

Catherine Johanet, Eric Ballot*

Hépatites auto-immunes : pertinence des anticorps anti-SLA et des anticorps anti-LC1

RÉSUMÉ

L'hépatite auto-immune est une maladie inflammatoire du foie caractérisée par la présence d'auto-anticorps sériques. Les auto-anticorps les plus récemment recherchés, et nouvellement intégrés dans la grille de score diagnostique de la maladie sont les auto-anticorps anti-«soluble liver antigen », encore appelés anti-« liver-pancreas », considérés comme un marqueur très spécifique des hépatites auto-immunes de type I et les auto-anticorps anti-cytosol hépatique spécifiques du type II. La recherche de ces auto-anticorps est particulièrement importante chez les patients qui ne présentent pas les marqueurs classiques (soit 20 à 30% des cas).

MOTS-CLÉS

Hépatites auto-immunes, hépatites cryptogéniques, anticorps anti-SLA ou anti-SLA/LP, anticorps anti-LC1

Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen and liver cytosol type I in autoimmune hepatitis

SUMMARY

Autoimmune hepatitis is a chronic necroinflammatory liver disease, characterized by the presence of autoantibodies in serum. Autoantibodies against soluble liver antigen or liver pancreas antigen and autoantibodies to liver cytosol I antigen are recently summarized in a provisional scoring system for the diagnosis of the disease. These antibodies are specific for autoimmune hepatitis type I and type 2 respectively and their detection is of interest in patients who are negative for conventional markers (20 to 30% of cases).

KEYWORDS

Autoimmune hepatitis, cryptogenic hepatitis, anti-SLA or anti-SLA/LP antibodies, anti-LC1 antibodies.

I - Introduction

Les hépatites auto-immunes (HAI) sont des maladies rares qui représentent moins de 6% des hépatites chroniques en France. La recherche des auto-anticorps (AAc) est une étape essentielle à leur diagnostic et permet leur classification : anti-muscle lisse de spécificité anti-câble d'actine, anti-nucléaires et anti-« soluble liver antigen » (SLA) pour l'HAI-1, forme la plus fréquente ; anti-microsomes hépatique (LKM1 ou liver kidney microsome) et anti-cytosol hépatique (LC1 ou liver

cytosol) pour l'HAI-2, beaucoup plus rare et touchant essentiellement les enfants (1).

Bien que de description ancienne, 1987 pour les anti-SLA (2) et 1988 pour les anti-LC1 (3), ces marqueurs ont été peu étudiés, du fait de leur rareté et de l'absence de techniques de détection commercialisées. Ce n'est qu'en 1999 que ces 2 AAc ont été inclus dans la nouvelle grille de score diagnostique des HAI comme critères additionnels (4). L'identification récente de leurs cibles antigéniques (5-8) a permis le développement des techniques de détections.

*Service d'Immunologie et Hématologie Biologiques - Hôpital Saint-Antoine - 184 rue du faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris
Tél. : 01 49 28 20 11 - Fax : 01 49 28 30 46 - E-Mail : catherine.johanet@sat.ap-hop-paris.fr

marqueurs

Hépatites auto-immunes : pertinence des anticorps anti-SLA et des anticorps anti-LC1

II - Historique, cibles antigéniques reconnues par ces auto-anticorps.

Les AAc anti-SLA ont été décrits pour la première fois en 1987 par Manns (2) qui les propose comme marqueurs d'un type 3 d'HAI touchant la femme jeune. Cette notion d'HAI-3 est aujourd'hui abandonnée au profit de l'HAI-1 (9-11). Les AAc anti-« liver-pancreas » (LP) décrit en 1993 par Stechemesser et al (12) sont maintenant assimilés aux anti-SLA (7), expliquant ainsi la nomenclature SLA/LP parfois utilisée. L'identification des cibles moléculaires des AAc anti-SLA a considérablement progressée (*tableau I*). D'abord identifié aux cytokératines 8-18 (13) puis à la glutathion S-transférase (6), l'immunocriblage de banque d'ADNc a permis l'identification de l'antigène SLA à une protéine de 50 kD apparentée aux membres

une fluorescence cytoplasmique au niveau du foie, épargnant les premières rangées d'hépatocytes autour des veines sus-hépatiques. Ces AAc peuvent cependant être difficiles à mettre en évidence en cas d'association aux AAc anti-LKM1. De nombreuses techniques peuvent être utilisées en seconde intention : immunodiffusion double, western blot, dot blot, ELISA. Les substrats antigéniques sont soit des extraits de cytosol hépatique, soit la protéine formiminotransférase cyclodésaminase recombinante.

La détection des AAc anti-SLA nécessite un test ELISA d'inhibition complexe utilisant la fraction cytosolique de foie de rat. De récents progrès permettent l'utilisation de l'ELISA et du dot blot avec comme antigène la protéine recombinante de 50 kD ou du cytosol purifié.

Auto-anticorps	Cibles antigéniques
Anti-LC1	<ul style="list-style-type: none"> • Formiminotransférase cyclodésaminase (5) • Arginosuccinate lyase (16)
Anti-SLA	<ul style="list-style-type: none"> • Cytokératine 8-18 (13) • Glutathion S-transférase (6) • Protéine de 50 kD impliquée dans un complexe associant t-ARN et sélénocystéine (7) • Isoformes de l'énolase et de la catalase, HAST-1 (8)

de la famille des sérine hydroxyméthyltransférases et impliquée dans un complexe associant t-ARN et sélénocystéine appelé tRNP(Ser)Sec (7). Enfin, 3 nouvelles cibles ont été proposées par analyse protéomique : 4 isoformes de l'énolase, 3 isoformes de la catalase ainsi que la N-hydroxyarylamine sulfotransférase (8). Cette dernière approche qui combine l'électrophorèse bidimensionnelle, la spectrométrie de masse et l'utilisation d'outils informatiques puissants identifie les protéines telles qu'elles se présentent dans la cellule, avec leurs modifications post-traductionnelles.

Les AAc anti-LC1 ont initialement été décrits par Martini et al (3) dans les sérums de patients atteints d'HAI-2, puis confirmés par deux autres équipes (14, 15). L'arginosuccinate lyase (16) et la formiminotransférase cyclodésaminase (FTCD) (5) ont été proposées comme cibles antigéniques, mais seule la FTCD est utilisée dans les coffrets commerciaux (17).

III - Détection de ces auto-anticorps

L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur foie/rein/estomac de rat reste la technique de première intention pour la détection des AAc anti-LC1. Elle a pour avantage de permettre la détection simultanée de l'ensemble des autres marqueurs des HAI à l'exception des AAc anti-SLA. On observe

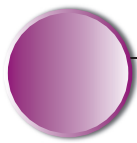
IV - Intérêt diagnostique et pronostic des auto-anticorps anti-SLA

L'intérêt diagnostique du marqueur dans les HAI est maintenant bien établie. Les AAc anti-SLA sont présents chez l'adulte et l'enfant avec une fréquence dans les HAI-1 variant de 10 à 30% en fonction des auteurs (*tableau II*) (2, 7, 9, 11, 18-20) et une spécificité supérieure à 99%. Ils sont également présents dans 15 à 20% des hépatites cryptogéniques qu'ils permettent de reclasser en HAI-1 (9, 11) et dans 20% des formes mixtes associant cirrhose biliaire primitive et hépatite auto-immune. Une seule équipe (21) a décrit la présence d'AAc anti-SLA dans les HAI-2 et les cholangites sclérosantes primitives mais en utilisant comme antigène la protéine recombinante tRNP(Ser)Sec avec une technique radioimmunologique.

L'intérêt pronostic du marqueur a été beaucoup moins étudié. Les AAc anti-SLA ont été décrits comme marqueur de mauvais pronostic (rémission plus difficile, plus de transplantation hépatique et de décès) (21). Ces AAc sont également décrits dans les récurrences d'HAI après transplantation hépatique et dans les HAI *de novo* mais les effectifs étudiés restent faibles. En effet, dans l'étude de Duclos-Vallée et al (22), 17 patients seulement, transplantés

Tableau I

Principales cibles antigéniques reconnues par les auto-anticorps anti-SLA et anti-LC1. SLA : soluble liver antigen, LC1 : liver cytosol 1, HAST-1 : N-hydroxyarylamine sulfotransférase 1.



	Manns 1987, (2)		Czaja 1993, (9)		Lhose 1995, (18)		Nishioka 1997, (19)		Kandzer 1999, (20)		Wies 2000, (7)		Ballot 2000, (11)		Ma 2002, (21)	
	n	SLA+	n	SLA+	n	SLA+	n	SLA+	n	SLA+	n	SLA+	n	SLA+	n	SLA+
Hépatites auto-immunes 1	33	8 (24 %)	62	7 (11%)	103	22 (21 %)	18	1 (6 %)	89	13 (15 %)	98	35 (29 %)	106	13 (12 %)	33	19 (58%)
Hépatites auto-immunes 2	12	0											54	0	31	18 58 %
Cirrhose biliaire Primitive	40	0			173	0					84	0	52	0	20	0
Cholangite sclérosante primitive					25	0					23	0	37	0	17	7 41 %
Hépatites cryptogéniques			37	5 13 %					8	8 100 %			49	10 20 %		
Hépatites virales	81	0	19	0	507	1	138	1			565	0	105	0	40	0
Hépatites alcooliques M non AI	21	0									850	0	25	0	41	1
MAI non hépatique	50	0									238	0	55	0	46	2
Donneurs de sang	165	0									120	0	102	0	56	0

Tableau II

Intérêt diagnostique des Ac anti-SLA, incidence selon les auteurs.

MAI : maladies auto immunes, M non AI : maladies non auto-immunes

Tableau III

Intérêt diagnostique des Ac anti-LC1, incidence selon les auteurs.

* : aucun Ac anti-LC isolé, choix de la population par la présence d'Ac anti-LKM1. ** : western blot avec la fraction cytosolique. *** : ELISA avec une protéine recombinante. CBP : Cirrhose biliaire primitive ; CSP : Cholangite sclérosante primitive.

	Martini 1988, (3)		Abuaf 1992, (23)		Han 1995, (14)		Lenzi 1995, (15)		Vitozzi 2002, (24)		
	n	LC+	n	LC+	n	LC+	n	LC+	n	LC+	
Hépatites auto-immunes 1	100	0	100	0	15	2 13 %	25	0	9	0	
Hépatites auto-immunes 2	72	21 29 %	51	21 37 %	13	4 31 %	17	12* 70 %	48	23** 47 %	34*** 71 %
CBP, CSP	100	0			14	1 7 %	25	0	5	0	
Hépatites virales	104 HVB	0			18	0	103 HVC LKM+	13* 13%	29	0**	2*** 7 %
Autres pathologies hépatiques	995	0			35	0			24	0	
Pathologies non hépatiques	1200	0									
Donneurs de sang	100	0	100	0	20	0	25	0	16	0	

Hépatites auto-immunes : pertinence des anticorps anti-SLA et des anticorps anti-LC1

pour HAI ont pu être suivis pendant 10 ans avec un taux de récurrence de 41 %. Dans cette population, la prévalence des AAc anti-SLA est de 28 % dans le groupe avec récurrence versus 0 % dans le groupe sans récurrence alors que la fréquence des autres AAc est identique dans les 2 groupes.

V - Intérêt diagnostique et pronostique des anticorps anti-LC1

La fréquence des AAc anti-LC1 dans l'HAI-2 varie de 30 à 50 % selon les équipes (3, 15-23), lorsque l'antigène utilisé est un extrait de cytosol hépatique, et peut aller jusqu'à 70 % lorsqu'on utilise la protéine recombinante (24) (tableau III). Bien que principalement associé aux AAc anti-LKM1, 10 % des HAI-2 présentent un AAc anti-LC1 isolé (3). Il n'existe pas de différences clinico-biologiques significatives entre les HAI avec anti-LKM1 et les HAI avec anti-LC1 à l'exception des maladies auto-immunes associées qui semblent moins fréquentes dans le groupe avec anti-LC1 isolé (25). L'anti-LC1 s'est révélé ne pas être parfaitement spécifique de l'HAI-2 puisqu'il a été retrouvé dans d'autres affections auto-immunes du foie, en cas d'hépatite virale C (HVC) ou de porphyrie cutanée tardive (14, 15, 26). Mais ceux-ci restent moins fréquemment associés à l'HVC que les anti-LKM1. L'intérêt pronostic de ces AAc est certain, en effet leur titre varie selon le stade de la maladie et le traitement utilisé (27).

VI - Conclusion

La pertinence des AAc anti-SLA et des AAc anti-LC1 dans le diagnostic des HAI est aujourd'hui démontrée. Leur place dans la démarche diagnostique au laboratoire est résumée dans la figure 1. L'intérêt pronostic des AAc anti-SLA reste encore à confirmer. Le développement des techniques de détection commerciales devrait simplifier la recherche de ces marqueurs sans pour autant remplacer les techniques de références.

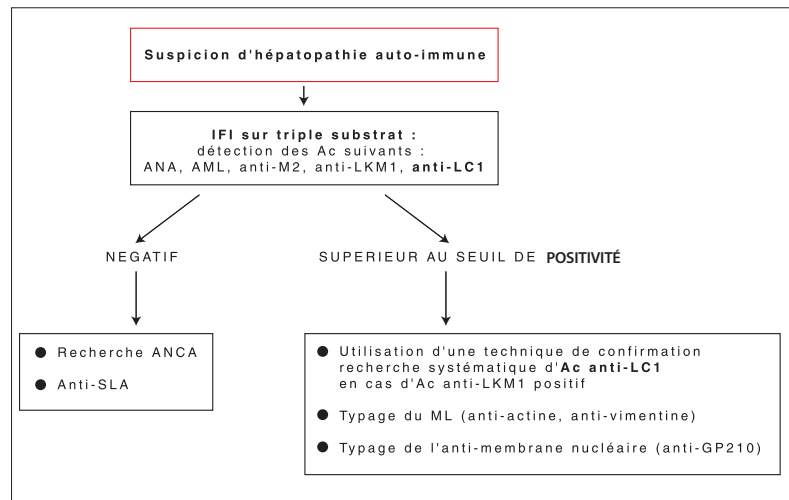


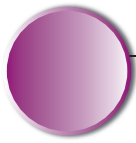
Figure 1

Arbre diagnostique de l'utilisation des auto-anticorps.

Le diagnostic définitif est porté en conjonction avec les données cliniques, biologiques et histologiques. ANA : Ac anti-nucléaires, AML : Ac anti-muscle lisse, anti-M2 : anti-mitochondries de type 2, anti-LKM1 : anti-liver kidney microsome de type 1, anti-LC1 : anti liver cytosol de type 1, ANCA : anticytoplasme des polynucléaires neutrophile, anti-SLA : anti-soluble liver antigen.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) OBERMAYER-STRAUB P, STRASSBURG CP, MANNS MP. Autoimmune hepatitis. *J. Hepatol*, 2000, **32**, 181-197.
- (2) MANNS M, GERKEN G, KYRIATSOULIS A, STARITZ M, MEYER ZUM BÜSCHENFELDE KH. Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet*, 1987, **1**, 292-294.
- (3) MARTINI E, ABUAF N, CAVALLI F, DURAND V, JOHANET C, HOMBERG JC. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology*, 1988, **8**, 1662-1666.
- (4) ALVAREZ F, BERG PA, BIANCHI FB, BIANCHI L, BURROUGHS AK, CANCELO EL et al. International autoimmune hepatitis group report : review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol*, 1999, **31**, 929-938.
- (5) LAPIERRE P, HAJOU O, ALVAREZ F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*, 1999, **116**, 643-649.
- (6) WESIERSKA-GADEK J, GRIMM R, HITCHMAN E, PENNER E. Members of the glutathione S-transferase gene family are antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*, 1998, **114**, 329-35.
- (7) WIES I, BRUNNER S, HENNINGE J, HERKEL J, KANZLER S, MEYER ZUM BÜSCHENFELDE KH et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet*, 2000, **355**, 1510-1515.
- (8) BALLOT E, BRUNEEL A, LABAS V, JOHANET C. Identification of rat targets of anti-soluble liver antigen autoantibodies by serologic proteome analysis. *Clin. Chem.*, 2003, **49**, 634-643.
- (9) CZAJA AJ, CARPENTER HA, MANNS MP. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology*, 1993, **105**, 1522-1528.
- (10) CZAJA AJ, MANNS MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis : a point of view. *Am. J. Gastroenterol*, 1995, **90**, 1206-1211.
- (11) BALLOT E, HOMBERG JC, JOHANET C. Antibodies to soluble liver antigen : an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. *J. Hepatol*, 2000, **33**, 208-215.
- (12) STECHEMESSER E, KLEIN R, BERG PA. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 1993, **18**, 1-9.
- (13) WACHTER B, KYRIATSOULIS A, LOHSE AW, GERKEN G, MEYER ZUM BÜSCHENFELDE KH, MANNS MP. Characterization of liver cytokeratin as a major target antigen of anti-SLA antibodies. *J Hepatol*, 1990, **11**, 232-239.



(14) HAN S, TREDGER M, GREGORIO GV, MIELI-VERGANI G, VERGANI D. Anti-liver cytosolic antigen type 1 (LC1) antibodies in childhood autoimmune liver disease. *Hepatology*, 1995, **21**, 58-62.

(15) LENZI M, MANOTTI P, MURATORI L, CATALETA M, BALLARDINI G, CASSANI F, et al. liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut*, 1995, **36**, 749-754.

(16) PELLI N, FENSOM AH, SLADE C, BOA F, MIELI-VERGANI G, VERGANI D. Argininosuccinate lyase : a new autoantigen in liver disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 1998, **114**, 455-461.

(17) VERGANI D, ALVAREZ F, BIANCHI FB, CANÇADO ELR, MACKAY IR, MANNS MP, et al. Liver autoimmune serology : a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J. Hepatol.*, 2004, **41**, 677-683.

(18) LOHSE AW, GERKEN G, MOHR H, LÖHR HF, TREICHEL U, DIENES HP, et al. Relation between autoimmune liver disease and viral hepatitis : clinical and serological characteristics in 859 patients. *J. Gastroenterol.*, 1995, **33**, 527-533.

(19) NISHIOKA M, MORSHED SA, PARVEEN S, KONO K, MATSUOKA H, MANNS MP. Antibodies to P450IID6, SLA, PDH-E2 and BCKD-E2 in japanese patients with chronic hepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1997, **12**, 862-868.

(20) KANZLER S, WEIDEMANN C, GERKEN G, LÖHR HF, GALLE PR, MEYER Zum BÜSCHENFELDE KH, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.*, 1999, **31**, 635-640.

(21) MA Y, OKAMOTO M, THOMAS MG, BOGDANOS DP, LOPES

AR, PORTMANN B, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology*, 2002, **35**, 658-664.

(22) DUCLOS-VALLEE JC, SEBAGH M, RIFAI K, JOHANET C, BALLOT E, GUETTIER C, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis : histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut*, 2003, **52**, 893-897.

(23) ABUAF N, JOHANET C, CHRETIEN P, MARTINI E, SOULIER E, LAPERCHÉ S, et al. Characterization of the liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1992, **16**, 892-898.

(24) VITTOZZI S, LAPIERRE P, DJILALI-SAIAH I, ALVAREZ F. Autoantibody detection in type 2 autoimmune hepatitis using a chimera recombinant protein. *J. Immunol. Methods*, 2002, **262**, 103-110.

(25) BRIDOUX-HENNO L, MAGGIORE G, JOHANET C, FABRE M, VAJRO P, DOMMERGUES JP, et al. Features and outcome of autoimmune hepatitis type 2 presenting with isolated positivity for anti-liver cytosol antibody. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, **2**, 825-830.

(26) MA Y, FRACANZANI AL, SAMPIETRO M, MATTIOLI M, CHEESEMAN P, WILLIAMS R et al. Autoantibodies to human cytosol : a marker of sporadic porphyria cutanea tarda. *Clin. Exp. Immunol.*, 2001, **126**, 47-53.

(27) MURATORI L, CATALETA M, MURATORI P, LENZI M, BIANCHI FB. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut*, 1998, **42**, 721-726.

SPECTRA BIOLOGIE

LA REVUE DU BILOGISTE PRATICIEN

BULLETIN d'ABONNEMENT (tient lieu de facture)

validité jusqu'au 31/01/06

Nom : Société :
 Prénom : Adresse :
 Tél. : Fax :
 E-mail :

Oui, je souscris abonnement(s) à **Spectra Biologie** – 7 numéros par an – pour :

- | | | | |
|---|---|---|--|
| FRANCE (dont TVA 19,60 %) | ÉTUDIANT (sur justificatif) | ÉTRANGER (exonéré) | |
| <input type="checkbox"/> 2 ans : 120 € TTC au lieu de 168 €*
<input type="checkbox"/> 1 an : 75 € TTC au lieu de 84 €*
<input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> 2 ans : 70 € TTC
<input type="checkbox"/> 1 an : 45 € TTC
<input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> 2 ans : 190 €
<input type="checkbox"/> 1 an : 125 €
<input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Envoi par avion + 32 €
<input type="checkbox"/> Envoi par avion + 16 € |

Je préfère le couplage 1 an (7n°/84€) + le Guide de la Biologie Médicale (140 € TTC) – L'édition 2006 sera fournie dès septembre 2005

- pour :**
- | | | |
|--|--|---|
| FRANCE (dont TVA 19,60 %) | ÉTRANGER (exonéré) | |
| <input type="checkbox"/> 150 € TTC (port inclus) | <input type="checkbox"/> 200 € (port inclus) | <input type="checkbox"/> Envoi par avion + 16 € |

145 A

- Je règle la somme de € par chèque bancaire ou postal à l'ordre de PCI.
 Je souhaite recevoir une facture acquittée. (Facture N°..... du n°..... au n°.....)

Date :

Signature :

MERCI DE COMPLÉTER VOTRE PROFIL

Secteur d'activité

- A-LABM
 B-Laboratoire hospitalier
 C-ETS
 D-Enseignement
 Y-Fournisseur de réactifs, matériels ou services
 Z-Autre

Centres d'intérêts

- A-Immunologie
 B-Biochimie
 C-Bactériologie
 D-Virologie
 E-Parasitologie
 F-Hématologie/hémostase
 G-Biologie moléculaire
 Z-Autre

Fonction

- A-Directeur de laboratoire
 B-Adjoint au directeur de laboratoire
 C-Assistant ou praticien hospitalier
 D-Enseignant
 E-Technicien
 Z-Autre

Nb de dossiers/jour

- A-< à 30
 B-30 à 100
 C-100 à 200
 D-> à 200

À COMPLÉTER ET RETOURNER À : PCI – 176, RUE DU TEMPLE – 75003 PARIS

*Prix au numéro 12€

L'abonnement à une publication spécialisée peut être pris en compte au titre de la formation professionnelle continue ou des frais généraux