

AUTO-ANTICORPS ET HEPATITE AUTOIMMUNE

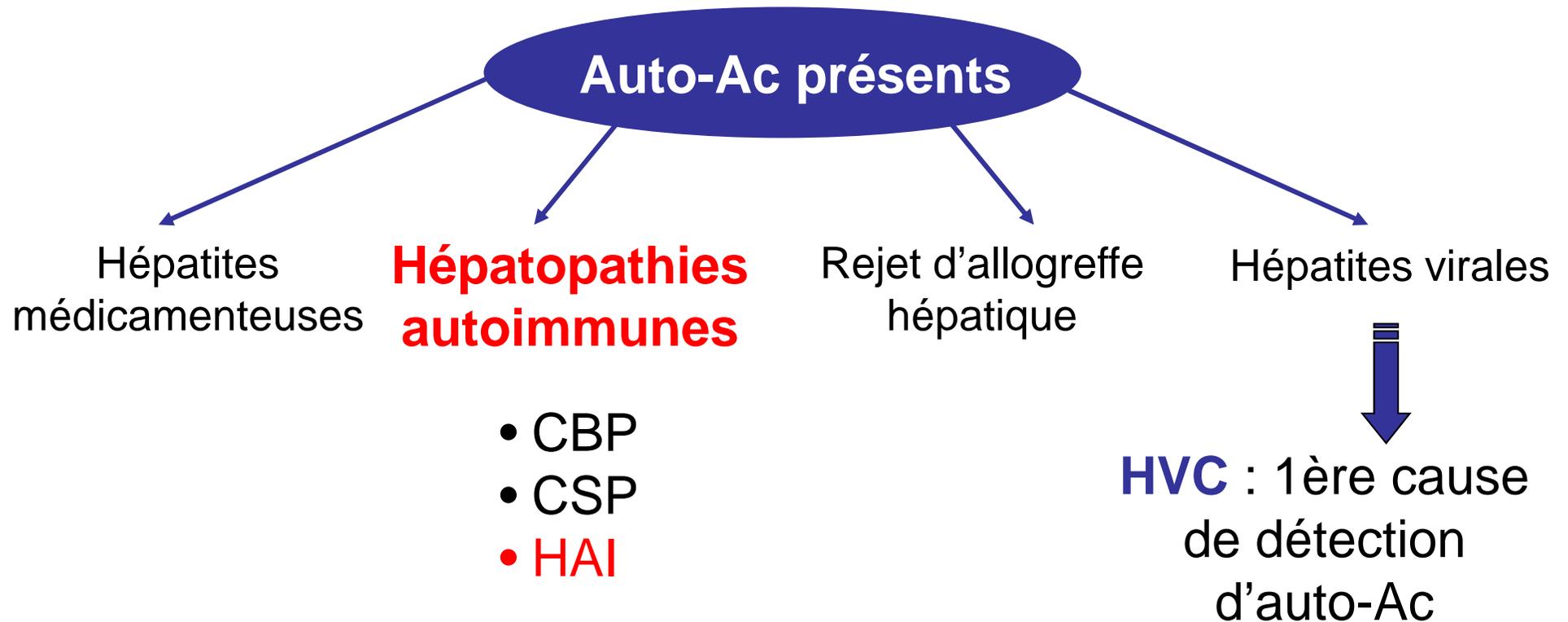
Mise au point 2013

Catherine Johanet

Unité d'Immunologie, CHU Saint-Antoine, Paris

4^{ème} réunion des centres de compétence des maladies inflammatoires des voies biliaires

AUTO-ANTICORPS ET PATHOLOGIES HEPATIQUES



PRINCIPAUX AUTO-ANTICORPS

HAI-1

- Antinucléaires
- anti-muscle lisse (anti-câble d'actine)
- anti-soluble liver antigen (SLA)

HAI-2

- Anti-liver kidney microsome (LKM-1)
- anti-liver cytosol (LC-1)

peu utilisé

- Anti-récepteur à l'asialoglycoprotéine (ASGPR)

exceptionnellement

- Anti-mitochondrie 2 (AMA2), marqueur d'HAI chez l'enfant

PRINCIPALES CIBLES ANTIGENIQUES

Anticorps

Ac anti-muscle lisse

Ac anti-LKM1

Ac anti-LC1

Ac anti-SLA

AC antinucléaires

Cibles antigéniques

Cable d'actine (F-actine) (1973, *Gabbiani G*)

Isoforme 2D6 de la superfamille des cytochromes P450 (1988, *Zanger UM*)

Formiminotransferase cyclodeaminase (1999, *Lapierre P*)

Protéine associée à un ARNt pour la sélénocystéine, tRNP(Ser)Sec (2000, *Wies I*)

Nombreuses (ADN, hnRNP, lamine, histone...)

Détection des auto-anticorps par IFI

Ac anti-muscle lisse (anti-actine)

a) sur estomac: marquage de la musculature et de la musculaire muqueuse

b) sur rein: marquage des spicules péri tubulaires

c) sur foie: **Ac antinucléaire** (aspect homogène) associé à un **Ac anti-muscle lisse de spécificité anti-actine** (aspect polygonal du foie)

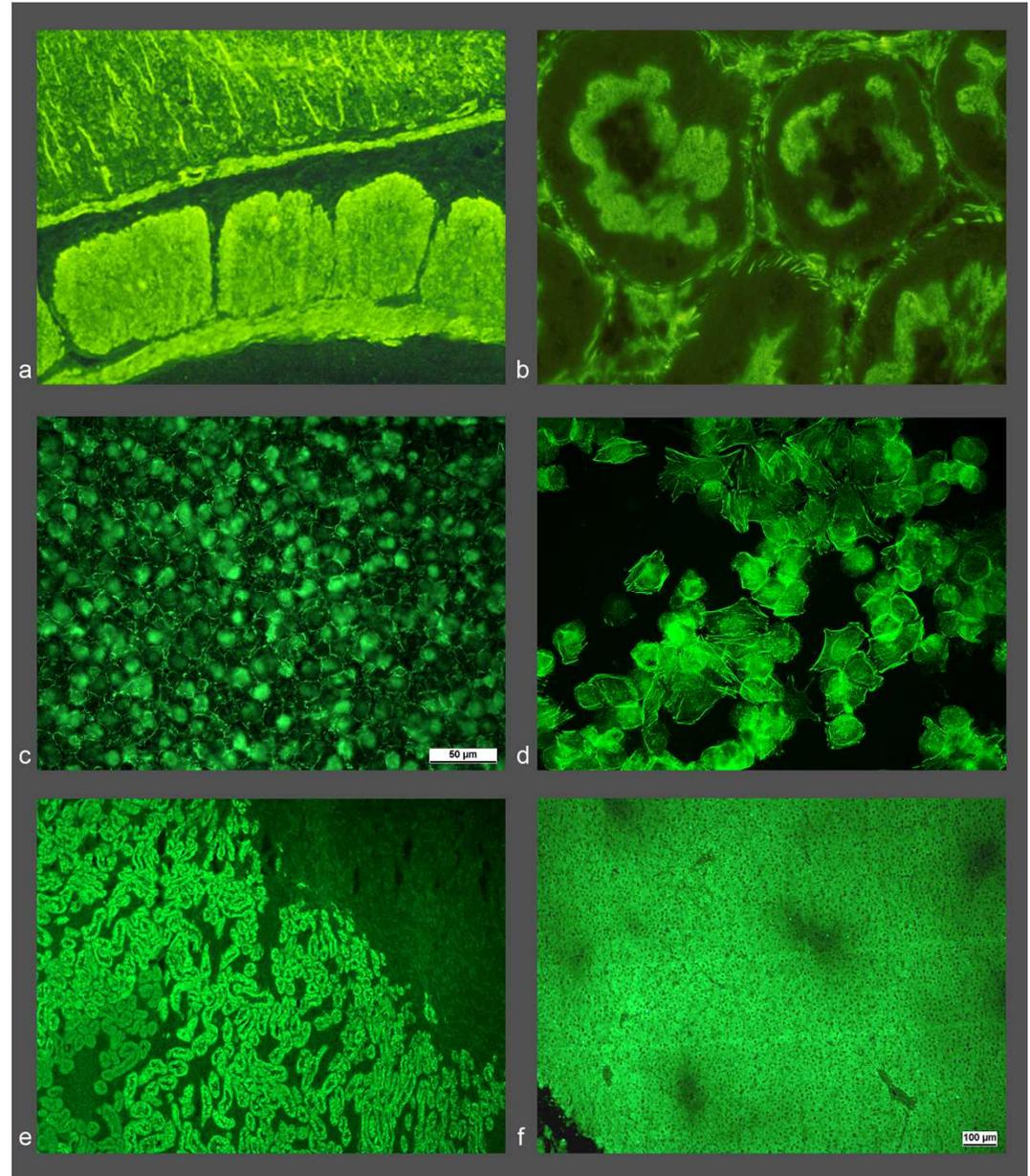
d) sur cellules Hep-2 traitées à la colchicine: marquage des cables d'actine

Ac anti-LKM1

e) sur rein: marquage intense des tubules proximaux P3

Ac anti-LC1

f) sur foie: Les hépatocytes autour des veines centrolobulaires sont négatifs.



Détection des auto-anticorps: techniques de confirmation

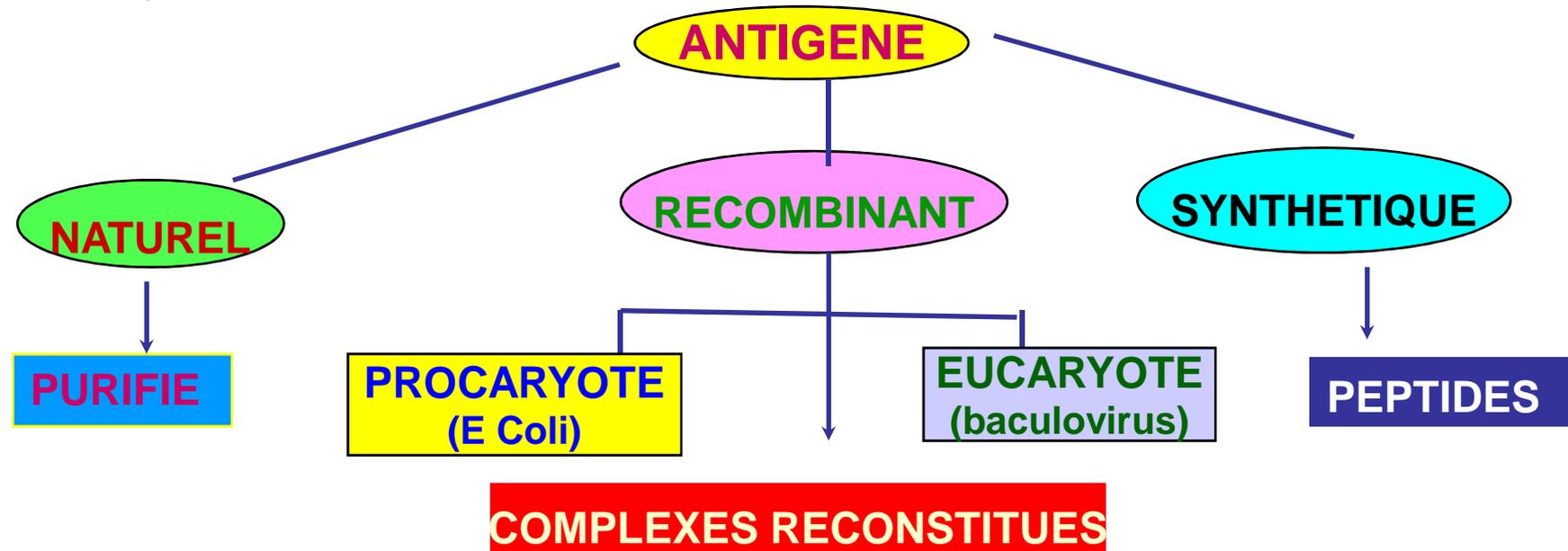
- L 'identification des cibles antigéniques → Progrès dans la détection des auto-Ac (Méthodes d 'identification très diverses).

immuno-dot

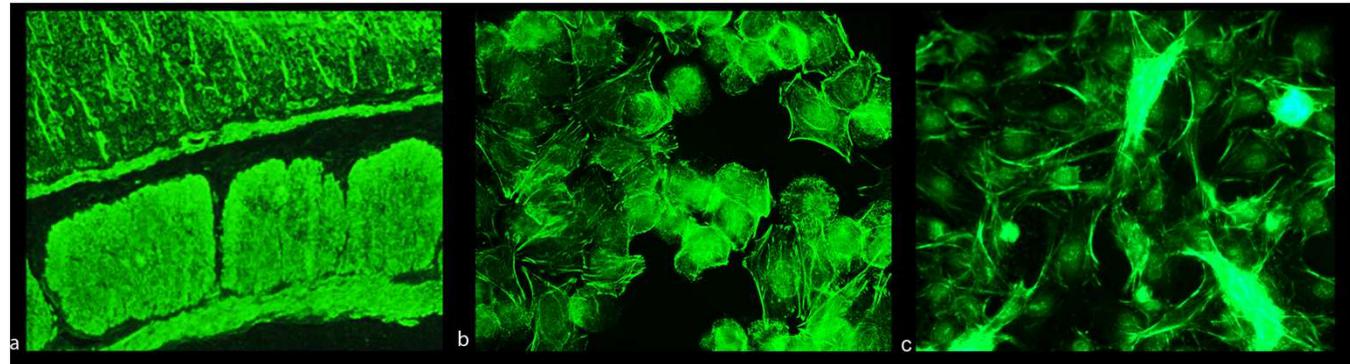
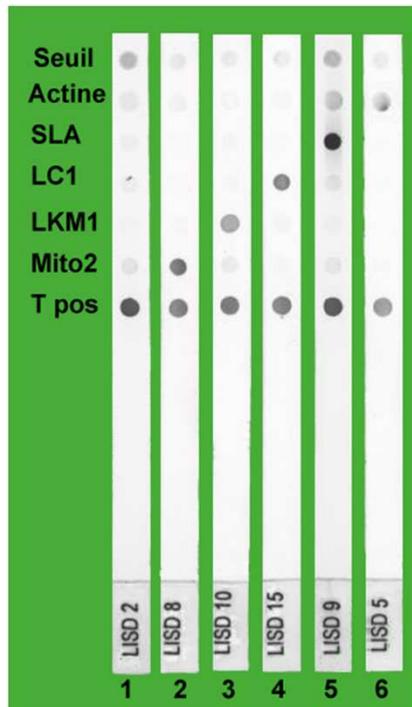
ELISA

Western blot, cytométrie en flux

Problèmes: **diversité des Ag utilisés** (Ag purifié, protéine recombinante, peptide synthétique..), problèmes de standardisation



Détection des auto-anticorps: techniques de confirmation



Détection des Ac anti-actine

A: IFI sur estomac de rat

B: IFI sur cellules Hep-2 traitées à la colchicine

C: IFI sur cellules épithéliales d'intestin de rat

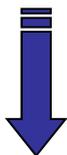
Exemple d'immuno dot

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-1: antinucléaires

Sensibilité: 70%

(35% homogène, 35% moucheté)

Peu spécifique



ANA Présents dans :

- **connectivites**
- maladies infectieuses
- médicaments
- cancers
- sujets sains...

Pas de valeur pronostique

À l'exception des anti-chromatine associés aux formes sévères

Cibles antigéniques

Identifiées
connectivites

Différentes
mal identifiées
HAI

Il n'existe pas de technique d'identification
Mais intérêt limité

Cibles potentielles:

- ADN mono et bicaténares
- anti-chromatine
- hnRNP
- histones
- SSA/Ro52
- cycline

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-1: antinucléaires

Ac anti-chromatine

→ 1ers marqueurs définissant les hépatites lupoïdes

- Anti-chromatine sont fréquemment présents dans l'HAI-1 (39%),

- Pronostique: associés à l'activité de l'HAI, permettrait identifier les patients à risque de rechute après corticothérapie

} Czaja et al. 2003

→ **Etude Saint-Antoine**

70 CBP, 40 HAI, 31 formes de chevauchement (OS), 34 témoins
Détection:ELISA

Marqueurs de l'HAI (**28% des HAI** vs OS:19.4%, CBP:3%, témoins: 5.9%)

Pas de relation avec l'activité (score metavir)

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-1: antinucléaires

Ac anti-ADN double brin

Peu d'études

Présent dans 20 à 30% des HAI-1 (sans LED associé)

Pourrait être de mauvais pronostic (n'a pas été mis en évidence dans une étude de Saint-Antoine)

Associé aux AMA2 dans les formes mixtes

Place des Ac anti-ADNn dans les formes mixtes (CBP/HAI)

Muratori, Am J Gastroenterol, 2009: anti-ADNn dans 60% des CBP/HAI

Critères de formes mixtes: critères de chazouilleres, (hepatology, 1998)	HAI (n=26)	CBP (n=39)	CBP/HAI (n=26)	
AMA 2 (%)	0	38 (97%)	23 (88%)	
Anti-muscle lisse / anti-actine (%)	21 / 18 (62%)	1 / 0	8 / 6 (23%)	
Anti-LKM / anti-Cytosol	0	0	0	
Antinucléaires totaux (%)	12 (41%)	17 (44%)	18 (69%)	
homogène / / moucheté	8 / 8	2 / 4	3 / 2	
Centromère	0	4	3	
Nuclear dot / sp100	0	3 / 2	8 / 5	
Cerclé / gp210	1 / 0	10 / 10	6 / 4	
Anti-SLA	8	0	2	
Anti-ADNn (%)	7 (24%)	1 (2,5%)	6 (23%)	→ Taux identiques HAI: 21 ui OS: 18 ui
AMA 2 + anti-ADNn (%)	0	1 (2,5%)	6 (23%)	
AMA 2 + anti-actine (%)	0	0	6 (23%)	
AMA2 + anti-actine et / ou anti-ADNn (%)	0	1 (2,5%)	11 (42%)	

La combinaison AMA2 + anti-ML de type actine et/ou anti-ADNn pourrait être proposée comme critère immunologique des formes mixtes.

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-1: antinucléaires

Ac anti-SSA /Ro52/trim21

Pathologies non hépatiques

Aucun rôle démontré dans MAI hormis les cas de lupus néonataux, Décrits dans le LED et le sjogren (associé aux anti-SSA60) et dans les myosites (associé aux anti-JO1)

Pathologies hépatiques auto-immunes

Granito et al 2007: anti-Ro52 présents dans 28% des CBP, marqueur de gravité

Eyraud et al 2009: association privilégiée entre anti-Ro52 et anti-SLA dans l'HAI (77%)

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-1: antinucléaires

Ac anti-SSA /Ro52/trim21

Étude Saint-Antoine sur 163 patients (2010)

➔ **Fréquence des anti-Ro52 dans les hépatopathies auto-immunes**

	CBP n=67	HAI n=36	formes mixtes n=26	témoins n=34
Ac anti-Ro52 (%)	8/67 (12%)	8/36 (22%)	6/26 (19,5%)	0

➔ **Pas d'associations anti-Ro52 avec données biochimiques, histologique, évolution de la maladie**

➔ **Les Ac anti-Ro52 ne sont pas associés au syndrome de sjogren dans les pathologies hépatiques auto-immunes**

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-1: antinucléaires

Ac anti-SSA /Ro52/trim21

Étude Saint-Antoine sur 163 patients (2010)

➔ Anti-Ro52 et anti-SLA: association positive significative

Fréquence des anti-Ro52 dans le groupe HAI: 22%

Fréquence des anti-SLA dans le groupe HAI:31%

Anti-Ro52 dans le groupe anti-SLA+: 9/14, **64%**

Anti-Ro52 dans le groupe anti-SLA-: 3/47, **6%**

Il n'existe pas d'homologie de séquence entre les 2 cibles antigéniques

➔ intérêt à rechercher les Ac anti-Ro52 dans les pathologies hépatiques auto-immunes?

Encore mal établi

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-1: antinucléaires

Ac anti-SSA /Ro52/trim21

➔ *Montano-Loza AJ et al. Pronostic implications of antibodies to Ro/SSa and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. **Liver int 2012;32:85-92***

170 patients HAI-1

Fréquence anti-Ro52 dans HAI: 38%

Fréquence anti-SLA dans HAI:16%

Fréquence anti-Ro52 dans la population SLA+: 96%

Fréquence anti-Ro52 dans la population SLA-: 27%

Anti-Ro52 isolée

Anti-Ro52 + anti-SLA

} Indépendamment associés à un mauvais pronostic

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-1: anti-muscle lisse

Typage de l'anti-muscle lisse: OBLIGATOIRE

Anti-actine

- **HAI-1 sensibilité 85% ,spécificité 75 à 90%,** (population femme < 25 ans; spécificité: **90%**)
- 33 à 65% des formes mixtes. (anti-actine + AMA2, marqueur immunologique des formes mixtes)
- **Hépatites virales C**
- Hépatites médicamenteuses (statines)
- Pathologies auto-immunes non hépatiques (**connectivites**, maladie coeliaque, thyroïdites, diabète, crohn, Biermer...)

Non anti-actine

- **Aucune spécificité vis-à-vis des MAI**

Pas de valeur pronostique

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-1: anti-SLA

Marqueur diagnostique

Sensibilité: 15 à 40%

➤ **Ac présent chez l'adulte et l'enfant**

➤ **Sensibilité fonction:**

-des **techniques** de détection

-de **l'origine géographique** des patients (*Baeres, 2002*)

fréquence faible au Japon (7%) confirmé sur plusieurs études (*NishioKa, 1997; Miyakawa, 2003*).

➤ **15 à 30% formes mixtes** (CBP-HAI)

➤ **20% hépatites cryptogéniques** qu'ils permettent de reclasser en HAI-1

Spécificité: >98%

Excellente à l'exception de 2 études:

Ma, 2002 (CSP) et *Vitozzi, 2002* (HAI-2)et *2004* (HVC)

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-1: anti-SLA

Valeur pronostique

beaucoup moins étudiée et reste encore à confirmer

Ne serait pas un marqueur de mauvais pronostic pour de nombreuses études

	Ballot 2000		Ma 2002		Czaja 2002		Czaja 2004		Eyraud 2009
Ac anti-SLA	SLA+	SLA-	SLA+	SLA-	SLA+	SLA-	SLA+	SLA-	SLA+
Décès, TH	1/13 8%	6/93 6%	10/44 23%	1/37 3%	4/21 19%	8/65 12%	2/17 12%	23/138 17%	9/50 18%

➤ rémission plus difficile, plus de TH et de décès (*Ma et al, Hepatology 2002*)
(mais, population pédiatrique dont l'évolution est souvent plus sévère que chez l'adulte)

➤ Hépatites autoimmunes *de novo* et **récidive d'HAI après TH**. (*Duclos-Vallée, gut 2003*)

prévalence des anti-SLA: 30% dans le groupe avec récurrence vs **0%** dans le groupe sans récurrence

Fréquence des autres Ac (antinucléaires, anti-actine) ne diffère pas significativement dans les 2 groupes

Effectif faible

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-1: anti-SLA

Dans la prise en charge thérapeutique

- réponse initiale au traitement identique pour HAI-1 anti-SLA+ et HAI-1 anti-SLA-

Nombreuses études (*Kanzler 1999, Ballot 2000, Baeres 2002, Czaja 2002 et 2004*)

- **rechute après arrêt traitement**: significativement **plus fréquente** chez les patients anti-SLA positifs (*Baeres, gut 2002; czaja, autoimmunity 2004*)

	Baeres 2002		Czaja 2002		Czaja 2004	
Ac anti-SLA	SLA+	SLA-	SLA+	SLA-	SLA+	SLA-
Rechute après arrêt du traitement	26/35 74%	92/170 54%	16/16 100%	40/51 78%	15/15 100%	100/138 72%

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-1: anti-SLA

En conclusion

➔ **Bon marqueur diagnostique de l'HAI-1**

- Particulièrement important chez les patients qui ne possèdent pas les marqueurs classiques
- Exceptionnellement présents dans d'autres hépatopathies (HVC, hépatites médicamenteuses).

➔ **Intérêt pronostic:** reste à confirmer

- Ne semble pas être un marqueur de mauvais pronostic
- Pourrait permettre d'évaluer le **risque de rechute** à l'arrêt du traitement
- Et pour les patients transplantés, le **risque de récurrence** de l'HAI

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-2: anti-LKM1 ou anti-CYP2D6

Valeur diagnostique

- 85% des HAI-2
- **Hépatite virale C** (0 à 10%) reconnaissance de séquences peptidiques différentes du CYP2D6
- HAI *de novo*: fréquences variables: 11 à 57%. Des Ac anti-LKM atypiques sont également présents.

Valeur pronostique

- Titres varient avec :
- le stade de la maladie
 - la réponse au traitement

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-2: anti-LC1 ou anti-formiminotransférase cyclodésaminase

Valeur diagnostique

➤ **30% à 70% des HAI-2**

associés aux anti-LKM 1 ou isolés (10% des HAI-2)

Ac anti-LKM1 et /ou anti-LC1: dans plus de 95% des HAI-2

HAI-2 avec anti-LC1 isolé: moins de MAI associées

(Bridoux et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2004)

Associé **aux formes sévères** *(Bogdanos, J Gastroenterol 2008)*

➤ **Excellente spécificité**

Peuvent être exceptionnellement présents dans:

-HVC (0,5%)

-CSP

-Porphyrie cutanée tardive

AUTO-ANTICORPS DE L'HAI-2: anti-LC1 ou anti-formiminotransférase cyclodésaminase

Valeur pronostique

➤ Correlation avec l'activité de la maladie et la réponse au traitement

Titres varient avec :

- stade de la maladie:
phase aiguë: absent ou titre faible;
phase chronique: titre élevé;
phase cirrhotique: titre très élevé
- traitement :
50% des anti-LC1 deviennent négatifs sous IS;
70% après TH

AUTRES AUTO-ANTICORPS DE L'HAI: anti-ASGPR

récepteur à l'asialoglycoprotéine

récepteur d'endocytose des glycoprotéines désialylées → renouvellement des glycoprotéines plasmatiques. Ces récepteurs fixent par leur domaine lectinique les résidus galactoses des glycoprotéines désialylées.

Valeur diagnostique

Dépend de l'Ag utilisé: h-ASGPR (humain purifié), l-ASGPR (lapin), rh-ASGPR (recombinant humain)

- **50% à 90% des HAI-1 ou -2**
- 0 à 25% des CBP
- 0 à 12% des HVB ou C
- 10% des hépatites alcooliques
- 15% des MAI non hépatiques, infections, cancers
- 0% des sujets sains

AUTRES AUTO-ANTICORPS DE L'HAI: anti-ASGPR

Valeur pronostique

marqueurs de sévérité

- fréquence et titre des Ac anti-ASGPR plus élevés dans les HAI en poussée qu'en rémission (75% en poussée vs 30% en rémission)
- titres des Ac anti-ASGPR corrélés aux taux d'IgG et de transaminases
- diminution significative des taux sous IS
- associés à une meilleure réponse au traitement corticoïde.

CONCLUSION

- la présence d'auto-Ac est un **élément essentiel du diagnostic d'HAI.**
- permet la classification **HAI-1, HAI-2**
- Certains Ac sont des **marqueurs de sévérité** (anti-SLA, anti-ASGP-R...)
- Leur recherche après transplantation hépatique peut aider au diagnostic de **recidive** ou **d'HAI de novo**

- mais, leur présence ne signifie **pas nécessairement** l'existence d'une maladie auto-immune du foie et doit être interprétée en fonction du contexte clinique, des données biologiques, histologiques, des sérologies virales et des prises médicamenteuses.