

Ac anti-récepteurs de l'acétylcholine

Tableau 19

La myasthénie (*myasthenia gravis*) est une maladie neuromusculaire autoimmune relativement rare (1 pour 1 000 en France), touchant plus volontiers la femme jeune. Elle est caractérisée par la présence d'anticorps qui bloquent les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine (nRAch) au niveau de la jonction neuromusculaire. Les autoanticorps anti-nRAch sont présents chez environ 85 % des patients. Il en résulte un défaut de la transmission de l'influx nerveux et de la contractilité musculaire qui se manifeste, cliniquement, par une fatigabilité musculaire. Le rôle pathogène de ces anticorps a été démontré en 1973 : l'injection d'anticorps anti-nRAch chez le lapin reproduit le syndrome myasthénique. De plus, on retrouve une myasthénie chez 12 % des nouveau-nés de mères myasthéniques.

La faiblesse musculaire est le plus souvent généralisée et s'aggrave à l'effort. Dans ses formes localisées, elle entraîne un déficit moteur dans un territoire dépendant des nerfs crâniens : ptosis, diplopie, troubles de la phonation, de la mastication ou de la déglutition. Son évolution est très variable, la maladie s'aggravant par poussées entrecoupées de rémissions plus ou moins complètes. Des anomalies du thymus sont très fréquentes : hyperplasie du thymus dans 50 % des cas, surtout chez la femme jeune. Plus rarement, il s'agit d'une atrophie thymique ou d'un thymome (15 %). Les formes associées à l'hypoplasie thymique et à un titre élevé en autoanticorps sont associées à l'haplotype HLA-A1, B8, DR3 ; une association négative avec l'haplotype HLA-DR7 a été décrite. Elle peut être induite par certains médicaments comme la D-pénicillamine ; les troubles s'amendent alors à l'arrêt du traitement.

Le diagnostic clinique est confirmé par l'examen électrophysiologique à la recherche d'un bloc neuromusculaire et par le test au Tensilon®. Le diagnostic est confirmé par la biologie avec la mise en évidence des autoanticorps anti-nRAch, très spécifiques de la maladie. Leur absence n'exclut pas le diagnostic et une faible part des myasthénies reste séronégative. Les anticorps anti-nRAch peuvent être négatifs au début de la maladie ; on peut dans ce cas renouveler leur recherche 6 à 12 mois plus tard (tableau 19).

Autoantigènes

La plaque motrice réalise une synapse neuromusculaire cholinergique. L'acétylcholine est synthétisée au niveau de la terminaison nerveuse par l'acétyl-CoA et la choline. Elle y est stockée dans des vésicules qui s'ouvrent

Affections	% de patients positifs anti-nRAch
Myasthénie oculaire	
< 15 ans	0
15 à 40 ans	20 à 50
> 40 ans	66 à 75
Total	47 à 60
Myasthénie généralisée	
< 15 ans	75 à 100
15 à 40 ans	68 à 89
> 40 ans	83 à 87
Total	77 à 89
Polyarthrite traitée par la D-pénicillamine	1
Cirrhose biliaire primitive	< 1 (taux très faible)
Sujets sains	0

par exocytose et la libèrent dans la fente synaptique, sous l'action de l'influx nerveux. Les canaux calciques permettent la fusion des vésicules à la membrane, par entrée des ions Ca^{++} .

Le nRAch de la jonction neuromusculaire est une glycoprotéine transmembranaire pentamérique ($\alpha 2\beta\gamma\delta$) de 290 kDa, composée de quatre polypeptides différents. Deux chaînes sont identiques, la sous-unité α , et contiennent les sites de liaison de l'acétylcholine. Ce récepteur comporte un canal ionique, dont l'activation par la liaison à l'acétylcholine provoque l'ouverture. L'entrée importante de sodium Na^+ et la faible sortie de potassium K^+ provoquent la dépolarisation de la membrane musculaire postsynaptique, et la contraction de la fibre musculaire. Chez l'homme, la sous-unité γ fœtale est remplacée par la sous-unité ϵ adulte au cours de la 33^e semaine de gestation. Dans le muscle dénervé, la sous-unité ϵ est remplacée par la sous-unité fœtale γ .

Les autoanticorps de la myasthénie sont bloquants, et sont le plus fréquemment dirigés contre les déterminants situés au niveau du site de combinaison de l'acétylcholine à son récepteur. Ils correspondent le plus souvent à la région MIR (*main immunogenic region*), près du site de liaison de l'acétylcholine sur la sous-unité α . Il existe d'autres autoanticorps dirigés contre les sous-unités β , δ ou plus particulièrement ϵ . Ils sont dirigés contre des épitopes conformationnels et sont détectables par une méthode utilisant le récepteur à l'acétylcholine des extraits des cellules TE671 provenant d'une lignée rhabdomyosarcomateuse ou des extraits de muscles humains.

Autoanticorps

Au cours du syndrome paranéoplasique myasthéniforme de Lambert-Eaton (associé dans 70 % des cas à

un cancer pulmonaire à petites cellules), les autoanticorps bloquent les canaux calciques et la libération de l'acétylcholine dans la synapse.

Au cours de la myasthénie, les autoanticorps sont des IgG, fixant le complément, d'isotype IgG1 ou IgG3. Leur rôle pathogène est suggéré par la transmissibilité de la maladie à la souris par injection de sérum de patients myasthéniques, des anticorps purifiés à partir de ces sérums ou des anticorps monoclonaux ; il est confirmé par l'étude de la myasthénie des nouveau-nés de mères atteintes.

Les enfants nés de mère myasthénique présentent des anti-nRACH de classe IgG transmis par voie transplacentaire, mais moins de la moitié présentent une myasthénie néonatale. Les signes cliniques (hypotonie associée à des troubles de la succion, de la déglutition et de la respiration) disparaissent au bout de 1 à 5 mois. Il est rapporté des cas de myasthénie néonatale sans manifestation chez la mère, lorsque celle-ci présente des anticorps anti-nRACH fœtaux. Les femmes ayant principalement des anticorps dirigés contre la chaîne fœtale γ transmettent plus fréquemment la maladie que celle ayant des anticorps dirigés contre la chaîne adulte ϵ .

Un des mécanismes d'action des autoanticorps est le blocage du site de liaison de l'acétylcholine au récepteur. Mais la corrélation entre les anticorps bloquants et l'activité de la maladie n'a pas été montrée. Un mécanisme plus important serait la redistribution et la disparition transitoire du nRACH à la surface de la cellule musculaire, par modulation antigénique. Les anticorps peuvent agir sur le nombre de récepteurs, en modulant leur expression : le pontage des récepteurs par les anticorps peut s'accompagner de leur internalisation ou d'une augmentation de leur dégradation.

L'hétérogénéité des anticorps explique la faible corrélation entre le titre des anticorps et la gravité de la maladie. Mais, chez un même individu, les titres en anticorps peuvent varier parallèlement à l'évolution de la maladie. Des études différencient :

- un titre élevé en anti-nRACH et l'absence d'anti-muscles striés lorsque la myasthénie débute à un âge précoce (< 40 ans) ;
- un titre moyen en anti-nRACH et la présence d'anti-muscles striés pour une myasthénie débutant à un âge plus tardif (60–80 ans) ;
- des titres élevés en anti-nRACH avec présence d'anti-muscles striés dans l'association myasthénie-thymome (prédominance masculine, 40–60 ans) ;
- des taux très faibles chez des sujets présentant une pathologie auto-immune autre que la myasthénie (cirrhose biliaire primitive, thyroïdite, polyarthrite rhumatoïde).

Méthodes de détection

Les techniques courantes détectent les anticorps anti-sous-unité α , par immunoprécipitation du récepteur complexé à une toxine de serpent, l' α -bungarotoxine iodée, ligand de haute affinité du nRACH. Le récepteur soluble est obtenu par extraction, à partir de muscle strié humain dénervé ou par culture d'une lignée de rhabdomyosarcome humain exprimant des nRACH. Le complexe ligand-récepteur formé est incubé en présence du sérum à tester et précipité avec des antiglobulines humaines. La quantité de radioactivité dans le précipité permet d'évaluer la concentration sérique d'anticorps. Le nRACH le plus souvent utilisé provient de la lignée cellulaire TE671 qui exprime la chaîne fœtale γ . Dans les rares cas où les patients ont des anticorps dirigés contre la chaîne ϵ , la recherche peut être infructueuse. Une lignée cellulaire TE671 transfectée avec l'ADNc correspondant à la chaîne ϵ permet de les rechercher. L'utilisation de la protéine recombinante de la sous-unité α , où se situe l'épitope principal, ne peut être substituée à l'utilisation des antigènes conventionnels car la plupart des épitopes reconnus par les sérums des patients sont de type conformationnel ; il est donc nécessaire d'utiliser la molécule entière.

Autres autoanticorps

La recherche des anticorps anti-cellules myoïdes et épithéliales du thymus qui a été utilisée dans le diagnostic des myasthénies est actuellement abandonnée, du fait de son manque de sensibilité, par rapport aux anticorps anti-muscle strié.

D'autres autoanticorps peuvent être mis en évidence au cours de la myasthénie, il s'agit principalement d'anticorps dirigés contre le muscle : anti-actine, actinine, myosine, récepteur ryanodine, troponine, tropomyosine et titine. Ils ne sont pas spécifiques de la myasthénie et ne sont pas recherchés en routine.

En revanche, la recherche des anticorps anti-muscle strié est simple à mettre en œuvre et permet une recherche plus globale des ces autoanticorps.

Chez 10 à 20 % des patients atteints de myasthénie généralisée et chez 30 à 50 % des formes oculaires, et dont les anticorps anti-nRACH sont négatifs, on parle de myasthénie « séronégative ». Le diagnostic repose alors sur des critères cliniques, pharmacologiques et électrophysiologiques.


Dans les années 2000, l'équipe de Hoch, qui a étudié la réactivité de sérums de patients atteints de myasthénie généralisée mais séronégatifs, a découvert une autre cible : la MuSK (*muscle specific tyrosine kinase*), protéine de 110 kDa constituée de 4 domaines extracellulaires dont le domaine intracellulaire porte

l'activité tyrosine kinase. Le domaine extra-cellulaire sert à la fixation de l'agrine, une protéine sécrétée par le motoneurone, et qui joue un rôle dans l'agrégation des récepteurs de l'acétylcholine. Les anticorps anti-MuSK sont des IgG4 reconnaissant le domaine extra-cellulaire de la MuSK. Leur recherche est réalisable par technique radioimmunologique, à l'aide de la protéine MuSK recombinante. On estime à présent que, sur 40 à 70 % des sérums de myasthénie séronégative, des anticorps anti-MuSK sont présents.

Ces anticorps sont retrouvés chez des sujets de sexe féminin de moins de 40 ans, dans des contextes de myasthénie généralisée avec atteinte des muscles du cou, des épaules et surtout des muscles laryngopharyngés et respiratoires. Ils sont rarement retrouvés dans les formes purement oculaires et ne sont pas associés au thymome.

Ces formes avec anti-MuSK seraient plus graves.

La prise en charge de la myasthénie repose sur la thymectomie en cas de thymome, des traitements anticholinestérasiques qui prolongent l'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane postsynaptique par blocage réversible de l'acétylcholinestérase (mais sont inefficaces dans les myasthénies à anti-MuSK), les échanges plasmatiques et immunoglobulines polyvalentes en intraveineuse.

 *Ac anti-muscle strié*



Fabien N, Dubucquoi S, Monier JC, Sanmarco M.
Autoanticorps dans la myasthénie.
Rev Fr Lab 2006 ; 36/Suppl au N° 384 : 11-15.

Humbel RL.

Auto-anticorps anti-récepteurs et anti-canaux dans la myasthénie, les syndromes myasthéniformes, les atteintes neuromusculaires et les dysautonomies.

GEAI L'Info 2006 ; N° 8 : 6-14.