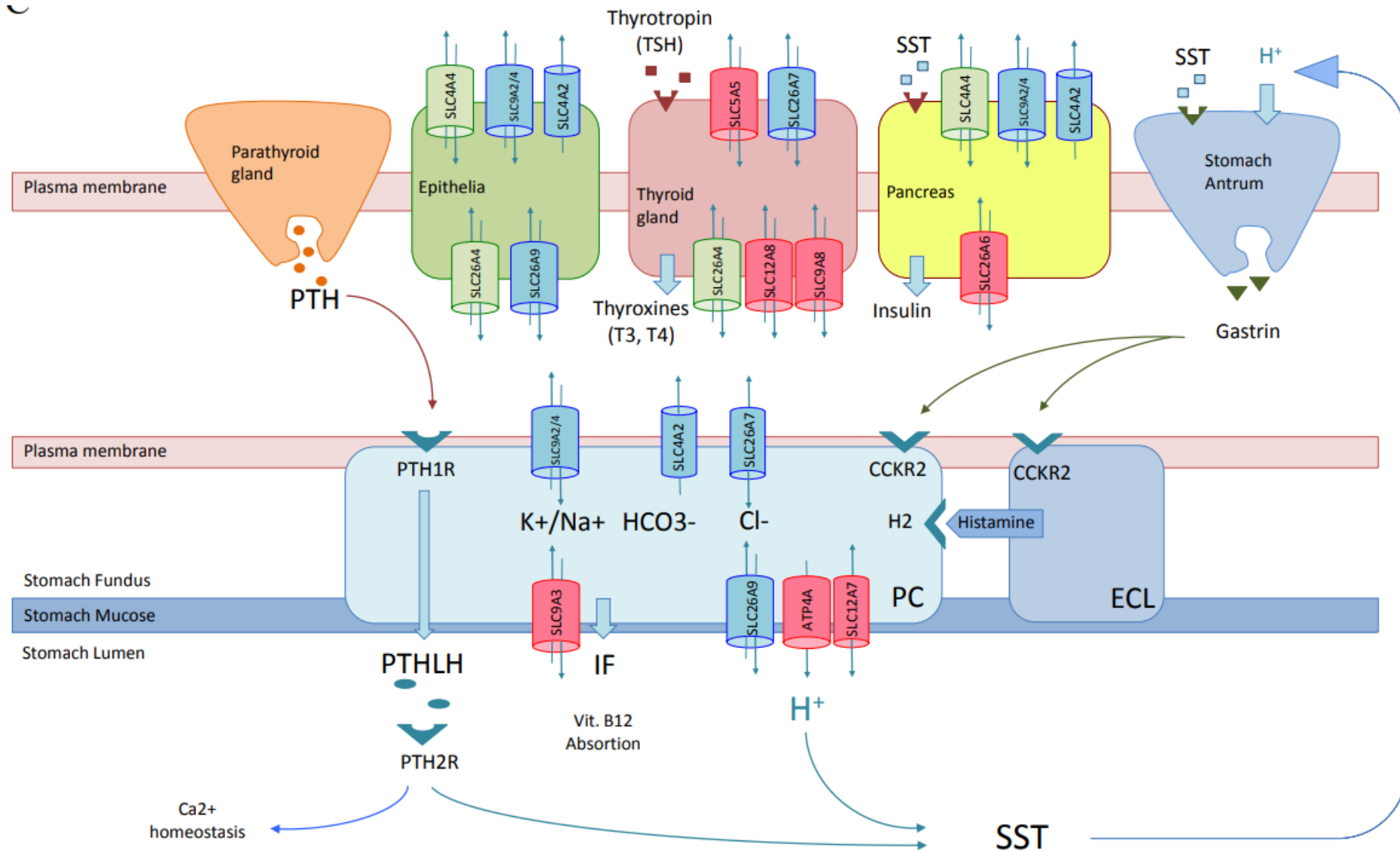
# Solute Carriers proteins genes: études *in vitro* (lignées HEK293T)



3-DCFDA fluorescence (ROS Damage)  
Cytométrie de flux et dommage mitochondrial



# Physiopathologie du STGA



# Polyendocrinopathies autoimmunes: nouvelle classification ?

	APS type 1	APS type 2	APS type 3
Major components	Chronic candidiasis Hypoparathyroidism Adrenalitis	Auto-immune Thyroiditis Adrenalitis	Auto-immune Thyroidites, gastrite autoimmune, DBT 1, vitiligo
Familial History	25%	frequent	frequent
Genetic	AIRE gene	HLA DR3 Polygenic ?	HLA DR3 Mutations des Solute Carriers et ATPA4

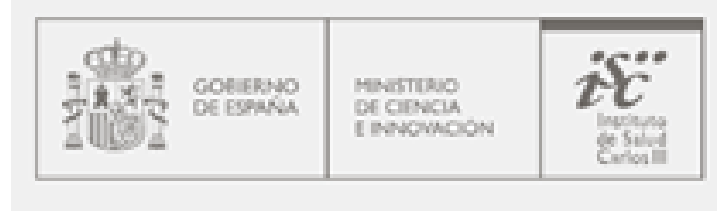
*Adapté de: Neufeld and Blizzard (1980)*

# CONCLUSIONS et PERSPECTIVES

- Des **mutations humaines invalidantes** ont déjà été décrites pour: SLA26A7 et ATP4A
- Des **modèles murins KO** décrits pour: SLC26A7, SLC26A9 , SLC4A2 et ATP4A , associés à des études *in vitro* sur l'achlorhydrie gastrique et la tumorigenèse des gNETs.
- Apoptose, hyperplasie et morphologie cellulaire altérée: médiées par les ROS dans les lignées cellulaires KO pour **SLC26A7, SLC26A9 et SLC4A2** (Xu et al 2008, Xu et al 2009, Fickert et al 2008) . Mécanisme semblable chez les patients avec **ATP4A muté** et interférence avec la **fonction mitochondriale et l'apoptose cellulaire** (Calvete et al 2018, Benitez et al 2019).
- Différents *scenarios* monogéniques et polygéniques permettent de redéfinir avec l'aide de la génétique l'actuelle classification des Polyendocrinopathies auto-immunes (Neufeld et Blizzard , 1980)
- Des études fonctionnelles des différents variants sont nécessaires pour mieux comprendre le phénotype de nos patients. Des modulateurs/médicaments possibles ? (à l'instar du CFTR de la mucoviscidose).

# Remerciements

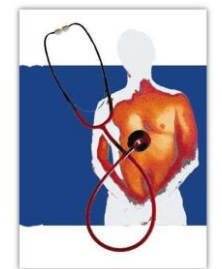
- Oriol Calvete, Javier Benitez



- Pr Louis Edouard, Service de Gastroentérologie
- Prof Cavalier, Dr Vranken, Dr Lutteri, Dr Legoff, Dr Ladang, Dr Gadisseur  
Sce Biologie Clinique
- Pr Patrick Petrossians et mes collègues du Service d'Endocrinologie



- **Société Belge de Médecine Interne:** Best Investigator Award 2022 pour le STGA familial et sa génétique



BISM 2022

