

Les Myasthénies auto-immunes « séronégatives »

Les autoanticorps impliqués : Anti-MuSK



Drs AS. Deleplancque, S.Rogean & Pr.S.Dubucquoi
Institut d'Immunologie
Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille

La myasthénie généralisée est une maladie auto-immune spécifique d'organe qui affecte les récepteurs post-synaptiques au niveau de la jonction neuromusculaire. Elle est associée principalement à des anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (AChR) (85 à 90% des patients) mais certaines formes peuvent présenter d'autres auto-anticorps notamment les **anti-MuSK** (**MU**scle **S**pecific tyrosine **K**inase), rencontrés chez 40 à 60% des patients qui ne présentent pas d'Ac anti-AChR. La tyrosine kinase musculaire MuSK est considérée comme un médiateur de la concentration d'AChR induite par l'agrine au niveau de la plaque d'extrémité musculaire (figure). On décrit un gradient Nord-Sud de la prévalence des myasthénies à anticorps anti-MuSK : ces Ac sont rapportés dans moins de 5% des pays scandinaves et jusqu'à plus de 50% en Afrique.

CLINIQUE

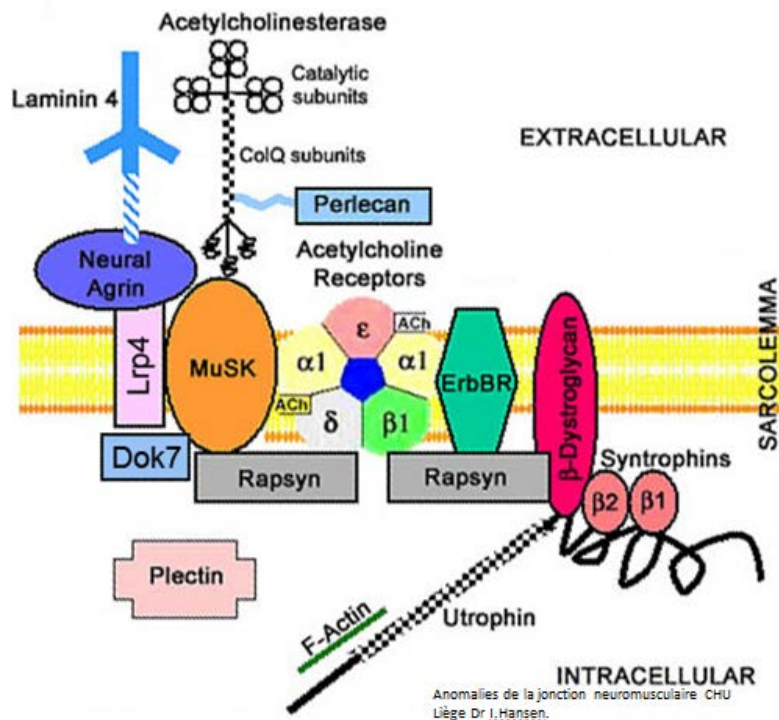
Les patients présentant des anticorps anti-MuSK constituent un phénotype clinique particulier plus sévère que celui de la myasthénie avec des Ac anti-AChR. Ils présentent davantage de faiblesse oculobulbaire et une réponse incohérente aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. L'atteinte oculomotrice est rare, une amyotrophie peut exister en particulier une atrophie linguale. Les patients ont des crises respiratoires répétées sans amélioration nette après thymectomie. Ils évoluent plus fréquemment vers une insuffisance respiratoire et justifient d'une prise en charge thérapeutique spécifique.

PHYSIOPATHOLOGIE

La protéine Musk possède 4 domaines immunoglobuline-like, un domaine extracellulaire riche en cystéine et un domaine kinase intracellulaire. Elle est présente dans les cellules musculaires sur le versant postsynaptique de la jonction neuromusculaire.

En se fixant sur son récepteur (LRP4), l'agrine libérée par le motoneurone contribue au maintien du regroupement des AChR sous la terminaison nerveuse par des réactions de phosphorylation de MuSK puis de la rapsyne et ancrage des AChR au niveau de la membrane post-synaptique. Le rôle pathogénique des auto-anticorps anti-MuSK dans la myasthénie auto-immune s'expliquerait par l'inhibition du regroupement des récepteurs de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire.

Les auto-anticorps anti-MuSK de patients atteints de myasthénie généralisée sont de manière prédominante d'isotype IgG4 qui ne fixe pas le complément, contrairement aux Ac anti-AChR qui provoquent une destruction des cellules exprimant les récepteurs d'ACh, par activation du complément.



LE DIAGNOSTIC

La myasthénie anti-MuSK+ touche plus fréquemment les femmes et reprend la symptomatologie clinique particulière décrite plus haut. La biologie retrouve des auto-anticorps anti-MuSK. Il existe une association à l'haplotype HLA DR14-DQ5. On ne retrouve aucune corrélation entre le titre des anticorps et la gravité de la maladie ou le type d'évolution (aggravation, stabilisation, amélioration ou nombre de passages en réanimation).

NOMENCLATURE :

Recherche par ELISA, cotation G027 BHN300 (81€)

CONTACTS

AS. DELEPLANCQUE, S. ROGEAU

Institut d'Immunologie, CHU de Lille ; 03 20 44 55 74

Références :

- Suresh C. Bokolyia et al. Anti-AChR, MuSK, and LRP4 antibodies coexistence: A rare and distinct subtype of myasthenia gravis from Indian Subcontinent. *Clinica Chimica Acta* 486 (2018) 34-35
- A. Echaniz-Laguna. Myasthénie avec anticorps anti-Musk. *FMC* 2012 ; 33 : 26-31
- S. Aubert et al. Myasthénie séronégative et myasthénie avec anticorps anti-Musk : une série rétrospective de 20 cas. *Rev Neuro* 165 (2009) 901-910.
- K. Ohno et al. Roles of collagen Q in Musk antibody-positive myasthenia gravis. *Chemico-Biological Interactions* 259 (2016) 266-270.
- PND5. Myasthénie autoimmune. CNR de pathologie neuromusculaire Paris Est Juillet 2015