

# Anticorps des myasthénies

Colloque du GEAI 2022  
Chloé BOST, Pascale CHRETIEN  
CHU de Toulouse, France  
Hôpital Kremlin Bicêtre, Paris,  
France



# Myasthénie auto-immune

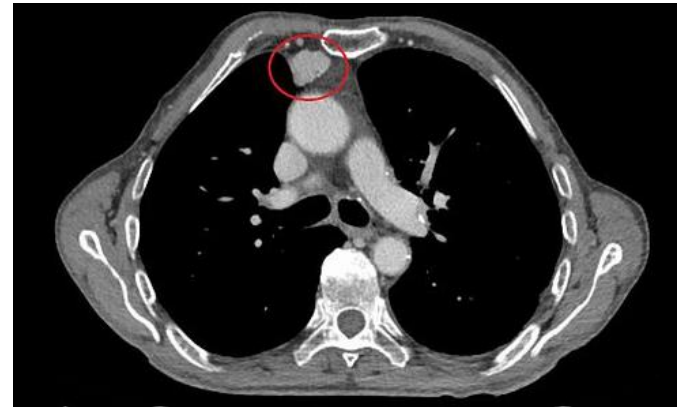
- Pathologie auto-immune de la jonction neuro-musculaire post-synaptique
- Epidémio :
  - Pathologie rare : prévalence 1/10000
  - Sex ratio 2H/3F
  - A tout âge, mais pics F 20-30 ans, H 50-60 ans
- Diagnostic basé sur la clinique, l'EMG, les **auto-anticorps**
- Evolution par poussées / rémissions rarement complètes ou permanente dans les formes généralisées
- Facteurs déclenchant : grossesse, infection, instauration d'un nouveau traitement

# Myasthénie auto-immune

- Faiblesse et fatigabilité musculaire se renforçant à l'effort répété
- Distribution de l'atteinte musculaire évocatrice
  - Muscles de la face fréquente et souvent initiale :
    - ptosis, diplopie (souvent intermittente)
    - expression « sévère »,
    - troubles de la mastication , dysarthrie
    - voix nasonnée, troubles de la déglutition (atteinte bulbaire)
  - Sans traitement, 85% généralisation avec atteinte muscles des membres proximale et parfois asymétrique. ROT conservés
- Pas d'autre signe neurologique
- Complications vitales possibles : crises myasthéniques, troubles de la déglutition et respiratoires, avec dyspnée et encombrement

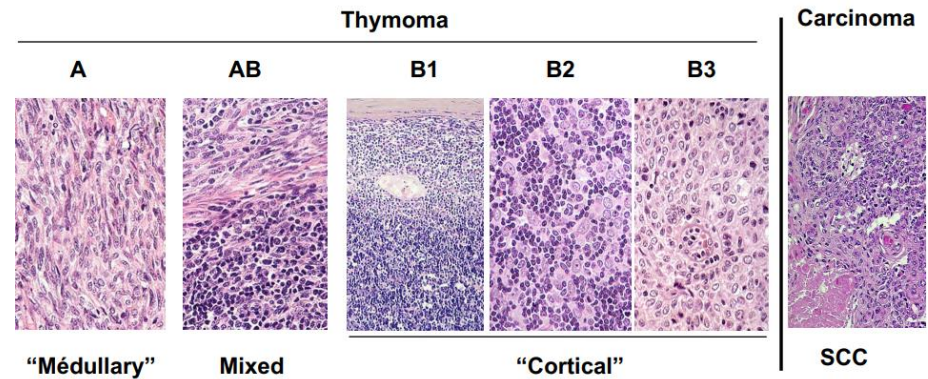
# Recherche de pathologies associées

- Anomalies thymiques dans 75% des cas
  - Hyperplasie thymique
  - Thymome (scanner) : 15% des patients myasthéniques – **recherche d'anti-titine**
  - 30% des patients avec thymome développent une Myasthénie



- Hyperthyroïdie

- Autres maladies auto-immunes



# Forme en fonction de l'anticorps

**Table 1** Subgroup characteristics of myasthenia gravis-related autoantibodies.

Autoantibody	IgG subclass	Pathogenic mechanism	% of MG patients	Sex ratio (M:F)	Symptoms and severity grade	Thymic change	Detection of pregnant women with MG	Association with neonatal MG
AChR	IgG1, IgG3	Blocking Ach-AChR binding Complement activation AChR cross-linking	85	1:2	Ocular and generalized forms All severity forms	Hyperplasia, thymoma	Common	Common
MuSK	IgG4	Blocking MuSK-LRP4 interaction	5	1:3	Bulbar and respiratory symptoms Mainly severe form	Variable (normal, hyperplasia), no thymoma	Rare	Rare
LRP4	IgG1, (IgG2)	Blocking agrin-LRP4 interaction (complement activation)	2	1:2.5	Ocular and generalized forms Mainly mild form	Variable (normal, hyperplasia, atrophy), no thymoma	Not reported	Not reported

AChR, acetylcholine receptor; F, female; IgG, immunoglobulin G; LRP4, low-density lipoprotein receptor-related protein 4; M, male; MG, myasthenia gravis; MuSK, muscle-specific tyrosine kinase.

# Récepteur à l'acétylcholine (ARAC)

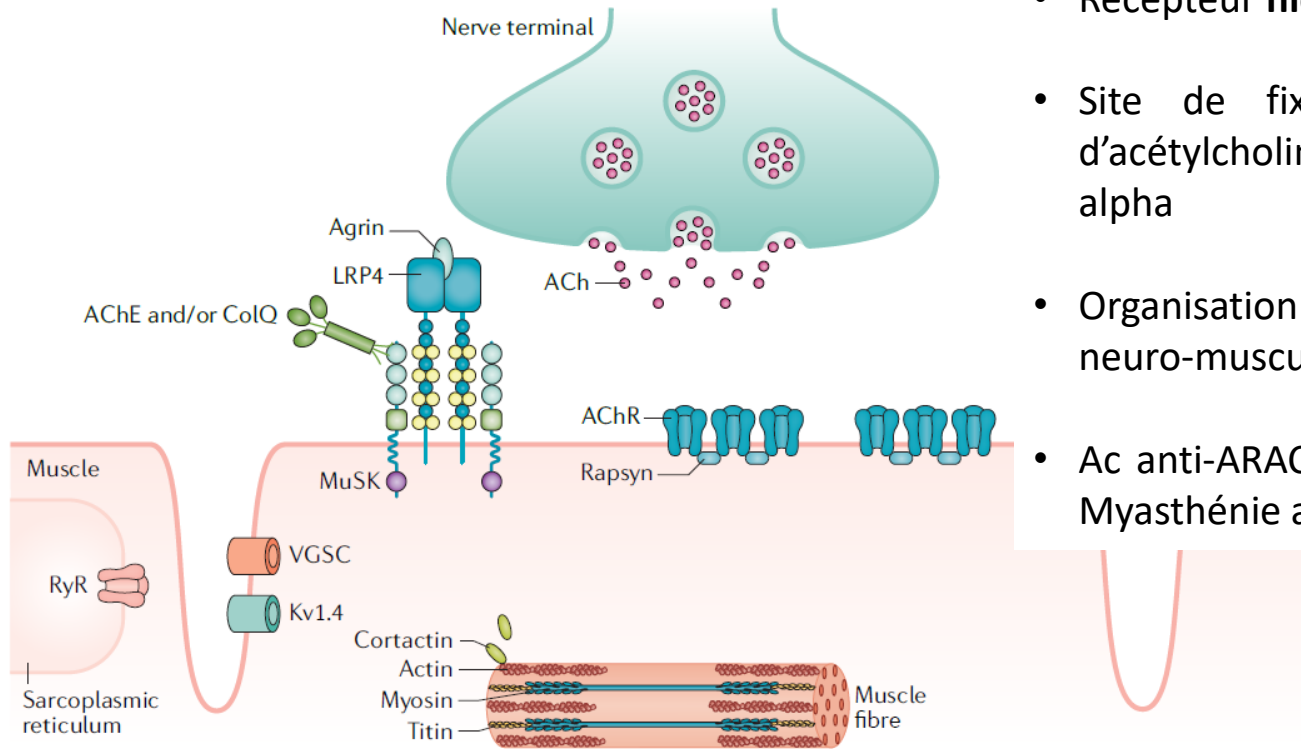


Fig. 1 | **Structure of the neuromuscular junction.** The neuromuscular junction comprises the presynaptic nerve terminal and the postsynaptic muscle cell. Agrin released from the nerve terminal binds to lipoprotein-receptor-related protein 4 (LRP4) and muscle-specific kinase (MuSK), leading to the activation of MuSK, which in turn causes clustering of the acetylcholine (ACh) receptors (AChRs), which is necessary for the maintenance of the postsynaptic structures. AChE, acetylcholinesterase; CoQ, collagen Q; Kv1.4, voltage-gated potassium channel; RyR, ryanodine receptor; VGSC, voltage-gated sodium channel.

- Récepteur **nicotinique**
- Site de fixation de deux molécules d'acétylcholine sur les deux sous unités alpha
- Organisation en clusters à la jonction neuro-musculaire
- Ac anti-ARAC chez **85%** des patients avec Myasthénie auto-immune

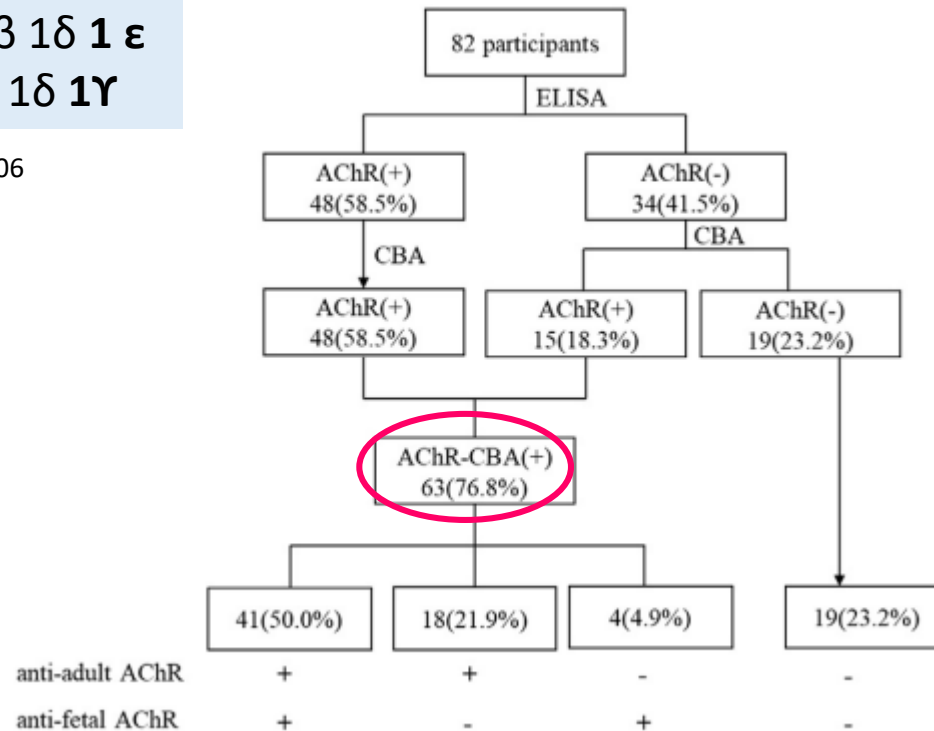
CHU Toulouse  
 Environ 300 demandes  
 par an, et 20% de positifs  
 (diagnostic et suivis  
 confondus)

# Cell-Based Versus Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Detection of Acetylcholine Receptor Antibodies in Chinese Juvenile Myasthenia Gravis

C. Yan et al. / *Pediatric Neurology* 98 (2019) 74–79

Récepteur adulte : 2 $\alpha$  1 $\beta$  1 $\delta$  1 $\epsilon$   
 Récepteur foetal : 2 $\alpha$  1 $\beta$  1 $\delta$  1 $\gamma$

René-Louis Humbel, GEAI l'info n°8, 2006



# Comparaison de méthode ARAC

- **RIA versus ELISA (CHU Toulouse) : comprend des RAch adulte et foetal**

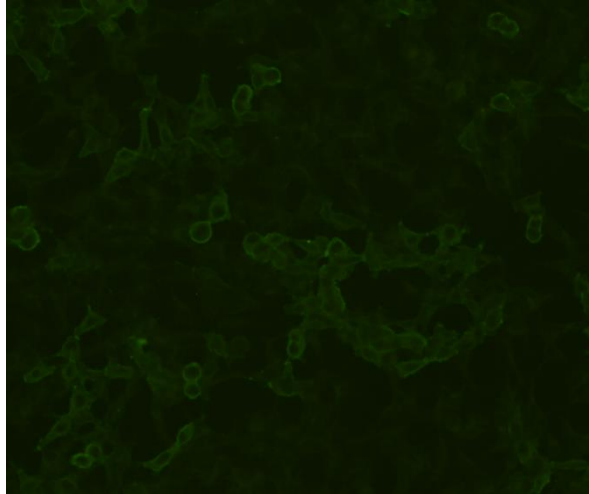
		ELISA		
		Négatif	Positif	Total
RIA	Négatif	14	0	14
	Positif	1	25	26
	Total	15	25	40

- **CBA versus ELISA (Littérature)**

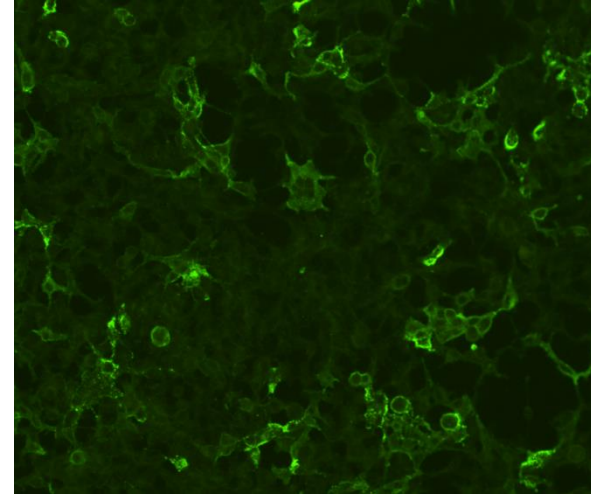
Comparison Among ELISA-Positive, Low-Affinity, and Seronegative Groups

Clinical Information	ELISA and CBA Positive* (n = 48)	CBA Positive Only <sup>†</sup> (n = 15)	SNMG <sup>‡</sup> (n = 19)	P
Gender (F:M)	29: 19	7:8	10:9	0.50 <sup>§</sup>
Age at onset (yr)	4.9 (3.5)	4.5 (2.6)	4.9 (3.7)	0.99 <sup>  </sup>
Disease duration (mo)	1 (1-72)	3 (1-18)	1 (1-6)	0.09 <sup>  </sup>
Manifestation				0.50 <sup>§</sup>
OMG	44	15	18	
GMG	4	0	1	

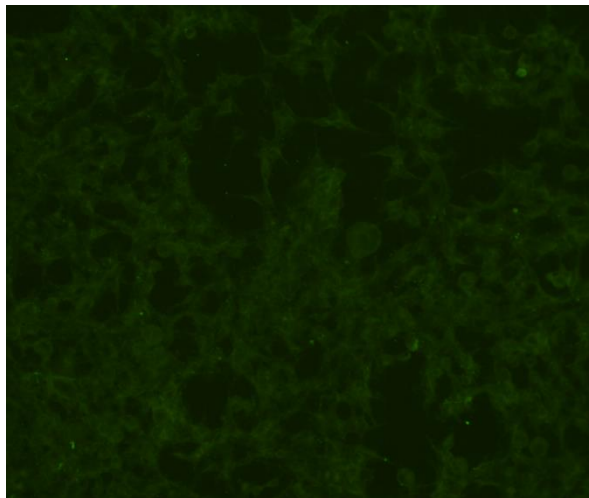




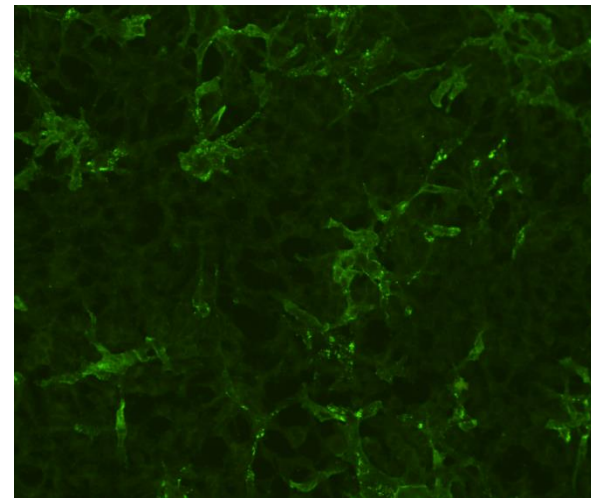
Contrôle + MUSK



Contrôle + RACH (adulte)



Contrôle négatif de transfection

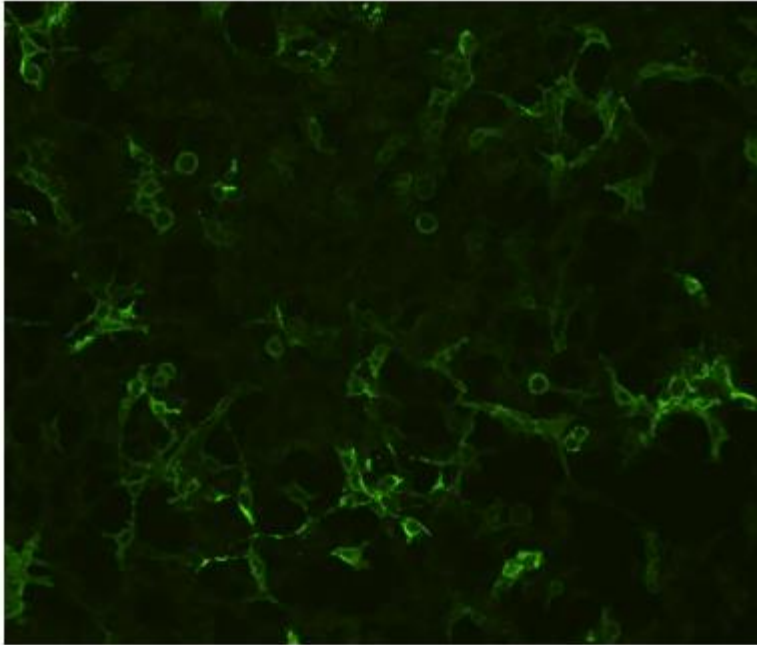


Contrôle + RACH (foetal)

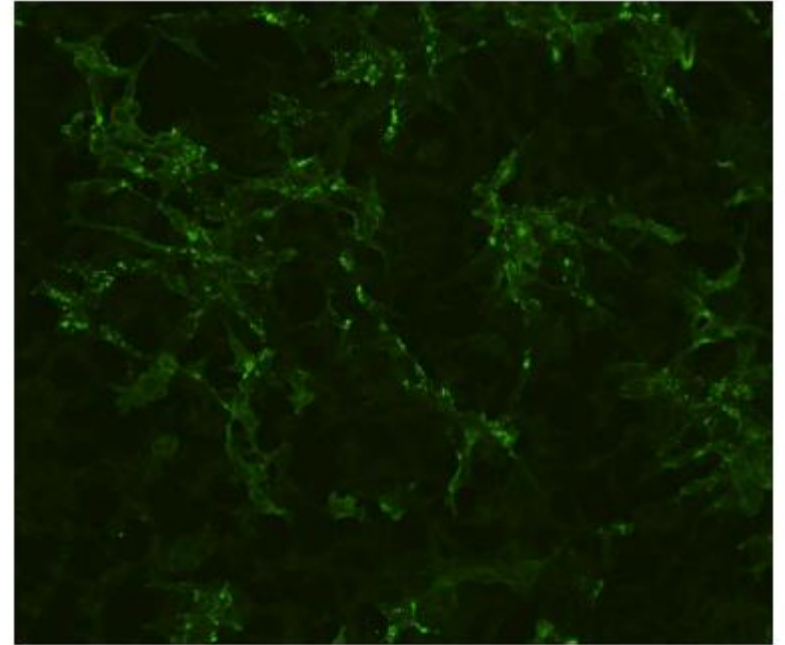
# Comparaison de méthode ARAC

- **RIA versus IFI (Bicêtre) :**
- 23 sérums de patients myasthéniques avec anticorps anti-Rach  $>0.4\text{nMol/L}$  (RIA) : 1 patient au diagnostic, 2 rechutes , 20 patients équilibrés.
- Seulement 3 positifs en IFI sur cellules transfectées
  
- **ELISA versus IFI (Strasbourg) :**
- 23 sérums de titres variables : 0,41 nmol/L - 100 nmol/L
- 16 myasthénies (11 sérums au diagnostic, 5 en suivi), 2 suspicions cliniques

# Titre 91 nmol/L

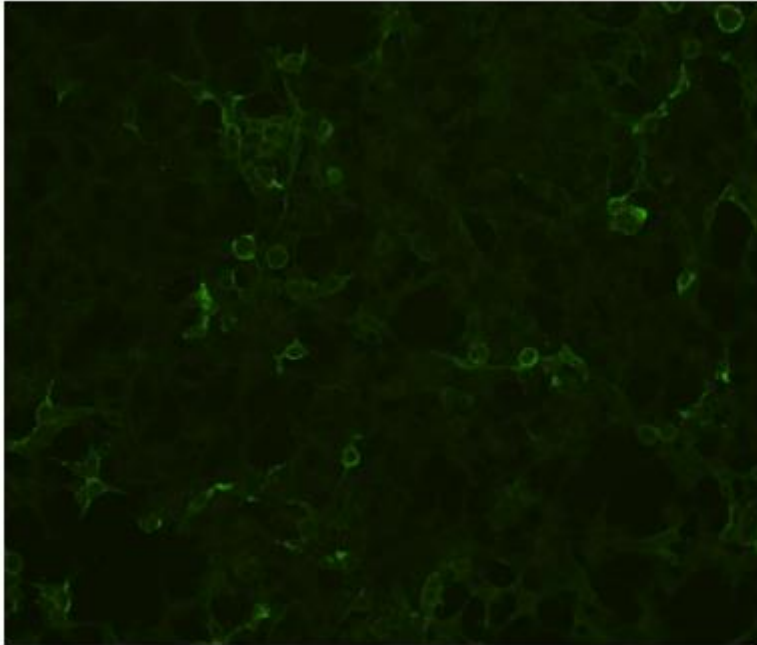


Rach adulte

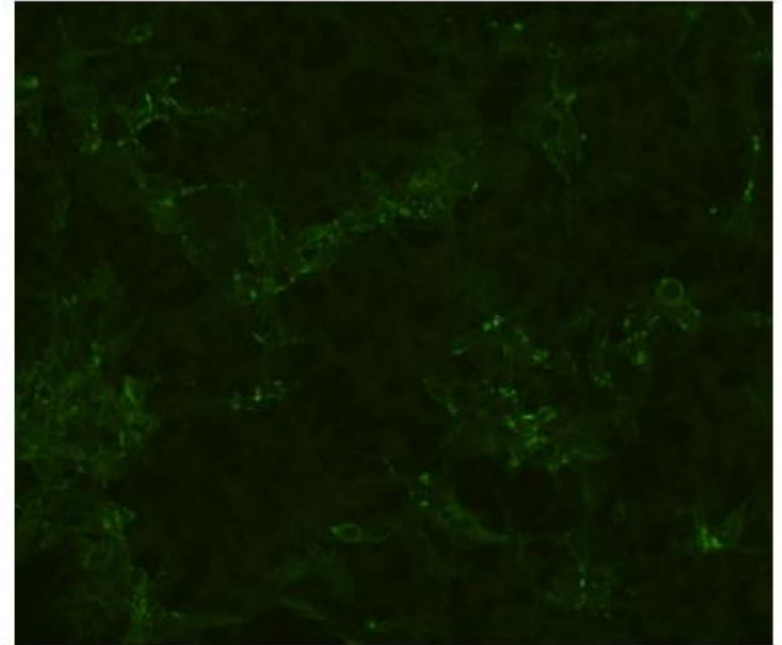


Rach foetal

# Titre 30 nmol/L

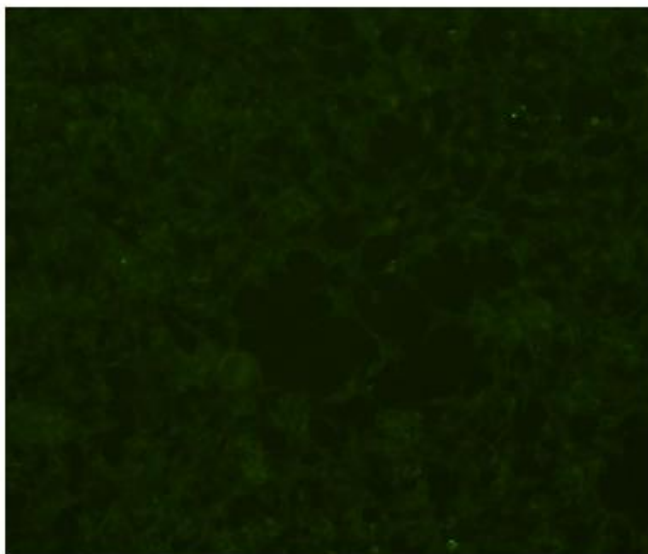


RAch adulte

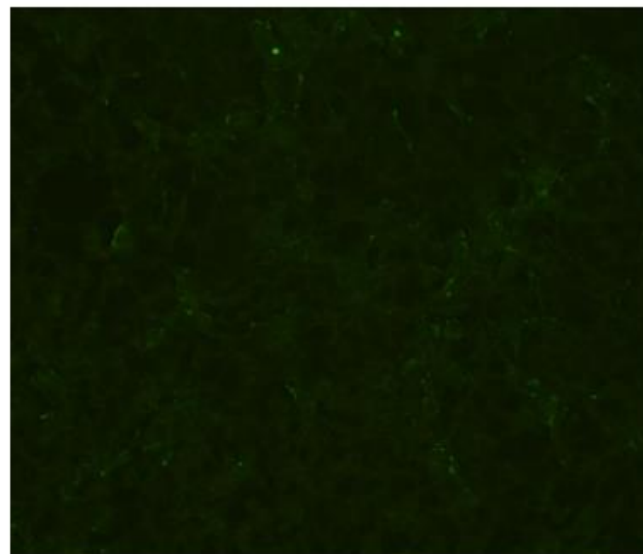


RAch foetal

# Titre 7 nmol/L



RACH adulte

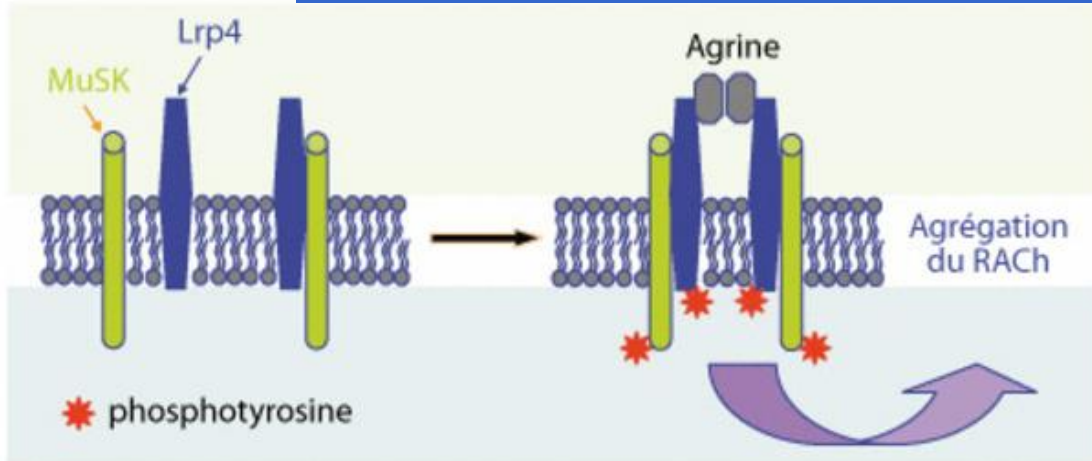


RACH foetal

## Anticorps anti-Rach à faible affinité :

Des techniques de Cell-Based Assays peuvent augmenter la sensibilité permettant de détecter des anticorps de faible affinité, mais ces tests ne sont actuellement disponibles que dans des laboratoires spécialisés

# Complexe MUSK-LRP4-Agrin



**Anticorps IgG anti-MuSK ont été découverts en 2001 dans le sérum de 70 % des patients atteints de MG «séronégative»**

**Mécanisme physiopathologique :**

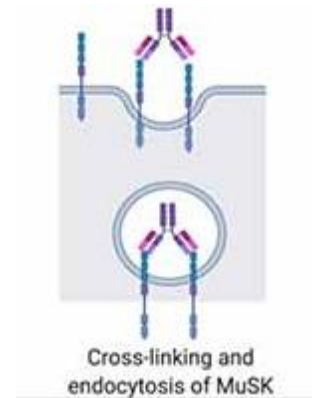
IgG anti-Musk induit la **phosphorylation** de la tyrosine de Musk

Empêche la liaison de l'agrén

Endocytose de Musk

Réduction de la densité d'AchR à la membrane post-synaptique

Instabilité du réseau de récepteur d'acétylcholine à la jonction



# Anticorps anti MUSK



**Les anticorps anti-Musk sont hautement spécifique de la myasthénie (pour le moment)**

## Clinique

Myasthénie anticorps anti-MuSK se distingue par un aspect clinique particulier :

- faiblesse musculaire impliquant le cou et les muscles respiratoires, souvent avec des crises respiratoires
- Amyotrophie de la langue
- Patients < 60 ans
- **Aucune pathologie thymique n'est observée dans cette forme particulière**

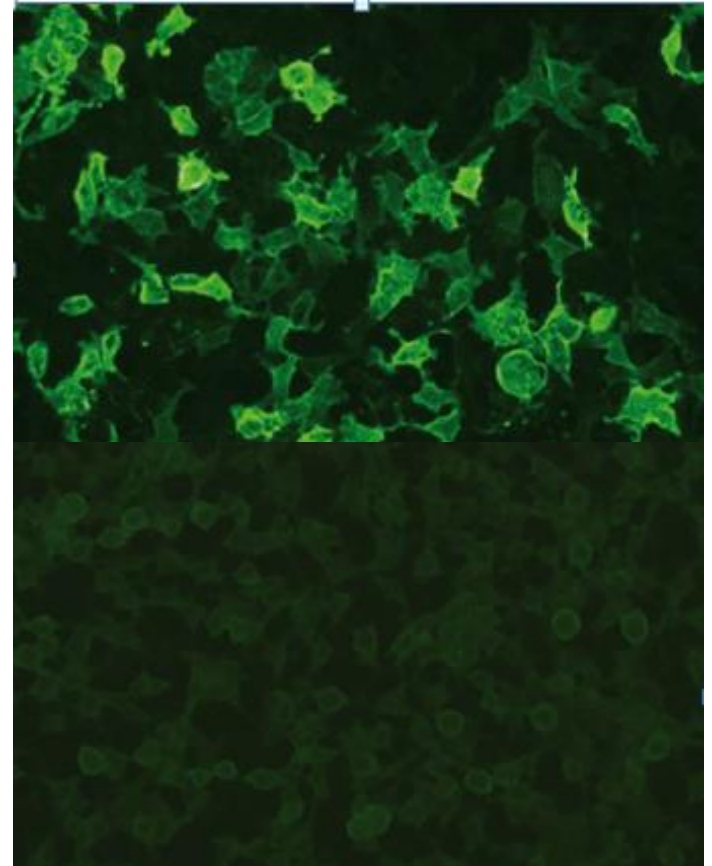
## Traitement

- **Mauvaise réponse aux traitements anticholinestérasiques**
- Meilleure réponse aux échanges plasmatiques qu'aux perfusions d'immunoglobulines polyvalentes
- Rituximab apporte une amélioration à long terme de manière plus efficace dans MuSK-MG que dans AChR-MG (IgG4?)

# Anti-MuSK en CBA Euroimmun

- IFI avec révélation par anti-IgG-**biotinylée** + avidine-FITC
- 46 patients testés en parallèle avec ELISA anti-MuSK (Necker)
- Résultats :
  - **100% de concordance**
  - Positifs très nets
  - Positifs : clinique pas typique des myasthénies à anti-MuSK :  
Diplopie binoculaire fluctuante  
+/- troubles respiratoires

Kit Euroimmun





# Bilan CHU de Toulouse

- En 4 années : 3 positifs sur 368 demandes (0,8%)
- Explications :
  - Technique ? RIA (RSR) puis ELISA (IBL)
  - Ethnique ?
  - Sélection des patients ? : étude des dossiers cliniques des demandes d'anti-MuSK et estimation de la probabilité d'une myasthénie
    - Très faible : 47,8%
    - Faible : 26,1%
    - Modérée : 19,6%
    - Prouvée : 6,5%

## Bilan Paris (AP-HP : Marie-Alexandra ALYANAKIAN)

- Bilan 2021 : 21 positifs sur 1234 demandes (1,7%)

**TABLE 1** | Summary of autoantibody prevalence, usual detection method and major clinical associations where known<sup>\*</sup>.

Autoantigen	Detection method	% of MG patients	% of dSN-MG patients	Other diseases	Clinical associations	Representative references
AChR	RIPA	80–85%	N.A.	Rare	Thymic abnormalities, thymoma	Several references, reviewed in Gilhus et al. (6)
Clustered AChR	CBA	N.T.	~20% (4–60%)	N.T.	Milder symptoms than AChR+ MG, thymic abnormalities	(40, 45)
MuSK	RIPA	~6% (2–3% in Japanese)	N.A.	Rare	Bulbar symptoms common, no thymic abnormalities	(53, 56, 60)
MuSK	CBA	N.T.	13%	5%	Milder symptoms	(44)
LRP4	CBA	~2%	~19%	3.6% (10–23% in ALS)	Milder symptoms than AChR+ MG, no thymoma	(80, 83)
Titin	ELISA	20–30% (90% in thymoma EOMG)	0–3%)	Some	Correlation with thymoma in AChR+ EOMG	(86, 90, 94, 128)
Titin	RIPA	~41%	13.4%	0–3.6%	No correlation with thymoma	(99)
RyR	ELISA	~ 14% in LOMG (75% in thymoma MG)	N.T.	N.T.	Correlation with thymoma in AChR+ MG	(95, 103, 104)
Agrin	ELISA/CBA	2–15%	0–50%	13.8% in ALS	Mild to severe symptoms, moderate response to treatment	(83, 106)
Kv1.4	IP and SDS-PAGE	10–20%	0%	0%	Japanese: Severe symptoms, myasthenic crises, thymoma, cardiac involvement Caucasian: Mild symptoms in LOMG	(110, 112, 113)
Rapsyn	Immunoblots	11%	17%	10% OND 78% SLE	Not known associations	(115, 116)
Cortactin	ELISA, WB	5–10%	~20%	12.5%	Not known associations	(117, 118)
ColQ	CBA	3%	3.4%	5%	Not known associations	(125)

<sup>\*</sup> Some studies on potential antigens with small cohort sizes and non-MG-specific findings are not included in the table.

N.T., not tested or not extensively tested; N.A., not applicable; SLE, systemic lupus erythematosus.



**Merci de votre attention !**