

AC ANTI-RECEPTEUR DE L'ACÉTYLCHOLINE

DEFINITION

Les anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine sont présents dans le sérum de patients atteints de myasthénie auto-immune ou de syndrome de Lambert et Eaton.

La myasthénie est une maladie auto-immune due à la présence d'auto-anticorps circulants dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine de la membrane post-synaptique des muscles striés. La symptomatologie est une fatigabilité musculaire prédominant au niveau des muscles proximaux, notamment de la ceinture scapulaire, accentuée à l'effort ou en fin de journée. Il existe généralement une atteinte oculaire (ptôsis et diplopie) et parfois, une atteinte des muscles pharyngés et laryngés avec raucité caractéristique de la voix.

Le syndrome de Lambert et Eaton est une affection auto-immune paralysante, caractérisée par une fatigabilité neuromusculaire prédominant aux membres inférieurs, parfois associée à une dysphagie, un ptôsis, une dysautonomie et/ou une aréflexie. Dans cette maladie, les auto-anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine réagissent avec les canaux calciques voltage-dépendants de type P/Q et N régulateurs de la libération d'acétylcholine, présents au niveau de la jonction neuro-musculaire et des neurones.

D'autres auto-anticorps dirigés contre divers constituants des stries musculaires (actine, titine, myosine, récepteurs de ryanodine) ont été décrits chez les patients myasthéniques ; ils peuvent aussi être induits par la D-pénicillamine, et sont souvent associés à un thymome.

Synonymes : anti-récepteurs cholinergiques, anti-RACH, AA ChR.

BIOPATHOLOGIE

Le récepteur de l'acétylcholine est un complexe protéique constitué de plusieurs sous-unités, alpha, beta, gamma et delta. Environ 80 % des patients atteints de myasthénie ont des anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine, réagissant essentiellement avec la sous-unité alpha, ou parfois contre les autres sous-unités (bêta, delta, gamma). Le passage transplacentaire des anticorps anti-gamma d'une mère myasthénique vers son fœtus est à l'origine de l'arthrogrypose multiple congénitale, une malformation fœtale caractérisée par des raideurs articulaires malformatives accompagnées de paralysies. Certaines formes de la maladie sont génétiques, d'autres auto-

immunes, secondaires au passage transplacentaire des anti-RACH de la mère.

Au cours de la myasthénie auto-immune, la fixation des auto-anticorps sur les récepteurs nicotiniques de la membrane post-synaptique (qui sont des canaux calciques) entraîne, soit une modulation des complexes par endocytose (anticorps modulateurs), soit un blocage des récepteurs (anticorps bloquants), qui ne peuvent plus fixer l'acétylcholine. La présence d'anticorps modulateurs évoque l'association (fréquente) à un thymome.

Parmi les 20 % de patients myasthéniques séronégatifs pour les anti-RACH, un certain nombre ont des anticorps dirigés contre une protéine-kinase musculaire présente au niveau de la membrane post-synaptique, la MuSK, responsable de l'agrégation des récepteurs à l'acétylcholine.

Au cours du syndrome de Lambert et Eaton, la fixation des auto-anticorps anti-RACH sur les canaux calciques P/Q et N empêche la libération de l'acétylcholine. Dans plus de 50 % des cas, ce syndrome est associé à un cancer du poumon à petites cellules ; dans ce cadre, les cellules tumorales, porteuses des récepteurs reconnus par les auto-anticorps, seraient à l'origine de la production de ces auto-Ac.

INDICATIONS DU DOSAGE

Aide au diagnostic de myasthénie ou de syndrome de Lambert et Eaton.

Suivi évolutif des patients myasthéniques.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Prenez-vous un des médicaments suivants :

– D-pénicillamine (Acadione®, Trolovol®) : elle peut être à l'origine de la présence d'anticorps anti-constituants des stries musculaires (anti-titine, anti-myosine...).

– Myorelaxants (Panos®, Décontractyl®...) : ils peuvent entraîner de faux positifs anti-RACH modulateurs.

METHODES DE DOSAGE

Radio-immunologie (RIA) : dosage global anti-RACH, dosage spécifique RIA des anti-RACH modulateurs (sur des cellules musculaires en culture) ; dosage spécifique RIA des anticorps anti-RACH bloquants ; dosage spécifique RIA des anticorps anti-canaux calciques de type P/Q ou N.

Immunofluorescence indirecte : dosage des anticorps dirigés contre les autres composants des stries musculaires.

VALEURS DE REFERENCE

Ces auto-anticorps sont normalement indétectables dans le sang. Les seuils de positivité varient selon les techniques. A titre indicatif : Ac anti-RACH < 0,5 nmol/l.

INTERPRETATION

■ AU COURS DE LA MYASTHENIE

■ Intérêt diagnostique des auto-anticorps

La présence d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine est un élément du diagnostic de la maladie: la sensibilité de ce dosage dans cette affection est comprise entre 70% (en l'absence d'atteinte oculaire) et 90% (myasthénie généralisée) ; sa spécificité est légèrement inférieure. De fait, ces anticorps ne sont pas pathognomoniques de la maladie : ils peuvent être absents ou bien n'apparaître que tardivement, plusieurs mois, voire années après l'apparition des symptômes cliniques. Ils peuvent aussi être retrouvés dans d'autres circonstances pathologiques (*cf. infra*). Leur présence ne suffit donc pas à affirmer le diagnostic, mais s'intègre dans une démarche clinique globale.

En cas de forte suspicion clinique, leur négativité conduit à doser de manière spécifique les anti-RACH bloquants et/ou modulateurs. Les anti-RACH bloquants sont positifs chez environ 50 % des patients ayant une myasthénie généralisée et chez 30 % de ceux ayant une forme oculaire ; leur spécificité est meilleure que celle des anti-RACH (supérieure à 80 %). Les anti-RACH modulateurs sont au moins aussi sensibles que les anti-RACH et leur spécificité est équivalente ; ils sont plus fréquemment positifs chez les enfants ou lorsque la maladie est d'apparition récente et très fortement positifs en cas de thymome associé. Ils ne sont jamais retrouvés en l'absence d'anti-RACH et d'anti-RACH bloquants.

Enfin, les anticorps spécifiques d'autres constituants des stries musculaires sont détectés chez 30 à 60 % des patients atteints de myasthénie généralisée et dans 80 % des cas associés à un thymome (ainsi que dans 25 % des cas de thymome isolé) ; leur spécificité est similaire à celle des Ac anti-RACH. Les anticorps anti-titine sont plus souvent détectés chez les patients développant tardivement la maladie ou ayant un thymome associé. La présence d'Ac anti-myosine a été corrélée à la sévérité de la maladie.

■ Intérêt au cours du suivi

La concentration sérique des auto-anticorps anti-RACH est généralement corrélée à l'évolution de la maladie.

■ AU COURS DU SYNDROME DE LAMBERT ET EATON

Les Ac anti-RACH sont détectés dans 13 % des syndromes de Lambert et Eaton. Les anticorps anticanaux calciques P/Q et N sont plus sensibles et plus spécifiques que les Ac anti-RACH dans ce contexte puisqu'ils sont positifs dans environ 50 % des cas et dans 73 % des cas lorsque ce syndrome est associé à un cancer du poumon à petites cellules ; leur spécificité est supérieure à 90 %. Leur présence est donc évocatrice du diagnostic, mais doit être interprétée en fonction du contexte clinique.

■ POSITIVITE DES ANTI-RACH AU COURS D'AUTRES AFFECTIONS

Outre la myasthénie et le syndrome de Lambert et Eaton, les Ac anti-RACH sont détectés au cours des hépatites auto-immunes et dans 5 à 10 % des cas de cancers du poumon à petites cellules.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Yamamoto A.M., Bach J.-F., *Auto-anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine*. In: Meyer O., Rouquette A.M., Youinou P., Autoanticorps marqueurs des maladies auto-immunes. Bmd Ed, Paris 1999:393-402.

■ Humbel R.L., *Auto-anticorps dans les maladies du système nerveux*. In: Humbel R.L., Auto-anticorps et maladies auto-immunes, 2^e Ed. Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris, 1997:218-241.

■ Humbel R.L., *Auto-anticorps et maladies neurologiques*, Biotribune 2004 ;9:48-52.

■ Weill B., *Auto-anticorps anti-récepteurs cholinergiques*, Encycl Med Biol, Elsevier, Paris, 2003.

■ Eymard B. *Anticorps dans la myasthénie*, Revue neurologique 2009 ;165:137-143.