

## Anticorps anti-gp210 et anticorps anti-Sp100 dans la cirrhose biliaire primitive : une association de très mauvais pronostic

Yannick Chantran<sup>a</sup>, Christophe Corpechot<sup>b</sup>, David Haddouk<sup>a</sup>, Farid Gaouar<sup>b</sup>, Éric Ballot<sup>a</sup>, Jean-Charles Duclos-Vallée<sup>c</sup>, Olivier Chazouillères<sup>b</sup>, Catherine Johanet<sup>a,\*</sup>

### 1. Introduction

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une maladie chronique cholestatique du foie caractérisée par la destruction progressive des canaux biliaires intra-hépatiques et la présence d'autoanticorps (Ac), en particulier les anticorps anti-mitochondrie 2 (AMA2) présents dans plus de 95 % des cas. Plusieurs types d'Ac antinucléaires (ANA) sont également décrits dans cette maladie, et proposés comme marqueurs de mauvais pronostic. C'est le cas des Ac anti-gp210 et, à un moindre degré, des Ac anti-centromère et des anti-Sp100.

L'objectif de l'étude a été d'estimer la prévalence de l'association de deux anticorps : les Ac anti-gp210 et les Ac anti-Sp100 dans la CBP et d'en évaluer l'intérêt pronostique.

### 2. Rappels bibliographiques.

Les Ac anti-gp210 des pores nucléaires décrits entre 1985-1990 [1-4] représentent le second marqueur immunologique de la CBP et sont actuellement les seuls Ac anti-membrane nucléaire caractérisés en pratique courante. Ces Ac ont d'abord été observés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur foie de rat (aspect cerclé du noyau sans fluorescence nucléaire) ou sur cellules HEP-2 (marquage de la membrane nucléaire d'aspect ponctué), puis par immunoblot à partir de protéines d'enveloppe nucléaire [1, 2].

Ils sont maintenant recherchés par ELISA ou immunodot. Ces Ac ont pour cible une glycoprotéine de 210 kDa localisée à la jonction des membranes interne et externe en regard des pores nucléaires. Son extrémité N-terminale ainsi que 95 % de la masse de la protéine est dans la lumière de la citerne périnucléaire. Faisant suite à un seul domaine transmembranaire, une courte portion C-terminale localisée dans le cylindre du pore porte l'épitope dominant dans ses quinze derniers acides aminés [3].

Les Ac anti-gp210 sont très spécifiques de la CBP (99 %) ; leur mise en évidence affirme donc le diagnostic, même en l'absence d'AMA2 ; cependant, ils ne sont présents que dans 20 à 50 % des CBP [4-6].

Il est maintenant bien établi que ces Ac sont des marqueurs de mauvais pronostic. En effet, Itoh et al. [7] ont observé une mortalité plus importante dans le groupe de CBP avec anti-gp210, Muratori et al. [8] une cholestase plus sévère, et Nakamura et al. [9], en utilisant une technique de détection quantitative, ont montré que la décroissance de ces Ac était liée à la bonne réponse au traitement par l'acide ursodésoxycholique. Enfin, Nakamura et al. [10] ainsi que Corpechot et al. [11] ont montré que les Ac anti-gp210 sont associés à une progression histologique plus rapide de la maladie.

Les ANA donnant par IFI un aspect de grains nucléaires multiples (anti-multiple nuclear dots ou anti-MND) sont très évocateurs de la CBP. Ces Ac comprennent les Ac anti-Sp100, les Ac anti-PML et les Ac anti-SUMOs (small ubiquitin-related modifiers) [12, 13]. Les Ac anti-Sp100 peuvent être détectés par ELISA ou immunodot. Ils sont présents dans 10 à 40 % des CBP, et leur spécificité dans un contexte d'hépatopathie varie selon les études de 80 à 98 % [14-16].

Leur valeur pronostique est moins bien établie que celle des anti-gp210. Ils seraient associés, dans une moindre mesure, à une progression histologique plus rapide de la maladie [11] et à une fréquence plus grande d'infection urinaire [17]. Enfin, ils sont plus fréquents dans les CBP séronégatives (sans AMA2), soit seuls, soit associés aux Ac anti-gp210, ou aux Ac anti-récepteur de la lamine B [8].

### 3. Patients et méthodes

La prévalence des Ac anti-gp210 et anti-Sp100 a été déterminée sur une cohorte de 401 patients atteints de CBP, pris en charge par le service d'hépatologie de l'Hôpital Saint-Antoine.

#### **a** Unité d'immunologie

Hôpital Saint-Antoine (AP-HP)  
184, rue du Faubourg Saint-Antoine  
75571 Paris cedex 12

#### **b** Service d'hépatologie – Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires

Hôpital Saint-Antoine (AP-HP)  
184, rue du Faubourg Saint-Antoine  
75571 Paris cedex 12

#### **c** Centre hépatobiliaire

Hôpital Paul Brousse (AP-HP)  
14, av. Paul-Vaillant-Couturier  
94804 Villejuif cedex

#### \* Correspondance

catherine.johanet@sat.ap-hop-paris.fr

Les anticorps ont été recherchés dans un premier temps par IFI sur cellules HEP-2 et triple substrat, puis identifiés par ELISA (Quanta Lite<sup>®</sup> gp210 et Quanta Lite<sup>®</sup> sp100, INOVA Diagnostics, Instrumentation Laboratory).

L'évaluation de l'intérêt pronostic a été faite par analyse univariée sur une cohorte de 178 patients répartis en quatre groupes :

- -/-, n = 71 : Ac anti-gp210 et Ac anti-Sp100 négatifs,
- +/-, n = 39 : Ac anti-gp210 positifs, Ac anti-Sp100 négatifs,
- -/+, n = 49 : Ac anti-gp210 négatifs, Ac anti-Sp100 positifs,
- +/+, n = 19 : Ac anti-gp210 et Ac anti-Sp100 positifs (13 patients provenant de la cohorte de l'Hôpital Saint-Antoine et 6 patients provenant du Centre hépatobiliaire de l'Hôpital Paul-Brousse).

Les critères démographiques (âge au diagnostic, sexe, durée de suivi), cliniques (prurit au diagnostic, overlap syndrome), biologiques (bilirubine totale, PAL,  $\gamma$ GT, ASAT, ALAT, albuminémie, TP), histologique et évolutif (transplantation hépatique, décompensation œdématoascitique) ont été comparés dans chacun des groupes. Les tests suivants ont été utilisés : Chi2, test t de Student et test exact de Fisher.

## 4. Résultats

### 4.1. Prévalence des anticorps

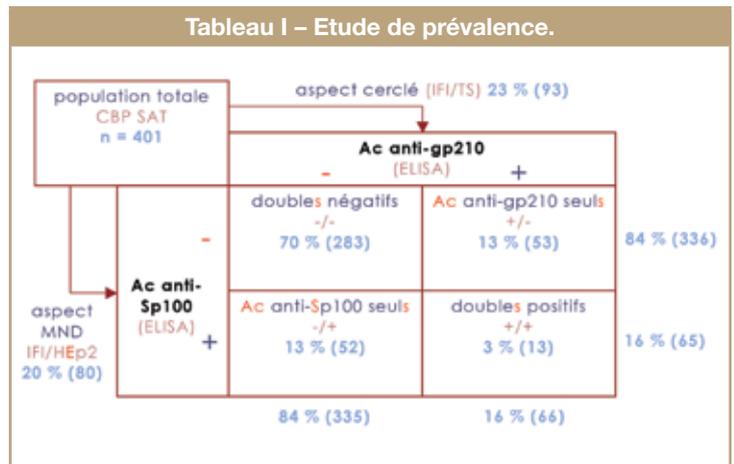
Les prévalences observées dans notre population de 401 CBP sont les suivantes : Ac anti-membrane nucléaire : 23 %, Ac anti-gp210 : 16 %, Ac anti-MND : 20 %, Ac anti-Sp100 : 16 %, double positifs (Ac anti-gp210 + Ac anti-Sp100) : 3 % (*tableau I*).

### 4.2. Analyse univariée

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les quatre groupes de patients atteints de CBP en ce qui concerne les critères démographiques, cliniques et biologiques (*tableau II*).

À l'inverse, il existe des différences statistiquement significatives en ce qui concerne les critères histologiques et

évolutifs (transplantation hépatique, décompensation œdématoascitique). Le groupe des doubles positifs (Ac anti-gp210 + Ac anti-Sp100) présente des pourcentages de stade histologique 4, de transplantation hépatique et de décompensation œdématoascitique significativement plus élevés que le groupe des doubles négatifs (*tableaux III et IV*).



**Tableau II – Caractéristiques démographiques, cliniques, et biologiques des 178 patients étudiés en analyse univariée.**

Caractéristiques	Moyennes, %
<b>Démographiques</b>	
Age au diagnostic	47,7 ans
Sexe ratio (femme/homme)	10/1
Durée de suivi	10,9 ans
<b>Cliniques</b>	
Prurit au diagnostic	15 %
Existence d'overlap syndrome	18 %
<b>Biologiques</b>	
Bilirubine totale ( $\mu$ mol/L)	23,5
PAL (xN)	3
GGT (xN)	10
ASAT (xN)	2,8
ALAT (xN)	3,2
Albumine (g/L)	39,5
Taux de prothrombine (xN)	1

Pour aucun de ces critères, il n'existe de différences statistiquement significatives entre les différents groupes de patients atteints de CBP.  
xN : nombre de fois la limite supérieure des valeurs normales.

**Tableau III – Caractéristiques histologiques et évolutives des 178 patients étudiés en analyse univariée.**

Statut gp210/Sp100 (n)	Stade IV*	p	TH**	p	DOA***	p
+/+ (19)	29 % (5/17)		42 % (11/19)		28 % (5/18)	
-/- (71)	2 % (1/60)	<b>0,002</b>	12 % (8/68)	<b>0,001</b>	2 % (1/60)	0,007
+/- (39)	9 % (3/32)	0,1	23 % (9/39)	0,1	9 % (3/32)	0,2
-/+ (49)	7 % (3/44)	<b>0,03</b>	11 % (5/47)	<b>0,002</b>	7 % (3/44)	< 0,05

Pour tous ces critères, des différences statistiquement significatives sont observées entre les différents groupes de patients atteints de CBP.  
\*cirrhose au diagnostic, \*\*transplantation hépatique, \*\*\*décompensation œdématoascitique au cours de la maladie.

Tableau IV – Évaluation du risque relatif dans les populations doubles positives (Ac anti-gp210 et anti-Sp100) et doubles négatives (absence de ces deux anticorps).

RR (vs +/-)	Stade IV*	IC 95 %	TH**	IC 95 %	DOA***	IC 95 %
+/+	17,9	2,2-143	4,9	2,3-10,5	16,7	2,1-133,6
-/-	5,7	0,6-52,8	1,9	0,8-4,7	5,6	0,6-51,9

\* cirrhose au diagnostic, \*\*transplantation hépatique, \*\*\* décompensation œdématoascitique au cours de la maladie.  
RR: risque relatif; IC: indice de confiance.

## 5. Conclusion

La présence des deux types d'anticorps (anti-gp210 et anti-Sp100) est rare dans la CBP (3 %) mais de très mauvais pronostic. Trente pour cent des patients sont à un

stade de cirrhose dès le diagnostic, 40 % évoluent vers une transplantation hépatique et 30 % font une décompensation œdématoascitique.

**Déclaration d'intérêts:** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Lassoued K, Guilly MN, Andre C, et al. Autoantibodies to 200kD polypeptide(s) of the nuclear envelope: a new serologic marker of primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 1988;74:283-8.
- [2] Courvalin JC, Lassoued K, Bartnik E, et al. The 210-kD nuclear envelope polypeptide recognized by human autoantibodies in primary biliary cirrhosis is the major glycoprotein of the nuclear pore. *J Clin Invest* 1990;86:279-85.
- [3] Nickowitz RE, Worman HJ. Autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis recognize a restricted region within the cytoplasmic tail of nuclear pore membrane glycoprotein Gp210. *J Exp Med* 1993;178:2237-42.
- [4] Tartakovsky F, Worman HJ. Detection of Gp210 autoantibodies in primary biliary cirrhosis using a recombinant protein containing the predominant autoepitope. *Hepatology* 1995;21(2):495-500.
- [5] Bandin O, Courvalin JC, Poupon R, et al. Specificity and sensitivity of gp210 autoantibodies detected using an enzyme-linked immunosorbent assay and a synthetic polypeptide in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1996;23(5):1020-4.
- [6] Bauer A, Habior A. Measurement of gp210 autoantibodies in sera of patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Lab Anal* 2007; 21:227-31.
- [7] Itoh S, Ichida T, Yoshida T, et al. Autoantibodies against a 210 kDa glycoprotein of the nuclear pore complex as a prognostic marker in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:257-65.
- [8] Muratori P, Muratori L, Ferrari R, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98(2):431-7.
- [9] Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, et al. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:386-92.
- [10] Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:118-27.
- [11] Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-7.
- [12] Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, et al. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008;14(21):3374-87.
- [13] Janka C, Selmi C, Gershwin ME, et al. Small ubiquitin-related modifiers: a novel and independent class of autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:609-16.
- [14] Muratori P, Muratori L, Cassani F, et al. Anti-multiple nuclear dots (anti-MND) and anti-SP100 antibodies in hepatic and rheumatological disorders. *Clin Exp Immunol* 2002;127:172-5.
- [15] Wichmann I, Montes-Cano MA, Respaldiza N, et al. Clinical significance of anti-multiple nuclear dots/Sp100 autoantibodies. *Scand J Gastroenterol* 2003;38(9):996-9.
- [16] Mytilinaiou MG, Meyer W, Scheper T, et al. Diagnostic and clinical utility of antibodies against the nuclear body promyelocytic leukaemia and Sp100 antigens in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Chim Acta* 2012;413:1211-6.
- [17] Bogdanos DP, Baum H, Butler P, et al. Association between the primary biliary cirrhosis specific anti-sp100 antibodies and recurrent urinary tract infection. *Dig Liver Dis* 2003;35(11):801-5.