

ETAT ACTUEL DES ANTICORPS ANTI-CANAUx POTASSIQUES (ANTI-VGKC)

René-Louis Humbel

LLIP, Luxembourg

Les anticorps anti-canaux potassiques sont dirigés contre les canaux ioniques voltage-dépendants d'où leur appellation courante d'anti-VGKC (Voltage Gated Kalium Channels). Ils ont été mis en évidence en 1995 dans le sérum de patients atteints de neuromyotonie grâce à une méthode originale de radio-immunoprécipitation. Par la suite, ces anticorps ont été également décrits dans d'autres maladies neurologiques dont quatre ont été bien individualisées :

1. La neuromyotonie (syndrome d'Isaac-Mertens) ou syndrome d'hyperactivité musculaire continue (myokymies). Elle se manifeste par des contractions douloureuses musculaires toniques, involontaires et douloureuses, localisées dans les membres et le tronc.
2. La chorée fibrillaire de Morvan qui associe aux myokymies des manifestations neuropsychiatriques : troubles de la mémoire, confusion, hallucinations et insomnie. Elle est souvent d'origine paranéoplasique, les tumeurs les plus fréquentes étant le thymome, un cancer pulmonaire microcellulaire, un adénocarcinome prostatique.
3. L'encéphalite limbique caractérisée par la survenue aiguë ou subaiguë de troubles de la mémoire antérograde, de troubles de comportement, de crises d'épilepsie. Une hyponatrémie est fréquente. Environ 20 % des cas sont associés à une tumeur, dont surtout le thymome et la néoplasie pulmonaire à petites cellules.
4. L'épilepsie temporale de l'adulte, pharmaco-résistante, associée souvent à une perturbation de la mémoire et des hallucinations.

La prise en charge thérapeutique comporte, en cas de syndrome paranéoplasique, un traitement de la tumeur et, dans tous les cas, une immunothérapie par corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses, cyclophosphamide, méthotrexate ou rituximab.

ACQUISITIONS RECENTES

Les anticorps anti-VGKC sont recherchés par une technique de radioprécipitation qui consiste à incuber le sérum avec un extrait de cerveau dans lequel les VGKC sont spécifiquement marqués par l' α -dendrotoxine, une toxine de serpent, elle-même marquée par l'iode radioactif. Les complexes VGKC-anti-VGKC sont précipités par une antiglobuline anti-IgG humaine. Le marquage

par l' α -dendrotoxine est spécifique pour les sous-unités Kv 1.1, Kv 1.2 et Kv 1.6 des VGKC, qui sont précisément celles qui sont reconnues par les autoanticorps.

Des études récentes ont toutefois révélé que la plupart des autoanticorps ne reconnaissent pas directement les sous-unités Kv 1.1 ou Kv 1.2 mais réagissent avec des protéines normalement associées aux VGKC. Il s'agit de protéines permettant l'assemblage des VGKC sur les membranes synaptiques et en particulier la protéine Lgi 1 et la protéine Caspr2. Or ces protéines sont liées aux VGKC dans l'extrait cérébral utilisé dans le test de radio-précipitation et les autoanticorps correspondants sont ainsi mis en évidence.

1. Les anticorps anti-Lgi 1. La protéine Lgi 1 (leucine-rich glioma inactivated protein) permet l'interaction transsynaptique des VGKC en se liant à la protéine ADAM23 présynaptique ainsi qu'à la protéine ADAM22 postsynaptique. Les autoanticorps anti-Lgi1 sont fréquemment associés aux anti-VGKC dans l'encéphalite limbique non associée à un syndrome paranéoplasique.
2. Les anticorps anti-Caspr2. La protéine Caspr2 (contactin associated protein2) est également une protéine d'adhérence qui permet l'assemblage des VGKC. Elle est présente dans les neurones du SNC mais également sur les jonctions juxta-paranodales des nerfs périphériques myélinisés. Les anticorps anti-Caspr2 sont plus fréquemment associés à la neuromyotonie, le syndrome de Morvan, et l'encéphalite limbique associés à des tumeurs, thymome et cancer pulmonaire à petites cellules. La présence de ces anticorps incitera donc à la recherche d'une tumeur sous-jacente.

Ces deux anticorps peuvent actuellement être recherchés par immunofluorescence sur des cellules transfectées. Cette recherche s'impose en présence d'un résultat positif lors de la recherche des anti-VGKC.