



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) syndromes myasthéniques congénitaux

Texte du PNDS

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

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	5
1. Introduction	7
1.1. Physiologie de la jonction neuromusculaire jonction neuromusculaire (JNM) :	8
1.1.1. Côté présynaptique	8
1.1.2. Fente synaptique	8
1.1.3. Côté postsynaptique : organisation moléculaire et fonctionnelle	8
1.2. Physiopathologie des SMC	9
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)	11
3. Diagnostic et évaluation initiale	12
3.1. Objectifs	12
3.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	12
3.3. Circonstances de découverte	13
3.4. Formes cliniques selon l'âge de début	14
3.4.1. Début anténatal	14
3.4.2. Début pédiatrique	14
3.4.2.1. Forme classique néonatale	14
3.4.2.2. Forme infantile	15
3.4.2.3. Forme infantile tardive ou juvénile	15
3.4.3. Début à l'âge adulte	15
3.5. Formes selon la présentation clinique	15
3.6. Formes cliniques selon la mutation	16
3.6.1. SMC liés au RACH	16
3.6.1.1. SMC liés à un déficit en RACH	16
3.6.1.2. SMC liés à une anomalie cinétique du RACH	16
3.6.1.3. SMC liés à un déficit secondaire en RACH dû à des défauts de la Rapsyne	17
3.6.2. SMC liés au déficit en AChE	17
3.6.3. SMC liés au complexe Agrine/Lrp4/MusK/Dok7/Rapsyne.	177
3.6.4. SMC présynaptiques	18
3.6.5. SMC et gènes de glycosylation	19

3.6.6	Autres SMC	19
3.7	Stratégie diagnostique	200
3.7.1	Neurographie et stimulations répétitives	20
3.7.1.1	Caractérisation ENMG des défauts de neurotransmission	20
3.7.1.2	Caractérisation ENMG des signes d'hyperfonction	22
3.7.1.3	Caractérisation ENMG des défauts présynaptiques	22
3.7.1.4	Etude en myographie à l'aiguille	23
3.7.1.5	Etude en fibre unique	24
3.7.3	Confirmation du gène et des mutations en cause	244
3.7.3.1	Gènes à séquencer devant une suspicion de SMC	244
3.7.3.2	Indications du test génétique (étude du panel des gènes de SMC)	27
3.7.3.3	Interprétation et validation d'un résultat génétique	287
3.7.3.4	Interprétation d'un résultat négatif de l'étude génétique du panel des gènes de SMC	28
3.7.3.5	Délai de réalisation du test génétique	28
3.8	Difficultés diagnostiques	29
3.8.1	Formes frontières	29
3.8.2	Pièges diagnostic	29
3.9	Diagnostic différentiels	30
3.10	Corrélation génotype – phénotype	311
3.11	Evolution et pronostic :	311
3.12	Conseil génétique	32
3.12.1	Dans le cas d'un patient adulte	32
3.12.2	Dans le cas d'un patient enfant	32
3.12.3	Modes de transmission	32
3.12.4	Risque de transmission ou de récurrence pour la descendance	32
3.12.5	Diagnostic prénatal	33
3.12.6	Diagnostic présymptomatique	33
3.12.7	Suspicion diagnostique en anténatal	33
4	Prise en charge thérapeutique	33
4.1	Objectifs	33
4.2	Professionnels impliqués et modalités de coordination	355

4.3	Modalités de coordination :	36
4.4	Prise en charge thérapeutique pharmacologique	36
4.4.1	Anticholinestérasiques	36
4.4.2	Amifampridine phosphate	388
4.4.3	Bloqueurs du RACH : Sulfate de Quinidine, Fluoxetine	39
4.4.4	Les agonistes β_2 adrénergiques	39
4.4.4.1	Le salbutamol	40
4.4.4.2	Ephedrine hydrochloride	400
4.4.5	Acetazolamide	41
4.5	Contre-indications médicamenteuses	41
4.6	Les autres prises en charge non pharmacologiques	422
4.7	Stratégies thérapeutiques /mise en route du traitement.	422
4.8	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	43
4.9	Recours aux associations de patients	45
5	Suivi	46
5.1	Grossesse :	46
5.2	Voyages	48
6	Annexes :	49
6.1	Annexe 1 : Liste des participants	49
6.2	Annexe 2 : coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	50
6.3	Annexe 3 : Figure 4 : schéma de la JNM	543
6.4	Annexe 4 : Tableau 2: principales caractéristiques cliniques	54
6.5	Annexe 5: Tableau 3: principales indications thérapeutiques	56
6.6	Annexe 6: Tableau 4: principales posologies	57
6.7	Annexe 7: Figure 5 : principales cibles thérapeutiques	60
6.8	Annexe 8: Tableau 5 : phénotypes cliniques selon le gène	61
6.9	Annexe 9: Figure 6: PUT salbutamol.	63
7	Annexe 10: Figure 7: formes frontières	64
8	Références bibliographiques	65

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
CRMR	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
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet personnel de scolarisation
RACH	Récepteur de l'acétylcholine
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

Synthèse à destination du médecin traitant

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) constituent un groupe hétérogène d'affections génétiques, responsables d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire.

Ils partagent une sémiologie « classique » des dysfonctions de la jonction neuro-musculaire (JNM) commune aux différents syndromes myasthéniques et associent

- une fatigabilité au fil du nycthémère, de la répétition de l'effort ou de son maintien
- des accès de faiblesse
- un déficit de la force musculaire des secteurs oculaire, bulbaire, facial, respiratoire, axial, et de la musculature proximale.

Les SMC débutent en règle précocement (dans la majorité des cas avant 2 ans, bien souvent dès la période néonatale), les formes débutant à l'âge adulte sont rares.

Le diagnostic repose sur les caractéristiques cliniques, l'ENMG révélant l'anomalie de neurotransmission, l'absence d'anticorps spécifiques de myasthénie (anti-RACH et anti-MuSK). La recherche du gène responsable sera ensuite guidée par la clinique et l'ENMG. Plus de 30 gènes sont actuellement connus.

Le diagnostic peut être rendu difficile du fait:

- de l'âge de survenue (chez le nouveau-né dont l'hypotonie peut être attribuée à de très nombreuses causes ; chez l'adolescent ou le jeune adulte pour lequel on évoquera une forme auto-immune de myasthénie).
- du caractère souvent sporadique.
- de l'inefficacité des anticholinestérasiques, propre à certains SMC.
- de la présentation très « myopathique » de certaines formes de SMC orientant vers une myopathie congénitale.

La prise en charge thérapeutique a plusieurs objectifs :

- Réduire au maximum les symptômes du SMC et leur impact sur la vie personnelle en particulier ceux limitant l'autonomie respiratoire, nutritionnelle et la motricité.
- Prévenir le risque de décompensations ou de complications graves notamment dans les formes apnéisantes de SMC menaçant les fonctions vitales, limiter l'évolutivité de la maladie.
- Accompagner au mieux le développement psychomoteur de l'enfant.
- Faciliter l'inclusion familiale, sociale, scolaire et professionnelle.

Cette prise en charge s'effectue en lien avec les professionnels médicaux et paramédicaux impliqués dans le parcours de soin.

Le traitement des SMC dépend de l'âge du patient, de son atteinte fonctionnelle, du gène impliqué (selon le gène impliqué certains traitements sont au mieux inefficaces, parfois aggravants). Plusieurs thérapeutiques sont à disposition et leur introduction se discute en collaboration avec le CRMR.

Celle-ci dépendra de plusieurs éléments :

- Le SMC est-il suspecté ou confirmé ?
- A-t-on écarté une contre indication à la mise en route d'un AChEI en 1^{ère} intention ?
- Le patient est-il hospitalisé ou ambulatoire ?

Le traitement sera introduit initialement en monothérapie, à dose progressive afin de surveiller sa tolérance, évaluer son efficacité et rechercher la posologie « nécessaire et suffisante ».

L'idéal serait d'attendre l'identification génétique avant de débiter le traitement, mais en pratique cela n'est pas toujours possible dans les formes pédiatriques et *a fortiori* néonatales en raison des délais inhérents à la réalisation du test génétique (délai minimum de 15 jours, souvent davantage).

Informations utiles :**Centre de Référence des maladies Neuromusculaire, coordonateur :**

Centre de Référence « Nord-Est-Ile de France ». FILNEMUS

Site constitutif pédiatrique Hôpital Trousseau.

PNDS coordonné par le Dr Arnaud ISAPOF. Service de Neuropédiatrie Pathologie du développement, Hôpital Trousseau, APHP.

Filière maladie rare : FILNEMUS

<http://www.filnemus.fr>

Centre de coordination:

Pr Sharam Attarian

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires et de la SLA

Service de Neurologie 9ème étage

Hôpital de La Timone

264 rue Saint Pierre - 13005 Marseille

Téléphone: 04 91 38 73 68

Email: FiliereFILNEMUS(at)ap-hm.fr

Informations générales - source Internet

Orphanet : <http://www.orpha.net>

OMIM <https://www.omim.org>

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

Associations de patients :

AFM -Telethon:

<https://www.afm-telethon.fr/>

Groupe d'Intérêt myasthenie : myasthenia@afm-telethon.fr

Site web : <https://myasthenies.afm-telethon.fr>

Association francophone dédiée aux malades de la myasthénie et à leurs familles : AMIS

<https://www.myasthenie.com> (forum)

<https://myasthenie.fr> (site web)

1. Introduction

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) constituent un groupe hétérogène d'affections génétiques, responsables d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire qui se manifeste par une faiblesse musculaire accentuée par l'effort. Ils débutent le plus souvent dans la petite enfance. Plus de 350 cas ont été diagnostiqués avec certitude avec un diagnostic confirmé génétiquement en France depuis 1993, année de la première caractérisation génétique de ces pathologies.

Le diagnostic d'un SMC est complexe, et requiert l'expertise de spécialistes, néonatalogistes, neuropédiatres, pédiatres, myologues, électrophysiologistes, généticiens moléculaires, anatomopathologistes, réunis au sein d'un centre de référence de pathologie neuromusculaire.

Il repose sur plusieurs arguments: 1) la reconnaissance du syndrome myasthénique de début néonatal ou dans les 2 premières années, associant une hypotonie, souvent une atteinte faciale, une atteinte oculaire (ptosis, paralysie oculomotrice), des troubles de succion et déglutition, un cri faible, une atteinte respiratoire dans les cas les plus sévères, un déficit musculaire des ceintures dont les fluctuations, et l'épuisement musculaire à la répétition de l'effort ou à son maintien, sont caractéristiques; 2) parfois une histoire familiale, plus souvent autosomique récessive avec frère ou sœur atteint, mais souvent sporadique sans antécédent familial; 3) l'électroneuromyogramme (ENMG) révélant un trouble de la neurotransmission à la JNM; 4) l'absence d'anticorps spécifiques de myasthénie (anti-RACH et anti-MuSK); 5) l'identification du gène responsable. 6) la réponse à la prostigmine dans environ 65 % des SMC. Certains de ces arguments peuvent manquer ou ne pas être identifiés et leur présence en totalité n'est pas indispensable au diagnostic.

L'identification du gène responsable, orientée par la clinique et l'ENMG, repose sur l'étude d'un panel dédié aux SMC, régulièrement réactualisé, contenant l'ensemble des gènes connus. Plus de 30 gènes sont actuellement connus. Une minorité de cas de suspicions de syndromes myasthéniques congénitaux suspectés cliniquement, et parfois confirmés électromyographiquement, n'ont pas, à l'heure actuelle, de diagnostic génétique défini malgré une étude extensive des gènes connus, et sont candidats à des études génétiques plus complète de type séquençage d'exome ou séquençage de génome en trio.

Le diagnostic de SMC est souvent difficile du fait : 1) de l'âge de survenue (nouveau-né dont l'hypotonie peut être attribuée à de très nombreuses causes, adolescent ou jeune adulte pour lequel on n'évoque pas une forme génétique de myasthénie); 2) du caractère souvent sporadique; 3) de l'inefficacité des anticholinestérasiques, propre à 35 % des SMC (syndrome du canal lent, déficit en acétylcholinestérase par mutation de *COLQ*, SMC par mutation de *DOK7*); 4) de la présentation très « myopathique » (faiblesse au 1^{er} plan, fluctuations absentes ou au 2nd plan, atrophie musculaire et scoliose) orientant vers une myopathie congénitale, ce d'autant que la biopsie musculaire est trompeuse avec une prédominance des fibres de type I et des anomalies de structure.

L'identification du gène est essentielle pour guider la thérapeutique. Si les SMC les plus fréquents dus à des mutations induisant une perte en RACH sont améliorés par les anticholinestérasiques, d'autres sont aggravés par ce traitement : syndrome du canal lent répondant au sulfate de Quinidine et à la Fluoxétine, SMC liés aux gènes *DOK7*, *COLQ* ne répondant qu'aux bêta-2 adrénergiques. L'identification du gène va également permettre de fournir un conseil génétique au couple parental ou au patient adulte.

1.1. Physiologie de la jonction neuromusculaire (JNM) :

La transmission neuromusculaire se fait par les synapses neuromusculaires et repose sur des éléments présynaptiques, synaptiques et postsynaptiques. La jonction neuromusculaire (JNM) est la synapse entre un neurone et un muscle, plus précisément entre la terminaison axonale d'un motoneurone et la plaque motrice d'une fibre musculaire squelettique. A la JNM, l'influx nerveux est converti en contraction musculaire. Pour atteindre cet objectif, l'information est rapidement transmise de la terminaison nerveuse présynaptique à la fibre musculaire postsynaptique via le neurotransmetteur acétylcholine (ACh) et ce sont les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine (RACH) concentrés dans les régions post-synaptiques qui ont la charge de transmettre le signal électrique en provoquant une dépolarisation de la région postsynaptique (dépolarisation limitée dans le temps et dans l'espace). Cette dépolarisation (potentiel de plaque) provoque l'activation (ouverture) des canaux sodium voltage-dépendants des membranes des cellules musculaires et la génération d'un potentiel d'action musculaire provoquant la contraction musculaire par le couplage excitation-contraction.

1.1.1. Côté présynaptique :

Lorsqu'un axone moteur myélinisé atteint son muscle cible, il se ramifie en 20 à 100 fibres terminales non myélinisées, chacune d'entre elles innervant une seule fibre musculaire. La combinaison d'un axone moteur et des fibres musculaires est appelée « unité motrice fonctionnelle ». Ainsi, toutes les fibres musculaires dépendant d'un même axone se contractent en même temps. Les branches nerveuses terminales sont couvertes par les cellules de Schwann. Ces cellules jouent un rôle trophique dans le développement, la stabilisation, le maintien et la régénération de la JNM.

1.1.2. Fente synaptique :

La fente synaptique, d'une taille maximale de 50 nm est l'espace entre la terminaison nerveuse et la membrane musculaire postsynaptique. Lorsque l'ACh est libéré des vésicules synaptiques, elle diffuse en quelques microsecondes à travers la fente synaptique vers la membrane postsynaptique. Cependant, environ 50% de l'ACh n'atteint pas sa cible, car elle se diffuse hors de la fente ou est hydrolysée par l'enzyme ACh-estérase (AChE). L'hydrolyse par l'AChE empêche l'ACh d'activer plus d'une fois les récepteurs ACh postsynaptiques (RACH). Dans la fente synaptique réside également un certain nombre de protéines de la lame basale, lesquelles interagissent avec la terminaison nerveuse, contribuent à l'intégrité, la formation et au regroupement des protéines présynaptiques et postsynaptiques.

1.1.3. Côté postsynaptique : organisation moléculaire et fonctionnelle :

La membrane postsynaptique est constituée en plis synaptiques secondaires d'une profondeur de 1 à 3 μm , directement opposés aux zones actives présynaptiques. Au sommet de ces plis, il y a un regroupement d'AChR nicotiniques, à une concentration de 10 000-12 000 / μm^2 .

A la base de ces plis, des canaux Na^+ voltage-dépendants de type 1.4 (NaV1.4) s'accumulent. Le récepteur de l'acétylcholine (RACH) est un canal ionique transmembranaire composé de 5 sous-unités (2 sous-unités α , 1 sous-unité β , δ et ε (adulte) ou γ (foetale) codées par des gènes différents). Plusieurs protéines sont impliquées dans l'ancrage et le regroupement des AChR, à savoir l'agrine, MuSK, Dok-7 (en aval de la kinase 7), rapsyne. La protéine basale agrine active, via la protéine intermédiaire Lrp4, le récepteur transmembranaire de la protéine tyrosine kinase MuSK. À son tour, MuSK déclenche la phosphorylation de Dok-7, et, par une cascade de signalisation, induit le regroupement des AChRs liés à la rapsyne.

Le contenu d'une vésicule synaptique (VS), également appelé « quantum », contient environ 5000 molécules d'ACh. En cas de stimulation nerveuse, la dépolarisation présynaptique déclenche la libération simultanée de 50 à 300 quanta d'ACh qui diffusent à travers la fente synaptique et se lient aux AChR au niveau de la membrane postsynaptique, déclenchant l'ouverture de leur pore et permettant au Na⁺ d'entrer. La quantité de quanta d'ACh libérée au cours d'une seule dépolarisation présynaptique est généralement 4 à 10 fois supérieure à la quantité nécessaire pour atteindre le seuil de dépolarisation post-synaptique. La dépolarisation de la plaque provoque l'ouverture de canaux NaV1.4. Cela génère un potentiel d'action (PA) le long de la fibre musculaire squelettique et finalement la contraction musculaire.

1.2 Physiopathologie des SMC (voir annexe 3):

Un phénomène important de l'organisation des jonctions neuromusculaires est l'existence de regroupements des RACH sur les crêtes des replis post-synaptiques, au plus près du nerf terminal. Ces regroupements résultent d'une co-agrégation des RACH et d'une protéine de liaison appelée rapsyne (receptor-associated protein of the synapse). Un mécanisme majeur des SMC est lié à une insuffisance de ces agrégations, aboutissant à un déficit quantitatif en RACH (déficit en récepteur), soit par défaut d'expression des RACH, soit par défaut du fonctionnement de la rapsyne. Ce mécanisme est à l'origine de près de 50 % des SMCs (33 % par défauts récessifs du gène de la sous-unité epsilon du récepteur (gène *CHRNE*), 15 % par défauts récessifs du gène de la rapsyne (gène *RAPSN*). Ce déficit en récepteur peut être partiellement compensé par une augmentation de l'acétylcholine, au travers de l'utilisation d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Deux autres types de SMC sont dus à des anomalies de cinétique du RACH, soit une ouverture raccourcie (« canal rapide »), soit une ouverture prolongée (« canal lent »). Ces types de SMC sont dus à des changements d'acides aminés à des positions clés des sous-unités du récepteur. Le syndrome du canal rapide est récessif, et le syndrome du canal lent dominant. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont contre-indiqués dans le syndrome du canal lent.

La co-agrégation des RACH et des molécules de rapsyne a lieu et est maintenue sous l'action d'une signalisation dont les acteurs sont l'agrine libérée par la terminaison nerveuse, le récepteur de l'agrine LRP4, la kinase spécifique du muscle Musk, et la molécule Dok-7 (downstream of kinase). Les défauts de cette voie de signalisation (défauts récessifs des gènes *AGRN*, *LRP4*, *MUSK* et *DOK7*) sont responsables de 20 % des SMCs, le gène le plus souvent en cause étant le gène *DOK7* responsable de 15 % des SMCs). Les défauts de cette voie de signalisation ont pour caractéristique de ne pas répondre ou d'être aggravés par les anticholinestérasiques, qui sont donc contre-indiqués dans ce type de SMC.

Au niveau de la fente synaptique, la disponibilité de l'acétylcholine vis-à-vis du RACH est régulée par l'acétylcholinestérase (AChE) qui y est présente et retenue sous forme de tétramères ancrés sur les extrémités N-terminales de molécules d'ancrages, elles-même trimérisées, et ancrées par leurs extrémités C-terminales à la membrane basale. Ces molécules d'ancrage sont des molécules collagéniques de type Q codées par le gène *COLQ*. On ne connaît pas à ce jour de pathologie humaine liée à des défauts directs du gène de l'acétylcholinestérase (gène AChE). Par contre, 12 % des SMCs sont dus à des mutations récessives du gène de la molécule d'ancrage collagénique de l'AChE (gène *COLQ*). Les défauts de cette molécule d'ancrage provoquent un déficit en AChE au niveau de la fente synaptique qui peut être visualisée par la coloration de Koelle. Ces déficits en AChE

provoquent un excès chronique d'acétylcholine dans la fente synaptique qui aboutit paradoxalement à un affaiblissement de la réponse motrice. Les anticholinestérasiques aggravent ce type de SMC et y sont contre-indiqués.

Cinq pour cent des SMC caractérisés sont présynaptiques. A l'exception du gène de la choline acétyltransférase, tous ont été décrits dans les toutes dernières années. Trois d'entre eux codent pour des molécules intervenant dans la resynthèse de l'acétylcholine (choline acétyl-transférase, gène *CHAT*), le recaptage de la choline par la terminaison nerveuse motrice et de l'acétylcholine (gène du transporteur de la choline *SLC5A7*), ou le captage de l'acétylcholine par la vésicule synaptique (gène du transporteur vésiculaire de l'acétylcholine *SLC18A3*). D'autres codent pour des molécules du complexe SNARE impliqué dans l'exocytose des vésicules d'acétylcholine présynaptiques.

Dans le début des années 2010, une nouvelle famille de gènes de SMC a été décrite : ubiquitaires, ils codent pour des enzymes de glycosylation (*GFPT1*, *DPAGT1*, *ALG2*, *ALG14*, *GMPPB*) dont le dysfonctionnement est à l'origine de SMC affectant les ceintures, avec pour certains d'entre eux la présence d'agrégats tubulaires sur biopsie musculaire.

La transmission des SMC est principalement récessive sauf pour le syndrome du canal lent de transmission autosomique dominante et quelques rares SMC présynaptiques.

TABLEAU 1 : les huit principaux mécanismes des SMC.

Mécanisme	Fréquence parmi les SMCs	Gènes principaux
Déficit en récepteur	50 %	<i>CHRNE</i> , <i>RAPSN</i>
Défaut cinétique du RACH de type canal rapide	Rare	<i>CHRNE</i> , <i>CHRNA1</i> , <i>CHRNA1</i> , <i>CHRNA1</i> , <i>CHRNA1</i>
Défaut cinétique du RACH de type canal lent	6 %	<i>CHRNA1</i> , <i>CHRNE</i> , <i>CHRNA1</i> , <i>CHRNA1</i> , <i>CHRNA1</i>
Défaut de la voie de signalisation AGRN-LRP4-MUSK-DOK7	20 %	<i>AGRN</i> , <i>LRP4</i> , <i>MUSK</i> , <i>DOK7</i>
Déficit en acétylcholinestérase	12 %	<i>COLQ</i>
Défaut de glycosylation	5 %	<i>GFPT1</i> , <i>DPAGT1</i> , <i>ALG2</i> , <i>ALG14</i> , <i>GMPPB</i>
Défaut présynaptique des voies de recaptage et de recyclage de l'acétylcholine	6 %	<i>CHAT</i> , <i>SLC5A7</i> , <i>SLC18A3</i>

Défaut présynaptique d'exocytose des vésicules d'acétylcholine	Rare	<i>SNAP25, PREPL, VAMP1, UNC13A</i>
--	------	-------------------------------------

L'expression très précoce, dès les premières semaines de vie fœtale de la plupart des molécules codées par les gènes de SMC, explique que leur dysfonctionnement ne se limite pas à la survenue d'un trouble de conduction neuromusculaire, induisant une fatigabilité musculaire fluctuante comme dans tout syndrome myasthénique. Le développement de la synapse neuromusculaire et du muscle est profondément perturbé, comme le montrent des modèles animaux d'invalidation de ces gènes, ce qui retentit non seulement sur la synapse neuromusculaire elle-même mais sur l'architecture et la fonction du muscle et du nerf. Ces anomalies peuvent entraîner une réduction de la mobilité fœtale avec pour conséquence une arthrogrypose, une atteinte musculaire permanente avec atrophie, toutes caractéristiques proches de celles d'une myopathie congénitale qui est souvent diagnostiquée à tort. Si le SMC est dû à une mutation de la sous unité epsilon « adulte » du RACH, qui remplace à partir de la 32^{ème} semaine de vie fœtale, la sous unité gamma, fœtale, le développement neuromusculaire étant achevé, il n'y a pas de symptômes fœtaux ni myopathiques mais seulement un syndrome myasthénique classique. En cas de mutations affectant la sous-unité fœtale gamma du RACH, exprimée dès les toutes premières semaines de vie fœtale, la principale conséquence est une immobilité fœtale avec arthrogrypose multiple. Dans plusieurs types de SMC, comme ceux liés au gène *COLQ*, *DOK7*, ou dans le syndrome du canal lent, le dysfonctionnement chronique de la transmission neuromusculaire conduit à une altération structurale évolutive, tout au long de la vie, de la synapse neuromusculaire, ce qui rend compte d'une aggravation du SMC progressive, comme s'il s'agissait d'une myopathie évolutive.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome myasthénique congénital. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés. Ce patient est admis en ALD au titre de l'ALD n°9 (forme grave des affections neurologiques et musculaires).

Ce PNDS peut servir de référence au pédiatre traitant, au neurologue ou au médecin généraliste (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à

la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'un syndrome myasthénique congénital. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr.

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1. Objectifs

Confirmer le diagnostic et en particulier repérer les formes les plus précoces et sévères afin de mettre en place au plus vite un traitement spécifique et éviter les complications (décès ou séquelles neurologiques sur accidents anoxiques...) , informer et éduquer le patient et ses proches notamment afin de repérer les facteurs de décompensation (infection, modification de traitement, grossesse..), déclarer en ALD, apprécier la sévérité, poser les indications thérapeutiques et le projet de soins en concertation avec une consultation spécialisée neuropédiatrique ou neurologique adulte.

3.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

L'évaluation initiale est le plus souvent coordonnée par un neuropédiatre ou un neurologue myologue du Centre de référence et de compétence neuromusculaire en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant. Selon les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes détaillés dans le chapitre suivant.

Pour la pédiatrie :

- Pédiatre généraliste
- Néonatalogiste/Réanimateur
- Neuropédiatre

Pour les adultes :

- Médecin généraliste
- Neurologue
- Urgentiste
- Pneumologue

Communs aux deux :

- Réanimateur
- Pneumologue

- Urgentiste
- Médecin ORL
- Généticien

Centres de références et de compétences neuromusculaires dans les cas difficiles tant pour le diagnostic que pour le traitement, RCP.

3.3 Circonstances de découverte

Classiquement, on évoque un SMC devant une symptomatologie de dysfonction de la JNM de début très précoce, le plus souvent dès la période néonatale. Mais il existe également des formes beaucoup plus trompeuses parce que plus tardives (formes infantiles, de début adulte, formes myopathiques) ou frontières avec d'autres pathologies neuromusculaires. La sémiologie des SMC est commune à celle des dysfonctionnements de la jonction neuromusculaire (JNM), elle associe classiquement :

- Une fatigabilité au fil du nyctémère, de la répétition de l'effort ou de son maintien
- Des accès de faiblesse
- Un déficit de la force musculaire des secteurs :
 - Oculaire : ptosis, ophtalmoplégie, diplopie.
 - Facial : hypomimie, amimie.
 - Bulbaire : dysphonie, stridor, apnées secondaires à la paralysie des cordes vocales, troubles de succion, de mastication, de déglutition.
 - Respiratoire : hypoventilation, encombrement et surinfections.
 - Axial : en particulier faiblesse des muscles cervicaux (tête tombante).
 - De la musculature proximale ou distale : faiblesse des racines et des membres.

Tous ces signes ont la particularité d'être fluctuants, à prédominance vespérale c'est-à-dire s'aggravant au cours de la journée ou à l'effort, d'évoluer par poussées spontanées ou faisant parfois suite à une infection, à la prise de certains médicaments. Mais cette fluctuation peut également être sur du plus long terme, des mois voire des années, voire être absente, ce qui peut rendre le diagnostic difficile et sera abordé dans les différentes formes cliniques.

Les symptômes sont principalement musculaires, mais, dans de rares cas, peuvent être associés à d'autres atteintes neurologiques ou extra neurologiques:

- Une déficience cognitive avec probable atteinte centrale associée d'origine génétique a été significativement rapportée chez des patients porteurs de mutations *DPAGT1*, *SNAP25*, *MYO9A*, *MUNC13-1*, *GMPPB* (atteinte variable et modérée). Il est également retrouvé une atteinte cognitive fréquente chez les enfants porteurs de SMC avec apnées épisodiques par séquelles d'accidents anoxiques.

D'autres signes cliniques sont plus rares :

- Neuropathie périphérique : plusieurs familles porteurs de mutations faux-sens hétérozygotes dans les gènes *SYT2*, mais aussi *SLC5A7*, ont été rapportées avec un phénotype de neuropathie motrice distale associé au SMC.
- Épilepsie : l'épilepsie a été signalée chez des patients atteints de SMC dus à des mutations *SLC25A1*, *MUNC13-1*, ou *ALG14*.
- Néphropathie (syndrome de Pierson) dans les mutations *LAMB2*
- Enfin une atteinte cutanée de type dermatite bulleuse est retrouvée dans les SMC liés à *PLEC*.

Tableau 2 des principales caractéristiques cliniques en annexe.

Les signes cliniques ne sont pas toujours faciles à reconnaître chez le jeune enfant : si le diagnostic est facilement évoqué lorsque le tableau est complet, il est beaucoup plus difficile lorsque le tableau est partiel. Un trouble de succion-déglutition pourra alerter lorsqu'il contraste avec un éveil normal. Le diagnostic n'est parfois fait qu'à l'occasion d'une défaillance respiratoire aiguë, favorisée ou non par une fièvre intercurrente, et pouvant imposer une réanimation. Cette décompensation respiratoire est parfois inaugurale. L'atteinte respiratoire peut être d'origine bulbaire, en lien avec une parésie des cordes vocales, mais également due à l'atteinte des muscles respiratoires eux-mêmes.

3.4 Formes cliniques selon l'âge de début

3.4.1 Début anténatal :

Les SMC peuvent être d'expression anténatale, se traduisant un immobilisme fœtal responsable d'une arthrogrypose. C'est le cas des SMC liés aux mutations de la sous-unité γ du RACH, exprimée dès le début de la vie fœtale, jusqu'à la 32^{ème} semaine: survient un syndrome d'immobilité fœtale avec à la naissance une arthrogrypose multiple, intitulé syndrome d'Escobar. Il n'y a pas de SMC à proprement parler car, après la 32^{ème} semaine, le RACH adulte, portant la sous-unité epsilon est normalement exprimé. Ces patients sont surtout affectés par les séquelles d'arthrogrypose qui requièrent de nombreuses interventions correctrices. Ils n'ont pas de bloc neuromusculaire, mais ils ressentent fréquemment une fatigabilité myasthénique qui peut être améliorée par le Salbutamol. Certaines mutations du gène de la rapsyne peuvent également conduire à des manifestations d'arthrogrypose pouvant aller jusqu'au syndrome d'Escobar. De façon plus générale, tous les gènes des syndromes myasthéniques congénitaux (*RAPSN*, *DOK7*, *MUSK*, *SCN4A*, etc..) à l'exception de *CHRNE* et *COLQ* sont susceptibles d'être impliqués dans un syndrome léthal des ptérygiums multiples (akinésie fœtale avec arthrogrypose), résultant d'une atteinte anténatale précoce des jonctions neuromusculaires ; les mutations associées aux formes anténatales sont en général de nature plus sévères (mutations avec perte de fonction quasi-totale de type stop, frameshift) que les mutations associées aux formes sans atteinte anténatale (mutations avec maintien partiel de fonction, par exemple faux-sens).

3.4.2 Début pédiatrique :

3.4.2.1 Forme classique néonatale :

Après une grossesse normale, mais parfois une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, le SMC s'exprime par une hypotonie néonatale et des signes bulbaires à type d'apnées par paralysie des

cordes vocales, stridor, difficultés de succion-déglutition. Les signes oculaires sont particulièrement difficiles à détecter chez les nouveaux-nés, le ptosis pouvant faire évoquer un nouveau-né simplement « endormi » voire comateux, l'ophtalmoplégie pouvant donner l'impression d'un mauvais contact et égarer le diagnostic vers un tableau d'encéphalopathie, surtout quand elle est associée à une hypotonie.

L'hypotonie néonatale en elle-même n'est pas du tout un signe clinique spécifique, mais peut faire évoquer le diagnostic de SMC lorsqu'elle est globale, touchant à la fois la musculature axiale et segmentaire ou lorsqu'elle est fluctuante, volontiers associée à des signes bulbaires a fortiori chez un nouveau-né ne présentant pas d'encéphalopathie.

Il n'est pas rare que ces nouveau-nés soient intubés dès la naissance puis hospitalisés en réanimation, ce qui implique d'essayer rapidement les molécules disponibles, en toute sécurité, avant même de poursuivre la démarche diagnostique, électrophysiologique et génétique. En effet le pronostic évolutif et développemental de ces nouveaux-nés initialement en situation très précaire-est parfois excellent, d'où l'intérêt d'évoquer le diagnostic et de traiter rapidement.

3.4.2.2 Forme infantile :

Elle débute dans les 1^{ers} mois ou 1^{ères} années de vie (< 2 ans) : le point d'appel principal est alors un retard postural et des acquisitions motrices, avec déficit de la musculature axiale et/ou segmentaire surtout proximale, d'éventuels signes bulbaires, ptosis, ophtalmoplégie. Les apnées peuvent aussi débiter à cette période.

3.4.2.3 Forme infantile tardive ou juvénile:

Ces formes s'expriment par des tableaux cliniques proches de ceux de la myasthénie auto-immune, qui sera le 1er diagnostic souvent évoqué.

3.4.3 Début à l'âge adulte :

Le début des symptômes est en général précoce, les symptômes étant souvent ignorés et conduisant à un retard diagnostique. L'apparition des symptômes à l'âge adulte, est plus rare voire exceptionnelle. Bien souvent l'interrogatoire permet de retrouver des signes passés inaperçus dans la petite enfance, par exemple un ptosis, une ophtalmoparésie non expliqués, un retard moteur discret, une fatigabilité. Là aussi le tableau clinique fera évoquer en première intention une myasthénie auto-immune séronégative.

3.5 Formes selon la présentation clinique :

Dans notre expérience, le SMC se manifeste selon trois modes de présentation principaux :

-Les formes oculaires pures concernent 10% des sujets ; la plupart du temps le diagnostic sera établi à l'âge pédiatrique devant l'apparition d'un ptosis et d'un trouble oculomoteur. Par définition, aucun signe bulbaire ou faiblesse musculaire n'est présent.

-Les formes bulbaire concernent 40% des patients, classiquement de révélation précoce (en règle début néonatal, toujours avant 24 mois). Ces formes se manifestent par des troubles de succion/mastication ou de déglutition, des difficultés respiratoires, un stridor ou des apnées récidivantes. Gènes (*CHAT*, *RAPSN*, *COLQ*, *SLC5A7*, *SLC18A*). Ces formes bulbaires prédominantes, associent au second plan une faiblesse musculaire axiale et segmentaire responsable d'hypotonie et de fatigabilité.

-Forme pseudo-myopathique 33%. Dans ce groupe, les symptômes se révèlent principalement en période néonatale, plus rarement après 2 ans. Les symptômes moteurs sont au premier plan, marqués par une hypotonie parfois sévère en période néonatale, une faiblesse musculaire proximale et un retard des acquisitions posturales. Les signes bulbaires et faciaux sont fréquents mais moins marqués que dans les formes bulbaires, et il n'y a pas d'apnée associée.

3.6 Formes cliniques selon la mutation (Figure 4) :

La quasi-totalité des SMC ont une transmission autosomique récessive. L'expression très précoce, dès les premières semaines de vie fœtale de la plupart des molécules codées par ces gènes, explique que leur dysfonctionnement ne se limite pas à la survenue d'un trouble de conduction neuromusculaire, induisant une fatigabilité musculaire fluctuante comme dans tout syndrome myasthénique. Le développement de la synapse neuromusculaire est profondément perturbé, comme le montrent des modèles animaux d'invalidation de ces gènes. En conséquence, la maturation, l'architecture et le fonctionnement musculaire sont également affectés, ce qui peut se traduire cliniquement par une réduction de mobilité fœtale, une arthrogrypose, une atteinte musculaire permanente avec atrophie, toutes caractéristiques proches d'une myopathie congénitale qui est souvent diagnostiquée à tort.

3.6.1 SMC liés au RACH

Le RACH est la molécule impliquée dans plus de la moitié des SMC identifiés. Parmi les SMC dus à une anomalie primaire du RACH, on distingue ceux qui résultent d'un dysfonctionnement de la cinétique d'ouverture/fermeture du pore au travers duquel circule le flux ionique et ceux plus nombreux en rapport avec une perte en RACH, sans anomalie cinétique.

3.6.1.1 SMC liés à un déficit en RACH

Les syndromes myasthéniques avec déficit en RACH sans anomalies cinétiques représentent 40 à 50% des cas de SMC identifiés. Il existe un effet fondateur dans trois groupes ethniques où l'on retrouve des mutations homozygotes de la sous unité ϵ : la population maghrébine, la population gitane, et la population ibérique. A côté de ces mutations fondatrices, les mutations décrites sont très nombreuses (une soixantaine) soit homozygotes soit hétérozygotes, elles sont de tous types : mutations faux-sens, minoritaires (environ une douzaine), délétions, insertions, délétions chromosomiques décalant ou non le cadre de lecture. Les mutations siègent sur l'ensemble du gène codant la sous-unité ϵ du RACH, plus rarement dans les autres sous-unités du RACH. Cliniquement, il s'agit d'un syndrome myasthénique typique, avec atteinte oculo-facio-bulbaire, sans éléments myopathiques, sensible aux anticholinestérasiques; le début survient à la naissance le plus souvent, mais également plus tard, dans l'enfance.

3.6.1.2 SMC liés à une anomalie cinétique du RACH

Le syndrome du canal lent (slow channel syndrome : SCS), représentant environ de 5 à 10% des SMC identifiés. De transmission autosomique dominante, il se caractérise par un allongement du temps d'ouverture du RACH. Une vingtaine de mutations ponctuelles faux-sens du RACH ont été décrites, intéressant en majorité la sous-unité α , et situées dans l'hélice M2 des sous-unités qui forment la région du pore. Deux mutations, dont une récurrente, sont localisées ailleurs, au voisinage du site de fixation extracellulaire de l'acétylcholine (ACh), sur la sous unité α , augmentent l'affinité du neurotransmetteur pour le RACH, induisant un gain de fonction. L'expression clinique est variée : certains cas sont précoces et sévères, d'autres tardifs, avec un début autour de 20 ans et une atteinte modérée. Quatre arguments orientent vers un syndrome du canal lent : le mode de transmission, la formule clinique comportant un déficit atrophiante prédominant sur les extenseurs

des doigts des mains et les muscles cervicaux, l'absence de réponse aux anticholinestérasiques voire l'aggravation des symptômes, et sur l'ENMG le dédoublement du potentiel moteur après une stimulation unique, traduisant l'hyperactivité du RACH.

Le syndrome myasthénique du canal rapide (fast channel syndrome : FCS) est plus rare, il se traduit par un raccourcissement du temps d'ouverture du RACH. Une dizaine de mutations ont été rapportées affectant les sous-unités α , δ et ε .

A la différence du syndrome du canal lent, aucun élément clinique ou électromyographique n'est spécifique au syndrome du canal rapide. Le phénotype est habituellement sévère : début à la naissance, voire dans certains cas anténataux avec une réduction des mouvements fœtaux et une arthrogrypose, atteinte oculo-facio-bulbaire et respiratoire avec crises apnéiques.

3.6.1.3 SMC liés à un déficit secondaire en RACH du à des défauts de la Rapsyne

Les mutations du gène *RAPSN* sont responsables d'un défaut de fonctionnement de la rapsyne (diminution de son auto-aggrégation, diminution de stabilité de la rapsyne, instabilité des clusters AChR-Rapsyne) et d'une réduction secondaire du RACH à la jonction neuromusculaire. L'hérédité de ce SMC est autosomique récessive. Deux phénotypes cliniques sont rapportés : une forme néonatale, voire anténatale avec arthrogrypose, atteinte respiratoire sévère, faiblesse et troubles oculo-facio-bulbaires majeurs, et des formes légères, plus tardives débutant dans l'enfance, l'adolescence, voire à l'âge adulte. Une atteinte bulbaire aiguë est possible dans toutes ces formes notamment en contexte infectieux pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire aiguë. Pour certains patients aux manifestations initiales très précoces et sévères, l'évolution est souvent favorable durant l'enfance et l'adolescence. Les SMCs liés au gène *RAPSN* représentent environ 15 % des SMC.

3.6.2 SMC liés à un déficit en acétylcholinestérase (AChE)

Le déficit en acétylcholinestérase, de transmission autosomique récessive, représentant environ 10% des SMC, conduit, comme le syndrome du « canal lent » à un gain de fonction dû à l'absence de dégradation de l'ACh, avec à l'ENMG une réponse répétitive à la stimulation unique. Le gène muté *COLQ* est celui de la sous unité collagénique, molécule d'ancrage de l'acétylcholinestérase. Le début survient dès la naissance ou dans l'enfance. La lenteur de la réponse pupillaire à la lumière est spécifique mais n'affecte qu'une minorité de patients. La faiblesse, affectant électivement les ceintures, est quasi constante, l'ophtalmoplégie affecte un tiers des patients, l'atteinte respiratoire et/ou bulbaire concerne environ un patient sur trois. La gravité est variable, de formes sévères à des formes légères, ces dernières plus rares, débutent à l'adolescence. Plusieurs éléments orientent vers ce diagnostic : le dédoublement du potentiel d'action musculaire lors d'une stimulation unique, l'absence de réponse aux anticholinestérasiques, la lenteur de réponse pupillaire à la stimulation lumineuse.

3.6.3 SMC liés au complexe Agrine/Lrp4/MusK/Dok7.

Ce complexe multiprotéique est essentiel au développement et au maintien de la jonction neuromusculaire. L'agrine, libérée par le motoneurone dans l'espace synaptique, se lie à son récepteur LRP4 et active, par phosphorylation, une tyrosine kinase, MuSK (muscle specific kinase), située dans la membrane post-synaptique. Dok-7 (downstream of kinase-7), molécule post synaptique, est le second activateur de MuSK. Présente très précocement dans le muscle dès les premières semaines de vie fœtale, MuSK joue un rôle fondamental dans la différenciation et le fonctionnement de la synapse neuromusculaire, au travers de deux mécanismes complémentaires : l'agrégation du RACH par l'intermédiaire de la rapsyne (qui assure également l'ancrage du RACH au cytosquelette via le α -dystroglycane) et la promotion de la transcription synaptique, en particulier

des sous unités du RACH. Le gène le plus fréquent rendant compte chacun d'environ 15% des SMC identifiés est le gène *DOK7*.

Les SMC liés au gène de l'agrine (*AGRN*) se manifestent par un début précoce associant une faiblesse et une amyotrophie des membres inférieurs. Dans les formes plus tardives, un ptosis, une ophtalmoplégie sont classiques, de même, l'atteinte faciale et bulbaire est souvent à minima. Des mutations du gène *AGRN* ont été rapportées à l'origine d'un phénotype de tête tombante et dans des cas mimant une myopathie distale.

Les SMC liés aux mutations du gène *MUSK* débutent classiquement à la période néonatale par une atteinte bulbaire pouvant être sévère (paralysie des cordes vocales source d'un stridor, voire nécessitant une intubation), une détresse respiratoire, un ptosis, une ophtalmoplégie. Un début plus tardif dans l'enfance ou chez l'adulte est possible avec une atteinte des ceintures, à laquelle des troubles bulbaires aigus (paralysie des cordes vocales) peuvent s'associer.

Les caractéristiques cliniques des patients atteints de SMC liés au gène *DOK7* sont les suivantes : début à la naissance dans 1/3 des cas avec hypotonie, difficultés d'alimentation, détresse respiratoire et, dans 2/3 des cas, début dans la petite et moyenne enfance, avec faiblesse/fatigabilité des ceintures, difficultés de marche. Pour une petite minorité de patients, l'affection débute à l'adolescence voire chez le jeune adulte. Si dans le SMC du au gène *DOK7* l'atteinte des ceintures est constante, un déficit distal des extenseurs des doigts est possible, de même qu'un ptosis, une ophtalmoplégie (respectivement 75 et 30% des cas), une parésie faciale, une atteinte bulbaire avec troubles de déglutition dans 60% des cas, une atteinte respiratoire chez la majorité des patients, une scoliose évolutive. Les fluctuations sont habituelles, avec des poussées affectant les membres, la déglutition et la respiration, qui peuvent durer plusieurs mois voire plusieurs années. Le décrétement est constant à condition de tester des couples nerfs-muscles proximaux. Si le tableau est parfois tardif et bénin, l'évolution est le plus souvent progressive et sévère avec perte de la marche et/ou insuffisance respiratoire requérant une ventilation assistée. Le diagnostic est souvent retardé car la présentation fréquemment très myopathique avec scoliose oriente plutôt vers une myopathie congénitale. Une myopathie métabolique est parfois évoquée sur la biopsie du fait d'une surcharge lipidique dans près de la moitié des cas.

3.6.4 Les SMC présynaptiques

La dizaine de gènes responsables de SMC présynaptiques se répartissent en 3 catégories.

- Trois codent pour les molécules assurant la synthèse et le transport de l'acétylcholine. Le gène de la choline-acétyltransferase (*ChAT*) est le plus fréquent (environ 5% des SMC). De transmission récessive, ce SMC débute dans la période néonatale ou dans la petite enfance. Le symptôme le plus caractéristique est la survenue de crises apnéiques déclenchées par la fièvre, la fatigue, l'exercice, très brutales et brèves (quelques minutes), volontiers confondues avec des crises comitiales (l'enfant se débat, présente des mouvements amples désordonnés en pleine asphyxie, cyanose, perd parfois connaissance). Les risques sont la mort subite ou une anoxie cérébrale par asphyxie trop tardivement prise en charge. Les autres signes sont moins spécifiques : hypotonie, ptosis, troubles bulbaires. En dehors des poussées, les signes myasthéniques sont souvent modestes voire absents. L'évolution est classiquement favorable avec l'âge, avec une diminution du nombre de poussées mais une proportion significative de patients va développer une faiblesse musculaire croissante, pouvant conduire au fauteuil roulant. Les deux autres gènes *SCL5A7* et *SLC18A3* codent respectivement pour le transporteur de la choline dans la terminaison axonale et le transport de l'ACh dans la vésicule synaptique. Leur expression clinique est caractérisée par la survenue d'accès soudains et brefs d'apnée, améliorés par les anticholinestérasiques.

- Le second groupe de connaissance très récente comprend cinq gènes codant pour des molécules impliquées dans l'exocytose des vésicules synaptiques *PREPL*, *SNAP25*, *SYT2*, *VAMP1*, *UNC13A*.
- Le troisième groupe ne comprend qu'un gène, *MYO9A*, codant pour une myosine impliquée dans le transport axonal.

L'étude électrophysiologique met en évidence un incrément significatif, typique d'une anomalie présynaptique de la transmission neuromusculaire dans cinq SMC : *SLC18A3*, *SNAP25*, *SYT2*, *VAMP1*, *UNC13A1*.

3.6.5 SMC et gènes de N-glycosylation

Ce groupe de SMC est d'identification récente. Ils sont liés à des mutations récessives de gènes codant pour des enzymes intervenants dans la N-glycosylation. Cliniquement ils se caractérisent par une atteinte exclusive des ceintures. Ces gènes sont responsables de myasthénie congénitale pré et post synaptique mais également de dystrophies musculaires congénitales ou de myopathies avec anomalies de structure telles que les myopathies à agrégats tubulaires et la présence d'agrégats tubulaires à la biopsie musculaire.

Cinq gènes codant pour des enzymes, situés dans le reticulum endoplasmique, assurant la glycosylation du RACH ont été rapportés. Le gène *GFPT1* représente 2 à 4% des SMC identifiés. Les quatre autres sont plus rares : *DPAGT1*, *ALG2* et *ALG14*, *GMPPB*. La formule clinique est identique : atteinte exclusive des ceintures et la présence fréquente d'agrégats tubulaires à la biopsie musculaire (*GFPT1*, *DPAGT1*, *ALG2*) .

Le SMC lié au gène *GFPT1* se manifeste par une faiblesse des ceintures précoce de type LGMD, une atteinte bulbaire à minima. Le SMC associé au gène *GMPPB* se singularise par un tableau frontière entre une dystrophie des ceintures (élévation des CPK, involution graisseuse des muscles pelvi-fémoraux, formule dystrophique sur la biopsie musculaire avec un déficit membranaire en alpha-dystroglycane). L'expression clinique est souvent tardive, les myalgies fréquentes. Le gène *GMPPB* était déjà connu comme responsable d'une dystrophie des ceintures, LGMD2T.

Les mutations *ALG2* se manifestent chez l'enfant par une faiblesse musculaire proximale, hypotonie, un retard d'acquisition posturale, certains enfants n'acquièrent pas la marche. Une atteinte bulbaire est possible. L'expressivité est très variable, y compris au sein d'une même famille. Les mutations *ALG14* ont été décrites selon deux phénotypes distincts : une forme précoce et sévère associée à une atteinte centrale et épilepsie, une forme plus tardive responsable d'une faiblesse musculaire modérée.

3.6.6 Autres formes de SMC :

Toute une série d'autres molécules ont été impliquées dans les SMC : le collagène 13A1 dont le déficit cause un SMC avec dysmorphie faciale et rachidienne très marquée; la plectine, présente également dans la peau, à l'origine d'un SMC et d'une dermatose bulleuse ; la laminine $\alpha 2$, exprimée également dans le glomérule rénal est responsable d'un SMC associé à une néphropathie sévère (syndrome de Pierson). Le canal sodium musculaire (gène *SCN4A*) dont le dysfonctionnement est à l'origine de canalopathie (paralysie périodique, paramyotonie, myotonies, liées à des faux-sens dominants) est rarement impliqué dans des SMC, et de façon récessive.

3.7 Stratégie diagnostique :

Le diagnostic repose sur les aspects cliniques (fatigabilité musculaire fluctuante touchant habituellement les secteurs bulbaires, oculaires et les ceintures de début précoce, habituellement néonatal), l'ENMG révélant l'anomalie de neurotransmission, l'absence d'anticorps spécifiques de myasthénie (anti-RACH et anti-MuSK). La recherche du gène responsable sera ensuite guidée par la clinique et l'ENMG.

Il convient d'insister sur la place clé de l'examen ENMG dans la stratégie diagnostique. Les signes cliniques de SMC peuvent être non spécifiques, ou manquer, et de nombreux patients atteints de SMC souffrent essentiellement d'une faiblesse musculaire proximale et axiale, avec amyotrophie et déficit des muscles correspondants, soit un syndrome plus myopathique que myasthénique. Dans ces cas, l'examen électrophysiologique peut aider à redresser le diagnostic en révélant des anomalies de transmission neuromusculaire non envisagées. Cela revient à considérer qu'il faut penser à explorer la transmission neuromusculaire devant tout tableau myopathique non étiqueté, en particulier chez le nourrisson, mais aussi à l'âge adulte. Chercher un SMC fait partie des objectifs qu'un examen ENMG doit systématiquement envisager.

Enfin il est nécessaire de rappeler qu'en dépit d'une haute sensibilité, un ENMG normal n'élimine pas formellement la possibilité d'une anomalie de la transmission neuromusculaire et qu'en pédiatrie, les conditions techniques préalables pour réaliser les tests neurophysiologiques sont parfois difficilement réunies chez l'enfant de moins de 4 ans, et donc en cas de forte suspicion clinique, un test génétique doit être réalisé (séquençage des gènes de SMC), et un test thérapeutique peut être proposé. En cas de test génétique négatif, il conviendra de rediscuter de l'hypothèse diagnostique.

3.7.1 Electroneuromyographie (ENMG)

Les tests neurophysiologiques permettent de confirmer une atteinte de la neurotransmission à la JNM chez un patient présentant une symptomatologie clinique évocatrice, ou bien le dépister chez un patient présentant des troubles moteurs inexpliqués, en révélant des anomalies de transmission neuromusculaire parfois insoupçonnées. Le bilan neurophysiologique permet de faire la distinction (ou démontrer leur association...) entre un SMC et une pathologie neuromusculaire (telle qu'une myopathie congénitale ou une neuropathie périphérique) pouvant se présenter avec des symptômes similaires telles que l'hypotonie ou la faiblesse musculaire.

L'exploration ENMG se fait par enregistrement d'un muscle et stimulation électrique du nerf correspondant avec des électrodes de surface. L'étude comporte trois étapes : recherche de décrétement à 3 Hz sur plusieurs couples nerfs-muscles, particulièrement sur des muscles proximaux, recherche d'incrément post-exercice ou de réponses répétitives, notamment sur des muscles distaux.

3.7.1.1 Décrétement à la stimulation nerveuse répétitive 3 Hz : signe de défaut de transmission neuromusculaire

La recherche s'effectue par la technique classique de stimulation nerveuse répétitive (RNS) à 3 Hz : une série de 10 chocs (durée 0,3 ms, intensité supramaximale) avec étude des réponses motrices successives. Le principe de la méthode est d'activer la JNM à une fréquence supérieure à 1 Hz, de sorte à gêner le renouvellement de l'acétylcholine (qui demande environ 1 seconde) et à réduire l'amplitude du potentiel de plaque. Dans les JNM normales, la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire est telle que l'amplitude du potentiel de plaque reste supérieure au seuil nécessaire pour déclencher un potentiel d'action dans toutes les fibres musculaires : l'amplitude de la réponse motrice globale ne varie pas. Dans les atteintes de la transmission neuromusculaire, qu'elles soient

postsynaptiques ou présynaptiques, la réduction progressive d'amplitude du potentiel de plaque au fil du train de stimulation compromet la genèse d'un potentiel d'action dans certaines fibres musculaires. Il en résulte un décrement d'amplitude de la réponse motrice globale. Les précautions d'usage doivent être respectées : repos musculaire pendant toute la durée de stimulation répétitive, immobilisation des articulations (par bandage ou blocage manuel). On retient comme anormale une chute progressive de taille des réponses motrices au cours du train de chocs, atteignant au minimum 10% en amplitude et en surface au 4^e ou 5^e potentiel. Si la stimulation électrique est correctement réglée, la SNR à 3 Hz peut être rendue totalement indolore.

Dans les SMC, la distribution des décrets peut varier (proximal ou distal) selon les gènes en cause. Il faut donc coupler une analyse en proximal et distal pour cette raison. On enregistre des décrets d'amplitude et de surface des réponses pouvant varier de – 10 à – 80 %, selon les syndromes, les patients et les couples nerfs-muscles testés. La technique de SNR a été longtemps réputée peu sensible, à l'issue d'études qui portaient essentiellement sur le couple ulnaire/*abductor digiti minimi*, rarement touché par le SMC. La sensibilité de la technique augmente considérablement (> 95 %) si elle est pratiquée sur plusieurs couples nerfs-muscles, notamment sur les muscles proximaux où prédomine l'atteinte clinique et où les décrets sont les plus marqués. Il en résulte qu'un examen de dépistage minimal doit comporter une SNR d'au moins trois couples nerfs-muscles, parfois de façon bilatérale : les couples fibulaire/*tibialis anterior*, radial/*anconeus*, accessoire(spinal)/*trapezus*. Il faut y ajouter le couple facial/ *orbicularis oculi*, en cas d'atteinte faciale marquée, et V-XII/plancher buccal en cas de troubles de phonation ou de déglutition.

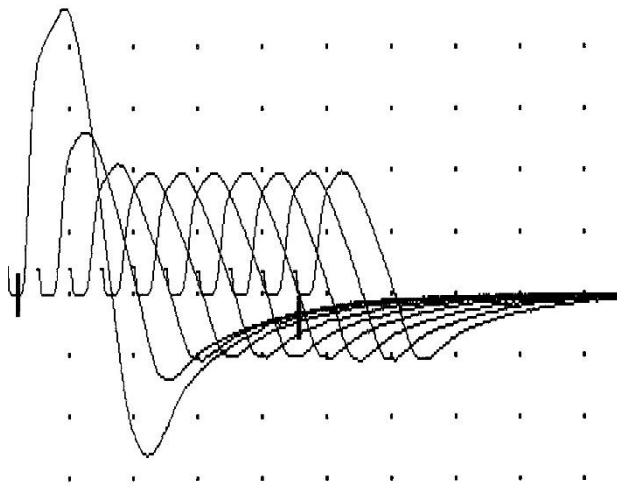


FIGURE 1: DECREMENT A LA STIMULATION NERVEUSE REPETITIVE 3 HZ DANS UN SMC PAR MUTATION DOK-7. STIMULATION : NERF ACCESSOIRE (SPINAL), RECUEIL : TRAPEZE. (© E. FOURNIER).

Afin d'éliminer les rares faux négatifs, deux précautions sont à prendre. Dans la mesure du possible, il faudra sevrer le patient des différentes thérapeutiques, anti-myasthéniques ou curarisantes, au moins 24h avant l'examen afin de ne pas minimiser le défaut de transmission neuromusculaire. Il est nécessaire aussi de vérifier la température cutanée, qui doit être aux environs de 33°C : une température basse augmente en effet la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire en prolongeant la durée du potentiel de plaque.

Enfin, dans les SMC par déficit en choline acétyl-transférase, le décrement n'apparaît qu'après avoir préalablement fatigué le muscle (par une contraction volontaire de 5 minutes ou une stimulation électrique prolongée du nerf).

3.7.1.2 Réponses motrices répétitives : signe d'hyperfonction

La mise en évidence de réponses motrices répétitives (on dit aussi d'images de "dédoubllement du potentiel d'action musculaire") est un temps crucial de la recherche et de l'exploration d'un SMC. Elle commence avec l'étude ordinaire de la conduction motrice avec stimulation du nerf en choc unique et enregistrement du potentiel d'action musculaire composé (PAMC). La forme du PAMC, ordinairement biphasique, négative-positive, est ici compliquée par la survenue d'un second potentiel d'action qui débute environ 5 ms après le premier et en masque la phase positive. L'apparition de ce potentiel surnuméraire indique qu'en réponse à la stimulation nerveuse, certaines fibres musculaires déchargent deux fois au lieu d'une, soit un excès de fonction de la jonction. Ces images orientent vers les variétés de SMC susceptibles d'expliquer un tel excès de fonction : déficit en acétylcholinestérase et syndrome du canal lent. Ces deux variétés représentent ensemble un quart environ des patients atteints de SMC.

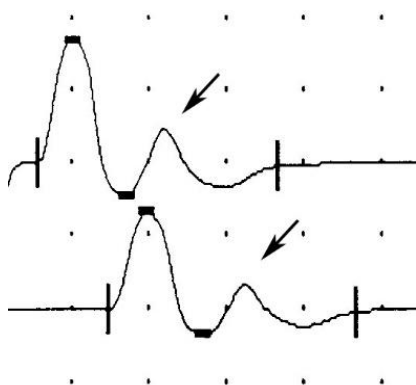


FIGURE 2: REPONSE MOTRICE REPETITIVE DANS UN SYNDROME DU CANAL LENT. STIMULATION : NERF ULNAIRE (POIGNET, COUDE), RECUEIL : ADDUCTEUR DU V. (© E. FOURNIER).

La signification d'excès de fonction ne peut être attribuée à un dédoublement du PAMC qu'après vérification d'un certain nombre de critères : persistance de l'image par stimulation proximale et distale du nerf ; - enregistrement de l'image sur plusieurs muscles ; disparition des potentiels surnuméraires lors d'une stimulation répétitive 3 Hz, ou lors d'un double choc, ou juste après un effort.

L'interprétation de telles réponses répétitives doit être nuancée si le patient reçoit un traitement par anticholinestérasiques, puisque de telles substances, surdosées ou délivrées de manière inappropriée, peuvent induire des images similaires.

3.7.1.3 Incrément post-tétanique : signe d'atteinte présynaptique

La distinction entre les atteintes pré et post-synaptiques se fait par l'examen de l'amplitude de base des PAMC et la recherche d'incrément post-exercice en cas d'amplitude basse. Dans les atteintes postsynaptiques, l'amplitude distale motrice est habituellement normale. Dans les atteintes présynaptiques, les amplitudes distales motrices sont diminuées, du fait d'un blocage d'un grand nombre de jonctions neuromusculaires.

Lorsque l'étude de la conduction nerveuse motrice a mis en évidence une réduction des amplitudes motrices distales, l'étude de la transmission neuromusculaire est complétée par un test d'effort bref, avec enregistrement du PAMC d'un muscle avant et immédiatement après une contraction volontaire maximale de 30 s de ce muscle. Le principe du test est de provoquer (par l'activation soutenue des fibres nerveuses) une augmentation de la concentration de calcium dans les

terminaisons nerveuses présynaptiques, ce qui favorise et relance la libération d'acétylcholine déficiente. Il en résulte une augmentation du nombre de fibres musculaires activées et de l'amplitude de la réponse motrice globale (déblocage des JNM), avec correction des valeurs d'amplitude initialement basses. Un incrément supérieur à 100 % est en faveur d'un syndrome myasthénique présynaptique.

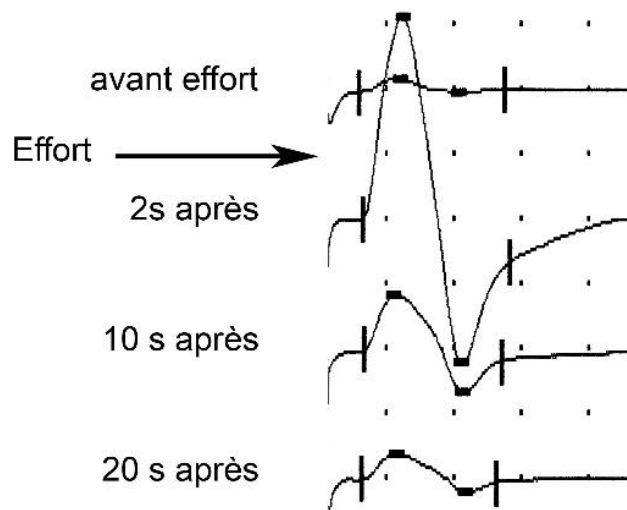


FIGURE 3: INCREMENT POST-EXERCICE DANS UN SYNDROME MYASTHENIQUE PRESYNAPTIQUE. STIMULATION : NERF ULNAIRE, RECUEIL : ADDUCTEUR DU V AVANT ET APRES UN EFFORT DE 30s. (© E. FOURNIER).

En cas de défaut de participation du patient, l'activation par contraction musculaire volontaire peut être remplacée par une stimulation nerveuse répétitive à 20 ou 30 Hz. Dans les atteintes présynaptiques, une telle SNR à haute fréquence induit un incrément progressif de la réponse motrice au fil du train de chocs, du même ordre que celui d'un effort bref indolore. Une stimulation nerveuse à haute fréquence étant particulièrement douloureuse, on la réserve aux sujets incapables de réaliser une contraction volontaire maximale.

En conclusion, l'examen ENMG par électrodes de surface distingue trois classes de SMC d'un point de vue électrophysiologique :

- SMC avec décréments à 3 Hz, sans dédoublement ni réduction d'amplitude de base des PAMC, ce qui renvoie à un défaut de fonction postsynaptique
- SMC avec décréments à 3 Hz, réduction d'amplitude de base des PAMC et incrément post-exercice, ce qui renvoie à un défaut de fonction présynaptique
- SMC avec dédoublement des PAMC, ce qui renvoie à un excès de fonction (déficit en acétylcholinestérase ou syndrome du canal lent).

3.7.1.4 Etude en myographie

L'examen électromyographique (EMG) en détection à l'aiguille, d'un muscle (deltoïde, par exemple), peut montrer des signes discrets de manque de fibres musculaires fonctionnelles (réduction de durée des potentiels d'unité motrice) dans les SMC. Il est surtout utile pour différencier les SMC : 1) des myopathies dans lesquelles il apparaît des signes plus marqués d'atteinte myopathique (sans décrétement à 3 Hz ou avec des décrétements minimes, de l'ordre de 8-10 %), et 2) des atteintes des motoneurones où l'examen à l'aiguille révèle des signes d'atteinte neurogène.

De même, l'étude de la conduction motrice et sensitive d'un nerf ou deux (par exemple fibulaire et ulnaire) contribue également à éliminer les causes neuropathiques de faiblesse musculaire. Elle permet en outre (par l'analyse des réponses motrices distales, comme on l'a vu) d'orienter vers les formes particulières de SMC (formes présynaptiques et formes avec excès de fonction).

3.7.1.5 Electromyographie de fibre unique, à l'aiguille, ou technique SPACE

Une technique alternative à l'ENMG et utilisable dès les premiers mois de vie permettant de démontrer un trouble de la transmission neuromusculaire est la technique dite SPACE (Stimulated Potential Analysis with Concentric Needle Electrodes). Cette technique est dérivée de la technique de fibre unique stimulée. Le principe est de mettre en évidence une instabilité (jitter) pathologique de la transmission neuromusculaire en stimulant le nerf facial au niveau de l'arcade zygomatique et en recueillant l'activité musculaire de l'orbiculaire de l'œil à l'aide d'électrode-aiguilles restant très superficielles. Ce test est plus sensible mais moins spécifique que les tests de stimulation nerveuse répétitive. Il est facilement réalisable chez l'enfant, sans douleur. Contrairement (en théorie) à la SNR, cette méthode ne permet pas de différencier une atteinte pré ou post synaptique ni même des pathologies musculaires primitives ; toutefois il faut aussi noter que ce test peut être négatif dans certaines formes de SMC, comme celles reliées au gène *GMPPB*. Il est probable que la sévérité de l'augmentation des jitter soit associées à des étiologies spécifiques, par exp les SMC ayant des jitters plus élevée que les myopathies congénitales (+115%/normes pouvant être considéré comme une valeur seuil orientant vers un SMC). Il existe des normes du jitter désormais publiées chez l'enfant ce qui permet une interprétation fiable des résultats. La valeur diagnostique de ce test pour la détection d'une anomalie de la transmission neuromusculaire a été évaluée chez l'enfant (Se 84% Sp 71% VPN 96% VPP 36%) ce qui signifie qu'un examen normal réalisé dans de bonnes conditions techniques, peut permettre de rendre très peu probable un SMC.

En pratique, cette technique peut être la seule réalisable dans de bonnes conditions techniques et sans inconfort chez le petit enfant et peut être proposée en complément de l'ENMG devant des signes cliniques évocateurs de SMC.

3.7.3 Confirmation du gène et des mutations en cause

3.7.3.1 Gènes à séquencer devant une suspicion de SMC

Une suspicion de SMC doit faire séquencer les gènes connus comme impliqués dans les syndromes myasthéniques congénitaux.

Les syndromes myasthéniques congénitaux sont hétérogènes génétiquement. Plus de 30 gènes sont à l'origine de formes mendéliennes de syndrome myasthénique congénital, le plus fréquemment autosomiques récessives (dans plus de 90 % des cas) ou plus rarement dominantes (dans moins de 10 % des cas). Pour chaque gène il existe une hétérogénéité allélique, avec des mécanismes physiopathologiques moléculaires dépendant de la mutation ou des mutations en cause. La liste ci-dessous est susceptible d'évoluer selon les connaissances.

Tableau : liste des gènes impliqués dans les SMC connus à ce jour

Gène	Hérédité	Association syndromique	Publication princeps (année, PMID)		Autres maladies alléliques*
CHRNE	AR/AD	-	1993	8357190	-
CHNRA1	AD/AR	-	1995	7619526	-

CHRNA1	AD/AR	-	1996	8872460	-
COLQ	AR	-	1998	9758617; 9689136	-
PLEC	AR	Epidermolyse bulleuse et dystrophie musculaire (EBS-MD)	1999	10446808	LGMD2Q = LGMDR17 (AR) Epidermolyse bulleuse (AR)
CHAT	AR	-	2001	11172068	-
CHRNA2	AR/AD	-	2001	11435464	-
RAPSN	AR	-	2002	11791205	-
SCN4A	AR	-	2003	12766226	Paralysies périodiques dominantes, myotonies non dystrophiques (AD)
MUSK	AR	-	2004	15496425	-
DOK7	AR	-	2006	16917026	-
AGRN	AR	-	2009	19631309	-
LAMB2	AR	Syndrome néphrotique et microcorie (syndrome de Pierson, AR)	2009	19251977	Syndrome néphrotique et microcorie (syndrome de Pierson, AR)
GFPT1	AR	-	2011	21310273	-
DPAGT1	AR	-	2012	22742743	CDG-Ij = DPAGT1-CDG
ALG14	AR	-	2013	23404334	-
ALG2	AR	-	2013	23404334	-
LRP4	AR	-	2014	24234652	Syndrome de Cenani-Lenz (AR) ; Sclerosteose 2 (AR)
PREPL	AR	-	2014	24610330	Cystinurie (AR)
SLC25A1	AR	-	2014	26870663	Acidurie hydroxyglutarique (AR)
SNAP25	AD	Hyperexcitabilité corticale, ataxie et déficience intellectuelle	2014	25381298	Epilepsie, troubles neurodéveloppementaux (AR)
SYT2	AD/AR	Neuropathie motrice	2014	25192047	-
COL13A1	AR	-	2015	26626625	-
GMPPB	AR	-	2015	26133662	LGMD2T = LGMDR20 (AR)
MYO9A	AR	-	2016	27259756	-
SLC18A3	AR	-	2016	27590285	-
SLC5A7	AR	-	2016	27569547	DHMR7A (AD)
UNC13A	AR	Microcéphalie, hyperexcitabilité corticale	2016	27648472	Epilepsie, Troubles neurodéveloppementaux (AR) ; Dyskinésie (AD)
LAMA5	AR	Myopie et tics faciaux	2017	28544784	Syndrome complexe multisystémique (AD)
VAMP1	AR	-	2017	28253535	Ataxie spastique héréditaire (AD)
RBHP3	AR	-	2018	29441694	-

* tous les gènes des syndromes myasthéniques congénitaux à l'exception de *CHRNA1* et *COLQ* sont susceptibles d'être impliqués dans un syndrome léthal des ptérygiums multiples (akinésie fœtale avec arthrogrypose), résultant d'une atteinte anténatale précoce des jonctions neuromusculaires ; les mutations associées aux formes anténatales sont en général de

nature plus sévères que les mutations associées aux formes sans atteinte anténatale. AD : autosomique dominant, AR : autosomique récessif

La fréquence d'implication des différents gènes dans les SMC est très variable. Nous disposons des fréquences des différents gènes pour une cohorte américaine de 354 patients avec un diagnostic génétique de la Mayo Clinic (Engel 2015), et pour une cohorte française de 352 patients avec un diagnostic génétique défini (non publié, 2019). Il y a également des données de fréquence sur des cohortes de patients espagnols, turcs, israéliens et brésiliens. Les fréquences des différents gènes dans les cohortes américaine et française sont assez comparables, possiblement du fait d'un fond génétique similaire dans ces populations.

Un gène se détache clairement comme le plus fréquemment en cause, dans 35 % des cas environ. Il s'agit du gène *CHRNE* codant pour la sous-unité epsilon du récepteur à l'acétylcholine. Les SMC liés au gène *CHRNE* sont pour la très grande majorité des SMC post-synaptiques avec un déficit en récepteur à l'acétylcholine par défaut d'expression de la sous-unité epsilon, avec une présentation clinique et électromyographique relativement homogène (voir la description des principales formes cliniques).

Trois autres gènes sont impliqués avec une fréquence supérieure à 10% des cas. Il s'agit des gènes *DOK7* (10 à 15% des cas), *COLQ* (11 à 13% des cas), et *RAPSN* (11 à 15% des cas).

Huit autres gènes, *CHRNA1* (mutations faux-sens responsables de syndrome du canal lent dominant), *CHAT* (en particulier dans les SMC avec apnées épisodiques du nouveau-né), *GFPT1*, *SLC5A7*, *MUSK*, *AGRN*, *COL13A1*, *GMPPB*, ont une fréquence moindre mais significative, avec une implication prouvée dans au moins 5 familles indépendantes dans la littérature, et sont régulièrement retrouvés comme cause de SMC.

Les autres gènes sont impliqués à ce jour de façon convaincante dans une à quelques familles, dans la littérature comme dans la pratique diagnostique.

Concernant les mutations, cinq mutations fondatrices sont particulièrement fréquentes dans les gènes *RAPSN*, *DOK7* et *CHRNE*. Le tableau ci-dessous résume les données connues concernant la fréquence de ces mutations dans les populations dans lesquelles elles sont préférentiellement retrouvées.

Variant	Groupes humains concernés	Fréquence allélique	Fréquence des hétérozygotes	Fréquence des homozygotes
<i>RAPSN</i> c.264C>A p.Asn88Lys	Européens	1/388*	1/194	1/150347
<i>DOK7</i> c.1124_1127dup	Européens	1/837*	1/419	1/700977
<i>CHRNE</i> c.1353dup	Afrique du Nord, Juifs ashkénazes	1/373*	1/187	1/1392788
<i>CHRNE</i> c.1327del	Gitans, Romani	1/1145*	1/573	1/1312483
<i>CHRNE</i> c.130dup	Ibériques	1/1647*	1/823	1/2713080

* : les fréquences alléliques sont les fréquences maximales observées dans une catégorie de population séquencée de la base GnomAD. Les catégories de population de GnomAD où la fréquence allélique est maximale sont les suivantes. *RAPSN* c.264C>A p.Asn88Lys : Non Finnish European ; *DOK7* c.1124_1127dup : Non Finnish European ; *CHRNE* c.1353dup : Ashkenazi Jewish ; *CHRNE* c.1327del : South Asian ; *CHRNE* c.130dup : Latinos). Certaines populations particulières (par exemple la population gitane) ne sont pas individualisées dans la base GnomAD.

Le séquençage des gènes impliqués dans les SMC se faisait initialement gène par gène, par séquençage Sanger, en tenant compte d'éléments d'orientation éventuels, et d'argument de fréquence, pour déterminer l'ordre des gènes testés. Avec l'arrivée du séquençage de nouvelle génération à haut débit, l'étude génétique est devenue plus globale et exhaustive, permettant de séquencer simultanément plusieurs dizaines de gènes, grâce à la capture d'un panel de gènes prédéfini. Un consensus existe actuellement sur la liste de gènes à tester dans les différentes suspicions diagnostiques et portes d'entrée cliniques et paracliniques, pour les maladies neuromusculaires (y compris les SMC), au sein de la filière française des maladies neuromusculaires rares (FILNEMUS). Pour le panel actuellement utilisé dans notre laboratoire en France pour les suspicions de SMC, il s'agit des 31 gènes connus dans la littérature, et d'un certain nombre de gènes de diagnostic différentiel (*DNM2*, *CHRNA1*, *MTM1*, *RYR1*, *TPM2*, *TPM3*).

3.7.3.2 Indications du test génétique (étude du panel des gènes de SMC)

Etant donné l'enjeu du diagnostic positif d'un SMC (possibilité de traitement, prévention des complications graves, conseil génétique), les indications de l'étude du panel des gènes de SMC doivent être suffisamment larges. Toute situation dans laquelle l'hypothèse d'un diagnostic de SMC est évoquée, et dans laquelle aucun autre diagnostic n'a pu être confirmé (par exemple myasthénie auto-immune avec positivité des anticorps), doit faire réaliser le test génétique. Une anomalie de la transmission neuromusculaire doit être recherchée en électromyographie (voir plus haut) préalablement au test génétique mais cela ne représente pas un prérequis systématique. En effet, en pédiatrie il est plus fréquent que chez l'adulte que l'ENMG ne soit pas contributif ou plus rarement. De même, lorsqu'un diagnostic de myasthénie est évoqué chez un patient, les autoanticorps anti-RACH et anti MuSK doivent être recherchés (chez la mère d'un nouveau-né atteint, ou chez le sujet atteint lui-même), pour écarter un diagnostic de myasthénie auto-immune. La séro-négativité et l'absence de réponse aux traitements immunologiques doivent faire réaliser un test génétique de SMC.

Conformément à la législation sur les tests génétiques, un consentement éclairé aux tests génétiques doit être recueilli auprès du patient, ou de ses parents s'il s'agit d'un mineur.

3.7.3.3 Interprétation et validation d'un résultat génétique

On classe les variants génétiques identifiés par séquençage en cinq classes, selon les recommandations et les critères de l'ACMG : pathogène certain (classe 5), pathogène probable (classe 4), bénin probable (classe 2), bénin certain (classe 1) ; les variants qui ne peuvent pas être classés dans les classes 1, 2, 4 ou 5 sont considérés comme de signification inconnue (classe 3).

Une corrélation en RCP des résultats génétiques avec les données familiales, cliniques et électrophysiologiques est utile pour corroborer le diagnostic génétique, en particulier lorsqu'il est constitué d'un ou deux variants génétiques de classe 4 (pathogènes probables) d'un gène donné, et *a fortiori* lorsqu'il implique un ou deux variants de classe 3 (de signification inconnue). Pour les syndromes myasthéniques congénitaux, il existe un certain nombre de corrélations entre mutation et gène d'une part, mode d'hérédité (dominant ou récessif), et phénotype clinique et électrophysiologique d'autre part. Celles-ci ont été définies à partir de l'analyse de séries de patients présentant un SMC lié à un gène donné. Ces corrélations sont bien analysées dans plusieurs revues récentes. Il est important d'en vérifier la cohérence avant de considérer le diagnostic génétique comme probable ou certain.

Des études fonctionnelles des variants identifiés pourront être indiquées dans certains cas. Ces études fonctionnelles sont parfois à la frontière du diagnostic et de la recherche. Du fait du temps et des moyens nécessaires à leur réalisation, et de l'attente qui est générée pour les patients et/ou leur famille, leur utilité doit être bien pesée, et leur indication soigneusement posée.

3.7.3.4 Interprétation d'un résultat négatif de l'étude génétique du panel des gènes de SMC

L'absence de variant pathogène sur le panel a une certaine valeur prédictive négative en ce qui concerne le diagnostic de syndrome myasthénique congénital. Il est difficile de la quantifier, étant donné qu'on ne connaît pas avec précision la proportion de syndromes myasthéniques congénitaux authentiques qui ne sont pas liés aux gènes actuellement connus. En effet, les indications cliniques à l'étude des gènes de SMC ne sont pas toujours très spécifiques, et justifient parfois de l'étude d'autres panels de gènes (panel de gènes de myopathies), ce d'autant que dans certaines myopathies congénitales, on observe en ENMG un décrement secondaire à l'atteinte myopathique (par exemple *DNM2*) ou d'autres études génétiques (recherche d'une maladie de Prader-Willi ou de Steinert, devant une hypotonie néonatale, par exemple). Le degré de certitude *a priori* du diagnostic de SMC est variable d'un cas à un autre, du fait de l'existence de diagnostics différentiels, ce qui explique que de nombreuses suspicions de SMC ne soient pas confirmées génétiquement, ce qui en soi peut être informatif pour le clinicien et orienter vers un autre diagnostic. Par exemple, le diagnostic de myasthénie auto-immune séronégative peut mériter une étude génétique pour confirmer qu'il ne s'agit pas d'un syndrome myasthénique congénital.

La proportion de cas de suspicion de SMC négatifs pour l'étude des gènes connus est difficile à estimer, et dépend de la stringence des critères utilisés pour retenir une suspicion de SMC : elle est de plus de 50 % dans une étude de 2012 dans laquelle l'étude des gènes connus à l'époque, réalisée par séquençage Sanger, était partielle et incomplète. Une étude plus récente, comparant un groupe de suspicions de SMC avec (n=18) et sans (n=97) apnées épisodiques, rapporte un taux de diagnostic génétique positif nettement plus élevé dans le groupe sans apnées épisodiques (93 %) que dans le groupe avec apnées épisodiques (44 %). Dans une étude dans des suspicions de SMC avec confirmation électromyographique chez l'adulte, la positivité du test génétique est de plus de 90 %, et les cas restant négatifs sont très peu nombreux (moins de 10 %).

La réalisation d'investigations cliniques ou paracliniques complémentaires à celles initialement réalisées, peut se discuter en cas de résultat génétique négatif. Une réévaluation clinique, électrophysiologique, une biopsie musculaire, incluant éventuellement une étude des plaques motrices, peuvent se discuter pour avancer dans la caractérisation de la pathologie, pour certains patients.

Une étude génétique plus complète de type exome ou génome en trio peut être proposée si la probabilité d'une maladie génétique est élevée et que le séquençage des gènes connus de SMC, et éventuellement d'autres panels de gènes (panel des myopathies), demeurent négatifs.

3.7.3.5 Délai de réalisation du test génétique

La réalisation du test génétique prend au minimum deux semaines, souvent davantage, en fonction des disponibilités techniques du laboratoire. Un contact avec le laboratoire réalisant l'analyse permettra de prioriser les demandes réellement urgentes, pour lesquelles un diagnostic génétique sera une aide à la mise en route d'un traitement et à l'optimisation de la prise en charge du patient, en particulier des nouveaux-nés suspects de SMC. Le laboratoire de génétique réalisant l'analyse doit être informé si l'analyse est demandée dans un contexte d'urgence, de sévérité du tableau clinique, de difficulté à orienter la thérapeutique et la prise en charge, de façon à prioriser la demande, dont

le délai de réalisation peut alors être optimisé et ramené au mieux à 2 à 4 semaines. La durée des manipulations techniques, la disponibilité des appareils, la durée du traitement bioinformatique, la nécessité d'optimiser l'utilisation de réactifs coûteux, ne permettent pas encore de réduire ce délai.

3.8 Difficultés diagnostiques

3.8.1 Les formes frontières

Une composante myasthénique avec fatigabilité musculaire à l'effort, d'une fluctuation, avec la mise en évidence d'un bloc neuromusculaire significatif et effet bénéfique des anticholinestérasiques peut se retrouver dans certaines myopathies congénitales (MC) et dystrophies musculaires. Pour les MC, des observations de formes frontières liées aux gènes *RYR1*, *TPM2*, *TPM3*, *DNM2* ont été rapportées. Dans le domaine des dystrophies musculaires, les mutations du gène de glycosylation *GMPPB* sont principalement à l'origine d'une dystrophie des ceintures avec déficit en alphadystroglycane (LGMD2T), mais pour de rares patients, s'ajoute un SMC de présentation avec fatigabilité musculaire et un décrétement post synaptique en plus. Dans les anomalies primaires de la plectine, protéine de la famille des filaments intermédiaires, l'expression clinique est de deux types qui peuvent se combiner : SMC et dystrophie des ceintures. Cette reconnaissance des formes frontières doit conduire à inclure une recherche de décrétement dans les myopathies .

3.8.2 Pièges diagnostiques

Le retard diagnostique est fréquent dans les SMC. Il concerne particulièrement certains gènes impliqués dans des SMC s'exprimant tardivement: *COLQ*, *DOK7*, Canal lent, gènes de glycosylation.

Cependant, ces dernières années, l'errance diagnostique a nettement régressé du fait d'une meilleure connaissance des éléments diagnostiques cliniques et ENMG, et d'un accès plus facile au diagnostic moléculaire (panel des gènes de SMC).

Le diagnostic de SMC est souvent difficile du fait de :

1. La variabilité d'âge de survenue des symptômes. Si dans la majorité des cas, le SMC débute dans la petite enfance, la survenue plus tardive des premiers symptômes est rapportée avec une fréquence décroissante de la moyenne enfance à l'adolescence, et reste encore possible quoique qu'exceptionnelle à l'âge adulte. Une fraction significative de patients présentant un SMC liés aux gènes *ColQ*, *DOK7*, *RAPSN*, *GFPT1*, *COL13A*, expriment leurs premiers symptômes bien au-delà des deux premières années. C'est dans le syndrome du canal lent que le début est le plus souvent tardif jusqu'à au-delà de 40 ans. Il faut distinguer les cas de début authentiquement tardif d'autres cas considérés comme tardifs, mais dont les premiers signes étaient précoces sans avoir été pris en considération ou sans que leur étiologie soit identifiée : signes à la naissance ou lors des premiers mois tels qu'une hypotonie, un stridor, des troubles de succion/déglutition qui vont dans un 1^{er} temps se corriger avant de récidiver de nombreuses années après, jusqu'à l'âge adulte. Le principal problème posé par ces formes tardives est d'ordre diagnostique, avec en particulier la confusion avec une myasthénie autoimmune séronégative ou plus rarement des myopathies génétiques débutant après la petite enfance (certaines myopathies congénitales, dystrophies, myopathies métaboliques).

2. Le caractère sporadique fréquent expliqué par la transmission autosomique récessive le plus souvent;
3. Du profil évolutif particulier : évolution progressive, poussées soit absentes, soit de durée très longue, sur plusieurs années) ;
4. L'inefficacité des anticholinestérasiques: en particulier, mais pas seulement dans le syndrome du « canal lent », le déficit en acétylcholinestérase et le SMC par mutation du gène *DOK7* ;
5. La présentation très myopathique (faiblesse sans fluctuation, atrophie musculaire et scoliose) orientant vers une myopathie congénitale ;
6. Des anomalies de la biopsie musculaire fréquentes dans les SMC : a) prédominance des fibres de type I, très fréquente et désorganisation de structure core-like, ces 2 anomalies orientant vers une myopathie congénitale. L'atrophie des fibres 2, associée à la prédominance des fibres 1 est également évocatrice d'un SMC ; b) surcharge lipidique, orientant à tort vers une myopathie métabolique, lipidose ou myopathie mitochondriale.

3.9 Diagnostics différentiels

Parmi les diagnostics erronés initialement envisagés en cas de SMC, on évoquera selon l'âge :

1) Dans les formes néonatales :

- Myasthénie auto-immune transmise néonatale, ou anténatale avec arthrogrypose
- Myotonies avec laryngospasme (SCN4A)
- Encéphalopathie (première cause d'hypotonie par ordre de fréquence).
- Syndrome de Prader Willi-ou dystrophie de Steinert (hypotonie massive, trouble de déglutition et respiratoire).
- Syndrome d'Ondine (malaises sur apnées centrales)
- Syndrome de Moebius (ophtalmoplégie et diplégie faciale)
- Myopathie congénitale, dystrophie musculaire congénitale.
- Syndrome épileptique (apnées et malaises)

2) Dans les formes pédiatriques :

- Myasthénie auto-immune ou MAI séronégative
- Polyradiculonévrite aigue de Guillain Barré ou variante de type Miller Fischer
- Déficit en riboflavine (Fazio Londe)
- Myopathie congénitale
- Dystrophie musculaire congénitale
- Myopathies métabolique (mitochondriale, maladie de pompe)

-Amyotrophie spinale antérieure

-Botulisme

3) Chez l'adulte

-Myasthénie auto immune séronégative

-Myopathies métaboliques (lipidoses, myopathies mitochondriales, en particulier pour les SMC avec mutations des gènes *DOK7* et *COLQ*),

-Dystrophie musculaire (en particulier pour le SMC lié au gène *GMMPB*)

-Atteinte du motoneurone (SMC liés au gène de l'agrine, neuropathie de Charcot Marie Tooth, SMC lié au gène *SYT2*)

3.10 Corrélation génotype – phénotype :

Les corrélations phénotype-génotype sont complexes. Des manifestations cliniques identiques ont été retrouvées dans des SMC dus à des gènes différents : si les apnées épisodiques sont évocatrices de mutations du gène de la ChAT, elles sont également décrites dans des SMC dus à des mutations du gène de la rapsyne, de l'AChE et de la sous-unité δ du RACH. L'arthrogrypose fréquente dans les mutations du gène de la rapsyne est également présente dans les mutations de la sous-unité δ du RACH. L'atteinte prédominante des ceintures est trouvée dans les SMC dus à des mutations des gènes *DOK7*, *COLQ* et dans les SMC avec agrégats tubulaires. La même double mutation N88K de la rapsyne est associée à des SMC sévères ou bénins. Une variabilité intrafamiliale n'est pas rare dans les SMC.

3.11 Evolution et pronostic :

Plusieurs schémas évolutifs sont possibles :

-Présence de fluctuations sur des périodes variables, parfois particulièrement longues, de plusieurs mois à plusieurs années.

-Multiplicité des schémas évolutifs pour un même patient chez lequel peuvent se succéder des périodes de stabilité, d'amélioration, d'aggravation par poussées ou progressive souvent à l'âge adulte.

De plus une variabilité intrafamiliale a été retrouvée pour plusieurs SMC, en particulier pour le syndrome du canal lent.

Le pronostic des SMC n'est pas facile à poser : amélioration dans des formes initialement sévères de SMC (en particulier en cas de mutations du gène de la rapsyne et de *COL13A1*), aggravation tardive avec recours au fauteuil roulant et à la ventilation assistée dans des SMC dus à des mutations de gènes variés : en premier lieu *DOK7*, et plus rarement *RAPSN*, *COLQ*, *GMPPB*. Le schéma évolutif peut se modifier au cours de l'évolution : tableau initialement léger puis évolution par poussées faisant place à une évolution progressive.

Pour les patients présentant du « canal lent », l'atteinte respiratoire, d'apparition souvent tardive, est plus marquée que l'atteinte motrice requérant une ventilation intermittente. Deux paramètres

influencent le profil évolutif : la thérapeutique qui a notamment changé l'histoire naturelle des SMC *DOK7*, et des facteurs hormonaux. Les règles et la grossesse peuvent s'accompagner d'une aggravation.

3.12 Conseil génétique

3.12.1 Dans le cas d'un patient adulte :

La consultation de génétique a pour but d'expliquer au patient le caractère génétique de sa maladie. De déterminer le risque pour ses enfants, pour les autres membres de sa famille, pour lui s'il s'agit d'un diagnostic présymptomatique.

3.12.2 Dans le cas d'un patient enfant :

La consultation de génétique a pour but d'expliquer aux parents le caractère génétique de la maladie. De déterminer le risque de récurrence pour les futures grossesses, les enfants déjà nés, pour eux s'il s'agit d'une maladie dominante, et pour le reste de la famille.

3.12.3 Modes de transmission :

La plupart des formes de SMC sont **autosomiques récessives** (*AGRN*, *ALG2*, *ALG14*, *CHAT*, *COL13A1*, *COLQ*, *DOK7*, *DPAGT1*, *GFPT1*, *GMPPB*, *LAMB2*, *LRP4*, *MUNC13-1*, *MUSK*, *MYO9A*, *PLEC*, *PREP1*, *RAPSN*, *SCN4A*, *SLC18A3*, *SLC25A1*, *SYB1*, *VAMP1*). Plus rarement les SMC se transmettent sur un mode **autosomique dominant** (syndrome du canal lent *SNAP25*). Pour certains gènes, des transmissions sur un mode dominant ou récessif sont possibles, en fonction du type de mutation :

- Gain de fonction associé à des mutations faux-sens particulières de *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1* : autosomique dominant
- Perte de fonction de *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1* : autosomique récessif

3.12.4 Risque de transmission ou de récurrence pour la descendance

En cas de SMC de transmission autosomique récessive :

- Pour un patient enfant : le risque pour les parents d'avoir un autre enfant atteint est de 25% s'ils sont chacun porteurs d'une mutation à l'état hétérozygote, cas le plus fréquent.
- Pour un patient adulte : le risque d'avoir un enfant atteint est fonction du statut génétique de son conjoint. Si celui-ci est porteur d'une anomalie du même gène, le risque de transmission est de 50% (le malade transmet nécessairement une mutation et le conjoint dans 50%). Si le conjoint ne porte pas d'anomalie du même gène, le risque est quasi nul d'avoir un enfant atteint. Le risque pour un conjoint non apparenté, non malade, de porter une anomalie du même gène est globalement faible, néanmoins il peut être plus significatif pour certains gènes (*CHRNA1*, *RAPSN*, *DOK7*). Si le risque pour le conjoint d'être porteur hétérozygote est faible, il est ainsi habituellement proposé de ne pas réaliser de test génétique chez lui, sauf en cas de consanguinité, d'autant qu'il existe un risque de trouver des variants de signification inconnue. Si le risque d'être porteur hétérozygote est plus significatif (pour les gènes *CHRNA1*, *RAPSN* et *DOK7*), une analyse peut être proposée chez le conjoint, soit pour une recherche de mutation(s) ciblée(s), soit pour une étude complète du gène. Pour un conjoint apparenté ou originaire de la même région géographique ou de même ethnie, une recherche de la/les mutation(s) identifiée(s) chez le patient peut être

proposées, et/ou une recherche de mutations fréquentes dans la région géographique en question.

En cas de transmission autosomique dominante :

- Pour un patient enfant : le risque pour ses parents d'avoir un autre enfant atteint est fonction de leur statut génétique. Si la mutation est héritée, le risque est de 50% à chaque grossesse. Si la mutation est de novo chez l'enfant, le risque de récurrence est faible (2 à 5 %). Il est néanmoins supérieur à la population générale en raison du risque théorique de mosaïque germinale.
- Pour un patient adulte : le risque de transmettre la maladie à ses enfants est de 50% à chaque grossesse. Il est utile de proposer le test génétique à ses propres parents afin de déterminer si la mutation est héritée ou de novo, pour estimer le risque pour d'autres membres de la famille.

3.12.5 Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal ou diagnostic préimplantatoire est possible si la/les mutations sont identifiées dans la famille, et en fonction de la sévérité de la maladie et le vécu familial. Toute demande de DPN ou DPI est à discuter en réunion de Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Si un diagnostic prénatal est accepté, un prélèvement fœtal est possible par biopsie de trophoblaste ou par amniocentèse.

3.12.6 Diagnostic présymptomatique

Il est important d'identifier les apparentés à risque, en fonction du mode de transmission. Pour les personnes à risque, une enquête clinique, électromyographique, et un diagnostic présymptomatique peuvent être proposés, notamment si un traitement efficace est à mettre en place. Ce diagnostic s'effectue dans une équipe multidisciplinaire spécialisée, déclarée à l'agence de la biomédecine.

3.12.7 Suspicion diagnostique en anténatal

Dans certains SMC, des signes peuvent être présents en anténatal. Les signes anténataux possibles sont : hypomobilité, hydramnios, désaxations articulaires. Cependant, ces signes cliniques ne sont pas spécifiques et il n'est pas possible d'évoquer formellement ce diagnostic en période anténatale. Pour le diagnostic génétique des SMC, il n'est possible qu'avec une étude en panel de gènes dédiés, un séquençage d'exome ou de génome.

A l'avenir, une étude en exome ou génome sera probablement proposée en cas de signes cliniques évocateurs en anténatal, permettant de mettre en place un traitement spécifique dès la naissance si indiqué, ou discuter d'une éventuelle interruption médicale de grossesse si le pronostic est défavorable.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

La prise en charge thérapeutique a plusieurs objectifs :

- Réduire au maximum les symptômes du SMC et leur impact sur la vie personnelle en particulier ceux limitant l'autonomie respiratoire et nutritionnelle et la motricité.

- Prévenir le risque de décompensations, prendre en charge les complications graves notamment les SMC de formes apnéisantes menaçant les fonctions vitales, limiter l'évolutivité de la maladie et les décompensations.
- Accompagner au mieux le développement psychomoteur de l'enfant.
- Faciliter l'inclusion familiale, sociale, scolaire et professionnelle.

Cette prise en charge s'effectue en lien avec les professionnels médicaux et paramédicaux impliqués dans le parcours de soin, selon les traitements disponibles, en prenant en compte les risques thérapeutiques, l'impact familial, social et professionnel de la maladie ainsi que les attentes du patient et de sa famille.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Professionnels impliqués	Rôle dans la prise en charge
MEDICAUX	
Neuropédiatre/neurologue	Orienté, coordonne le suivi, la prise en charge médicamenteuse. Dans le cadre d'un CRMR.
Pédiatre traitant/médecin généraliste	Suivi général de proximité, suivi des vaccinations
Généticien clinicien et généticien moléculaire	Diagnostic moléculaire et conseil génétique
Néonatalogue/réanimateur pédiatrique ou adulte	Prise en charge en période néonatale ou en cas d'hospitalisation en situation de soins intensifs (détresse respiratoire aigue)
Pneumopédiatre/Pneumologue	Prise en charge et suivi des complications respiratoires, mise en place de la VNI des aides à la toux.
Cardiopédiatre/Cardiologue	Suivi de l'absence de contre indication et de la tolérance aux traitements (Salbutamol, ephedrine..)
Gastro-entérologue pédiatre et adulte	Prise en charge et suivi des troubles alimentaires et mise en place d'une nutrition entérale si nécessaire.
ORL	Prise en charge du suivi ORL, de la trachéotomie, bilan de surdité
Ophtalmologiste/orthoptiste	Dépistage et suivi des troubles de la réfraction et de l'oculomotricité
Chirurgien-maxillofacial/orthodontiste	Prise en charge des troubles dentomaxillofaciaux induits par l'hypotonie et les paralysies bucco-faciales, des déformations du massif facial dues au masque de VNI
Médecin de médecine physique et de rééducation	Coordonne la rééducation des troubles moteurs et des troubles des apprentissages, mise en place d'appareillages orthopédiques ou d'aides techniques.
PARAMEDICAUX	
Masseur-kinésithérapeute	Prise en charge de la rééducation en cas de rétractions articulaires, encombrement respiratoire, aide à la toux
Psychomotricien	Prise en charge globale de la rééducation motrice
Diététicien	Evaluation nutritionnelle
Orthophoniste	Prise en charge des troubles de l'oralité, de la phonation
Ergothérapeute	Mise en place d'aide techniques, aménagements
Structures spécialisées de rééducation	CAMSP, SESSAD, IEM Prise en charge coordonnée de la rééducation
Psychologue/Neuropsychologue	Soutien familial et individuel, aide à la parentalité. Evaluation cognitive et remédiation.
Infirmière	Administration de traitement
Assistante sociale	Détermine les prestations sociales disponibles, les orientations scolaires.

4.3 Modalités de coordination :

La prise en charge est organisée de manière multidisciplinaire, selon le type de SMC, les symptômes présentés par le patient, leurs sévérités et leurs conséquences sur le développement de l'enfant. Sa coordination est assurée par le CRMNM dont dépend l'enfant en lien avec les structures scolaires et de soins dont il dépend : pédiatre ou médecin généraliste en ville dans les formes les plus modérées, service de néonatalogie ou réanimation néonatale/pédiatrique dans les formes sévères (malaises apnéisants, dépendance nutritionnelle et/ou respiratoire). La prise en charge comportera une approche médicamenteuse adaptée au type de SMC-et un suivi médical multidisciplinaire selon les besoins de l'enfant (Pneumologie si ventilation nécessaire, ORL si dysfonction laryngée ou nécessité de trachéotomie, Gastroentérologue en cas de troubles de l'alimentation et nécessité d'une alimentation artificielle par sonde nasogastrique ou gastrostomie, MPR intervenant dans les installations du nourrisson et la mise en place d'appareillages en cas de complications orthopédiques...). Enfin, la prise en charge multidisciplinaire inclue les professionnels de santé paramédicaux impliqués dans le soutien au développement du nourrisson et de l'enfant : kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, psychologue, assistant social. Ces professionnels peuvent être sollicités en libéral, ou dans les structures médico-sociales de la petite enfance (CAMSP, SESSAD), sinon dans les Services de soins et de rééducations lorsque les besoins de rééducation de l'enfant ne sont pas compatibles avec une prise en charge ambulatoire.

4.4 Prise en charge thérapeutique

Le traitement des SMC dépend de l'âge du patient, de son atteinte fonctionnelle, du gène impliqué. En l'absence de gêne fonctionnelle significative, en particulier pour les formes oculaires pure, une abstention thérapeutique est envisageable. Dans les autres situations plusieurs thérapeutiques sont à disposition :

4.4.1 Anticholinestérasiques (AChEI) : Néostigmine méthylsulfate (Prostigmine®), Pyridostigmine bromure (Mestinon®, Mestinon Retard®), Ambénonium chlorure (Mytelase®).

Ces traitements améliorent la fonction motrice dans la plupart des syndromes myasthéniques congénitaux en augmentant la quantité et l'activité de l'ACh par blocage de l'hydrolyse d'ACh, en particulier dans les SMC consécutifs à des mutations des gènes codant des différentes sous unités du récepteur de l'acétylcholine (RACH), induisant une perte en RACH.

Ils sont indiqués en première intention dans les SMC liés aux mutations suivantes :

- *ALG14*, *ALG14*, **CHAT**, *CHRNA1**, *CHRNA1**, *CHRNA1**, **CHRNE***, *DPAGT1*, **GFPT1**, **GMPPB**, *MYO9*, *PLEC1*, *PREPL*, **RAPSN**, *SCN4A*, *SLC18A3*, *SLC25A1*, **SLC5A7** (*: formes recessives avec perte en récepteur ou canal rapide ; en gras : gènes les plus fréquemment en cause)

Ils sont cependant à éviter dans certaines formes de SMC car pouvant aggraver les symptômes :

- **AGRN**, *CHRNA1**, *CHRNA1**, *CHRNA1**, **CHRNE***, **COLQ**, **DOK7**, *LRP4*, **MUSK** (*: formes dominantes avec canal lent ; en gras : gènes les plus fréquemment en cause).

Dans les SMC liées aux gènes de la glycosylation tels que *GFPT1*, *DAPGT1*, *GMPPB*, *ALG2* et *ALG14*, les anticholinestérasiques peuvent avoir un effet bénéfique au début de la maladie, mais on observe au cours du temps un épuisement de leur action. En effet, ces SMC donnent lieu à un phénotype

essentiellement myopathique qui s'aggrave dans le temps en lien avec la dégénérescence graisseuse musculaire et les traitements deviennent alors progressivement inefficace. En outre, il a été démontré que les anticholinestérasiques altèrent la structure de la plaque motrice rendant peu voire inefficace ces traitements. Les beta-agonistes tels que le salbutamol, peuvent alors s'avérer plus efficace.

1. CHEZ LE NOUVEAU-NE :

La Néostigmine méthylsulfate (Prostigmine® sol. Inj. 0,5mg/ml) peut être utilisée per os ou par voie entérale notamment chez le nouveau né.

La posologie utilisée dépendra du poids :

- 0,5mg/prise pour les bébés de moins de 3kg ;
- 1mg/prise à partir de 3kg, donné avant chaque repas afin d'optimiser les qualités de déglutition et donc jusqu'à 8 prises par jours.
- La dose maximale peut être augmentée jusqu'à 2mg/3h chez le nourrisson de moins de 8 kg selon la tolérance pour tout ou partie des prises.

Chez le nouveau-né, et en particulier dans les formes apnéisantes de SMC, on associera volontiers à la Prostigmine® :

- un traitement à visée prokinétique digestif et antiacide qui protégera de la survenue malaises apnéiques induits par les épisodes de reflux.
- un atropinique (sulfate d'atropine sol. buvable 0,25mg/l préparation magistrale) 0,01mg/kg/prise de Prostigmine®. A administrer avant la prise d'AChEI, afin de prévenir les effets muscariniques du traitement, et de protéger le nouveau-né du risque de bradycardie profonde en cas d'apnée.

2. CHEZ LE NOURRISSON ET ENFANT DE PLUS DE 8KG :

Le Pyridostigmine bromure (Mestinon®, Mestinon Retard®), Ambénonium chlorure (Mytelase®) ont une AMM en traitement des myasthénies et peuvent être initiés en 1ère intention dans la majorité des SMC, une fois exclue les formes où ils sont formellement contre-indiqués (Canal lent, COLQ, DOK7).

Le délai d'action du **Mestinon® CP 60mg** est de 30 à 60 min et sa durée d'efficacité de 4 à 6h. Il existe un sirop de **Mestinon 60mg/5ml**, disponible en ATU lorsque la prise per os des comprimés est impossible (en règle avant 6ans), ou lorsque les posologies ne permettent pas une administration fiable d'un comprimé fractionné. Cependant, plusieurs équipes, dont la nôtre, signalent dans leur expérience, une efficacité irrégulière du sirop.

Une préparation magistrale de gélules de Mestinon® (10,20, 30mg) peut également être utilisée, permettant d'adapter les dosages régulièrement selon les besoins de l'enfant et sa prise de poids. Les gélules peuvent être utilisées en traitement de première intention chez le nourrisson de plus de 8kg, ou en remplacement de la Prostigmine® ou du sirop de Mestinon®. Les posologies usuelles de **Mestinon®** sont chez l'enfant de 4 à 8 mg/kg/j, mais souvent plus chez les nourrissons (dans notre expérience, des doses allant jusqu'à 15mg/kg/j ont été bien tolérées).

Le délai d'action de **la Mytelase® CP 10mg** est plus court, de l'ordre de 15 min environ, et de durée d'action comparable à celle du Mestinon®.

Le délai d'action du **Mestinon retard® CP 180mg** est de 30 min. à 2 heures et sa durée d'action de 6 à 8 heures voire plus. Il est utilisé généralement en une prise au coucher permettant d'atténuer les symptômes le matin au réveil lorsque ceux-ci sont trop invalidants. Son utilisation n'est pas recommandée chez le moins de 15ans en pédiatrie. En pratique compte tenu du dosage, il peut être utilisé à partir de 6ans sous forme sécable et non écrasé.

Quel que soit le modèle de **Mestinon®**, les prises doivent être réparties régulièrement le long du nycthémère, généralement en 4 prises chez l'enfant d'âge scolaire (7h ; 10h ; 13h ; 17h) en tenant compte des symptômes invalidants que l'on cherche à corriger. En particulier si le patient présente des troubles de mastication/déglutition il faudra veiller à administrer le traitement au moins 30min avant le repas afin d'optimiser les prises alimentaires. Les horaires de prises doivent également tenir compte du rythme de vie du nourrisson ou de l'enfant, selon ses repas, ses activités, et ses temps de repos. Le médicament assurant la capacité d'activité, il n'a pas d'intérêt pour le sommeil, lui-même efficace, si tant est que celui-ci ne soit pas trop long. La première prise débutera donc dans l'heure qui suit le réveil, la dernière 3-4h avant le coucher, avec 1 ou 2 prises intermédiaires dans la journée, chacune étant espacées par un intervalle d'au moins 3 heures.

3. CHEZ L'ADULTE :

Deux sont à disposition : le **Mestinon®** forme simple et retard, la **Mytelase®**.

La dose habituelle de Mestinon® (comprimé à 60 mg, non broyable, ou sirop 60 mg/5 ml) ou du Mytelase® (comprimé à 10 mg, broyable), est respectivement de **3 à 8 cps/jour** en 3 ou 4 prises et de **3 à 8 cps/jour** en 3 ou 4 prises. Concernant le **Mestinon Retard®** (comprimé 180 mg, non broyable mais sécable en 2), la dose maximale est de 2 cp par prise et de 2 prises/jours espacées de 12h.

4.4.2 Amifampridine phosphate: Firdapse®.

L'amifampridine (ou 3-4 diaminopyridine phosphate) est commercialisé en France sous le nom de **Firdapse®**. Les comprimés sont sécables et sont dosés 10 mg. Son mode d'action se situe au niveau présynaptique par inhibition des canaux potassiques des terminaisons nerveuses, augmentant la durée de dépolarisation de la membrane présynaptique induisant une libération accrue de vésicules d'acétylcholine. La molécule est rapidement absorbée et le pic de concentration plasmatique est atteint entre 0,6 à 1,3 heure. Les comprimés ne peuvent être broyés ni écrasés. Il est efficace dans la plupart des SMC en monothérapie notamment dans les formes présynaptiques ou en association aux anticholinestérasiques lorsque ceux-ci ont une efficacité sous optimale.

Ils sont utilisés en première intention dans les SMC liés aux gènes :

- *COL13A1, SNAP25B, SYT2, UNC13*

Ou en association pour les gènes suivants :

- *ALG14, ALG12, CHAT, CHRNA1*, CHRNB1*, CHRND*, CHRNE*, DOK7, DPAGT1, GFPT1, GMPPB, MUSK, RAPSIN, SCN4A, SLC18A3, SLC25A1 (*: formes recessives avec perte en récepteur ou canal rapide)*

Utilisé hors AMM, (l'indication étant le syndrome de Lambert Eaton chez l'adulte), la posologie usuelle est de 1mg/kg/j réparti en 4 prises chez l'enfant. Chez l'adulte, la dose maximale est de 60 mg/jour.

La contraception est obligatoire pour la femme en âge de procréer. Un dosage de la créatininémie de la clairance rénale ainsi qu'un bilan hépatique et un ECG sont requis avant de débiter le traitement et ces paramètres doivent être surveillés régulièrement.

Il conviendra de débiter progressivement pour évaluer la tolérance : 10 mg x2/jour en augmentant progressivement la dose de 10 mg jusqu'à 60 mg/jour en répartissant la dose en 3 prises voir 4 au maximum. Les effets indésirables possibles sont la sensation de froid dans la bouche, des extrémités, des paresthésies péri-buccales et des extrémités, un acrosyndrome. Des nausées et des douleurs abdominales endiguées par la prise des comprimés pendant le repas. Les contre-indications de ce traitement sont l'épilepsie, l'asthme non contrôlée et le syndrome du QT long.

4.4.3 Bloqueurs du RACH : Sulfate de Quinidine, Fluoxetine.

Il s'agit d'antagonistes du récepteur à l'acetyl choline, ils bloquent l'ouverture du RACH de manière dose-dépendante. Ils sont utilisés dans les mutations cinétiques du RACH de type canal lent. Ils n'ont pas d'indication dans les autres formes de SMC.

Les résultats concernant le traitement du syndrome du canal lent sont nuancés : bien qu'il y ait eu des améliorations fonctionnelles rapportées dans la littérature sur ces traitements, l'expérience montre que le bénéfice est très modeste pour **la fluoxetine**. De plus, le traitement peut être mal toléré (somnolence, confusion...) notamment si des doses importantes de l'ordre de 60 à 100 mg/j sont utilisées. La dose quotidienne chez les enfants n'a pas été établie.

L'alternative thérapeutique est **l'hydroxyquinidine (Serecor®)** remplaçant la quinidine, cette dernière étant indisponible en France. Cette thérapeutique a une efficacité très variable sur les symptômes myasthéniques des SMC reliées aux canaux lents.

1. CHEZ L'ENFANT :

Très peu de données concernant l'enfant. Quelques publications anciennes rapportent l'utilisation du **sulfate de quinidine** est administré à la dose de 15-60 mg/kg/j, en quatre à six prises. La posologie peut être adaptée selon le résultat du dosage sanguin (valeur normale : 1 à 2,4 µg/mL ou 3 à 7,5 µmol/L)

2. CHEZ L'ADULTE

L'hydroxyquinidine (Serecor®) CP à 300 mg/j peut être prescrit à 2 à 3 cps/jour. Ce traitement étant contre-indiqué dans les pathologies de la conduction et du rythme cardiaque. Un avis cardiologique et un bilan biologique comportant une NFS plaquettes, un ionogramme sanguin, une clearance de la créatinine et un dosage des transaminases sont impératifs avant de débiter ce traitement. La surveillance cardiologique (ECG) ainsi qu'un ionogramme sanguin et une clearance de la créatinine sont conseillés tous les 6 mois. Les effets secondaires possibles comprennent des symptômes gastro-intestinaux, des symptômes d'hypersensibilité, des défauts de conduction cardiaque.

4.4.4 Les agonistes β2 adrénergiques :

Ephedrine hydrochloride CP 15 mg (ATUN), Salbutamol (**VENTOLIN 2 MG/5 ML SIROP** (ATUN)), ou Albutérol (non disponible en France).

Le mode d'action des béta adrénergique n'est pas complètement élucidé, il est évoqué que l'agoniste β_2 pourrait compenser partiellement l'altération de la voie la signalisation AGRN-LRP4-MUSK-DOK7. Des études récentes montrent un épuisement de l'efficacité des AChEI utilisés au long terme. Dans cette situation, l'utilisation de Béta adrenergique permettrait de restaurer l'intégrité de la voie AGRN-LRP4-MUSK-DOK7 et la stabilité de la plaque motrice. Ainsi il est de plus en plus recommandé d'associer un béta adrénergique lors d'un traitement par AChEI.

Il n'y a pas de donnée d'efficacité supérieure de l'un béta2adrénergique vis-à-vis de l'autre. En cas d'inefficacité de l'une des thérapeutiques, un changement de molécule peut être proposé sous stricte surveillance.

4.4.4.1 Le salbutamol : VENTOLIN 2 mg/5 ml sirop (ATUN)

CONDITION D'UTILISATION (Cf PUT EN ANNEXE)

Bilan pré-thérapeutique incluant prise de TA, ECG, Echographie cardiaque, ionogramme bilan thyroïdien. La première dose est administrée en cours d'une hospitalisation de jour. Un suivi régulier des paramètres cliniques, de la tolérance et de l'efficacité, des paracliniques selon le PUT est nécessaire. Le Salbutamol peut être également utilisé sous forme de spray en appoint pour les troubles de déglutition ou en cas de stridor marquée, notamment dans les périodes de stress.

Il est indiqué en première intention dans les SMC liés aux gènes *AGRN*, *COLQ*, *DOK7*, *LAMB2*, *LRP4*, *MUSK* ou en association dans la plupart des SMC notamment dans les formes sévères, y compris en association avec le Firdapse. Ce traitement est depuis 2016 soumis à une ATU et un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT en annexe). Sa bonne tolérance en pédiatrie incite certaines équipes à le proposer en 1^{ère} intention dans certaines formes de SMC, notamment lorsqu'une contre indication au AChEI ne peut être exclue (ENMG non contributif, génétique en cours).

1. EN PEDIATRIE,

Les posologies débutent à 0,1 mg/kg/j à 0,3mg/kg/j. Dans notre expérience des posologies allant jusqu'à 0,5mg/kg/j étaient bien supportées. L'efficacité est souvent retardée de quelques semaines jusqu'à un plateau généralement atteint entre 6 et 9 mois. Il est donc nécessaire d'attendre au moins 3 mois pour juger de l'efficacité.

2. CHEZ L'ADULTE

La dose recommandée de Salbutamol est de 6mg/jour en 3 prises (comprimé dosés à 2 mg). Les contre indications sont le troubles du rythme, l'hypertension artérielle non contrôlée et l'hyperthyroïdie nécessitant de surveiller les examens cardiologiques et le bilan thyroïdien. La formule sirop (5ml= 2mg) est aussi disponible mais serait moins efficace d'après les patients adultes.

4.4.4.2 Ephedrine hydrochloride CP 15 mg (ATUN) :

CONDITION D'UTILISATION (Cf PUT EN ANNEXE)

Elle est disponible sous forme d'ATU depuis 2013, la prescription devant être faite par un médecin de centre de référence des maladies neuromusculaires.

Au préalable du traitement, la fonction rénale, les transaminases, la glycémie et le bilan thyroïdien seront vérifiés ainsi que l'examen cardiaque complet (ECG, échographie cardiaque, et prise de la

pression artérielle). Les examens précités sont répétés au bout de 3 mois puis tous les 6 mois. La prescription d'Ephedrine étant conditionnée par la normalité de ces examens. Le produit est bien toléré mais peut produire chez certains une excitation et des troubles du sommeil ; La dernière prise doit se faire vers 17H00-18H00, car l'Ephedrine inhibe le sommeil. Les effets secondaires les plus fréquents sont une perte de qualité du sommeil, des céphalées, une tachycardie.

Elle est indiquée en première intention dans les SMC suivants : *COLQ, DOK7, LAMB2, LRP4, MUSK, AGRN*.

Elle est rapidement et complètement absorbée avec un pic des concentrations obtenu en 1h30 environ. Les comprimés d'Ephédrine sont dosés à 15 mg et ne doivent pas être écrasés (le sont par nécessité sont en pédiatrie)

1. EN PEDIATRIE

La posologie commencera à 1 mg/kg/j, à augmenter jusqu'à 3mg/kg/j. Des doses allant jusqu'à 5 mg/kg/j ont été bien tolérées d'après les observations rapportées dans la littérature.

2. CHEZ L'ADULTE

Il faut débiter à 25 mg/j puis augmenter par paliers de 25 mg tous les 7 jours. La dose maximale autorisée est de 90 mg/jour.

4.4.5 Acetazolamide, Diamox®

Une publication fait état d'un patient présentant un SMC lié au gène du canal sodium *SCN4A*, chez lequel l'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, a empêché de nouvelles décompensations myasthéniques et corrigé une faiblesse bulbaire, en association avec des inhibiteurs de l'AcHE.

4.5 Contre-indications médicamenteuses :

Elles sont identiques à celles de myasthénies auto-immunes :

Contre-indications absolues :

- Aminosides, colimycine, polymyxine, telithromycine, cyclines injectables, macrolides, fluoroquinolones
- Quinines, quinidine (sauf mutations canal lent), hydroxychloroquine, procainamide
- Bêta-bloquants (même en collyre)
- Diphenyl-hydantoïne, triméthadione
- Dantrolène
- D-penicillamine
- Magnésium

Relatives :

- Curarisants : l'usage de molécules non dépolarisantes de dégradation rapide, comme l'atracurium, est possible, nécessité d'un monitoring précis
- Benzodiazépines

- Carbamazépine
- Neuroleptiques (phenothiazine)
- Lithium

Cas particuliers :

- L'injection d'iode pour examen radiologique de contraste peut induire une décompensation aigüe. Elle est déconseillée en cas de poussée.
- L'utilisation de patch de nicotine pour le sevrage de l'intoxication tabagique peut aggraver la myasthénie.

4.6 Les autres prises en charge non pharmacologiques

Elles seront adaptées aux besoins du patient et comprennent de la kinésithérapie motrice avec pour principaux objectifs de maintenir et de développer la fonction (préhension, marche, transfert...), limiter les rétractions (mobilisations passives et des étirements des 4 membres et du rachis), le renforcement postural, de la kinésithérapie respiratoire (désencombrement par accélération de flux et aspiration des mucosités, aide à la toux (cough assist, percussionnaire), et de la psychomotricité pour le travail sur l'organisation du schéma moteur de l'équilibre, le travail des niveaux d'évolution motrice.

Un suivi ergothérapique avec si nécessaire la mise en place d'outil informatique en cas de troubles graphiques.

Les troubles de la phonation et de la déglutition peuvent nécessiter une prise en charge en orthophonie.

Pour les formes avec séquelles cérébrales post anoxiques, ou associées à une dysfonction cognitive associée, la remédiation cognitive et un suivi neuropsychologique sont parfois utiles.

La ventilation non invasive ou par trachéotomie s'avère parfois nécessaire notamment en cas d'apnées ou d'hypoventilation alvéolaire nocturne/diurne. Il conviendra systématiquement de rechercher à l'interrogatoire les symptômes associés (engorgement, céphalées, surinfections respiratoires...) et de confirmer le cas échéant par des épreuves fonctionnelles respiratoires, une polysomnographie et/ou une gazométrie transcutanée. Dans les formes bulbaires apnéisantes, une trachéotomie de « sauvetage » associée ou on à une ventilation invasive peut être nécessaire, les traitements médicamenteux ne permettant pas toujours de prévenir le risque d'apnées.

Enfin une prise en charge nutritionnelle est souvent nécessaire dans les formes bulbaires (enrichissement et concentration des volumes alimentaires, nutrition entérale par sonde nasogastrique ou gastrostomie)

4.7 Stratégies thérapeutiques /mise en route du traitement.

La mise en route du traitement dépendra de plusieurs éléments :

-Le SMC est-il suspecté ou confirmé ?

-A-t-on écarté une contre indication à la mise en route d'un AChEI en 1ère intention ?

-Le patient est-il hospitalisé ou ambulatoire ?

-Doit-on attendre une confirmation génétique pour introduire le traitement ?

Le traitement sera introduit initialement en monothérapie, à dose progressive afin de surveiller sa tolérance, évaluer son efficacité et rechercher la posologie « nécessaire et suffisante ».

L'identification génétique ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique en particulier dans les formes précoces et sévères pour lesquelles un traitement d'épreuve doit viser à apporter une amélioration significative de l'état clinique (sevrage de ventilation, autonomisation alimentaire,...).

Le laboratoire de génétique réalisant l'analyse doit être informé si l'analyse est demandée dans un contexte d'urgence, de sévérité du tableau clinique, de difficulté à orienter la thérapeutique et la prise en charge, de façon à prioriser la demande, dont le délai de réalisation peut alors être optimisé et ramené au mieux à 2 à 4 semaines.

En l'absence de confirmation génétique du SMC (que le résultat ne soit pas encore parvenu ou que le panel soit revenu négatif), si le patient ne présente pas d'élément clinique-ni électrophysiologique en faveur d'une mutation *COLQ*, *SCS*, *DOK7* et si la gène fonctionnelle est importante ou, a fortiori, si le patient est hospitalisé dans une unité de soins intensifs (formes néonatales sévères ou formes apnéisantes), l'introduction d'AChEI peut être proposée en première intention sous surveillance de la tolérance. Toutefois, en l'absence de possibilité d'exclure une contre-indication aux AChEI, certaines équipes préfèrent débiter un traitement par Salbutamol (ATUn), dont l'efficacité peut cependant être retardée de plusieurs semaines, en attendant l'identification génétique. L'introduction du Salbutamol s'effectuera en hospitalisation, après bilan pré-thérapeutique (cf PUT) et dose d'épreuve.

L'éphédrine® et le Salbutamol® seront utilisés en première intention dans les SMC liés à un déficit de la voie AGRN-LRP4-MUSK-DOK7 et *ColQ*.

Les patients présentant un SMC lié au canal lent bénéficieront d'un traitement par quinidine ou fluoxétine.

Une association thérapeutique peut être proposée une fois la posologie maximale du traitement initial atteinte. Le 3,4-DAP peut ainsi générer un effet synergique avec les AChEI dans les SMC liés à un déficit en AChR sans anomalie cinétique, le syndrome des canaux rapides et le déficit en rapsyn. Le Salbutamol pourra également être introduit en association aux AChEI dans la plupart des SMC, et notamment ceux liés au déficit en AChR aux mutations *DPAGT1* afin de prévenir la synaptopathie et la perte d'efficacité secondaire due à l'utilisation chronique des AChEI.

4.8 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation du patient et de son entourage est fondamentale dans la prise en charge thérapeutique, permet d'anticiper certaines complications et notamment une exacerbation des symptômes liés à une mauvaise observance ou compréhension des traitements. Des informations seront données sur les caractéristiques de la maladie (son mécanisme, son caractère fluctuant, le risque de poussées et les médicaments contre-indiqués), ses conséquences en terme d'inclusion scolaire ou socio-professionnelles, les traitements (mécanisme d'action, suivi et effets secondaires éventuels), les facteurs qui peuvent provoquer des poussées de la maladie : non-respect des médicaments contre-

indiqués, infections (notamment le risque d'apnées pour les mutations RAPSN), les interventions chirurgicales, la grossesse. Le patient doit pouvoir lorsque cela est possible apprendre à moduler ses prises d'ACHEI selon son activité physique et son état fonctionnel. Une carte d'informations et de suivi (carte Myasthénie, éditée par la filière FILNEMUS (demande auprès de : FiliereFILNEMUS@ap-hm.fr) sera distribuée aux patients avec instruction de l'avoir en permanence sur soi. Elle comporte outre des informations sur la pathologie, les contacts des professionnels impliqués dans la prise en charge, des informations de prise en charge des principales situations d'urgence.

Des programmes spécifiques d'éducation thérapeutiques spécifiques des atteintes myopathiques, de l'insuffisance respiratoire chronique et de la ventilation non invasive, des troubles de l'alimentation ou de la déglutition sont disponibles et référencés sur le site :

http://www.educationtherapeutique-idf.org/_front/Pages/page.php?page=6

Le patient, son entourage, et son pédiatre/médecin généraliste doivent connaître les signes d'alerte faisant suspecter une nouvelle poussée ou aggravation de la maladie nécessitant une consultation en urgence : contexte fébrile, accentuation de la fatigabilité lors de faibles efforts, modification de la voix ou difficultés d'élocution, troubles de déglutition; l'urgence est absolue et impose une hospitalisation urgente en soins intensifs, en cas d'évolutivité rapide des symptômes, de survenue d'un essoufflement, de difficultés à tousser, de fausses routes compromettant l'alimentation, tout signe annonciateur de la crise myasthénique. Un dossier de liaison d'urgence (DLU), adressé aux SAMU et services d'urgences doit être remis aux familles particulièrement dans les formes apnéisantes de SMC, mentionnant les symptômes du SMC, les risques d'aggravation, stipulant les conditions dans lesquelles le patient doit être hospitalisé s'il consulte en dehors de l'hôpital de son CRMR, les adaptations posologiques possibles en urgence et les coordonnées de équipes de référence.

Pour les enfants scolarisés en milieu ordinaire, un PAI peut être proposé. Celui-ci mentionne les symptômes à surveiller sur le temps scolaire (fatigabilité accrue, difficultés phonatoires ou de déglutition) et la conduite à tenir notamment en cas d'urgence. Selon les cas, une adaptation ponctuelle des posologies des ACHEI est possible selon l'activité physique de l'enfant et doit être stipulée sur l'ordonnance. Enfin, la scolarisation des enfants porteurs de trachéotomie pose souvent problème en l'absence de structure dédiée de l'Education nationale. Dans cette situation le PAI doit mentionner la nécessité d'aspirer l'enfant régulièrement par l'orifice de trachéotomie et la présence d'un adulte compétent pour recanuler en urgence si nécessaire. En l'absence de personnel formé (médecin ou infirmière scolaire, AVS..) il est souvent demandé aux parents d'être présents dans l'école pour gérer ce risque.

Il n'y a pas de contre-indication vaccinale. Il est recommandé de suivre le calendrier vaccinal. Les vaccins anti-pneumococcique, antigrippal et la vaccination contre la COVID 19 sont recommandés, en particulier en cas d'insuffisance respiratoire.

L'activité physique est recommandée dans les SMC. Lorsque cela est possible, il est conseillé une activité physique régulière et modérée à adapter aux capacités physiques du patient permettant de travailler le renforcement et les capacités fonctionnelles du patient. Cette activité physique doit être adaptée à l'atteinte fonctionnelle du patient et lorsque cela est possible guidée par un professionnel compétent en APA.

4.9 Recours aux associations de patients

Les associations de personnes malades sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent.

Elles sont aussi une source d'informations non négligeable et permettent aux patients et à leur entourage de se sentir moins seuls en leur offrant la possibilité d'échanger avec d'autres personnes se trouvant dans la même situation de donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne

Elles concourent à renforcer et aider l'accompagnement du patient en collaboration avec les centres de référence et de compétence, avec le soutien de la filière FILNEMUS. Elles participent aux projets de recherche et peuvent le cas échéant financer des projets d'intérêt majeur pour les patients. Les coordonnées des associations sont données systématiquement aux familles mais la décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.

5 Suivi

Chaque patient myasthénique doit être suivi de manière pluridisciplinaire, coordonné par un spécialiste neuropédiatre ou neurologue dans un CRMR en lien avec le médecin traitant et les structures de prise en charge médicosociales (CAMSP, SESSAD, IEM). Le suivi spécialisé est organisé au moins deux fois/an selon la sévérité du SMC et les modalités d'organisation nécessaire à celui-ci (consultation multidisciplinaire, HDJ, hospitalisation complète). Il comporte outre, la consultation neuropédiatrique ou neurologique, le suivi des paramètres de croissance (poids, taille, PC, TA, FC), le suivi du développement psychomoteur, l'évaluation de la gêne fonctionnelle et du déficit moteur (score de Garches et score d'activités quotidiennes qui permet d'apprécier les symptômes myasthéniques sur les huit derniers jours), la recherche d'intolérance aux traitements, la vérification du statut vaccinal et enfin la réalisation des examens nécessaires au suivi de la tolérance des traitements sous ATU (Salbutamol et Ephédrine) cf PUT.

Le suivi de la fonction respiratoire est également nécessaire (recherche d'encombrement respiratoire régulier, nombre de surinfection depuis la dernière consultation...), mesure de l'augmentation thoracique, des EFR selon l'âge. Un suivi pneumopédiatrique spécifique sera organisé en cas de symptômes d'hypoventilation alvéolaire, chez les patients présentant des symptômes respiratoires chroniques (asthme, encombrement, surinfections) et chez les patients ventilés sur VNI ou trachéotomie avec mesure de capnographie nocturne régulière, voire de polysomnographie.

Le suivi ORL a pour but, d'évaluer la mobilité des cordes vocales (CV), par nasofibroscopie dans les SMC avec paralysie des CV, de surveiller la tolérance (recherche de granulome sous glottiques) et d'ajuster le calibre de la trachéotomie, deux fois par an.

Le suivi gastroentérologique et diététique est organisé en cas de difficultés alimentaires : mauvaise prise de poids, troubles de déglutition et/ou de l'oralité et d'alimentation artificielle par sonde nasogastrique ou gastrostomie.

Le suivi orthopédique, est indiqué pendant toute la croissance à l'âge pédiatrique, en particulier en cas de rétractions articulaires, ou de scoliose. Une radiographie du rachis peut compléter le suivi clinique en phase d'accélération de la croissance pubertaire.

5.1 Grossesse :

Envisager une grossesse au cours d'un SMC revient à se poser plusieurs questions

- La transmission de la maladie (voir ci-dessus le chapitre conseil génétique)
- La grossesse sera-t-elle menée à terme ?
- Le risque d'aggravation des symptômes au cours du partum et post partum
- La thérapeutique autorisée et la surveillance
- L'accouchement et l'allaitement

Avant d'aborder une grossesse, il est préférable que celle-ci soit abordée en dehors de toute période de poussée et que soit réalisé auparavant un examen fonctionnel respiratoire, certaines myasthénies congénitales présentant un syndrome restrictif nécessitant parfois une ventilation au masque. Les études au cours des grossesses au cours des SMC sont peu nombreuses. Durant la grossesse une

majoration de l'atteinte fonctionnelle et respiratoire est possible avec dans certains cas la nécessité de mettre en place une ventilation artificielle en post partum. Cette majoration des symptômes préexistants est généralement régressive en quelques mois. L'accouchement par voie naturelle est pratiqué en règle générale, sauf en cas de décompensation respiratoire pendant l'accouchement conduisant à la pratique d'une césarienne et une intubation (mutation COLQ). La péridurale peut être pratiquée dans les SMC.

La problématique des traitements est particulièrement épineuse pour les SMC, la majorité de ces traitements étant de facto contre-indiqués.

La pyridostigmine passe la barrière placentaire mais n'est pas considéré comme à haut risque tératogène. Ce traitement ne doit donc pas être interrompu pendant la grossesse.

L'allaitement avec la pyridostigmine est possible sachant que des quantités négligeables sont excrétées dans le lait maternel. On recommande toutefois une surveillance du nourrisson allaité pour détecter les effets indésirables.

Concernant l'Ephedrine® et l'amifampridine (FIRDAPSE®), ces deux traitements ont un potentiel tératogène chez l'animal. Ils sont théoriquement contre-indiqués pendant la grossesse. Mais il n'a pas été signalé de malformations chez les femmes sous Ephedrine pendant la grossesse. Dès lors, si cette thérapeutique apporte un réel bénéfice pour certains SMC comme ceux liés aux gènes *DOK7* ou *COLQ*, il est raisonnable de le laisser en place à doses modérées tout en surveillant étroitement l'échographie du fœtus.

L'amifampridine (FIRDAPSE®) a engendré chez le rat un nombre accru de bébés mort-nés. Chez la femme enceinte, il n'a pas été constaté sur les rares cas publiés de malformations. Néanmoins, son interruption est recommandée pendant la grossesse. L'excrétion de l'amifampridine n'est pas connue dans le lait maternel. La haute autorité de santé recommande de mesurer la balance du bénéfice/bénéfice de ce traitement chez la mère.

Concernant le Salbutamol®, il y a un effet tératogène à hautes doses démontré chez l'animal. Le salbutamol inhalé selon le centre de référence des agents tératogènes (Communiqué du CRAT, décembre 2019) n'est pas contre-indiqué chez la femme enceinte et n'a pas entraîné de malformations chez l'enfant. Pour les formes injectables et orales, ces traitements peuvent entraîner chez l'enfant une tachycardie mais si la grossesse se déroule sans complication, il n'y pas de contre-indication à notre avis à poursuivre le salbutamol en comprimés en réduisant la dose à 2mgx2/jour. Le Salbutamol est contre-indiqué par contre s'il existe une menace d'avortement spontané au cours du 1er et du 2ème trimestre, en cas de toxémie grave, de placenta praevia, d'infection utérine.

Enfin concernant la Fluoxétine®, sa poursuite n'est pas recommandée pendant la grossesse en raison du risque de pathologie cardiaque congénitale. Elle n'apporte que peu de bénéfice pour les SMC du type canal lent et il est licite d'arrêter ce traitement avant tout début de grossesse ou dès que la grossesse est avérée. De même, son utilisation pendant l'allaitement n'est pas indiquée en raison du passage dans le lait maternel. Il en va de même pour l'hydroxyquinidine (Serecor®) disponible en France, qui est contre indiquée pendant la grossesse et l'allaitement. La quinidine pourrait être administrée mais cette molécule n'est pas disponible en France.

La grossesse doit être envisagée en dehors de toute période instable de la myasthénie. Elle doit être surveillée conjointement par le neurologue référent spécialiste des ces maladies et le gynécologue

obstétricien. Une évaluation respiratoire (EFR) est recommandée avant la grossesse, au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre de la grossesse en cas d'atteinte respiratoire. Si les EFR sont normaux avant la grossesse, une évaluation de ces EFR sera répétée au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse afin de prévenir toute aggravation inopinée qui pourrait survenir en fin de grossesse et de prendre les mesures adéquates (début d'une ventilation si nécessaire) et ajustement du traitement.

L'accouchement par voie basse est possible sauf en cas d'atteinte respiratoire avec une capacité vitale < 70% et/ou un stridor (paralysie de cordes vocales) connu, car l'aggravation respiratoire peut être brutale par au cours des poussées. Il faudra être particulièrement vigilant sur ce point et mettre en place un monitoring cardiorespiratoire en salle d'accouchement chez ces femmes à risque en envisageant une césarienne si une détresse respiratoire apparaît.

5.2 Voyages

Afin de limiter les contraintes sur la myasthénie lors d'un voyage à l'étranger il conviendra de se renseigner sur les modalités de prise en charge médicales dans le pays. Des informations peuvent être obtenues sur les sites d'Eurodis (<http://www.eurordis.org>); et du centre de référence européen EURO-NDM (<https://ern-euro-nmd.eu>) comportant notamment la liste des ressources médicales spécialisées par pays.

La carte européenne d'assurance maladie (CEAM) est l'équivalent européen de la carte vitale en France. Elle est gratuite et nominative. Elle est valable dans l'Union Européenne, ainsi qu'en Suisse, en Norvège, en Islande et au Lichtenstein. La CEAM assure un accès direct au système de santé public dans le pays de séjour, sans démarche préalable auprès de l'institution locale. Elle couvre le remboursement des frais de santé lors d'un séjour temporaire, seuls les soins nécessitant une prise en charge immédiate sont couverts par la CEAM. Il faut en faire la demande auprès de sa caisse d'assurance maladie sur le site AMELI (<https://www.ameli.fr>).

Pour planifier un voyage à l'étranger en dehors de l'union européenne, se renseigner auprès de son référent médical sur les éventuels correspondants à qui s'adresser en cas de nécessité du pays de destination.

Concernant les traitements, il est indispensable de prévoir un mode de conservation adapté au climat en se référant à la RCP de chaque produit, de se munir de la quantité suffisante de traitement afin d'éviter tout risque de rupture et même de prévoir un peu de marge en cas de modification des dates de trajet. Il est par ailleurs conseillé de disposer de son ordonnance et de conserver ses traitements en bagage cabine en cas de voyage en avion. Enfin il est nécessaire de rappeler que l'Ephédrine est considérée comme substance stupéfiante, des restrictions et une réglementation spécifique à son importation, même en cas d'usage thérapeutique, peuvent survenir dans les pays hors UE.

6 Annexes :

6.1 Annexe 1 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Arnaud ISAPOF, Centre de référence des pathologies neuromusculaires « Nord-Est-Ile de France », site constitutif Armand Trousseau, APHP.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Dr Arnaud Isapof, Neuropédiatre
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

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

6.2 Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des 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 Sautet 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)

Liste des associations de patients :

AFM-Téléthon
1 rue de l'Internationale
BP 59
91002 Evry cedex
Tél: +33 (0) 1 69 47 28 28

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 marcatsins
60520 LA CHAPELLE EN SERVAL
FRANCE
Téléphone : 33 (0)6 87 77 15 42
Association.amis@myasthenie.com

<https://www.myasthenie.fr>

Le site d'information sur la Myasthénie (Myasthenia Gravis) de l'association AMIS.

6.3 Annexe 3.

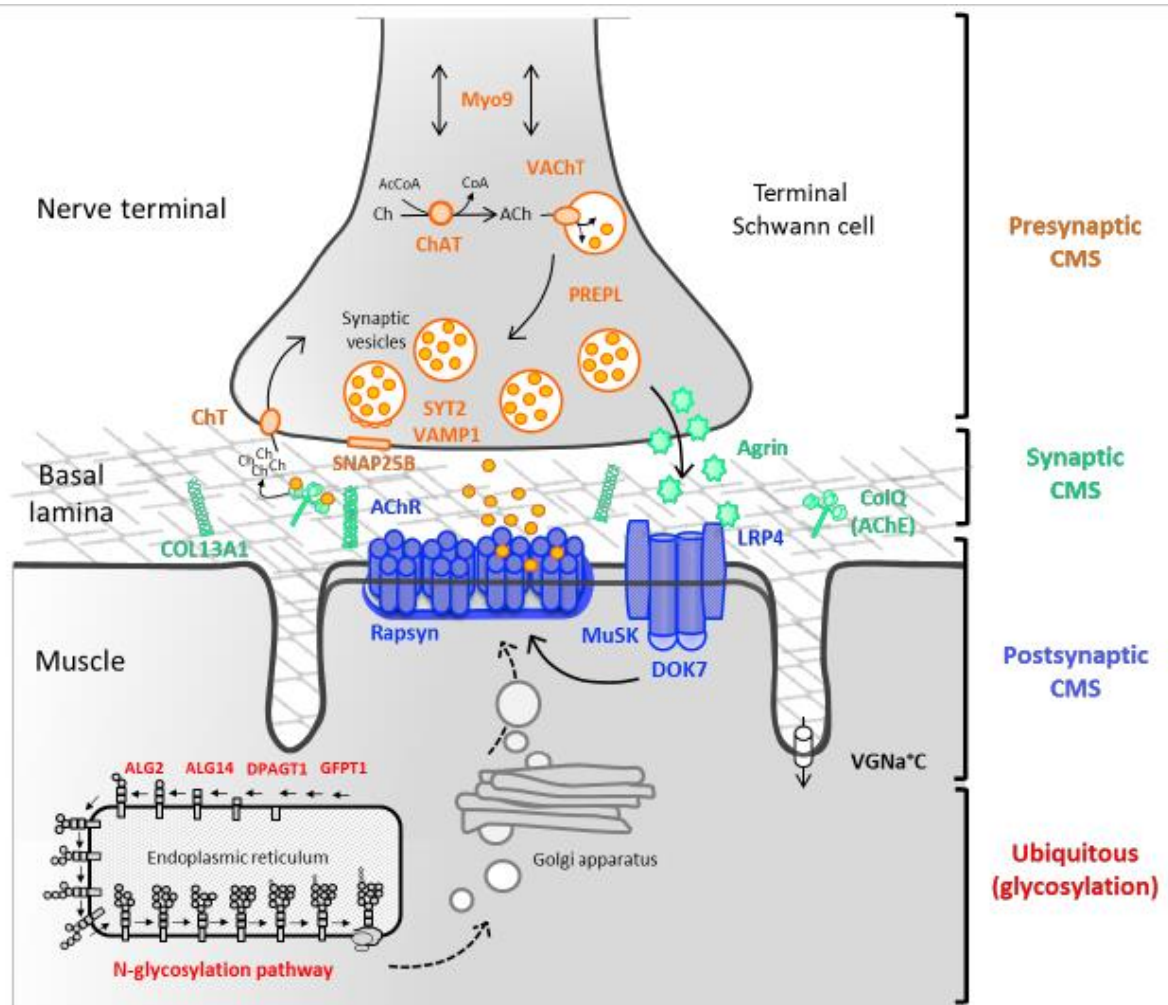


FIGURE 4 : Schéma de la jonction neuromusculaire et des principales molécules impliquées. D'après INT. J. MOL. SCI. 2018, 19, 1677; doi:10.3390/ijms19061677

6.4. Annexe 4.

TABLEAU 2 : Principales caractéristiques des SMC

Molécule, gène impliqué / fréquence / Mode de transmission/ références		Principales caractéristiques
SMC présynaptiques SMC liés aux gènes codant les molécules de la resynthèse et le recyclage de l'ACh. AR SMC liés aux gènes codant pour les molécules de l'exocytose.	CHAT, SLC5A7, SLC18A3	• Symptomatologie commune : • Syndrome d'apnées soudaines récidivantes • Au premier plan dès les 1^{er}s mois de vie • Incrément pour <i>SLC18A13</i>, <i>SYT2</i>
	SYT2	• AD : Début tardif, tableau évoquant une neuropathie de Charcot-Marie Tooth. Décrément + Incrément. • AR : tableau myopathique précoce sévère
	SNAP25	• « de novo », ataxie, épilepsie, retard mental
	VAMP, UNC13A	• Précoces, sévères. A Rec, Décrément + Incrément.
Perte en RACH^{7,8} 40 à 50 % AR Anomalies cinétiques du RACH : Syndrome du canal lent ^{5,9} 5 % AD Syndrome canal rapide ^{6,10} 1 à 2 % AR	CHRNA	• Effet fondateur : Maghreb, Ibérique, population gitane • Début : naissance à 6 ans • Oculo-bulbo-faciale, pas d'éléments myopathiques • Réponse à la prostigmine
	CHRNA>E>B>D	• Début enfance, adolescence, adulte jeune • Atteinte élective extenseurs cou et poignets et mains • Ptosis, ophtalmoplégie • Anticholinestérasiqes inefficaces • EMG : réponse répétitive après stimulation unique (fig. 2)
	CHRNA	• Début néonatal, sévère • Arthrogrypose possible • Réponse aux Anti-AChE
Déficit en Acétylcholinestérase 10 % AR	COLQ ^{11,12}	• Début néonatal, enfance. Sévérité variable. Atteinte proximale • Ptosis et ophtalmoplégie inconstants • Atteinte myopathique possible, scoliose

		• Anticholinestérasiques inefficaces • EMG : réponse répétitive après stimulation unique (fig. 2)
Complexe Agrine-MuSK-Dok7 et Rapsyne (fig. 1) (respectivement 1 %, 2 %, 15 %, 15 %) Tous AR Dok7 ⁴⁵	<i>RAPSN</i> mutation N88K quasi constante	• Début néonatal, voir anténatal, arthrogrypose • Initialement sévère bulbaire et respiratoire • Évolution favorable dans l'enfance • Réponse aux anticholinestérasiques
	<i>DOK7</i> ¹⁵ Mutation fréquente (C1124_1127dup)	• Début néonatal, petite enfance, enfance • Atteinte des racines. Atteinte myopathique, scoliose • Aggravation progressive, membres et respiratoire, adolescence, âge adulte • Anticholinestérasiques inefficaces voir aggravants → trismus
	<i>AGRN</i>	• Tableaux très variables : bénin, sévère, peuvent mimer une myopathie distale, une maladie du motoneurone • EMG : décrétement + incrément • Anticholinestérasiques inefficaces
	<i>MUSK</i>	• Tableau proche de <i>DOK7</i> • Paralysie des cordes vocales • Aggravation par les anticholinestérasiques
Enzymes de Glycosylation du RACH (fig.1) GFPT1 2 à 3 %, DPGAT1 1 à 2 % GMPPB 1 % ALG2 et ALG13 < 1 % AR	<i>GFPT1</i> ^{20,21} <i>DPAGT</i> ²² <i>ALG2 ALG14</i> ²³ <i>GMPP</i> ²⁴	• Début variable : 1 an, enfance, adolescence, adulte jeune • Atteinte exclusive des ceintures (GFPT1) • Biopsie : agrégats tubulaires • Réponse partielle aux anticholinestérasiques • GMPP : forme frontière avec une dystrophie des ceintures • CPK ≈ 1000, biopsie dystrophique avec déficit en α-dystroglycane

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif

6.5. Annexe 5.

TABEAU 3 : Principales indications thérapeutiques selon le gene impliqué.

Indication thérapeutique												
ACHEI	2 ^e ligne	3 ^e ligne	Salbutamol	2 ^e ligne	3 ^e ligne	Ephedrine	2 ^e ligne	3 ^e ligne	Fluoxétine/Quinidine	Firdapse	2 ^e ligne	3 ^e ligne
ALG14	firdapse		AGRN			AGRN			CHRN1A(SC)	COL13A1	salbu/ephedrine	
ALG12	firdapse		COLQ			COLQ			CHRN1B(SC)	SNAP25B		
CHAT	firdapse	Salbu/ephedrine	DOK7			DOK7			CHRN1D(SC)	SYT2	ACHEI	salbu
CHRN1A	firdapse	Salbu/ephedrine	LAMB2			LAMB2			CHRN1E(SC)	UNC137	ACHEI	
CHRN1B	firdapse	Salbu/ephedrine	LRP4			LRP4						
CHRN1D	firdapse	Salbu/ephedrine	MUSK			MUSK						
CHRN1E	firdapse	Salbu/ephedrine										
CHRN1A(FC)	salbu/ephedrine	firdapse										
CHRN1B(FC)	salbu/ephedrine	firdapse										
CHRN1D(FC)	salbu/ephedrine	firdapse										
CHRN1E(FC)	salbu/ephedrine	firdapse										
DPAGT1	firdapse	Salbu/ephedrine										
GFPT1	firdapse	Salbu/ephedrine										
GMPPB	firdapse	Salbu/ephedrine										
MYO9												
PLEC1												
PREPL												
RAPSN	firdapse	Salbu/ephedrine										
SCN4A	Diamox											
SLC18A3												
SLC25A1	firdapse											
SLC5A7	salbu/ephedrine											

6.6 Annexe 6.

TABLEAU 4 : Traitements : Posologies

Molécule		Doses	Effets secondaires	Bilan pré thérapeutique	Contre-indications
Anticholinestérasiques (ACHEi) Néostigmine méthylsulfate (Prostigmine®), Pyridostigmine bromure (Mestinon®, Mestinon Retard®), Ambénonium chlorure (Mytelase®)					
Nouveau-né et nourrisson jusqu'à 8kg	Néostigmine : Prostigmine® 0,5mg/ml (sol. Inj. Per os)	0,5mg/prise (<3kg) 1mg/prise (>3kg) Max : 2mg/3h.	Crises colinergiques : bradycardie, encombrement bronchique, vomissements (Antidote : Atropine sc/iv)		Mutations: AGRN CHRN1A(SCS) CHRN1B(SCS) CHRNA1(SCS) CHRNA2(SCS) COLQ DOK7 LRP4 MUSK
Nourrisson et enfant > 8kg	Bromure de pyridostigmine : -Mestinon® cp à 60mg/gelules -Mestinon sirop (ATU)® -Mestinon LP® cp à 180mg - Mytelase® cp 10mg	4 à 8 mg/kg/j Enfant > 6 ans ¼ à 2cp/j 0,5 à 2 mg/kg/j			
Adulte	-Mestinon® cp à 60mg -Mytelase® cp à 10mg	3 à 8 cp/j en 3 ou 4 prises 3 à 8 cp/jen 3 ou 4 prises			
3-4 diaminopyridine ou Amifampridine Firdapse®			sensation des extrémités, paresthésies extrémités, nausées et douleurs abdominales	Bilan sanguin : créatininémie, bilan hépatique, ECG	Epilepsie, Asthme non contrôlée et syndrome du QT long
Enfant		1mg/kg/j en 4 prises			
Adulte		10mgx2/J (60mg/j max)		Contraception chez la femme en âge de procréer	

SALBUTAMOL (ATUn)	VENTOLIN sirop 5mg/2ml Cp à 2mg			Cf PUT en Annexe	
Enfants		débuter à 0,1 mg/kg/j à 0,3mg/kg/j en 3-4 prises			
Adulte		6mg/jour en 3 prises.			
EPHEDRINE (ATUn)	Cp à 15mg			ECG, TA, échographie cardiaque, Bilan biologique : créatinémie, glycémie, hémoglobine glyquée, TSH, Recherche des contre- indications à la mise sous traitement.	
Enfant		Commencer à 1 mg/kg/j, à augmenter jusqu'à 3mg/kg/j			
Adulte		Commencer à 25mg/j. 90mg/j max.			
FLUOXETINE					
Enfants		Pas de posologie établie.			
Adultes		60mg- 120mg/j		Un avis cardiologique, un bilan biologique comportant une NFS plaquettes, un ionogramme sanguin, une clearance de la créatinine et un dosage des transaminases	
QUINIDINE Serecor®					
Enfant		15-60 mg/kg/j en 4 à 6 prises			
Adulte		2 à 3 cp à	symptômes	Avis	

		300mg/j	gastro-intestinaux, des symptômes d'hypersensibilité, des défauts de conduction cardiaque.	cardiologique, bilan biologique (NFS, ionogramme un ionogramme, créatininémie, transaminases) La surveillance cardiologique (ECG) et biologique sont conseillés tous les 6 mois.	
--	--	---------	--	--	--

6.7 Annexe 7

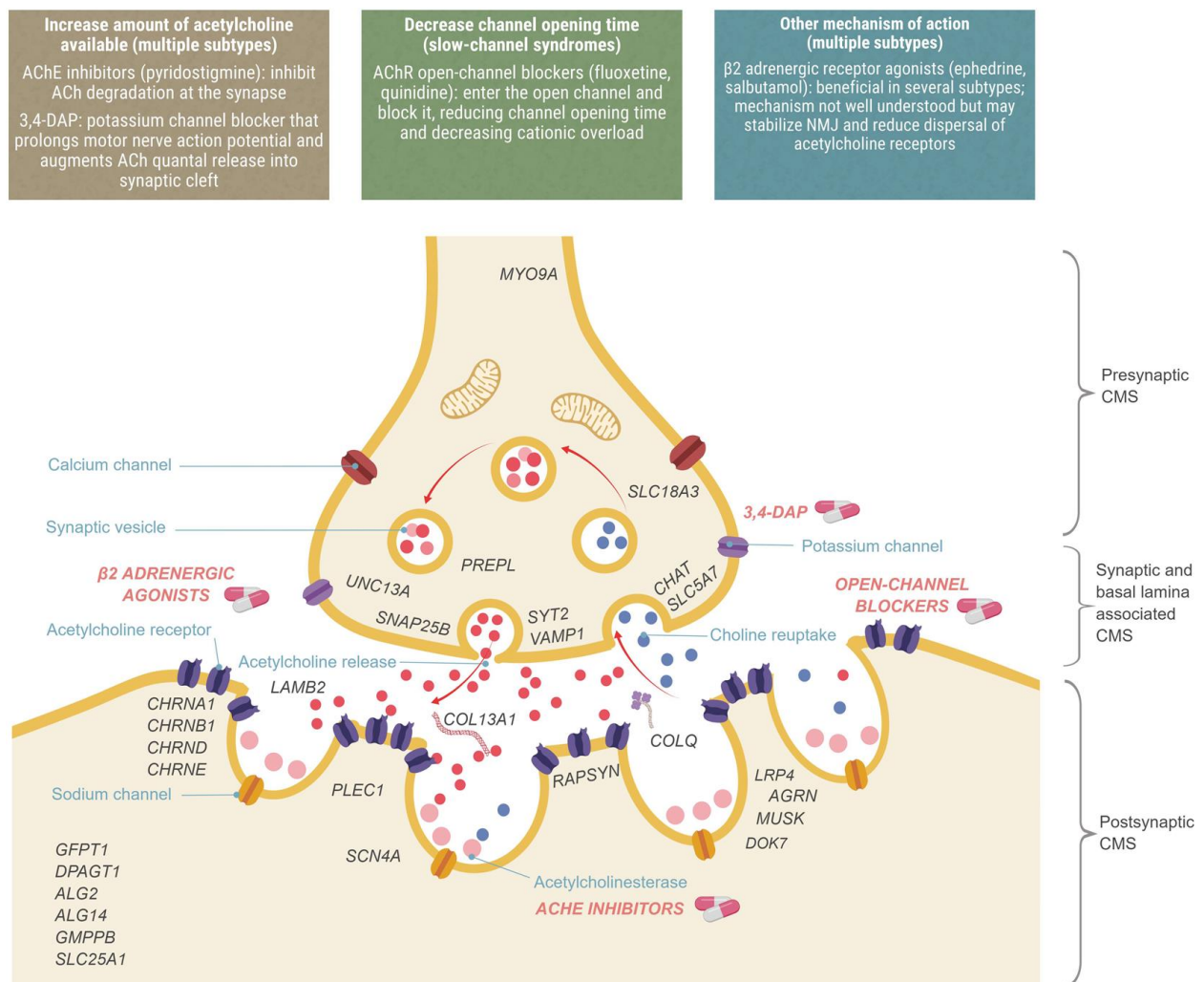


FIGURE 5 : Principales cibles thérapeutiques. Emerg Top Life Sci Volume 3 Issue 1 2019 19-37
10.1042/ETLS20180100

6.8 ANNEXE 8. TABLEAU 5: Phénotypes cliniques selon les gènes.

Gène	Hérédité	Caractéristiques cliniques	Caractéristiques ENMG	Association syndromique
CHRNAE	AR	Marked limitation of eye movements Stable over time		-
CHRNA (SCS)	AD	Deficit extenseur des doigts et poignets and neck muscles affected	Double CMAP	-
CHRNA (FCS)	AR	Severe weakness Apnées épisodiques		-
COLQ	AR	LGMD-type Delayed pupillary Response Paralysie des CV Apnées épisodiques	Double CMAP	-
PLEC	AR			Epidermolyse bulleuse et dystrophie musculaire (EBS-MD)
CHAT	AR	Apnées épisodiques Contractures congénitales		-
CHRNA	AR/AD			-
RAPSN	AR	Contractures congénitales Apnées épisodiques Facial dysmorphism		-
SCN4A	AR	Apnées épisodiques		-
MUSK	AR	LGMD-type Paralysie des CV Apnées épisodiques		-
DOK7	AR	Stridor (paralysie des CV) LGMD-type atteinte axiale et de la face Ptois mais oculomotricité conservée		-
AGRN	AR	Tête tombante		-
LAMB2	AR			Syndrome néphrotique et microcorie (syndrome de Pierson, AR)
GFPT1	AR	LGMD-type usually no ptosis or		-

		EOP; sometimes tubular aggregates in muscle biopsy 4		
DPAGT1	AR	LGMD-type Déficience intellectuelle/épilepsie		-
ALG14	AR	LGMD-type Atteinte cognitive Epilepsie		-
ALG2	AR	LGMD-type Atteinte cognitive		-
LRP4	AR			-
PREPL	AR			-
SLC25A1	AR	Epilepsie Hypoaccousie		-
SNAP25	AD	Atteinte cognitive		Hyperexcitabilité corticale, ataxie et déficience intellectuelle
SYT2	AD/AR	Hypoaccousie	Incrément	Neuropathie motrice
COL13A1	AR	Atteinte cognitive		-
GMPPB	AR	Dystrophie musculaire Deficit alpha-dystroglycane		-
MYO9A	AR	Atteinte cognitive		-
SLC18A3	AR			-
SLC5A7	AR	Atteinte cognitive Apnées épisodiques Neuropathie		-
UNC13A	AR			Microcéphalie, hyperexcitabilité corticale
LAMA5	AR	Tics faciaux Myopie		Myopie et tics faciaux
VAMP1	AR			-
RBHP3	AR			-

6.9 Annexe 9

Le calendrier des visites de suivi des patients est établi comme suit :

Visites et examens	Visite J0 début du traitement	Visites trimestrielles le premier semestre ¹	Visites semestrielles à partir de 6 mois de traitement ¹
Note d'information patient	X		
Vérification des critères d'entrée dans le PUT	X		
Test au salbutamol (avant initiation du traitement)	X		
Examen clinique (y compris poids, pression artérielle et fréquence cardiaque) ²	X	X ²	X ²
Echographie cardiaque ³	X		X ³
ECG	X	X	X
Holter ⁴		(X) ⁴	(X) ⁴
Test de grossesse ⁵	X		(X) ⁵
Bilan biologique ⁶	X	X ⁶	X ⁶
Vérification du bénéfice du traitement		X	X
Recherche survenue d'effets indésirables		X	X

Figure 6 : Principaux examens nécessaires à la mise en route et au suivi du traitement par Salbutamol. PUT disponible sur le site de l'ANSM : <https://www.ansm.sante.fr/content/download/97735/1241555/version/1/file/PUT+salbumol.pdf>

Continuum MC-DMC-SMC

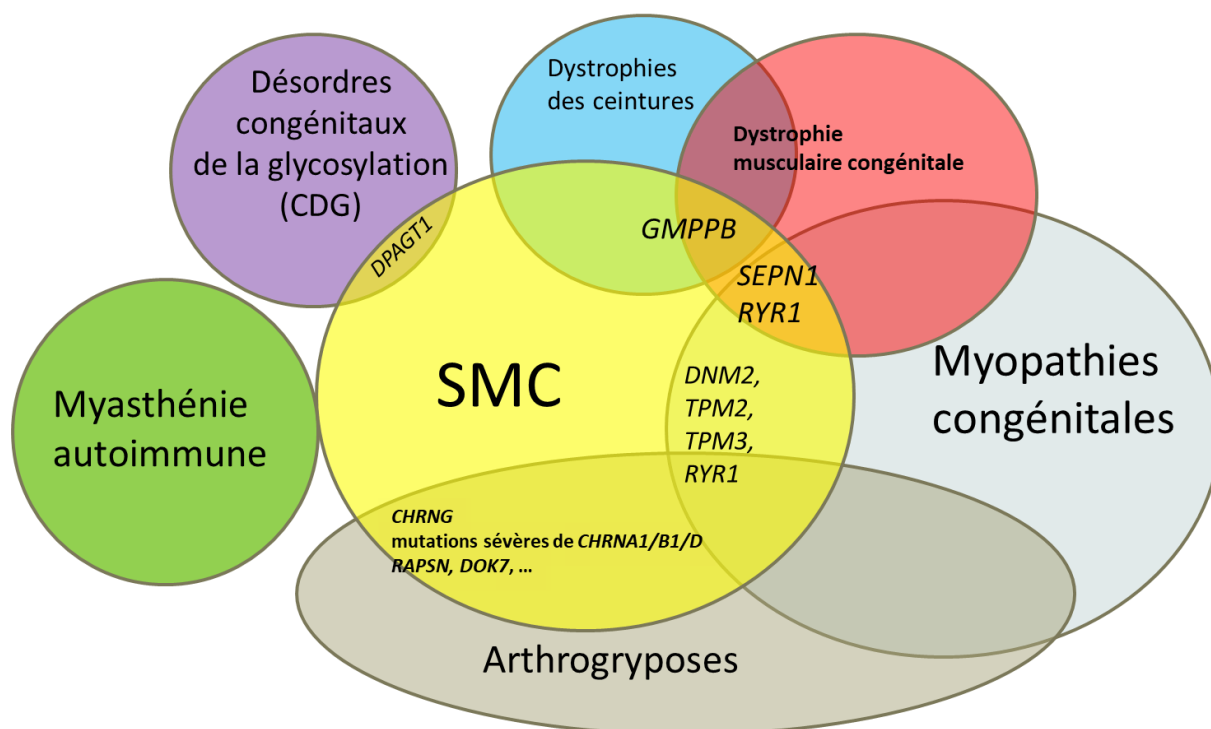


Figure 7: Formes frontières des SMC.

8 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 GMPBB 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. Brugnoli, 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. Dilella, 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" inexpliquée : 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.0000000000000105
 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., Ioos, 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.00000000000008981

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., . . . Kunkel, 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., Düs, 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., Niks, 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 β -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. 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. *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 AChRα 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., Iannaccone, 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-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. *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 treatabome. *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). β 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

