




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUES GÉNÉRALES ET ANALYSES PROSPECTIVES

Anticorps anti-antigènes solubles du foie (anti-SLA) et hépatites auto-immunes

Significance of autoantibodies to soluble liver antigen (SLA) in autoimmune hepatitis

C. Johanet*, E. Ballot

Unité d'immunologie, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

Reçu le 8 novembre 2010 ; accepté le 2 décembre 2010

Disponible sur Internet le 5 février 2011

KEYWORDS

Anti-soluble liver antigen (anti-SLA) antibody;
Autoantibody;
Autoimmune hepatitis;
Cryptogenic hepatitis;
Liver

MOTS CLÉS

Anticorps anti-SLA ;
Auto-anticorps ;
Hépatite auto-immune ;
Hépatite cryptogénique ;
Foie

Summary Antibody detection plays an important role in diagnosis and classification of autoimmune hepatitis. Antibodies to soluble liver antigen are considered to be a specific marker of type 1 autoimmune hepatitis. Their detection is of interest in patients who are negative for conventional markers of the disease (antinuclear antibodies and anti-smooth muscle antibodies reacting specifically against actin cables). Actually, these antibodies allow us to reclassify as type 1 autoimmune hepatitis, 15 to 20% of hepatitis regarded as cryptogenic. The prognostic value of antibodies to soluble liver antigen has seldom been studied and is controversial. They might be used to evaluate the risk of relapse of the inflammatory process after corticosteroid therapy and to recurrence of autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé La recherche des anticorps est une aide précieuse au diagnostic des hépatites auto-immunes et permet leur classification. Les anticorps anti-antigènes solubles du foie ou *anti-soluble liver antigen* sont considérés comme des marqueurs très spécifiques de l'hépatite auto-immune de type 1. Leur recherche est particulièrement importante chez les patients qui ne présentent pas les marqueurs classiques de la maladie que sont les anticorps antinucléaires et les anticorps anti-muscle lisse de spécificité anti-câble d'actine. En effet, ces anticorps permettent de reclasser 15 à 20% des hépatites cryptogéniques en hépatites auto-immunes de type 1. Leur intérêt pronostique, moins étudié, est plus controversé. Les anticorps *anti-soluble liver antigen* pourraient peut-être permettre d'évaluer le risque de rechute à l'arrêt du traitement et, pour les patients transplantés, le risque de récurrence de l'hépatite auto-immune.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : catherine.johanet@sat.aphp.fr (C. Johanet).

Tableau 1 Critères simplifiés de l'hépatites auto-immunes (HAI) [6].

Paramètres	1 point	2 points
IgG	> 16 g/L	> 18 g/L
Antinucléaires ou anti-actine	> 1/40	> 1/80 ou anti-LKM1 > 1/40 ou anti-SLA positif
Histologie	Compatible	Typique de l'HAI
Marqueurs viraux		Négatifs

Autoanticorps : maximum 2 points ; HAI probable : 6 points ; HAI certaine : > 7 points.

Introduction

Les hépatites auto-immunes (HAI) sont des maladies inflammatoires du foie caractérisées par la présence d'auto-anticorps (aAc) sériques :

- 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 et anti-cytosol hépatique pour l'HAI-2, beaucoup plus rare et touchant essentiellement les enfants [1].

L'utilisation des aAc anti-SLA, bien que de description ancienne, ne s'est développée qu'après les années 2000, avec la caractérisation de leurs cibles antigéniques. Nous présenterons ici la synthèse des principaux travaux concernant ces aAc.

Historique, cibles antigéniques reconnues par ces auto-anticorps

Les aAc anti-SLA ont été décrits pour la première fois en 1987 par Manns et al. [2] qui les proposent comme marqueurs d'un type 3 d'HAI touchant la femme jeune. En 1999, les aAc *anti-liver-pancreas* (LP), décrit en 1993 par Stechemesser et al. [3], sont assimilés aux anti-SLA [4], expliquant ainsi la nomenclature SLA/LP parfois utilisée.

Ces aAc sont actuellement considérés comme des marqueurs d'HAI-1 et intégrés comme critère additionnel dans la grille diagnostique de 1999 [5], puis dans les critères simplifiés de 2008 [6] (Tableau 1).

L'identification des cibles moléculaires des aAc anti-SLA a considérablement progressée. Par immunoblot, l'antigène SLA est constitué de nombreuses molécules (58, 50, 48, 35, 27, 25 kDa). D'abord identifié aux cytokératines 8-18, puis à la glutathion S-transférase, l'immunocriblage de banque d'ADNc a permis l'identification de l'antigène SLA à une protéine de 50 kDa apparentée aux membres de la famille des sérine hydroxyméthyltransférases et impliquée dans un complexe associant t-ARN et sélénocystéine appelé tRNP(ser)sec [4,7,8] (Fig. 1). Enfin, l'énoïase, la catalase ainsi que la N-hydroxyarylamine sulfotransférase ont été proposées par analyse protéomique [9].

En 2010, la confirmation de l'appartenance de l'antigène majeur au complexe tRNP(ser)sec a également été obtenu par spectrométrie de masse, à partir de la protéine humaine native [10].

Détection des auto-anticorps *anti-soluble liver antigen*

Ces aAc ne sont pas détectables par immunofluorescence indirecte (IFI) sur foie/rein/estomac de rat qui est la technique de première intention pour la détection des aAc d'intérêt en pathologie auto-immune hépatique. Différentes techniques peuvent être utilisées, Western blot, Elisa, RIA, Dot blot. L'antigène peut être une protéine native (obtenue à partir de la fraction cytosolique de rat ou humaine) ou recombinante (issue de la tRNP(ser)sec synthétisées par génie génétique).

Auto-anticorps *anti-soluble liver antigen* comme marqueurs diagnostiques des hépatites auto-immunes et des formes mixtes

Les aAc anti-SLA sont présents chez l'adulte et l'enfant. Leur prévalence varie selon les auteurs de 10 à 35 % dans les HAI-1 (en association avec les ANA et/ou les anti-câbles d'actine) pour la plupart des études [2,11–13,4] mais avec des extrêmes pouvant aller de 6 [14,15] à 58 % [16] (Tableau 2). Ces variations de sensibilité peuvent être dues aux différentes techniques utilisées et surtout à l'origine géographique des patients. En effet, la très faible fréquence des aAc anti-SLA au Japon (6 à 7 %) à été confirmé par plusieurs études [14,15]. Ces aAc ont également été décrits dans 15 à 30 % des formes mixtes HAI/cirrhose biliaire primitive [4,20]. Cependant, leur principal intérêt est d'aider au diagnostic des hépatites séronégatives qu'ils permettent de reclasser en HAI-1 (prévalence de 15 à 20 % dans les hépatites cryptogéniques) [11,17,20], avec des extrêmes allant de 0 [15,19] à 100 % [13] (Tableau 2). Leur spécificité est excellente (98 %), cependant, deux équipes les ont décrits dans des HAI-2, des cholangites sclérosantes primitives et des hépatites virales C (HVC) [16,19,21]. Très récemment, nous avons montré sur une importante cohorte française, la forte association entre la présence d'Ac anti-SLA et le diagnostic d'HAI-1, mais aussi la présence de ces Ac dans de très rares cas d'HVC et d'hépatites médicamenteuses [24].

Auto-anticorps *anti-soluble liver antigen* comme marqueurs pronostique des hépatites auto-immunes

L'intérêt pronostique du marqueur a été beaucoup moins étudié et reste controversé (Tableau 3). Ma et al. [16] ont décrit ces Ac chez des patients ayant une rémission plus difficile, plus de transplantation hépatique ou de décès. Cependant, ces données ne sont pas confirmées par plusieurs études [17,20,24,25]. De plus, Ma et al. ont travaillé sur une population pédiatrique dont l'évolution est souvent plus sévère que chez l'adulte.

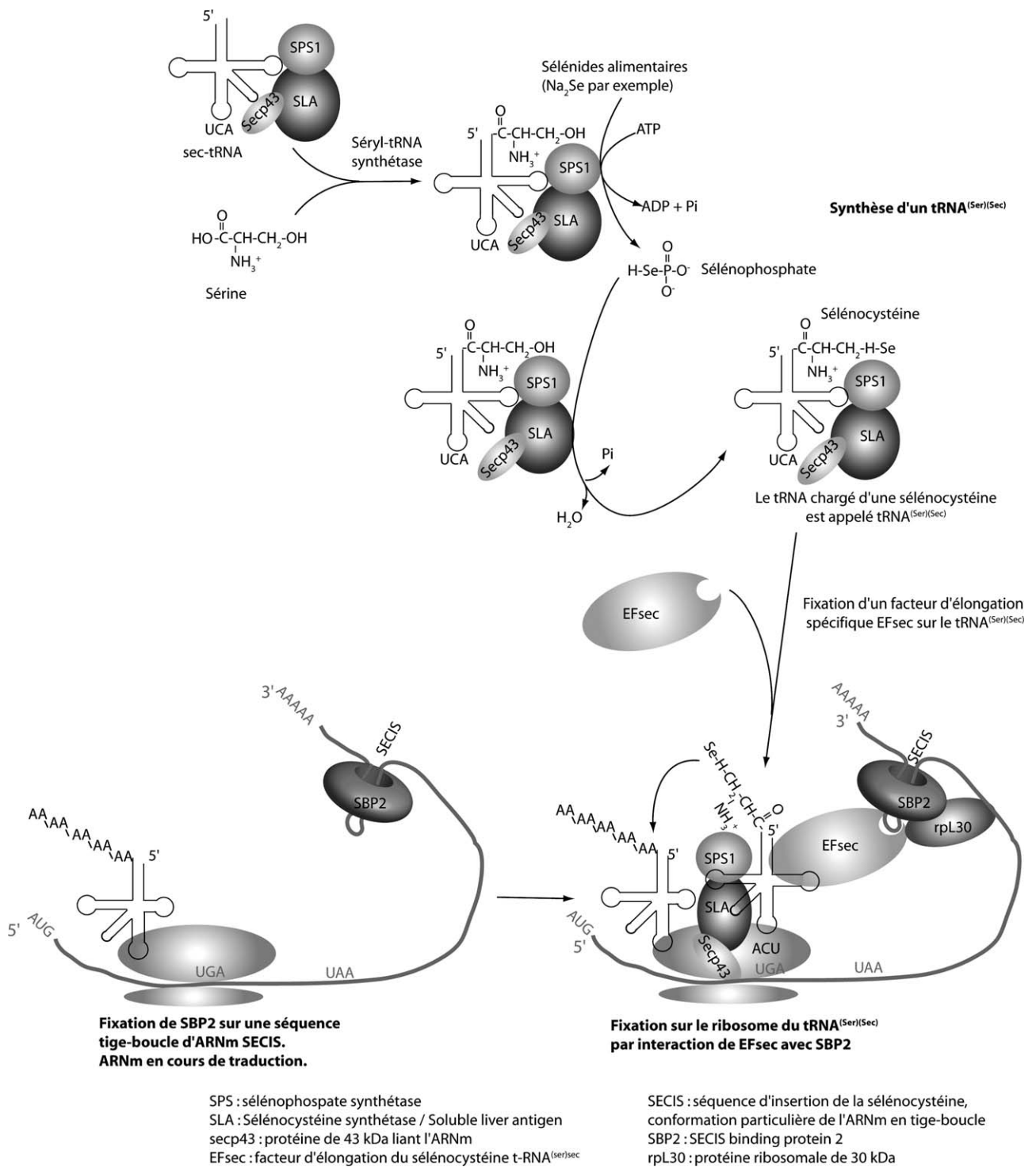


Figure 1 Structure et fonction de l'antigène soluble liver antigen (SLA). La synthèse et l'incorporation de sélénocystéine (Sec) font appel à un complexe moléculaire qui active le sélénium inorganique en sélénophosphate, et qui convertit la sérine chargée sur un tRNA particulier (tRNA^{(Ser)(Sec)}) en sélénocystéine. Ce tRNA reconnaît un codon UGA, habituellement un des trois codons de terminaison. En fait, un facteur d'élongation spécifique reconnaît une structure tridimensionnelle tige-boucle de l'ARNm en 3' de la région non traduite, et agit comme un signal d'insertion de la sélénocystéine portée par le tRNA^{(Ser)(Sec)}. La molécule SLA, apparentée aux membres de la famille des sérines hydroxyméthyltransférases, assure la transformation d'une sérine chargée sur le tRNA en sélénocystéine.

Tableau 2 Intérêt diagnostique des aAc anti-SLA : incidence selon les auteurs.

	Manns et al. (1987) [2]	Czaja et al. (1993) [11]	Lhose et al. (1995) [12]	Nishioka et al. (1997) [14]	Kanzler et al. (1999) [13]	Wies et al. (2000) [4]	Ballot et al. (2000) [17]	Ma et al. (2002) [16]	Baeres et al. (2002) [18]	Vitozzi et al. (2002) [19]	Czaja et al. (2002) [20]	Miyakawa et al. (2003) [15]	Vitozzi et al. (2004) [21]	Torres et al. (2005) [22]	Rigopoulou et al. (2007) [23]
HAI-1	8/33 24%	7/62 11%	22/103 21%	1/18 6%	13/89 15%	35/98 35%	13/106 12%	19/33 58%	69/304 23%	22/52 42%	21/172 12%	5/75 7%			36/81 44%
HAI-2	0/12						0/54	18/31 58%		20/48 42%		0/5			
CBP	0/40		0/173			0/84	0/52	0/20		0/8		0/46			
CSP			0/25			0/23	0/37	7/17 41%				0/10			
HAI/CBP						3/20 15%					2/7 29%				
Hépatites cryptogéniques		5/37 14%			8/8 100%		10/49 20%			0/14	4/10 40%	0/3	0/14		
Hépatites virales	0/81	0/19	1/507 0,2%	1/138 0,7%		0/565	0/105	0/40		0/29		0/47	5/48 10%	0/17	0/240
Hépatopathies non AI	0/153					0/850	0/25	1/41							
MAI non hépatiques	0/50					0/238	0/55	2/46	0/1026	0/20		0/48		0/202	
Donneurs de sang	0/165					0/120	0/102	0/56		0/98		0/40		0/60	
Antigène	Natif	Natif	Natif	Natif	Natif	Natif	Natif	Recomb	Recomb	Recomb	Recomb	Recomb	Recomb	Recomb	Recomb

Anti-SLA : *anti-soluble liver antigen* ; HAI-1 : hépatite autoimmune 1 ; HAI-2 : hépatite autoimmune 2 ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; AI : autoimmune ; MAI : maladies autoimmunes ; recomb : recombinant.

Tableau 3 Intérêt pronostique des aAc *anti-soluble liver antigen* (anti-SLA).

	Ballot et al. (2000) [17]		Ma et al. (2002) [16]		Czaja et al. (2002) [20]		Czaja et al. (2004) [25]		Eyraud et al. (2009) [24]
aAc anti-SLA	SLA+	SLA–	SLA+	SLA–	SLA+	SLA–	SLA+	SLA–	SLA+
Décès, TH	1/13	6/93	10/44	1/37	4/21	8/6512 %	2/17	23/138	9/50
	8 %	6 %	23 %	3 %	19 %		12 %	17 %	18 %

SLA+ : anticorps anti-SLA positif ; SLA– : anticorps anti-SLA négatif ; TH : transplantation hépatique.

Tableau 4 Fréquence de la réponse initiale au traitement en fonction du statut anticorps.

	Kanzler et al. (1999) [13]		Ballot et al. (2000) [17]		Baeres et al. (2002) [18]		Czaja et al. (2002) [20]		Czaja et al. (2004) [25]		Eyraud et al. (2009) [24]	
aAc <i>anti-soluble liver antigen</i> (anti-SLA)	SLA+	SLA–	SLA+	SLA–	SLA+	SLA–	SLA+	SLA–	SLA+	SLA–	SLA+	SLA–
Réponse initiale au traitement	20/21	66/76	12/13	87/93	36/43	155/202	16/21	51/65	15/17	112/138	41/50	
	95 %	87 %	92 %	94 %	84 %	77 %	76 %	78 %	88 %	81 %	82 %	

SLA+ : anticorps anti-SLA positif ; SLA– : anticorps anti-SLA négatif.

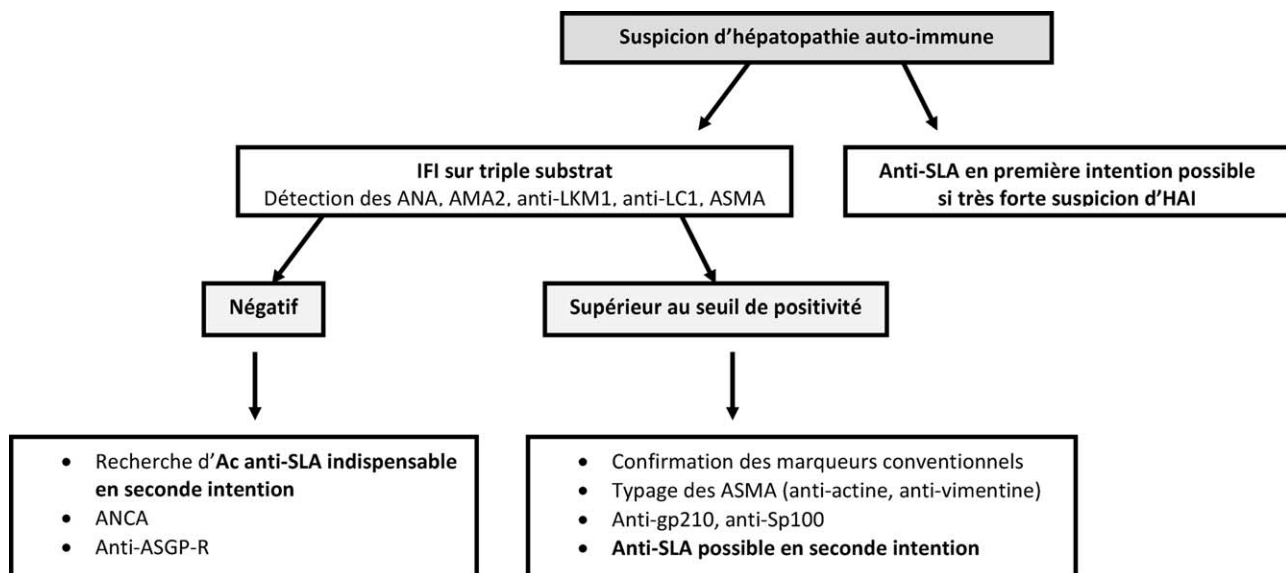


Figure 2 Place des aAc *anti-soluble liver antigen* (anti-SLA) dans l'arbre diagnostique de l'utilisation des auto-anticorps. Le diagnostic définitif est porté en conjonction avec les données cliniques, biologiques et histologique. ANA : aAc antinucléaire ; ASMA : aAc anti-muscle lisse ; AMA2 : aAc antimitocondries 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-ASGP-R : anti-récepteur à l'asialoglycoprotéine.

Tableau 5 Fréquence des rechutes après arrêt du traitement en fonction du statut anticorps.

	Baeres et al. (2002) [18]		Czaja et al. (2002) [20]		Czaja et al. (2004) [25]	
	SLA+	SLA-	SLA+	SLA-	SLA+	SLA-
aAc anti-SLA						
Rechute après arrêt du traitement	26/3574%	92/170 54%	16/16100%	40/51 78%	15/15100%	100/13872%

Anti-SLA : *anti-soluble liver antigen* ; SLA+ : anticorps anti-SLA positif ; SLA- : anticorps anti-SLA négatif.

Enfin, ces aAc sont décrits dans les récurrences d'HAI après transplantation hépatique, mais les effectifs étudiés restent faible. En effet, dans l'étude de Duclos-Vallée et al. [26], 17 patients seulement, transplantés pour HAI, ont pu être suivis pendant dix 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 anticorps (antinucléaires, anti-actine) est identique dans les deux groupes.

Auto-anticorps *anti-soluble liver antigen* dans la prise en charge thérapeutique

La réponse initiale au traitement est identique que l'aAc anti-SLA soit présent ou non [13,17,18,20,24,25] (Tableau 4). Cependant, si les études s'accordent pour une bonne réponse aux corticoïdes des patients, la rechute après l'arrêt du traitement serait significativement plus fréquente en cas de positivité des aAc anti-SLA [18,20,25] (Tableau 5) et pourrait être reliée avec l'association positive du variant allélique DRB1*0301 de susceptibilité à l'HAI [26].

Auto-anticorps *anti-soluble liver antigen* et marqueurs de susceptibilité génétique

Il existe très peu d'étude concernant l'association des aAc anti-SLA avec des marqueurs de susceptibilité génétique. Ces aAc sont souvent associés à l'allèle principal de susceptibilité et de sévérité de l'HAI : DRB1*0301. Il existe également une association négative avec l'allèle DRB1*0401, corrélé avec une bonne réponse au traitement [26].

Auto-anticorps *anti-anti-soluble liver antigen* et pathogénie des hépatites auto-immunes

Il n'existe actuellement que peu d'argument qui plaide en faveur d'un rôle pathogène propre de ces aAc, seules quelques hypothèses générales ont été émises. En ce qui concerne la structure de l'antigène, une courte séquence hydrophobe de la protéine SLA rendrait possible son insertion membranaire et ainsi sa présentation au système immunitaire et l'induction de la réponse auto-immune [26,27]. Un possible mimétisme entre la protéine SLA et des agents microbiens a été évoqué mais n'a pas pu être confirmé [27,28]. Enfin, il a récemment été montré que le pourcentage de T-régulateurs était inversement corrélé

au taux d'aAc anti-SLA, suggérant que la baisse de ces T-régulateurs favoriserait l'apparition de ces marqueurs [29].

Conclusion

La pertinence des Ac anti-SLA dans le diagnostic des HAI-1 est aujourd'hui démontrée. Leur place dans la démarche diagnostique au laboratoire est résumée sur la Fig. 2. Ces Ac sont particulièrement importants chez les patients qui ne possèdent pas les marqueurs classiques. Leur intérêt pronostique reste à démontrer. S'il était confirmé, ces Ac pourraient peut être permettre de mieux évaluer le risque de rechute à l'arrêt du traitement et, pour les patients transplantés, le risque de récurrence de l'HAI.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000;32:181–97.
- [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;1:292–4.
- [3] Stechemesser E, Klein R, Berg PA. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993;18:1–9.
- [4] 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;355:1510–5.
- [5] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–38.
- [6] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–76.
- [7] Costa M, Rodriguez-Sanchez JL, Czaja AJ, et al. Isolation and characterization of cDNA encoding the antigenic protein of the human tRNP^(ser)sec complex recognized by autoantibodies from patients with type-1 autoimmune hepatitis. *Clin Exp Immunol* 2000;121:364–74.
- [8] Volkmann M, Martin L, Bäurle A, Heid H, Strassburg CP, Trautwein C, et al. Soluble liver antigen: isolation of a 35-kD recombinant protein (SLA-p-35) specifically recognizing sera from patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2001;33:591–6.
- [9] 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;49:634–43.
- [10] Volkmann M, Luthle D, Zentgraf H, Schnölzer M, Fiedler S, Heid H, et al. SLA/Lp/tRNP^(ser)sec antigen in autoimmune hepatitis: identification of the native protein in human hepatic cell extract. *J Autoimmun* 2010;34:59–65.
- [11] Czaja AJ, Carpentier HA, Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen. P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1522–8.
- [12] 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;33:527–33.
- [13] 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;31:635–40.
- [14] 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;12:862–8.
- [15] Miyakawa H, Kawashima Y, Kitazawa E, Kawaguchi N, Kato T, Kikuchi K, et al. Low frequency of anti-SLA/LP autoantibodies in Japanese adult patients with autoimmune liver diseases: analysis with recombinant antigen assay. *J Autoimmun* 2003;21:77–82.
- [16] 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;35:658–64.
- [17] Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000;33:208–15.
- [18] Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, Kanzler S, Cancado ELR, Porta G, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence and clinical characteristics. *Gut* 2002;51:259–64.
- [19] Vitozzi S, Djilali-Saiah I, Lapierre P, Alvarez F. Anti-soluble liver antigen/liver pancreas (SLA/LP) antibodies in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002;35:485–92.
- [20] Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Frequency and significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas in variant autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002;35:475–83.
- [21] Vitozzi S, Lapierre P, Djilali-saiah I, Marceau G, Beland K, Alvarez F. Anti-soluble liver antigen (SLA) antibodies in chronic HCV infection. *Autoimmunity* 2004;37:217–22.
- [22] Torres-Collado AX, Czaja AJ, Gelpi C. Anti-tRNP^(ser)sec/SLA/LP autoantibodies. Comparative study using in-house ELISA with a recombinant 48.8 kDa protein, immunoblot, and analysis of immunoprecipitated RNAs. *Liver Int* 2005;25:410–9.
- [23] Rigopoulou EI, Mytilinaiou M, Romanidou O, Liaskos C, Dalekos G. Autoimmune hepatitis-specific antibodies against soluble liver antigen and liver cytosol type 1 in patients with chronic viral hepatitis. *J Autoimmune Dis* 2007;4:2.
- [24] Eyraud V, Chazouillères O, Ballot E, Corpechot C, Poupon R, Johanet C. Significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas: a large French study. *Liver Int* 2009;29:857–64.
- [25] Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Nonstandard antibodies as prognostic markers in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2004;37:195–201.
- [26] Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:413–9.
- [27] McFarlane IG. Lessons about antibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355:1475–6.
- [28] Herkel J, Heidrich B, Nieraad N, Wies I, Rother M, Lohse AW. Fine specificity of autoantibodies to soluble liver antigen and liver pancreas. *Hepatology* 2002;35:403–8.
- [29] Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3306–12.