



# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Syndromes Myasthéniques Congénitaux**

Argumentaire

**Centre de Référence « Nord Est Ile de France »  
Hôpital Armand Trousseau APHP.  
Mars 2021**

## Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS.....	2
LISTE DES PARTICIPANTS .....	3
PREAMBULE.....	4
METHODE DE TRAVAIL .....	4
REDACTION DU PNDS .....	4
<b>1 RECHERCHE DOCUMENTAIRE .....</b>	<b>5</b>
1.1 SOURCES .....	5
1.2 SELECTION DE MOTS CLES.....	5
1.3 CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES .....	6
<b>2 ANALYSE CHAPITRES PAR THEMES DE RECHERCHE.....</b>	<b>7</b>
2.1 DESCRIPTIONS GENERALES DE LA MALADIE.....	7
2.2 PHYSIOPATHOLOGIE .....	10
2.3 ASPECT GENETIQUE DU SYNDROME.....	11
2.4 ASPECT PHENOTYPE.....	29
2.5 CORRELATION GENOTYPE-PHENOTYPE .....	30
2.6 CADRE CLINIQUE .....	32
2.7 DIAGNOSTIC .....	39
2.8 EXPLORATIONS NEUROPHYSIOLOGIQUES .....	40
2.9 PRISE EN CHARGE .....	499
2.10 TRAITEMENT.....	52
2.11 PROGNOSTIC .....	577
<b>ANNEXE .....</b>	<b>599</b>
COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE, DE COMPETENCES ET ASSOCIATIONS DE PATIENTS .....	599
CENTRE DE REFERENCE MALADIE NEUROMUSCULAIRE .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b> 9
ASSOCIATIONS DE PATIENTS FRANÇAISES ET INTERNATIONALES.....	599
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES .....	619
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>62</b>

## Liste des abréviations

ACh	Acétylcholine
AChE	Acétylcholine esterase
AChEI	Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
AChR	Récepteur à l'acétylcholine
AChR D	Déficit en récepteur à l'acétylcholine
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APA	Activité physique adaptée
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVS	Assistant vie scolaire
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CEAM	carte européenne d'assurance maladie
CRM	Centre de référence maladie rare
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CMD	Consultation multidisciplinaire
Dok7	Downstream of kinase 7
ENMG	Electroneuromyogramme
FCS	Syndrome du canal rapide (fast channel syndrome)
HAS	Haute Autorité de Santé
IEM	Institut d'éducation motrice
IRM	Imagerie par résonance magnétique
JNM	Jonction neuromusculaire
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MUSK	Muscle specific tyrosine kinase
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PAM	Potentiel d'action musculaire
PND	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet personnel de scolarisation
RACH	Récepteur de l'acetylcholine
RCP	Résumé des caractéristiques produit/ Réunion de concertation pluridisciplinaire
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SESSAD	Service d'éducation spécialisée et de soins à domicile
SCS	Syndrome du canal lent (slow channel syndrome)
SMC	Syndrome myasthénique congénital
SNR	Stimulation nerveuse répétitive
SPACE	Stimulated Potential Analysis with Concentric Needle Electrodes
TMD	Tomodensitométrie

## Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr ISAPOF Arnaud du Centre de Référence constitutif « Nord Est Ile de France » Hôpital Armand Trousseau, APHP Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Coordinateur

- Dr Arnaud Isapof, Neuropédiatrie, CRMNM, Hôpital Armand Trousseau, APHP.

### Rédacteurs

- Dr Arnaud Isapof, Neuropédiatrie.
- Dr Marie Christine Nougès, Neuropédiatre.
- Pr Emmanuel Fournier, Neurophysiologiste
- Dr Cyril Gitiaux, Neuropédiatre.
- Dr Tanya Stojkovic, Myologue.
- Pr Bruno Eymard, Myologue.
- Dr Sandra Whalen, Neurogénéticienne.
- Dr Damien Sternberg, Biologiste moléculaire

### Groupe de relecture

- Dr Christine Barnérias, Neuropédiatre
- Dr Claude Cancès, Neuropédiatre
- Pr Susana Quijano-Roy, Neuropédiatre
- Dr Frédérique Audic, Neuropédiatre
- Dr Béatrice Letavernier, Pédiatre
- Dr Véronique Manel, Neurologue
- Dr Eduardo Malfati, Neurologue
- Dr Ariane Choumert, Neurologue
- Dr Emmanuelle Salort-Camapana, Neurologue
- Dr Guilhem Solé, Neurologue
- Dr Yann Péréon, Neurophysiologiste
- Groupe d'intérêt « myasthénie », association AFM-Téléthon
- Mme Célia Clinchard, kinésithérapeute.

### Déclarations d'intérêt

Aucun des participants à l'élaboration du PNDS n'a signalé de conflit d'intérêt par rapport au contenu du PNDS. Les rédacteurs à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

### Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Cadrage du projet : réunion physique avec le comité de rédaction lors des journées Filnémus du 4 décembre 2019 : répartition des rôles de rédaction, établissement du calendrier de travail.

Date de début de travaux de rédaction : février 2020.

Réunion distancielle du 25 mars : point d'avancement de la rédaction, corrections.

Réunion distancielle du 06 mai : point d'avancement de la rédaction, corrections.

Réunion distancielle du 06 novembre : finalisation de la rédaction et approbation du texte, relecture par les rédacteurs, corrections, constitution du groupe de relecture.

Réunion distancielle du 25/02/2021 discussion avec le comité de relecture et approbation du texte final.

## Préambule

Le PNDS sur les Syndromes Myasthéniques Congénitaux a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Le présent Argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques identifiées et analysées pour la rédaction du PNDS

Des Informations complémentaires sont disponibles sur le site internet de la filière neuromuscu et des Centres de référence neuromuc.

## Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »<sup>1</sup>. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

## Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction a été constitué par le Centre de référence des maladies Neuromusculaires de l'hôpital Armand Trousseau, APHP, sous la coordination du Dr Arnaud Isapof, Neuropédiatre.

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique diverse ou d'écoles de pensées diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par mail et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail qui rédige la version finale du PNDS. Des réunions téléphoniques et physiques ont été organisées en cas de besoin. Le PNDS présenté est le fruit d'un travail collegial.

---

<sup>1</sup> Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999 - 2000.

# 1 Recherche documentaire

## 1.1 Sources

Nous avons consulté des Bases de données bibliographiques automatisées  
Recherche documentaire et sélection des articles

<b>Sources Consultées Principale</b>	Pubmed - <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a> Genereviews: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/</a>
<b>Sources alternatives</b>	OMIM - <a href="https://www.omim.org">https://www.omim.org</a> Portail Orphanet - <a href="http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR">http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR</a> AFM -Telethon: <a href="https://www.afm-telethon.fr/">https://www.afm-telethon.fr/</a> Association francophone dédiée aux malades de la myasthénie et à leurs familles : <a href="https://www.myasthenie.com">https://www.myasthenie.com</a> Catalogue SUDOC : <a href="http://www.sudoc.abes.fr">http://www.sudoc.abes.fr</a>
<b>Période de recherche</b>	Période de recherche [10 ans] Sauf certains articles clés antérieurs
<b>Langues retenues</b>	Français, Anglais
<b>Nombre d'études obtenues</b>	177

## 1.2 Sélection de mots clés

### Mots clés utilisés

Congenital myasthenic syndrome [Title/Abstract] OR "Congenital myasthenic syndrome "[MeSH Terms]

### Revue systématique ; études cliniques ; Recommandations de bonne pratique

Systematic reviews; clinical studies; best practice recommendations, case séries, case report

### Typologie documents retenus sur PUBMED :

- . Clinical studies
- . Guideline
- . Practice Guideline
- . Review
- . Systematic review

### Critères retenus sur PUBMED :

- . Humans only
- . Langue: Français Anglais
- . Période de recherche:
  - o Description generale des syndromes myasthéniques congénitaux depuis 1965/ 10 ans/ 5 ans
  - o Management 5 ans
- . Date de recherche le 05 Mai 2020
  - o **Occurrences : 177**
  - o **Nombre d'études recensées 141**

Les syndromes myasthéniques congénitaux	Nombre de references
	10 ans
<b>Nombre d'études sélectionnées</b>	135
➤ <b>Description générale</b>	9
➤ <b>Physiopathologie</b>	2
➤ <b>Aspect Genetique</b>	54
➤ <b>Aspect Phénotypique</b>	1
➤ <b>La corrélation Génotype-Phénotype</b>	6
➤ <b>Le cadre Clinique</b>	27
➤ <b>Diagnostique</b>	3
➤ <b>Examen Electrophysiologique</b>	25
➤ <b>La Prise en charge</b>	12
➤ <b>Traitement</b>	14
➤ <b>Prognostic</b>	4

### 1.3 Critères de sélection des articles

Les critères de sélection des articles ont été faits selon le type de la publication et le thème traité. Nous avons ensuite utilisé le système de gradation en niveaux preuves adopté par l'HAS

Le grade de la recommandation est fondé sur les facteurs suivants :

- Le type et la qualité des études individuelles identifiées pour répondre à la question posée
- La quantité, la cohérence, l'applicabilité et l'impact clinique de l'ensemble des données scientifiques
- Le consensus du groupe de travail.

Nous avons regroupé les articles sélectionnés selon les chapitres (ou champs) proches des chapitres du PNDS.

- . Les tableaux ci-dessous présentent les références de ces articles et, selon les cas, des commentaires ou notifications de leurs apports principaux.
- . Les Etudes Cliniques, Case reports et Revues systématiques de la littérature ainsi que tous les articles permettant d'établir des recommandations de bonnes pratiques et jugés importants par le comité de rédaction ont été sélectionnés.<sup>2</sup>
- . Nous avons privilégié les références ayant une preuve de fort niveau scientifique : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision fondée sur des études bien menées.
- . Nous avons évité les références comportant des cas uniques pour leur faible niveau de preuves.

<sup>2</sup> (cf – Source : [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf))

## 2 Analyse Chapitres par thèmes de Recherche

### 2.1 Descriptions générales de la maladie 9

Etude	Reference	Synthèse
Abicht, A, 1993	Abicht, A., et al. (1993). Congenital Myasthenic Syndromes. GeneReviews (®). M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon et al. Seattle (WA), University of Washington, Seattle	Les syndromes myasthéniques congénitaux se caractérisent par une faiblesse fatigable des muscles squelettiques qui se manifeste à la naissance ou peu après ou dans la petite enfance ; rarement, les symptômes peuvent ne se manifester que plus tard dans l'enfance. Dans certains sous-types de SMC, les symptômes myasthéniques peuvent être légers, mais des exacerbations graves et soudaines de la faiblesse ou même des épisodes soudains d'insuffisance respiratoire peuvent être précipités par la fièvre, les infections ou l'excitation. Le diagnostic du CMS est basé sur les résultats cliniques, une réponse EMG décrémente du potentiel d'action musculaire composé (CMAP) à la stimulation à basse fréquence (2-3 Hz), une réponse positive aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE), l'absence de récepteur antiacétylcholine (AChR) et d'anticorps anti-MuSK dans le sérum, et l'absence d'amélioration des symptômes cliniques avec un traitement immunosuppresseur. Les gènes les plus couramment associés sont les suivants : CHAT, CHRNE, COLQ, DOK7, GFPT1 et RAPSN. La plupart des personnes atteintes de SMC bénéficient des inhibiteurs de l'AChE et/ou de la 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP), la quinidine, La fluoxétine.
Andreux, F, 2004	Andreux, F., et al. (2004). "Syndromes myasthéniques congénitaux : Expression phénotypique et caractérisation physiopathologique." Revue Neurologique 160(2): 163-176.	Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont un groupe hétérogène de maladies causées par des défauts génétiques affectant la transmission neuromusculaire. Le diagnostic de la SMC se fait en deux étapes <b>1)</b> un diagnostic positif étayé par des signes myasthéniques débutant en période néonatale, l'efficacité des médicaments anticholinestérase, des antécédents familiaux positifs, des tests négatifs pour les anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine (AChR), des études électromyographiques. <b>2)</b> l'analyse au microscope optique et électronique de la morphologie de la plaque terminale (EP), estimation du nombre d'AChR par EP, expression de l'acétylcholinestérase (AChE), analyse génétique moléculaire. La plupart des CMS sont postsynaptiques en raison de mutations dans les gènes des sous-unités AChR qui modifient les propriétés cinétiques ou diminuent l'expression de l'AChR. Plusieurs CMS ne sont pas encore caractérisés. De nombreuses molécules de PE sont des candidats étiologiques potentiels. Dans ces cas non identifiés, d'autres méthodes d'investigation sont nécessaires : analyse de liaison, lorsque l'on dispose d'un nombre suffisant de parents informatifs, études microélectrophysiologiques réalisées dans les muscles intercostaux ou anconéus. Le pronostic de la SMC, en fonction de la gravité et de l'évolution des symptômes, est difficile à évaluer, et il ne peut pas être simplement déduit de l'identification des mutations. La plupart des patients répondent favorablement aux médicaments anticholinestérase ou à la 3,4 DAP. Les thérapies spécifiques pour les CMS à canal lent sont la quinidine et la fluoxétine. Les avantages cliniques découlant de la caractérisation complète de chaque cas comprennent le conseil génétique et la thérapie spécifique.

Etude	Reference	Synthèse
Beeson, D., 2005	Beeson, D., et al. (2005). "126th International Workshop: congenital myasthenic syndromes, 24-26 September 2004, Naarden, the Netherlands." <i>Neuromuscul Disord</i> 15(7): 498-512.	Un atelier international sur le décryptage des bases moléculaires de la CMS et des conclusions cliniques pour l'épidémiologie, le diagnostic et la thérapie. À ce jour, les gènes connus pour provoquer la CMS en cas de mutation sont le gène de la choline acétyltransférase présynaptique CHAT, le gène COLQ codant pour la protéine synaptique ColQ, les gènes codant pour les différentes sous-unités du récepteur postsynaptique de l'acétylcholine (CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE), les gènes des protéines postsynaptiques rapsyn (RAPSN), du récepteur tyrosine kinase spécifique au muscle (MUSK) et du canal sodique postsynaptique (SCN4A). Quatre nouveaux gènes CMS ont été identifiés, respectivement les gènes CHAT, RAPSN, SCN4A et MUSK. En conséquence, plusieurs nouveaux patients présentant des phénotypes variés de CMS ont été décrits dans le monde entier. En particulier, les mutations des gènes RAPSN et CHAT se sont montrées d'une grande pertinence clinique en raison de leur fréquence mondiale apparente et de leur phénotype clinique spécifique avec la survenue d'épisodes apnéiques soudains.
Engel, A. G., 2018	Engel, A. G. (2018). "Congenital Myasthenic Syndromes in 2018." <i>Curr Neurol Neurosci Rep</i> 18(8): 46.	Résumer les caractéristiques des syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) actuellement reconnus, en mettant l'accent sur les nouvelles découvertes identifiées au cours des six dernières années. Depuis la dernière revue des CMS dans cette revue en 2012, plusieurs CMS nouveaux ont été identifiés. Les protéines pathologiques identifiées sont les suivantes : SNAP25B, synaptotagmine 2, Munc13-1, synaptobrevine 1, GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, Agrin, GMPPB, LRP4, myosine 9A, collagène 13A1, le citrate mitochondrial porteur, PREPL, LAMA5, le transporteur vésiculaire ACh et le transporteur de choline présynaptique de haute affinité. Le séquençage de l'exome a fourni un outil puissant pour identifier les nouvelles CMS. L'identification des gènes de la maladie est essentielle pour déterminer la thérapie optimale.
Eymard, B., 2004	Eymard, B., et al. (2004). "Syndromes myasthéniques congénitaux dus à des mutations du gène de la rapsyne." <i>Revue Neurologique</i> 160(5, Part 2): 78-84.	Débutant le plus souvent dans la période néonatale, les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont des affections génétiques à l'origine d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire. La majorité d'entre eux est due à des anomalies post-synaptiques, correspondant à des mutations du récepteur de l'acétylcholine (RACH). Trois catégories de phénotypes cliniques ont été trouvées : des formes néonatales sévères ; 2) des formes plus légères, débutant dans l'enfance ; 3) des cas affectant des patients Juifs originaires du Proche Orient, avec malformations faciales. la grande fréquence de mutation N88K (homozygote dans 50 % des cas), une grande variété pour la seconde mutation (autre que N88K), la sévérité des cas hétérozygotes (N88K + autre mutation), l'existence d'un effet fondateur dans la population européenne. Il existe une variabilité phénotypique chez les patients homozygotes pour la mutation N88 K qui présentent un tableau clinique soit sévère soit bénin. Les 7 cas de SMC bénins avec malformation faciale, précédemment décrits dans la population Juive d'Irak et d'Iran, ont été rapportés par l'équipe d'A. Engel à une mutation homozygote de la région promotrice du gène.
Finlayson, S., 2013	Finlayson, S., et al. (2013). "Congenital myasthenic syndromes : an update." <i>Pract Neurol</i> 13(2): 80-91.	Cet article traite des syndromes individuels (déficit en acétyltransférase de la choline, déficit en acétylcholinestérase, déficit en récepteurs d'acétylcholine, mutation de Rapsyn, mutation de DOK7, mutation de DPAGT1-GFPT1, syndrome du canal lent, syndrome du canal rapide), de leur gestion et de la façon de distinguer les sous-types les uns des autres ainsi que des autres conditions qui les imitent couramment. L'ophtalmoplégie est sans aucun doute la caractéristique de différenciation la plus utile et constitue la base de la stratégie initiale de dépistage génétique.

Etude	Reference	Synthèse
Finsterer, J, 2019	Finsterer, J. (2019). "Congenital myasthenic syndromes." Orphanet J Rare Dis 14(1): 57.	Une revue de la littérature sur les récentes découvertes concernant le génotype, le phénotype, le diagnostic, le traitement et les conséquences de la SMC. Actuellement, des mutations dans 32 gènes sont rendues responsables des CMS autosomiques dominants ou autosomiques récessifs. Ces mutations concernent 8 protéines présynaptiques, 4 synaptiques, 15 post-synaptiques et 5 de glycosilation. Ces protéines fonctionnent comme des canaux ioniques, des enzymes ou des protéines de structure, de signalisation, de détection ou de transport. Les gènes causatifs les plus courants sont CHAT, COLQ, RAPSN, CHRNE, DOK7 et GFPT1. Sur le plan phénotypique, ces mutations se manifestent par une fatigabilité anormale ou une faiblesse permanente ou fluctuante des muscles extra-oculaires, faciaux, bulbaires, axiaux, respiratoires ou des membres, une hypotonie ou un retard développemental. Le handicap cognitif, le sysmorphisme, la neuropathie ou l'épilepsie sont rares. Une stimulation nerveuse répétitive à basse ou haute fréquence peut présenter une augmentation ou une diminution anormale. Le SF-EMG a montré une augmentation de jitter ou des blocages. La plupart des CMS réagissent favorablement aux inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase, à la 3,4-diamino-pyridine, au salbutamol, à l'albutérol, à l'éphédrine, à la fluoxétine ou à l'atracurium.
Sieb, J. P, 2002	Sieb, J. P., et al. (2002). "Congenital myasthenic syndromes." Semin Pediatr Neurol 9(2): 108-119.	Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) constituent un groupe hétérogène de maladies héréditaires dans lesquelles la transmission neuromusculaire est compromise par un ou plusieurs mécanismes spécifiques. Les preuves cliniques pour le diagnostic d'un CMS comprennent une histoire de faiblesse fatigante accrue depuis la petite enfance, une réponse EMG décrémente et l'absence d'anticorps contre le récepteur d'acétylcholine (AChR). Il y a eu des progrès rapides dans la compréhension de la base moléculaire de la SMC. L'analyse des mutations des sous-unités AChR a révélé de nombreuses mutations associées à la maladie. Ces mutations modifient la réponse à l'acétylcholine. Elle est réduite dans les syndromes à canal rapide et dans le déficit primaire en AChR ; et elle est augmentée dans le syndrome à canal lent en raison du temps ouvert prolongé de l'AChR. Le déficit en acétylcholinestérase est associé à des mutations dans le gène codant pour la sous-unité de queue collagène de l'enzyme. Les mutations dans le gène codant pour l'acétylcholinestérase de la choline provoquent le CMS associé à une apnée épisodique.
Tiennot-H L, 2009	Tiennot-H L., D. C., Fardeau M., Urtizbera J-A, Brignol T. N., Biard E., Bel C. (2009). "Mise au point : Syndromes myasthéniques congénitaux." Les cahiers de myologie:(1): 63.	Première revue francophone de référence dans ce domaine de myologie par La Société Française de Myologie (SFM),

## 2.2 Physiopathologie 2

Etude	Reference	Synthèse
Andreux, F., 2004	Andreux, F., et al. (2004). "Syndromes myasthéniques congénitaux : Expression phénotypique et caractérisation physiopathologique." <i>Revue Neurologique</i> 160(2): 163-176.	Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont un groupe hétérogène de maladies causées par des défauts génétiques affectant la transmission neuromusculaire. Le diagnostic de la SMC se fait en deux étapes <b>1)</b> un diagnostic positif étayé par des signes myasthéniques débutant en période néonatale, l'efficacité des médicaments anticholinestérase, des antécédents familiaux positifs, des tests négatifs pour les anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine (AChR), des études électromyographiques. <b>2)</b> l'analyse au microscope optique et électronique de la morphologie de la plaque terminale (EP), estimation du nombre d'AChR par EP, expression de l'acétylcholinestérase (AChE), analyse génétique moléculaire. La plupart des CMS sont postsynaptiques en raison de mutations dans les gènes des sous-unités AChR qui modifient les propriétés cinétiques ou diminuent l'expression de l'AChR. Plusieurs CMS ne sont pas encore caractérisés. De nombreuses molécules de PE sont des candidats étiologiques potentiels. Dans ces cas non identifiés, d'autres méthodes d'investigation sont nécessaires : analyse de liaison, lorsque l'on dispose d'un nombre suffisant de parents informatifs, études microélectrophysiologiques réalisées dans les muscles intercostaux ou anconeus. Le pronostic de la SMC, en fonction de la gravité et de l'évolution des symptômes, est difficile à évaluer, et il ne peut pas être simplement déduit de l'identification des mutations. La plupart des patients répondent favorablement aux médicaments anticholinestérase ou à la 3,4 DAP. Les thérapies spécifiques pour les CMS à canal lent sont la quinidine et la fluoxétine. Les avantages cliniques découlant de la caractérisation complète de chaque cas comprennent le conseil génétique et la thérapie spécifique.
Legay, C. 2018	Legay, C. (2018). Congenital myasthenic syndromes with acetylcholinesterase deficiency, the pathophysiological mechanisms. <i>Ann N Y Acad Sci</i> , 1413(1), 104-110. doi:10.1111/nyas.13595	Un facteur clé pour le fonctionnement normal de cette synapse est la régulation des niveaux d'acétylcholine (ACh) dans la fente synaptique. Cette régulation est assurée par l'acétylcholinestérase (AChE), qui dégrade l'ACh. Un certain nombre de mutations dans les gènes synaptiques exprimés dans les motoneurons ou les cellules musculaires ont été identifiées et sont à l'origine d'une classe de maladies neuromusculaires appelées syndromes myasthéniques congénitaux (CMS). Le rôle de la ColQ, un collagène qui ancre l'AChE dans la fente synaptique, est discuté dans ce contexte. Des études réalisées sur des biopsies de patients, des souris transgéniques et des cultures musculaires ont fourni une vue plus complète du connectome au NMJ qui devrait être utile pour comprendre les différences dans les symptômes observés dans des CMS spécifiques en raison de protéines mutées dans la fente synaptique.

## 2.3 Aspect genetique du Syndrome 54

Etude	Reference	Synthèse
Abath Neto, O, 2017	Abath Neto, O., Heise, C. O., Moreno, C. A., Estephan, E. P., Mesrob, L., Lechner, D., . . . Zanoleli, E. (2017). Nonlethal CHRNA1-Related Congenital Myasthenic Syndrome with a Homozygous Null Mutation. <i>Can J Neurol Sci</i> , 44(1), 125-127. doi:10.1017/cjn.2016.322	Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques affectant les composants de la jonction neuromusculaire (JNM). Défauts post-synaptiques de la NMJ englobent jusqu'à 75 % des cas de CMS et comprennent des mutations dans les gènes qui codent pour différentes sous-unités du récepteur de l'acétylcholine (CHRNA1, CHRNB1, CHRND et CHRNE) ou des protéines importantes pour maintenir la structure ou la fonction du NMJ, comme MUSK, RAPSN ou DOK7. Nous décrivons un garçon qui a été envoyé dans notre clinique ambulatoire pour troubles neuromusculaires à l'âge de 6 ans pour une évaluation avec un diagnostic de myopathie congénitale sévère.
Arnold, W. D, 2015	Arnold, W. D., Feldman, D. H., Ramirez, S., He, L., Kassar, D., Quick, A., . . . Maselli, R. A. (2015). Defective fast inactivation recovery of Nav 1.4 in congenital myasthenic syndrome. <i>Ann Neurol</i> , 77(5), 840-850. doi:10.1002/ana.24389	L'article décrit le phénotype unique et les découvertes génétiques chez une femme de 57 ans présentant une forme rare de syndrome myasthénique congénital (SMC) associé à une fatigabilité musculaire de longue durée, et étudie la pathophysiologie sous-jacente. L'analyse du SCN4A, le gène codant pour le canal squelettique Nav 1.4 du muscle, a révélé une mutation homozygote prédisant une substitution arginine-histidine en position 1457 (Arg1457His), qui correspond au capteur de tension du canal, plus précisément D4/S4. Des études sur le patch clamp des cellules entières ont révélé que le mutant avait besoin d'une hyperpolarisation plus longue pour se remettre d'une inactivation rapide, ce qui a produit une atténuation du courant dépendant de l'utilisation, que l'on ne voit pas dans le type sauvage. Le canal du mutant présentait également un changement hyperpolarisant marqué dans sa dépendance en tension de l'inactivation ainsi qu'un ralentissement de la cinétique d'inactivation. Nous concluons que l'Arg1457H compromet l'excitabilité des fibres musculaires. Le mutant s'inactive rapidement avec une dépolarisation nettement moindre, et il ne se rétablit qu'après une hyperpolarisation prolongée. L'amélioration de sa dépendance à l'utilisation qui en résulte réduit la disponibilité des canaux, ce qui explique la fatigabilité musculaire du patient. L'Arg1457H offre un aperçu moléculaire d'une forme rare de CMS précipitée par des défauts d'inactivation des canaux sodiques. Étant donné l'implication de ce canal dans d'autres troubles musculaires tels que la paramyotomie congénitale et la paralysie périodique hyperkaliémique,

Etude	Reference	Synthèse
Arredondo, J., 2015	Arredondo, J., Lara, M., Gospe, S. M., Jr., Mazia, C. G., Vaccarezza, M., Garcia-Erro, M., . . . Maselli, R. A. (2015). Choline Acetyltransferase Mutations Causing Congenital Myasthenic Syndrome : Molecular Findings and Genotype-Phenotype Correlations. <i>Hum Mutat</i> , 36(9), 881-893. Doi :10.1002/humu.22823	Les mutations du CHAT humain provoquent un syndrome myasthénique congénital dû à une synthèse altérée de l'ACh ; cette variante grave de la maladie est fréquemment associée à des épisodes inattendus d'apnée potentiellement fatale. La gravité de cette affection varie remarquablement, et les facteurs moléculaires déterminant cette variabilité sont mal compris. La caractérisation des mutants a montré une diminution de l'efficacité catalytique globale de la ChAT ; en particulier, ceux situés près du tunnel du site actif produisent les effets phénotypiques les plus gravement perturbateurs. D'autre part, p.Val136Met, qui est situé loin des sites actifs et des sites de liaison aux substrats, a produit la réduction la plus drastique de l'expression de la ChAT. Dans l'ensemble, les mutations CHAT produisant une faible expression enzymatique et des effets cinétiques sévères sont associées aux phénotypes les plus graves.
Bauché, S., 2016	Bauché, S., O'Regan, S., Azuma, Y., Laffargue, F., McMacken, G., Sternberg, D., . . . Nicole, S. (2016). Impaired Presynaptic High-Affinity Choline Transporter Causes a Congenital Myasthenic Syndrome with Episodic Apnea. <i>Am J Hum Genet</i> , 99(3), 753-761. Doi : 10.1016/j.ajhg.2016.06.033	Cette étude a identifié 11 mutations récessives dans le SLC5A7 qui étaient associées à un spectre de faiblesse musculaire grave allant d'une forme prénatale mortelle d'arthrogrypose et d'hypotonie grave à une forme néonatale de SLC avec apnée épisodique et un pronostic favorable lorsqu'elle est bien gérée au niveau clinique. Comme on pouvait s'y attendre compte tenu du rôle essentiel de la CHT dans la neurotransmission cholinergique multisystémique, des troubles autonomes ont été signalés dans la forme prénatale et une déficience cognitive a été constatée chez la moitié des personnes atteintes de la forme néonatale. Les mutations erronées ont induit une perte quasi totale de la fonction de l'activité de la CHT dans les modèles cellulaires. Chez le NMJ humain, un retard dans la maturation synaptique et une altération de la maintenance ont été observés dans les formes prénatale et néonatale, respectivement. Une augmentation de l'expression synaptique de la butyrylcholinestérase a également été observée, exposant le trouble du métabolisme cholinergique lorsque la CHT est déficiente in vivo.
Beeson, D., 2018	Beeson, D., Cossins, J., Rodriguez Cruz, P. M., Maxwell, S., Liu, W. W., & Palace, J. (2018). Myasthenic syndromes due to defects in COL13A1 and in the N-linked glycosylation pathway. <i>Ann N Y Acad Sci</i> , 1413(1), 163-169. doi:10.1111/nyas.13576	Un groupe émergent de CMS, caractérisé par un schéma de faiblesse musculaire des ceintures, est causé par des mutations dans les gènes qui codent les protéines impliquées dans les étapes initiales de la voie de glycosylation liée à l'azote, ce qui est surprenant, puisque cette voie se retrouve dans toutes les cellules de mammifères. Cependant, les mutations de ces gènes peuvent également donner lieu à des troubles multisystémiques (troubles congénitaux de la glycosylation) ou musculaires où les symptômes myasthéniques ne constituent qu'un élément d'un spectre phénotypique plus large. Nous signalons également un CMS dû à des mutations dans COL13A1, qui code une protéine de la matrice extracellulaire qui est concentrée à la jonction neuromusculaire et met en évidence un rôle de ces protéines de la matrice extracellulaire dans le maintien de la stabilité synaptique qui est indépendant de la voie de regroupement AGRN/MuSK.

Etude	Reference	Synthèse
Belaya, K., 2012	Belaya, K., Finlayson, S., Cossins, J., Liu, W. W., Maxwell, S., Palace, J., & Beeson, D. (2012). Identification of DPAGT1 as a new gene in which mutations cause a congenital myasthenic syndrome. <i>Ann N Y Acad Sci</i> , 1275, 29-35. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06790.x	Il s'agit d'un groupe hétérogène de troubles avec 15 gènes différents impliqués dans le développement de la maladie. En utilisant le séquençage de l'exome entier, nous avons identifié DPAGT1 comme un nouveau gène associé à la CMS. DPAGT1 catalyse la première étape de la glycosylation des protéines liées à l'azote. Les patients atteints de DPAGT1 se caractérisent par une faiblesse des muscles des membres, une réponse au traitement par les inhibiteurs du cholinestérase et la présence d'agrégats tubulaires à la biopsie musculaire. Nous avons montré que DPAGT1 est nécessaire à la glycosylation des sous-unités du récepteur de l'acétylcholine (AChR) et à l'exportation efficace de l'AChR à la surface des cellules. Nous suggérons que le principal mécanisme pathogène du CMS associé à DPAGT1 est la réduction des niveaux d'AChR dans la région de la plaque terminale. Cette découverte démontre que l'altération de la voie de glycosylation liée à l'azote peut conduire au développement de la CMS.
Belaya, K., 2012	Belaya, K., Finlayson, S., Slater, C. R., Cossins, J., Liu, W. W., Maxwell, S., . . . Beeson, D. (2012). Mutations in DPAGT1 cause a limb-girdle congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates. <i>Am J Hum Genet</i> , 91(1), 193-201. Doi : 10.1016/j.ajhg.2012.05.022	Les auteurs identifient DPAGT1 comme un gène dans lequel les mutations provoquent un syndrome myasthénique congénital. Les individus affectés partagent un certain nombre de caractéristiques cliniques communes, notamment l'implication des muscles des membres proximaux, la réponse au traitement par les inhibiteurs du cholinestérase et la 3,4-diaminopyridine, et la présence d'agrégats tubulaires dans les biopsies musculaires. Les analyses des plaques motrices de deux des individus démontrent une réduction sévère des récepteurs d'acétylcholine des plaques motrices. DPAGT1 est une enzyme essentielle qui catalyse la première étape engagée de la glycosylation des protéines N. Ces résultats soulignent l'importance de la glycosylation des protéines N pour le bon fonctionnement de la jonction neuromusculaire. Cette étude suggère que le principal mécanisme pathogène des mutations DPAGT1 est la réduction des niveaux de récepteurs d'acétylcholine dans la région des plaques terminales. Ces personnes partagent des caractéristiques cliniques similaires à celles du syndrome myasthénique congénital dû aux mutations GFPT1, et leur trouble pourrait faire partie d'un sous-groupe plus large comprenant les syndromes myasthéniques congénitaux qui résultent de défauts dans la voie de glycosylation liée à l'azote et qui se manifestent par une altération de la transmission neuromusculaire.

Etude	Reference	Synthèse
Belaya, K., 2015	Belaya, K., Rodríguez Cruz, P. M., Liu, W. W., Maxwell, S., McGowan, S., Farrugia, M. E., . . . Beeson, D. (2015). Mutations in GMPPB cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies. <i>Brain</i> , 138(Pt 9), 2493-2504. doi:10.1093/brain/awv185	Les auteurs présentent un cinquième gène de glycosylation, le GMPPB, dont les mutations provoquent le syndrome myasthénique congénital. Les cas de syndrome myasthénique congénital GMPPB présentent des caractéristiques cliniques propres aux sous-types du syndrome myasthénique congénital qui sont dues à une glycosylation défectueuse, avec une faiblesse variable des groupes musculaires des membres proximaux alors que les muscles du visage et des yeux sont largement épargnés. Cependant, les patients atteints du syndrome myasthénique congénital GMPPB présentaient des caractéristiques myopathiques plus importantes qui étaient détectables sur les biopsies musculaires, l'électromyographie, l'imagerie par résonance magnétique des muscles et par des taux sériques élevés de créatine kinase. On a récemment signalé que des mutations du GMPPB entraînaient l'apparition d'une dystrophie musculaire, la dystroglycanopathie. L'analyse par électromyographie de quatre autres cas de dystroglycanopathie associée aux GMPPB a révélé qu'un composant défectueux de la jonction neuromusculaire n'est pas toujours présent. Les mutations des GMPPB peuvent conduire à un large spectre de caractéristiques cliniques où le déficit de la transmission neuromusculaire est le composant principal dans un sous-ensemble de cas.
Brownlow, S., 2001	Brownlow, S., Webster, R., Croxen, R., Brydson, M., Neville, B., Lin, J. P., . . . Beeson, D. (2001). Acetylcholine receptor delta subunit mutations underlie a fast-channel myasthenic syndrome and arthrogryposis multiplex congenita. <i>J Clin Invest</i> , 108(1), 125-130. doi:10.1172/jci12935	C'est le premier rapport sur l'association des mutations du gène AChR avec les congénères de l'arthrogrypose multiplex. Il est probable que les mutations qui perturbent gravement le fonctionnement de l'AChR fœtal seront à l'origine d'autres cas. De nombreux syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont dus à des mutations de la sous-unité epsilon du récepteur de l'acétylcholine (AChR) spécifique à l'adulte et, par conséquent, les déficits fonctionnels ne surviennent que tard dans la gestation. Cependant, un effet plus précoce sur le fœtus peut être prédit avec certains défauts d'autres sous-unités AChR. L'auteur a étudié un enfant qui s'est présenté à la naissance avec des contractures articulaires et dont on a découvert par la suite qu'il avait un CMS. Le dépistage des mutations a révélé une mutation hétéroallélique au sein du gène de la sous-unité delta de l'AChR, delta 756ins2 et delta E59K. Les études d'expression démontrent que le delta 756ins2 est une mutation nulle. En revanche, les AChR fœtales et adultes contenant le delta E59K ont des activations de canaux plus courtes que la normale, ce qui laisse présager une décroissance rapide des courants de plaque terminale. Par conséquent, le delta E59K provoque un trouble de l'AChR fœtal et adulte et expliquerait la présence de contractures articulaires par une réduction des mouvements du fœtus.

Etude	Reference	Synthèse
Brugnoni, R., 2010	Brugnoni, R., Maggi, L., Canioni, E., Moroni, I., Pantaleoni, C., D'Arrigo, S., . . . Mantegazza, R. (2010). Identification of previously unreported mutations in CHRNA1, CHRNE and RAPSN genes in three unrelated Italian patients with congenital myasthenic syndromes. <i>J Neurol</i> , 257(7), 1119-1123. doi:10.1007/s00415-010-5472-0	Les auteurs ont analysé trois patients italiens non apparentés présentant des caractéristiques cliniques typiques du syndrome myasthénique congénital, qui ont tous bénéficié d'inhibiteurs du cholinestérase. Ils ont trouvé cinq mutations : une mutation homozygote alphaG378D dans le gène CHRNA1, une mutation hétérozygote epsilonY8X associée à une délétion epsilonM292del connue dans le gène CHRNE, et la mutation hétérozygote N88K associée à une mutation hétérozygote IVS1 + 2T > G dans le gène RAPSN, qui n'avait pas été signalée auparavant. Les trois patients présentaient deux allèles mutants ; les parents ou la progéniture ayant un seul allèle muté étaient asymptomatiques, par conséquent toutes les mutations ont exercé leurs effets de manière récessive. Les mutations non signalées précédemment sont susceptibles de réduire le nombre d'AChR au niveau du moteur, bien que la mutation alphaG378D puisse produire un léger syndrome du canal rapide.
Burke, G., 2003	Burke, G., Cossins, J., Maxwell, S., Owens, G., Vincent, A., Robb, S., . . . Beeson, D. (2003). Rapsyn mutations in hereditary myasthenia: distinct early- and late-onset phenotypes. <i>Neurology</i> , 61(6), 826-828. Doi : 10.1212/01.wnl.0000085865.55513.ae	Des mutations de Rapsyn ont été identifiées chez 16 patients sans lien de parenté avec un syndrome myasthénique congénital/hérité, et une mutation (N88K) commune à chacun d'eux a été trouvée. Deux phénotypes distincts ont été notés : un début précoce et un début tardif. Le premier est fréquemment associé à l'arthrogrypose multiplex congénitale et aux crises mettant la vie en danger. Le phénotype à apparition tardive s'est développé à l'adolescence ou à l'âge adulte et a été initialement confondu avec la myasthénie gravis séronégative.
Byring, R. F., 2002	Byring, R. F., Pihko, H., Tsujino, A., Shen, X. M., Gustafsson, B., Hackman, P., . . . Udd, B. (2002). Congenital myasthenic syndrome associated with episodic apnea and sudden infant death. <i>Neuromuscul Disord</i> , 12(6), 548-553. Doi :10.1016/s0960-8966(01)00336-4	Certains syndromes myasthéniques congénitaux peuvent provoquer le syndrome de mort subite du nourrisson par apnée, mais la fréquence de cette étiologie est inconnue. L'étude rapporte ici un jeune patient présentant des crises respiratoires soudaines culminant en apnée suivie d'une guérison, sur fond de symptômes myasthéniques sans dyspnée ou variables. Un frère sans symptômes myasthéniques et un frère qui n'avait qu'un léger ptosis sont morts auparavant lors d'épisodes fébriles. Dans cet article, l'auteur décrit en détail les investigations morphologiques et les résultats électrophysiologiques, qui indiquent un défaut présynaptique dans la resynthèse d'acétylcholine ou le remplissage vésiculaire, dans le proband. L'analyse de l'ADN d'une fratrie qui est morte précédemment du syndrome de mort subite du nourrisson a révélé la même mutation de l'acétyltransférase de la choline. Par conséquent, les mutations de la choline acétyltransférase peuvent être une cause du syndrome de mort subite du nourrisson comme, théoriquement, d'autres troubles myasthéniques présynaptiques.

Etude	Reference	Synthèse
Chevessier, F., 2004	Chevessier, F., Faraut, B., Ravel-Chapuis, A., Richard, P., Gaudon, K., Bauché, S., . . . Hantaï, D. (2004). MUSK, a new target for mutations causing congenital myasthenic syndrome. <i>Hum Mol Genet</i> , 13(24), 3229-3240. doi:10.1093/hmg/ddh333	Cet article rapporte le premier cas de trouble de la transmission neuromusculaire chez l'homme dû à des mutations du gène codant pour le récepteur tyrosine kinase (MuSK) spécifique au muscle. L'analyse du gène a permis d'identifier deux mutations hétéroalléliques, une mutation de décalage du cadre (c.220insC) et une mutation de faux-sens (V790M). La biopsie musculaire a montré des anomalies structurelles pré et postsynaptiques spectaculaires de la jonction neuromusculaire et une forte diminution de l'expression de la sous-unité epsilon du récepteur de l'acétylcholine (AChR) et de la MuSK. La mutation par déplacement de cadre a conduit à l'absence d'expression de MuSK. La mutation de faux-sens n'a pas affecté l'activité de la kinase catalytique MuSK mais a diminué l'expression et la stabilité de MuSK, entraînant une diminution de l'agrégation de l'AChR agrinodépendant, une étape critique dans la formation de la jonction neuromusculaire. Ces résultats suggèrent fortement que la mutation de faux-sens, en présence d'une mutation nulle sur l'autre allèle, est responsable des changements synaptiques spectaculaires observés chez le patient.
Cossins, J., 2013	Cossins, J., Belaya, K., Hicks, D., Salih, M. A., Finlayson, S., Carboni, N., . . . Beeson, D. (2013). Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. <i>Brain</i> , 136(Pt 3), 944-956. doi:10.1093/brain/awt010	Dans cette étude, ils ont effectué une analyse de liaison, un séquençage de l'exome entier et du génome entier pour déterminer l'anomalie sous-jacente chez les patients présentant une faiblesse myasthénique héréditaire des ceintures. Ils ont identifié les gènes ALG14 et ALG2 comme de nouveaux gènes dans lesquels des mutations provoquent un syndrome myasthénique congénital. Par analogie avec la levure, on pense que l'ALG14 forme un complexe multiglycosyltransférase avec l'ALG13 et la DPAGT1 qui catalyse les deux premières étapes engagées de la glycosylation des protéines liées à l'asparagine. Cette étude montre que l'ALG14 est concentré au niveau des plaques terminales du moteur musculaire et que le silençage de l'ARN interférent de l'ALG14 entraîne une réduction de l'expression à la surface des cellules du récepteur d'acétylcholine du muscle exprimé dans les cellules 293 du rein embryonnaire humain. L'ALG2 est une alpha-1,3-mannosyltransférase qui catalyse également les premières étapes de la voie de glycosylation liée à l'asparagine. Des mutations ont été identifiées dans deux familles, la mutation ALG2p.Val68Gly réduisant fortement l'expression de l'ALG2 à la fois dans les muscles des patients et dans les cultures cellulaires.
Engel, A. G., 2016	Engel, A. G., Selcen, D., Shen, X. M., Milone, M., & Harper, C. M. (2016). Loss of MUNC13-1 function causes microcephaly, cortical hyperexcitability, and fatal myasthenia. <i>Neurol Genet</i> , 2(5), e105. doi:10.1212/nxg.000000000000105	La perte de fonction de Munc13-1 prédit que la syntaxine 1B est consignée dans un état fermé non fonctionnel ; cela inhibe la transmission cholinergique à la jonction neuromusculaire et la transmission glutamatergique dans le cerveau. L'inactivation de la syntaxine 1B explique probablement l'hyperexcitabilité corticale du patient car les mutations de la syntaxine 1B provoquent des crises fébriles avec ou sans épilepsie, l'haploinsuffisance du STX1B est associée à une épilepsie myoclonique astatique, et le knockdown antisens du stx1b chez les larves de poisson-zèbre provoque des décharges épileptiformes. Une publication très récente montre également que la syntaxine 1B a un rôle obligatoire distinct pour le maintien des neurones en développement et matures et illustre le développement cérébral altéré chez les souris à double knockout de la syntaxine 1A/1B ; par conséquent, on attribue la microcéphalie de notre patient à la mutation Munc13-1 homozygote tronquée qui place la syntaxine 1B dans un état non fonctionnel fermé en permanence, semblable à un knockout.

Etude	Reference	Synthèse
Estephan, E. P., 2018	Estephan, E. P., Sobreira, C., Dos Santos, A. C. J., Tomaselli, P. J., Marques, W., Jr., Ortega, R. P. M., . . . Zanoteli, E. (2018). A common CHRNE mutation in Brazilian patients with congenital myasthenic syndrome. <i>J Neurol</i> , 265(3), 708-713. doi:10.1007/s00415-018-8736-8	Les causes les plus courantes des syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont les mutations CHRNE, et certaines variantes alléliques pathogènes de ce gène sont particulièrement fréquentes dans certains groupes ethniques. Cette étude visait à vérifier la fréquence de cette mutation chez les personnes atteintes de SMC dans une cohorte plus large de patients atteints de SMC de différentes régions du Brésil et à caractériser les caractéristiques cliniques de ces patients. Parmi les patients homozygotes, les caractéristiques suivantes étaient fréquentes : apparition des symptômes avant l'âge de 2 ans (92,3 %), peu de restriction fonctionnelle (92,3 %), symptômes fluctuants (100 %), déficience du muscle oculaire (96,1 %), ptosis (100 %), faiblesse des membres (88,4 %), réponse à la pyridostigmine (100 %), implication du visage (77 %) et symptômes bulbaires (70,8 %). La probabilité de trouver au moins un allèle porteur de la mutation c.130dupG était de 38,1 %. En sélectionnant uniquement les patients présentant une altération des mouvements oculaires ainsi qu'une faiblesse des membres et une amélioration avec la pyridostigmine, la probabilité passe à 72,2 %. Cette présélection clinique des patients est probablement un outil utile pour les régions où les mutations CHRNE ont un effet fondateur.
Evangelista, T., 2015	Evangelista, T., Hanna, M., & Lochmüller, H. (2015). Congenital Myasthenic Syndromes with Predominant Limb Girdle Weakness. <i>J Neuromuscul Dis</i> , 2(Suppl 2), S21-s29. Doi :10.3233/jnd-150098	Les syndromes myasthéniques congénitaux constituent un groupe hétérogène de maladies déterminées génétiquement, par conséquent la détermination des corrélations génotype-phénotype est difficile. L'absence de ptosis et d'ophtalmoparésie chez les patients présentant une faiblesse des ceintures rend le diagnostic d'un défaut de transmission neuromusculaire particulièrement difficile (LG-CMS). Le diagnostic de LG-CMS est assuré par la démonstration d'un défaut de transmission neuromusculaire avec un EMG à fibre unique ou une stimulation nerveuse répétitive, en l'absence d'auto-anticorps. En fin de compte, un test génétique est nécessaire pour identifier la cause sous-jacente et assurer le conseil et l'optimisation du traitement. Les LG-CMS sont héritées de traits autosomiques récessifs, et sont souvent associées à des mutations de DOK7 et GFPT1, et moins fréquemment à des mutations de COLQ, ALG2, ALG14 et DPAGT. Le médicament le plus fréquemment utilisé pour le traitement de la SMC est la pyridostigmine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Cependant, la pyridostigmine n'est pas efficace ou est même nuisible dans le cas du LG-CMS lié à DOK7 et COLQ, tandis que les agonistes bêta-adrénergiques (éphédrine, salbutamol) présentent un certain avantage durable.
Feng, H., 2017	Feng, H., & Zhou, H. (2017). New compound heterozygous variants of the cholinergic receptor nicotinic delta subunit gene in a Chinese male with congenital myasthenic syndrome: A case report. <i>Medicine (Baltimore)</i> , 96(51), e8981. doi :10.1097/md.0000000000008981	Des défauts dans le gène de la sous-unité delta nicotinique du récepteur cholinergique (CHRND) peuvent provoquer une série de syndromes myasthéniques. Cette étude fait état de 2 nouvelles variantes hétérozygotes composées du gène CHRND chez un homme chinois atteint de SMC. Ce patient présentait une faiblesse musculaire progressive, des difficultés de mastication et une incapacité à lever la tête depuis l'âge de 8 ans. Il a été traité avec de la pyridostigmine, qui s'est révélée partiellement efficace. Deux semaines auparavant, il avait été hospitalisé pour dyspnée. À l'examen, il était incapable de battre des joues et présentait une faiblesse musculaire fatigable et une atrophie des muscles faciaux. Le séquençage de son exome a révélé 2 mutations non signalées auparavant dans le CHRND, c.59G>A (exon2) et c.423G>C (exon5).

Etude	Reference	Synthèse
Giarrana, M. L., 2015	Giarrana, M. L., Joset, P., Sticht, H., Robb, S., Steindl, K., Rauch, A., & Klein, A. (2015). A severe congenital myasthenic syndrome with "dropped head" caused by novel MUSK mutations. <i>Muscle Nerve</i> , 52(4), 668-673. doi :10.1002/mus.24687	Les auteurs décrivent le cas d'un garçon présentant un début prénatal et des symptômes respiratoires graves avec un besoin persistant de ventilation. Le patient présentait de graves symptômes bulbaires, une faiblesse axiale marquée entraînant une "chute de la tête" et une certaine faiblesse faciale et proximale. L'ophtalmoparésie s'est développée pendant la première année de vie. Le salbutamol a permis une amélioration, la 3,4-diaminopyridine a eu un effet modeste, mais la pyridostigmine a entraîné une détérioration. Deux nouvelles mutations MUSK ont été découvertes par séquençage de l'exome entier. Cette étude élargit le phénotype des syndromes myasthéniques congénitaux avec des mutations MUSK, décrivant une évolution clinique plus sévère avec apparition prénatale. Une faiblesse bulbaire et respiratoire prédominante avec une faiblesse faciale et axiale et une ophtalmoparésie sont des indices diagnostiques.
Gomez, C. M., 1996	Gomez, C. M., Maselli, R., Gammack, J., Lasalde, J., Tamamizu, S., Cornblath, D. R., . . . Kuncl, R. W. (1996). A beta-subunit mutation in the acetylcholine receptor channel gate causes severe slow-channel syndrome. <i>Ann Neurol</i> , 39(6), 712-723. doi:10.1002/ana.410390607	Des mutations ponctuelles dans les gènes codant les sous-unités du récepteur de l'acétylcholine (AChR) ont été reconnues chez certains patients atteints de syndromes myasthéniques congénitaux à canal lent (CMS). Les différences cliniques, électrophysiologiques et pathologiques entre ces patients peuvent être dues aux effets distincts des mutations individuelles. Cette étude rapporte une mutation spontanée de la sous-unité bêta qui interrompt l'anneau leucine de la porte du canal AChR, ce qui multiplie par huit le temps d'ouverture du canal et provoque un CMS grave caractérisé par une myopathie sévère de la plaque terminale et un remodelage important de la membrane postsynaptique. Les anomalies prononcées de l'architecture et de la fonction synaptique neuromusculaire, l'endommagement et la faiblesse des fibres musculaires, résultant d'une mutation ponctuelle unique, sont un exemple dramatique de mutation ayant un gain de fonction dominant et d'excitotoxicité héréditaire.
Habbout, K., 2016	Habbout, K., Poulin, H., Rivier, F., Giuliano, S., Sternberg, D., Fontaine, B., . . . Bendahhou, S. (2016). A recessive Nav1.4 mutation underlies congenital myasthenic syndrome with periodic paralysis. <i>Neurology</i> , 86(2), 161-169. doi:10.1212/wnl.0000000000002264	Le proband présentait une faiblesse musculaire fatigable caractéristique du syndrome myasthénique congénital avec des crises aiguës et réversibles de faiblesse musculaire des plus graves, comme on l'observe dans les paralysies périodiques. Nous avons identifié une nouvelle mutation homozygote SCN4A (p.R1454W) liée à ce phénotype héréditaire récessif. La substitution p.R1454W a induit une amélioration importante de l'inactivation rapide et lente, une récupération plus lente pour ces états inactivés, et une régulation en fonction de la fréquence des canaux Nav1.4 dans le système d'expression hétérologue. Une nouvelle mutation de Nav1 avec perte de fonction. 4 qui conduit à un phénotype récessif combinant des symptômes cliniques et des signes de syndrome myasthénique congénital et de paralysie périodique, probablement en diminuant la disponibilité des canaux pour l'action musculaire ; la genèse potentielle à la jonction neuromusculaire et la propagation le long du sarcolemme.

Etude	Reference	Synthèse
Helman, G., 2019	<p>Helman, G., Sharma, S., Crawford, J., Patra, B., Jain, P., Bent, S. J., . . . Simons, C. (2019). Leukoencephalopathy due to variants in GFPT1-associated congenital myasthenic syndrome. <i>Neurology</i>, 92(6), e587-e593. doi :10.1212/wnl.0000000000006886</p>	<p>La GFPT1 code une protéine largement exprimée qui contrôle le flux de glucose dans la voie de biosynthèse de l'hexosamine qui produit des précurseurs pour la glycosylation des protéines. Des variantes de la GFPT1 et des défauts dans d'autres enzymes de cette voie ont déjà été associés à une myasthénie congénitale. Tous les individus affectés présentaient une faiblesse musculaire et des difficultés à marcher. L'IRM a suggéré une leuco-encéphalopathie mitochondriale, avec un signal hyperintensif T2 de la substance blanche cérébrale profonde et une implication sélective de la lame moyenne du corps calleux. Grâce au séquençage du génome, des variantes homozygotes de missense GFPT1 ont été identifiées chez les individus affectés de chaque famille. Suite au diagnostic génétique, des études de conduction nerveuse ont été réalisées et ont démontré une réponse décrémente à la stimulation répétitive des nerfs, confirmant le diagnostic de myasthénie. Le traitement à la pyridostigmine a été commencé dans une famille avec une réponse favorable. Ces résultats identifient la leuco-encéphalopathie comme un phénotype non reconnu auparavant dans les maladies liées au GFPT1 et suggèrent qu'un trouble mitochondrial pourrait contribuer à ce trouble.</p>
Herrmann, D. N., 2014	<p>Herrmann, D. N., Horvath, R., Sowden, J. E., Gonzalez, M., Sanchez-Mejias, A., Guan, Z., . . . Zuchner, S. (2014). Synaptotagmin 2 mutations cause an autosomal-dominant form of Lambert-Eaton myasthenic syndrome and nonprogressive motor neuropathy. <i>Am J Hum Genet</i>, 95(3), 332-339. Doi : 10.1016/j.ajhg.2014.08.007</p>	<p>Nous avons identifié des mutations hétérozygotes de mauvais sens dans le domaine de liaison au calcium C2B du gène codant pour la Synaptotagmine 2 dans deux familles multigénérationnelles présentant des syndromes des motoneurons périphériques. Un résidu aspartate essentiel de liaison au calcium, Asp307Ala, a été perturbé par une mutation c.920A&gt;C dans une famille qui présentait un trouble de la jonction neuromusculaire présynaptique à dominance autosomique ressemblant au syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. Une variante c.923C&gt;T affectant un résidu adjacent (p. Pro308Leu) a produit un défaut de jonction neuromusculaire présynaptique et une neuropathie motrice héréditaire dominante dans une deuxième famille. La caractérisation de la mutation homologue au variant c.920A&gt;C humain chez la drosophile Synaptotagmine a révélé une perturbation dominante de l'exocytose des vésicules synaptiques à l'aide de ce modèle transgénique. Ces résultats indiquent que la synaptotagmine 2 régule la libération de neurotransmetteurs aux terminaisons des nerfs moteurs périphériques humains.</p>
Huzé, C., 2009	<p>Huzé, C., Bauché, S., Richard, P., Chevessier, F., Goillot, E., Gaudon, K., . . . Hantaï, D. (2009). Identification of an agrin mutation that causes congenital myasthenia and affects synapse function. <i>Am J Hum Genet</i>, 85(2), 155-167. Doi : 10.1016/j.ajhg.2009.06.015</p>	<p>L'auteur étudie un cas de syndrome myasthénique congénital dû à une mutation de l'AGRN, le gène codant pour l'agrine, une molécule de la matrice extracellulaire libérée par le nerf et essentielle à la formation de la jonction neuromusculaire. La biopsie musculaire a révélé une désorganisation majeure de la jonction neuromusculaire, notamment des modifications du cytosquelette nerveux terminal et une fragmentation des gouttières synaptiques. Après avoir mené plusieurs expériences, ils ont conclu que la mutation n'interfère pas avec la capacité de l'agrine à induire des structures postsynaptiques, mais qu'elle perturbe considérablement le maintien de la jonction neuromusculaire.</p>

Etude	Reference	Synthèse
Legay, C. 2018	Legay, C. (2018). Congenital myasthenic syndromes with acetylcholinesterase deficiency, the pathophysiological mechanisms. <i>Ann N Y Acad Sci</i> , 1413(1), 104-110. doi:10.1111/nyas.13595	Un facteur clé pour le fonctionnement normal de cette synapse est la régulation des niveaux d'acétylcholine (ACh) dans la fente synaptique. Cette régulation est assurée par l'acétylcholinestérase (AChE), qui dégrade l'ACh. Un certain nombre de mutations dans les gènes synaptiques exprimés dans les motoneurones ou les cellules musculaires ont été identifiées et sont à l'origine d'une classe de maladies neuromusculaires appelées syndromes myasthéniques congénitaux (CMS). Le rôle de la ColQ, un collagène qui ancre l'AChE dans la fente synaptique, est discuté dans ce contexte. Des études réalisées sur des biopsies de patients, des souris transgéniques et des cultures musculaires ont fourni une vue plus complète du connectome au NMJ qui devrait être utile pour comprendre les différences dans les symptômes observés dans des CMS spécifiques en raison de protéines mutées dans la fente synaptique.
Logan, C. V., 2015	Logan, C. V., Cossins, J., Rodríguez Cruz, P. M., Parry, D. A., Maxwell, S., Martínez-Martínez, P., . . . Beeson, D. (2015). Congenital Myasthenic Syndrome Type 19 Is Caused by Mutations in COL13A1, Encoding the Atypical Non-fibrillar Collagen Type XIII $\alpha$ 1 Chain. <i>Am J Hum Genet</i> , 97(6), 878-885. doi:10.1016/j.ajhg.2015.10.017	Pour identifier d'autres causes de CMS, l'auteur a effectué un séquençage de l'exome entier (WES) dans des familles sans mutation identifiée dans les gènes associés aux CMS connus. Dans deux familles affectées par un CMS non défini auparavant, ils ont identifié des mutations homozygotes de perte de fonction dans COL13A1, qui code la chaîne alpha d'un collagène atypique non fibrillaire avec un seul domaine transmembranaire. COL13A1 est localisé au niveau de l'extrémité motrice du muscle humain. En utilisant l'édition du génome CRISPR-Cas9, la modélisation de la mutation de COL13A1 c.1171delG (p.Leu392Sfs(*))71 par déplacement de cadre dans la lignée cellulaire C2C12 a réduit le regroupement des récepteurs d'acétylcholine (AChR) pendant la différenciation du myotube. Cela met en évidence le rôle crucial du collagène XIII dans la formation et le maintien du NMJ. Les résultats délimitent donc un trouble myasthénique qui est causé par des mutations de perte de fonction dans COL13A1, codant pour une protéine impliquée dans l'organisation du NMJ, et soulignent l'importance d'un traitement symptomatique approprié pour ces individus.
Luan, X., 2016	Luan, X., Tian, W., & Cao, L. (2016). Limb-girdle congenital myasthenic syndrome in a Chinese family with novel mutations in MUSK gene and literature review. <i>Clin Neurol Neurosurg</i> , 150, 41-45. doi:10.1016/j.clineuro.2016.08.021	Cette étude a identifié un patient atteint de la maladie de la ceinture des membres (LG-CMS) porteur de deux nouvelles mutations hétérozygotes de faux-sens dans le gène MUSK. Les gènes liés au CMS doivent être analysés chez les patients présentant une faiblesse des ceintures, une CK normale, une diminution de la CMAP au niveau du RNS et une légère modification de la biopsie musculaire ou de l'IRM. La mutation de p.I795S a été identifiée chez son père et p.P650T chez sa mère. Ces deux gènes n'ont pas été détectés chez les témoins sains et les outils de prédiction ont prédit qu'ils étaient nuisibles ou causaient des maladies.

Etude	Reference	Synthèse
Mallory, L. A 2009	Mallory, L. A., Shaw, J. G., Burgess, S. L., Estrella, E., Nurko, S., Burpee, T. M., . . . Kang, P. B. (2009). Congenital myasthenic syndrome with episodic apnea. <i>Pediatr Neurol</i> , 41(1), 42-45. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.02.017	Le syndrome myasthénique congénital avec apnée épisodique est une cause rare d'apnée récurrente chez le nourrisson. Il s'agit d'un cas de nourrisson ayant subi neuf épisodes sévères d'apnée au cours de ses 6 premiers mois et qui a subi une évaluation prolongée avant que le ptosis ne soit évident, ce qui a conduit à un diagnostic de déficience en choline acétyltransférase, une forme de syndrome myasthénique congénital. Le Midazolam a semblé résoudre l'apnée à cinq reprises. Le diagnostic a été étayé par un test d'édrophonium et une stimulation nerveuse répétitive. L'analyse des mutations a mis en évidence les mutations hétérozygotes composées p.T354M et p.A557T, cette dernière étant nouvelle. L'état respiratoire de la patiente s'est stabilisé sous pyridostigmine, et elle est ambulatoire à l'âge de 3 ans. La pyridostigmine est le traitement principal du déficit en choline acétyltransférase, mais l'efficacité du midazolam pendant les épisodes d'apnée de cette patiente est intéressante
Maselli, R. A 2017	Maselli, R. A., Arredondo, J., Vázquez, J., Chong, J. X., Bamshad, M. J., Nickerson, D. A., . . . McDonald, C. M. (2017). Presynaptic congenital myasthenic syndrome with a homozygous sequence variant in LAMA5 combines myopia, facial tics, and failure of neuromuscular transmission. <i>Am J Med Genet A</i> , 173(8), 2240-2245. doi:10.1002/ajmg.a.38291	Le patient présentait une faiblesse musculaire, une myopie et des tics du visage. L'imagerie par résonance magnétique du cerveau a montré une légère perte de volume et un allongement périventriculaire T2. La stimulation nerveuse répétitive a révélé une diminution de 50% des amplitudes du potentiel d'action musculaire composé et une facilitation de 250% immédiatement après l'exercice. Les études sur les plaques d'extrémité ont identifié une réduction profonde du contenu quantique potentiel de la plaque d'extrémité et des plaques d'extrémité avec un repliement post-synaptique normal qui étaient dénudés ou partiellement occupés par de petites terminaisons nerveuses. Les études d'expression ont révélé que p.Arg2659Trp provoquait une diminution de la liaison de la laminine alpha-5 à SV2A et une altération de l'adhésion cellulaire de la laminine-521 et du soutien de la projection cellulaire dans les cultures neuronales primaires
Maselli, R. A. 2009	Maselli, R. A., Ng, J. J., Anderson, J. A., Cagney, O., Arredondo, J., Williams, C., . . . Wollmann, R. L. (2009). Mutations in LAMB2 causing a severe form of synaptic congenital myasthenic syndrome. <i>J Med Genet</i> , 46(3), 203-208. doi:10.1136/jmg.2008.063693	Les auteurs décrivent une forme grave de syndrome myasthénique congénital (SMC) associé à une néphrose congénitale et à des malformations oculaires causées par deux mutations tronquées dans le gène codant pour la sous-unité bêta2 de la laminine (LAMB2). L'analyse des mutations chez le patient affecté, qui a des antécédents de réaction fâcheuse grave au traitement par inhibition de l'acétylcholinestérase, a révélé deux mutations hétéroalléliques tronquées. Une biopsie du muscle anconé a démontré une profonde distorsion de l'architecture et de la fonction de la jonction neuromusculaire. une réduction prononcée de la taille de la terminaison axonale avec un encastrement des terminaisons nerveuses par des cellules de Schwann, un élargissement important de la fente synaptique primaire et une invasion de l'espace synaptique par les processus des cellules de Schwann, et une simplification modérée des plis postsynaptiques et une expression intacte de l'acétylcholinestérase de la plaque terminale. Ce cas représente un nouveau type de CMS synaptique, illustre la grande variabilité des phénotypes associés aux mutations LAMB2 et souligne le rôle fondamental que joue la laminine bêta2 dans le développement de la jonction neuromusculaire humaine.

Etude	Reference	Synthèse
Milone, M., 2009	Milone, M., Shen, X. M., Selcen, D., Ohno, K., Brengman, J., Iannaccone, S. T., . . . Engel, A. G. (2009). Myasthenic syndrome due to defects in rapsyn: Clinical and molecular findings in 39 patients. <i>Neurology</i> , 73(3), 228-235. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ae7cbc	Les mutations pathogènes du rapsyn entraînent une déficience des récepteurs d'acétylcholine (AChR) des plaques terminales et sont une cause fréquente des syndromes myasthéniques congénitaux postsynaptiques. Des études cliniques, électrophysiologiques, pathologiques et moléculaires ont été réalisées sur 39 patients et ont montré que tous les patients sauf un se présentaient tôt dans la vie et que la plupart répondaient aux agonistes cholinergiques. Avec un diagnostic et un traitement précoce, le déficit en rapsyn a une évolution bénigne chez la plupart des patients. Il n'y a pas eu de corrélation phénotype-génotype cohérente, à l'exception d'une mutation de la boîte E associée à des déformations de la mâchoire.
Müller, J. S 2006	Müller, J. S., Baumeister, S. K., Schara, U., Cossins, J., Krause, S., von der Hagen, M., . . . Abicht, A. (2006). CHRND mutation causes a congenital myasthenic syndrome by impairing co-clustering of the acetylcholine receptor with rapsyn. <i>Brain</i> , 129(Pt 10), 2784-2793. doi:10.1093/brain/awl188	L'objectif de cette étude était d'analyser les mutations du gène de la sous-unité delta (CHRND) du récepteur de l'acétylcholine (AChR) chez un patient atteint du syndrome myasthénique congénital sporadique (CMS). Les mutations des gènes de la sous-unité AChR conduisent à une déficience de la plaque terminale AChR ou à une altération des propriétés cinétiques du récepteur. Les mutations des sous-unités alpha, bêta et delta de l'AChR sont moins fréquentes que les mutations de la sous-unité epsilon ; les mutations de ces sous-unités conduisant à un déficit en AChR sont souvent associées à un phénotype grave. Les mutations CHRND sont une cause rare de CMS mais doivent être envisagées chez les patients présentant une forme de maladie grave et précoce, ressemblant cliniquement à un phénotype rapsyn avec des apnées épisodiques récurrentes. Les résultats de cette étude suggèrent que la déficience du co-classement AChR-rapsyn pourrait également résulter de mutations dans la sous-unité delta. L'introduction de la même mutation dans la sous-unité epsilon n'a eu aucun effet sur le clustering AChR, ce qui indique un rôle particulier de la sous-unité delta dans les interactions AChR-rapsyn.
Müller, J. S., 2003	Müller, J. S., Mildner, G., Müller-Felber, W., Schara, U., Krampfl, K., Petersen, B., . . . Abicht, A. (2003). Rapsyn N88K is a frequent cause of congenital myasthenic syndromes in European patients. <i>Neurology</i> , 60(11), 1805-1810. doi:10.1212/01.wnl.0000072262.14931.80	La plupart des mutations identifiées à ce jour affectent le gène de la sous-unité epsilon du récepteur de l'acétylcholine (AChR), entraînant une déficience de l'AChR au niveau de la plaque terminale. En général, les patients (RAPSN N88K) étaient caractérisés par des symptômes myasthéniques légers à modérés avec une réponse favorable au traitement anticholinestérasique. Cependant, la gravité et l'apparition des symptômes peuvent varier dans une large mesure. Récemment, trois mutations différentes du gène RAPSN ont été identifiées chez quatre patients atteints d'un déficit en AChR. Les symptômes ont généralement commencé en période périnatale ou au cours des premières années de vie. Cependant, un patient n'a pas présenté de symptômes myasthéniques avant la troisième décennie. Les symptômes cliniques comprenaient généralement un ptosis bilatéral, une faiblesse des muscles faciaux, bulbaires et des membres, et une réponse favorable au traitement par l'anticholinestérase. Les exacerbations de type crise avec insuffisance respiratoire provoquée par le stress, la fièvre ou les infections dans la petite enfance étaient fréquentes. Toutes les familles RAPSN N88K sont originaires de pays d'Europe centrale ou occidentale. L'analyse du génotype indique qu'elles sont issues d'un ancêtre commun (fondateur)

Etude	Reference	Synthèse
Natera-de Benito, D., 2016	Natera-de Benito, D., Domínguez-Carral, J., Muelas, N., Nascimento, A., Ortez, C., Jaijo, T., . . . Vilchez, J. J. (2016). Phenotypic heterogeneity in two large Roma families with a congenital myasthenic syndrome due to CHRNE 1267delG mutation. A long-term follow-up. <i>Neuromuscul Disord</i> , 26(11), 789-795. doi:10.1016/j.nmd.2016.08.005	Les mutations du CHRNE en sont l'une des causes les plus fréquentes et la mutation de décalage de cadre ε1267delG est décrite comme étant présente sur au moins un allèle de 60% des patients présentant des mutations du CHRNE. Cette étude présente une description complète des caractéristiques cliniques hétérogènes de la CMS causée par la mutation homozygote 1267delG dans la sous-unité AChR ε chez neuf membres de deux grandes familles de gitans. Nos observations indiquent que la mutation 1267delG des Roms fondateurs conduit à un phénotype caractérisé en outre par une ophtalmoplégie, un ptosis bilatéral et une bonne réponse à la pyridostigmine et à la 3,4-DAP ; mais aussi par une faiblesse faciale, des symptômes bulbaires, une faiblesse des muscles du cou et une faiblesse des membres proximaux qui entraîne parfois la perte de l'ambulation.
Nicole, S., 2014	Nicole, S., Chaouch, A., Torbergsen, T., Bauché, S., de Bruyckere, E., Fontenille, M. J., . . . Lochmüller, H. (2014). Agrin mutations lead to a congenital myasthenic syndrome with distal muscle weakness and atrophy. <i>Brain</i> , 137(Pt 9), 2429-2443. doi:10.1093/brain/awu160	Les auteurs signalent cinq patients issus de trois familles sans lien de parenté avec une entité clinique combinant une myasthénie congénitale avec une faiblesse musculaire distale et une atrophie rappelant une myopathie distale. L'IRM et les études neurophysiologiques étaient compatibles avec une myopathie légère limitée aux muscles distaux des membres, mais la diminution en réponse à une stimulation nerveuse répétitive de 3 Hz pointait vers un défaut de transmission neuromusculaire. L'immunofluorescence et les analyses ultrastructurales des régions de la plaque terminale du muscle ont montré un remodelage synaptique avec des événements de dénervation-réinnervation. Le séquençage de l'exome entier chez deux parents et le séquençage de Sanger dans un cas isolé ont permis d'identifier cinq nouvelles mutations récessives dans le gène codant pour l'agrine. Ce protéoglycane synaptique ayant une fonction critique à la jonction neuromusculaire a été précédemment trouvé muté dans des formes plus typiques de syndrome myasthénique congénital. Ces découvertes élargissent le spectre des syndromes myasthéniques congénitaux dus aux mutations de l'agrine et montrent une corrélation inattendue entre le gène muté et le phénotype associé.
O'Connor, E., 2016	O'Connor, E., Töpf, A., Müller, J. S., Cox, D., Evangelista, T., Colomer, J., . . . Lochmüller, H. (2016). Identification of mutations in the MYO9A gene in patients with congenital myasthenic syndrome. <i>Brain</i> , 139(Pt 8), 2143-2153. doi:10.1093/brain/aww130	Une cohorte de patients ayant reçu un diagnostic clinique de syndrome myasthénique congénital, mais sans diagnostic génétique, a subi un séquençage de l'exome entier afin d'identifier la cause génétique. Des mutations bialléliques manquantes dans le gène MYO9A, codant pour une myosine non conventionnelle, ont été identifiées dans deux familles non apparentées. La déplétion de MYO9A dans les cellules NSC-34 a révélé un effet direct de MYO9A sur la ramification neuronale et le guidage des axones. Le knockdown à médiation morpholino des deux orthologues MYO9A chez le poisson-zèbre, myo9aa/ab, a démontré un besoin de MYO9A dans la formation de la jonction neuromusculaire pendant le développement. Nous concluons donc que le déficit en MYO9A peut affecter l'axone moteur présynaptique, se manifestant par un syndrome myasthénique congénital. Ces résultats mettent en évidence l'implication des myosines non conventionnelles dans la fonctionnalité de l'axone moteur.

Etude	Reference	Synthèse
O'Grady, G. L., 2016	O'Grady, G. L., Verschuuren, C., Yuen, M., Webster, R., Menezes, M., Fock, J. M., . . . Cooper, S. T. (2016). Variants in SLC18A3, vesicular acetylcholine transporter, cause congenital myasthenic syndrome. <i>Neurology</i> , 87(14), 1442-1448. doi:10.1212/wnl.0000000000003179	Décrire les caractéristiques cliniques et génétiques du syndrome myasthénique congénital présynaptique secondaire aux variantes bialléliques du SLC18A3. Les patients ont présenté les caractéristiques observées dans le syndrome myasthénique congénital présynaptique, notamment la ptosis, l'ophtalmoplégie, la faiblesse fatigable, les crises d'apnée et la détérioration des symptômes en eau froide pour 1 patient. Les deux patients ont montré une amélioration clinique modérée sous pyridostigmine. Le patient 1 présentait un phénotype plus large, comprenant des difficultés d'apprentissage et un trouble du ventricule gauche. Les études électrophysiologiques étaient typiques d'un défaut présynaptique. Les deux patients ont présenté un électrodécèlement profond à la suite d'une stimulation répétitive à basse fréquence, suivie d'une période prolongée d'épuisement post-activité. Chez le patient 1, cela n'a été démasqué qu'après une contraction isométrique, une caractéristique reconnue de la maladie présynaptique, ce qui souligne l'importance des procédures d'activation. Le VAcHT est responsable de l'absorption d'acétylcholine dans les vésicules présynaptiques. Les caractéristiques cliniques et électrographiques des patients décrits sont conformes aux modèles de souris de déficience en VAcHT précédemment rapportés. Ces résultats rendent très probable que les défauts de VAcHT dus à des variantes du SLC18A3 sont une cause du syndrome myasthénique congénital chez l'homme.
Ohkawara, B., 2014	Ohkawara, B., Cabrera-Serrano, M., Nakata, T., Milone, M., Asai, N., Ito, K., . . . Ohno, K. (2014). LRP4 third $\beta$ -propeller domain mutations cause novel congenital myasthenia by compromising agrin-mediated MuSK signaling in a position-specific manner. <i>Hum Mol Genet</i> , 23(7), 1856-1868. doi:10.1093/hmg/ddt578	Les mutations identifiées dans le LRP4 sont situées à la limite de son 3ème domaine bêta et diminuent l'affinité de liaison du LRP4 pour le MuSK et l'agrin. On a déjà signalé que des mutations dans le 3ème domaine de l'hélice bêta du LRP4 altéraient la signalisation Wnt et provoquaient des maladies osseuses, notamment le syndrome de syndactylie de Cenani-Lenz et la sclérostéose 2. En analysant les mutations naturelles et artificielles introduites dans le 3ème domaine de l'hélice bêta du LRP4, les auteurs montrent que le bord du domaine régule la signalisation MuSK tandis que sa cavité centrale régit la signalisation Wnt. L'étude conclut que le LRP4 est un nouveau gène de la maladie CMS et que le 3ème domaine de l'hélice bêta du LRP4 assure la médiation des deux voies de signalisation de manière spécifique à la position.
Ohno, K., 2002	Ohno, K., Engel, A. G., Shen, X. M., Sencen, D., Brengman, J., Harper, C. M., . . . Milone, M. (2002). Rapsyn mutations in humans cause endplate acetylcholine-receptor deficiency and myasthenic syndrome. <i>Am J Hum Genet</i> , 70(4), 875-885. doi:10.1086/339465	Les CMS postsynaptiques identifiés à ce jour proviennent d'une déficience ou d'une anomalie cinétique du récepteur d'acétylcholine (AChR). Tous les SGC présentant une anomalie cinétique du AChR, ainsi que de nombreux SGC présentant une déficience du AChR, ont été attribués à des mutations dans les gènes de la sous-unité AChR. Chez quatre patients présentant un déficit en EP AChR mais sans mutation dans les sous-unités AChR, nous avons identifié trois mutations récessives du rapsyn : un patient porte la L14P dans le TPR1 et la N88K dans le TPR3 ; deux sont homozygotes pour la N88K ; et un porte la N88K et la 553ins5, qui se déplace dans le TPR5. Les études de PE dans chaque cas montrent une diminution de la coloration pour la rapsyn et l'AChR, ainsi qu'une altération du développement morphologique postsynaptique. Les études d'expression dans les cellules HEK indiquent qu'aucune des mutations n'entrave l'auto-association du rapsyn mais que toutes les trois diminuent la coagulation de l'AChR avec le rapsyn

Etude	Reference	Synthèse
Owen, D., 2018	Owen, D., Töpf, A., Preethish-Kumar, V., Lorenzoni, P. J., Vroling, B., Scola, R. H., . . . Lochmüller, H. (2018). Recessive variants of MuSK are associated with late onset CMS and predominant limb girdle weakness. <i>Am J Med Genet A</i> , 176(7), 1594-1601. doi:10.1002/ajmg.a.38707	Le CMS a été associé à des variantes du gène MuSK et, à ce jour, 16 patients ont été signalés. Les patients atteints de SMC-MuSK présentent un schéma phénotypique différent de faiblesse des ceintures des membres. Deux nouvelles variantes de faux-sens nuisibles sont décrites : c.1742T > A ; p.I581N trouvé en homozygotie, et c.1634T > C ; p.L545P trouvé en hétérozygotie composée avec p.R166*. Les patients signalés présentaient une faiblesse prédominante des ceintures, les symptômes apparaissant à 12, 17, 18 et 30 ans, et la majorité d'entre eux ont montré une bonne réponse clinique au traitement par le salbutamol, mais pas aux inhibiteurs de l'estérase. Une méta-analyse incluant les variantes déjà signalées a révélé une probabilité accrue d'un phénotype respiratoire grave avec des allèles nuls. Les variantes manquantes affectant exclusivement le domaine kinase, mais pas le site catalytique, sont associées à une apparition tardive. Ces données affinent le phénotype associé au CMS lié à MuSK.
Régál, L., 2014	Régál, L., Shen, X. M., Selcen, D., Verhille, C., Meulemans, S., Creemers, J. W., & Engel, A. G. (2014). PREPL deficiency with or without cystinuria causes a novel myasthenic syndrome. <i>Neurology</i> , 82(14), 1254-1260. doi:10.1212/wnl.0000000000000295	Les principales caractéristiques cliniques du HCS sont la cystinurie de type A, la déficience en hormone de croissance, la faiblesse musculaire, le ptosis et les problèmes d'alimentation. Le proband présentant un déficit isolé en PREPL a des symptômes myasthéniques depuis la naissance et un test d'édrophonium positif, mais pas de cystinurie. Le proband porte une mutation non-sens héritée du père en PREPL et une délétion héritée de la mère impliquant à la fois le PREPL et le SLC3A1 ; par conséquent, le déficit en PREPL détermine le phénotype. Les études électrophysiologiques ont révélé une diminution du contenu quantique du potentiel endocrinien et une réduction de l'amplitude du potentiel endocrinien miniature sans déficience du récepteur d'acétylcholine endocrinien ni altération de la géométrie de l'endocrinien. La déficience isolée de PREPL est un nouveau trouble monogénique qui provoque un syndrome myasthénique congénital avec des caractéristiques pré- et postsynaptiques et une déficience en hormone de croissance. Les symptômes myasthéniques de la déficience en PREPL, avec ou sans cystinurie, peuvent répondre à la pyridostigmine en début de vie. Nous attribuons la myasthénie à l'interaction abrogée de la PREPL avec la protéine d'adaptation 1.
Richard, P., 2008	Richard, P., Gaudon, K., Haddad, H., Ammar, A. B., Genin, E., Bauché, S., . . . Hantaï, D. (2008). The CHRNE 1293insG founder mutation is a frequent cause of congenital myasthenia in North Africa. <i>Neurology</i> , 71(24), 1967-1972. doi : 10.1212/01.wnl.0000336921.51639.0b	Une seule mutation tronquée (epsilon1293insG) dans le gène de la sous-unité epsilon du récepteur de l'acétylcholine (CHRNE) a été le plus souvent identifiée dans les familles de CMS originaires d'Afrique du Nord et était peut-être une mutation fondatrice. L'expression de la CMS chez les membres affectés de ces familles était relativement homogène, sans implication fœtale ni danger pour la vie, avec une hypotonie et une implication oculobulbaire modérées, une évolution de la maladie légère et stable, et une bonne réponse aux inhibiteurs du cholinestérase. L'âge estimé de l'événement fondateur était d'au moins 700 ans. Ces résultats soutiennent fortement l'hypothèse que l'epsilon1293insG provient d'un ancien événement fondateur unique dans la population nord-africaine. L'identification des mutations fondatrices dans des populations isolées ou consanguines peut avoir des implications importantes dans le contexte du diagnostic moléculaire et du conseil génétique des patients et des familles par la détection de porteurs hétérozygotes.

Etude	Reference	Synthèse
Salih, M. A 2011	Salih, M. A., Oystreck, D. T., Al-Faky, Y. H., Kabiraj, M., Omer, M. I., Subahi, E. M., . . . Bosley, T. M. (2011). Congenital myasthenic syndrome due to homozygous CHRNE mutations: report of patients in Arabia. <i>J Neuroophthalmol</i> , 31(1), 42-47. Doi : 10.1097/WNO.0b013e3181f50bea	Nous décrivons les caractéristiques cliniques de 3 frères et sœurs d'une famille atteints d'un syndrome myasthénique congénital dû à des mutations homozygotes du gène codant pour la sous-unité epsilon du récepteur de l'acétylcholine (CHRNE). Les symptômes sont apparus au cours des premiers mois de vie avec ptosis, motilité oculaire restreinte, légère faiblesse proximale et difficultés à avaler. De multiples hospitalisations ont été nécessaires en raison d'infections pulmonaires récurrentes. Il n'y avait pas de conduction décrétable lors de la stimulation répétitive des nerfs, mais la gigue était accrue lors de l'électromyographie à fibre unique. Depuis la petite enfance, nos patients se portent bien sans symptômes pulmonaires ou bulbaires et avec une amélioration partielle grâce au traitement à la pyridostigmine. La réponse du ptosis au test diagnostique de la banquise a été frappante. Bien que ces frères et sœurs aient des antécédents cliniques et des résultats d'examen typiques des mutations CHRNE homozygotes, la présentation clinique des sous-types de myasthénie congénitale est variable, et un génotypage précis est essentiel pour choisir le traitement approprié.
Salpietro, V, 2017	Salpietro, V., Lin, W., Delle Vedove, A., Storbeck, M., Liu, Y., Efthymiou, S., . . . Houlden, H. (2017). Homozygous mutations in VAMP1 cause a presynaptic congenital myasthenic syndrome. <i>Ann Neurol</i> , 81(4), 597-603. doi:10.1002/ana.24905	Nous signalons 2 familles avec un syndrome myasthénique congénital récessif présynaptique non diagnostiqué (CMS). Le séquençage de l'exome entier ou du génome a permis d'identifier des variantes homozygotes de ségrégation dans le VAMP1 : c.51_64delAGGTGGGGTCCCC dans une famille koweïtienne et c.146G>C dans une famille israélienne. La VAMP1 est cruciale pour la fusion des vésicules à la jonction neuromusculaire présynaptique (NMJ). L'examen électrodiagnostique a montré des potentiels d'action musculaire composés très faibles et une atteinte présynaptique. Nous avons évalué l'effet de la mutation non-sens sur les niveaux d'ARNm et évalué la transmission de la NMJ chez les souris VAMP1(lew/lew), en observant les caractéristiques neurophysiologiques de la déficience présynaptique, similaires à celles des patients. Pris ensemble, nos résultats mettent en évidence les mutations homozygotes VAMP1 comme cause de CMS présynaptique.
Selcen, D., 2015	Selcen, D., Ohkawara, B., Shen, X. M., McEvoy, K., Ohno, K., & Engel, A. G. (2015). Impaired Synaptic Development, Maintenance, and Neuromuscular Transmission in LRP4-Related Myasthenia. <i>JAMA Neurol</i> , 72(8), 889-896. doi:10.1001/jamaneurol.2015.0853	Nous avons identifié une deuxième parenté de CMS hébergeant des mutations dans la LRP4, identifié les mécanismes qui entravent la transmission neuromusculaire et atténué la maladie par une thérapie appropriée. Une analyse quantitative des régions d'EP unique a été effectuée pour les 15 participants témoins et des études par microélectrodes de la transmission neuromusculaire et des sites de liaison $\alpha$ -bgt par EP ont été réalisées pour 13 participants témoins. La plupart des EP avaient des plis de jonction mal différenciés ou dégénérés, et certaines semblaient dénudées des terminaisons nerveuses. L'amplitude du potentiel EP (EPP), l'EPP miniature et le contenu quantique de l'EPP étaient tous nettement réduits. Le séquençage de l'exome a permis d'identifier une nouvelle mutation homozygote p.Glu1233Ala dans la protéine 4 liée au récepteur des lipoprotéines de basse densité (LRP4), un corécepteur de l'agrine qui active la tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK), nécessaire au développement et au maintien du potentiel de la PE. Les études d'expression indiquent que la mutation compromet la capacité de la LRP4 à se lier à la MuSK, à la phosphoryler et à l'activer. Le traitement au sulfate d'albutérol a amélioré les symptômes des patients. Un patient identifié précédemment, porteur de 2 mutations hétérozygotes dans le LRP4, présentait des EP intercostales structurellement anormales mais aucun défaut identifiable de transmission neuromusculaire au niveau de ces EP.

Etude	Reference	Synthèse
Selcen, D., 2014	Selcen, D., Shen, X. M., Brengman, J., Li, Y., Stans, A. A., Wieben, E., & Engel, A. G. (2014). DPAGT1 myasthenia and myopathy: genetic, phenotypic, and expression studies. <i>Neurology</i> , 82(20), 1822-1830. doi:10.1212/wnl.0000000000000435	Nous avons effectué le séquençage de l'exome et de Sanger, déterminé l'expression des glycoprotéines dans les muscles des patients, évalué la pathogénicité des protéines mutantes en examinant leur expression et leur activité enzymatique dans les cellules transfectées, évalué les changements structurels dans le muscle et la jonction neuromusculaire, et examiné les aspects électrophysiologiques de la transmission neuromusculaire in vitro. La myasthénie DPAGT1 affecte de multiples paramètres de la transmission neuromusculaire, provoque une disproportion de type fibre et une myopathie autophagique, et peut être associée à une déficience intellectuelle. Nous supposons que l'hypoglycosylation des protéines spécifiques des synapses provoque des défauts dans les synapses centrales et motrices.
Shapira, Y. A., 2002	Shapira, Y. A., Sadeh, M. E., Bergtraum, M. P., Tsujino, A., Ohno, K., Shen, X. M., . . . Engel, A. G. (2002). Three novel COLQ mutations and variation of phenotypic expressivity due to G240X. <i>Neurology</i> , 58(4), 603-609. doi:10.1212/wnl.58.4.603	L'espèce EP AChE est une enzyme asymétrique constituée d'une sous-unité de queue composée de trois brins collagéniques (ColQ), chacun attaché à un tétramère de sous-unités catalytiques. La sous-unité de la queue est essentielle pour l'insertion de l'AChE dans la lame basale synaptique. La déficience en AChE de la PE humaine est causée par des mutations dans le COLQ. Les auteurs rapportent trois nouvelles mutations de COLQ dans huit parentes. Après les mutations de la sous-unité AChR epsilon, les mutations du COLQ apparaissent comme la deuxième cause la plus fréquente de syndromes myasthéniques congénitaux. Un effet fondateur est probable pour le G240X dans les familles arabes palestiniennes. Le fait que les mutations prédisant l'absence totale d'AChE de la PE ont une expressivité phénotypique variable suggère que la modification des gènes ou des facteurs environnementaux peut partiellement compenser la déficience en AChE de la PE.
Shen, X. M., 2012	Shen, X. M., Brengman, J. M., Sine, S. M., & Engel, A. G. (2012). Myasthenic syndrome AChRα C-loop mutant disrupts initiation of channel gating. <i>J Clin Invest</i> , 122(7), 2613-2621. doi:10.1172/jci63415	Nous avons identifié deux mutations pathogènes dans le domaine extracellulaire de la sous-unité AChR α (AChRα) chez un patient présentant des symptômes myasthéniques depuis la naissance : une mutation V188M dans la boucle C et une mutation G74C hétéroallélique dans la région immunogène principale. La mutation G74C a réduit de façon marquée l'expression de l'AChR de surface dans les cellules en culture, tandis que le mutant V188M était exprimé de façon robuste mais avait gravement altéré la cinétique. L'analyse par patch-clamp sur un seul canal a indiqué que V188M a nettement réduit le taux d'ouverture apparent des canaux AChR et l'efficacité de la gating. Ces résultats indiquent que V188 de AChRα fait partie d'une tétrade interdépendante qui contribue au réarrangement de la boucle C pendant le couplage initial de la liaison des agonistes à la gating des canaux.
Shen, X. M., 2011	Shen, X. M., Crawford, T. O., Brengman, J., Acsadi, G., Iannaccone, S., Karaca, E., . . . Engel, A. G. (2011). Functional consequences and structural interpretation of mutations of human choline acetyltransferase. <i>Hum Mutat</i> , 32(11), 1259-1267. doi:10.1002/humu.21560	Ici, nous analysons les conséquences fonctionnelles de 12 mutations du CHAT non sens et d'une mutation non-sens chez 11 patients. L'acétyltransférase de la choline (ChAT ; EC 2.3.1.6) catalyse la synthèse de l'acétylcholine à partir de l'acétyl-CoA (AcCoA) et de la choline dans les neurones cholinergiques. Les mutations de la ChAT provoquent des syndromes myasthéniques congénitaux potentiellement mortels associés à une apnée épisodique (ChAT-CMS).

Etude	Reference	Synthèse
Shen, X. M., 2002	Shen, X. M., Ohno, K., Fukudome, T., Tsujino, A., Brengman, J. M., De Vivo, D. C., . . . Engel, A. G. (2002). Congenital myasthenic syndrome caused by low-expressor fast-channel AChR delta subunit mutation. <i>Neurology</i> , 59(12), 1881-1888. doi:10.1212/01.wnl.0000042422.87384.2f	Le CMS peut résulter de défauts des protéines présynaptiques, synaptiques associées à la lamelle basale ou postsynaptiques. La plupart des CMS sont postsynaptiques, et la plupart résident dans la sous-unité AChR epsilon ; seules deux mutations ont été signalées dans la sous-unité AChR delta à ce jour. deltaP250Q représente la troisième mutation observée dans la sous-unité AChR delta. Le phénotype grave causé par deltaP250Q est attribué à la déficience de l'AChR des plaques terminales, à la dégradation rapide de la réponse synaptique et à l'absence de facteurs compensatoires. Le fait que les avant-dernières prolines en TMD1 des sous-unités delta et epsilon exercent un effet régulateur réciproque sur la longueur des salves d'ouverture du canal révèle une asymétrie fonctionnelle inattendue entre les deux sous-unités.
Shen, X. M., 2014	Shen, X. M., Selcen, D., Brengman, J., & Engel, A. G. (2014). Mutant SNAP25B causes myasthenia, cortical hyperexcitability, ataxia, and intellectual disability. <i>Neurology</i> , 83(24), 2247-2255. doi:10.1212/wnl.0000000000001079	La transmission neuromusculaire au niveau des plaques terminales des patients a été compromise par la réduction de la libération quantique évoquée. Le séquençage de l'exome a permis d'identifier un variant de novo dominant, p.Ile67Asn, dans SNAP25B, une protéine SNARE essentielle pour l'exocytose des vésicules synaptiques des terminaisons nerveuses et des vésicules à noyau dense des cellules endocrines. L'exocytose déclenchée par le Ca(2+) est initiée lorsque la synaptobrevine fixée aux vésicules synaptiques (v-SNARE) s'assemble avec SNAP25B et la syntaxine ancrée dans la membrane présynaptique (t-SNAREs) en une bobine hélicoïdale $\alpha$ maintenue ensemble par des interactions hydrophobes. La pathogénicité de la mutation Ile67Asn a été confirmée par 2 mesures. Premièrement, la fusion des liposomes incorporant des v-SNAREs avec des liposomes contenant des t-SNAREs, déclenchée par le Ca(2+), a été entravée lorsque les t-SNAREs ont hébergé la fraction mutante SNAP25B. Deuxièmement, la dépolarisation des cellules de chromatine bovine transfectées avec le mutant SNAP25B ou avec le mutant plus le SNAP25B de type sauvage a réduit de manière significative l'exocytose provoquée par la dépolarisation par rapport aux cellules transfectées de type sauvage. La variante Ile67Asn de SNAP25B est pathogène car elle inhibe l'exocytose des vésicules synaptiques.
Tan, J. S., 2016	Tan, J. S., Ambang, T., Ahmad-Annuar, A., Rajahram, G. S., Wong, K. T., & Goh, K. J. (2016). Congenital myasthenic syndrome due to novel CHAT mutations in an ethnic kadazandusun family. <i>Muscle Nerve</i> , 53(5), 822-826. doi:10.1002/mus.25037	Les mutations du gène de la choline acétyltransférase (CHAT) provoquent un rare syndrome myasthénique congénital présynaptique dû à une altération de la resynthèse de l'acétylcholine. Les frères et sœurs étaient issus d'une famille de 7 enfants de parents non consanguins, dont 3 sont morts de crises apnéiques. Tous deux ont présenté un ptosis et une faiblesse des membres à l'effort pendant la petite enfance, mais un seul épisode d'apnée a été signalé chez le frère aîné. Le frère aîné a eu un test d'édrophonium positif, et les deux étaient négatifs pour les anticorps des récepteurs d'acétylcholine, mais la situation s'est améliorée avec le traitement à la pyridostigmine. Un test ultérieur de stimulation répétitive du nerf a montré une nette diminution de la réponse du digiti minimi abducteur seulement après une stimulation prolongée du nerf cubital. Deux nouvelles mutations du gène CHAT, p.Val306Leu et p.Ser704del, ont été détectées ; les parents étaient porteurs d'une mutation chacun.

Etude	Reference	Synthèse
Tsujino, A., 2003	Tsujino, A., Maertens, C., Ohno, K., Shen, X. M., Fukuda, T., Harper, C. M., . . . Engel, A. G. (2003). Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. Proc Natl Acad Sci U S A, 100(12), 7377-7382. doi:10.1073/pnas.1230273100	Dans un syndrome myasthénique associé à une faiblesse généralisée fatigable et à des attaques récurrentes de paralysie respiratoire et bulbaire depuis la naissance, la stimulation nerveuse à des taux physiologiques a rapidement décrétement le potentiel d'action du muscle composé. Nous avons séquencé le SCN4A codant pour le canal squelettique du muscle (Nav1.4) et détecté deux mutations hétéroalléliques impliquant des résidus conservés non présents dans 400 allèles normaux : S246L dans le lieu cytoplasmique S4/S5 dans le domaine I, et V1442E dans le lieu extracellulaire S3/S4 dans le domaine IV. Le canal V1442E-Na génétiquement modifié exprimé dans les cellules HEK montre une amélioration marquée de l'inactivation rapide proche du potentiel de repos, et une inactivation accrue dépendant de l'utilisation sur la stimulation haute fréquence ; S246L est probablement un polymorphisme bénin. La mutation V1442E dans le SCN4A définit un nouveau mécanisme de maladie et un nouveau phénotype avec des caractéristiques myasthéniques.
Wargon, I.,	Wargon, I., Richard, P., Kuntzer, T., Sternberg, D., Nafissi, S., Gaudon, K., . . . Stojkovic, T. (2012). Long-term follow-up of patients with congenital myasthenic syndrome caused by COLQ mutations. Neuromuscul Disord, 22(4), 318-324. doi : 10.1016/j.nmd.2011.09.002	Les mutations du gène de la sous-unité de la queue semblable au collagène (COLQ) de l'acétylcholinestérase (AChE) provoquent des formes récessives de SGC synaptiques avec une déficience en AChE de la plaque terminale. Cette étude présente des données sur 15 SGC mutants à COLQ portant 16 mutations différentes dans un suivi de 10 ans. Les auteurs rapportent des rechutes à court ou long terme caractérisées par une aggravation de la faiblesse musculaire parfois associée à des crises respiratoires. Toutes les rechutes se sont terminées spontanément ou avec 3-4 DAP ou éphédrine sans déficience résiduelle. Les facteurs déclenchants identifiés étaient les inhibiteurs de l'estérase, l'effort, la puberté ou la grossesse, ce qui souligne l'importance des facteurs hormonaux. Il n'y avait pas de corrélation génotype-phénotype. A la fin du suivi, 80% des patients étaient ambulatoires et 87% des patients n'avaient pas de problème respiratoire malgré des rechutes sévères.

## 2.4 Aspect Phénotype du syndrome 1

Etude	Reference	Synthèse
Burke, G., 2004	Burke, G., Cossins, J., Maxwell, S., Robb, S., Nicolle, M., Vincent, A., . . . Beeson, D. (2004). Distinct phenotypes of congenital acetylcholine receptor deficiency. Neuromuscul Disord, 14(6), 356-364. doi:10.1016/j.nmd.2004.03.005	Un article présente les différences entre les phénotypes associés à la déficience héréditaire du récepteur de l'acétylcholine résultant de mutations de la sous-unité epsilon du récepteur de l'acétylcholine ou de la protéine rapsyn de regroupement du récepteur de l'acétylcholine de la plaque terminale. Récepteur d'acétylcholine muté-epsilon associé à des symptômes bulbares, ptosis et ophtalmoplégie à la naissance, et faiblesse généralisée. La protéine rapsyn mutée a provoqué un phénotype d'apparition précoce (rapsyn-EO) ou tardive (rapsyn-LO). La rapsyn-EO était associée à l'arthrogrypose et à des exacerbations menaçant la vie durant la petite enfance. Rapsyn-LO s'est présenté avec une faiblesse des membres à l'adolescence ou à l'âge adulte ressemblant à une myasthénie grave séronégative.

## 2.5 Correlation Genotype-Phenotype 6

Etude	Reference	Synthèse
Arnold, W. D., 2015	Arnold, W. D., Feldman, D. H., Ramirez, S., He, L., Kassar, D., Quick, A., . . . Maselli, R. A. (2015). Defective fast inactivation recovery of Nav 1.4 in congenital myasthenic syndrome. <i>Ann Neurol</i> , 77(5), 840-850. doi:10.1002/ana.24389	L'article décrit le phénotype unique et les découvertes génétiques chez une femme de 57 ans présentant une forme rare de syndrome myasthénique congénital (SMC) associé à une fatigabilité musculaire de longue durée, et étudie la pathophysiologie sous-jacente. L'analyse du SCN4A, le gène codant pour le canal squelettique Nav 1.4 du muscle, a révélé une mutation homozygote prédisant une substitution arginine-histidine en position 1457 (Arg1457His), qui correspond au capteur de tension du canal, plus précisément D4/S4. Des études sur le patch clamp des cellules entières ont révélé que le mutant avait besoin d'une hyperpolarisation plus longue pour se remettre d'une inactivation rapide, ce qui a produit une atténuation du courant dépendant de l'utilisation, que l'on ne voit pas dans le type sauvage. Le canal du mutant présentait également un changement hyperpolarisant marqué dans sa dépendance en tension de l'inactivation ainsi qu'un ralentissement de la cinétique d'inactivation. Nous concluons que l'Arg1457H compromet l'excitabilité des fibres musculaires. Le mutant s'inactive rapidement avec une dépolarisation nettement moindre, et il ne se rétablit qu'après une hyperpolarisation prolongée. L'amélioration de sa dépendance à l'utilisation qui en résulte réduit la disponibilité des canaux, ce qui explique la fatigabilité musculaire du patient. L'Arg1457H offre un aperçu moléculaire d'une forme rare de CMS précipitée par des défauts d'inactivation des canaux sodiques. Étant donné l'implication de ce canal dans d'autres troubles musculaires tels que la paramyotonie congénitale et la paralysie périodique hyperkaliémique,
Beeson, D., 2005	Beeson, D., Hantaï, D., Lochmüller, H., & Engel, A. G. (2005). 126th International Workshop: congenital myasthenic syndromes, 24-26 September 2004, Naarden, the Netherlands. <i>Neuromuscul Disord</i> , 15(7), 498-512. doi:10.1016/j.nmd.2005.05.001	Un atelier international sur le décryptage des bases moléculaires de la CMS et des conclusions cliniques pour l'épidémiologie, le diagnostic et la thérapie. À ce jour, les gènes connus pour provoquer la CMS en cas de mutation sont le gène de la choline acétyltransférase présynaptique CHAT, le gène COLQ codant pour la protéine synaptique ColQ, les gènes codant pour les différentes sous-unités du récepteur postsynaptique de l'acétylcholine (CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE), les gènes des protéines postsynaptiques rapsyn (RAPSN), du récepteur tyrosine kinase spécifique au muscle (MUSK) et du canal sodique postsynaptique (SCN4A). Quatre nouveaux gènes CMS ont été identifiés, respectivement les gènes CHAT, RAPSN, SCN4A et MUSK. En conséquence, plusieurs nouveaux patients présentant des phénotypes variés de CMS ont été décrits dans le monde entier. En particulier, les mutations des gènes RAPSN et CHAT se sont montrées d'une grande pertinence clinique en raison de leur fréquence mondiale apparente et de leur phénotype clinique spécifique avec la survenue d'épisodes apnéiques soudains.

Etude	Reference	Synthèse
Ben Ammar, A., 2010	Ben Ammar, A., Petit, F., Alexandri, N., Gaudon, K., Bauché, S., Rouche, A., . . . Eymard, B. (2010). Phenotype genotype analysis in 15 patients presenting a congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. J Neurol, 257(5), 754-766. doi:10.1007/s00415-009-5405-y	Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont un groupe hétérogène de maladies causées par des défauts génétiques affectant la transmission neuromusculaire. Des mutations de DOK7 ont récemment été décrites dans des formes récessives de CMS. Nous rapportons des données cliniques, morphologiques et moléculaires sur 15 patients présentant des mutations dans DOK7. Onze mutations différentes (5 nouvelles) ont été identifiées et tous les patients sauf un se sont avérés porteurs au moins de la mutation commune c.1124_1127dupTGCC. Les patients porteurs de mutations DOK7 présentent un schéma particulier de ceintures, sans agrégats tubulaires mais avec une lipodose fréquente à la biopsie musculaire. Des modifications des compartiments pré et post-synaptiques de la jonction neuromusculaire ont également été observées lors des biopsies musculaires : les axones terminaux présentaient des ramifications défectueuses qui ont entraîné le contact d'un axone terminal unique en passant par des coupelles post-synaptiques. Les caractéristiques cliniques, les résultats des biopsies musculaires ou la réponse au traitement étaient déroutants chez plusieurs patients. La caractérisation de ce phénotype distinct est essentielle pour fournir des indices en vue d'un dépistage génétique ciblé et pour prédire la réponse thérapeutique aux traitements anticholinestérasiques ou à l'éphédrine, comme cela a été suggéré.
Engel, A. G., 2018	Engel, A. G. (2018). Genetic basis and phenotypic features of congenital myasthenic syndromes. Handb Clin Neurol, 148, 565-589. doi:10.1016/b978-0-444-64076-5.00037-5	Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont des troubles hétérogènes dans lesquels la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire est compromise par un ou plusieurs mécanismes spécifiques. Les sources de la maladie se trouvent dans la terminaison nerveuse, la lame synaptique basale, ou dans la région postsynaptique, ou à de multiples endroits à la jonction neuromusculaire ainsi que dans d'autres tissus. L'analyse ciblée des mutations par la méthode de Sanger ou le séquençage des exomes a été facilitée par les caractéristiques phénotypiques de certains CMS. Dans la moitié des probands actuellement identifiés, la maladie provient de mutations dans des gènes codant pour des sous-unités de la forme musculaire du récepteur de l'acétylcholine (CHRNA1, CHRNB, CHRNB1 et CHRNE). Dans 10 à 14 % des probands, la maladie est causée par des mutations dans RAPSN, DOK 7 ou COLQ, et dans 5 % par des mutations dans CHAT. D'autres gènes de maladie moins fréquemment identifiés sont LAMB2, AGRN, LRP4, MUSK, GFPT1, DPAGT1, ALG2 et ALG 14 ainsi que SCN4A, PREPL, PLEC1, DNM2 et MTM1. L'identification de la base génétique de chaque SGM est importante non seulement pour le conseil génétique et la prévention des maladies, mais aussi pour la thérapie, car les agents thérapeutiques qui bénéficient à un type de SGM peuvent être nocifs dans un autre.

Etude	Reference	Synthèse
McMacken, G., 2017	McMacken, G., Abicht, A., Evangelista, T., Spendiff, S., & Lochmüller, H. (2017). The Increasing Genetic and Phenotypical Diversity of Congenital Myasthenic Syndromes. <i>Neuropediatrics</i> , 48(4), 294-308. doi:10.1055/s-0037-1602832	Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont des troubles hétérogènes dans lesquels la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire est compromise par un ou plusieurs mécanismes spécifiques. Les protéines de la maladie résident dans la terminaison nerveuse, la lame synaptique basale, ou dans la région postsynaptique, ou à de multiples sites à la jonction neuromusculaire ainsi que dans d'autres tissus. Pas moins de 20 gènes de la maladie ont été reconnus à ce jour. Dans la moitié des probands actuellement identifiés, la maladie provient de mutations dans des gènes codant pour des sous-unités de la forme musculaire du récepteur d'acétylcholine (CHRNA1, CHRNB, CHRND1 et CHRNE). Dans 10 à 14 % des probands, la maladie est causée par des mutations dans RAPSN, DOK 7 ou COLQ, et dans 5 % par des mutations dans CHAT. D'autres gènes de maladie moins fréquemment identifiés sont LAMB2, AGRN, LRP4, MUSK, GFPT1, DPAGT1, ALG2 et ALG 14 ainsi que SCN4A, PREPL, PLEC1, DNM2 et MTM1.
Selcen, D., 2008	Selcen, D., Milone, M., Shen, X. M., Harper, C. M., Stans, A. A., Wieben, E. D., & Engel, A. G. (2008). Dok-7 myasthenia: phenotypic and molecular genetic studies in 16 patients. <i>Ann Neurol</i> , 64(1), 71-87. doi:10.1002/ana.21408	Analyse détaillée des aspects génétiques phénotypiques et moléculaires de la myasthénie Dok-7 chez 16 patients. Tout d'abord, les caractéristiques cliniques de la myasthénie Dok-7 sont très variables. Deuxièmement, certaines mutations sont complexes et identifiables uniquement dans l'ADN complémentaire cloné. Troisièmement, le Dok-7 est essentiel pour maintenir non seulement la taille mais aussi l'intégrité structurale de la PE. Quatrièmement, les profondes altérations structurales des EPs contribuent probablement de manière importante à la réduction de la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire.

## 2.6 Cadre Clinique 27

Etude	Reference	Synthèse
Arıcan, P., 2018	Arıcan, P., Gencpinar, P., Cavusoglu, D., & Olgac Dundar, N. (2018). Clinical and Genetic Features of Congenital Myasthenic Syndromes due to CHAT Mutations: Case Report and Literature Review. <i>Neuropediatrics</i> , 49(4), 283-288. doi:10.1055/s-0038-1654706	Un cas d'une patiente de 12 mois présentant une apnée épisodique récurrente porteuse d'une mutation du gène CHAT, p.I336T. Les épisodes d'apnée et d'insuffisance respiratoire sont la marque des mutations CHAT. Les manifestations cliniques sont généralement provoquées par des infections et de la fièvre. Les CMS dus à des mutations du CHAT sont rares, mais ils sont importants pour le diagnostic. Un diagnostic précoce et un traitement approprié peuvent améliorer la morbidité et la mortalité. Dans cet article, l'auteur décrit également les résultats génétiques et cliniques chez 44 patients atteints de CMS dus à des mutations du CHAT dans la littérature à jour.
Basiri, K., 2013	Basiri, K., Belaya, K., Liu, W. W., Maxwell, S., Sedghi, M., & Beeson, D. (2013). Clinical features in a large Iranian family with a limb-girdle congenital myasthenic syndrome due to a mutation in DPAGT1. <i>Neuromuscul Disord</i> , 23(6), 469-472. doi:10.1016/j.nmd.2013.03.003	Un rapport de quatre cas d'un grand pedigree iranien avec une faiblesse importante des ceintures et des symptômes craniobulbaires minimes qui portent une nouvelle mutation dans DPAGT1, c.652C>T, p.Arg218Trp. Les mutations de la DPAGT1 ont été associées à l'apparition d'un trouble multisystémique grave - trouble congénital de la glycosylation de type 1J. Cependant, il a été récemment établi que certaines mutations de ce gène peuvent provoquer des symptômes limités à une faiblesse musculaire résultant d'une transmission neuromusculaire défectueuse. Ce syndrome myasthénique peut imiter les troubles myopathiques et est probablement sous-diagnostiqué.

Etude	Reference	Synthèse
Bauché, S., 2017	Bauché, S., Vellieux, G., Sternberg, D., Fontenille, M. J., De Bruyckere, E., Davoine, C. S., . . . Nicole, S. (2017). Mutations in GFPT1-related congenital myasthenic syndromes are associated with synaptic morphological defects and underlie a tubular aggregate myopathy with synaptopathy. <i>J Neurol</i> , 264(8), 1791-1803. doi:10.1007/s00415-017-8569-x	le premier suivi clinique à long terme de 11 Français atteints du syndrome myasthénique congénital des ceintures (LG-CMS) avec agrégats tubulaires (AT) dû à la GFPT1 (glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 1) syndrome myasthénique congénital des ceintures (LG-CMS) avec agrégats tubulaires (AT) dû à la GFPT1 (glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 1) caractérisé principalement par l'affection des muscles squelettiques proximaux et la présence de tubules sarcoplasmiques très organisés et remodelés dans les biopsies musculaires des patients. Cterisé principalement par l'affection des muscles squelettiques proximaux et la présence de tubules sarcoplasmiques très organisés et remodelés dans les biopsies musculaires des patients.
Burke, G., 2004	Burke, G., Cossins, J., Maxwell, S., Robb, S., Nicolle, M., Vincent, A., . . . Beeson, D. (2004). Distinct phenotypes of congenital acetylcholine receptor deficiency. <i>Neuromuscul Disord</i> , 14(6), 356-364. doi:10.1016/j.nmd.2004.03.005	Un article présente les différences entre les phénotypes associés à la déficience héréditaire du récepteur de l'acétylcholine résultant de mutations de la sous-unité epsilon du récepteur de l'acétylcholine ou de la protéine rapsyn de regroupement du récepteur de l'acétylcholine de la plaque terminale. Récepteur d'acétylcholine muté-epsilon associé à des symptômes bulbares, ptosis et ophtalmoplégie à la naissance, et faiblesse généralisée. La protéine rapsyn mutée a provoqué un phénotype d'apparition précoce (rapsyn-EO) ou tardive (rapsyn-LO). La rapsyn-EO était associée à l'arthrogrypose et à des exacerbations menaçant la vie durant la petite enfance. Rapsyn-LO s'est présenté avec une faiblesse des membres à l'adolescence ou à l'âge adulte ressemblant à une myasthénie grave séronégative.
Dilena, R., 2014	Dilena, R., Abicht, A., Sergi, P., Comi, G. P., Di Fonzo, A., Chidini, G., . . . Lochmüller, H. (2014). Congenital myasthenic syndrome due to choline acetyltransferase mutations in infants: clinical suspicion and comprehensive electrophysiological assessment are important for early diagnosis. <i>J Child Neurol</i> , 29(3), 389-393. doi:10.1177/0883073812470000	Les auteurs décrivent un cas de nourrisson de sexe masculin présentant à la naissance une faiblesse oculomotrice et bulbofaciale, une hypotonie, un pied bot et une grave insuffisance respiratoire. L'électromyographie a montré des signes myogéniques, et la stimulation répétitive des nerfs à la base a donné des résultats négatifs. Les syndromes myasthéniques congénitaux sont des troubles héréditaires causés par divers défauts de transmission neuromusculaire. La présentation typique, comme une faiblesse musculaire fatigante avec une implication crânienne importante, peut être l'absence chez les nouveau-nés, et des mutations du gène de la choline acétyltransférase. Garder une forte suspicion clinique de cette maladie rare et entreprendre des évaluations électrophysiologiques complètes et précoces, y compris une stimulation nerveuse répétitive prolongée (10 Hz pendant 5 minutes) peut accélérer le diagnostic
Durmus, H., 2018	Durmus, H., Shen, X. M., Serdaroglu-Oflazer, P., Kara, B., Parman-Gulsen, Y., Ozdemir, C., . . . Engel, A. G. (2018). Congenital myasthenic syndromes in Turkey: Clinical clues and prognosis with long term follow-up. <i>Neuromuscul Disord</i> , 28(4), 315-322. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.013	Cet article présente les résultats cliniques, électrophysiologiques et génétiques de 69 patients de 51 familles turques sans lien de parenté et décrit quelques nouveaux phénotypes et caractéristiques cliniques du célèbre CMS. Le CMS le plus courant était le déficit en récepteur primaire d'acétylcholine (AChR) (31/51) et les mutations les plus courantes de l'AChR étaient c.1219 + 2T > G (12/51) et c.1327delG (6/51) dans le CHRNE. La distribution de la faiblesse musculaire a parfois été utile pour donner un indice sur le sous-type CMS. La présence de potentiels d'action musculaire composés répétitifs indiquait une déficience en AChE ou un CMS à canal lent. Les auteurs recommandent d'être prudent en utilisant la pyridostigmine, car elle peut aggraver certains types de SGM. L'éphédrine et le salbutamol se sont révélés très efficaces dans les cas de carences en AChE et DOK7 et ont été utiles comme adjuvants dans d'autres types de SGM.

Etude	Reference	Synthèse
Finlayson, S., 2013	Finlayson, S., Palace, J., Belaya, K., Walls, T. J., Norwood, F., Burke, G., Beeson, D. (2013). Clinical features of congenital myasthenic syndrome due to mutations in DPAGT1. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> , 84(10), 1119-1125. doi:10.1136/jnnp-2012-304716	Les auteurs présentent les caractéristiques cliniques détaillées de cinq patients atteints d'un CMS causé par des mutations DPAGT1. Les patients présentent une faiblesse importante des ceintures des membres et des symptômes craniobulbares minimes. Les agrégats tubulaires sur la biopsie musculaire sont caractéristiques mais peuvent ne pas être apparents sur les premières biopsies. Des caractéristiques myasthéniques typiques telles que la pyridostigmine et la réactivité à la 3, 4- diaminopyridine, et une diminution de la stimulation nerveuse répétitive sont présentes. Ces patients imitent les troubles myopathiques et sont susceptibles d'être sous-diagnostiqués. En particulier, une atteinte craniobulbaire minimale et des agrégats tubulaires sur la biopsie musculaire permettent de distinguer le CMS DPAGT1 de la majorité des autres formes de CMS. Les patients atteints du CMS DPAGT1 présentent des caractéristiques cliniques similaires à celles des patients atteints d'un CMS causé par des mutations du GFPT1, un autre sous-type de CMS récemment identifié.
Garg, N., 2016	Garg, N., Yiannikas, C., Hardy, T. A., Belaya, K., Cheung, J., Beeson, D., & Reddel, S. W. (2016). Late presentations of congenital myasthenic syndromes: How many do we miss? <i>Muscle Nerve</i> , 54(4), 721-727. doi:10.1002/mus.25085	Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont généralement présents peu après la naissance ou dans la petite enfance, et l'apparition de ces syndromes après l'enfance est rare. Les auteurs décrivent 7 patients atteints de SMC qui se sont présentés plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte, et dont beaucoup ont été initialement confondus avec le SNMG. Les syndromes myasthéniques généralisés séronégatifs à la fin de l'enfance ou à l'âge adulte ne doivent pas être considérés comme auto-immuns, car des présentations tardives de SMC peuvent se produire. Étant donné le schéma d'hérédité typiquement récessif, les antécédents familiaux sont généralement absents. La reconnaissance du CMS et la différenciation de la MG auto-immune séronégative sont impératives pour optimiser le traitement et prévenir une immunosuppression et une chirurgie inutiles.
Guergueltcheva, V., 2012	Guergueltcheva, V., Müller, J. S., Dusl, M., Senderek, J., Oldfors, A., Lindbergh, C., . . . Lochmüller, H. (2012). Congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates caused by GFPT1 mutations. <i>J Neurol</i> , 259(5), 838-850. doi:10.1007/s00415-011-6262-z	Les auteurs décrivent le tableau clinique de 24 patients atteints de CMS des ceintures (LG-CMS) porteurs de mutations du GFPT1. Chez la plupart des patients porteurs de mutations GFPT1, l'apparition de la maladie survient dans la première décennie de vie avec une faiblesse et une fatigue caractéristique des ceintures. Une caractéristique commune était une réponse bénéfique et soutenue au traitement par un inhibiteur de l'acétylcholinestérase. La plupart des patients ayant subi une biopsie musculaire ont présenté des agrégats tubulaires dans les myofibres. L'analyse de la morphologie de la plaque terminale chez l'un des patients a révélé des anomalies non spécifiques. Cette étude délimite le phénotype du CMS associé aux mutations du GFPT1 et élargit la compréhension des troubles de la jonction neuromusculaire. Comme les agrégats tubulaires dans le contexte d'un défaut de transmission neuromusculaire semblent être très révélateurs, les auteurs suggèrent d'appeler cette affection syndrome myasthénique congénital avec agrégats tubulaires (CMS-TA).
Günbey, C., 2019	Günbey, C., Sel, K., Temuçin Ç, M., Aykan, H. H., Konuşkan, B., Karagöz, T., & Anlar, B. (2019). Cardiac autonomic function evaluation in pediatric and adult patients with congenital myasthenic syndromes. <i>Neuromuscul Disord</i> , 29(4), 290-295. doi:10.1016/j.nmd.2019.02.004	Le trouble autonome cardiaque a été examiné dans le cadre de la myasthénie gravis, mais pas dans celui des syndromes myasthéniques congénitaux (SMC). Cet article cherche à évaluer les fonctions autonomiques cardiaques dans les SMC cliniquement définis. Ce premier rapport approfondi examinant la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) dans les SMC a montré des altérations chez les patients présentant des mutations de la ColQ et, dans une moins grande mesure, dans le groupe présentant les mutations AChRε. Les résultats de cette étude indiquent un risque accru d'arythmies cardiaques ; en conséquence, les auteurs suggèrent un suivi cardiologique dans le CMS, et la prise en compte de tout effet cardiovasculaire potentiel des agents thérapeutiques utilisés dans la prise en charge.

Etude	Reference	Synthèse
Luo, S., 2017	Luo, S., Cai, S., Maxwell, S., Yue, D., Zhu, W., Qiao, K., . . . Zhao, C. (2017). Novel mutations in the C-terminal region of GMPPB causing limb-girdle muscular dystrophy overlapping with congenital myasthenic syndrome. <i>Neuromuscul Disord</i> , 27(6), 557-564. doi:10.1016/j.nmd.2017.03.004	Des mutations du gène GMPPB peuvent être à l'origine de la dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) et du syndrome myasthénique congénital (CMS). Le spectre des mutations chez les patients chinois peut différer de celui des populations européennes, la mutation p.(Arg357His) étant la plus fréquemment trouvée. Ces mutations peuvent conduire à un pliage anormal des BPGF conduisant à des agrégats de protéines dans le cytoplasme plutôt qu'à une perte globale de l'expression des protéines. Les caractéristiques cliniques et pathologiques de 5 patients présentant des mutations GMPPB hétérozygotes composées ont été recueillies et examinées rétrospectivement. Les patients présentaient une faiblesse du membre proximal au cours de leur première ou deuxième décennie. Une faiblesse musculaire fluctuante, une myalgie et une hypertrophie du mollet étaient les principales plaintes. Des changements myogéniques à l'électromyographie et une atténuation marquée à la stimulation nerveuse répétitive de 3 Hz ont été observés chez tous les patients. Quatre d'entre eux ont signalé une réponse bénéfique à la pyridostigmine.
Maselli, R. A., 2003	Maselli, R. A., Chen, D., Mo, D., Bowe, C., Fenton, G., & Wollmann, R. L. (2003). Choline acetyltransferase mutations in myasthenic syndrome due to deficient acetylcholine resynthesis. <i>Muscle Nerve</i> , 27(2), 180-187. doi:10.1002/mus.10300	L'auteur présente cinq patients issus de trois familles indépendantes présentant des caractéristiques du syndrome myasthénique dû à une resynthèse anormale d'acétylcholine qui se caractérise par une apparition précoce, une hérédité récessive et des épisodes récurrents d'apnée potentiellement fatale. Chez quatre patients, on observe une aggravation paradoxale des symptômes avec des températures froides. Des mutations dans le gène codant pour la choline acétyltransférase (CHAT) ont été trouvées pour expliquer cette affection. Des études d'électrodiagnostic ont démontré une altération de la transmission neuromusculaire chez tous les patients. Des études in vitro avec des microélectrodes réalisées dans les biopsies du muscle anconé de deux patients ont montré une réduction modérée de la libération quantique. La microscopie électronique de la jonction neuromusculaire était normale chez les deux patients. Chaque patient présentait deux mutations CHAT hétérozygotes.
McMacken, G., 2018	McMacken, G., Whittaker, R. G., Evangelista, T., Abicht, A., Dusch, M., & Lochmüller, H. (2018). Congenital myasthenic syndrome with episodic apnoea: clinical, neurophysiological and genetic features in the long-term follow-up of 19 patients. <i>J Neurol</i> , 265(1), 194-203. doi:10.1007/s00415-017-8689-3	Les auteurs ont examiné les informations cliniques de 19 patients atteints de CMS-EA, y compris des patients présentant des mutations dans le CHAT, SLC5A7 et RAPSN, et des patients sans diagnostic génétique. La plupart des patients ont manifesté une apnée intermittente au cours des 4 premiers mois de leur vie. Une certaine amélioration clinique grâce aux médicaments a été observée chez la plupart des patients, mais la majorité des cas ont également montré une tendance à la rémission complète des événements apnéiques avec l'âge. Des signes d'altération de la transmission neuromusculaire ont été détectés lors d'études de neurophysiologie. Une proportion relativement importante de CMS-EA reste génétiquement non diagnostiquée, ce qui suggère l'existence de nouveaux gènes CMS causatifs qui restent non caractérisés.
Mihaylova, V., 2008	Mihaylova, V., Müller, J. S., Vilchez, J. J., Salih, M. A., Kabiraj, M. M., D'Amico, A., . . . Lochmüller, H. (2008). Clinical and molecular genetic findings in COLQ-mutant congenital myasthenic syndromes. <i>Brain</i> , 131(Pt 3), 747-759. doi:10.1093/brain/awm325	Cet article présente les résultats cliniques et génétiques moléculaires de 22 patients atteints de CMS mutant à COLQ. En général, les patients atteints d'un déficit en estérase souffrent d'une faiblesse sévère et progressive qui se manifeste à la naissance ou au début de la petite enfance. De plus, les patients présentant une apparition tardive et une évolution légère de la maladie sont décrits. Le traitement par inhibiteur d'AChE, bénéfique pour d'autres formes de CMS, est sans effet dans les cas de carence en estérase. Plusieurs patients dont la maladie a débuté à la naissance ou au début de la petite enfance ont présenté une évolution inattendue et légère de la maladie sans progression significative de la faiblesse. De plus, de nombreux patients présentaient des caractéristiques cliniques rappelant le CMS des ceintures avec des mutations du gène DOK7 récemment découvert, notamment une épargne des mouvements oculaires et une faiblesse musculaire principalement proximale. Il n'y avait pas de bénéfice objectif à long terme du traitement par inhibiteurs d'estérase chez les patients atteints de COLQ. Le traitement à l'éphédrine a été efficace dans les cinq cas où il a été administré. La variabilité des phénotypes causée par les mutations de la COLQ,

Etude	Reference	Synthèse
Mihaylova, V., 2009	Mihaylova, V., Salih, M. A., Mukhtar, M. M., Abuzeid, H. A., El-Sadig, S. M., von der Hagen, M., . . . Guerguelcheva, V. (2009). Refinement of the clinical phenotype in musk-related congenital myasthenic syndromes. <i>Neurology</i> , 73(22), 1926-1928. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c3fce9	Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont un groupe hétérogène de maladies héréditaires causées par des défauts génétiques qui affectent la transmission à la jonction neuromusculaire. À ce jour, on sait que 10 gènes sont à l'origine des CMS s'ils ont subi une mutation. 2 Des mutations du gène de la kinase spécifique du muscle (MUSK) ont été publiées dans une seule famille dans le monde entier. Deux frères et sœurs de cette famille ont été signalés comme porteurs de mutations MUSK hétéroalléliques.
Müller, J. S., 2007	Müller, J. S., Herczegfalvi, A., Vilchez, J. J., Colomer, J., Bachinski, L. L., Mihaylova, V., . . . Lochmüller, H. (2007). Phenotypical spectrum of DOK7 mutations in congenital myasthenic syndromes. <i>Brain</i> , 130(Pt 6), 1497-1506. doi:10.1093/brain/awm068	Cet article présente les données cliniques et génétiques moléculaires de 14 patients présentant 13 mutations différentes du gène DOK7. Le tableau clinique du CMS avec les mutations DOK7 est très variable. L'âge d'apparition peut varier entre la naissance et la troisième décennie. Cependant, la plupart des patients présentent un profil de faiblesse caractéristique de la ceinture des membres, avec une démarche dandinée et une ptosis, mais sans ophtalmoparésie. Les problèmes respiratoires sont fréquents. Les patients n'ont pas bénéficié d'un traitement à long terme avec des inhibiteurs de l'estérase ; certains patients ont même vu leur état s'aggraver. Les mutations DOK7 sont apparues comme l'un des principaux défauts génétiques du CMS. Le tableau clinique diffère considérablement du CMS en raison de mutations dans d'autres gènes, comme les gènes de la sous-unité du récepteur de l'acétylcholine (AChR). Aucun des patients présentant des mutations DOK7 n'a présenté d'agrégats tubulaires lors de la biopsie musculaire, ce qui implique que la "myasthénie des ceintures (LGM) avec agrégats tubulaires" décrite précédemment dans la littérature peut être une entité pathogène distincte de la SMC causée par les mutations DOK7.
Nicole, S., 2014	Nicole, S., Chaouch, A., Torbergsen, T., Bauché, S., de Bruyckere, E., Fontenille, M. J., . . . Lochmüller, H. (2014). Agrin mutations lead to a congenital myasthenic syndrome with distal muscle weakness and atrophy. <i>Brain</i> , 137(Pt 9), 2429-2443. doi:10.1093/brain/awu160	Les auteurs signalent cinq patients issus de trois familles sans lien de parenté avec une entité clinique combinant une myasthénie congénitale avec une faiblesse musculaire distale et une atrophie rappelant une myopathie distale. L'IRM et les études neurophysiologiques étaient compatibles avec une myopathie légère limitée aux muscles distaux des membres, mais la diminution en réponse à une stimulation nerveuse répétitive de 3 Hz pointait vers un défaut de transmission neuromusculaire. L'immunofluorescence et les analyses ultrastructurales des régions de la plaque terminale du muscle ont montré un remodelage synaptique avec des événements de dénervation-réinnervation. Le séquençage de l'exome entier chez deux parents et le séquençage de Sanger dans un cas isolé ont permis d'identifier cinq nouvelles mutations récessives dans le gène codant pour l'agrine. Ce protéoglycane synaptique ayant une fonction critique à la jonction neuromusculaire a été précédemment trouvé muté dans des formes plus typiques de syndrome myasthénique congénital. Ces découvertes élargissent le spectre des syndromes myasthéniques congénitaux dus aux mutations de l'agrine et montrent une corrélation inattendue entre le gène muté et le phénotype associé.
O'Connor, E., 2018	O'Connor, E., Töpf, A., Zahedi, R. P., Spendiff, S., Cox, D., Roos, A., & Lochmüller, H. (2018). Clinical and research strategies for limb-girdle congenital myasthenic syndromes. <i>Ann N Y Acad Sci</i> , 1412(1), 102-112. doi:10.1111/nyas.13520	Cette revue met en évidence les caractéristiques cliniques et pathologiques du LG-CMS en relation avec les anomalies et les voies génétiques sous-jacentes. Des modèles animaux et cellulaires sur mesure sont essentiels pour élucider la fonction et les pathomécanismes exacts de la synapse neuromusculaire qui constitue la base de la SMC-LG. L'intégration des données génomiques et protéomiques dérivées de ces modèles et des patients révèle des connaissances nouvelles et souvent inattendues qui sont pertinentes au-delà du trouble génétique rare de la LG-CMS et peuvent s'étendre au fonctionnement des synapses des mammifères dans la santé et la maladie de manière plus générale.
Palace, J., 2012	Palace, J., Lashley, D., Bailey, S., Jayawant, S., Carr, A., McConville, J., . . . Beeson, D. (2012). Clinical features in a series of fast channel congenital myasthenia syndrome. <i>Neuromuscul Disord</i> , 22(2), 112-117. doi:10.1016/j.nmd.2011.08.002	Les syndromes myasthéniques congénitaux à canal rapide sont rares, mais ils entraînent souvent une faiblesse grave. Les auteurs rapportent un cas de 12 patients atteints d'un syndrome du canal rapide pour mettre en évidence les caractéristiques cliniques et les difficultés de prise en charge. Les patients ont répondu au traitement avec des médicaments anticholinestérase et de la 3,4-diaminopyridine. Le syndrome du canal rapide a contrasté avec le déficit en AChR dans la survenue de crises respiratoires graves chez la petite enfance et l'enfance.

Etude	Reference	Synthèse
Palace, J., 2007	Palace, J., Lashley, D., Newsom-Davis, J., Cossins, J., Maxwell, S., Kennett, R., . . . Beeson, D. (2007). Clinical features of the DOK7 neuromuscular junction synaptopathy. <i>Brain</i> , 130(Pt 6), 1507-1515. doi:10.1093/brain/awm072	un rapport sur les mutations DOK7 chez 27 patients issus de 24 familles. La mutation 1124_1127dupTGCC était courante. L'apparition clinique était généralement caractérisée par une difficulté à marcher se développant après des acquisitions motrices normales. Les muscles proximaux sont généralement plus touchés que les muscles distaux, ce qui entraîne une faiblesse des ceintures. Bien que le ptosis soit souvent présente dès le plus jeune âge, les mouvements oculaires sont rarement impliqués. Les patients n'ont pas montré de bénéfice à long terme des médicaments anticholinestérasiques et ont parfois vu leur état empirer, et lorsqu'ils ont essayé, ils ont répondu à l'éphédrine. Le phénotype peut être distingué de la myasthénie des ceintures associée aux agrégats tubulaires, où les mutations DOK7 n'ont pas été détectées et où les patients répondent aux traitements anticholinestérasiques.
Rodríguez Cruz, P. M., 2016	Rodríguez Cruz, P. M., Belaya, K., Basiri, K., Sedghi, M., Farrugia, M. E., Holton, J. L., . . . Beeson, D. (2016). Clinical features of the myasthenic syndrome arising from mutations in GMPPB. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> , 87(8), 802-809. doi:10.1136/jnnp-2016-313163	Examen des notes de cas de patients présentant des mutations dans les BPFMP afin d'identifier les caractéristiques cliniques, neurophysiologiques, pathologiques et de laboratoire associé. Tous les patients présentaient une faiblesse importante des ceintures, avec des manifestations craniobulbares minimales ou absentes. La présentation a été retardée au-delà de la petite enfance avec une faiblesse des muscles proximaux et la plupart des patients se souviennent de mauvaises performances sportives pendant l'enfance. La neurophysiologie a montré une transmission neuromusculaire anormale uniquement dans les muscles affectés et des changements myopathiques. La biopsie musculaire a montré des caractéristiques dystrophiques et a réduit la glycosylation du $\alpha$ -dystroglycan. De plus, des changements myopathiques étaient présents sur l'IRM des muscles. La CK était significativement augmentée dans le sérum par rapport aux autres sous-types de CMS. Les patients ont réagi à la pyridostigmine seule ou combinée à la 3,4-diaminopyridine et/ou au salbutamol. Les patients atteints de GMPPB-CMS présentent des caractéristiques phénotypiques alignées avec les sous-types du CMS qui portent des mutations dans les premiers stades de la voie de glycosylation. Les caractéristiques supplémentaires partagées avec les dystroglycanopathies comprennent des caractéristiques myopathiques, des niveaux élevés de CK et un retard cognitif léger variable. Ce syndrome souligne que la CMS peut se produire en l'absence de manifestations myasthéniques classiques telles que la ptosis et l'ophtalmoplégie ou la faiblesse faciale, et établit un lien entre les troubles myasthéniques et les dystroglycanopathies.
Rodríguez Cruz, P. M., 2019	Rodríguez Cruz, P. M., Cossins, J., Estephan, E. P., Munell, F., Selby, K., Hirano, M., . . . Beeson, D. (2019). The clinical spectrum of the congenital myasthenic syndrome resulting from COL13A1 mutations. <i>Brain</i> , 142(6), 1547-1560. doi:10.1093/brain/awz107	Cet article présente le spectre phénotypique de 16 patients issus de 11 parentèles présentant des mutations homozygotes ou hétéroalléliques dans le COL13A1. La présentation clinique a été principalement à la naissance avec une hypotonie et des difficultés de respiration et d'alimentation nécessitant souvent une ventilation et une alimentation artificielle. Les crises respiratoires liées à des apnées récurrentes étaient fréquentes au début de la vie mais se résolvaient avec le temps. Le schéma prédominant de faiblesse musculaire comprenait un ptosis bilatéral (non fatigante à l'âge adulte), un faciès myopathique et une faiblesse axiale marquée, tandis que les muscles des membres étaient moins impliqués. Les autres caractéristiques comprenaient un dysmorphisme facial, des anomalies squelettiques et de légères difficultés d'apprentissage. Tous les patients testés ont obtenu des résultats compatibles avec une transmission neuromusculaire anormale. Les biopsies musculaires étaient dans les limites normales ou ont montré des changements non spécifiques. L'IRM musculaire et les taux sériques de créatine kinase étaient normaux. Le traitement à la 3,4-diaminopyridine et au salbutamol a entraîné une amélioration des fonctions motrices et respiratoires. Dans les cas non traités, la gravité de la maladie et la force musculaire se sont progressivement améliorées au fil du temps et plusieurs adultes ont retrouvé une force musculaire normale dans les membres.

Etude	Reference	Synthèse
Schmidt, C., 2003	Schmidt, C., Abicht, A., Krampfl, K., Voss, W., Stucka, R., Mildner, G., . . . Lochmüller, H. (2003). Congenital myasthenic syndrome due to a novel missense mutation in the gene encoding choline acetyltransferase. <i>Neuromuscul Disord</i> , 13(3), 245-251. doi:10.1016/s0960-8966(02)00273-0	Cette étude a porté sur trois patients issus de deux familles turques indépendantes. Cliniquement, tous les patients présentaient des symptômes myasthéniques modérés, notamment une ptosis et une faiblesse musculaire avec une fatigabilité accrue. Des épisodes multiples d'apnée soudaine ont été signalés pour tous les patients. Génétiquement, ils ont identifié une nouvelle mutation de faux-sens (I336T) dans le gène CHAT de manière homozygote chez les trois patients. L'analyse de l'haplotype a révélé que l'allèle mutant se co-ségrège avec le phénotype clinique dans les deux familles (score LOD combiné maximum de 2,46 pour D10S1793). Il est confirmé que les mutations CHAT sont responsables d'une forme cliniquement distincte de syndrome myasthénique congénital, caractérisée par une apnée épisodique.
Selcen, D., 2013	Selcen, D., Shen, X. M., Milone, M., Brengman, J., Ohno, K., Deymeer, F., . . . Engel, A. G. (2013). GFPT1-myasthenia: clinical, structural, and electrophysiologic heterogeneity. <i>Neurology</i> , 81(4), 370-378. doi:10.1212/WNL.0b013e31829c5e9c	L'auteur a identifié 16 mutations récessives du GFPT1 chez 11 patients. Dix patients présentaient une faiblesse des ceintures à progression lente en réponse aux agonistes cholinergiques, qui se manifestait entre la petite enfance et l'âge de 19 ans. Des études histochimiques menées chez 9 des 11 patients ont montré des agrégats tubulaires chez 6 d'entre eux et des vacuoles à bordure chez 3 autres. Des études par microélectrodes sur les plaques terminales des muscles intercostaux chez 5 patients ont indiqué une réponse synaptique réduite à l'acétylcholine chez 3 et une libération quantique fortement réduite chez 6 patients. Le contenu des récepteurs d'acétylcholine des plaques terminales a été modérément réduit chez un seul patient. Les contacts synaptiques étaient petits et simples ou en forme de raisin, et la microscopie électronique quantitative a révélé des régions hypoplasiques dans les plaques terminales. De nombreuses fibres musculaires du patient 6 contenaient une myriade de profils vésiculaires dilatés et dégénérés, des vacuoles autophagiques et des noyaux apoptotiques bizarres. L'expression des glycoprotéines dans le muscle était absente chez le patient 6 et réduite chez 5 autres. La myasthénie GFPT1 est plus hétérogène que ce qui a été signalé précédemment. Les différents paramètres de la transmission neuromusculaire sont affectés de manière variable. Lorsque la perturbation de l'isoforme spécifique du muscle détermine le phénotype, cela a des conséquences cliniques, pathologiques et biochimiques dévastatrices.
Wadwekar, V., 2019	Wadwekar, V., Pillai, R. R., Sesh, S., Nair, S. S., & Nair, M. (2019). Pregnancy-associated respiratory failure in muscle specific kinase congenital myasthenic syndrome. <i>Muscle Nerve</i> , 59(4), E24-e26. doi:10.1002/mus.26410	Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont un groupe de maladies rares et héréditaires de transmission neuromusculaire. Les CMS liés à des mutations du gène codant pour la tyrosine kinase spécifique aux muscles (MuSK) sont extrêmement rares, avec moins de vingt cas signalés dans le monde. La MuSK-CMS peut provoquer une faiblesse généralisée et fatigable et a un âge variable de présentation. Les questions liées à la grossesse dans le MuSK-CMS n'ont pas été explorées. Ici, nous signaler un patient atteint d'un CMS causé par une mutation MuSK qui a développé une insuffisance respiratoire pendant le premier trimestre de la grossesse.
Yeung, W. L., 2009	Yeung, W. L., Lam, C. W., Fung, L. W., Hon, K. L., & Ng, P. C. (2009). Severe congenital myasthenia gravis of the presynaptic type with choline acetyltransferase mutation in a Chinese infant with respiratory failure. <i>Neonatology</i> , 95(2), 183-186. doi :10.1159/000155612	Les auteurs rapportent un cas grave de myasthénie gravis congénitale chez un nouveau-né chinois qui présentait un ptosis complet, une hypotonie sévère, une dysphagie et une insuffisance respiratoire avec une apnée récurrente qui nécessitait une assistance respiratoire mécanique depuis la naissance. Il a ensuite été confirmé que le nourrisson présentait des mutations hétérozygotes dans les gènes de la choline acétyltransférase, p.T553N et p.S704P. L'enfant est resté sous ventilation en pression positive à l'âge de 3 ans, malgré un traitement à forte dose d'anticholinestérase. Ce cas souligne la difficulté de poser un diagnostic précoce basé sur la présentation clinique et les tests électrophysiologiques de routine, surtout lorsque les néonatalogistes ne sont pas familiarisés avec cette affection. De plus, comme il y a différentes anomalies génétiques causant différents types de myasthénie gravis congénitale, le traitement à l'anticholinestérase peut être bénéfique pour certains mais préjudiciable pour d'autres. Par conséquent, le diagnostic moléculaire exact est un guide important pour la thérapie. Un indice de suspicion élevé associé à des tests d'électrodiagnostic approfondis chez les patients cliniquement suspects garantira la sélection d'une étude moléculaire génétique appropriée pour confirmer le diagnostic.

Etude	Reference	Synthèse
Yoshinaga, H., 2015	Yoshinaga, H., Sakoda, S., Shibata, T., Akiyama, T., Oka, M., Yuan, J. H., . . . Kobayashi, K. (2015). Phenotypic variability in childhood of skeletal muscle sodium channelopathies. <i>Pediatr Neurol</i> , 52(5), 504-508. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.014	Les mutations du gène SCN4A sont à l'origine de plusieurs canalopathies des muscles squelettiques et de formes superposées de ces troubles. Dans cette étude, les auteurs ont trouvé trois mutations différentes dans le SCN4A. La patiente atteinte de p.V445M présentait le phénotype clinique de la myotonie des canaux sodiques, mais ses symptômes évidents n'ont apparu qu'à l'âge de 11 ans. Sa sœur cadette et sa mère, qui présentent la même mutation, présentaient une hétérogénéité phénotypique intrafamiliale marquée, allant d'une myotonie douloureuse légère à sévère avec une faiblesse persistante. Le patient atteint de p.I693L présentait divers symptômes qui évoluaient avec l'âge, notamment des épisodes apnéiques, des contractions musculaires toniques pendant le sommeil, une myotonie épisodique sévère fluctuante et enfin des paralysies épisodiques. Le patient porteur de la nouvelle mutation p.V1149L présentait des paralysies épisodiques à partir de l'âge de 3 ans, et des décharges myotoniques ont été détectées pour la première fois à l'âge de 11 ans. La présente cohorte révèle la complexité, la variabilité et le chevauchement des caractéristiques cliniques des cannibalismes squelettiques musculaires.

## 2.7 Diagnostique 3

Etude	Reference	Synthèse
Kinali, M., 2008	Kinali, M., Beeson, D., Pitt, M. C., Jungbluth, H., Simonds, A. K., Aloysius, A., . . . Robb, S. A. (2008). Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. <i>J Neuroimmunol</i> , 201-202, 6-12. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.06.026	Les auteurs présentent leur expérience de 46 enfants avec la CMS. Les indices diagnostiques chez les nouveau-nés étaient des difficultés d'alimentation, une hypotonie avec ou sans faiblesse des membres, une Ptosis, une insuffisance respiratoire, des contractures et un stridor. Vingt-cinq enfants présentaient des retards d'acquisition motrice. Des EMG ont été effectués chez 40 enfants, 29 présentaient une anomalie de la jonction neuromusculaire, 7 étaient myopathes, 2 avaient des changements neurogènes possibles et 28 étaient normaux ou non concluants. Une CMAP répétitive a été détectée chez un seul des sept enfants présentant une mutation du COLQ et chez aucun des deux enfants présentant des mutations du syndrome du canal lent. Vingt enfants ont répondu au traitement à la pyridostigmine seule, 11 à la pyridostigmine avec 3, 4 DAP ou de l'éphédrine et cinq à l'éphédrine seule. Répétez l'EMG par un électromyographe expérimenté et, si nécessaire, un essai thérapeutique de la pyridostigmine facilite le diagnostic du CMS avec confirmation génétique moléculaire ultérieure.
Klein, A., 2013	Klein, A., Pitt, M. C., McHugh, J. C., Niks, E. H., Sewry, C. A., Phadke, R., . . . Robb, S. A. (2013). DOK7 congenital myasthenic syndrome in childhood: early diagnostic clues in 23 children. <i>Neuromuscul Disord</i> , 23(11), 883-891. doi:10.1016/j.nmd.2013.06.002	Les mutations du DOK7 sont une cause fréquente de myasthénie congénitale. Le traitement à l'éphédrine ou au salbutamol est efficace, mais le diagnostic est souvent retardé. L'objectif de cette étude était de trouver des indices précoces du diagnostic du syndrome myasthénique congénital DOK7. Ils ont étudié 23 enfants issus de 20 familles. Les auteurs ont conclu que le stridor et les difficultés d'alimentation à la naissance ou la faiblesse progressive malgré des étapes normales dans la petite enfance indiquent le diagnostic et devraient conduire à une investigation neurophysiologique et génétique. La fatigabilité peut être absente ou facilement ratée au cours des premières années de la vie.

Maggi, L., 2019	Maggi, L., Bernasconi, P., D'Amico, A., Brugnoli, R., Fiorillo, C., Garibaldi, M., . . . Mantegazza, R. (2019). Italian recommendations for diagnosis and management of congenital myasthenic syndromes. <i>Neuro Sci</i> , 40(3), 457-468. doi:10.1007/s10072-018-3682-x	L'auteur présente cinq patients issus de trois familles indépendantes présentant des caractéristiques du syndrome myasthénique dû à une resynthèse anormale d'acétylcholine qui se caractérise par une apparition précoce, une hérédité récessive et des épisodes récurrents d'apnée potentiellement fatale. Chez quatre patients, on observe une aggravation paradoxale des symptômes avec des températures froides. Des mutations dans le gène codant pour la choline acétyltransférase (CHAT) ont été trouvées pour expliquer cette affection. Des études d'électrodiagnostic ont démontré une altération de la transmission neuromusculaire chez tous les patients. Des études in vitro avec des microélectrodes réalisées dans les biopsies du muscle anconé de deux patients ont montré une réduction modérée de la libération quantique. La microscopie électronique de la jonction neuromusculaire était normale chez les deux patients. Chaque patient présentait deux mutations CHAT hétérozygotes.
-----------------	---	---

## 2.8 Examens neurophysiologiques 29

Etude	Reference	Synthèse
Fournier, E 2003	Fournier, E. (2003). Faiblesse "myopathique" inexpliquée : rechercher un syndrome myasthénique congénital. <i>Correspondances en Nerf &amp; Muscle</i> (1).	La recherche de SMC devrait faire partie de l'examen EMG des patients souffrant d'une faiblesse musculaire inexpliquée. Elle comporte au minimum une recherche de décrétement par stimulation répétitive à 3 Hz des nerfs spinal, péronier et cubital, avec, pour ce dernier, la recherche de réponses répétitives et la recherche d'incrément. Ce dépistage minimal joue un rôle clé non seulement pour le diagnostic des SMC (et la recherche de mutation) mais aussi pour l'orientation thérapeutique, puisqu'il conduit à des traitements radicalement différents.
Fournier, E. 2013	Fournier, E. (2013). Étude de la transmission neuromusculaire par stimulation nerveuse répétitive. In L. M. sciences (Ed.), <i>Électromyographie : Sémiologie EMG élémentaire</i> (3e éd ed., Vol. Vol. 2, pp. 131-154). Paris: Lavoisier.	Les manuels médicaux décrivant les anomalies révélées par une technique d'observation d'examen électromyographique étudient de façon systématique. L'ouvrage est divisé en trois parties : la première étudie les principales méthodes d'examen électrophysiologique des nerfs et des muscles, en analysant les règles de réalisation pratique de chacune d'elles et les différentes significations (techniques ou pathologiques) des anomalies mises en évidence , la deuxième détaille les stratégies de diagnostic différentiel qui permettent de construire des syndromes électrophysiologiques distinctifs dans les diverses formes d'atteintes des nerfs et des muscles.
Fournier, E. 2013	Fournier, E. (2013). Syndromes myasthéniques. In M. S. Publications (Ed.), <i>Électromyographie : Sémiologie EMG élémentaire</i> (3e éd. ed., Vol. Vol. 4, pp. 231-244). Paris: Lavoisier.	Les manuels médicaux décrivant les anomalies révélées par une technique d'observation d'examen électromyographique étudient de façon systématique. L'ouvrage est divisé en trois parties : la première étudie les principales méthodes d'examen électrophysiologique des nerfs et des muscles, en analysant les règles de réalisation pratique de chacune d'elles et les différentes significations (techniques ou pathologiques) des anomalies mises en évidence , la deuxième détaille les stratégies de diagnostic différentiel qui permettent de construire des syndromes électrophysiologiques distinctifs dans les diverses formes d'atteintes des nerfs et des muscles.

Etude	Reference	Synthèse
Jabre, J. F., 2020	Jabre, J. F., et al. (2020). "Deriving pediatric nerve conduction normal values in the very young (<3 years)." <i>Clin Neurophysiol</i> 131(1): 177-182.	-Cette étude tente d'établir des valeurs normales pour les examens de la conduction nerveuse dans une cohorte pédiatrique entre la naissance et l'âge de 3 ans en utilisant la méthode des extrapolated norms or e-norms. Les E-normes ont été calculées pour la médiane, le cubitus, le péronier superficiel, leural et le plantaire médian sensoriels et pour les études de la motricité médiane, cubitale, péronière et tibiale. Le principal avantage de la méthode e-norms est de permettre aux travailleurs sur le terrain de développer plus facilement leurs propres valeurs normales, en utilisant leur propre équipement, leurs propres techniques et méthodes de stimulation et d'enregistrement, et dans leur propre population de patients.
Harper, C. M. 2013	Harper, C. M. (2013). <i>Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders</i> . In <i>Electrodiagnosis of Myasthenic Disorders</i> : Oxford University Press.	Les troubles myasthéniques sont des maladies diffuses de l'unité motrice associées à une altération de la transmission neuromusculaire. Le diagnostic précis de ces maladies et d'autres maladies du système nerveux périphérique est basé sur une évaluation clinique ainsi que sur des études électrodiagnostiques et sérologiques. Parfois, une investigation plus sophistiquée avec des enregistrements de microélectrodes in vitro, des études morphologiques ou des tests génétiques est nécessaire pour établir un diagnostic spécifique.
Nicolau, S., 2019	Nicolau, S. and M. Milone (2019). "The Electrophysiology of Presynaptic Congenital Myasthenic Syndromes with and Without Facilitation: From Electrodiagnostic Findings to Molecular Mechanisms." <i>Front Neurol</i> 10: 257.	La Facilitation vue dans certain pathologie présynaptique comme le syndrome myasthénique auto-immun de Lambert-Eaton est une augmentation de la concentration de calcium dans la terminaison du nerf présynaptique qui peut permettre de surmonter un défaut de libération de la vésicule synaptique. Ce phénomène peut être obtenue par une stimulation RNS à haute fréquence (20-50Hz) ou par une stimulation contraction musculaire volontaire maximale et entraîne électro physiologiquement une augmentation du potentiel d'action musculaire composé (CMAP). Cette caractéristique est absente dans de nombreux CMS présynaptiques. Les CMS présynaptiques peuvent être causés par des mutations dans un certain nombre de gènes ayant des fonctions différentes, ce qui conduit à des résultats électrophysiologiques différents. Parmi ceux-ci, le déficit en CHAT est le plus courant et présente un phénotype électrophysiologique distinctif, avec une réponse décrémente souvent absente au départ mais découverte par le conditionnement avec un RNS à 10 Hz pour 5min, suivie d'une lente récupération de l'amplitude du CMAP. La présence d'une facilitation dépend du mécanisme responsable de la libération quantique compromise. L'absence de facilitation n'est donc pas limitée aux troubles post-synaptiques de transmission neuromusculaire.
Patel, A., 2016	Patel, A., et al. (2016). "The effect of different low-frequency filters on concentric needle jitter in stimulated orbicularis oculi." <i>Muscle Nerve</i> 54(2): 317-319	L'électromyographie à aiguilles concentriques (CNEMG) a été proposée comme alternative à la SFEMG pour diverses raisons, dont un risque réduit de transmission de la maladie. L'objectif de cette étude était de comparer l'effet de différents filtres à basse fréquence (LFF) sur les paramètres de gigue lors de la stimulation de l'orbicularis oculi. Ertas et al ont constaté une réduction de la contribution des fibres musculaires distantes. Une autre étude a révélé des valeurs de gigue plus importantes que celles publiées précédemment, peut-être en raison de l'utilisation de paramètres de filtrage plus élevés. Les réglages LFF de 1, 2 ou 3 kHz n'influencent pas le MCD moyen en réponse à la stimulation de l'OOC lorsqu'un système de détection de pic est utilisé.

Etude	Reference	Synthèse
Payan, J., 1978	Payan, J. (1978). "The blanket principle: a technical note." Muscle Nerve 1(5): 423-426	L'effet de couverture détermine le contour lisse du potentiel de l'unité motrice car les composantes à basse fréquence, conduites de préférence à travers le tissu musculaire à partir de fibres éloignées appartenant à l'unité motrice, aident à remplir les interstices entre les pics attribuables aux fibres se trouvant près de l'électrode. Les formes familières des potentiels d'unités motrices dans le domaine de la santé et dépendent non seulement du nombre et de la disposition des plaques d'extrémité et des propriétés conductrices des fibres nerveuses et musculaires, mais aussi de conditions physiques consciemment sélectionnées, dont les plus importantes sont les dimensions de la surface de sortie de l'électrode et la réponse en fréquence de l'amplificateur. Lorsque l'on enlève la "couverture" basse fréquence, des potentiels de forme apparemment acceptable peuvent présenter une complexité et une instabilité insoupçonnées que l'on ne rencontre pas dans le muscle normal (fig. 4-7). L'inconvénient de la surface d'amorçage plus grande est que les pics observés sont rarement de véritables potentiels monofibres mais sont le résultat d'une sommation ; la densité des fibres ne peut être mesurée et la quantité de gigue peut être considérablement sous-estimée.
Pitt, M., 2008	Pitt, M. (2008). "Neurophysiological strategies for the diagnosis of disorders of the neuromuscular junction in children." Dev Med Child Neurol 50(5): 328-333.	<p><b>STIMULATION RÉPÉTITIVE DES NERFS</b> Elle repose sur les changements physiologiques du nombre de quanta d'acétylcholine libérés lors d'une stimulation répétitive qui diminuent à chaque dépolarisation, pour atteindre un nadir vers le quatrième stimulus. Chez l'enfant, les principales difficultés résultent de l'inconfort du test et du mouvement qui peut en résulter.</p> <p><b>ÉMG SINGLE-FIBRE</b> Il utilise une aiguille EMG modifiée qui présente une ouverture sur le côté permettant à la surface d'enregistrement du fil interne d'être mise en contact avec les fibres musculaires. L'objectif est d'amener le fil dans une position où il enregistre à partir de deux fibres musculaires de la même unité motrice. Les limites de cette méthode sont que 20 paires de fibres musculaires doivent être identifiées et qu'elles doivent pouvoir s'allumer jusqu'à 100 fois. Les patients ne peuvent donc pas être anesthésiés alors que le test peut durer jusqu'à 30 minutes.</p> <p><b>STIMULATION D'UNE SINGLE-FIBRE EMG</b> Technique permettant de stimuler les fibres nerveuses motrices les plus distales dans le muscle et d'enregistrer les potentiels des fibres musculaires avec l'aiguille standard utilisée pour le SFEMG. L'électrode de stimulation stimulera plusieurs fibres nerveuses à la fois et, par conséquent, les potentiels des fibres musculaires qui sont captés par l'électrode d'enregistrement peuvent provenir de plusieurs unités motrices.</p>

Etude	Reference	Synthèse
Pitt, M, 2018	Pitt, M. (2018). "Neurophysiological Assessment of Abnormalities of the Neuromuscular Junction in Children." Int J Mol Sci 19(2).	La stimulation répétitive des nerfs est inconfortable et présente une sensibilité réduite par rapport à la méthode de la fibre unique. Une modification de ces techniques, appelée analyse du potentiel stimulé avec des électrodes à aiguilles concentriques (SPACE), est bien tolérée et peut être effectuée alors que l'enfant est éveillé. Elle présente une sensibilité élevée (84%) pour le diagnostic des troubles de transmission neuromusculaire, dont la majorité sont des syndromes myasthéniques, et une spécificité modérée (70%). La spécificité peut être augmentée en supprimant les cas présentant une anomalie neurogène et les cas présentant des anomalies mineures de gigue. Les anomalies mineures de gigue, inférieures à 115 % de la limite supérieure de la normale, sont généralement causées par des myopathies avec un trouble de transmission neuromusculaire associé, alors que des niveaux supérieurs à cette valeur sont généralement associés à l'une des affections myasthéniques.
Pitt, M. C. 2017	Pitt, M. C. (2017). "Use of stimulated electromyography in the analysis of the neuromuscular junction in children." Muscle Nerve 56(5): 841-847	Cette revue met en évidence certains des éléments importants de l'analyse du potentiel de stimulation avec des électrodes à aiguilles concentriques (SPACE) chez les enfants. SPACE est facile à utiliser chez les enfants par tout neurophysiologiste clinique formé, après l'application d'une anesthésie topique, le test dure entre 10 et 15 minutes. Les enfants et leurs parents tolèrent très bien la procédure. Elle est généralement effectuée dans la première partie de l'examen EMG, mais si la possibilité d'un syndrome myasthénique comme cause de la présentation clinique apparaît au cours de l'examen EMG, SPACE est incorporé plus tard. L'application à grande échelle de SPACE n'a pas encore eu lieu, probablement en raison de la controverse selon laquelle les potentiels enregistrés ne sont pas des potentiels à fibre unique.
Pitt, M. C. 2017	Pitt, M. C. and J. F. Jabre (2017). "Determining jitter values in the very young by use of the e-norms methodology." Muscle Nerve 55(1): 51-54.	Le diagnostic de la myasthénie grave chez les très jeunes enfants est difficile. Chez les jeunes nourrissons, l'EMG stimulé par une seule fibre (StimSFEMG) est la technique la plus appropriée, mais elle est confrontée à de sérieuses limitations en raison de l'absence de valeurs de référence dans cette sous-population. La limite supérieure de la gigue dérivée des e-norms était de 45 $\mu$ s chez les enfants de moins d'un an, 33 $\mu$ s chez ceux de moins de 2 ans, et 26 chez ceux de moins de 3 ans.

Etude	Reference	Synthèse
Pitt, M. C 20174	Pitt, M. C., et al. (2017). "Assessing neuromuscular junction stability from stimulated EMG in children." Clin Neurophysiol 128(2): 290-296.	9 ans d'expérience dans l'analyse du potentiel de l'EMG stimulé en utilisant des électrodes concentriques (SPACE) pour évaluer les troubles de la jonction neuromusculaire (NMJ) chez les enfants éveillés. Sur la base de l'analyse de tous les patients étudiés, SPACE était sensible à 84 % et spécifique à 71 % pour l'identification des troubles primaires de la JMN en utilisant une valeur moyenne de coupure de la MCD-I de 100 %. La valeur prédictive positive (PPV) pour l'ensemble du groupe était faible (36 %) avec une valeur prédictive négative très élevée (96 %). SPACE n'est pas présenté comme une solution isolée, du début à la fin, pour le diagnostic de la myasthénie congénitale ou d'autres troubles neuromusculaires, mais il est proposé comme une investigation pratique et à valeur ajoutée chez les enfants chez lesquels des troubles NMJ primaires sont suspectés ou chez lesquels une faiblesse est inexpliquée. Dans de tels cas, il s'est avéré sensible et même, lorsque la gigue est très élevée, spécifique pour la reconnaissance des troubles NMJ primaires. Pour le neurologue ou le clinicien traitant, elle aide à reconnaître les enfants qui pourraient bénéficier le plus d'un test génétique rigoureux (pour la CMS) et à différencier ceux pour lesquels la poursuite d'une biopsie musculaire pourrait être plus utile.
Sanders, D. B 2019	Sanders, D. B., et al. (2019). "Guidelines for single fiber EMG." Clin Neurophysiol 130(8): 1417-1439.	Un consensus international pour le bon pratique du single fiber EMG. Dans cette publication, l'auteur décrit en détail les principes de Single fibre EMG, les critères pour l'interprétation des résultats, et les modalités pour enregistrer les données et les différentes applications de SFEMG. Les pièges de diagnostic sont aussi bien précisés dans cet article de référence.
Tidswell, T. 2007	Tidswell, T. and M. C. Pitt (2007). "A new analytical method to diagnose congenital myasthenia with stimulated single-fiber electromyography." Muscle Nerve 35(1): 107-110.	L'électromyographie monofibre stimulée (SSF-EMG) est utile pour évaluer les anomalies de la jonction neuromusculaire (NMJ) chez les enfants. L'analyse conventionnelles des mean consecutive difference (MCD) mesure les jitters pour chaque potentiel de fibre musculaire. Cette étude présente un nouvel algorithme qui analyse l'ensemble de la forme d'onde SSF-EMG. Les coefficients de corrélation croisée (entre 0 et 1,0) sont calculés pour des paires consécutives de 100 formes d'onde SSF-EMG obtenues à chaque position de l'aiguille dans orbicularis oculi, et on en fait la moyenne. Une limite inférieure normale (0,722, moyenne -3 SD) a été établie à partir de 123 échantillons d'EMF-SSF chez 10 sujets adultes témoins, et appliquée aux données d'EMF-SSF de 23 enfants référés pour un syndrome myasthénique présumé. Les résultats ont été comparés à ceux de l'analyse MCD et liés au diagnostic clinique final. Nos résultats ont montré que par rapport à la mesure classique du MCD, le nouvel algorithme avait une meilleure spécificité (87% contre 53%) mais une sensibilité similaire (88% pour les deux). Ces résultats indiquent que la méthode de corrélation croisée est un prédicteur utile du dysfonctionnement des NMJ chez les enfants.

Etude	Reference	Synthèse
Jabre, J. F., 2020	Jabre, J. F., et al. (2020). "Deriving pediatric nerve conduction normal values in the very young (<3 years)." Clin Neurophysiol 131(1): 177-182.	Cette étude tente d'établir des valeurs normales pédiatrique pour les examens de la conduction nerveuse dans une cohorte pédiatrique entre la naissance et l'âge de 3 ans en utilisant la méthode des extrapolated norms or e-norms. Les E-normes ont été calculées pour la médiane, le cubitus, le péronier superficiel, leural et le plantaire médian sensoriels et pour les études de la motricité médiane, cubitale, péronière et tibiale. Le principal avantage de la méthode e-norms est de permettre aux travailleurs sur le terrain de développer plus facilement leurs propres valeurs normales, en utilisant leur propre équipement, leurs propres techniques et méthodes de stimulation et d'enregistrement, et dans leur propre population de patients.
Nicolau, S., 2019	Nicolau, S. and M. Milone (2019). "The Electrophysiology of Presynaptic Congenital Myasthenic Syndromes With and Without Facilitation: From Electrodiagnostic Findings to Molecular Mechanisms." Front Neurol 10: 257.	Les tests d'électrodiagnostic sont essentiels pour distinguer la SMC d'autres maladies neuromusculaires présentant des caractéristiques cliniques similaires, ainsi que pour révéler des caractéristiques indiquant un diagnostic moléculaire spécifique. Les SMC présentent donc généralement une réponse décroissante à la stimulation nerveuse répétitive (RNS) à basse fréquence (2-3 Hz) et une augmentation de la gigue ou du blocage lors de l'électromyographie à fibre unique (SFEMG). La Facilitation vue dans certain pathologie présynaptique comme le syndrome myasthénique auto-immun de Lambert-Eaton est une augmentation de la concentration de calcium dans la terminaison du nerf présynaptique qui peut permettre de surmonter un défaut de libération de la vésicule synaptique. Cette caractéristique est absente dans de nombreux CMS présynaptiques
Patel, A., 2016	Patel, A., et al. (2016). "The effect of different low-frequency filters on concentric needle jitter in stimulated orbicularis oculi." Muscle Nerve 54(2): 317-319	Au cours des dernières années, l'électromyographie à aiguilles concentriques (CNEMG) a été proposée comme alternative à la SFEMG pour diverses raisons, dont un risque réduit de transmission de la maladie. Des valeurs normatives (différence moyenne consécutive, MCD) pour le SFEMG stimulé et pour le CNEMG6 stimulé chez des sujets sains ont été publiées et récemment abordées dans une revue technologique par l'American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. L'objectif de cette étude était de comparer l'effet de différents filtres à basse fréquence (LFF) sur les paramètres de gigue lors de la stimulation de l'orbicularis oculi.
Payan, J., 1978	Payan, J. (1978). "The blanket principle: a technical note." Muscle Nerve 1(5): 423-426	L'effet de couverture détermine le contour lisse du potentiel de l'unité motrice car les composantes à basse fréquence, conduites de préférence à travers le tissu musculaire à partir de fibres éloignées appartenant à l'unité motrice, aident à remplir les interstices entre les pics attribuables aux fibres se trouvant près de l'électrode. Les formes familières des potentiels d'unités motrices dans le domaine de la santé et dépendent non seulement du nombre et de la disposition des plaques d'extrémité et des propriétés conductrices des fibres nerveuses et musculaires, mais aussi de conditions physiques consciemment sélectionnées, dont les plus importantes sont les dimensions de la surface de sortie de l'électrode et la réponse en fréquence de l'amplificateur. L'inconvénient de la surface d'amorçage plus grande est que les pics observés sont rarement de véritables potentiels monofibres mais sont le résultat d'une sommation ; la densité des fibres ne peut être mesurée et la quantité de gigue peut être considérablement sous-estimée.

Etude	Reference	Synthèse
Pitt, M., 2008	Pitt, M. (2008). "Neurophysiological strategies for the diagnosis of disorders of the neuromuscular junction in children." <i>Dev Med Child Neurol</i> 50(5): 328-333.	<p><b>STIMULATION RÉPÉTITIVE DES NERFS</b> Elle repose sur les changements physiologiques du nombre de quanta d'acétylcholine libérés lors d'une stimulation répétitive qui diminuent à chaque dépolarisation, pour atteindre un nadir vers le quatrième stimulus. Chez l'enfant, les principales difficultés résultent de l'inconfort du test et du mouvement qui peut en résulter.</p> <p><b>ÉMG SINGLE-FIBRE</b> Il utilise une aiguille EMG modifiée qui présente une ouverture sur le côté permettant à la surface d'enregistrement du fil interne d'être mise en contact avec les fibres musculaires. L'objectif est d'amener le fil dans une position où il enregistre à partir de deux fibres musculaires de la même unité motrice. Les limites de cette méthode sont que 20 paires de fibres musculaires doivent être identifiées et qu'elles doivent pouvoir s'allumer jusqu'à 100 fois. Les patients ne peuvent donc pas être anesthésiés alors que le test peut durer jusqu'à 30 minutes.</p> <p><b>STIMULATION D'UNE SINGLE-FIBRE EMG</b> Technique permettant de stimuler les fibres nerveuses motrices les plus distales dans le muscle et d'enregistrer les potentiels des fibres musculaires avec l'aiguille standard utilisée pour le SFEMG. L'électrode de stimulation stimulera plusieurs fibres nerveuses à la fois et, par conséquent, les potentiels des fibres musculaires qui sont captés par l'électrode d'enregistrement peuvent provenir de plusieurs unités motrices.</p>
Pitt, M., 2018	Pitt, M. (2018). "Neurophysiological Assessment of Abnormalities of the Neuromuscular Junction in Children." <i>Int J Mol Sci</i> 19(2).	La stimulation répétitive des nerfs est inconfortable et présente une sensibilité réduite par rapport à la méthode de la fibre unique. Une modification de ces techniques, appelée analyse du potentiel stimulé avec des électrodes à aiguilles concentriques (SPACE), est bien tolérée et peut être effectuée alors que l'enfant est éveillé. Elle présente une sensibilité élevée (84%) pour le diagnostic des troubles de transmission neuromusculaire, dont la majorité sont des syndromes myasthéniques, et une spécificité modérée (70%). La spécificité peut être augmentée en supprimant les cas présentant une anomalie neurogène et les cas présentant des anomalies mineures de gigue. Les anomalies mineures de gigue, inférieures à 115 % de la limite supérieure de la normale, sont généralement causées par des myopathies avec un trouble de transmission neuromusculaire associé, alors que des niveaux supérieurs à cette valeur sont généralement associés à l'une des affections myasthéniques.
Pitt, M. C., 2017	Pitt, M. C. (2017). "Use of stimulated electromyography in the analysis of the neuromuscular junction in children." <i>Muscle Nerve</i> 56(5): 841-847	Techniques neurophysiologiques démontrant un rôle important dans la gestion et le diagnostic de la myasthénie chez les enfants. Cette revue met en évidence certains des éléments importants de l'analyse du potentiel de stimulation avec des électrodes à aiguilles concentriques (SPACE) chez les enfants. SPACE est facile à utiliser chez les enfants par tout neurophysiologiste clinique formé, après l'application d'une anesthésie topique, le test dure entre 10 et 15 minutes. Les enfants et leurs parents tolèrent très bien la procédure. Une anesthésie générale est rarement nécessaire. Il est sans équivalent pour l'identification des anomalies de gigue chez les enfants, mais, malgré sa facilité technique et sa rapidité d'exécution, il ne doit pas remplacer l'EMG volitif bien établi, qui doit rester la référence pour la démonstration neurophysiologique des anomalies de gigue chez les adultes.

Etude	Reference	Synthèse
Pitt, M. C., 2017	Pitt, M. C. and J. F. Jabre (2017). "Determining jitter values in the very young by use of the e-norms methodology." Muscle Nerve 55(1): 51-54.	Le diagnostic de la myasthénie grave chez les très jeunes enfants est difficile. Chez les jeunes nourrissons, l'EMG stimulé par une seule fibre (StimSFEMG) est la technique la plus appropriée, mais elle est confrontée à de sérieuses limitations en raison de l'absence de valeurs de référence dans cette sous-population. Lorsqu'on a appliqué les nouvelles limites supérieures de la MCD dérivées de la gigue en utilisant la méthode des e-normes dans une analyse rétrospective des données obtenues avant l'acquisition de ces limites, seul un des patients éprouvés a été reclassé comme normal sur la base de la mesure de la gigue. Cela a permis d'éviter que de nombreux autres diagnostics soient considérés comme présentant une gigue anormale. La méthode des e-normes est une alternative valable à la collecte de valeurs normales pour ces études dans le groupe des très jeunes enfants.
Pitt, M. C., 2017	Pitt, M. C., et al. (2017). "Assessing neuromuscular junction stability from stimulated EMG in children." Clin Neurophysiol 128(2): 290-296.	9 ans d'expérience dans l'analyse du potentiel de l'EMG stimulé en utilisant des électrodes concentriques (SPACE) pour évaluer les troubles de la jonction neuromusculaire (NMJ) chez les enfants éveillés. Sur la base de l'analyse de tous les patients étudiés, SPACE était sensible à 84 % et spécifique à 71 % pour l'identification des troubles primaires de la JMN en utilisant une valeur moyenne de coupure de la MCD-I de 100 %. La valeur prédictive positive (PPV) pour l'ensemble du groupe était faible (36 %) avec une valeur prédictive négative très élevée (96 %). SPACE n'est pas présenté comme une solution isolée, du début à la fin, pour le diagnostic de la myasthénie congénitale ou d'autres troubles neuromusculaires, mais il est proposé comme une investigation pratique et à valeur ajoutée chez les enfants chez lesquels des troubles NMJ primaires sont suspectés ou chez lesquels une faiblesse est inexpliquée.
Sanders, D. B., 2019	Sanders, D. B., et al. (2019). "Guidelines for single fiber EMG." Clin Neurophysiol 130(8): 1417-1439.	Un consensus international pour le bon pratique du single fiber EMG. Dans cette publication, l'auteur décrit en détail les principes de Single fibre EMG, les critères pour l'interprétation des résultats, et les modalités pour enregistrer les données et les différentes applications de SFEMG. Les pièges de diagnostic sont aussi bien précisés dans cet article de référence.
Tidswell, T., 2007	Tidswell, T. and M. C. Pitt (2007). "A new analytical method to diagnose congenital myasthenia with stimulated single-fiber electromyography." Muscle Nerve 35(1): 107-110.	L'électromyographie monofibre stimulée (SSF-EMG) est utile pour évaluer les anomalies de la jonction neuromusculaire (NMJ) chez les enfants. L'analyse conventionnelles des mean consecutive difference (MCD) mesure les jitters pour chaque potentiel de fibre musculaire. Cette étude présente un nouvel algorithme qui analyse l'ensemble de la forme d'onde SSF-EMG. Les résultats ont été comparés à ceux de l'analyse MCD et liés au diagnostic clinique final. Nos résultats ont montré que par rapport à la mesure classique du MCD, le nouvel algorithme avait une meilleure spécificité (87% contre 53%) mais une sensibilité similaire (88% pour les deux). Ces résultats indiquent que la méthode de corrélation croisée est un prédicteur utile du dysfonctionnement des NMJ chez les enfants.

Etude	Reference	Synthèse
Dilena, R., 2014	Dilena, R., Abicht, A., Sergi, P., Comi, G. P., Di Fonzo, A., Chidini, G., . . . Lochmüller, H. (2014). Congenital myasthenic syndrome due to choline acetyltransferase mutations in infants: clinical suspicion and comprehensive electrophysiological assessment are important for early diagnosis. <i>J Child Neurol</i> , 29(3), 389-393. doi:10.1177/0883073812470000	Les auteurs décrivent un cas de nourrisson de sexe masculin présentant à la naissance une faiblesse oculomotrice et bulbofaciale, une hypotonie, un pied bot et une grave insuffisance respiratoire. L'électromyographie a montré des signes myogéniques, et la stimulation répétitive des nerfs à la base a donné des résultats négatifs. Les syndromes myasthéniques congénitaux sont des troubles héréditaires causés par divers défauts de transmission neuromusculaire. La présentation typique, comme une faiblesse musculaire fatigante avec une implication crânienne importante, peut être l'absence chez les nouveau-nés, et des mutations du gène de la choline acétyltransférase. Garder une forte suspicion clinique de cette maladie rare et entreprendre des évaluations électrophysiologiques complètes et précoces, y compris une stimulation nerveuse répétitive prolongée (10 Hz pendant 5 minutes) peut accélérer le diagnostic
McMacken, G., 2018	McMacken, G., Whittaker, R. G., Evangelista, T., Abicht, A., Dusl, M., & Lochmüller, H. (2018). Congenital myasthenic syndrome with episodic apnoea: clinical, neurophysiological and genetic features in the long-term follow-up of 19 patients. <i>J Neurol</i> , 265(1), 194-203. doi:10.1007/s00415-017-8689-3	Les auteurs ont examiné les informations cliniques de 19 patients atteints de CMS-EA, y compris des patients présentant des mutations dans le CHAT, SLC5A7 et RAPSN, et des patients sans diagnostic génétique. La plupart des patients ont manifesté une apnée intermittente au cours des 4 premiers mois de leur vie. Une certaine amélioration clinique grâce aux médicaments a été observée chez la plupart des patients, mais la majorité des cas ont également montré une tendance à la rémission complète des événements apnéiques avec l'âge. Des signes d'altération de la transmission neuromusculaire ont été détectés lors d'études de neurophysiologie. Une proportion relativement importante de CMS-EA reste génétiquement non diagnostiquée, ce qui suggère l'existence de nouveaux gènes CMS causatifs qui restent non caractérisés.
Selcen, D., 2013	Selcen, D., Shen, X. M., Milone, M., Brengman, J., Ohno, K., Deymeer, F., . . . Engel, A. G. (2013). GFPT1-myasthenia: clinical, structural, and electrophysiologic heterogeneity. <i>Neurology</i> , 81(4), 370-378. Doi : 10.1212/WNL.0b013e31829c5e9c	L'auteur a identifié 16 mutations récessives du GFPT1 chez 11 patients. Dix patients présentaient une faiblesse des ceintures à progression lente en réponse aux agonistes cholinergiques, qui se manifestait entre la petite enfance et l'âge de 19 ans. Des études histochimiques menées chez 9 des 11 patients ont montré des agrégats tubulaires chez 6 d'entre eux et des vacuoles à bordure chez 3 autres. Des études par microélectrodes sur les plaques terminales des muscles intercostaux chez 5 patients ont indiqué une réponse synaptique réduite à l'acétylcholine chez 3 et une libération quantique fortement réduite chez 6 patients. Le contenu des récepteurs d'acétylcholine des plaques terminales a été modérément réduit chez un seul patient. Les contacts synaptiques étaient petits et simples ou en forme de raisin, et la microscopie électronique quantitative a révélé des régions hypoplasiques dans les plaques terminales. De nombreuses fibres musculaires du patient 6 contenaient une myriade de profils vésiculaires dilatés et dégénérés, des vacuoles autophagiques et des noyaux apoptotiques bizarres. L'expression des glycoprotéines dans le muscle était absente chez le patient 6 et réduite chez 5 autres. La myasthénie GFPT1 est plus hétérogène que ce qui a été signalé précédemment. Les différents paramètres de la transmission neuromusculaire sont affectés de manière variable. Lorsque la perturbation de l'isoforme spécifique du muscle détermine le phénotype, cela a des conséquences cliniques, pathologiques et biochimiques dévastatrices.

## 2.9 La Prise en charge 12

Etude	Reference	Outcome
Chaouch, A., 2012	Chaouch, A., et al. (2012). "186th ENMC international workshop: congenital myasthenic syndromes 24-26 June 2011, Naarden, The Netherlands." <i>Neuromuscul Disord</i> 22(6): 566-576.	La recommandation consensus suite de 186th ENMC International Workshop : Congenital myasthenic syndromes. Ce papier présente les progrès réalisés dans la compréhension du syndrome myasthénique congénital. Il décrit en détail le profil phénotype clinique de patient, les difficultés pour diagnostiquer le syndrome et les prise en charge globale patients. Il présente également la mise à jour de recommandation de bonne pratique pour les traitements du syndrome myasthénique congénital. Cet article indique aussi des perspectives possibles pour les futures études cliniques et essais thérapeutiques dans le domaine du syndrome myasthénique congénital.
Chaouch, A., 2012	Chaouch, A., et al. (2012). "A retrospective clinical study of the treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome." <i>J Neurol</i> 259(3): 474-481.	Le syndrome myasthénique congénital à canal lent (SMC) est un rare sous-type de SMC causé par des mutations dominantes du "gain de fonction" dans le récepteur d'acétylcholine. Cliniquement, les muscles extenseurs du cou et de l'avant-bras semblent être préférentiellement plus faibles ; et le traitement conventionnel par les anticholinestérasés ne parvient pas à améliorer les symptômes. Les bloqueurs de canaux ouverts tels que la fluoxétine et la quinidine se sont avérés bénéfiques. La quinidine et la fluoxétine sont des bloqueurs de canaux ouverts à action prolongée recommandés dans le traitement du SMC à canal lent. Une dose orale de 80-120 mg de fluoxétine s'est montrée suffisante pour améliorer la faiblesse neuromusculaire. Il a également été démontré que la quinidine a une influence positive sur les paramètres cliniques et les mesures électromyographiques lorsque les taux sériques atteignent une fourchette thérapeutique de 1 à 2,5 µg/mL.
Eymard, B., 2013	Eymard, B., et al. (2013). "[Congenital myasthenic syndromes: difficulties in the diagnosis, course and prognosis, and therapy--The French National Congenital Myasthenic Syndrome Network experience]." <i>Rev Neurol (Paris)</i> 169 Suppl 1: S45-55.	Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) constituent un groupe hétérogène d'affections génétiques responsables d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire qui se manifestent par une faiblesse musculaire accentuée par l'effort. L'expérience de réseau national d'étude des SMC présentée dans cet article concerne trois domaines : les difficultés du diagnostic, le profil évolutif, les résultats thérapeutiques en particulier pour les patients ne répondant pas aux anticholinestérasés. Les anticholinestérasés représentent le traitement de première ligne pour le traitement des SMC, à l'exception du syndrome du canal lent et des SMC liés aux gènes COLQ et DOK7. La 3,4-DAP fut un complément utile pour les patients présentant un SMC dû à une perte de RACH ou à des mutations du gène de la rapsyne. L'éphédrine a été administrée à 18 patients (8 DOK7, 5 COLQ, 4 AGRN, 1 RAPSN), l'effet fut encourageant même pour les patients très atteints, en particulier en cas de mutations de gènes DOK7 et COLQ. Le salbutamol fut une bonne alternative chez un patient DOK7 présentant une allergie à l'éphédrine. Le traitement du syndrome du canal lent par quinidine ou fluoxétine ne fut pas toujours efficace.
Fukudome, T. 1998	Fukudome, T., et al. (1998). "AChR channel blockade by quinidine sulfate reduces channel open duration in the slow-channel congenital myasthenic syndrome." <i>Ann N Y Acad Sci</i> 841: 199-202.	Dans cette étude, les auteurs ont testé l'hypothèse selon laquelle des niveaux de SQ cliniquement atteignables peuvent réduire de manière significative la durée d'ouverture des canaux dans le SCCMS. Le résultat a montré qu'un à cinq µM de QS raccourcit ou normalise de manière significative les épisodes d'ouverture des AChR à canal lent exprimés dans les cellules rénales embryonnaires humaines (HEK). Ces niveaux de médicaments sont facilement atteignables en pratique clinique et ne réduisent pas l'amplitude du potentiel miniature de la plaque terminale ou la libération quantique par impulsion nerveuse. Par conséquent, il prédit un effet thérapeutique pour le SQ dans le SCCMS.

Etude	Reference	Outcome
Harper, C. M., 2003	Harper, C. M., et al. (2003). "Treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine." <i>Neurology</i> 60(10): 1710-1713.	Les auteurs ont constaté que la fluoxétine raccourcit significativement à 5 µM/L et normalise presque à 10 µM/L les salves d'ouverture prolongées des récepteurs d'acétylcholine (AChR) du syndrome myasthénique congénital à canal lent (SCCMS) exprimés dans les fibroblastes. Ils ont traité deux patients du SCCMS allergiques à la quinidine avec jusqu'à 80 à 120 mg de fluoxétine par jour pendant 3 ans (niveaux sériques de fluoxétine norfluoxétine de 8 à 11 µM/L). Les deux patients ont montré une nette amélioration subjective et objective grâce à des tests quantitatifs de force musculaire et à l'électromyographie. Cette étude suggère que les patients exprimant une variété de mutations lentes sont également susceptibles de répondre favorablement à la thérapie à la fluoxétine.
Lashley, D., 2010	Lashley, D., et al. (2010). "Ephedrine treatment in congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7." <i>Neurology</i> 74(19): 1517-1523.	Des mutations de la protéine d'adaptation postsynaptique Dok-7 sont à l'origine du syndrome myasthénique congénital (SMC), qui se caractérise par une faiblesse musculaire des ceintures des membres. Les patients ne répondent généralement pas aux traitements standard du CMS ou leur état s'aggrave, mais l'éphédrine semble être un traitement efficace pour le CMS Dok-7. Elle est bien tolérée par la plupart des patients et l'amélioration de la force peut être profonde. Dix sur 12 de la cohorte présentant des mutations DOK7 ont toléré l'éphédrine et une réponse progressive au traitement a été obtenue sur les 6 à 8 mois. L'éphédrine a été administrée aux patients hospitalisés à des doses dépendant du poids corporel et de la tolérance, mais comprises entre 0,5 et 1 mg/kg/jour
Lee, M., 2018	Lee, M., et al. (2018). "Therapeutic strategies for congenital myasthenic syndromes." <i>Ann N Y Acad Sci</i> 1412(1): 129-136.	Contrairement à la forme auto-immune de la myasthénie, il n'y a pas de rôle pour les agents immunomodulateurs dans le traitement de la SMC. Le répertoire de médicaments actuel comprend les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (principalement la pyridostigmine), la 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP), l'éphédrine, le salbutamol/albutérol, les bloqueurs à canal ouvert (fluoxétine, quinidine), ou une combinaison de ceux-ci. Ces médicaments sont prescrits par le spécialiste de manière non conforme à l'étiquette. L'agent pharmacologique efficace varie en fonction de la forme génétique du CMS, un agent qui fournit benefit dans un sous-type de CMS peut être nocif dans un autre. En outre, le délai de réponse au traitement est variable et tend à être proportionnel au médicament utilisé. Cet article décrit les trois classes de traitement de base, qui sont résumées dans un algorithme de traitement (Fig. 3), et fait le point sur les connaissances actuelles de ces traitements pendant la grossesse et l'allaitement.
Liewluck, T. 2011	Liewluck, T., et al. (2011). "Beneficial effects of albuterol in congenital endplate acetylcholinesterase deficiency and Dok-7 myasthenia." <i>Muscle Nerve</i> 44(5): 789-794.	Cette étude indique que l'albutérol, tout comme l'éphédrine, a un effet bénéfique dans le traitement de la déficience en EP AChE et de la myasthénie Dok-7. Les effets positifs de l'éphédrine étaient plus prononcés dans le membre proximal que dans d'autres muscles, y compris le palpebra levator et les muscles faciaux. Les patients ont généralement constaté une amélioration après les premiers jours de traitement, mais ont atteint son effet maximal au bout de 2 mois. La dose quotidienne efficace d'albutérol était de 4 à 12 mg/jour au total. La dose optimale d'albutérol variait d'un patient à l'autre. Les effets indésirables de l'albutérol mentionnés ici ont également été observés chez des patients traités avec de l'albutérol pour une maladie obstructive des voies respiratoires, et près de la moitié de ces patients avaient des crampes musculaires.
Molgó, J., 1980	Molgó, J., et al. (1980). "Potency of 3,4-diaminopyridine and 4-aminopyridine on mammalian neuromuscular transmission and the effect of pH changes." <i>Eur J Pharmacol</i> 61(1): 25-34.	La 3,4-DAP, tout comme la 4-AP, a fortement augmenté l'impulsion provoquant la libération d'un émetteur dans les jonctions neuromusculaires des mammifères ; la 3,4-DAP était 6 à 7 fois plus puissante que la 4-AP. Cela a été démontré dans les plaques terminales bloquées au Mg <sup>2+</sup> et paralysées au BoTx en comparant les courbes dose-réponse. L'effet plus marqué du 3,4-DAP par rapport au 4-AP sur la libération du transmetteur pourrait avoir une importance clinique puisque le 3,4-DAP a été signalé comme étant moins convulsif que le 4-AP chez les animaux de laboratoire.

Etude	Reference	Outcome
Schara, U., 2009	Schara, U., et al. (2009). "Ephedrine therapy in eight patients with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations." <i>Neuromuscul Disord</i> 19(12): 828-832.	une petite étude de cohorte ouverte et prospective sur huit patients européens se manifestant de la naissance à 12 ans. L'éphédrine a commencé avec 25 mg/jour et a lentement augmenté jusqu'à 75-100 mg/jour. Dans les 1 à 4 semaines suivant le début du traitement, une amélioration a été observée chez tous les patients et le suivi clinique a révélé des effets positifs plus prononcés sur la faiblesse et la force des muscles proximaux selon l'échelle MRC. Les effets sur la faiblesse faciale étaient moins prononcés. Les mesures de la capacité vitale et les tests de stimulation répétitive ne se sont pas améliorés de la même manière que les symptômes cliniques. Des effets secondaires ont été observés dans les 4 premières semaines après le début du traitement chez tous les patients sauf un (patient 3) et n'ont pas nécessité le retrait du médicament. Les mécanismes des effets de l'éphédrine dans le CMS causés par les mutations DOK7 ne sont pas entièrement compris. L'éphédrine peut augmenter la libération quantitative d'acétylcholine (ACh) et affecter la cinétique de l'AChR en fonction de la dose, mais cela est signalé in vitro en utilisant des doses non applicables chez les patients
Thompson, R., 2019	Thompson, R., et al. (2019). "Targeted therapies for congenital myasthenic syndromes: systematic review and steps towards a treatabolome." <i>Emerging topics in life sciences</i> 3(1): 19-37.	une revue systématique des preuves de traitement pharmacologique de chaque type de CMS, en rassemblant les preuves Cette revue systématique résume les connaissances actuelles sur les traitements des CMS en relation avec les défauts génétiques sous-jacents et jette les bases d'une base de connaissances interopérable "le treatabolome" qui sera utilisée pour soutenir l'identification des variantes traitables au moment du diagnostic dans les systèmes d'analyse génomique tels que RD-Connect. La plupart des sous-types de CMS se prêtent néanmoins à une certaine forme de pharmacothérapie, mais le traitement pharmacologique varie selon le sous-type, les médicaments appropriés pour un type pouvant en aggraver un autre. Les stratégies de traitement dépendent largement du fait qu'il soit bénéfique d'augmenter la quantité d'acétylcholine disponible dans la fente synaptique ou de raccourcir le temps d'ouverture des canaux (bloqueurs des canaux ouverts fluoxétine et quinidine). $\beta_2$ Les agonistes des récepteurs adrénergiques tels que l'éphédrine et le salbutamol (albutérol) sont également largement prescrits pour le SMC, mais bien qu'ils soient un traitement de première ligne pour certains types de SMC, leur mécanisme d'action n'est pas bien compris, bien qu'on suppose qu'ils agissent comme un secours au complexe d'agrine, en stabilisant les structures des plaques terminales et en inversant la dispersion des AChR.
Vanhaesebrouck, A. E. 2019	Vanhaesebrouck, A. E., et al. (2019). " $\beta_2$ -Adrenergic receptor agonists ameliorate the adverse effect of long-term pyridostigmine on neuromuscular junction structure." <i>Brain</i> 142(12): 3713-3727.	Cet article fait état du suivi à long terme de l'ajout d'agonistes $\beta_2$ -adrénergiques pour une cohorte de patients atteints d'un déficit en récepteurs d'acétylcholine sous traitement anticholinestérasique qui démontre une amélioration quantitative soutenue. il démontre comment l'amélioration observée chez les patients suite à l'ajout de salbutamol à leur traitement peut être expliquée dans un modèle expérimental de déficit en récepteurs d'acétylcholine, la forme la plus courante de syndrome myasthénique congénital. Le salbutamol améliore la structure synaptique de la jonction neuromusculaire en neutralisant les effets néfastes des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à long terme sur la jonction neuromusculaire postsynaptique. Les résultats ont des implications pour les myasthènes auto-immunes et génétiques pour lesquelles les médicaments anticholinestérasiques sont un traitement standard. L'effet fonctionnel de la thérapie combinée sur la transmission neuromusculaire a été exploré dans le modèle de déficit en AChR. L'ajout de salbutamol à la pyridostigmine a permis de réduire la diminution des CMAP à l'électromyographie, par rapport à la pyridostigmine seule, mais uniquement à des fréquences de stimulation nerveuse élevées.

## 2.10 Treatment 14

Etude	Reference	Synthèse
Chaouch, A., 2012	Chaouch, A., et al. (2012). "186th ENMC international workshop: congenital myasthenic syndromes 24-26 June 2011, Naarden, The Netherlands." <i>Neuromuscul Disord</i> 22(6): 566-576.	La recommandation consensus suite de 186th ENMC International Workshop : Congenital myasthenic syndromes. Ce papier présente les progrès réalisés dans la compréhension du syndrome myasthénique congénital. Il décrit en détail le profil phénotypique clinique de patient, les difficultés pour diagnostiquer le syndrome et les prises en charge globale des patients. Il présente également la mise à jour de recommandation de bonne pratique pour les traitements du syndrome myasthénique congénital. Cet article indique aussi des perspectives possibles pour le futur étude clinique et essais thérapeutiques dans le domaine du syndrome myasthénique congénital.
Chaouch, A., 2012	Chaouch, A., Müller, J. S., Guergueltcheva, V., Dusl, M., Schara, U., Rakocević-Stojanović, V., . . . Lochmüller, H. (2012). A retrospective clinical study of the treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome. <i>J Neurol</i> , 259(3), 474-481. doi:10.1007/s00415-011-6204-9	Le syndrome myasthénique congénital à canal lent (SMC) est un rare sous-type de SMC causé par des mutations dominantes du "gain de fonction" dans le récepteur d'acétylcholine. Cliniquement, les muscles extenseurs du cou et de l'avant-bras semblent être préférentiellement plus faibles ; et le traitement conventionnel par les anticholinestérases ne parvient pas à améliorer les symptômes. En revanche, les bloqueurs de canaux ouverts tels que la fluoxétine et la quinidine se sont avérés bénéfiques. Une dose orale de 80-120 mg de fluoxétine s'est montrée suffisante pour améliorer la faiblesse neuromusculaire. Il a également été démontré que la quinidine a une influence positive sur les paramètres cliniques et les mesures électromyographiques lorsque les taux sériques atteignent une fourchette thérapeutique de 1 à 2,5 µg/mL.
Eymard, B., 2013	Eymard, B., Stojkovic, T., Sternberg, D., Richard, P., Nicole, S., Fournier, E., . . . Hantaï, D. (2013). [Congenital myasthenic syndromes: difficulties in the diagnosis, course and prognosis, and therapy--The French National Congenital Myasthenic Syndrome Network experience]. <i>Rev Neurol (Paris)</i> , 169 Suppl 1, S45-55. doi:10.1016/s0035-3787(13)70060-2	Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) constituent un groupe hétérogène d'affections génétiques responsables d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire qui se manifestent par une faiblesse musculaire accentuée par l'effort. Les anticholinestérases représentent le traitement de première ligne pour le traitement des SMC, à l'exception du syndrome du canal lent et des SMC liés aux gènes COLQ et DOK7. Dans notre expérience, semblable à celle de la littérature, la 3,4-DAP fut un complément utile pour les patients présentant un SMC dû à une perte de RACH ou à des mutations du gène de la rapsyne. L'éphédrine a été administrée à 18 patients (8 DOK7, 5 COLQ, 4 AGRN, 1 RAPSN). La tolérance fut bonne. L'effet fut encourageant même pour les patients très atteints, en particulier en cas de mutations de gènes DOK7 et COLQ. Le salbutamol fut une bonne alternative chez un patient DOK7 présentant une allergie à l'éphédrine.

Etude	Reference	Synthèse
Fukudome, T., 1998	Fukudome, T., Ohno, K., Brengman, J. M., & Engel, A. G. (1998). AChR channel blockade by quinidine sulfate reduces channel open duration in the slow-channel congenital myasthenic syndrome. <i>Ann N Y Acad Sci</i> , 841, 199-202. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb10928.x	Le syndrome myasthénique congénital à canal lent (SCCMS) est caractérisé par des épisodes d'ouverture prolongée du canal du récepteur d'acétylcholine (AChR) en raison de mutations dans les gènes de la sous-unité AChR. Dans cette étude, les auteurs ont testé l'hypothèse selon laquelle des niveaux de SQ cliniquement atteignables peuvent réduire de manière significative la durée d'ouverture des canaux dans le SCCMS. Le résultat a montré qu'un à cinq $\mu\text{M}$ de QS raccourcit ou normalise de manière significative les épisodes d'ouverture des AChR à canal lent exprimés dans les cellules rénales embryonnaires humaines (HEK). Ces niveaux de médicaments sont facilement atteignables en pratique clinique et ne réduisent pas l'amplitude du potentiel miniature de la plaque terminale ou la libération quantique par impulsion nerveuse. Par conséquent, il prédit un effet thérapeutique pour le SQ dans le SCCMS.
Harper, C. M., 2003	Harper, C. M., Fukodome, T., & Engel, A. G. (2003). Treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. <i>Neurology</i> , 60(10), 1710-1713. doi: 10.1212/01.wnl.0000061483.11417.1b	Les auteurs ont constaté que la fluoxétine raccourcit significativement à 5 $\mu\text{M/L}$ et normalise presque à 10 $\mu\text{M/L}$ les salves d'ouverture prolongées des récepteurs d'acétylcholine (AChR) du syndrome myasthénique congénital à canal lent (SCCMS) exprimés dans les fibroblastes. Ils ont traité deux patients du SCCMS allergiques à la quinidine avec jusqu'à 80 à 120 mg de fluoxétine par jour pendant 3 ans (niveaux sériques de fluoxétine norfluoxétine de 8 à 11 $\mu\text{M/L}$ ). Les deux patients ont montré une nette amélioration subjective et objective grâce à des tests quantitatifs de force musculaire et à l'électromyographie. Cette étude suggère que les patients exprimant une variété de mutations lentes sont également susceptibles de répondre favorablement à la thérapie à la fluoxétine.
Lashley, D., 2010	Lashley, D., Palace, J., Jayawant, S., Robb, S., & Beeson, D. (2010). Ephedrine treatment in congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. <i>Neurology</i> , 74(19), 1517-1523. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dd43bf	Des mutations de la protéine d'adaptation postsynaptique Dok-7 sont à l'origine du syndrome myasthénique congénital (SMC), qui se caractérise par une faiblesse musculaire des ceintures des membres. Les patients ne répondent généralement pas aux traitements standard du CMS ou leur état s'aggrave, mais l'éphédrine semble être un traitement efficace pour le CMS Dok-7. Elle est bien tolérée par la plupart des patients et l'amélioration de la force peut être profonde. Dix sur 12 de la cohorte présentant des mutations DOK7 ont toléré l'éphédrine et une réponse progressive au traitement a été obtenue sur les 6 à 8 mois. L'éphédrine a été administrée aux patients hospitalisés à des doses dépendant du poids corporel et de la tolérance, mais comprises entre 0,5 et 1 mg/kg/jour
Lee, M., 2018	Lee, M., Beeson, D., & Palace, J. (2018). Therapeutic strategies for congenital myasthenic syndromes. <i>Ann N Y Acad Sci</i> , 1412(1), 129-136. doi:10.1111/nyas.13538	Contrairement à la forme auto-immune de la myasthénie, il n'y a pas de rôle pour les agents immunomodulateurs dans le traitement de la SMC. Le répertoire de médicaments actuel comprend les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (principalement la pyridostigmine), la 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP), l'éphédrine, le salbutamol/albutérol, les bloqueurs à canal ouvert (fluoxétine, quinidine), ou une combinaison de ceux-ci. Ces médicaments sont prescrits par le spécialiste de manière non conforme à l'étiquette. L'agent pharmacologique efficace varie en fonction de la forme génétique du CMS, un agent qui fournit bénéfice dans un sous-type de CMS peut être nocif dans un autre. En outre, le délai de réponse au traitement est variable et tend à être proportionnel au médicament utilisé. Cet article décrit les trois classes de traitement de base, qui sont résumées dans un algorithme de traitement (Fig. 3), et fait le point sur les connaissances actuelles de ces traitements pendant la grossesse et l'allaitement.

Etude	Reference	Synthèse
Liewluck, T., 2011	Liewluck, T., Selcen, D., & Engel, A. G. (2011). Beneficial effects of albuterol in congenital endplate acetylcholinesterase deficiency and Dok-7 myasthenia. <i>Muscle Nerve</i> , 44(5), 789-794. doi:10.1002/mus.22176	Cette étude indique que l'albutérol, tout comme l'éphédrine, a un effet bénéfique dans le traitement de la déficience en EP AChE et de la myasthénie Dok-7. Les effets positifs de l'éphédrine étaient plus prononcés dans le membre proximal que dans d'autres muscles, y compris le palpebra levator et les muscles faciaux. Les patients ont généralement constaté une amélioration après les premiers jours de traitement, mais ont atteint son effet maximal au bout de 2 mois. La dose quotidienne efficace d'albutérol était de 4 à 12 mg/jour au total. La dose optimale d'albutérol variait d'un patient à l'autre. Les effets indésirables de l'albutérol mentionnés ici ont également été observés chez des patients traités avec de l'albutérol pour une maladie obstructive des voies respiratoires, et près de la moitié de ces patients avaient des crampes musculaires.
Molgó, J., 1980	Molgó, J., Lundh, H., & Thesleff, S. (1980). Potency of 3,4-diaminopyridine and 4-aminopyridine on mammalian neuromuscular transmission and the effect of pH changes. <i>Eur J Pharmacol</i> , 61(1), 25-34. doi:10.1016/0014-2999(80)90378-7	La 3,4-DAP, tout comme la 4-AP, a fortement augmenté l'impulsion provoquant la libération d'un émetteur dans les jonctions neuromusculaires des mammifères ; la 3,4-DAP était 6 à 7 fois plus puissante que la 4-AP. Cela a été démontré dans les plaques terminales bloquées au Mg <sup>2+</sup> et paralysées au BoTx en comparant les courbes dose-réponse. L'effet plus marqué du 3,4-DAP par rapport au 4-AP sur la libération du transmetteur pourrait avoir une importance clinique puisque le 3,4-DAP a été signalé comme étant moins convulsif que le 4-AP chez les animaux de laboratoire.
Lashley, D., 2010	Lashley, D., Palace, J., Jayawant, S., Robb, S., & Beeson, D. (2010). Ephedrine treatment in congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. <i>Neurology</i> , 74(19), 1517-1523. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dd43bf	Une petite étude de cohorte ouverte et prospective sur huit patients européens se manifestant de la naissance à 12 ans. L'éphédrine a commencé avec 25 mg/jour et a lentement augmenté jusqu'à 75-100 mg/jour. Dans les 1 à 4 semaines suivant le début du traitement, une amélioration a été observée chez tous les patients et le suivi clinique a révélé des effets positifs plus prononcés sur la faiblesse et la force des muscles proximaux selon l'échelle MRC. Les effets sur la faiblesse faciale étaient moins prononcés. Les mesures de la capacité vitale et les tests de stimulation répétitive ne se sont pas améliorés de la même manière que les symptômes cliniques. Des effets secondaires ont été observés dans les 4 premières semaines après le début du traitement chez tous les patients sauf un (patient 3) et n'ont pas nécessité le retrait du médicament. Les mécanismes des effets de l'éphédrine dans le CMS causés par les mutations DOK7 ne sont pas entièrement compris. L'éphédrine peut augmenter la libération quantique d'acétylcholine (ACh) et affecter la cinétique de l'AChR en fonction de la dose, mais cela est signalé in vitro en utilisant des doses non applicables chez les patients

Etude	Reference	Synthèse
Thompson, R., 2019	Thompson, R., Bonne, G., Missier, P., & Lochmüller, H. (2019). Targeted therapies for congenital myasthenic syndromes: systematic review and steps towards a treatatolome. <i>Emerging topics in life sciences</i> , 3(1), 19-37. doi:10.1042/ETLS20180100	Une revue systématique des traitements pharmacologique de chaque type de CMS, en rassemblant les preuves de 207 études sur plus de 1000 patients et en les stratifiant par défaut génétique. La plupart des sous-types de CMS se prêtent néanmoins à une certaine forme de pharmacothérapie, mais le traitement pharmacologique varie selon le sous-type, les médicaments appropriés pour un type pouvant en aggraver un autre. Les stratégies de traitement dépendent largement du fait qu'il soit bénéfique d'augmenter la quantité d'acétylcholine disponible dans la fente synaptique (inhibiteurs de l'AChE tels que la pyridostigmine, qui inhibe la dégradation de l'acétylcholine, et le bloqueur des canaux potassiques 3,4-diaminopyridine, qui augmente la libération quantitative de l'acétylcholine) ou de raccourcir le temps d'ouverture des canaux (bloqueurs des canaux ouverts fluoxétine et quinidine). $\beta 2$ Les agonistes des récepteurs adrénergiques tels que l'éphédrine et le salbutamol (albutérol) sont également largement prescrits pour le SMC, mais bien qu'ils soient un traitement de première ligne pour certains types de SMC, leur mécanisme d'action n'est pas bien compris, bien qu'on suppose qu'ils agissent comme un secours au complexe d'agrine, en stabilisant les structures des plaques terminales et en inversant la dispersion des AChR.
Vanhaesebrouck, A. E., 2019	Vanhaesebrouck, A. E., Webster, R., Maxwell, S., Rodriguez Cruz, P. M., Cossins, J., Wickens, J., . . . Beeson, D. (2019). $\beta 2$ -Adrenergic receptor agonists ameliorate the adverse effect of long-term pyridostigmine on neuromuscular junction structure. <i>Brain</i> , 142(12), 3713-3727. doi:10.1093/brain/awz322	Cet article fait état du suivi à long terme de l'ajout d'agonistes $\beta 2$ -adrénergiques pour une cohorte de patients atteints d'un déficit en récepteurs d'acétylcholine sous traitement anticholinestérasique qui démontre une amélioration quantitative soutenue. il démontre comment l'amélioration observée chez les patients suite à l'ajout de salbutamol à leur traitement peut être expliquée dans un modèle expérimental de déficit en récepteurs d'acétylcholine, la forme la plus courante de syndrome myasthénique congénital. Le salbutamol améliore la structure synaptique de la jonction neuromusculaire en neutralisant les effets néfastes des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à long terme sur la jonction neuromusculaire postsynaptique. Les résultats ont des implications pour les myasthènes auto-immunes et génétiques pour lesquelles les médicaments anticholinestérasés sont un traitement standard. L'effet fonctionnel de la thérapie combinée sur la transmission neuromusculaire a été exploré dans le modèle de déficit en AChR. L'ajout de salbutamol à la pyridostigmine a permis de réduire la diminution des CMAP à l'électromyographie, par rapport à la pyridostigmine seule, mais uniquement à des fréquences de stimulation nerveuse élevées.
Kinali, M., 2008	Kinali, M., Beeson, D., Pitt, M. C., Jungbluth, H., Simonds, A. K., Aloysius, A., . . . Robb, S. A. (2008). Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. <i>J Neuroimmunol</i> , 201-202, 6-12. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.06.026	Les auteurs présentent leur expérience de 46 enfants avec la CMS. Les indices diagnostiques chez les nouveau-nés étaient des difficultés d'alimentation, une hypotonie avec ou sans faiblesse des membres, une Ptosis, une insuffisance respiratoire, des contractures et un stridor. Vingt-cinq enfants présentaient des retards d'acquisition motrice. Des EMG ont été effectués chez 40 enfants, 29 présentaient une anomalie de la jonction neuromusculaire, 7 étaient myopathes, 2 avaient des changements neurogènes possibles et 28 étaient normaux ou non concluants. Une CMAP répétitive a été détectée chez un seul des sept enfants présentant une mutation du COLQ et chez aucun des deux enfants présentant des mutations du syndrome du canal lent. Vingt enfants ont répondu au traitement à la pyridostigmine seule, 11 à la pyridostigmine avec 3, 4 DAP ou de l'éphédrine et cinq à l'éphédrine seule. Répétez l'EMG par un électromyographe expérimenté et, si nécessaire, un essai thérapeutique de la pyridostigmine facilite le diagnostic du CMS avec confirmation génétique moléculaire ultérieure.

Etude	Reference	Synthèse
Maggi, L., 2019	Maggi, L., Bernasconi, P., D'Amico, A., Brugnoli, R., Fiorillo, C., Garibaldi, M., . . . Mantegazza, R. (2019). Italian recommendations for diagnosis and management of congenital myasthenic syndromes. <i>Neurol Sci</i> , 40(3), 457-468. doi:10.1007/s10072-018-3682-x	L'auteur présente cinq patients issus de trois familles indépendantes présentant des caractéristiques du syndrome myasthénique dû à une resynthèse anormale d'acétylcholine qui se caractérise par une apparition précoce, une hérédité récessive et des épisodes récurrents d'apnée potentiellement fatale. Chez quatre patients, on observe une aggravation paradoxale des symptômes avec des températures froides. Des mutations dans le gène codant pour la choline acétyltransférase (CHAT) ont été trouvées pour expliquer cette affection. Des études d'électrodiagnostic ont démontré une altération de la transmission neuromusculaire chez tous les patients. Des études in vitro avec des microélectrodes réalisées dans les biopsies du muscle anconé de deux patients ont montré une réduction modérée de la libération quantique. La microscopie électronique de la jonction neuromusculaire était normale chez les deux patients. Chaque patient présentait deux mutations CHAT hétérozygotes.

## 2.11 Prognostic 4

Etude	Reference	Synthèse
Durmus, H., 2018	Durmus, H., Shen, X. M., Serdaroglu-Ofazer, P., Kara, B., Parman-Gulsen, Y., Ozdemir, C., . . . Engel, A. G. (2018). Congenital myasthenic syndromes in Turkey: Clinical clues and prognosis with long term follow-up. <i>Neuromuscul Disord</i> , 28(4), 315-322. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.013	Cet article présente les résultats cliniques, électrophysiologiques et génétiques de 69 patients de 51 familles turques sans lien de parenté et décrit quelques nouveaux phénotypes et caractéristiques cliniques du célèbre CMS. Le CMS le plus courant était le déficit en récepteur primaire d'acétylcholine (AChR) (31/51) et les mutations les plus courantes de l'AChR étaient c.1219 + 2T > G (12/51) et c.1327delG (6/51) dans le CHRNE. La distribution de la faiblesse musculaire a parfois été utile pour donner un indice sur le sous-type CMS. La présence de potentiels d'action musculaire composés répétitifs indiquait une déficience en AChE ou un CMS à canal lent. Les auteurs recommandent d'être prudent en utilisant la pyridostigmine, car elle peut aggraver certains types de SGM. L'éphédrine et le salbutamol se sont révélés très efficaces dans les cas de carences en AChE et DOK7 et ont été utiles comme adjuvants dans d'autres types de SGM.
McMacken, G., 2018	McMacken, G., Whittaker, R. G., Evangelista, T., Abicht, A., Dusl, M., & Lochmüller, H. (2018). Congenital myasthenic syndrome with episodic apnoea: clinical, neurophysiological and genetic features in the long-term follow-up of 19 patients. <i>J Neurol</i> , 265(1), 194-203. doi:10.1007/s00415-017-8689-3	Les auteurs ont examiné les informations cliniques de 19 patients atteints de CMS-EA, y compris des patients présentant des mutations dans le CHAT, SLC5A7 et RAPSN, et des patients sans diagnostic génétique. La plupart des patients ont manifesté une apnée intermittente au cours des 4 premiers mois de leur vie. Une certaine amélioration clinique grâce aux médicaments a été observée chez la plupart des patients, mais la majorité des cas ont également montré une tendance à la rémission complète des événements apnéiques avec l'âge. Des signes d'altération de la transmission neuromusculaire ont été détectés lors d'études de neurophysiologie. Une proportion relativement importante de CMS-EA reste génétiquement non diagnostiquée, ce qui suggère l'existence de nouveaux gènes CMS causatifs qui restent non caractérisés.
Natera-de Benito, D., 2016	Natera-de Benito, D., Bestué, M., Vilchez, J. J., Evangelista, T., Töpf, A., García-Ribes, A., . . . Nascimento, A. (2016). Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to RAPSN mutations. <i>Neuromuscul Disord</i> , 26(2), 153-159. doi:10.1016/j.nmd.2015.10.013	Une description complète des résultats cliniques et moléculaires de dix patients atteints de CMS dus à des mutations du RAPSN, avec un suivi à long terme. Les mutations du RAPSN conduisent à un phénotype relativement homogène, caractérisé par un ptosis fluctuant, des symptômes bulbares occasionnels, une faiblesse des muscles du cou et une légère faiblesse des muscles proximaux avec des exacerbations précipitées par des infections mineures. Il est intéressant de noter que des exacerbations épisodiques continuent de se produire à l'âge adulte. Elles se caractérisent par une faiblesse de la ceinture des membres proximaux et un ptosis, et pas tellement par une insuffisance respiratoire après l'âge de 6 ans. Tous les patients se sont présentés pendant la période néonatale et ont répondu aux agonistes cholinergiques. Chez la plupart des patients concernés, l'utilisation supplémentaire de 3,4-diaminopyridine a entraîné un bénéfice clinique significatif. L'évolution de la maladie est stable, sauf en cas d'aggravation intermittente.

Etude	Reference	Synthèse
Schara, U., 2010	Schara, U., Christen, H. J., Durmus, H., Hietala, M., Krabetz, K., Rodolico, C., . . . Lochmüller, H. (2010). Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to CHAT mutations. Eur J Paediatr Neurol, 14(4), 326-333. doi:10.1016/j.ejpn.2009.09.009	Un rapport sur le suivi à long terme de 11 patients atteints d'un syndrome myasthénique congénital dû à neuf mutations différentes du CHAT. Cette cohorte de patients du CHAT décrit deux phénotypes distincts : Le groupe néonatal souffre de crises apnéiques, de dépendance aux appareils respiratoires et de faiblesse bulbaire. L'apnée doit être soigneusement distinguée des crises d'épilepsie ; un CMS doit être pris en compte précocement pour commencer une thérapie appropriée. Les patients à apparition infantile présentent une faiblesse permanente légère, mais connaissent des crises apnéiques et une aggravation qui se résorbent avec le traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Cependant, après plusieurs années de traitement, la force musculaire proximale peut diminuer et entraîner une dépendance au fauteuil roulant malgré la poursuite du traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

## Annexe

### Coordonnées des centres de référence, de compétences et associations de patients

#### Liste des Centres de référence maladie neuromusculaire :

Centre de référence des maladies neuromusculaires «PACA- Réunion- Rhône Alpes »

#### Site coordonnateur :

AP-HM - La Timone Marseille (Pr Shahram Attarian)

#### Sites constitutifs :

CHU de La Réunion SUD (Dr Ariane Choumert)

HC Lyon (Dr Carole Vuillerot)

CHU de Saint-Etienne (Pr Jean Christophe Antoine)

CHU de Nice (Pr Sabrina Sacconi)

#### Centres de compétence :

CHU de Grenoble (Dr Klaus Dieterich)

CH de Cannes (Dr Christophe Perrin)

Hôpital d'Enfants - Association Saint François d'Assise Saint Denis La Réunion (Dr Anne Pervillé)

Hôpital d'Instruction des Armées de Toulon (Dr Anthony Faivre)

CHU de Clermont-Ferrand (Dr Catherine Sarret)

#### Centre de référence des maladies neuromusculaires « Nord/Est/Ile de France »

#### Site coordonnateur :

APHP- Raymond Poincaré Garches (Pr Pascal Lafôret)

#### Sites constitutifs :

APHP- Pitié Salpêtrière Paris (Dr Tanya Stojkovic)

APHP- Trousseau Paris (Dr Arnaud Isapof)

APHP- Pitié Salpêtrière Paris (Pr Bertrand Fontaine)

APHP- Necker Paris (Pr Isabelle Desguerre)

APHP- Cochin Paris (Dr Karim Wahbi)

APHP- Henri Mondor Paris (Dr François Jérôme Authier)

CHU de Lille (Dr Sylvie Nguyen The Tich)

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Dr Aleksandra Nadaj-Pakleza)

CHU de Nancy (Dr Marc Debouverie)

CHU de Reims (Pr François Constant Boyer)

Centres de compétence :

APHP- Rothschild Paris (Dr Philippe Thoumie)

APHP- Tenon Paris (Pr Sophie Périé)

APHP- Hôpital Marin de Hendaye (Dr Jon Andoni Urtizberea)

CHU de Rouen (Dr Lucie Guyant Marechal)

CHRU de Tours (Dr Sybille Pellieux)

CHU de Côte de Nacre – Caen (Pr Françoise Chapon)

CHU d'Amiens (Dr Anne Gaëlle Le Moing)

CHU de Dijon (Dr Agnès Jacquin-Piques)

CHU de Besançon (Pr Laurent Tatu)

Centre de soins de suite et de réadaptation Marc Sautelet de Villeneuve-d'Ascq (Dr Marie Céline Gellez)

**Centre de référence des maladies neuromusculaires « Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC) »**

**Site coordonnateur :**

CHU de Bordeaux (Dr Guilhem Solé)

Sites constitutifs :

CHU de Toulouse (Pr Pascal Cintas)

CHU de Montpellier (Pr François Rivier)

CHU de Nantes (Pr Yann Péréon)

CHU d'Angers (Dr Marco Spinazzi)

CHRU de Brest (Dr Sylvain Brochard)

CHU de la Martinique (Dr Rémi Bellance)

Centres de compétence :

CHU de Pointe à Pitre/ Abymes (Pr Annie Lannuzel)

CH de la Côte Basque (Dr Olivier Flabeau)

CHU de Nîmes (Dr Dimitri Renard)

CHU de Rennes (Dr Mélanie Fradin)

CHRU de Tours (Dr Sylvie Pellieux)

CH Bretagne Atlantique – Vannes (Dr Florence Demurger)

CHU de Poitiers (Pr Jean Philippe Neau)

## Associations de patients Françaises et internationales

AFM-Téléthon  
1 rue de l'Internationale  
BP 59  
91002 Evry cedex  
Tél: +33 (0) 1 69 47 28 28  
Groupe d'Intérêt myasthenie : [myasthenia@afm-telethon.fr](mailto:myasthenia@afm-telethon.fr)  
Site web : <https://myasthenies.afm-telethon.fr>

Myasthenie.com  
Association francophone dédiée aux malades de la Myasthénie et à leurs familles.  
<https://www.myasthenie.com>

A.M.I.S. : Association des Myasthéniques Isolés et Solidaires  
Présidence : M. Pierre BOULANGER  
4 impasse des marçassins  
60520 LA CHAPELLE EN SERVAL  
FRANCE  
Téléphone : 33 (0)6 87 77 15 42  
[Association.amis@myasthenie.com](mailto:Association.amis@myasthenie.com)  
<https://www.myasthenie.fr>  
<https://www.myasthenie.com> (forum)

## Informations complémentaires

### **ORPHANET**

<http://www.orpha.net>

### **OMIM**

<https://www.omim.org>

### **GeneReviews:**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>

### **Alliance maladies rares - Fédération d'associations de maladies rares**

<http://www.alliance-maladies-rares.org>

### **Maladies Rares Info service** – Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares

<http://www.maladiesraresinfo.org/>

Téléphone : 01 56 53 81 36

## Références bibliographiques

1. Abath Neto, O., Heise, C. O., Moreno, C. A., Estephan, E. P., Mesrob, L., Lechner, D., . . . Zanoteli, E. (2017). Nonlethal CHRNA1-Related Congenital Myasthenic Syndrome with a Homozygous Null Mutation. *Can J Neurol Sci*, 44(1), 125-127. doi:10.1017/cjn.2016.322
2. Abicht, A., Müller, J. S., & Lochmüller, H. (1993). Congenital Myasthenic Syndromes. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
3. Copyright © 1993-2020, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
4. Andreux, F., Hantaï, D., & Eymard, B. (2004). Syndromes myasthéniques congénitaux: Expression phénotypique et caractérisation physiopathologique. *Revue Neurologique*, 160(2), 163-176. doi:https://doi.org/10.1016/S0035-3787(04)70887-5
5. Arican, P., Gencpinar, P., Cavusoglu, D., & Olgac Dundar, N. (2018). Clinical and Genetic Features of Congenital Myasthenic Syndromes due to CHAT Mutations: Case Report and Literature Review. *Neuropediatrics*, 49(4), 283-288. doi:10.1055/s-0038-1654706
6. Arnold, W. D., Feldman, D. H., Ramirez, S., He, L., Kassari, D., Quick, A., . . . Maselli, R. A. (2015). Defective fast inactivation recovery of Nav 1.4 in congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol*, 77(5), 840-850. doi:10.1002/ana.24389
7. Arredondo, J., Lara, M., Gospe, S. M., Jr., Mazia, C. G., Vaccarezza, M., Garcia-Erro, M., . . . Maselli, R. A. (2015). Choline Acetyltransferase Mutations Causing Congenital Myasthenic Syndrome: Molecular Findings and Genotype-Phenotype Correlations. *Hum Mutat*, 36(9), 881-893. doi:10.1002/humu.22823
8. Balaraju, S., Töpf, A., McMacken, G., Kumar, V. P., Pechmann, A., Roper, H., . . . Lochmüller, H. (2020). Congenital myasthenic syndrome with mild intellectual disability caused by a recurrent SLC25A1 variant. *European Journal of Human Genetics*, 28(3), 373-377. doi:10.1038/s41431-019-0506-2
9. Basiri, K., Belaya, K., Liu, W. W., Maxwell, S., Sedghi, M., & Beeson, D. (2013). Clinical features in a large Iranian family with a limb-girdle congenital myasthenic syndrome due to a mutation in DPAGT1. *Neuromuscul Disord*, 23(6), 469-472. doi:10.1016/j.nmd.2013.03.003
10. Bauché, S., O'Regan, S., Azuma, Y., Laffargue, F., McMacken, G., Sternberg, D., . . . Nicole, S. (2016). Impaired Presynaptic High-Affinity Choline Transporter Causes a Congenital Myasthenic Syndrome with Episodic Apnea. *Am J Hum Genet*, 99(3), 753-761. doi:10.1016/j.ajhg.2016.06.033
11. Bauché, S., Vellieux, G., Sternberg, D., Fontenille, M. J., De Bruyckere, E., Davoine, C. S., . . . Nicole, S. (2017). Mutations in GFPT1-related congenital myasthenic syndromes are associated with synaptic morphological defects and underlie a tubular aggregate myopathy with synaptopathy. *J Neurol*, 264(8), 1791-1803. doi:10.1007/s00415-017-8569-x
12. Beeson, D. (2016). Congenital myasthenic syndromes: recent advances. *Curr Opin Neurol*, 29(5), 565-571. doi:10.1097/wco.0000000000000370
13. Beeson, D., Cossins, J., Rodriguez Cruz, P. M., Maxwell, S., Liu, W. W., & Palace, J. (2018). Myasthenic syndromes due to defects in COL13A1 and in the N-linked glycosylation pathway. *Ann N Y Acad Sci*, 1413(1), 163-169. doi:10.1111/nyas.13576
14. Beeson, D., Hantaï, D., Lochmüller, H., & Engel, A. G. (2005). 126th International Workshop: congenital myasthenic syndromes, 24-26 September 2004, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord*, 15(7), 498-512. doi:10.1016/j.nmd.2005.05.001
15. Belaya, K., Finlayson, S., Cossins, J., Liu, W. W., Maxwell, S., Palace, J., & Beeson, D. (2012). Identification of DPAGT1 as a new gene in which mutations cause a congenital myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 1275, 29-35. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06790.x
16. Belaya, K., Finlayson, S., Slater, C. R., Cossins, J., Liu, W. W., Maxwell, S., . . . Beeson, D. (2012). Mutations in DPAGT1 cause a limb-girdle congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates. *Am J Hum Genet*, 91(1), 193-201. doi:10.1016/j.ajhg.2012.05.022
17. Belaya, K., Rodríguez Cruz, P. M., Liu, W. W., Maxwell, S., McGowan, S., Farrugia, M. E., . . . Beeson, D. (2015). Mutations in GMPPB cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies. *Brain*, 138(Pt 9), 2493-2504. doi:10.1093/brain/awv185
18. Ben Ammar, A., Petit, F., Alexandri, N., Gaudon, K., Bauché, S., Rouche, A., . . . Eymard, B. (2010). Phenotype genotype analysis in 15 patients presenting a congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. *J Neurol*, 257(5), 754-766. doi:10.1007/s00415-009-5405-y
19. Bestue-Cardiel, M., Sáenz de Cabezón-Alvarez, A., Capablo-Liesa, J. L., López-Pisón, J., Peña-Segura, J. L.,

- Martin-Martinez, J., & Engel, A. G. (2005). Congenital endplate acetylcholinesterase deficiency responsive to ephedrine. *Neurology*, 65(1), 144-146. doi:10.1212/01.wnl.0000167132.35865.31
20. Brownlow, S., Webster, R., Croxson, R., Brydson, M., Neville, B., Lin, J. P., . . . Beeson, D. (2001). Acetylcholine receptor delta subunit mutations underlie a fast-channel myasthenic syndrome and arthrogryposis multiplex congenita. *J Clin Invest*, 108(1), 125-130. doi:10.1172/jci12935
  21. Brugnani, R., Maggi, L., Canioni, E., Moroni, I., Pantaleoni, C., D'Arrigo, S., . . . Mantegazza, R. (2010). Identification of previously unreported mutations in CHRNA1, CHRNE and RAPSN genes in three unrelated Italian patients with congenital myasthenic syndromes. *J Neurol*, 257(7), 1119-1123. doi:10.1007/s00415-010-5472-0
  22. Burke, G., Cossins, J., Maxwell, S., Owens, G., Vincent, A., Robb, S., . . . Beeson, D. (2003). Rapsyn mutations in hereditary myasthenia: distinct early- and late-onset phenotypes. *Neurology*, 61(6), 826-828. doi:10.1212/01.wnl.0000085865.55513.ae
  23. Burke, G., Cossins, J., Maxwell, S., Robb, S., Nicolle, M., Vincent, A., . . . Beeson, D. (2004). Distinct phenotypes of congenital acetylcholine receptor deficiency. *Neuromuscul Disord*, 14(6), 356-364. doi:10.1016/j.nmd.2004.03.005
  24. Byring, R. F., Pihko, H., Tsujino, A., Shen, X. M., Gustafsson, B., Hackman, P., . . . Udd, B. (2002). Congenital myasthenic syndrome associated with episodic apnea and sudden infant death. *Neuromuscul Disord*, 12(6), 548-553. doi:10.1016/s0960-8966(01)00336-4
  25. Chaouch, A., Beeson, D., Hantaï, D., & Lochmüller, H. (2012). 186th ENMC international workshop: congenital myasthenic syndromes 24-26 June 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*, 22(6), 566-576. doi:10.1016/j.nmd.2011.12.004
  26. Chaouch, A., Müller, J. S., Guergueltcheva, V., Dusl, M., Schara, U., Rakocević-Stojanović, V., . . . Lochmüller, H. (2012). A retrospective clinical study of the treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome. *J Neurol*, 259(3), 474-481. doi:10.1007/s00415-011-6204-9
  27. Chevessier, F., Faraut, B., Ravel-Chapuis, A., Richard, P., Gaudon, K., Bauché, S., . . . Hantaï, D. (2004). MUSK, a new target for mutations causing congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet*, 13(24), 3229-3240. doi:10.1093/hmg/ddh333
  28. Cossins, J., Belaya, K., Hicks, D., Salih, M. A., Finlayson, S., Carboni, N., . . . Beeson, D. (2013). Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. *Brain*, 136(Pt 3), 944-956. doi:10.1093/brain/awt010
  29. Dilena, R., Abicht, A., Sergi, P., Comi, G. P., Di Fonzo, A., Chidini, G., . . . Lochmüller, H. (2014). Congenital myasthenic syndrome due to choline acetyltransferase mutations in infants: clinical suspicion and comprehensive electrophysiological assessment are important for early diagnosis. *J Child Neurol*, 29(3), 389-393. doi:10.1177/0883073812470000
  30. Durmus, H., Shen, X. M., Serdaroglu-Oflazer, P., Kara, B., Parman-Gulsen, Y., Ozdemir, C., . . . Engel, A. G. (2018). Congenital myasthenic syndromes in Turkey: Clinical clues and prognosis with long term follow-up. *Neuromuscul Disord*, 28(4), 315-322. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.013
  31. E, F. (2013). Syndromes myasthéniques. In M. S. Publications (Ed.), *Électromyographie : Sémiologie EMG élémentaire* (3e éd. ed., Vol. Vol. 4, pp. 231-244). Paris: Lavoisier.
  32. E., F. (2003). Faiblesse "myopathique" inexpiquée : rechercher un syndrome myasthénique congénital. *Correspondances en Nerf & Muscle* (1).
  33. E., F. (2013). Étude de la transmission neuromusculaire par stimulation nerveuse répétitive. In L. M. sciences (Ed.), *Électromyographie : Sémiologie EMG élémentaire* (3e éd ed., Vol. Vol. 2, pp. 131-154). Paris: Lavoisier.
  34. Engel, A. G. (2018). Congenital Myasthenic Syndromes in 2018. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 18(8), 46. doi:10.1007/s11910-018-0852-4
  35. Engel, A. G. (2018). Genetic basis and phenotypic features of congenital myasthenic syndromes. *Handb Clin Neurol*, 148, 565-589. doi:10.1016/b978-0-444-64076-5.00037-5
  36. Engel, A. G., Selcen, D., Shen, X. M., Milone, M., & Harper, C. M. (2016). Loss of MUNC13-1 function causes microcephaly, cortical hyperexcitability, and fatal myasthenia. *Neurol Genet*, 2(5), e105. doi:10.1212/nxg.000000000000105
  37. Engel, A. G., Shen, X. M., Selcen, D., & Sine, S. M. (2015). Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*, 14(5), 461. doi:10.1016/s1474-4422(15)00010-1
  38. Engel, A. G., Shen, X. M., Selcen, D., & Sine, S. M. (2015). Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*, 14(4), 420-434. doi:10.1016/s1474-4422(14)70201-7
  39. Estephan, E. P., Sobreira, C., Dos Santos, A. C. J., Tomaselli, P. J., Marques, W., Jr., Ortega, R. P. M., . . . Zanoteli, E. (2018). A common CHRNE mutation in Brazilian patients with congenital myasthenic syndrome. *J Neurol*, 265(3), 708-713. doi:10.1007/s00415-018-8736-8
  40. Evangelista, T., Hanna, M., & Lochmüller, H. (2015). Congenital Myasthenic Syndromes with Predominant Limb Girdle Weakness. *J Neuromuscul Dis*, 2(Suppl 2), S21-s29. doi:10.3233/jnd-150098

41. Eymard, B., loos, C., Barois, A., Estournet, B., Mayer, M., Fournier, E., . . . Hantaï, D. (2004). Syndromes myasthéniques congénitaux dus à des mutations du gène de la rapsyne. *Revue Neurologique*, 160(5, Part 2), 78-84. doi:https://doi.org/10.1016/S0035-3787(04)71009-7
42. Eymard, B., Stojkovic, T., Sternberg, D., Richard, P., Nicole, S., Fournier, E., . . . Hantaï, D. (2013). [Congenital myasthenic syndromes: difficulties in the diagnosis, course and prognosis, and therapy--The French National Congenital Myasthenic Syndrome Network experience]. *Rev Neurol (Paris)*, 169 Suppl 1, S45-55. doi:10.1016/s0035-3787(13)70060-2
43. Feng, H., & Zhou, H. (2017). New compound heterozygous variants of the cholinergic receptor nicotinic delta subunit gene in a Chinese male with congenital myasthenic syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 96(51), e8981. doi:10.1097/md.0000000000008981
44. Finlayson, S., Beeson, D., & Palace, J. (2013). Congenital myasthenic syndromes: an update. *Pract Neurol*, 13(2), 80-91. doi:10.1136/practneurol-2012-000404
45. Finlayson, S., Palace, J., Belaya, K., Walls, T. J., Norwood, F., Burke, G., . . . Beeson, D. (2013). Clinical features of congenital myasthenic syndrome due to mutations in DPAGT1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(10), 1119-1125. doi:10.1136/jnnp-2012-304716
46. Finsterer, J. (2019). Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet J Rare Dis*, 14(1), 57. doi:10.1186/s13023-019-1025-5
47. Fukudome, T., Ohno, K., Brengman, J. M., & Engel, A. G. (1998). AChR channel blockade by quinidine sulfate reduces channel open duration in the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 841, 199-202. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb10928.x
48. Garg, N., Yiannikas, C., Hardy, T. A., Belaya, K., Cheung, J., Beeson, D., & Reddel, S. W. (2016). Late presentations of congenital myasthenic syndromes: How many do we miss? *Muscle Nerve*, 54(4), 721-727. doi:10.1002/mus.25085
49. Giarrana, M. L., Joset, P., Sticht, H., Robb, S., Steindl, K., Rauch, A., & Klein, A. (2015). A severe congenital myasthenic syndrome with "dropped head" caused by novel MUSK mutations. *Muscle Nerve*, 52(4), 668-673. doi:10.1002/mus.24687
50. Gomez, C. M., Maselli, R., Gammack, J., Lasalde, J., Tamamizu, S., Cornblath, D. R., . . . Kuncl, R. W. (1996). A beta-subunit mutation in the acetylcholine receptor channel gate causes severe slow-channel syndrome. *Ann Neurol*, 39(6), 712-723. doi:10.1002/ana.410390607
51. Guergueltcheva, V., Müller, J. S., Dusl, M., Senderek, J., Oldfors, A., Lindbergh, C., . . . Lochmüller, H. (2012). Congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates caused by GFPT1 mutations. *J Neurol*, 259(5), 838-850. doi:10.1007/s00415-011-6262-z
52. Günbey, C., Sel, K., Temuçin Ç, M., Aykan, H. H., Konuşkan, B., Karagöz, T., & Anlar, B. (2019). Cardiac autonomic function evaluation in pediatric and adult patients with congenital myasthenic syndromes. *Neuromuscul Disord*, 29(4), 290-295. doi:10.1016/j.nmd.2019.02.004
53. Habbout, K., Poulin, H., Rivier, F., Giuliano, S., Sternberg, D., Fontaine, B., . . . Bendahhou, S. (2016). A recessive Nav1.4 mutation underlies congenital myasthenic syndrome with periodic paralysis. *Neurology*, 86(2), 161-169. doi:10.1212/wnl.0000000000002264
54. Harper, C. M. (2013). Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders. In *Electrodiagnosis of Myasthenic Disorders*: Oxford University Press.
55. Harper, C. M., Fukudome, T., & Engel, A. G. (2003). Treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neurology*, 60(10), 1710-1713. doi:10.1212/01.wnl.0000061483.11417.1b
56. Helman, G., Sharma, S., Crawford, J., Patra, B., Jain, P., Bent, S. J., . . . Simons, C. (2019). Leukoencephalopathy due to variants in GFPT1-associated congenital myasthenic syndrome. *Neurology*, 92(6), e587-e593. doi:10.1212/wnl.0000000000006886
57. Herrmann, D. N., Horvath, R., Sowden, J. E., Gonzalez, M., Sanchez-Mejias, A., Guan, Z., . . . Zuchner, S. (2014). Synaptotagmin 2 mutations cause an autosomal-dominant form of lambert-eaton myasthenic syndrome and nonprogressive motor neuropathy. *Am J Hum Genet*, 95(3), 332-339. doi:10.1016/j.ajhg.2014.08.007
58. Huzé, C., Bauché, S., Richard, P., Chevessier, F., Goillot, E., Gaudon, K., . . . Hantaï, D. (2009). Identification of an agrin mutation that causes congenital myasthenia and affects synapse function. *Am J Hum Genet*, 85(2), 155-167. doi:10.1016/j.ajhg.2009.06.015
59. Jabre, J. F., Pitt, M. C., & Smith, R. (2020). Deriving pediatric nerve conduction normal values in the very young (<3 years). *Clin Neurophysiol*, 131(1), 177-182. doi:10.1016/j.clinph.2019.11.004
60. Kinali, M., Beeson, D., Pitt, M. C., Jungbluth, H., Simonds, A. K., Aloysius, A., . . . Robb, S. A. (2008). Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. *J Neuroimmunol*, 201-202, 6-12. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.06.026
61. Klein, A., Pitt, M. C., McHugh, J. C., Nicks, E. H., Sewry, C. A., Phadke, R., . . . Robb, S. A. (2013). DOK7 congenital myasthenic syndrome in childhood: early diagnostic clues in 23 children. *Neuromuscul Disord*, 23(11), 883-891. doi:10.1016/j.nmd.2013.06.002
62. Lashley, D., Palace, J., Jayawant, S., Robb, S., & Beeson, D. (2010). Ephedrine treatment in congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7.

- Neurology, 74(19), 1517-1523. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dd43bf
63. Lee, M., Beeson, D., & Palace, J. (2018). Therapeutic strategies for congenital myasthenic syndromes. *Ann N Y Acad Sci*, 1412(1), 129-136. doi:10.1111/nyas.13538
  64. Legay, C. (2018). Congenital myasthenic syndromes with acetylcholinesterase deficiency, the pathophysiological mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*, 1413(1), 104-110. doi:10.1111/nyas.13595
  65. Liewluck, T., Selcen, D., & Engel, A. G. (2011). Beneficial effects of albuterol in congenital endplate acetylcholinesterase deficiency and Dok-7 myasthenia. *Muscle Nerve*, 44(5), 789-794. doi:10.1002/mus.22176
  66. Logan, C. V., Cossins, J., Rodríguez Cruz, P. M., Parry, D. A., Maxwell, S., Martínez-Martínez, P., . . . Beeson, D. (2015). Congenital Myasthenic Syndrome Type 19 Is Caused by Mutations in COL13A1, Encoding the Atypical Non-fibrillar Collagen Type XIII  $\alpha$ 1 Chain. *Am J Hum Genet*, 97(6), 878-885. doi:10.1016/j.ajhg.2015.10.017
  67. Lorenzoni, P. J., Scola, R. H., Kay, C. S. K., Werneck, L. C., Horvath, R., & Lochmüller, H. (2018). How to Spot Congenital Myasthenic Syndromes Resembling the Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome? A Brief Review of Clinical, Electrophysiological, and Genetics Features. *Neuromolecular Med*, 20(2), 205-214. doi:10.1007/s12017-018-8490-1
  68. Luan, X., Tian, W., & Cao, L. (2016). Limb-girdle congenital myasthenic syndrome in a Chinese family with novel mutations in MUSK gene and literature review. *Clin Neurol Neurosurg*, 150, 41-45. doi:10.1016/j.clineuro.2016.08.021
  69. Luo, S., Cai, S., Maxwell, S., Yue, D., Zhu, W., Qiao, K., . . . Zhao, C. (2017). Novel mutations in the C-terminal region of GMPPB causing limb-girdle muscular dystrophy overlapping with congenital myasthenic syndrome. *Neuromuscul Disord*, 27(6), 557-564. doi:10.1016/j.nmd.2017.03.004
  70. Maggi, L., Bernasconi, P., D'Amico, A., Brugnoli, R., Fiorillo, C., Garibaldi, M., . . . Mantegazza, R. (2019). Italian recommendations for diagnosis and management of congenital myasthenic syndromes. *Neurol Sci*, 40(3), 457-468. doi:10.1007/s10072-018-3682-x
  71. Mallory, L. A., Shaw, J. G., Burgess, S. L., Estrella, E., Nurko, S., Burpee, T. M., . . . Kang, P. B. (2009). Congenital myasthenic syndrome with episodic apnea. *Pediatr Neurol*, 41(1), 42-45. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2009.02.017
  72. Maselli, R. A., Arredondo, J., Vázquez, J., Chong, J. X., Bamshad, M. J., Nickerson, D. A., . . . McDonald, C. M. (2017). Presynaptic congenital myasthenic syndrome with a homozygous sequence variant in LAMA5 combines myopia, facial tics, and failure of neuromuscular transmission. *Am J Med Genet A*, 173(8), 2240-2245. doi:10.1002/ajmg.a.38291
  73. Maselli, R. A., Chen, D., Mo, D., Bowe, C., Fenton, G., & Wollmann, R. L. (2003). Choline acetyltransferase mutations in myasthenic syndrome due to deficient acetylcholine resynthesis. *Muscle Nerve*, 27(2), 180-187. doi:10.1002/mus.10300
  74. Maselli, R. A., Ng, J. J., Anderson, J. A., Cagney, O., Arredondo, J., Williams, C., . . . Wollmann, R. L. (2009). Mutations in LAMB2 causing a severe form of synaptic congenital myasthenic syndrome. *J Med Genet*, 46(3), 203-208. doi:10.1136/jmg.2008.063693
  75. McMacken, G., Abicht, A., Evangelista, T., Spendiff, S., & Lochmüller, H. (2017). The Increasing Genetic and Phenotypical Diversity of Congenital Myasthenic Syndromes. *Neuropediatrics*, 48(4), 294-308. doi:10.1055/s-0037-1602832
  76. McMacken, G., Whittaker, R. G., Evangelista, T., Abicht, A., Dusl, M., & Lochmüller, H. (2018). Congenital myasthenic syndrome with episodic apnoea: clinical, neurophysiological and genetic features in the long-term follow-up of 19 patients. *J Neurol*, 265(1), 194-203. doi:10.1007/s00415-017-8689-3
  77. McMacken, G. M., Spendiff, S., Whittaker, R. G., O'Connor, E., Howarth, R. M., Boczonadi, V., . . . Lochmüller, H. (2019). Salbutamol modifies the neuromuscular junction in a mouse model of ColQ myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet*, 28(14), 2339-2351. doi:10.1093/hmg/ddz059
  78. Mihaylova, V., Müller, J. S., Vilchez, J. J., Salih, M. A., Kabiraj, M. M., D'Amico, A., . . . Lochmüller, H. (2008). Clinical and molecular genetic findings in COLQ-mutant congenital myasthenic syndromes. *Brain*, 131(Pt 3), 747-759. doi:10.1093/brain/awm325
  79. Mihaylova, V., Salih, M. A., Mukhtar, M. M., Abuzeid, H. A., El-Sadig, S. M., von der Hagen, M., . . . Guergueltcheva, V. (2009). Refinement of the clinical phenotype in musk-related congenital myasthenic syndromes. *Neurology*, 73(22), 1926-1928. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c3fce9
  80. Milone, M., Shen, X. M., Selcen, D., Ohno, K., Brengman, J., Iannaccone, S. T., . . . Engel, A. G. (2009). Myasthenic syndrome due to defects in rapsyn: Clinical and molecular findings in 39 patients. *Neurology*, 73(3), 228-235. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ae7cbc
  81. Molgó, J., Lundh, H., & Thesleff, S. (1980). Potency of 3,4-diaminopyridine and 4-aminopyridine on mammalian neuromuscular transmission and the effect of pH changes. *Eur J Pharmacol*, 61(1), 25-34. doi:10.1016/0014-2999(80)90378-7
  82. Müller, J. S., Baumeister, S. K., Schara, U., Cossins, J., Krause, S., von der Hagen, M., . . . Abicht, A. (2006). CHRND mutation causes a congenital myasthenic syndrome by impairing co-clustering of the

- acetylcholine receptor with rapsyn. *Brain*, 129(Pt 10), 2784-2793. doi:10.1093/brain/awl188
83. Müller, J. S., Herczegfalvi, A., Vilchez, J. J., Colomer, J., Bachinski, L. L., Mihaylova, V., . . . Lochmüller, H. (2007). Phenotypical spectrum of DOK7 mutations in congenital myasthenic syndromes. *Brain*, 130(Pt 6), 1497-1506. doi:10.1093/brain/awm068
  84. Müller, J. S., Mildner, G., Müller-Felber, W., Schara, U., Krampfl, K., Petersen, B., . . . Abicht, A. (2003). Rapsyn N88K is a frequent cause of congenital myasthenic syndromes in European patients. *Neurology*, 60(11), 1805-1810. doi:10.1212/01.wnl.0000072262.14931.80
  85. Murali, C., Li, D., Grand, K., Hakonarson, H., & Bhoj, E. (2019). Isolated vocal cord paralysis in two siblings with compound heterozygous variants in MUSK: Expanding the phenotypic spectrum. *Am J Med Genet A*, 179(4), 655-658. doi:10.1002/ajmg.a.61060
  86. Natera-de Benito, D., Bestué, M., Vilchez, J. J., Evangelista, T., Töpf, A., García-Ribes, A., . . . Nascimento, A. (2016). Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to RAPSN mutations. *Neuromuscul Disord*, 26(2), 153-159. doi:10.1016/j.nmd.2015.10.013
  87. Natera-de Benito, D., Domínguez-Carral, J., Muelas, N., Nascimento, A., Ortez, C., Jaijo, T., . . . Vilchez, J. J. (2016). Phenotypic heterogeneity in two large Roma families with a congenital myasthenic syndrome due to CHRNE 1267delG mutation. A long-term follow-up. *Neuromuscul Disord*, 26(11), 789-795. doi:10.1016/j.nmd.2016.08.005
  88. Nicolau, S., & Milone, M. (2019). The Electrophysiology of Presynaptic Congenital Myasthenic Syndromes With and Without Facilitation: From Electrodiagnostic Findings to Molecular Mechanisms. *Front Neurol*, 10, 257. doi:10.3389/fneur.2019.00257
  89. Nicole, S., Chaouch, A., Torbergesen, T., Bauché, S., de Bruyckere, E., Fontenille, M. J., . . . Lochmüller, H. (2014). Agrin mutations lead to a congenital myasthenic syndrome with distal muscle weakness and atrophy. *Brain*, 137(Pt 9), 2429-2443. doi:10.1093/brain/awu160
  90. O'Connor, E., Töpf, A., Müller, J. S., Cox, D., Evangelista, T., Colomer, J., . . . Lochmüller, H. (2016). Identification of mutations in the MYO9A gene in patients with congenital myasthenic syndrome. *Brain*, 139(Pt 8), 2143-2153. doi:10.1093/brain/aww130
  91. O'Connor, E., Töpf, A., Zahedi, R. P., Spendiff, S., Cox, D., Roos, A., & Lochmüller, H. (2018). Clinical and research strategies for limb-girdle congenital myasthenic syndromes. *Ann N Y Acad Sci*, 1412(1), 102-112. doi:10.1111/nyas.13520
  92. O'Grady, G. L., Verschuuren, C., Yuen, M., Webster, R., Menezes, M., Fock, J. M., . . . Cooper, S. T. (2016). Variants in SLC18A3, vesicular acetylcholine transporter, cause congenital myasthenic syndrome. *Neurology*, 87(14), 1442-1448. doi:10.1212/wnl.0000000000003179
  93. Ohkawara, B., Cabrera-Serrano, M., Nakata, T., Milone, M., Asai, N., Ito, K., . . . Ohno, K. (2014). LRP4 third  $\beta$ -propeller domain mutations cause novel congenital myasthenia by compromising agrin-mediated MuSK signaling in a position-specific manner. *Hum Mol Genet*, 23(7), 1856-1868. doi:10.1093/hmg/ddt578
  94. Ohno, K., Engel, A. G., Shen, X. M., Selcen, D., Brengman, J., Harper, C. M., . . . Milone, M. (2002). Rapsyn mutations in humans cause endplate acetylcholine-receptor deficiency and myasthenic syndrome. *Am J Hum Genet*, 70(4), 875-885. doi:10.1086/339465
  95. Owen, D., Töpf, A., Preethish-Kumar, V., Lorenzoni, P. J., Vroiling, B., Scola, R. H., . . . Lochmüller, H. (2018). Recessive variants of MuSK are associated with late onset CMS and predominant limb girdle weakness. *Am J Med Genet A*, 176(7), 1594-1601. doi:10.1002/ajmg.a.38707
  96. Palace, J., Lashley, D., Bailey, S., Jayawant, S., Carr, A., McConville, J., . . . Beeson, D. (2012). Clinical features in a series of fast channel congenital myasthenia syndrome. *Neuromuscul Disord*, 22(2), 112-117. doi:10.1016/j.nmd.2011.08.002
  97. Palace, J., Lashley, D., Newsom-Davis, J., Cossins, J., Maxwell, S., Kennett, R., . . . Beeson, D. (2007). Clinical features of the DOK7 neuromuscular junction synaptopathy. *Brain*, 130(Pt 6), 1507-1515. doi:10.1093/brain/awm072
  98. Patel, A., Gosk, M., & Pitt, M. (2016). The effect of different low-frequency filters on concentric needle jitter in stimulated orbicularis oculi. *Muscle Nerve*, 54(2), 317-319. doi:10.1002/mus.25178
  99. Payan, J. (1978). The blanket principle: a technical note. *Muscle Nerve*, 1(5), 423-426. doi:10.1002/mus.880010517
  100. Pitt, M. (2008). Neurophysiological strategies for the diagnosis of disorders of the neuromuscular junction in children. *Dev Med Child Neurol*, 50(5), 328-333. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.02038.x
  101. Pitt, M. (2018). Neurophysiological Assessment of Abnormalities of the Neuromuscular Junction in Children. *Int J Mol Sci*, 19(2). doi:10.3390/ijms19020624
  102. Pitt, M. C. (2017). Use of stimulated electromyography in the analysis of the neuromuscular junction in children. *Muscle Nerve*, 56(5), 841-847. doi:10.1002/mus.25685
  103. Pitt, M. C., & Jabre, J. F. (2017). Determining jitter values in the very young by use of the e-norms methodology. *Muscle Nerve*, 55(1), 51-54. doi:10.1002/mus.25191
  104. Pitt, M. C., McHugh, J. C., Deeb, J., & Smith, R. A. (2017). Assessing neuromuscular junction stability from

- stimulated EMG in children. *Clin Neurophysiol*, 128(2), 290-296. doi:10.1016/j.clinph.2016.11.020
105. Radhakrishnan, P., Shukla, A., Girisha, K. M., & Nayak, S. S. (2020). Biallelic c.1263dupC in DOK7 results in fetal akinesia deformation sequence. *Am J Med Genet A*, 182(4), 804-807. doi:10.1002/ajmg.a.61473
106. Régal, L., Shen, X. M., Selcen, D., Verhille, C., Meulemans, S., Creemers, J. W., & Engel, A. G. (2014). PREPL deficiency with or without cystinuria causes a novel myasthenic syndrome. *Neurology*, 82(14), 1254-1260. doi:10.1212/wnl.0000000000000295
107. Richard, P., Gaudon, K., Haddad, H., Ammar, A. B., Genin, E., Bauché, S., . . . Hantai, D. (2008). The CHRNE 1293insG founder mutation is a frequent cause of congenital myasthenia in North Africa. *Neurology*, 71(24), 1967-1972. doi:10.1212/01.wnl.0000336921.51639.0b
108. Rodríguez Cruz, P. M., Belaya, K., Basiri, K., Sedghi, M., Farrugia, M. E., Holton, J. L., . . . Beeson, D. (2016). Clinical features of the myasthenic syndrome arising from mutations in GMPPB. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87(8), 802-809. doi:10.1136/jnnp-2016-313163
109. Rodríguez Cruz, P. M., Cossins, J., Cheung, J., Maxwell, S., Jayawant, S., Herbst, R., . . . Beeson, D. (2020). Congenital myasthenic syndrome due to mutations in MUSK suggests that the level of MuSK phosphorylation is crucial for governing synaptic structure. *Hum Mutat*, 41(3), 619-631. doi:10.1002/humu.23949
110. Rodríguez Cruz, P. M., Cossins, J., Estephan, E. P., Munell, F., Selby, K., Hirano, M., . . . Beeson, D. (2019). The clinical spectrum of the congenital myasthenic syndrome resulting from COL13A1 mutations. *Brain*, 142(6), 1547-1560. doi:10.1093/brain/awz107
111. Rodríguez Cruz, P. M., Palace, J., & Beeson, D. (2018). The Neuromuscular Junction and Wide Heterogeneity of Congenital Myasthenic Syndromes. *Int J Mol Sci*, 19(6). doi:10.3390/ijms19061677
112. Salih, M. A., Oystreck, D. T., Al-Faky, Y. H., Kabiraj, M., Omer, M. I., Subahi, E. M., . . . Bosley, T. M. (2011). Congenital myasthenic syndrome due to homozygous CHRNE mutations: report of patients in Arabia. *J Neuroophthalmol*, 31(1), 42-47. doi:10.1097/WNO.0b013e3181f50bea
113. Salpietro, V., Lin, W., Delle Vedove, A., Storbeck, M., Liu, Y., Efthymiou, S., . . . Houlden, H. (2017). Homozygous mutations in VAMP1 cause a presynaptic congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol*, 81(4), 597-603. doi:10.1002/ana.24905
114. Salter, C. G., Beijer, D., Hardy, H., Barwick, K. E. S., Bower, M., Mademan, I., . . . Crosby, A. H. (2018). Truncating SLC5A7 mutations underlie a spectrum of dominant hereditary motor neuropathies. *Neurol Genet*, 4(2), e222. doi:10.1212/nxg.0000000000000222
115. Sanders, D. B., Arimura, K., Cui, L., Ertaş, M., Farrugia, M. E., Gilchrist, J., . . . Stålberg, E. (2019). Guidelines for single fiber EMG. *Clin Neurophysiol*, 130(8), 1417-1439. doi:10.1016/j.clinph.2019.04.005
116. Santos, M., Cruz, S., Peres, J., Santos, L., Tavares, P., Basto, J. P., . . . Valverde, A. H. (2018). DOK7 myasthenic syndrome with subacute adult onset during pregnancy and partial response to fluoxetine. *Neuromuscul Disord*, 28(3), 278-282. doi:10.1016/j.nmd.2017.12.005
117. Schara, U., Barisic, N., Deschauer, M., Lindberg, C., Straub, V., Strigl-Pill, N., . . . Lochmüller, H. (2009). Ephedrine therapy in eight patients with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations. *Neuromuscul Disord*, 19(12), 828-832. doi:10.1016/j.nmd.2009.09.008
118. Schara, U., Christen, H. J., Durmus, H., Hietala, M., Krabetz, K., Rodolico, C., . . . Lochmüller, H. (2010). Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to CHAT mutations. *Eur J Paediatr Neurol*, 14(4), 326-333. doi:10.1016/j.ejpn.2009.09.009
119. Schmidt, C., Abicht, A., Krampfl, K., Voss, W., Stucka, R., Mildner, G., . . . Lochmüller, H. (2003). Congenital myasthenic syndrome due to a novel missense mutation in the gene encoding choline acetyltransferase. *Neuromuscul Disord*, 13(3), 245-251. doi:10.1016/s0960-8966(02)00273-0
120. Selcen, D., Milone, M., Shen, X. M., Harper, C. M., Stans, A. A., Wieben, E. D., & Engel, A. G. (2008). Dok-7 myasthenia: phenotypic and molecular genetic studies in 16 patients. *Ann Neurol*, 64(1), 71-87. doi:10.1002/ana.21408
121. Selcen, D., Ohkawara, B., Shen, X. M., McEvoy, K., Ohno, K., & Engel, A. G. (2015). Impaired Synaptic Development, Maintenance, and Neuromuscular Transmission in LRP4-Related Myasthenia. *JAMA Neurol*, 72(8), 889-896. doi:10.1001/jamaneurol.2015.0853
122. Selcen, D., Shen, X. M., Brengman, J., Li, Y., Stans, A. A., Wieben, E., & Engel, A. G. (2014). DPAGT1 myasthenia and myopathy: genetic, phenotypic, and expression studies. *Neurology*, 82(20), 1822-1830. doi:10.1212/wnl.0000000000000435
123. Selcen, D., Shen, X. M., Milone, M., Brengman, J., Ohno, K., Deymeer, F., . . . Engel, A. G. (2013). GFPT1-myasthenia: clinical, structural, and electrophysiologic heterogeneity. *Neurology*, 81(4), 370-378. doi:10.1212/WNL.0b013e31829c5e9c
124. Servais, L., Baudoin, H., Zehrouni, K., Richard, P., Sternberg, D., Fournier, E., . . . Stojkovic, T. (2013). Pregnancy in congenital myasthenic syndrome. *J Neurol*, 260(3), 815-819. doi:10.1007/s00415-012-6709-x

125. Shapira, Y. A., Sadeh, M. E., Bergtraum, M. P., Tsujino, A., Ohno, K., Shen, X. M., . . . Engel, A. G. (2002). Three novel COLQ mutations and variation of phenotypic expressivity due to G240X. *Neurology*, 58(4), 603-609. doi:10.1212/wnl.58.4.603
126. Shen, X. M., Brengman, J. M., Sine, S. M., & Engel, A. G. (2012). Myasthenic syndrome AChR $\alpha$  C-loop mutant disrupts initiation of channel gating. *J Clin Invest*, 122(7), 2613-2621. doi:10.1172/jci63415
127. Shen, X. M., Crawford, T. O., Brengman, J., Acsadi, G., Iannacone, S., Karaca, E., . . . Engel, A. G. (2011). Functional consequences and structural interpretation of mutations of human choline acetyltransferase. *Hum Mutat*, 32(11), 1259-1267. doi:10.1002/humu.21560
128. Shen, X. M., Ohno, K., Fukudome, T., Tsujino, A., Brengman, J. M., De Vivo, D. C., . . . Engel, A. G. (2002). Congenital myasthenic syndrome caused by low-expressor fast-channel AChR delta subunit mutation. *Neurology*, 59(12), 1881-1888. doi:10.1212/01.wnl.0000042422.87384.2f
129. Shen, X. M., Selcen, D., Brengman, J., & Engel, A. G. (2014). Mutant SNAP25B causes myasthenia, cortical hyperexcitability, ataxia, and intellectual disability. *Neurology*, 83(24), 2247-2255. doi:10.1212/wnl.0000000000001079
130. Sieb, J. P., Kraner, S., & Steinlein, O. K. (2002). Congenital myasthenic syndromes. *Semin Pediatr Neurol*, 9(2), 108-119. doi:10.1053/spen.2002.33803
131. Tan, J. S., Ambang, T., Ahmad-Annur, A., Rajahram, G. S., Wong, K. T., & Goh, K. J. (2016). Congenital myasthenic syndrome due to novel CHAT mutations in an ethnic kadazandusun family. *Muscle Nerve*, 53(5), 822-826. doi:10.1002/mus.25037
132. Thompson, R., Bonne, G., Missier, P., & Lochmüller, H. (2019). Targeted therapies for congenital myasthenic syndromes: systematic review and steps towards a treatableome. *Emerging topics in life sciences*, 3(1), 19-37. doi:10.1042/ETLS20180100
133. Tidswell, T., & Pitt, M. C. (2007). A new analytical method to diagnose congenital myasthenia with stimulated single-fiber electromyography. *Muscle Nerve*, 35(1), 107-110. doi:10.1002/mus.20637
134. Tiennot-H L., D. C., Fardeau M., Urtizberea J-A, Brignol T. N., Biard E., Bel C. (2009). Mise au point: Syndromes myasthéniques congénitaux. *Les cahiers de myologie*:(1), 63.
135. Tsujino, A., Maertens, C., Ohno, K., Shen, X. M., Fukuda, T., Harper, C. M., . . . Engel, A. G. (2003). Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(12), 7377-7382. doi:10.1073/pnas.1230273100
136. Vanhaesebrouck, A. E., & Beeson, D. (2019). The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies. *Curr Opin Neurol*, 32(5), 696-703. doi:10.1097/wco.0000000000000736
137. Vanhaesebrouck, A. E., Webster, R., Maxwell, S., Rodriguez Cruz, P. M., Cossins, J., Wickens, J., . . . Beeson, D. (2019).  $\beta$ 2-Adrenergic receptor agonists ameliorate the adverse effect of long-term pyridostigmine on neuromuscular junction structure. *Brain*, 142(12), 3713-3727. doi:10.1093/brain/awz322
138. Wadwekar, V., Pillai, R. R., Sesh, S., Nair, S. S., & Nair, M. (2019). Pregnancy-associated respiratory failure in muscle specific kinase congenital myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*, 59(4), E24-e26. doi:10.1002/mus.26410
139. Wargon, I., Richard, P., Kuntzer, T., Sternberg, D., Nafissi, S., Gaudon, K., . . . Stojkovic, T. (2012). Long-term follow-up of patients with congenital myasthenic syndrome caused by COLQ mutations. *Neuromuscul Disord*, 22(4), 318-324. doi:10.1016/j.nmd.2011.09.002
140. Yeung, W. L., Lam, C. W., Fung, L. W., Hon, K. L., & Ng, P. C. (2009). Severe congenital myasthenia gravis of the presynaptic type with choline acetyltransferase mutation in a Chinese infant with respiratory failure. *Neonatology*, 95(2), 183-186. doi:10.1159/000155612
141. Yoshinaga, H., Sakoda, S., Shibata, T., Akiyama, T., Oka, M., Yuan, J. H., . . . Kobayashi, K. (2015). Phenotypic variability in childhood of skeletal muscle sodium channelopathies. *Pediatr Neurol*, 52(5), 504-508. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.014