

UNIVERSITÉ MOHAMMED V – RABAT -

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT -

ANNÉE : 2018

THÈSE N° : 278

**SYNDROMES MYASTHÉNIQUES CONGÉNITAUX :
REVUE DE LA LITTÉRATURE ET CAS CLINIQUE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mlle Hajar BELHADGA

Née le 01 Décembre 1992 à khémisset

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

Mots clés : myasthénique - congénital – enfant.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de cardio-pédiatrie

Mr. A. GAOUZI

Professeur d'endocrino-pédiatrie

Mme. F. JABOURIK

Professeur de dermato-pédiatrie

Mr. H. AIT OUAMAR

Professeur de néphro-pédiatrie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de microbiologie

PRÉSIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

A decorative floral ornament is positioned to the left of the text, featuring a central flower with multiple petals and a stem with several leaves.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ

أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة

الآية 31





UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET**

PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie – Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSaid Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria

Gastro-Entérologie

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNABOU Mohamed

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

FMPO

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

PV

Pr. TAOUFIK Jamal

pharmacie+

Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DEHAYNI Mohamed*

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. GHAFIR Driss*

Radiologie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie –Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National**

Chimie thérapeutique **V.D à la**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. **et des Ressources**

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Médecine Interne



Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Doyen de la FMPS

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie



Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne

Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Anesthésie Réanimation
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique



Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. ChekikhZaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation



Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURLARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed

Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale



Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire



Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie

Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHARCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ezzohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia
Décembre 2007
 Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

 Ophtalmologie



Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMIHachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phthisiologie



PROFESSEURS AGREGES : **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique

Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*

Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie



Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique0.
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie

Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem

Tahrilatifa

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE

EL ASRI FOUAD

ERRAMI NOUREDDINE

NITASSI SOPHIA

Dermatologie

Rhumatologie

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naïma

Pr. ALAOUI KATIM

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. BOURJOUANE Mohamed

Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. DRAOUI Mustapha

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pr. ETTAIB Abdelkader

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pr. HAMZAOUI Laila

Pr. HMAMOUCHE Mohamed

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Pr. ZELLOU Amina

Physiologie

Biochimie – chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Microbiologie

Biochimie – chimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootechnie

Pharmacologie

Biophysique

Chimie Organique

Biologie moléculaire

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humain*



DEDICACE





A Allah

Au bon Dieu tout puissant

Qui m'a inspiré

*Qui m'a guidé dans le bon
chemin*

*Je vous dois ce que je suis
devenue*

Louanges et remerciements

*Pour votre clémence et
miséricorde.*





*A ceux qui me sont les plus
chers À ceux qui ont toujours
crus en moi À ceux qui m'ont
toujours encouragé. Je dédie
cette thèse à ...*





A mes très chers parents

Mon cher père Elmahjoub BELHADGA

Et ma chère mère Jemaa RAFIK

*Aucun mot ne saurait exprimer tout le respect, toute
l'affection et tout l'amour que je vous porte.*

*Merci de m'avoir soutenu et aidé à surmonter tous les
imprévus de la vie.*

*C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour
cette noble profession, et c'est à travers votre amour que
je me suis réalisé.*

*J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés
en moi.*

*Que ce travail, qui représente le couronnement de vos
sacrifices généreusement consentis, de vos
encouragements incessants et de votre patience, soit de
mon immense gratitude et de mon éternelle
reconnaissance qui, si grande qu'elle puisse être, ne sera à
la hauteur de vos sacrifices et vos prières pour moi.*



*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé,
bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le
flambeau illuminant le chemin de vos enfants.*

*À ma très chère mère
Jemaa RAFIK*

*À la plus altruïste, la plus forte et la plus merveilleuse des
mamans.*

*À une personne qui m'a tout donné sans compter.
Les mots me manquent pour qualifier tout l'amour que je
porte pour toi.*

*Ton dévouement, tes encouragements, ta confiance en moi,
ta bénédiction et tes prières m'ont été d'un grand soutien
pour mener à bien mes études, mais aussi pour faire de moi
la personne que je suis aujourd'hui.*

*Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je suis devenue
médecin.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour
exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu
n'as cessé de faire, pour ma sœur, mon frère et moi, depuis
notre naissance.*

*Tu as fait le meilleur qu'une mère puisse faire pour que ses
enfants aient une bonne éducation et suivent le bon chemin
dans leur vie.*

*Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.
Puisse Allah te préserver et t'accorder santé, bonheur et
longue vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce
que je te dois.*



Je t'aime maman <3



*À mon très cher père
Elmahjoub BELHADGA*

*Autant de phrases,
aussi expressives soient-elles, ne sauraient montrer le degré
d'amour et d'affection que je porte pour toi.*

*De tous les pères, tu es le meilleur ; tu as su m'entourer
d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie,
m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la
responsabilité.*

*Merci d'avoir été toujours là pour moi, de m'avoir offert un
grand soutien tout au long de mes années d'études et surtout
d'avoir cru en moi et en mon innocent rêve.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes
qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.*

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain.

J'espère rester toujours digne de ton estime.

*Aucun mot ne pourrait jamais exprimer la profondeur de
mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon
amour éternel.*



*Qu'Allah te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude
d'esprit et longue vie.*



Je t'aime papa <3



A mes chères grand-mères

Zahra ELHALOUI

Et

Fadma IKKENE

Je vous remercie pour votre soutien, votre générosité, votre amour et vos grands coeurs.

Vous m'avez accompagné durant toutes les périodes de ma vie, tout en m'inondant d'affection, d'amour, de prières et de bénédiction.

Vos prières et vos encouragements ont été pour moi un grand soutien moral.

En toute fierté, vous avez toujours cru en ma réussite, et à mes réalisations les plus modestes vous éprouviez une grande joie qui me réchauffait le cœur.

Aujourd'hui, je vous dédie ce modeste travail, le fruit de mes 8 ans d'études,

*en témoignage de mon profond amour
et de mon admiration pour vous.*

Merci





A la mémoire de mes grands pères

Abdelkader BELHADGA

et

Mohammed Ouali RAFIK

J'aurais tant aimé jouir le bonheur de ce jour à vos côtés.

*Ce jour qui représente le rêve que nous avons dessiné
ensemble.*

*A chaque pas, à chaque moment difficile, à chaque
contrainte surmontée, vous étiez là avec moi.*

*Vous m'avez offert durant les premières années de ma vie le
jus de votre sagesse en peu de mots, en quelques conseils
marquant une enfance fraîche. Ce peu était tous ce dont
j'avais besoin pour allumer le feu d'espoir et parcourir la vie
en toute endurance.*

*Etre médecin, était votre souhait pour moi, aujourd'hui je
vous dédie à mon tour ce travail modeste tant mérité.*

Vous êtes et vous resterez toujours dans mes pensées.

*Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son
éternel paradis.*





*A mon très cher frère
Mohammed Amine*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour et
l'admiration que je te porte.*

*Frère mais surtout fils, je me rappelle bien des moments où
ta petite voix m'appelait « mama » et me faisait oublier
toutes les tensions que je vivais, tes yeux innocents étaient
ma source d'espoir et de résolution.*

*Je remercie le bon Dieu de ta présence et je souhaite qu'elle
perdure aussi longtemps que je respire !*

*Puisses-tu retrouver dans ce travail, que tu lirais un jour
surement, le reflet de toute l'affection que j'ai pour toi.*

*Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de
réussite et de sérénité, et que tu réalises tes rêves les plus
surprenantes.*

*Puisse qu'Allah jouir ta vie, te comble d'avantage, t'apporte
bonheur et t'aide à réaliser tous tes vœux.*



Je t'aime Amine <3





*À ma très chère sœur
Asmae*

*J'ai de la chance de t'avoir comme sœur
et de passer avec toi mes meilleurs moments de joie, tu es ma
Confidente.*

*Depuis toute petite, tu as toujours été à mes côtés.
Par ta présence, ton soutien et tes encouragements,
tu as participé à faire de moi le jeune médecin que
je suis aujourd'hui.*

*Merci d'avoir été pour moi une amie avant d'être une sœur.
Ta sincérité, la bonté de ton cœur et tes encouragements
m'ont toujours été d'un grand réconfort.*

*je ne trouve pas les mots pour t'exprimer mon amour et ma
fierté de t'avoir.*

*Puisse Allah pérenniser et consolider ce lien fraternel
encore et encore ;
et t'accorder une vie pleine de bonheur, de santé, de réussite
et d'épanouissement
dans ta vie professionnelle
ainsi que familiale*



je t'aime Asmae <3





*À tous les membres des familles
BELHADGA et RAFIK,*

*Je dédie également cette thèse
à mes oncles Ahmed RAFIK et Mostapha RAFIK
ainsi que leurs épouses Fatima et Nezha qui m'ont offert
beaucoup d'amour, d'affection et de protection.*

*A tout mes oncles et à toutes mes tantes qui ont toujours eu
des sentiments bienveillants à mon égard,
qui m'ont submergé d'amour et de considération,
ainsi qu'à mes cousins et cousines
avec qui je partage toute joie et tristesse.*

*A toute ma famille
Avec mes sincères sentiments d'estime et de respect.*



Je vous aime !

إلى جمعية الحياة وكل أعضائها

إلى الأستاذة الحاجة سلمى و الأستاذ الحاج ثابت و الدكتور سلمان ثابت .

إلى الدكتورة نادية مريم و سلمى الحسني و فاطمة الحسوني

و نرجس باخنا و إسماعيل الجزولي و أمين المجهد و أمين العقاوي.

إلى المهندس أمين رفاة و إلى كل أعضاء الجمعية كافة.

قد كان لكم فضل كبير بعد الله عز و جل في تكويني علميا و أخلاقيا.

كنتم لي خير قدوة و رسمتم لي أول الخطوات نحو سبيل الفلاح.

علمتموني أن العلم رزق طيب و لكل رزق زكاة.

علمتموني أن السعادة في البذل و العطاء و في رسم البسمة على وجوه المرضى و الضعفاء.

كان شعارنا دوما " و من أحيائها فكأنما أحيانا جميعا "

تقاسمنا كل هذا معا فسرت نفس جرعات الفرح و الأمل في عروقنا، و في كل مرة كنت أتعلم

معكم قيمة جديدة و خلقا أرنو إليه.

شكرا لأنكم أشركتموني في هذه السعادة.

جزاكم الله عني كل خير.

كل تقديري واحترامي



*A mes très chères amies
Hanaa, Fatima, Wafaa,
Loubna et Imane:*

*Je vous remercie pour tous les moments merveilleux que
nous avons passé ensemble, pour toute la joie que vous
m'avez offert, pour votre présence pendant ma tristesse,
votre soutien au cours de mes faiblesses.*

*Merci pour ces 8 ans que j'ai passé à vos côtés, vous faites
partie de ma vie et vous le resterez toujours. Car sans
vous ma vie n'aurait plus le même sens. Vous êtes ma
deuxième famille.*

*Je souhaite de tout mon cœur garder votre amitié qui
m'est très précieuse jusqu'aux derniers jours de ma vie.*

Pour moi, vous n'êtes plus de simples amies.

Vous êtes mes âmes sœurs.

Je vous adore <3

Et avec toute mon affection et mon amour, je vous

souhaite tout le bonheur et toute la réussite dans la vie.

*Trouvez dans ce travail, mon estime, mon respect et mon
admiration.*





*À Mr A. BENTHAMMI ; mon professeur
de Français.*

*À Mr L. Aguourram ; mon professeur
de physique au lycée.*

*Je vous dédie ce modeste travail, en vous remerciant
chaleureusement de m'avoir aidé à suivre le bon chemin, et
de m'avoir dessiné les premiers pas de réussite afin de
pouvoir exaucer mon rêve de parcourir une spécialité très
noble qu'est la médecine.*

Je ne vous oublierai jamais !

Merci infiniment

*A tous ceux qui me sont chers
et que j'ai involontairement omis de citer.*

*Que ce travail soit pour vous
le témoignage de mes sentiments les plus sincères
et les plus affectueux.*





Remerciements





A notre maître et président de thèse

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de cardio-pédiatrie

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant
aimablement la présidence de mon jury de thèse.*

*Nous garderons de vous, l'image d'un maître généreux
de son savoir, d'un médecin humaniste, d'un scientifique
assoiffé de savoir.*

*Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces
quelques lignes notre admiration à la valeur de votre
compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse,
votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront
pour nous le meilleur exemple.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer nos
sentiments de gratitude, de respect et d'admiration
les plus sincères.*





A notre maître et rapporteur de thèse

Mr. Ahmed GAOUZI

Professeur d'endocrino-pédiatrie

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail.

Vous m'avez ébloui par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines. Je vous remercie infiniment pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance.

Votre haute compétence de Professeur, votre gentillesse et vos conseils de père, nous ont facilité l'élaboration de ce travail.

Je vous suis également reconnaissante pour le souvenir que vous m'avez laissé, d'une discipline abordée avec beaucoup d'humanité.

Qu'Allah puisse vous procurer la santé, je vous dédie, cher Maître, ce travail en témoignage de mes hautes considérations, de ma profonde reconnaissance, de ma vive gratitude et de mon sincère respect.





A notre maître et juge de thèse
Mme. F. JABOURIK
Professeur de dermatopédiatrie

Nous sommes profondément touchés
par votre gentillesse, votre accueil
et vos remarquables qualités humaines et professionnelles
qui méritent toute admiration
et tout respect.

Vous nous avez porté honneur en acceptant de
juger ce travail.

Veillez accepter, l'expression de notre profond respect et
notre reconnaissance.





A notre maître et juge de thèse

Mr. AITOUAMAR

Professeur de néphro-pédiatrie

*Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre
enseignement clair et précis.*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi
le jury de notre thèse.*

*Votre sérieux et votre compétence qui n'ont d'égal que votre
droiture et votre bonté*

resteront pour nous un noble idéal.

*Recevez l'expression de nos sincères
remerciements.*





A notre maître et juge de thèse

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de microbiologie.

*Veuillez accepter Professeur,
mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté
à ce travail*

*Je vous remercie également pour la spontanéité
et l'extrême gentillesse
avec lesquelles vous avez bien voulu accepter
d'être parmi les membres de notre jury de thèse.*

*Veuillez trouver ici, cher Professeur,
le témoignage de ma profonde reconnaissance
et de mon grand respect.*



Abréviations :

3,4 DAP : 3,4 diaminopyridine

Ach : Acétylcholine

AChE = Acétylcholinestérase

Ac-MuSK : Anticorps anti-kinase spécifique du muscle

Ac-RAch : Anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine

AGRN = Agrine

ALG2 = Apoptosis-linked gene 2

ATP = Adénosine triphosphate

BIN1 = Bridging Integrator protein-1 (Amphiphysine-2)

CDG = congenital disorders of glycosylation syndromes

CGRP = peptide relié au gène calcitonine

ChAT = Choline acetyltransferase

CHRNE = Cholinergic Receptor Nicotinic Epsilon Subunit

COL13A1 = Chaîne α du collagène 13

ColQ = AChE Q subunit, acetylcholinesterase-associated collagen

CPK = créatine phosphokinase

DNM2 = dynamin 2

Dok-7 = docking protein-7

DPAGT = UDP-N-acetylglucosamine-dolichyl-phosphate N-acetylglucosamine
phosphotransferase

DS = Deviation standard

ECG = Electrocardiogramme

EDTA = acide éthylènediamine tétraacétique

EEG = Electroencéphalogramme

EMG : Electromyographie

ENMG = Electroneuromyographie

FSH = Hormone folliculo-stimulante

FUEMG = électromyographie en fibre unique

GFPT1 = Glutamine fructose-6-phosphate transaminase

GMPPB = GDP-Mannose Pyrophosphorylase B

HEK = Human Embryonic Kidney

HSPBD = domaine de liaison de sulfate d'héparane aux protéoglycanes

HTA = hypertension artérielle

ICNMD = International Congress on Neuromuscular Diseases

IGF1 = Insulin-like growth factor-1

IMC = **Infirmité** motrice cérébrale

IRM = imagerie par résonance magnétique

JNM = jonction neuromusculaire

LEMS : Syndrome mysathénique de Lambert Eaton

LRP₄ = Lipoprotein-related protein 4

MEPP = potential miniature de plaque motrice

MTM₁ = *myotubularine 1*

MuSK : Kinase spécifique du muscle

MYO_{9A} = Myosine 9A

nAChR = recepteur nicotinique de l'ACh

NRAP = synaptic nebulin-related protein

ORAI₁ = Calcium release-activated calcium channel protein 1

PA : Potentiel d'action

PGAM = potentiel global d'action motrice

PMPM = potentiel minimal de plaque motrice

PN = Poids de naissance

PRAD = domaine de rattachement riche en proline.

PREPL = Prolyl Endopeptidase Like

RACH Récepteur de l'acétylcholine

RCIU = retard de croissance intra-utérin

RSP = retard staturopondéral

RYR₁ = Récepteur de la ryanodine 1

SCN_{4A} = sodium voltage-gated channel alpha subunit 4

SLC_{18A3} = Solute Carrier Family 18 Member A₃

SLC_{25A1} = *Solute Carrier Family 25 Member A₁*

SLC_{5A7} = Solute Carrier Family 5 Member A₇

SLE = Syndrome de Lambert Eaton

SMC = Syndrome myasthénique congénital

SNAP_{25B} = Soluble NSF Attachment Protein

SNARE = Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment protein Receptor

SNR = stimulations nerveuses répétitives

STIM₁ = Stromal interaction molecule 1

SYB₁ = synaptobrevin family receptor

TDM =Tomodensitométrie

TSH = Thyréostimuline

VAMP = vesicle-associated membrane protein

VB = Voie basse

WMS = World Muscle Society

β-DG = β dystroglycane

Liste des illustrations :

Figure 1 : <u>Structure de la jonction neuromusculaire :</u>	11
Figure 2 : <u>Structure des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.</u>	13
Figure 3 : <u>Synthèse et stockage vésiculaire de l'acétylcholine (ACh) dans l'extrémité pré-synaptique de l'axone d'un motoneurone.</u>	16
Figure 4 : <u>Synthèse et stockage de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire :</u>	17
Figure 5 : <u>Organisation de la jonction neuromusculaire. D'après Gomez et al, Autoimmunity 2010.</u>	19
Figure 6 : <u>Étape terminale de l'exocytose</u>	20
Figure 7 : <u>Rôle des protéines membranaires dans la mobilisation des réserves et la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique (d'après Naguib et al.):</u>	21
Figure 8 : <u>Représentation des principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans différentes formes de SMC:</u>	27
Figure 9 : <u>Les SMC sont classés en fonction de la localisation de l'élément perturbé au niveau de la jonction neuromusculaire.</u>	28
Figure 10 : <u>les gènes des SMC</u>	35
Figure 11 : <u>Bloc de la jonction neuromusculaire : décrétement supérieur à 10 % lors des stimulations répétitives à 3Hz.</u>	53
Figure 12 : <u>Double potentiel global d'action musculaire (COLQ ou canal lent)</u>	54

<u>Figure 13 : Choline acétyltransférase (ChAT)</u>	66
<u>Figure 14: Déficit de l'acétylcholinestérase due à des mutations dans ColQ, la queue de collagène triple brin qui ancre l'acétylcholinestérase à la lame basale synaptique</u>	67
<u>Figure 15 : Principales caractéristiques du syndrome du canal lent et du déficit en AChE.</u>	69
<u>Figure 16: Déficit en récepteur de l'acétylcholine</u>	76
<u>Figure 17 : les mutations rapportées concernant le domaine du MUSK.</u>	79
<u>Figure 18 : Fonction de la rapsyne au niveau de la jonction neuromusculaire.</u>	80
<u>Figure 19: Syndrome myasthénique congénital dû à un déficit en rapsyne</u>	83
<u>Figure 20: Membrane postsynaptique dégénérissante dans le SMC du à Dok7</u>	85

Liste des tableaux :

<u>Tableau 1 :</u> <i>classification des syndromes myasthéniques congénitaux reconnus</i> ..8	
<u>Tableau 2 :</u> <i>SMC pré-synaptiques</i>30	
<u>Tableau 3 :</u> <i>SMC synaptiques</i>31	
<u>Tableau 4 :</u> <i>SMC postsynaptiques</i>36	
<u>Tableau 5 :</u> <i>SMC avec un déficit en glycosylation</i> 37	
<u>Tableau 6 :</u> <i>autres SMC</i>38	
<u>Tableau 7 :</u> <i>Drapeaux rouges cliniques et paracliniques orientant vers un syndrome myasthénique congénital.</i>95	
<u>Tableau 8 :</u> <i>les indices diagnostiques orientant vers la protéine défectueuse responsable du SMC.</i> 100	
<u>Tableau 9 :</u> <i>Diagnostics différentiels des syndromes myasthéniques congénitaux selon l'âge.</i> 109	
<u>Tableau 10 :</u> <i>Thérapeutiques des syndromes myasthéniques congénitaux.</i> 106	
<u>Tableau 11:</u> <i>Les traitements actuels des syndromes myasthéniques congénitaux</i> 119	
<u>Tableau 12 :</u> <i>Traitement des syndromes myasthéniques congénitaux selon le gène.</i> 120	

Table des matières :

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
HISTORIQUE.....	3
EPIDEMIOLOGIE	6
RAPPELS ANATOMOPHYSIOLOGIQUES.....	11
I. Anatomie fonctionnelle de la jonction neuromusculaire :	11
1. <u>Terminaisons nerveuses pré-synaptiques</u> :	13
2. <u>Fente synaptique</u> :	13
3. <u>Membrane postsynaptique, plaque motrice</u> :	13
4. <u>Récepteurs cholinergiques</u> :	13
a) Récepteurs postsynaptiques :	13
b) Récepteurs pré-synaptiques :	15
II. Physiologie de la jonction neuromusculaire :	16
1. <u>Potentiel d'action et contraction musculaire</u> :	16
2. <u>Synthèse et stockage de l'acétylcholine</u> :	17
3. <u>Au niveau de la terminaison axonale : libération d'acétylcholine</u>	18
4. <u>Dans l'espace synaptique</u> :	22
5. <u>Du côté de la fibre musculaire : potentiel d'action</u>	23
6. <u>Fin de l'action de l'acétylcholine</u> :	23
7. <u>Rôle de l'acétylcholinestérase</u> :	24

8. <u>Couplage excitation—contraction</u> :	24
PHYSIOPATHOLOGIE DES SMC	25
I. SMC pré-synaptiques :	29
1. <u>Le gène ChAT</u> :	30
2. <u>Le gène SLC5A7</u> :	30
3. <u>Le gène SLC18A3</u> :	30
4. <u>Le gène SYB1 (ou VAMP1)</u> :	30
II. SMC de la fente synaptique :	31
➤ Déficit en AChE :	31
III. SMC post-synaptiques :	33
1. <u>Mutations des sous-unités du RACH</u> :	33
a) Canal lent :	33
b) Canal rapide :	33
c) Déficit en RACH :	34
2. <u>Mutations du gène DOK7</u> :	34
3. <u>Mutations du gène de la rapsyne (RAPSN)</u> :	34
4. <u>D'autres mutations</u> :	35
IV. SMC avec déficit en glycosylation :	37
V. Autres SMC nouvellement découverts :	38
PATIENT ET METHODES :	39
Cas clinique :	40
I. Identité :	40
II. Antécédents du patient :	40

1. <u>Familiaux</u> :	40
2. <u>Personnels</u> :	41
3. <u>Arbre généalogique du patient</u> :	43
III. Histoire de la maladie :	44
IV. Explorations réalisées :	44
1. <u>Biologiques</u> :	44
2. <u>Radiologiques</u> :	45
3. <u>Physiologiques</u> :	45
DISCUSSION ET REVUE DE LITTÉRATURE.....	48
Tableau clinique général des SMC :	49
Explorations paracliniques.....	51
1. <u>Dosage des anticorps anti-rach</u> :	51
2. <u>Électromyogramme</u> :	51
3. <u>Biopsie musculaire</u> :	55
4. <u>Étude micro-électro-physiologique de la transmission neuromusculaire</u> :	56
5. <u>Biologie moléculaire</u> :	57
Description clinique et para-clinique des différents SMC :	68
I. SMC pré-synaptiques :	58
1. <u>SMC dû à un déficit en Choline acétyltransférase (ChAT) « SMC AVEC APNÉES ÉPISODIQUES »</u> :	58
2. <u>Le SMC avec réduction du nombre de vésicules synaptiques : exceptionnel</u>	61
3. <u>Syndrome myasthénique congénital « LAMBERT EATON-LIKE »</u>	61

4. <u>Déficit en SNAP25B</u> :	62
5. <u>Déficit de la Synaptotagmine 2</u> :	62
6. <u>Syndrome de délétion PREPL</u> :	63
II. SMC synaptiques :	64
1. <u>SMC lié à un déficit en Acétylcholinestérase (AChE)</u> :	64
2. <u>SMC dû à une mutation du gène LAMB2</u> :	70
3. <u>SMC dû à une mutation du gène de l'agrine (AGRN)</u> :	71
III. SMC postsynaptique :	72
1. <u>SMC liés à du RACH</u> :	72
a) SMC dus à une anomalie cinétique du RACH :	72
• <i>Syndrome du canal lent</i> :	72
• <i>Syndrome du canal rapide</i> :	74
b) SMC dus à un déficit en RACH :	75
2. <u>SMC liés aux gènes codant pour MuSK</u> :	77
3. <u>SMC liés aux gènes codant pour la rapsyne</u> :	79
4. <u>SMC liés aux gènes codant pour Dok7</u> :	84
5. <u>SMC liés aux gènes codant pour LRP4</u> :	86
6. <u>Gène du canal sodique voltage-dépendant SCN 4</u>	86
7. <u>Plectinopathie</u> :	87
IV. SMC et gènes de glycosylation du RACH :	87
1. <u>Défauts de la GFPT1</u> :	88
2. <u>Défaut de la DPAGT1</u> :	89
3. <u>Défauts en ALG2 et ALG14</u> :	91

V.	Autres SMC :	91
1.	<u>Symptômes myasthéniques associés à des mitochondriopathies</u> :	91
2.	<u>Myasthénies associées à des myopathies congénitales</u> :	92
VI.	Corrélations phénotype-génotype :	93
	Démarche diagnostique pratique :	94
I.	Signes d'orientation "drapeaux rouges" :	94
II.	Stratégie diagnostique :	96
	Les difficultés diagnostiques :	102
I.	Retard au diagnostic :	102
II.	Nature des diagnostics initiaux erronés :	103
1.	<u>SMC pris pour une Myopathie congénitale</u> :	103
2.	<u>SMC pris pour une myasthénie auto-immune</u> :	105
3.	<u>SMC pris pour d'autres affections</u> :	107
III.	Différents diagnostics différentiels selon l'âge :	108
	Stratégie thérapeutique des SMC :	110
I.	Moyens de traitement disponibles :	110
1.	<u>Les inhibiteurs de l'AchE</u> :	110
2.	<u>La 3,4 DAP</u> :	110
3.	<u>Le sulfate de quinidine et la fluoxétine</u> :	111
4.	<u>L'éphédrine</u> :	111
5.	<u>Le salbutamol</u> :	112
II.	Indications thérapeutiques :	117
III.	Essais cliniques actuellement en cours :	121

1. <u>Le salbutamol</u> :	121
2. <u>La 3,4-diaminopyridine</u> :	122
Profil évolutif et pronostic des SMC :	124
CONCLUSION :	125
ANNEXES	128
RESUME :	131
BIBLIOGRAPHIE :	135

Introduction :

Les syndromes myasthéniques congénitaux constituent une entité nosologique hétérogène en pleine expansion. Il s'agit de maladies rares, qui touchent environ 1 personne sur 250 000. Ils sont aussi appelés myasthénie infantile familiale, mais il ne faut pas les confondre avec une autre maladie, la myasthénie auto-immune, dont les mécanismes et la prise en charge sont très différents : les syndromes myasthéniques congénitaux sont dus à des anomalies génétiques alors que la myasthénie auto-immune est liée à un dérèglement du système immunitaire.

Ils constituent un groupe d'affections génétiques rares responsables d'un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire.

Leur présentation clinique est relativement homogène avec un début précoce avant l'âge de 2 ans. L'examen montre typiquement un ptosis, une dysphonie, des troubles de la déglutition, une parésie faciale et une fatigabilité musculaire. Chez le jeune enfant, l'hypotonie, la pauvreté de la mimique, la faiblesse du cri et les troubles de la succion-déglutition sont au premier plan. L'exacerbation des symptômes par l'effort ou lors de fluctuations diurnes inopinées est caractéristique.

La compréhension récente des mécanismes physiopathologiques en jeu, la découverte des gènes impliqués et l'identification des protéines altérées ont permis de clarifier la prise en charge thérapeutique des malades et de favoriser l'utilisation de nouvelles molécules.

Notre travail consiste en :

1. une mise au point à travers une étude bibliographique de cette maladie rare aux syndromes diversifiés afin de pouvoir mettre en évidence ses mécanismes

physiopathologiques, ses aspects cliniques, et les possibilités diagnostiques et thérapeutiques disponibles actuellement.

2. Un rapport d'un cas clinique particulier par son mode révélateur et par la difficulté de sa prise en charge.

Afin de :

- Mettre en évidence l'existence sous-estimée de cette pathologie vu sa nature trompeuse et regrouper les différents SMC.
- Actualiser les connaissances et citer les nombreuses avancées scientifiques concernant les SMC.
- Ressortir une stratégie diagnostique et thérapeutique efficace et pertinente qui peut être pratiquée dans notre contexte.
- Ressortir des recommandations pouvant aider à contribuer dans le développement de la caractérisation des SMC à l'échelle nationale et internationale.

Historique :

Le développement des connaissances concernant les SMC s'est considérablement accéléré dans les 30 dernières années, à la suite de nombreux travaux menés par le groupe d'A. Engel. En 1977, le déficit en acétylcholinestérase (AChE) fut le premier SMC caractérisé sur le plan physiopathologique : l'enzyme était absent au niveau des jonctions neuromusculaires (Engel et al., 1977).

Dès le début des années 1980, l'analyse microélectrophysiologique de la transmission neuromusculaire, effectuée sur muscle intercostal, a permis d'identifier le syndrome du canal lent (slow channel syndrome), correspondant à une anomalie cinétique du RACH dont l'ouverture était anormalement prolongée (Engel et al., 1982).

Progressivement, l'hétérogénéité physiopathologique des SMC a été démontrée. À côté des SMC synaptiques par déficit en AChE, il a été décrit des SMC pré et post synaptiques, ces derniers étant rapportés à un déficit quantitatif ou à une anomalie cinétique du RACH. Grâce à la technique de patch clamp, développée ultérieurement, l'analyse du dysfonctionnement du RACH à l'échelle unitaire s'est beaucoup affinée.

À partir des années 1990, de nombreuses mutations de gènes responsables de SMC ont été identifiées, affectant les sous-unités α , β , δ , ϵ du RACH (Shilitto et al., 1993 ; Engel et al., 1999), la queue collagénique (ColQ) de l'AChE (Donger et al., 1998 ; Ohno et al., 1998b), la choline acétyltransférase (ChAT) (Ohno, 2001b).

En 2002, des mutations du gène de la rapsyne, protéine postsynaptique impliquée dans l'agrégation du RACH, ont été décrites (Ohno et al., 2002). Une mutation du canal sodium SCN4A à l'origine d'un SMC a été rapportée en 2003 (Tsujino et al., 2003).

L'expression des mutations dans des modèles cellulaires a permis de prouver et de comprendre le rôle pathogène des mutations. L'approche thérapeutique des SMC a bénéficié de ces avancées majeures dans la compréhension de leur physiopathologie. De nombreuses revues ont été consacrées aux SMC, dont celle d'Engel et al. publiée en 2003 (Engel et al., 2003)¹.

En 2002, un réseau français « syndromes myasthéniques congénitaux » a été créé, regroupant une vingtaine de neurologues, neuro-pédiatres et pathologistes, tous issus des centres de références « maladies rares » de pathologie neuromusculaire, une équipe de génétique moléculaire et une équipe de recherche en neurobiologie. L'étude moléculaire, assurée par le laboratoire de biochimie génétique de l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière, a permis d'identifier près de 300 cas de SMC².

Le « Congrès international des maladies neuromusculaires » :

Le 14ème Congrès international des maladies neuromusculaires (ICNMD : International Congress on Neuromuscular Diseases 2016) a réuni plus de mille médecins et chercheurs à Toronto (Canada) du 5 au 9 juillet 2016. Il a été l'occasion de faire le point sur la recherche fondamentale et clinique dans les maladies neuromusculaires, y compris dans les syndromes myasthéniques congénitaux.

Le « Congrès international de la World Muscle Society » :

Lors du 21ème congrès international de la World Muscle Society (WMS 2016) qui s'est déroulé du 4 au 8 octobre 2016 à Grenade (Espagne), un symposium a été organisé par le laboratoire Biomarin sur le syndrome de Lambert-Eaton et sur les syndromes myasthéniques congénitaux.

Cela a été l'occasion de présenter les nouveaux gènes qui ont été identifiés comme étant impliqués dans des formes de syndrome myasthénique congénital pré-symptomatique. Il s'agit de gènes codant des protéines qui participent à la synthèse ou

à la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique. La thématique des syndromes myasthéniques congénitaux a également fait l'objet de plusieurs posters³.

D'autres avancées médico-scientifiques :

La découverte de nouveaux gènes impliqués dans des formes de SMC présynaptiques est parmi les grandes avancées qu'a connu cette pathologie. Pendant longtemps, le seul gène impliqué dans une forme de SMC pré-synaptique identifié était le gène ChAT qui code la choline acétyltransférase, l'enzyme responsable de la synthèse de l'acétylcholine.

Ces dernières années, de nouvelles techniques de diagnostic génétiques ont été mises au point. Ces techniques de séquençage dites "de nouvelle génération" permettent de séquencer simultanément des centaines de gènes, voire l'exome et le génome entier.

Ces techniques ont permis d'identifier trois nouveaux gènes impliqués dans des formes de SMC pré-synaptique : le gène SLC5A7, le gène SLC18A3, et le gène SYB1. Ces gènes codent des protéines qui jouent un rôle dans la synthèse ou la libération dans la fente synaptique de l'acétylcholine.

Epidémiologie :

La prévalence des SMC est très difficile à estimer, en raison de la variabilité clinique des cas et du fait que de nombreux sont ceux qui n'ont aucun diagnostic étiologique spécifique ou qui ne sont pas diagnostiqués.

En outre, il existe des circonstances médicales rares dans lesquelles le diagnostic définitif repose sur la clinique, l'électromyographie et les tests génétiques spécifiques. Le diagnostic étiologique n'est obtenu que dans presque 50% des cas.

Par conséquent, il y a peu de séries de patients où ce profil diagnostique complet a été établi, et la plupart des connaissances actuelles ont été obtenus par des rapports de cas isolés⁴.

Une étude au Royaume-Uni a estimé que la prévalence des SMC avec un diagnostic génétique défini est d'environ 9,2 cas par million d'enfants de moins de 18 ans dans la population⁵.

Il y a aussi des variations ethniques dans le diagnostic génétique de SMC avec quelques mutations étant plus communes dans certaines populations, comme la mutation 1293insG dans le gène CHRNE codant la sous-unité epsilon du récepteur de l'acétylcholine, plus fréquemment trouvé dans les familles de l'Afrique du nord⁶, et la mutation 1267delG également dans le CHRNE familles gitanes du sud-est de l'Europe⁷.

Un profil épidémiologique important sur la SMC était obtenu dans une étude réalisée à la Mayo Clinic. La plupart des cas survenue à la suite d'une atteinte post-synaptiques (68%), de la membrane basale (13,7%), du développement et de la maintenance de la plaque motrice (12,5%), pré-synaptiques pures (5,9-8%), et de myopathies congénitales avec atteinte secondaire de la transmission de la jonction

neuromusculaire (0,3%) qui représentent également d'autres syndromes myasthéniques congénitaux rares.

Ainsi, les formes postsynaptiques représentent jusqu'à 75-80% de tous les cas de SMC^{8, 9}.

Au sud du Brésil, dans l'État de Paraná, une prévalence minimale de 0.18 / 100.000 de CMS est estimé¹⁰.

En Europe, leur prévalence est estimée à 1 : 250 000 et, en France, près de 300 cas ont été diagnostiqués dans le cadre du réseau Français des SMC¹¹.

	Nombre de cas	Proportion %
<u>Pré-synaptique :</u>		5,6%
• Défaut de ChAT	18	5,1%
• Rareté des vésicules d'ACh*	1	0,3%
• Défaut de SNAP25B	1	0,3%
• Défaut de synaptotagmine 2I	0	0
<u>Fente synaptique et lame basale :</u>		13%
• Défaut d'AChE	45	12,6%
• Défaut de laminine-β2	1	0,3%
<u>Déficit en RACH :</u>		51%
• Déficit primaire	118	33,1%
• Anomalie cinétique :	62	17,4%
-syndrome du canal lent	24	6,8%

-syndrome du canal rapide	48	10,7%
<u>Défaut de développement et de maintenance de la plaque :</u>		
		25,3%
• Déficit en Agrine	1	0,3%
• LRP4	2	0,6%
• Déficit en MuSK	1	0,3%
• Dok-7	35	10%
• Déficit en Rapsyne	51	14,4%
<u>Défaut de glycosylation :</u>		3,7%
• GFPT1	11	3,1%
• DPAGT	2	0,6%
• ALG2I ET ALG14I	0	0%
<u>Autres SMC :</u>		1,4%
• PREPL	1	0,3%
• SCN4A	1	0,3%
• Plectinopathie	2	0,6%
• Myasthénie associée à une myopathie centronucléaire	1	0,3%
• Myasthénie avec mitochondriopathie	0	0%
<u>Total :</u>	354	100%

Tableau 1 : *classification des syndromes myasthéniques congénitaux reconnus.*

Classification basée sur une cohorte de patients avec SMC étudiée à la Mayo Clinic entre 1988 et 2014. Dans une autre série de 680 patients avec CMS, les fréquences de

mutations dans la ChAT, le ColQ, le RACH, la rapsyne et le Dok7 étaient similaires à ceux étudiés à la Mayo Clinic.

SMC = syndrome myasthénique congénital. * Aucun défaut de gène identifié. † Anomalies qui ont été identifiées dans d'autres centres médicaux¹².

Rappels anatomo-physiologiques :

La jonction neuromusculaire est une des synapses les mieux étudiées : elle a été le support des recherches sur la neurotransmission, en particulier le rôle des médiateurs chimiques. Elle est historiquement associée aux curares : c'est par l'étude de l'action des curares naturels que Claude Bernard, en 1856, a décrit les divers aspects de la transmission neuromusculaire¹³.

La connaissance de son fonctionnement est importante pour la compréhension du mécanisme d'action des myorelaxants et la prise en charge anesthésique des patients porteurs de maladies neuromusculaires.

La jonction neuromusculaire est un type particulier de contact entre la terminaison d'un motoneurone périphérique et une fibre musculaire squelettique.

Elle fait intervenir différents acteurs dont les interactions aboutissent à la contraction musculaire.

I. Anatomie fonctionnelle de la jonction neuromusculaire :

La jonction neuromusculaire est l'ensemble des contacts synaptiques entre l'arborisation terminale d'un axone moteur et une cellule musculaire striée. L'organisation musculaire se fait par « unités motrices » : un motoneurone innerve trois à 1000 fibres musculaires via son axone.

Les motoneurones ont leur corps cellulaire dans les noyaux moteurs du tronc cérébral ou dans la corne ventrale de la moelle épinière. Les axones de ces neurones, myélinisés, forment les nerfs moteurs crâniens ou rachidiens qui innervent les muscles striés squelettiques. La gaine de myéline s'interrompt lorsque l'axone s'arborise à la

surface de la cellule musculaire, les fines branches axonales non myélinisées présentent alors de nombreuses varicosités qui se logent dans une dépression à la surface de la cellule musculaire : la gouttière synaptique.

La jonction neuromusculaire est formée par la juxtaposition de la terminaison d'un axone moteur et du domaine sous-synaptique de la fibre musculaire striée, ces deux éléments étant séparés par une fente de 50 à 100 nm de large.

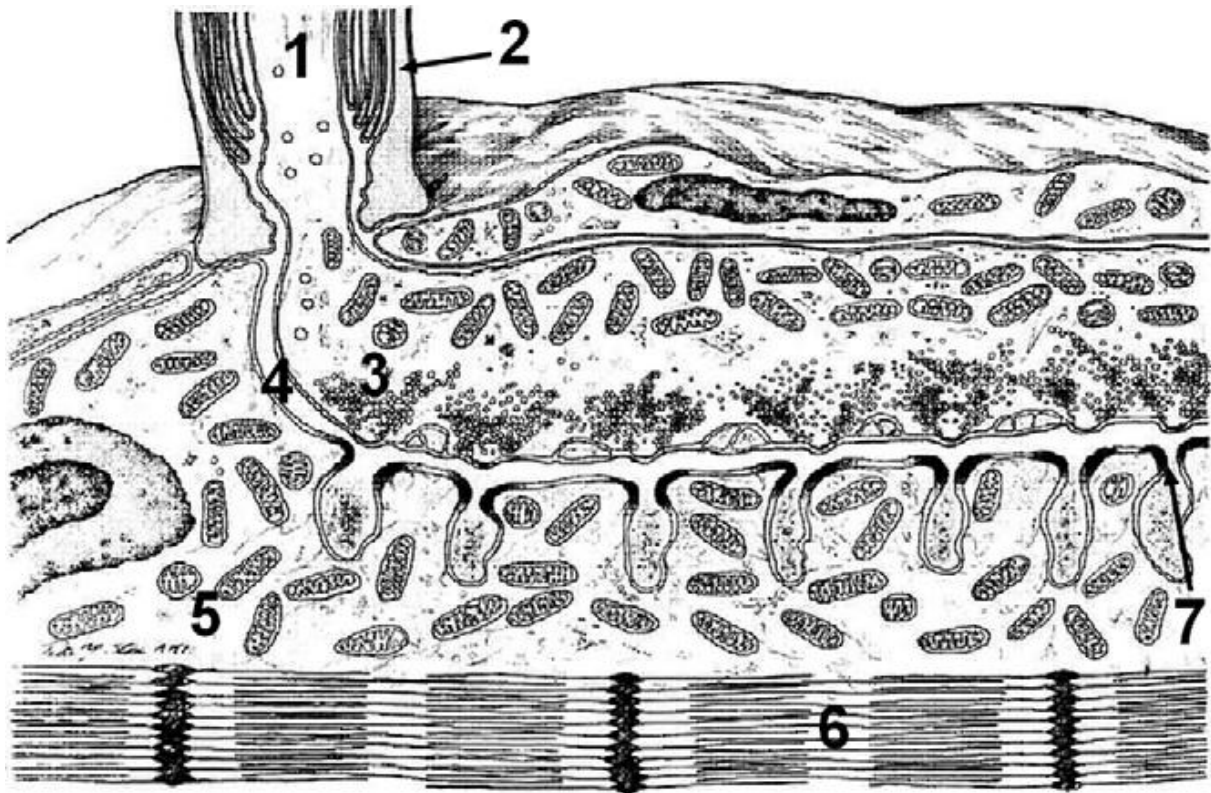


Figure 1 : Structure de la jonction neuromusculaire :¹⁴

1 : axone moteur ; 2 : gaine de Schwann ; 3 : vésicules d'acétylcholine ; 4 : fente synaptique ; 5 : mitochondries ; 6 : myofibrilles ; 7 : récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.

1. Terminaisons nerveuses pré-synaptiques :

Les terminaisons nerveuses pré-synaptiques sont riches en vésicules, concentrés au niveau de barres denses aux électrons.

Elles renferment de l'acétylcholine. L'ensemble barre denses-vésicules synaptiques forme une « zone active pré synaptique », en face des replis de la membrane plasmique postsynaptique. Chaque zone active avec les replis du sarcolemme qui lui font face forme un complexe synaptique. La terminaison axonale porte des récepteurs (pré-synaptiques) à l'acétylcholine.

2. Fente synaptique :

La fente synaptique est étroite (200 °Å) et occupée par une membrane basale qui renferme l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine, l'acétylcholinestérase.

3. Membrane postsynaptique, plaque motrice :

La membrane plasmique musculaire est différenciée en « plaque motrice » : elle présente de nombreux replis, portant au niveau des crêtes les récepteurs postsynaptiques de l'acétylcholine.

4. Récepteurs cholinergiques :

a) Récepteurs postsynaptiques :

Les récepteurs postsynaptiques de l'acétylcholine sont de type nicotinique (nAChR). Le récepteur est une glycoprotéine pentamérique formée de deux sous-unités α associées à trois sous-unités β , δ , ϵ . Les extrémités N- et C-terminales des chaînes protéiques α baignent dans le liquide extracellulaire de la fente synaptique et la protéine forme quatre hélices M1 à M4 au travers de la membrane post-synaptique (Fig. 2).

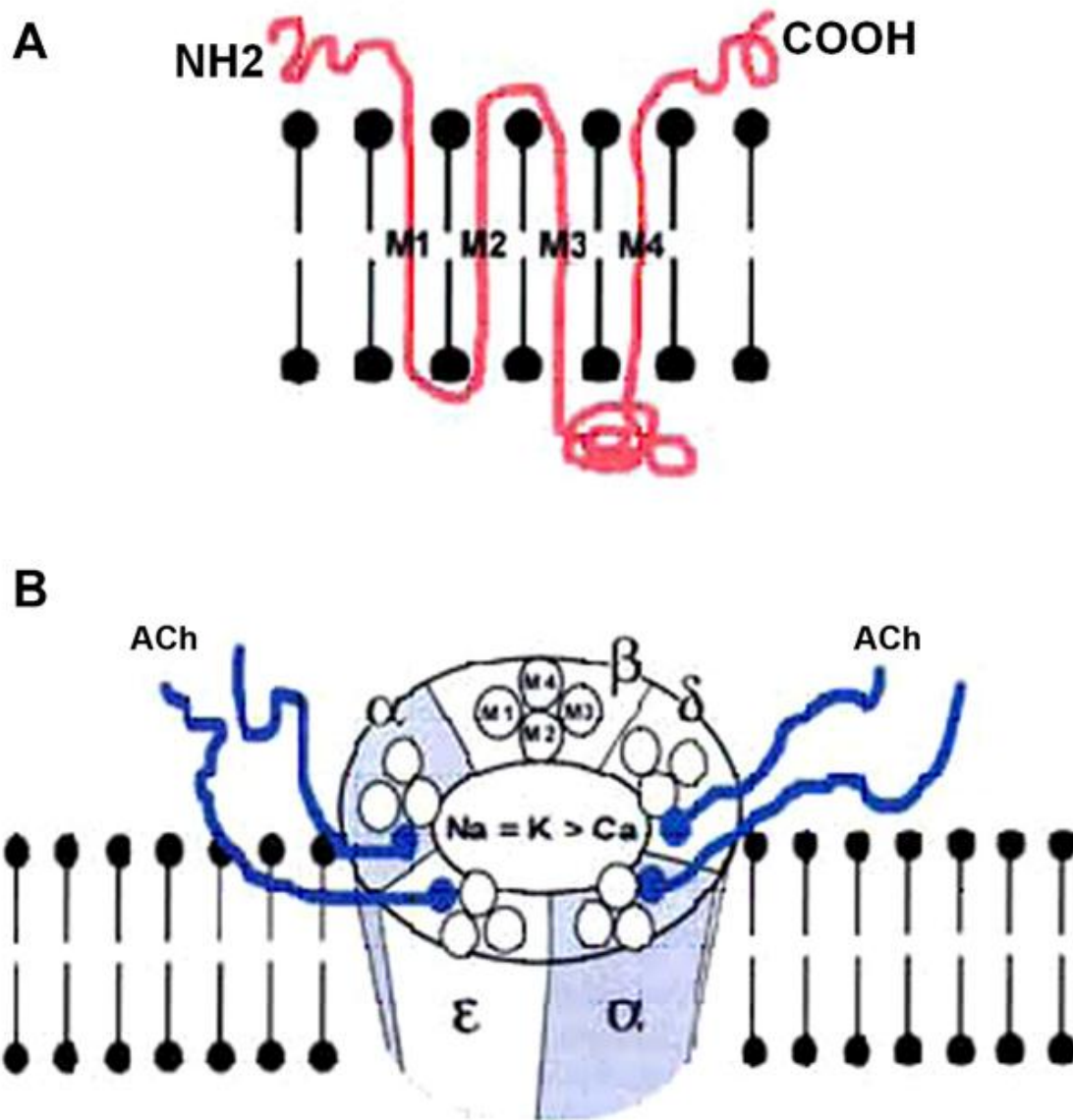


Figure 2 : Structure des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.

A. Sous-unité α (NH₂ : extrémité N-terminale ; COOH : extrémité C-terminale).

B. Complexe pentamérique : Chaque sous-unité comprend quatre domaines hélicoïdaux M₁ à M₄. Les domaines M₂ forment la paroi du canal ionique. Les molécules d'acétylcholine se fixent aux extrémités N-terminales des unités α - δ et α - ϵ .

Le canal ionique ouvert est également perméable au sodium (Na) et au potassium (K), mais peu au calcium (Ca).

Le récepteur nicotinique est un canal cationique dont l'ouverture provoque un courant entrant rapide. La liaison de l'acétylcholine à la sous-unité α provoque l'ouverture du canal. Les sous-unités ϵ ou γ ont pour fonction la stabilité du stade fermé du récepteur.

La demi-vie des récepteurs adultes est de quatre à six jours ; elle dépend du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) et d'un facteur neurotrophique. En cas de dénervation, on assiste à une réduction des amas de récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine postsynaptiques normaux, avec apparition de récepteurs de type fœtal ($2\alpha, \beta, \delta, \gamma$) à demi-vie courte et de sensibilité plus grande aux agonistes.

Des mutations génétiques peuvent affecter les sous-unités ϵ et β , prolongeant l'ouverture du canal ; celles affectant la sous-unité α augmentent l'affinité du récepteur nicotinique à l'acétylcholine pour les agonistes. La quinidine, stabilisant l'ouverture du canal ionique, est efficace sur ces syndromes myasthéniques congénitaux à canaux lents.

b) Récepteurs pré-synaptiques :

Les récepteurs pré-synaptiques de la terminaison axonale sont moins bien connus. Ce sont aussi des récepteurs-canaux nicotiniques, à l'origine d'un rétrocontrôle positif de la libération de l'acétylcholine. L'acétylcholine est libérée en permanence, même en l'absence de stimulation, entraînant une faible dépolarisation sans contraction musculaire (potentiel miniature postsynaptique, ou MEPP : miniature end plate potential).

La fixation de l'acétylcholine sur ces récepteurs entraîne l'ouverture de canaux ioniques et la mobilisation des vésicules d'acétylcholine. Les protéines de la membrane

des vésicules jouent un rôle important dans la libération de l'acétylcholine et l'activation des récepteurs présynaptiques¹⁵:

- Protéine G : rôle dans l'ancrage des vésicules sur la terminaison nerveuse, choix du site de libération de l'acétylcholine et recrutement de nouvelles vésicules lors de stimulations répétitives ;
- Synaptobrévine : arrimage des vésicules sur les sites de libération ;
- Synaptophysine et synaptotagmine : régulation de la libération du contenu des vésicules et ouverture de pores de la terminaison nerveuse ;
- Synapsine I : arrimage des vésicules de réserve (actives en cas de stimulation prolongée).

D'autres substances comme l'adénosine et le peptide CGRP interviennent dans la régulation de la libération de l'acétylcholine en stimulant la pompe Na^+/K^+ .

Le rôle des récepteurs pré-jonctionnels à l'acétylcholine est mal élucidé. Ils sont impliqués dans le phénomène de « fading » et sont activés uniquement par les stimulations à haute fréquence (1—50 Hz). Ils sont aussi activés par certains curares non dépolarisants, comme le rocuronium.

II. Physiologie de la jonction neuromusculaire :

1. Potentiel d'action et contraction musculaire :

La conduction du potentiel d'action du nerf moteur se fait de manière saltatoire d'un nœud de Ranvier à l'autre. Lorsque le potentiel d'action atteint la terminaison nerveuse, au niveau de la membrane pré-synaptique, les canaux calciques voltage-dépendants sont activés, l'entrée de Ca^{2+} entraîne la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique.

L'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane postsynaptique va générer le potentiel d'action musculaire.

2. Synthèse et stockage de l'acétylcholine :

L'acétylcholine est synthétisée dans le cytoplasme de la terminaison nerveuse à partir de l'acétyl coenzyme A et de la Libération de la choline, par une réaction catalysée par la choline acétyltransférase.

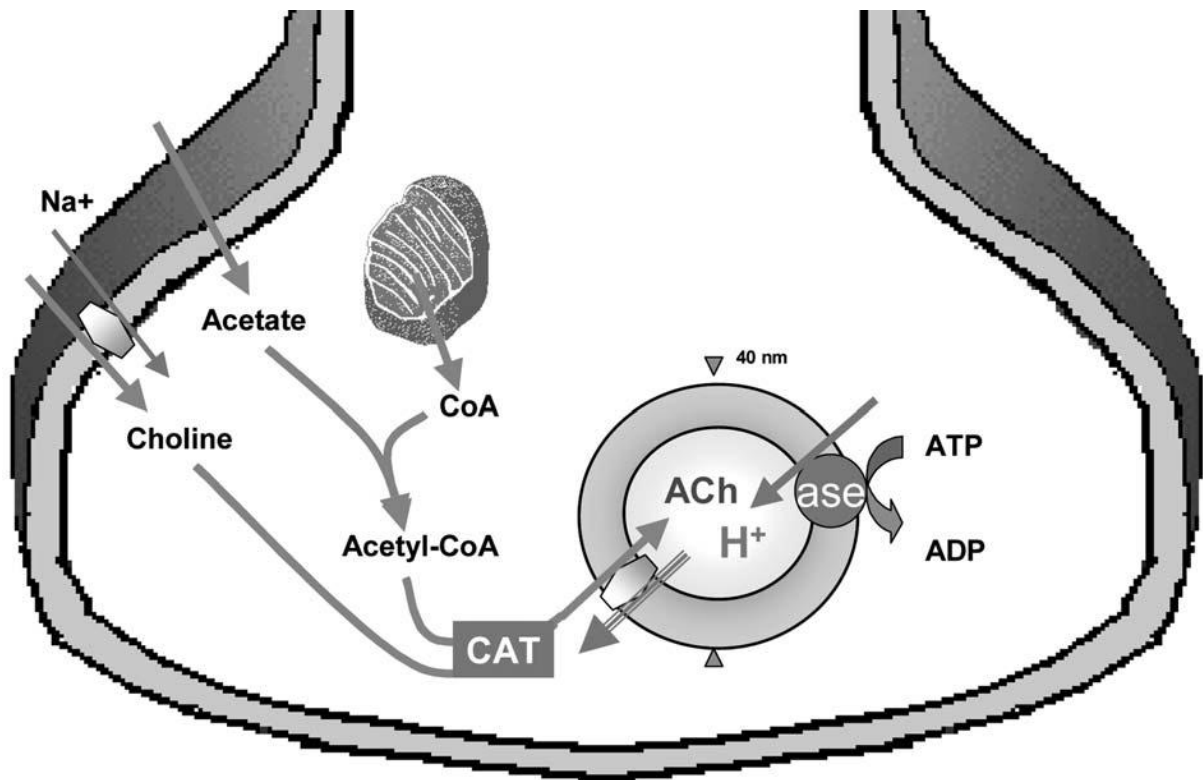


Figure 3 : Synthèse et stockage vésiculaire de l'acétylcholine (ACh) dans l'extrémité pré-synaptique de l'axone d'un motoneurone.

Une seule vésicule est représentée. CoA, coenzyme A; CAT, choline acétyl transférase; ase, proton-ATPase (pompe à protons).¹⁶

L'acétylcholine est stockée dans des vésicules pré-synaptiques avec de l'adénosine triphosphate (ATP), des ions H^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} et des protéoglycanes.

L'acétylcholine est concentrée dans les vésicules par un mécanisme utilisant l'ATPase. Un grand nombre de vésicules ne sont mobilisées qu'en cas de stimulation nerveuse à haute fréquence (tétanos ou effort). Pour chaque vésicule mobilisable, on dénombre 100 à 200 vésicules de réserve, retenues par la synapsine I (Fig. 3 et 4)¹⁷.

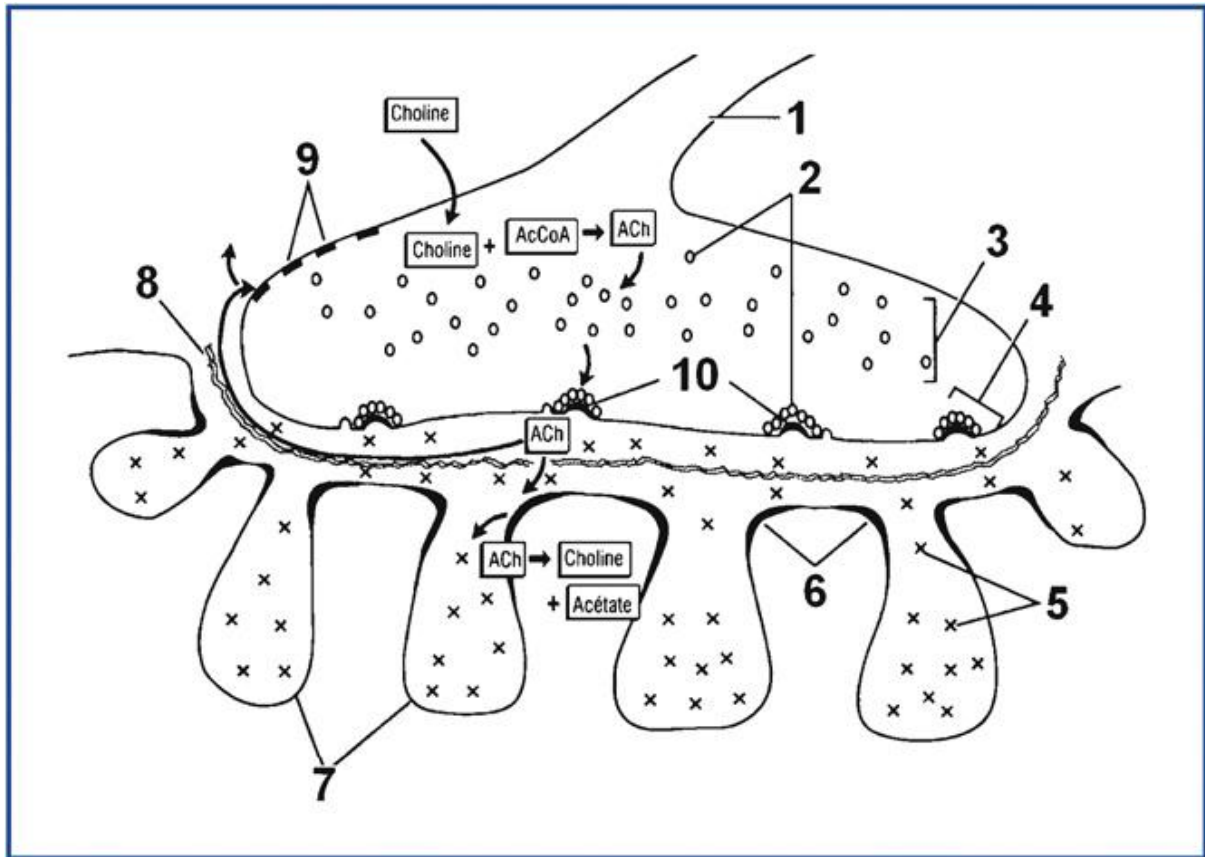


Figure 4 : Synthèse et stockage de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire :

1 : terminaison nerveuse ; 2 : vésicules d'acétylcholine ; 3 : vésicules en réserve ; 4 : vésicules libérables immédiatement ; 5 : acétylcholinestérases ; 6 : récepteurs postsynaptiques ; 7 : replis ; 8 : membrane basale ; 9 : récepteurs présynaptiques ; 10 : zones actives ; Ach : acétylcholine ; AcCoA : acétyl coenzyme A.

3. Au niveau de la terminaison axonale : libération d'acétylcholine

La dépolarisation de la membrane de la terminaison axonale par l'influx nerveux induit l'ouverture de canaux calciques voltages-dépendants. L'afflux de calcium à l'intérieur de la terminaison axonale entraîne une libération du médiateur dans l'espace synaptique.

La libération du contenu d'une vésicule pré-synaptique (un quantum) provoque un potentiel miniature postsynaptique de 0,5 à 1 mV. Un influx nerveux provoque la libération de 20 à 200 quanta. L'amplitude du potentiel postsynaptique ainsi généré, somme des potentiels miniatures postsynaptiques, est de 15 à 20 mV¹⁸.

La genèse d'un potentiel miniature de plaque est dépendante de la bonne organisation de la membrane post synaptique, comportant notamment l'organisation des RACH en clusters.

L'agrégation des RACH en clusters pour former un bouton synaptique est conditionnée par plusieurs protéines dont les mutations sont associées à des SMC. Musk, une protéine kinase spécifique du muscle, est fondamentale dans la bonne organisation post-synaptique de la membrane par son rôle central dans la voie agrine-lrp4-musk-rapsyne¹⁹. Musk peut être activée soit "de l'intérieur" par dok-7, une protéine cytosolique, soit "de l'extérieur" par lrp4. La fixation de lrp4 sur musk est favorisée par l'agrine et permet en retour la phosphorylation de dok7²⁰. Dok-7 intervient donc à la fois comme ligand et comme substrat de musk²¹. L'agrine est une protéine libérée par le neurone moteur et sous-tend donc un contrôle neuronal de la différenciation post synaptique.

L'activation de Musk entraîne :

1. l'organisation en clusters des RACH via l'activation de la rapsyne ;
2. l'expression des protéines spécifiques post-synaptiques ;

3. la génération de signaux rétrogrades régulant la différenciation pré-synaptique.

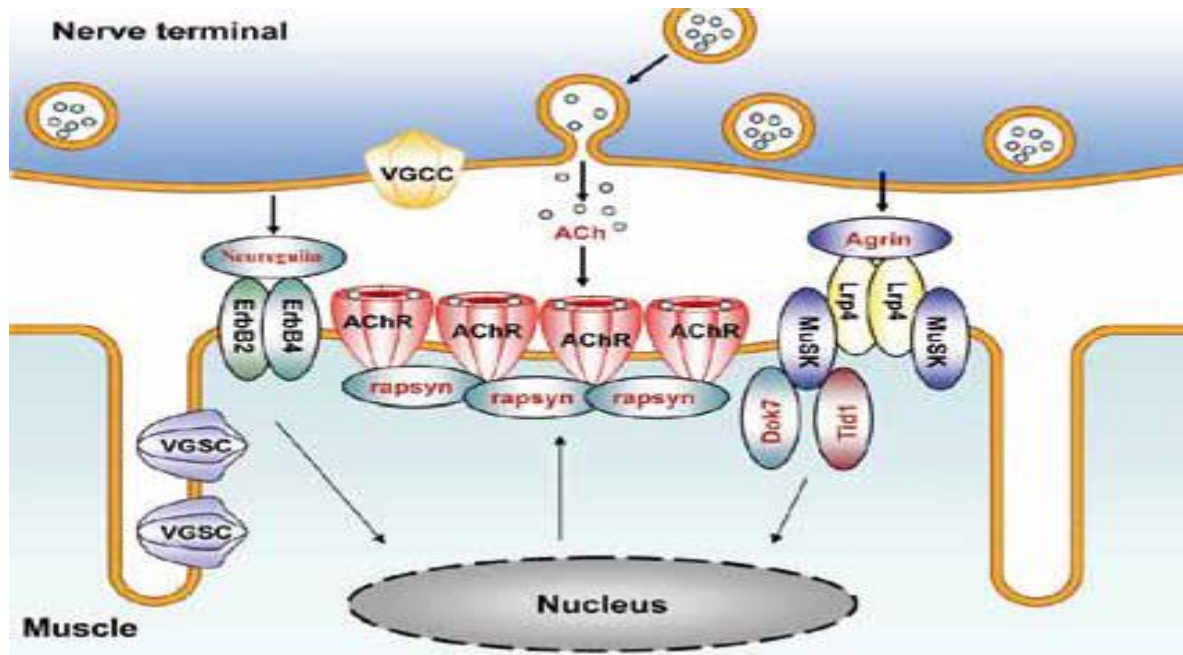


Figure 5: Organisation de la jonction neuromusculaire. D'après Gomez et al, *Autoimmunity* 2010.

Lors d'une stimulation nerveuse à fréquence rapide (tétanos), l'acétylcholine active les récepteurs nicotiniques « pré-synaptiques », facilitant l'influx de calcium dans l'axoplasme ; le calcium provoque la fusion des vésicules avec des récepteurs des zones actives, entraînant l'exocytose et la libération d'acétylcholine. La migration des vésicules sur les zones actives nécessite l'activation de glycoprotéines de la surface des vésicules, la synaptophysine et la synaptotagmine. Le calcium est également responsable de la mobilisation des vésicules de réserve en causant leur séparation de la synapsine I ²².

La synaptotagmine, qui intervient dans l'exocytose des vésicules présynaptiques, pourrait être la cible d'anticorps présents dans le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.

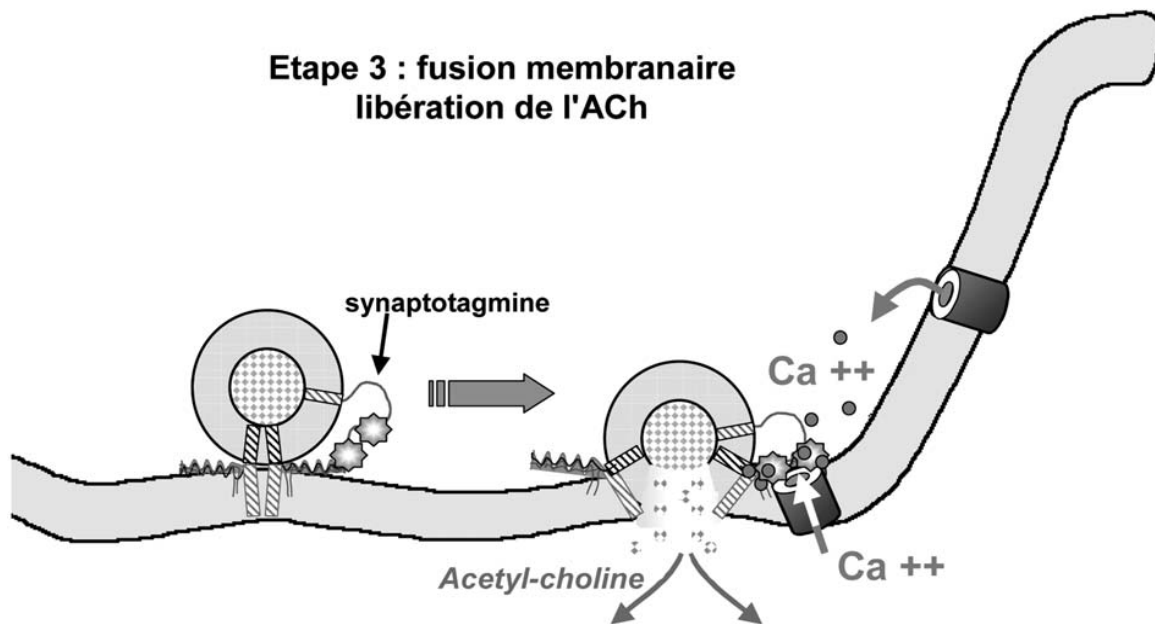


Figure 6 : Étape terminale de l'exocytose : fusion des membranes vésiculaire et membranaire, et libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique

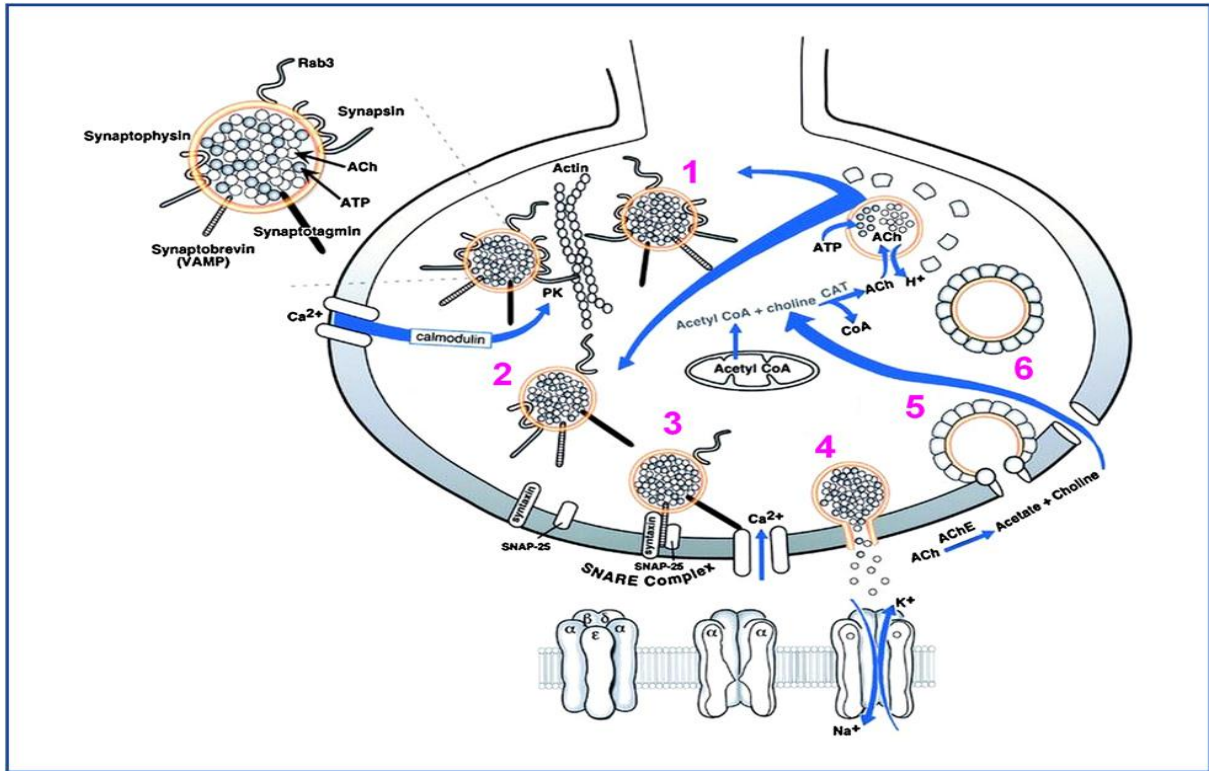


Figure 7 : Rôle des protéines membranaires dans la mobilisation des réserves et la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique (d'après Naguib et al.): ²³

1 : stockage ; 2 : mobilisation ; 3 : arrimage des vésicules au site de fusion ; 4 : fusion ; 5 : endocytose (vésicules recouvertes de clathrine) ; 6 : recyclage.

L'ion magnésium a un rôle inhibiteur sur la transmission neuromusculaire par un blocage des canaux calciques présynaptiques et une diminution de la sensibilité à l'acétylcholine des récepteurs musculaires.

4. Dans l'espace synaptique :

L'acétylcholine diffuse et se lie aux récepteurs postsynaptiques. Au repos, le récepteur nicotinique laisse passer les ions potassium mais pas les ions sodium. Cette différence de perméabilité est responsable du potentiel de repos postsynaptique de -90 mV. L'activation du récepteur ouvre le canal ionique et les mouvements du sodium et

du potassium s'effectuent librement : le potentiel de membrane local chute, par entrée massive de sodium. La dépolarisation dépend du nombre de récepteurs activés simultanément et du potentiel de repos. Selon l'équation de Nernst, le potentiel de repos dépend du rapport des concentrations intra et extracellulaires de potassium (K_i/K_e). Celui-ci n'est perturbé que dans les grandes déplétions potassiques acquises ou congénitales (paralysie périodique familiale, alcalose métabolique sévère. . .) ²⁴.

5. Du côté de la fibre musculaire : potentiel d'action

L'afflux d'ions sodium dans la fibre musculaire au niveau de la zone de jonction (plaque motrice) produit une dépolarisation locale, appelée potentiel de plaque motrice. Lorsque ce potentiel atteint une valeur seuil, il induit l'ouverture de canaux sodium voltage-dépendants, générant ainsi un potentiel d'action musculaire qui se propage le long du sarcolemme et ouvre les canaux calciques voltage-dépendants.

Le couplage de cette action avec la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique (récepteurs canaux à la ryanodine) déclenche les phénomènes chimiques et mécaniques de la contraction de la fibre musculaire. L'entrée lente et tardive de potassium restaure le potentiel de membrane et met fin à la contraction.

6. Fin de l'action de l'acétylcholine :

L'acétylcholinestérase, présente dans l'espace synaptique, hydrolyse l'acétylcholine et neutralise son action en moins de 5 ms. La membrane redevient sélective aux différents éléments, la pompe à sodium—potassium entre en jeu pour rétablir ainsi l'équilibre antérieur. La fibre musculaire, après avoir retrouvé la différence de potentiel qui la caractérise au repos, est alors susceptible de répondre à une nouvelle émission de transmetteur.

7. Rôle de l'acétylcholinestérase :

L'acétylcholine a une demi-vie très courte dans la fente synaptique, de 1 à 2 ms. Cela est dû à l'action de l'acétylcholinestérase, dont la concentration est très élevée et dont la répartition est superposable à celle des récepteurs nicotiniques postsynaptiques.

Le déficit congénital en acétylcholinestérase a pour conséquence un syndrome myasthénique.

8. Couplage excitation—contraction :

Le couplage excitation—contraction est acétylcholine-dépendant. La dépolarisation du sarcolemme déclenche la libération du calcium du réticulum sarcoplasmique dans le sarcoplasme. Ce couplage fait intervenir diverses protéines : calséquestrine, canaux calciques, ryanodines, récepteur à la dihydropyridine. La libération de calcium s'effectue par deux types de canaux :

- le récepteur à la dihydropyridine, localisé au niveau de la membrane du tubule T, est un canal calcium voltage-dépendant ;
- le récepteur à la ryanodine, localisé au niveau de la membrane du réticulum sarcoplasmique, est un canal activé par les médiateurs.

Les canaux de libération d'ions calcium non associés avec les canaux voltage-dépendants sont ouverts par l'influx du calcium dans le cytosol. Leur ouverture est stimulée pour une faible concentration d'ions calcium intracytosolique (moins de 0,1 mM), elle est inhibée pour des concentrations plus élevées (0,5 mM)²⁵.

Après le passage du potentiel d'action, les canaux voltage-dépendants se referment et le calcium est recyclé et rejoint le réticulum sarcoplasmique par l'intermédiaire des pompes calcium—ATPases localisées au niveau de la membrane du réticulum sarcoplasmique.

Physiopathologie des SMC :

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont caractérisés par un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire (JNM), non lié à des auto-anticorps comme on l'observe dans la myasthénie auto-immune, mais secondaire à un gain ou une perte de fonction d'une protéine de la machinerie jonctionnelle.

Ils forment une entité nosologique hétérogène en pleine expansion et, à ce jour, plus de 30 gènes ont été identifiés et codent pour des protéines impliquées dans la synthèse (ChAT), la dégradation (COLQ) et le récepteur de l'acétylcholine, ainsi que pour d'autres protéines post-synaptiques, parmi lesquelles la rapsyne, Dok7 et Musk.

Pour comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les SMC, il est essentiel de reconnaître les aspects clés de la structure et de la fonction de la jonction neuromusculaire. La JNM a trois composantes de base: la pré-synaptique, terminaison nerveuse, où il y a le processus de biosynthèse, de stockage et de libération de l'acétylcholine, neurotransmetteur principal impliqué dans le processus de contraction musculaire primaire; la synaptique : fente synaptique, où l'acétylcholine est libérée par la terminaison nerveuse et où il y a un complexe réseau de protéines locales responsables du maintien de la structure de la jonction neuromusculaire; et la postsynaptique où il y a des récepteurs de l'acétylcholine responsable de la déflagration potentielle de l'action, potentiel de la plaque terminale, et l'enzyme acétylcholinestérase, impliqué dans la dégradation de l'acétylcholine et la restauration subséquente du potentiel de repos du potentiel post-synaptique de la membrane²⁶. Les mutations dans les gènes codant pour des protéines liées à l'une de ces trois composantes de la jonction neuromusculaire pourraient donner lieu à différents phénotypes de SMC.

La classification actuelle des SMC est physiopathologique, fondée sur l'identification précise de l'anomalie de la transmission neuromusculaire. Le fonctionnement normal de celle-ci comporte plusieurs phases successives (Magleby, 1994) :

- la dépolarisation de la terminaison nerveuse induit l'ouverture de canaux calciques situés dans la membrane pré-synaptique ;
- l'élévation de la concentration de calcium provoque l'exocytose de 50 à 100 vésicules d'acétylcholine (ACh) ;
- l'ACh se fixe sur les 2 sous-unités α du RACH, situé sur les sommets des replis de la membrane postsynaptique ;
- le neurotransmetteur induit l'ouverture d'un pore formé par les différentes sous-unités du RACH (α , β , δ , ϵ) qui laisse passer un flux sodique à l'origine du potentiel de plaque qui générera secondairement un potentiel d'action diffusant le long de la membrane musculaire ;
- l'ACh sera ensuite dégradée par l'AChE située dans la membrane basale ;
- la choline est recyclée en ACh au niveau de la terminaison nerveuse sous l'action de la ChAT.

L'agrégation du RACH est assurée par une autre molécule située dans la membrane post synaptique, la rapsyne.

Le siège du dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire propre au SMC est soit pré-synaptique (le plus souvent lié à une anomalie de la ChAT) soit synaptique, correspondant à une anomalie de la queue collagénique de l'AChE, soit postsynaptique, secondaire à une anomalie du RACH, de la rapsyne ou du canal sodium SCN₄A. Dans l'expérience d'A. Engel, les SMC postsynaptiques sont 3 fois plus

fréquents que le déficit en AChE et 10 fois plus fréquents que les SMC pré-synaptiques (Engel et al., 2003)²⁷.

Les SMC sont classés en fonction de la localisation de l'élément perturbé au niveau de la jonction neuromusculaire.

On distingue ainsi

- Les SMC pré-synaptiques (en amont de la synapse, à l'extrémité du nerf),
- Les SMC synaptiques (au niveau de la fente synaptique, dans l'espace entre le nerf et le muscle),
- Les SMC post-synaptiques (en aval de la synapse, au niveau de la membrane musculaire).

D'autres SMC liés à des gènes codant des protéines participent à l'ajout de sucre sur certaines protéines de la jonction neuromusculaire (glycosylation).

De nouveaux gènes restent encore à découvrir puisque 40 à 50% des personnes atteintes de SMC n'ont aucune anomalie dans les gènes connus dans les SMC.

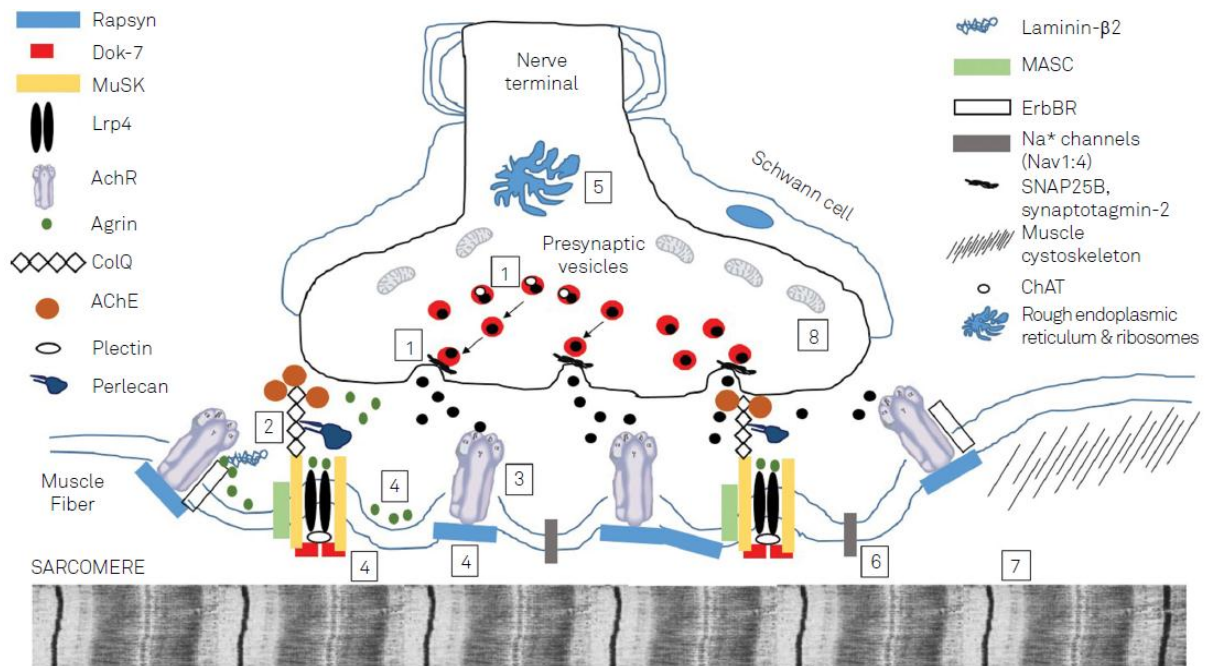


Figure 8 : Représentation des principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans différentes formes de SMC:

(1) défauts de biosynthèse de l'acétylcholine, de transport et de fusion vésiculaires; (2) déficit en acétylcholinestérase; (3) défauts du récepteur de l'acétylcholine; (4) carence en agrine; (5) troubles congénitaux de la glycosylation; (6) canalopathies; (7) myopathies congénitales avec défauts de transmission neuromusculaire secondaire; (8) dysfonctionnement mitochondrial.

Légendes: ChAT: choline acétyltransférase; ErbBR: récepteur du facteur de croissance épidermique; MASC: composante de spécificité associée au muscle; AChE: acétylcholinestérase; Lrp4: la protéine 4 associée aux récepteurs de lipoprotéines de basse densité; ColQ: sous-unité de la queue de type collagène ou collagène associé à l'acétylcholinestérase; MuSK: récepteur de la tyrosine kinase spécifique du muscle; Dok-7: en aval de la tyrosine kinase 7.

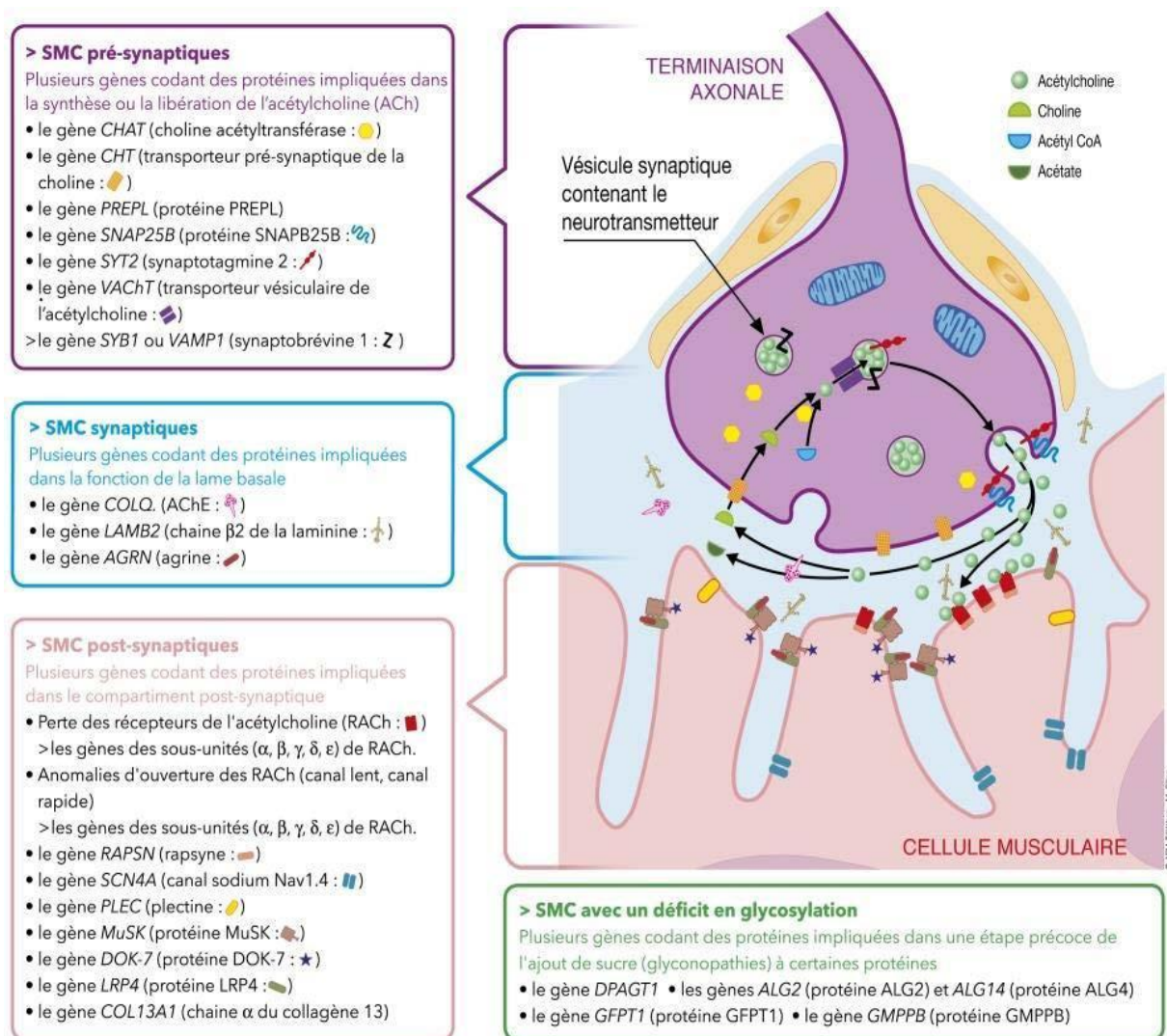


Figure 9 : Les SMC sont classés en fonction de la localisation de l'élément perturbé au niveau de la jonction neuromusculaire.

I. SMC pré-synaptiques :

Impliquées dans moins de 10 % des SMC, les altérations pré-synaptiques sont de transmission autosomique récessive et comprennent les mutations du gène *CHAT*²⁸ et des phénotypes très rares (moins de 5 cas index) pour lesquels aucune mutation n'a encore pu être déterminée, tel que le SMC Lambert-Eaton-like²⁹.

1. Le gène ChAT :

les mutations de ce gène engendrent un défaut de resynthèse de l'ACh ou de son empaquetage dans les vésicules synaptiques (Mora et al., 1987). Ohno et al. ont décrit des mutations dans le gène CHAT situé en 10q11.2 (Ohno et al., 2001b). La ChAT est une protéine pré-synaptique localisée à la terminaison nerveuse qui catalyse la production d'ACh à partir d'acétate et de choline. Dix mutations ont été rapportées, pour la plupart de type « faux sens » (Engel et al., 2003 ; Schmidt et al., 2003). Elles entraînent une réduction des capacités catalytiques de l'enzyme, allant pour l'une d'entre elles jusqu'à une absence complète d'activité³⁰.

2. Le gène SLC5A7 :

Ce gène code un transporteur pré-synaptique de la choline (CHT) qui permet de réabsorber la choline présente dans l'espace synaptique jusqu'au compartiment pré-synaptique afin qu'elle soit réutilisée dans la synthèse de l'acétylcholine³¹.

3. Le gène SLC18A3 :

Il code le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (VACHT) qui permet de remplir les vésicules en acétylcholine avant leur ouverture dans la fente synaptique³².

4. Le gène SYB1 (ou VAMP1) :

La synaptobrevine 1, une protéine présente dans la membrane des vésicules d'acétylcholine et qui participe à la fusion de ces vésicules avec la membrane pré-synaptique, ce qui permet de libérer l'acétylcholine dans la fente synaptique³³.

SMC pré-synaptiques		
Gène	Protéine	Fonction
<i>ChAT</i>	Choline acétyltransférase	Synthèse de l'acétylcholine
<i>SLC5A7</i>	Transporteur pré-synaptique de la choline	Synthèse de l'acétylcholine
<i>PREPL</i>	Prolyl endopeptidase-like	Libération de l'acétylcholine
<i>SNAP25B</i>	SNAP25B	Libération de l'acétylcholine
<i>SYT2</i>	Synaptotagmine 2	Libération de l'acétylcholine
<i>SLC18A3</i>	Transporteur vésiculaire de l'acétylcholine	Libération de l'acétylcholine
<i>SYB1</i> (ou <i>VAMP1</i>)	Synaptobrevine 1	Libération de l'acétylcholine

Tableau 2 :³⁴ *SMC pré-synaptiques*

II. SMC de la fente synaptique :

Impliquées dans environ 15 % des SMC et de transmission exclusivement autosomique récessive³⁵, les altérations du fonctionnement de la fente synaptique sont à ce jour en grande partie liées aux mutations de la queue collagénique de l'acétylcholine estérase (COLQ) responsables d'un déficit d'acétylcholine estérase grevé d'un pronostic sévère³⁶.

➤ Déficit en AChE :

Lié à des mutations du gène COLQ codant pour la queue collagénique de l'AChE. À la synapse neuromusculaire, l'AChE est majoritairement sous une forme

hétéromérique asymétrique composée de 1 à 3 homotétramères comportant chacun 4 sous-unités catalytiques globulaires, réunies par une queue collagénique (ColQ), elle-même de structure trimérique. La forme dominante de l'enzyme est formée de 12 sous-unités catalytiques. La queue collagénique a pour fonction de concentrer et d'ancrer l'enzyme à la membrane basale synaptique. Selon leur localisation, les mutations du gène COLQ ont des conséquences différentes :

- celles situées au niveau du domaine N terminal, riche en proline et impliquée dans l'attachement des sous unités catalytiques (région PRAD) empêchent l'accrochage de celles-ci sur ColQ ;
- les mutations localisées à l'extrémité C terminale de ColQ perturbent l'ancrage de l'enzyme à la membrane basale synaptique, ou la trimérisation ;
- les mutations du domaine collagénique situé entre les 2 extrémités N et C terminales empêchent la trimérisation de ColQ qui ne comprend plus qu'un brin raccourci auquel est fixé un seul tétramère de sous-unités catalytiques³⁷.

SMC synaptiques		
Gène	Protéine	Fonction
<i>COLQ</i>	Collagène Q	Ancrage de l'acétylcholinestérase à la lame basale synaptique
<i>LAMB2</i>	Chaîne β_2 de la lamine	Composant essentiel de la lame basale synaptique
<i>AGRN</i>	Agrine	Composant essentiel de la lame basale synaptique. Formation et maintien de la jonction neuromusculaire.

Tableau 3 :³⁸ *SMC synaptiques*

III. SMC post-synaptiques :

1. Mutations des sous-unités du RACH:

On distingue les mutations aboutissant à une altération qualitative des RACH (20 % des SMC, canal lent ou rapide)³⁹ et quantitative des RACH (40 % des SMC, déficit en RACH)⁴⁰.

a) Canal lent :

Le terme de canal lent fait référence à l'ouverture prolongée du RACH lié soit à la fermeture retardée soit à l'ouverture trop facile des RACH, responsable d'un courant synaptique (afflux de cations) lent à décroître.

En découlent deux conséquences :

- la présence d'un PGAM répété pour une stimulation unique (le courant synaptique est plus long que la période réfractaire de la fibre musculaire) ;
- et la dégénérescence musculaire sous synaptique liée à la toxicité de l'influx excessif de calcium intracellulaire et entraînant une diminution du nombre de RACH, ce qui compromet le fonctionnement de la jonction neuromusculaire^{41,42}.

Comme la présence d'un PGAM dédoublé, l'absence de réponse aux anticholinestérasiques peut en imposer pour une mutation COLQ. C'est le seul SMC de transmission autosomique dominante.

b) Canal rapide :

Le mécanisme physiopathologique est inverse : il s'agit de l'ouverture anormalement brève des RACH en réponse à la fixation d'acétylcholine résultant, soit d'une faible probabilité d'ouverture, soit d'une fermeture trop précoce du récepteur. La transmission des mutations est récessive, mais un effet "dominant négatif" a été décrit (l'allèle accompagnant l'allèle muté étant nul, c'est l'allèle muté qui s'exprime)^{43,44}.

c) Déficit en RACH :

Il s'agit de la cause la plus fréquente des SMC. Transmises selon le mode autosomique récessif, les mutations CHRNE affectent la sous-unité ϵ des RACH.

2. Mutations du gène DOK7 :

Les mutations du gène DOK7 sont transmises sur le mode autosomique récessif. La jonction neuromusculaire est une zone importante pour le déclenchement de la contraction musculaire. Sa formation nécessite l'interaction de l'agrine avec la protéine LRP4 pour activer le récepteur MuSK. Une fois activé, MuSK interagit à l'intérieur de la cellule avec la protéine DOK-7, qui, elle, active des molécules importantes pour la formation de la jonction neuromusculaire. Ce complexe dans lequel toutes ces protéines sont impliquées joue un rôle crucial : des anomalies dans un gène codant l'une ou l'autre de ces protéines sont à l'origine de SMC post-synaptiques.

3. Mutations du gène de la rapsyne (RAPSN) :

La transmission est autosomique récessive. La rapsyne est une protéine post synaptique de 43 kDa qui concentre le RACH à la jonction neuromusculaire et permet son ancrage au cytosquelette par l'intermédiaire du bêta-dystroglycane et de la protéine S-NRAP (synaptic nebulin-related protein). Les mutations du gène, situé en 11p11., concernent un domaine permettant l'auto-association de la rapsyne, étape essentielle pour l'amarrage du RACH au cytosquelette. Ces mutations sont responsables d'une diminution quantitative de la rapsyne et d'une réduction secondaire du RACH à la jonction neuromusculaire. La diminution de l'expression de la rapsyne n'est pas spécifique, puisqu'elle est également observée dans des déficits primaires en RACH.

4. D'autres mutations :

- **Gène de la protéine Musk (MUSK)**
- **Gène de l'agrine (AGRN) :** Récemment décrite et peu fréquente
- **SMC dus à un dysfonctionnement du complexe Agrine / LRP4 / MuSK / Dok-7 / Rapsyne :** Cet ensemble de SMC constitue un chapitre majeur. 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. Présent très précocement dans le muscle dès les premières semaines de vie foetale, 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 β -dystroglycane) et la promotion de la transcription synaptique, en particulier des sous unités du RACH (Figure 10)^{45,46}.

SMC post-synaptiques		
Gène	Protéine	Fonction
<i>CHRNA</i> , <i>CHRNA</i> , <i>CHRND</i> , <i>CHRNE</i> , <i>CHRNA</i>	Récepteur de l'acétylcholine (5 sous-unités)	Canal ionique à la membrane de la fibre musculaire qui joue un rôle primordial dans la transmission neuromusculaire
<i>RAPSN</i>	Rapsyne	Regroupement des récepteurs de l'acétylcholine
<i>MuSK</i>	Récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle	Formation et maintien de la jonction neuromusculaire
<i>DOK-7</i>	DOK-7	
<i>LRP4</i>	LRP4	
<i>COL13A1</i>	Chaîne α du collagène 13	
<i>SCN4A</i>	Canaux sodium Nav1.4	Contraction de la fibre musculaire
<i>PLEC</i>	Plectine	Liaison des composants de la cellule à la membrane

Tableau 4 :⁴⁹ *SMC postsynaptiques*

IV. SMC avec déficit en glycosylation :

La glycosylation augmente la solubilité, le repliement, la stabilité, l'assemblage, et le transport intracellulaire de peptides. L'O-glycosylation se produit dans l'appareil de

Golgi, avec addition de résidus de sucre aux groupes hydroxyle de résidus sérine et thréonine; la N-glycosylation se produit dans le réticulum endoplasmique par des réactions séquentielles qui lient le groupe amino des résidus d'asparagine avec un noyau glycane composé de deux glucose, neuf mannose, et deux N-acétylglucosamine (GlcNAc)^{50,51}.

Les défauts portant sur les quatre enzymes qui catalysent la glycosylation ont été trouvées parmi les causes des SMC : GFPT₁ (glutamine fructose-6-phosphate transaminase)⁵², DPAGT₁ (dolichyl-phosphate [UDP-Nacétylglucosamine] N-acétylgluco saminephospho transférase)⁵³, ALG2 (alpha-1,3 mannosyltransférase), et ALG14 (sous-unité UDP-N acétylglucosaminyltransférase)⁵⁴.

Les Agrégats tubulaires du réticulum sarcoplasmique observés par la microscopie des fibres musculaires sont un indice phénotypique du diagnostic, mais ceux-ci ne sont pas présents chez tous les patients. Parce que les protéines glycosylées sont présentes à toutes les plaques terminales, la transmission neuromusculaire est compromise par la combinaison de défauts présynaptiques et postsynaptiques.

SMC avec un déficit en glycosylation		
Gène	Protéine	Fonction
<i>GFPT₁</i>	GFPT ₁	Etape précoce de l'ajout de sucre (glycosylation) de certaines protéines
<i>DPAGT₁</i>	DPAGT ₁	
<i>ALG2</i>	ALG2	
<i>ALG14</i>	ALG14	
<i>GMPPB</i>	GMPPB	

Tableau 5 : SMC avec un déficit en glycosylation

V. Autres SMC nouvellement découverts :

- **le gène MYO9A :** Ce gène code une myosine non-conventionnelle exprimée au niveau de la jonction musculaire mais dont la localisation exacte (membrane présynaptique ou membrane post-synaptique de la jonction neuromusculaire) reste encore à déterminer.

Autres SMC		
Gène	Protéine	Fonction
<i>BIN1</i> , <i>DNM2</i> , <i>MTM1</i>	Amphiphysine, dynamine2, myotubularine...	SMC associé à des myopathies congénitales
<i>SLC25A1</i>	SLC25A1	Transporteur de métabolites à travers la membrane de la mitochondrie
<i>MYO9</i>	Myosine non conventionnelle	

Tableau 6 :⁵⁵ autres SMC

*PATIENT
ET
METHODES*

Patient et méthodes :

Cas clinique :

I. Identité :

- Nous rapportons le cas d'un patient de sexe masculin né le 01/01/2001, originaire d'El-Jadida et habitant la région de Temara.
- Scolarisé en 3ème année de collège.
- Suivi en service d'endocrinologie et de neurologie pédiatrique depuis l'âge de 3 ans pour un retard staturopondéral sévère et une faiblesse musculaire.

II. Antécédents du patient :

1. Familiaux :

- Parents consanguins de premier degré
- Mère âgée de 38 ans G5P3 (2 fausse couche) suivie pour HTA depuis 12 ans sous antihypertenseurs
- Père âgé de 50 ans, tabagique chronique sans autre pathologie connue
- Sœur de développement psychomoteur et staturopondéral strictement normal
- Frère cadet suivi en neurologie pédiatrique pour IMC sur atrophie cérébrale d'étiologie non étiquetée
- 2 Cousins d'oncles paternels différents atteints d'IMC sur atrophie cérébrale. L'un d'eux décédé à l'âge de 28 ans.

2. Personnels :

- 1^{er} d'une fratrie de 3
- Issu d'une grossesse bien suivie
- Menace d'accouchement prématuré traitée par cerclage du col utérin
- Grossesse menée à terme accouchement normal par VB
- RCIU avec PN= 1750g
- Hypotonie néonatale avec asthénie aux tétées
- Dysmorphie faciale (visage triangulaire, oreilles bas implantés)



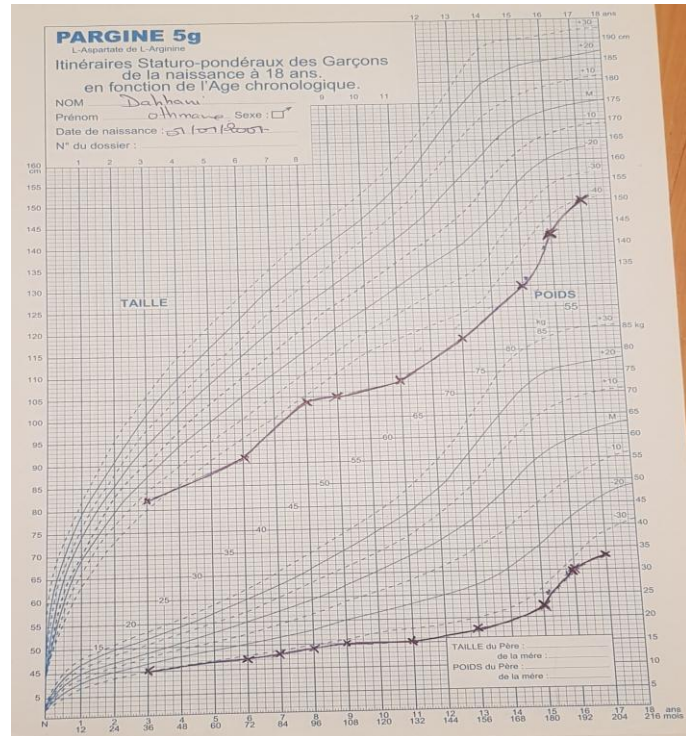
Photo de l'enfant à l'âge d'1 an



photo de l'enfant à l'âge de 3 ans

- Retard des acquisitions psychomotrices (marche à 2 ans) avec notion de fatigabilité musculaire constaté depuis la période infantile.
- Retard staturopondéral plus de -3DS

Courbe de croissance du patient :

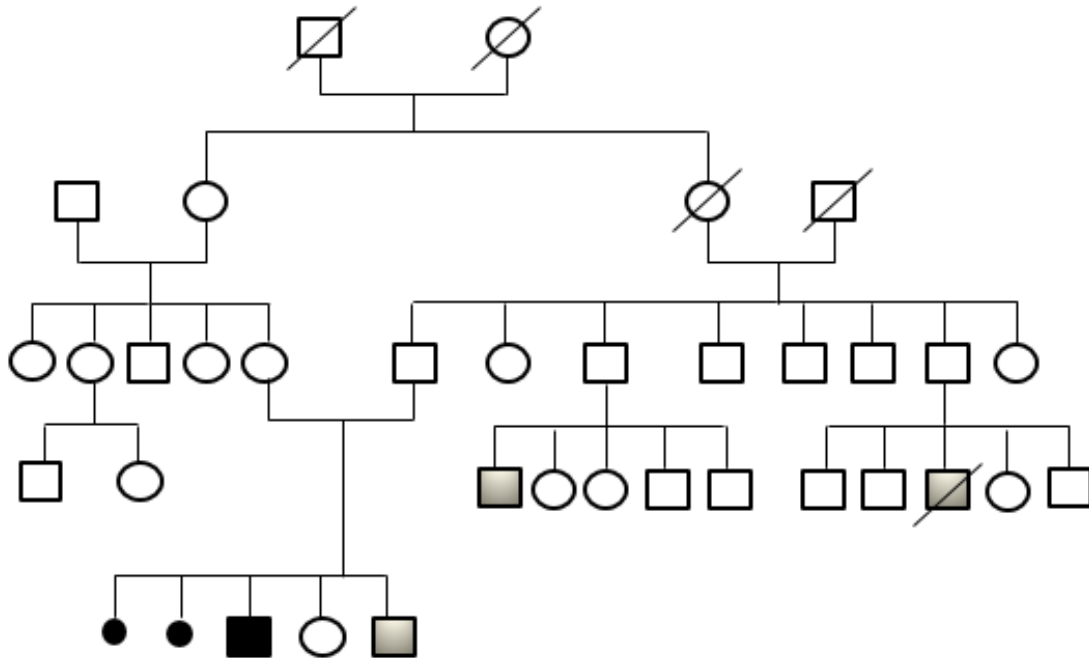


- Anémie traitée à plusieurs reprises depuis l'âge d'1 an
- Ectopie testiculaire opérée à l'âge de 8 ans
- Suivi en ophtalmologie depuis l'âge de 4 ans pour un ptosis apparu précocement dès les premiers mois.



Persistence du ptosis jusqu'à l'âge de 7 ans

3. Arbre généalogique du patient :



- : Fausse couche
- : Enfant atteint de myasthénie congénitale
- : Enfant atteint d'IMC sur atrophie cérébrale

III. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à la période néonatale par un retard staturopondéral sévère à -4DS avec notion de RCIU associé à une hypotonie néonatale et une fatigabilité aux tétées.

Le développement de l'enfant a été marqué par le retard des acquisitions psychomotrices et intellectuelles avec l'aggravation nette de son RSP. A l'âge d'un an un ptosis bilatéral s'est installé, s'aggravant en fin de journée, pris pour un ptosis chirurgical ce qui a motivé un suivi en ophtalmologie pendant plusieurs années sans amélioration.

Quant à la marche, acquise à l'âge de 3 ans, a été marquée par la fréquence des chutes surtout après l'effort et en fin de journée. Cette fatigabilité ne fut que s'aggraver au décours des années, devenant plus marquée et évoluant de façon fluctuante par poussée, s'associant plus tard de façon progressive à des troubles de déglutition qui s'accroissent la nuit et qui peuvent aller jusqu'à l'interruption du sommeil.

Devant ce tableau, plusieurs diagnostics ont été évoqués telle que, la myopathie congénitale vu l'hypotonie importante, le syndrome de Dubowitz tenant compte de l'association du retard de croissance au ptosis et à la cryptorchidie. De nombreuses explorations cliniques, biologiques, radiologiques et physiologiques ont été réalisées afin de pouvoir étiqueter l'étiologie de chacun de ses symptômes.

IV. Explorations réalisées :

1. Biologiques :

- Hémogramme normal
- Bilan hépatique, rénal, lipidique, de crase : normaux
- Fer sérique à 1,27 mg/l – ferritinémie à 39 ng/ml (N)
- Calcémie à 94 mg/l (N)

- Albuminémie à 39,11 g/l (N)
- Vitamine D à 14 ng/ml (N= 30-40)
- Bilan thyroïdien : T₄= 1,16 ng/dl (N)
TSH us= 1,25 µUI/ml (N)
- Bilan stéroïdien (16ans) : LH= 0,65mUI/ml
FSH= 2,89mUI/ml
TESTOSTERONE= 10,02ng/ml
- Caryotype : 46XY, absence d'anomalies chromosomiques sur toutes les mitoses observées dans la limite de la résolution du caryotype métaphasique.
- Somatomédine C (IGF1) Chimiluminescence CLIA Diasorin
IGF1= 117,2 ng/ml
16 ans : N= 102-520
- Anticorps Anti-RACH négatifs.

2. Radiologiques :

- TDM cérébrale normale
- Age osseux : pour un âge chronologique de 12 ans 7mois, l'âge osseux correspond à 13 ans selon la méthode de Sauvegrain et Nahum
- IRM hypothalamo-hypophysaire sans anomalie.
- Radiographie standard du rachis entier face et profil : hyperlordose lombaire avec scoliose lombaire à convexité mesurant 71°

3. Physiologiques :

- **Electromyogramme :** Bloc de la JNM postsynaptique compatible, vu la clinique, avec le diagnostic de myasthénie congénitale.

Hôpital des spécialités - Service de Neurophysiologie clinique

Date : 24/11/2016 11:49:49

Prénom et Nom : OTHMANE DEHANE

Date de Naissance : 01/01/2001

N° EMG : 1007-16

Origine de la demande : Ped

Médecin demandeur : Dr Ouadghiri

Résumé Clinique :

Ptosis bilatéral avec limitation du Dt ext gauche, diparésie faciale supérieure et fatigabilité à l'effort. Début congénital. Avec tableau myopathique initialement. RSP+++

Conclusion :

- Conduction nerveuse motrice et sensitive normale aux 4 membres
- Aspect normal des PGAM
- EMG à l'aiguille normal dans les muscles explorés
- Présence d'un bloc de la JNM significatif au niveau des couples Spinal/trapèze D et G et facial G.

C/C : Bloc de la JNM postsynaptique compatible, vu la clinique, avec le diagnostic de myasthénie congénitale.

EMG de l'enfant

Actuellement, le patient est suivi en parallèle au service de neurologie de l'hôpital des spécialités à Rabat après avoir découvert à l'issu d'un EMG, réalisé à l'âge de 16 ans, qu'il est atteint de syndrome myasthénique congénital.

Ainsi, le patient a été mis en premier lieu sous un anticholinestérasique (MESTINON), auquel une aggravation nette a été constatée avec une fatigabilité musculaire extrême aux simples activités de la vie quotidienne et une accentuation des signes oculo-bulbaires (ptosis, troubles de déglutition), obligeant le médecin traitant à l'arrêter immédiatement. Les anticholinestérasiques ont été remplacés par le Salbutamol sous lequel le patient a été mis depuis un mois. Le patient rapporte l'amélioration de son état et de son activité physique, la rareté des signes bulbaires nocturnes et la régression légère du ptosis.

Nous avons rencontré plusieurs difficultés durant la prise en charge de ce patient, vu le bas niveau socio-économique de sa famille ne leur permettant pas de nous aider à réaliser les explorations nécessaires au diagnostic étiologique, telles que la biopsie musculaire et les dosages d'anticorps sériques.

Dans le but de caractériser ce syndrome myasthénique congénital, et d'identifier son étiologie génétique afin de mieux comprendre sa physiopathologie et pouvoir préconiser le traitement convenable, et en collaboration avec Mme Asmaa TOUZANI spécialiste en génétique au niveau du service de pédiatrie à l'hôpital d'enfant de Rabat, nous avons contacté le Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique de l'Unité Fonctionnelle de Cardiogénétique et Myogénétique situé au sein du GROUPE HOSPITALIER PITIE-SALPETRIERE CHARLES FOIX à Paris.

Ce centre a accepté de nous faire l'étude génétique avec prise en charge totale des frais. De ce fait, le patient a été convoqué pour le prélèvement (sang sur 2 tubes EDTA), les résultats sont en cours d'interprétation.

DISCUSSION
ET
REVUE DE DE
LITTÉRATURE

Tableau clinique général des SMC :

Les différents SMC, quelle que soit leur physiopathologie, partagent une présentation clinique commune. Le début est en général très précoce, typiquement dès la période néonatale ou lors des premières années de vie.

L'expression très précoce, dès les premières semaines de vie fœtale de la plupart des SMC, explique que leur dysfonctionnement physiopathologique 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. Le SMC dû à une mutation de la sous unité epsilon du RACH échappe à ce scénario fœtal car il est exprimé tardivement 7 semaines avant la naissance, le développement neuromusculaire achevé, n'entraînant pas de symptômes fœtaux ni myopathiques mais seulement un syndrome myasthénique⁵⁶.

Les acquisitions motrices sont souvent retardées. L'apparition tardive des symptômes à l'adolescence, voire à l'âge adulte, a été plus rarement rapportée (Chauplannaz et Bady, 1994 ; Oosterhuis et al., 1987).

Certains signes cliniques orientent vers une anomalie de la transmission neuromusculaire : ophtalmoplégie et ptosis, signes bulbaires (dysphonie, troubles de déglutition), parésie faciale, fatigabilité musculaire.

Chez le jeune enfant, le ptosis est d'appréciation délicate ; l'hypotonie, la pauvreté de la mimique, les troubles de succion, la faiblesse du cri sont au premier plan. La survenue de poussées est caractéristique, tout comme l'aggravation par l'effort.

L'effet favorable des anticholinestérasiques, qu'ils soient administrés par voie parentérale au cours d'un test à la prostigmine® ou par voie orale (souvent préférée chez le jeune enfant), est un argument important en faveur du syndrome myasthénique. Deux types de SMC sont aggravés par les anticholinestérasiques : le syndrome du canal lent et le déficit en AChE.

Aux signes proprement myasthéniques s'associent fréquemment des éléments myopathiques : amyotrophie, rétractions, malformations faciales, scoliose. Une lenteur de la réponse pupillaire à la lumière est propre au SMC dû à un déficit en AChE.

La gravité des SMC est très variable, dépendant de l'intensité du déficit moteur, des troubles bulbaires et de l'atteinte respiratoire. La survenue d'épisodes de défaillance respiratoire très aiguë, favorisée par des épisodes infectieux, est fréquente dès les premiers mois de vie. Annoncée par un encombrement soudain, la poussée respiratoire se traduit par une bradycardie, des apnées. En l'absence d'assistance respiratoire, le risque vital est majeur (Byring et al., 2002).

L'existence d'une histoire familiale est un argument essentiel en faveur du caractère génétique du syndrome myasthénique. La majorité des SMC est de transmission autosomique récessive, ce qui explique la fréquence des cas sporadiques dans les petites fratries. Le syndrome du canal lent est le seul SMC autosomique dominant caractérisé jusqu'alors.

Les profils évolutifs des SMC sont très variés, y compris chez un même patient, à différentes périodes de la maladie. Les poussées myasthéniques se manifestent par une aggravation rapide de la faiblesse ou de la fatigabilité des membres, des troubles oculo-

bulbaires, une décompensation respiratoire. Elles surviennent à tous les âges et leur durée est très variable, de quelques jours à plusieurs années. Des facteurs déclenchants sont souvent retrouvés : épisodes infectieux, grossesse (Oosterhuis et al., 1987). Une aggravation progressive de la maladie n'est pas exceptionnelle, survenant parfois tardivement à l'âge adulte avec apparition d'une insuffisance respiratoire motivant une ventilation assistée (Ishigaki et al., 2003). Une évolution favorable, spontanée ou favorisée par l'instauration du traitement anticholinestérasique, peut survenir après un début néonatal sévère (Engel et al., 2003)⁵⁷.

Pour notre patient, plusieurs de ces arguments sont présents, fortifiant encore plus le diagnostic de SMC chez lui. C'est un enfant issu d'un mariage consanguin avec la présence dans la famille de plusieurs cas d'enfants affectés de pathologies qui restent non diagnostiquées et qui peuvent avoir un lien avec son atteinte. Le début de sa maladie remonte très précocement dans la vie néonatale par l'hypotonie et la fatigabilité aux tétées. Le développement de l'enfant a été marqué par la profondeur du retard staturo-pondéral et psychomoteur, l'installation du ptosis d'abord fluctuant puis permanent, la fluctuence des troubles de déglutition surtout nocturne, et l'aggravation de la fatigabilité musculaire. Par ailleurs, le patient ne rapporte pas de difficultés respiratoires ni d'épisodes d'apnée ou de défaillance. L'aggravation de son état sous anticholinergiques peut nous orienter vers un syndrome du canal lent ou encore un déficit en AChE mais le diagnostic moléculaire reste indispensable pour trancher.

Explorations para-cliniques :

1. Dosage des anticorps anti-rach :

L'absence d'anticorps dirigés contre le RACH est un préalable au diagnostic de SMC.

Ce dosage est négatif chez notre patient.

2. Électromyogramme :

L'étude électro-physiologique de la transmission neuromusculaire a une place déterminante dans le diagnostic des SMC. Elle comprend la recherche de bloc neuromusculaire, de réponses répétitives et d'incrément (Harper, 2002 ; Fournier, 1998).

L'observation d'un bloc de transmission neuromusculaire affirme le syndrome myasthénique.

L'épreuve de stimulation répétitive à basse fréquence (inférieure ou égale à 3 Hz) est la technique classique de recherche de ce bloc.

Le bloc de la jonction neuromusculaire est le plus souvent objectivé par l'existence d'un décrétement anormal (Fig. 11) aux stimulations nerveuses répétitives SNR (supérieur à 10 % entre la première et la cinquième stimulation lors d'un train de 10 stimulations à 3 Hz) et/ou la présence d'un jitter à l'électromyographie en fibre unique (FUEMG). La FUEMG est plus sensible que la SNR. En effet, la mise en évidence d'un décrétement par SNR demande qu'un nombre suffisant de jonctions neuromusculaires soient bloquées, c'est-à-dire une altération de transmission neuromusculaire déjà marquée, alors qu'une atteinte plus minime, entraînant simplement un retard de transmission, peut être détectée par la FUEMG sous forme d'une augmentation de

jitter⁵⁸. La stratégie d'exploration des troubles de la transmission neuromusculaire se pose donc en des termes différents selon qu'on peut ou non avoir recours à la FUEMG.

Ces anomalies sont donc identiques à celles décrites dans la myasthénie auto-immune. Il est important de multiplier les couples nerfs muscles étudiés et de privilégier les territoires bulbaires ou faciaux qui sont parfois les seuls à être le siège d'un décrétement.

Un décrétement supérieur à 10 p. 100 portant à la fois sur l'amplitude et la surface du potentiel évoqué moteur est retenu comme pathologique. Il doit être recherché sur des territoires proximaux et distaux des membres. L'étude du couple spinal-trapèze est particulièrement utile et sensible.

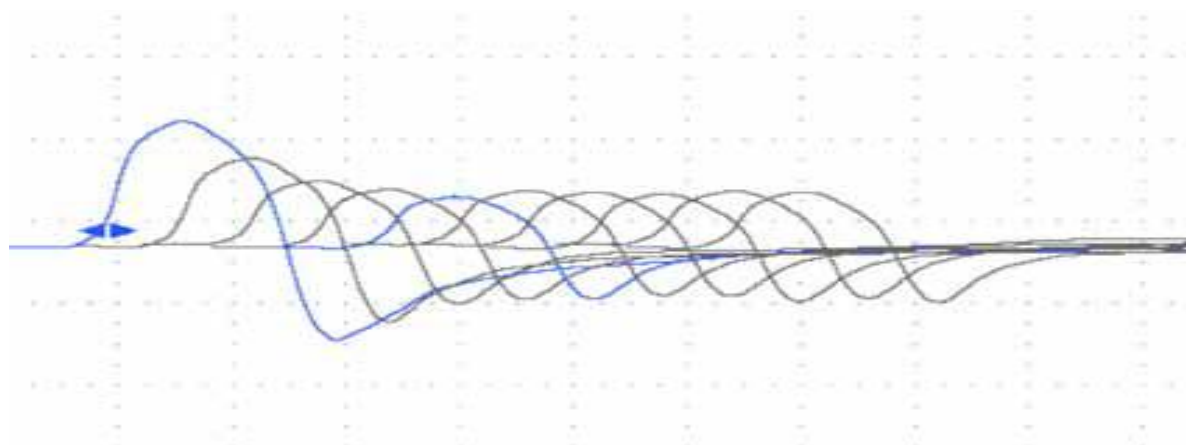


Figure 11 : Bloc de la jonction neuromusculaire : décrétement supérieur à 10 % lors des stimulations répétitives à 3Hz.

Le décrétement peut manquer dans les SMC, particulièrement chez les patients peu symptomatiques et dans des cas de SMC liés à des mutations du gène de la ChAT (Ohno et al., 2001b) ou de la rapsyne (Ohno et al., 2002). Le décrétement dans le déficit de la ChAT n'apparaît parfois qu'après une stimulation initiale à 10 Hz pendant 5 minutes (Mora et al., 1987).

L'étude en fibre unique est également dans ces situations une méthode sensible pour dépister une anomalie de la transmission neuromusculaire. Des réponses motrices répétitives sont pathognomoniques de deux variétés de syndromes myasthéniques congénitaux. Chez les patients atteints de syndrome du canal lent et de déficit en AChE, un choc électrique unique peut évoquer un potentiel évoqué moteur primaire suivi de plusieurs potentiels répétitifs séparés chacun d'un intervalle de 5 à 10 ms. Ces images sont généralement bien visibles sur les petits muscles distaux (en particulier muscles thénariens, hypothénariens, pédieux). Avant d'attribuer des images de réponse répétitive à une anomalie de transmission neuromusculaire, quatre critères doivent être remplis :

- ces images doivent être enregistrées sur plusieurs muscles ;
- elles doivent persister à la stimulation proximale du nerf, contrairement à ce qui est observé en cas d'éphapse (synapse électrique sans neuromédiateur chimique) ;
- les réponses répétitives sont labiles ;
- elles disparaissent à la stimulation répétitive à 3 Hz et immédiatement après un effort bref.

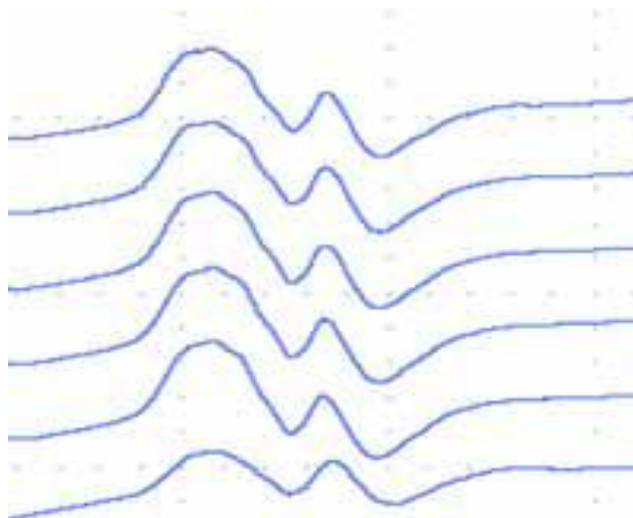


Figure 12 : Double potentiel global d'action musculaire (COLQ ou canal lent)

La recherche d'un incrément est impérative. Le test d'effort bref est préférable à la technique de stimulation répétitive à haute fréquence (20 ou 30 Hz) qui est douloureuse. Une augmentation parallèle de l'amplitude et de la surface du potentiel évoqué moteur permet d'attribuer l'incrément à l'amélioration de la transmission neuromusculaire. Un incrément > 100 p. 100 en amplitude et en surface est très évocateur d'une origine pré-synaptique.

Dans notre cas clinique, la réalisation de l'EMG était fondamentale dans l'établissement du diagnostic de SMC. Il a objectivé l'existence d'un bloc postsynaptique de la JNM significatif surtout au niveau des couples spinal/trapèze droit et gauche et facial gauche.

3. Biopsie musculaire :

Le premier intérêt de la biopsie musculaire est d'écarter une affection myopathique (myopathie congénitale ou cytopathie mitochondriale). Bien que non spécifique, la formule morphologique associant une prédominance des fibres de type I et une atrophie des fibres de type II est évocatrice du diagnostic de SMC. La présence de nombreux agrégats tubulaires pose le délicat problème du groupe des SMC avec agrégats tubulaires.

L'étude morphologique des plaques motrices est aisément réalisée sur le muscle deltoïde et comporte une analyse en microscopie optique et un examen ultra-structural. Visualisées par la technique histochimique de Koëlle qui révèle l'AChE et l'alpha-bungarotoxine fluorescente (fixée sur le RACH), les jonctions neuromusculaires présentent très fréquemment des anomalies dont le degré est variable : réduction de taille, disparition des replis synaptiques, toutes modifications non spécifiques d'un type de SMC.

Deux types d'information sont déterminants :

- l'absence d'AChE décelable par la technique de Koëlle et le marquage par la fasciculine fluorescente, permet de poser le diagnostic de déficit en AChE. Une étude en ultracentrifugation sur gradient de saccharose révélera le plus souvent une absence de formes asymétriques de l'enzyme ;
- une réduction significative du nombre de RACH, quantifiée par un marquage à l'alpha-bungarotoxine radio-iodée, oriente vers une anomalie primaire du RACH ou de la rapsyne.

L'expression de la sous-unité foetale γ du RACH est en faveur d'une anomalie primaire portant sur la sous-unitée de la molécule.

L'étude en immunohistochimie de l'expression est réalisable sur d'autres marqueurs de la synapse neuromusculaire : agrine, muscle specific tyrosine kinase receptor (MuSK), rapsyne, neuréguline, alpha-dystrobrevine, utrophine (Sieb et al., 2000a). Elle peut donner une orientation étiologique, en cas de réduction majeure et sélective de l'expression d'une protéine, mais la nature primaire du déficit n'est pas pour autant établie : ainsi un déficit en rapsyne est trouvé dans les SMC par mutation du gène de la rapsyne et les SMC par mutation du RACH.

Quant à notre cas, nous avons essayé à plusieurs reprises de réaliser pour lui une biopsie musculaire, d'abord en contactant le service d'anatomopathologie au sein de notre structure, puis en contactant des structures dans le secteur privé, mais toujours le défaut de moyens et le niveau socioéconomique du patient restent les principales contraintes.

4. Étude micro-électro-physiologique de la transmission neuromusculaire :

L'étude micro-électro-physiologique effectuée sur le muscle intercostal permet de préciser le siège pré ou postsynaptique du dysfonctionnement de la transmission

neuromusculaire et, dans ce dernier cas, de trouver des anomalies cinétiques du RACH. La complexité de ces techniques (patch clamp) et les dangers de l'anesthésie générale chez un patient myasthénique limitent l'indication de cette exploration, ce d'autant que les études d'expression des mutations sur systèmes cellulaires permettent souvent la caractérisation physiopathologique du SMC. Par ailleurs, l'étude d'autres muscles, réalisable sous anesthésie locale, a été proposée : anconé (Maselli et al., 2001) et quadriceps (Slater et al., 1992).

5. Biologie moléculaire :

La recherche de mutations est réalisable sur les gènes impliqués dans les SMC : les 4 gènes codant pour les différentes sous-unités du RACH (sous-unités ϵ , α , β , δ), le gène de la rapsyne, de la queue collagénique de l'AChE, de la ChAT et celui du canal sodium SCN4A et d'autres récemment découverts. Lorsqu'une nouvelle mutation est identifiée, son caractère pathogène doit être démontré par une étude d'expression effectuée sur cellules HEK, COS ou ovocytes⁵⁹.

Ce type d'étude n'est pas réalisable actuellement au Maroc, ce qui nous a poussé à rechercher des centres dans d'autres pays qui peuvent nous aider à la faire. Ainsi, nous avons pu contacter le centre parisien de génétique moléculaire et chromosomique du groupe hospitalier PITIE-SALPETRIERE CHARLES FOIX, acceptant de faire l'étude génétique avec prise en charge totale des frais, après avoir reçu de notre part tous les renseignements cliniques et para-cliniques nécessaires concernant le patient. Les prélèvements ont été réalisés le 07/06/2018 et adressés au centre Français après traitement. Nous sommes actuellement en attente des résultats.

Description clinique et para-clinique des différents SMC :

I. SMC pré-synaptiques :

1. SMC dû à un déficit en Choline acétyltransférase (ChAT) « SMC AVEC APNÉES ÉPISODIQUES » :

Décrit pour la première fois par Greer et Schotland en 1960 (Greer et Schotland, 1960). Seul SMC présynaptique identifié sur le plan moléculaire rendant compte de 5 % des SMC caractérisés, le déficit en ChAT en 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 comitiales⁶⁰.

Le phénotype CHAT habituel comporte un début néonatal ou dans la petite enfance et associe :

- un syndrome myasthéniforme oculobulbaire sensible aux anticholinestérasiques
- des décompensations respiratoires brutales graves et récurrentes (episodic apnea) favorisée par le stress, les infections, la fièvre, les vomissements, les efforts et le froid⁶¹.

En dehors de ces 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. Les anticholinestérasiques sont efficaces, en particulier dans la prévention des crises respiratoires.

L'EMG révèle un décrétement lors de la stimulation répétitive 3 Hz qui, en dehors des poussées, n'est objectivable qu'après une stimulation à haute fréquence (10 Hz) soutenue pendant 5 minutes (Mora et al., 1987 ; Hart et al., 1979).

L'étude microélectrophysiologique montre, lors des épreuves de stimulation répétitive à 10 Hz pendant 5 minutes, une diminution d'amplitude des potentiels miniatures de plaques et des potentiels de plaque⁶².

Une quinzaine de mutations ont été décrites, situées sur les exons de 6 à 18, épargnant les exons 8, 16 et 17. La plupart des mutations sont privées et de type faux sens⁶³, avec pour effet de réduire le nombre de molécules de ChAT ou l'activité enzymatique⁶⁴.

L'histologie du muscle est normale. L'examen ultrastructural montre que les vésicules synaptiques du muscle au repos sont de taille réduite (Mora et al., 1987). Le nombre de RACH, la morphologie postsynaptique, l'activité cholinestérasique sont normales (Mora et al., 1987).

La gravité de ce SMC a été associée à la position exacte des résidus mutants dans la structure atomique du modèle de ChAT, qui dans les modèles expérimentaux peuvent affecter le niveau d'expression, d'activité catalytique et de stabilité structurelle de l'enzyme⁶⁵. Les anomalies cinétiques les plus graves sont causées par des mutations dans le tunnel du site actif de l'enzyme, des mutations proches du site de liaison au substrat, ou des mutations qui exercent leur effet de manière allostérique (figure 13).

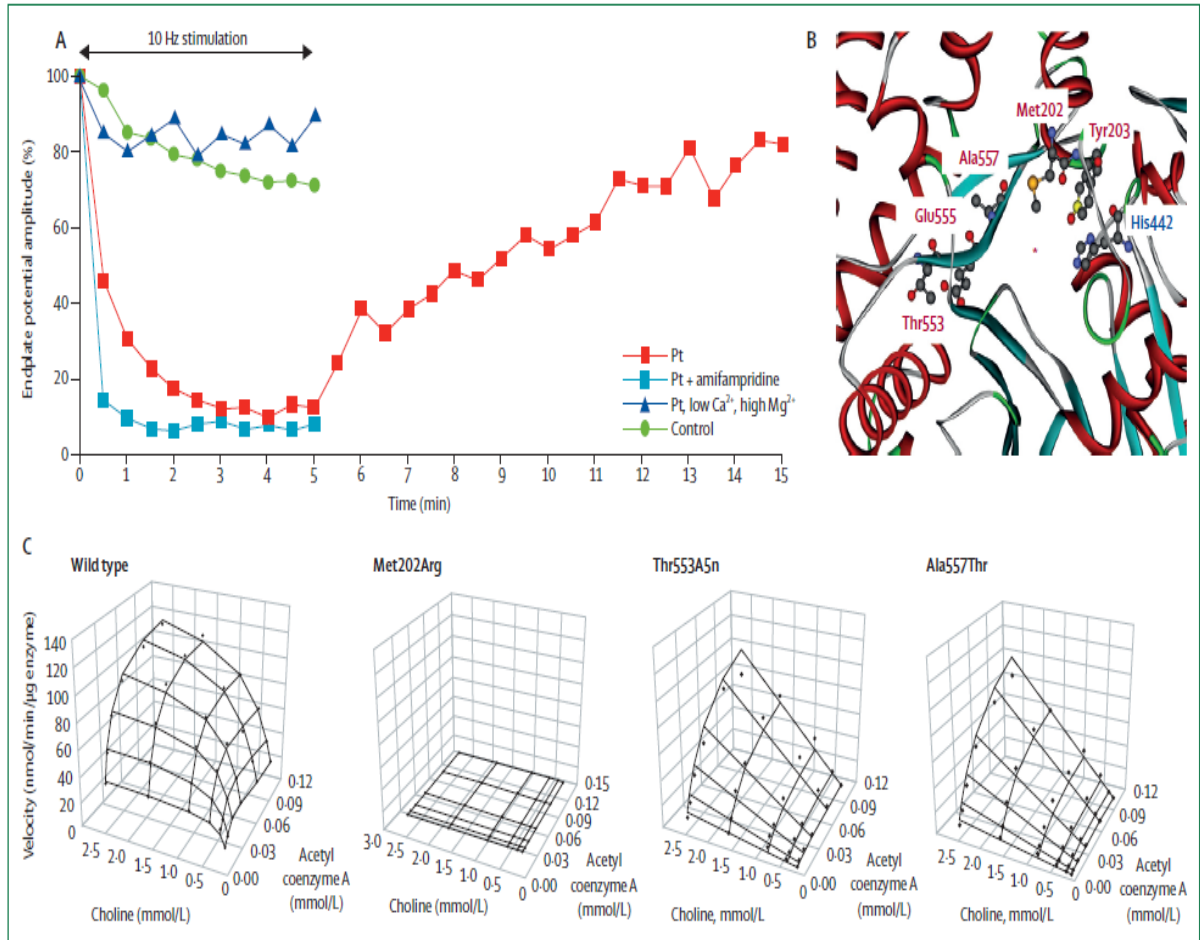


Figure 13 : Choline acétyltransférase (ChAT)

(A) La stimulation sub-tétanique chez un patient présentant un déficit en ChAT diminue rapidement le potentiel de la plaque terminale (la dépolarisation des fibres musculaires squelettiques causée par la liaison des neurotransmetteurs aux récepteurs postsynaptiques de l'acétylcholine), qui revient lentement à la ligne de base pendant plus de 10 min. L'amifampridine, qui augmente la libération quantique, accélère le déclin du potentiel de la plaque, alors qu'une solution faible en Ca^{2+} + / haute Mg^{2+} + réduit la libération quantique et empêche le déclin anormal du potentiel de la plaque d'extrémité.⁶⁶

(B) Positions des résidus mutés (en rouge) dans le tunnel du site actif de ChAT (astérisque rouge).

(C) les tracés cinétiques, obtenus à partir des vitesses de réaction sur une gamme de concentrations d'acétyl coenzyme A, de choline et de ChAT de type sauvage et des enzymes mutantes dans le tunnel du site de ChAT. Comparé au type sauvage, le mutant Met202Arg, qui est le plus proche du résidu catalytique His442 (représenté en bleu dans le panneau B), a les plus grands effets sur la vitesse de réaction. Les mutations Thr553Asn et Ala557Thr, qui sont plus éloignées du site catalytique (His442 montré en bleu) que Met202Ag, diminuent également la vitesse de réaction mais dans une moindre mesure. Pt = patient.⁶⁷

2. Le SMC avec réduction du nombre de vésicules synaptiques : exceptionnel

Ce type de SMC pré-synaptique a été décrit chez un seul patient âgé de 23 ans qui présentait un SMC depuis la petite enfance. Dans ce cas, la densité de vésicules synaptiques d'ACh était réduite de 80 p. 100 et le nombre de quantas d'ACh libérés était très abaissé (Walls et al., 1993). La cause exacte de ce SMC est inconnue. Une anomalie de la synthèse ou du transport axonal de précurseurs des vésicules est envisageable.

3. Syndrome myasthénique congénital « LAMBERT EATON-LIKE »

Bady et Chauplannaz ont rapporté une observation de syndrome myasthénique infantile se caractérisant par une réponse favorable à la guanidine et des anomalies électro-physiologiques identiques à celles d'un syndrome de Lambert-Eaton : réduction d'amplitude du potentiel moteur et potentialisation marquée après stimulation tétanique (Bady et al., 1987). Un second cas a été décrit par A. Engel, se manifestant par un tableau sévère d'hypotonie et d'insuffisance respiratoire dès la naissance.

L'étude micro-électro-physiologique révélait une réduction de 90 p. 100 du nombre de quanta d'ACh, augmentant de 500 p. 100 après stimulation à haute fréquence (Engel et al., 2003).

Le traitement par 3,4 diaminopyridine (DAP) a apporté un bénéfice clinique très modeste malgré l'amélioration des anomalies électrophysiologiques. Aucune mutation ne fut trouvée au niveau des canaux calciques présynaptiques

4. Déficit en SNAP25B :

La SNAP25B est l'une des trois protéines SNARE essentielles pour l'initiation de l'exocytose des vésicules synaptiques au niveau de la fente synaptique. Le déficit en SNAP25B était signalé en 2014 chez un patient afro-américain qui avait une arthrogrypose in utéro avec une cyanose à la naissance, nécessitant une oxygénothérapie. L'acquisition de la marche n'était qu'après l'âge de 7 ans. L'enfant a présenté des périodes d'absence, son EEG montrant des décharges électriques généralisées. À l'âge de 11 ans, la faiblesse et la fatigabilité musculaire se sont installées, avec un ptosis fluctuant, une marche ataxique, des spasmes musculaires intermittents, une dysarthrie.

L'étude génétique révèle une mutation du gène codant pour la SNAP25B. In-vitro les études sur les plaques motrices montrent un nombre réduit de quanta d'acétylcholine libérés dans la terminaison nerveuse par chaque influx nerveux, et le potentiel de membrane postsynaptique miniature est réduit (MEPP). Une thérapie à la 3,4-diaminopyridine a amélioré la force musculaire du patient mais pas son ataxie⁶⁸.

5. Déficit de la Synaptotagmine 2 :

La synaptotagmine 2 est une protéine fixatrice du calcium associée aux vésicules synaptiques, dont le gène codant est le SYT2. Des mutations de ce dernier ont été rapportées en 2014 chez deux parentés associées à des déformations des pieds

découvertes précocement dans l'enfance, une fatigabilité musculaire, des réflexes ostéo-tendineux réduits voire absents et une faible amplitude des potentiels de l'action motrice⁶⁹.

6. Syndrome de délétion PREPL :

Le syndrome d'hypotonie-cystinurie est causé par des suppressions récessives à la fois sur le gène SLC3A1 et PREPL situés sur le chromosome 2p21.

Les principales caractéristiques cliniques sont la cystinurie de type A, le déficit en hormone de croissance, la faiblesse musculaire, le ptosis, et la mauvaise alimentation. Le déficit de PREPL isolée n'a pas été étudié en détail. Présenté en 2014 chez une patiente à la naissance avec hypotonie marquée, ptosis, et faiblesse musculaire faciale et bulbaire. Elle et sa mère hébergeait une délétion hétérozygote sur le 2p21 locus chromosomique impliquant les gènes SLC3A1 et PREPL suggérant le syndrome cystinurie-hypotonie, mais elle n'avait pas de cystinurie. Son père portait une mutation non-sens hétérozygote sur le PREPL; d'où la détermination de son phénotype par la mutation paternelle. Une injection de chlorure d'edrophonium (Tensilon) a augmenté sa force transitoirement et elle a répondu à la pyridostigmine pendant l'enfance⁷⁰. L'expression de PREPL était absente au niveau des muscles et des plaques motrices de la patiente.

D'autres études de la plaque motrice ont révélé une diminution de la libération d'acétylcholine et des PEP miniatures réduits, malgré l'expression normale du récepteur acétylcholine au niveau de membrane postsynaptique.

Parce que le PREPL est un activateur essentiel de la protéine adaptatrice associée à la clathrine 1 (AP1)⁷¹, qui est nécessaire pour le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine afin de remplir les vésicules synaptiques⁷², le PPE miniature réduit est attribué à une diminution de la teneur vésiculaire en acétylcholine. La cause de la libération réduite de cette dernière reste indéfinie.

Ce syndrome est cliniquement proche du phénotype de notre patient, vu la présence de l'hypotonie néonatale, des signes oculo-bulbaires, de la faiblesse musculaire croissante et du retard de croissance. Or, sa nature pré-synaptique de l'atteinte et la bonne réponse aux anticholinergiques (contrairement au cas rapporté) nous permettent d'écarter ce diagnostic.

II. SMC synaptiques :

1. SMC lié à un déficit en Acétylcholinestérase (AChE)

Principal SMC synaptique, le déficit en AChE, décrit par Engel et collaborateurs en 1977, est identifié sur l'absence de l'enzyme à la jonction neuromusculaire. En 1998, simultanément le groupe d'Engel, ont démontré que le déficit en AChE était lié à des mutations du gène COLQ codant pour la queue collagénique de l'AChE qui concentre et ancre les sous-unités catalytiques à la membrane basale synaptique. Les SMC par mutation du gène COLQ représentent près de 15 % des cas de la série de la Mayo Clinic.

Le tableau est celui d'une myopathie des ceintures comportant souvent une atteinte faciale (ptosis) et débutant dans la première décennie, le plus souvent avant l'âge de un an⁷³. Les premiers symptômes sont habituellement très précoces (période néonatale) et l'affection est sévère avec un risque létal important. Dans l'expérience du réseau français portant sur 15 cas, le début peut survenir dès la naissance (5 cas), jusqu'à l'âge de 10 ans, avec une médiane à 13 mois.

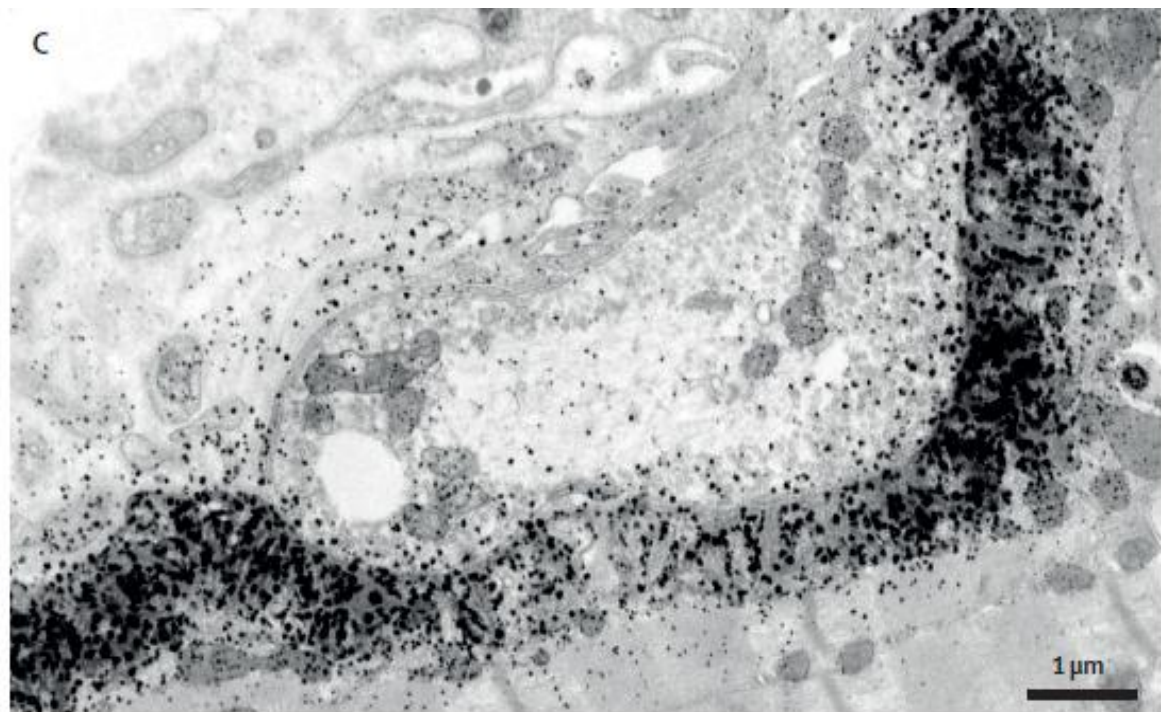
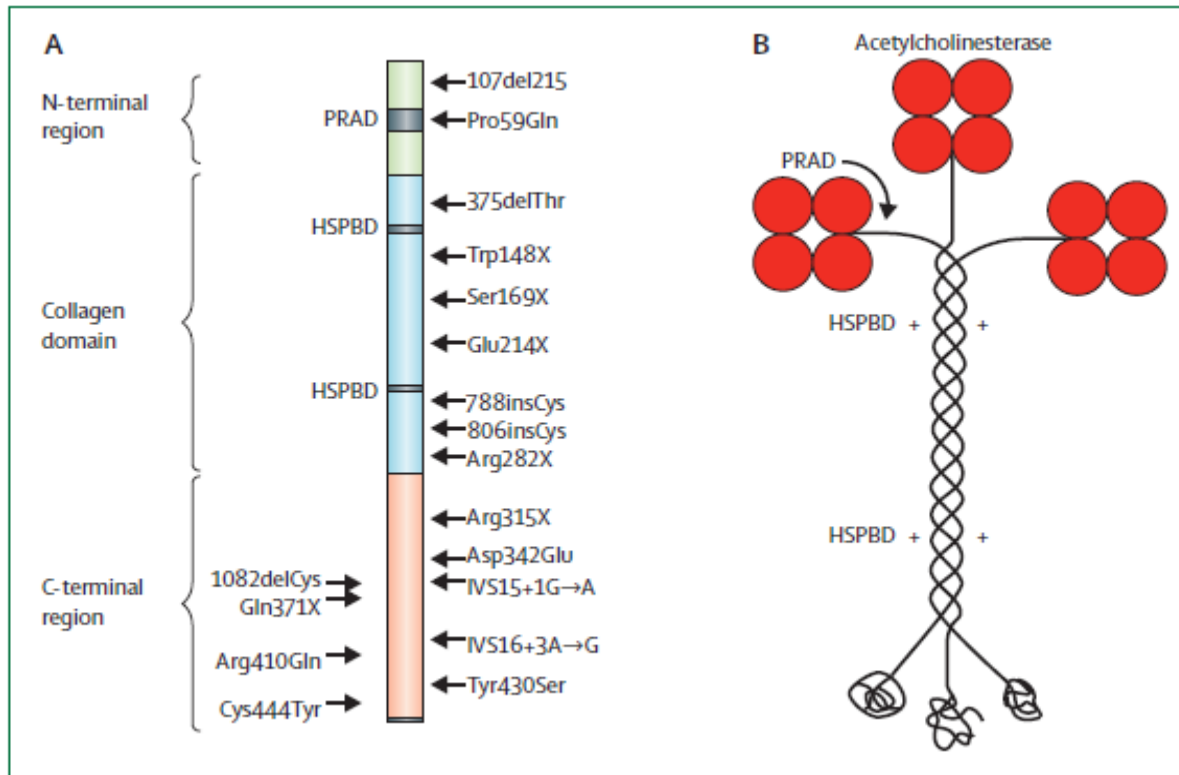
La lenteur de la réponse pupillaire à la lumière est spécifique mais n'affecte qu'une minorité de patients. La faiblesse, affectant électivement les ceintures, est quasi constante, l'ophtalmoplégie est présente chez un tiers des patients, l'atteinte respiratoire et/ou bulbaire concerne environ un patient sur trois. La gravité est variable, de formes sévères à des formes légères, plus rares, débutant à l'adolescence.

Plusieurs éléments orientent vers ce diagnostic : l'hérédité autosomique récessive, le dédoublement du potentiel d'action lors d'une stimulation unique, l'absence de réponse, voire l'aggravation sous anticholinestérasiques, l'anomalie pupillaire, la réduction majeure d'expression de l'enzyme à la jonction neuromusculaire et la génétique moléculaire.

Le diagnostic est posé sur la constatation d'un déficit majeur en AChE qui n'est pas visualisée au niveau des plaques motrices par la technique de Koelle ou le marquage à la fasciculine fluorescente.

L'étude morphologique des plaques motrices révèle par ailleurs de franches anomalies dues à l'hyperactivité synaptique induite par l'accumulation d'ACh (fig 14) : altérations focales des replis postsynaptiques avec perte en RACH, dégénérescence sarcoplasmique, petitesse des terminaisons nerveuses (Hutchinson et al., 1993).

Plus de 35 mutations récessives ont été décrites, situées tout le long du gène, mais surtout dans le domaine collagénique et la région COOH terminale, la plupart originales, propres à chaque patient, même si quelques-unes sont récurrentes : 1082delC , Y430S , T441A . Elles sont plus souvent homozygotes qu'hétérozygotes et plus souvent de type « tronquant » que faux-sens.



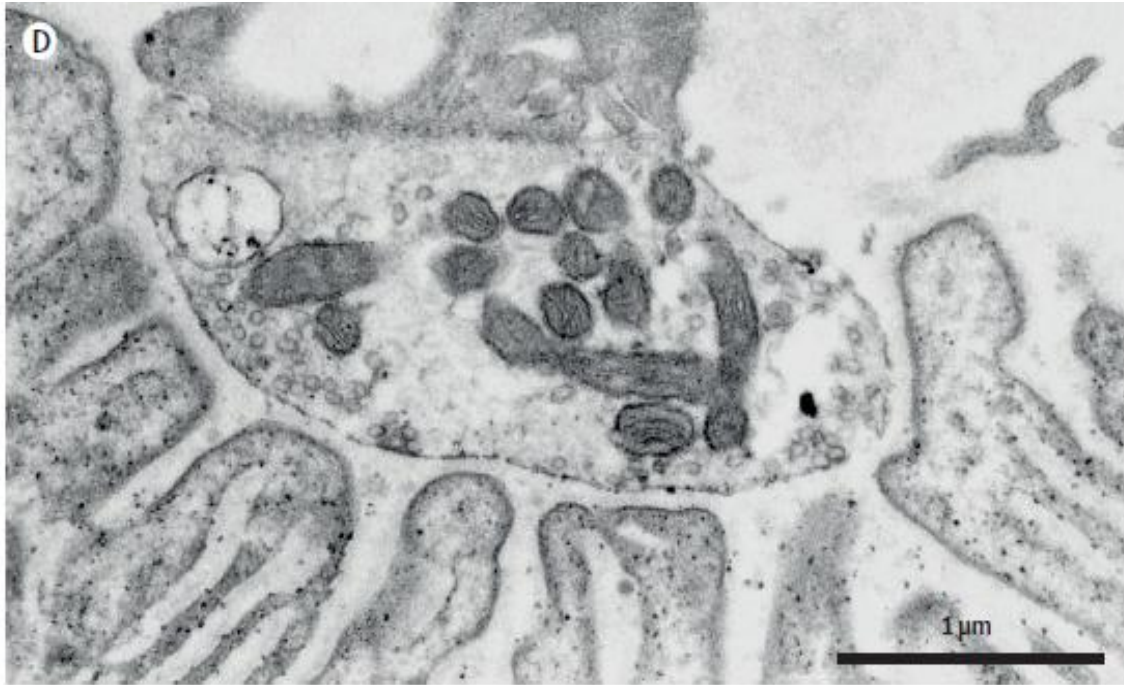


Figure 14: Déficit de l'acétylcholinestérase due à des mutations dans ColQ, la queue de collagène triple brin qui ancre l'acétylcholinestérase à la lame basale synaptique

(A) Les trois domaines d'un brin ColQ avec 18 mutations identifiées. Les domaines conservés de ColQ comprennent un domaine de fixation riche en proline N-terminal (PRAD) qui associe chaque brin ColQ avec un tétramère acétylcholinestérase, un domaine central de collagène, et une région C-terminal nécessaire pour l'assemblage des brins de la ColQ dans une triple hélice. ColQ est ancré dans l'espace synaptique en se liant à un domaine extracellulaire de kinase spécifique au muscle (MuSK).

(B) isoforme asymétrique de l'acétylcholinestérase. Chaque brin ColQ s'associe à quatre sous-unités catalytiques de l'acétylcholinestérase (cercles rouges). PRAD = domaine de rattachement riche en proline. HSPBD = domaine de liaison de sulfate d'héparane aux protéoglycanes. Les résidus cationiques de ce domaine aident à l'ancrage ColQ par interaction électrostatique avec des résidus anioniques dans la lame basale synaptique. La localisation élecro-cytochimique de l'acétylcholinestérase d'un

participant sain (C) et chez un patient déficient en acétylcholinestérase (D), chez qui l'acétylcholinestérase ne réagit pas au niveau de la plaque terminale.⁷⁴

Sur le plan électrophysiologique, l'obtention d'un PGAM dédoublé après stimulation unique du nerf (Fig. 15) est très évocatrice, peut être facilitée par l'administration de Tensilon ou de 3,4 DAP, et doit faire discuter un syndrome du canal lent ou un surdosage en anticholinestérasiques. Le défaut de fonction de l'acétylcholine estérase entraîne en effet une exposition prolongée de la fente synaptique à l'ACH qui persiste alors après la période réfractaire de la plaque et déclenche un second PGAM pour une même stimulation du nerf. S'ensuit également une désensibilisation et down régulation des AChR, assortie d'une dégénérescence de la plaque motrice et de la fibre musculaire pouvant se traduire par des stigmates électriques "myopathiques".

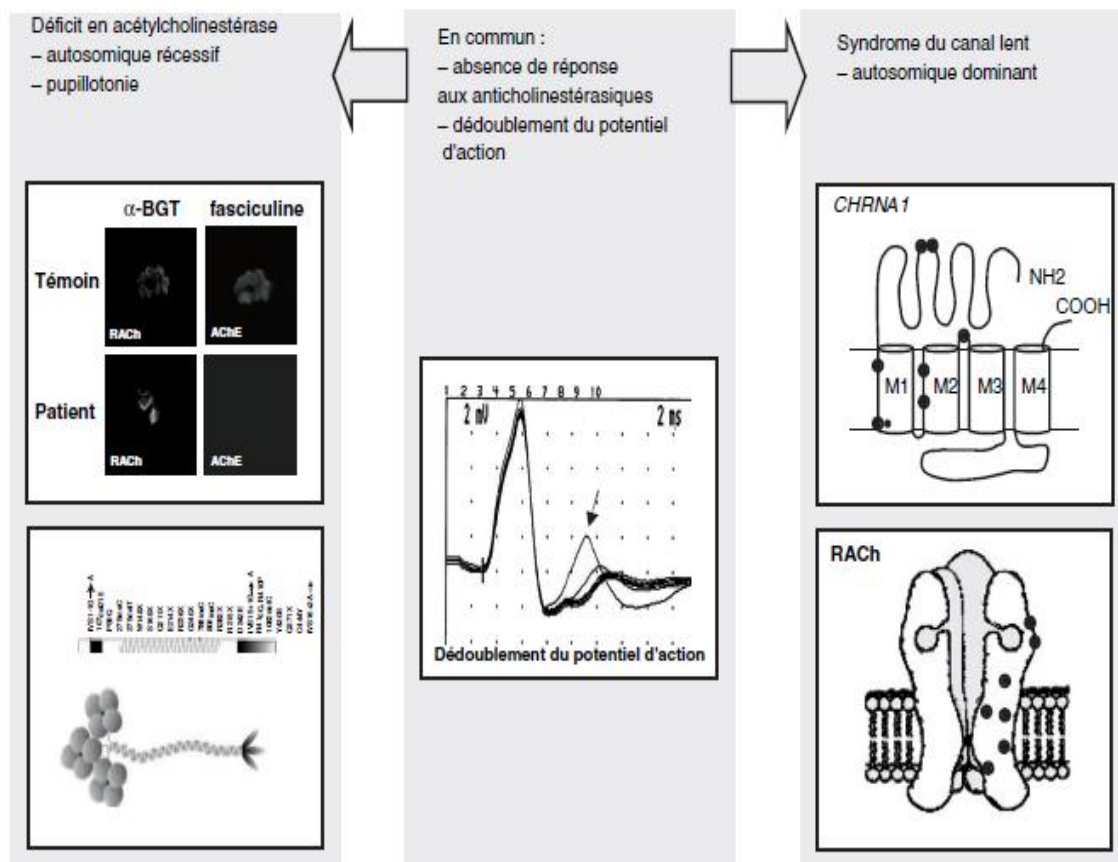


Figure 15 : Principales caractéristiques du syndrome du canal lent et du déficit en AChE. Dans les 2 affections, les anticholinestérasiques sont inefficaces et il existe un dédoublément du potentiel moteur à l'EMG, témoignant d'un gain de fonction du RACH. Le déficit en AChE, de transmission autosomique récessive, est mis en évidence par l'absence de marquage fluorescent des plaques motrices par la fasciculine. Les mutations seront recherchées sur le gène de la queue collagénique. Le syndrome du canal lent est de transmission autosomique dominante. Les mutations les plus fréquentes affectent la sous-unité α au niveau de la région du pore du RACH (segments transmembranaires M1 et M2) ou siègent à proximité du site de fixation de l'ACh. D'autres mutations non montrées sur ce schéma sont situées sur les sous unités β , δ , ϵ .

L'évolution est progressive chez 50 % des patients et peut être sévère (perte de la marche, scoliose, hypoventilation liée à un syndrome restrictif).

Malheureusement, l'arsenal thérapeutique reste très limité puisque seules l'éphédrine (15 à 90 mg/j en deux à trois prises), et à un moindre degré la 3,4 DAP, permet une amélioration inconstante des symptômes.

Le début précoce, la faiblesse musculaire, l'atteinte des ceintures, le ptosis, les signes bulbaires, l'aggravation sous anticholinestérasiques et la complication en scoliose, sont tous des éléments diagnostiques que partage notre patient. Quoique la nature du bloc est postsynaptique chez ce dernier, le SMC du au déficit en AChE reste un diagnostic probable à discuter et à écarter par l'étude moléculaire.

2. SMC dû à une mutation du gène LAMB2 :

La laminine β_2 , codée par LAMB2, est fortement exprimée au niveau de la lame basale de l'œil et du rein, et à la jonction neuromusculaire. Au niveau de celle-ci, la laminine β_2 est impliquée dans l'alignement de la terminaison nerveuse avec la région postsynaptique et dans la différenciation de la région pré-synaptique.

Seul une patiente a été décrite dans la littérature en 2009, âgée de 20 ans qui avait des malformations rénales et oculaires (néphropathie et atteinte oculaire avec myosis : syndrome de Pierson)⁷⁵ et qui présentait un tableau sévère de myopathie des ceintures débutant dès la petite enfance. Son atteinte est due à deux mutations du gène LAMB2.

La transmission neuromusculaire a été compromise par la libération réduite d'ACh à chaque stimulation nerveuse. Les terminaisons nerveuses étaient petites, semblables à ceux observées en cas de déficit en acétylcholinestérase, qui explique la diminution de la libération d'ACh. L'amplitude du PPE miniature était réduite à cause de la rareté et de la pauvreté du développement des plis jonctionnels.⁷⁶

3. SMC dû à une mutation du gène de l'agrine (AGRN) :

Récemment décrite en 2009 et peu fréquente, trois rapports ont été cités et qui décrivent un SMC causé par des défauts d'agrine.

Dans un rapport, une femme de 42 ans et son frère de 36 ans avait eu un ptosis et une légère faiblesse des muscles du visage, des ceintures et des membres : fatigabilité proximale fluctuante depuis la petite enfance. Ils portent une mutation faux-sens homozygote (Gly1709Arg) dans le domaine de la laminine G-like 2 nécessaire pour l'activation du MuSK. Les plaques motrices n'ont montré aucune diminution d'acétylcholine ou d'expression de l'agrine, mais elles étaient déformées ou en régénération. Certaines régions postsynaptiques ont été dénudées de leur terminaison nerveuse, mais l'ultrastructure des plis jonctionnels a été conservée. En 2014, des études d'expression in vitro ont révélé qu'il n'existe aucun effet sur l'activation de MuSK par l'agrine mutante; donc, la mutation Gly1709Arg perturbe la maintenance de la plaque d'extrémité sans empêcher la différenciation postsynaptique.⁷⁷

Le deuxième rapport, le cas décrit est celui d'un SMC sévère chez un homme de 39 ans causé par deux mutations hétéro-alléliques: Gln353X dans le Région N-terminale et Val1727Phe situé dans le second domaine de la laminine G-like de l'agrine⁷⁸. In vitro, la mutation Gln353X abolit l'expression de l'agrine et la mutation Val1727Phe réduit sensiblement le regroupement des récepteurs de l'acétylcholine induit par l'agrine au niveau de la cellule musculaire. Les contacts synaptiques étaient dispersés et fragmentés, les plis jonctionnels post-synaptiques étaient clairsemés et mal développés, les terminaisons nerveuses étaient petites, et le cytoplasme jonctionnel avait des changements dégénératifs.

Un troisième rapport décrit est de cinq patients dans trois familles à phénotypes distincts avec l'atteinte en premier temps des membres inférieurs et plus tard des membres supérieurs, épargnant les muscles axiaux et crâniens, et le développement de

la graisse dans les compartiments postérieurs de la jambe, marquée par une progression lente de la faiblesse musculaire. L'âge d'apparition variait de la naissance au début de l'âge adulte. Chez deux frères et sœurs de la première famille, l'ensemble du gène AGRN a été supprimé à un allèle et le deuxième allèle avait une mutation Gly765Ser N-terminale, ce qui a réduit le regroupement des récepteurs de l'acétylcholine induit par l'agrine au niveau des cellules musculaires in vitro. Deux frères et sœurs dans la deuxième famille étaient hétéro-alléliques pour une mutation Asn105Ile N-terminale et une mutation de duplication de nucléotides par décalage de cadre, c.1362dup; p.Ser455Glnfs * 8. Le seul patient de la troisième famille était homozygote pour une mutation Glu871Arg dans la région C-terminale d'AGRN. Ainsi, dans chaque cas, le phénotype a été déterminé par une seule mutation faux-sens. L'expression du récepteur de l'acétylcholine au niveau des JNM n'a pas été sensiblement réduite, mais la transmission neuromusculaire n'a été examinée chez aucun des patients.

III. SMC postsynaptique :

1. SMC liés à du RACH :

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 (formé par les 5 sous unités du RACH : 2 sous unités α , 1 sous unité β , δ et ϵ) au travers duquel circule le flux ionique et ceux plus nombreux en rapport avec une perte en RACH, sans anomalie cinétique.

a) SMC dus à une anomalie cinétique du RACH :

- Syndrome du canal lent :

Seul SMC de transmission autosomique dominante, le syndrome du **canal lent** se caractérise par un allongement du temps d'ouverture lié soit à la fermeture retardée

soit à l'ouverture trop facile des RACH, responsable d'un courant synaptique (afflux de cations) lent à décroître, qu'authentifie l'étude micro-électrophysiologique sur muscle intercostal ou sur cellules HEK porteuses des mutations, révélant un allongement du temps d'ouverture du RACH⁷⁹.

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. Il existe une atteinte prépondérante des muscles cervicaux et extenseurs distaux du membre supérieur⁸⁰.

Quatre arguments orientent vers un syndrome du canal lent : le mode de transmission, la sélectivité de 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 et le dédoublement du potentiel moteur après une stimulation unique, traduisant l'hyperactivité du RACH.

Comme la présence d'un PGAM dédoublé, l'absence de réponse aux anticholinestérasiques peut en imposer pour une mutation COLQ. C'est le seul SMC de transmission autosomique dominante.

Des remaniements importants de structure de la plaque motrice sont retrouvés en microscopie électronique avec dépôts de calcium, destruction majeure des replis postsynaptiques, vacuolisations, agrégats tubulaires (Engel et al., 1982).

Une vingtaine de mutations ponctuelles faux-sens du RACH ont été décrites, intéressant toutes les sous-unités et principalement les sous-unités alpha et epsilon et situées dans la région du pore. Deux mutations, localisées au voisinage du site de fixation de l'acétylcholine (ACh), sur la sous unité α , augmentent l'affinité du neurotransmetteur pour le RACH, induisant un gain de fonction.

Le traitement repose sur des molécules raccourcissant le temps d'ouverture en bloquant les RACH dont l'ouverture est prolongée telles que la quinidine et la fluoxétine⁸¹.

Le mode de transmission dans le cas que nous rapportons reste loin d'être un mode autosomique dominant, vu l'absence de symptomatologie chez les parents, la présence d'enfants sains dans la famille (garçons et filles) et l'atteinte exclusive des garçons (toutes les filles sont saines). Ainsi, malgré qu'il partage avec ce syndrome l'absence de réponse aux anticholinestérasiques, cela fait de lui un diagnostic peu probable.

- **Syndrome du canal rapide :**

Le syndrome myasthénique du **canal rapide** (fast channel syndrome) est plus rare. Ce syndrome rapporté par le groupe d'AG Engel est de transmission autosomique récessive.

Aucun élément clinique n'est spécifique à ce syndrome dont la reconnaissance passe par L'étude micro-électrophysiologique révélant un raccourcissement du temps d'ouverture du RACH, anomalie en miroir du syndrome du canal lent⁸².

Une étude récente en 2012 portant sur 12 patients issus de 10 fratries a permis de préciser le phénotype habituellement sévère : début à la naissance, voire dans certains cas anténatal avec une réduction des mouvements foetaux et une arthrogrypose, atteinte oculo-bulbaire et respiratoire avec crises apnéiques.

La mutation homozygote pPro121Leu, située sur la sous-unité epsilon, était retrouvée chez tous les patients de cette série sauf un⁸³. Une douzaine d'autres mutations ont été rapportées affectant en majorité la sous-unité epsilon et plus rarement les sous-unités alpha et delta.

Les patients répondent à la combinaison 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) et anticholinestérasiques.

b) SMC dus 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 epsilon : la population maghrébine, porteuse de la mutation ins1293G⁸⁴, la population gitane, mutation homozygote 1267delG⁸⁵ et la population ibérique, ins70G. À côté de ces mutations fondatrices, les mutations décrites sont très nombreuses (une soixantaine) soit homozygotes soit hétérozygotes⁸⁶. 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 epsilon du RACH, plus rarement dans les autres sous-unités du RACH. L'isoforme foetale du RACH pallie en partie l'absence de sous-unité epsilon.

(A) Mutations faiblement exprimées et nulles dans les sous-unités α , β et δ du récepteur de l'acétylcholine. La plupart des mutations se produisent dans la sous-unité ϵ . La localisation ultra-structurale du récepteur de l'acétylcholine marqué à la peroxydase

α -bungarotoxine au niveau de la plaque terminale d'un participant sain (B) et d'un patient homozygote pour 553del7 dans la sous-unité ϵ (C).⁸⁷

Cliniquement, il s'agit d'un syndrome myasthénique typique, avec atteinte oculobulbaire, souvent sans éléments myopathiques, dont l'atteinte oculaire est prédominante, faisant discuter une mutation MUSK ou une autre cause d'ophtalmoparésie progressive (mitochondriopathies...). S'installant en règle dès la première décennie les symptômes sont souvent peu évolutifs et l'atteinte respiratoire rare.

Les anticholinestérasiques sont régulièrement actifs et la 2,3 DAP peut apporter un bénéfice supplémentaire⁸⁸.

La présentation clinique de notre patient semble identique. Le syndrome myasthénique typique, la prédominance de l'atteinte oculaire, la rareté des symptômes respiratoires et la nature postsynaptique font évoquer le diagnostic de SMC dû à un déficit en RACH. Or, dans notre cas, les anticholinestérasiques avaient un effet aggravant contrairement à ce qui est rapporté pour ce syndrome qui reste à écarter par l'étude moléculaire.

2. SMC liés aux gènes codant pour MuSK :

L'équipe du réseau français, sous la direction de D. Hantaï, a décrit en 2004 les premiers cas de SMC autosomiques récessifs dus à des mutations du gène MUSK⁸⁹. Au cours de la dernière décennie, cinq rapports ont décrit ce SMC causé par des mutations dans ce gène.

L'observation initiale du SMC lié au gène MUSK était celle d'une patiente qui a présenté dans la période néonatale une détresse respiratoire et un ptosis, puis une atteinte très modérée jusqu'à sa première grossesse au cours de laquelle sont survenus des troubles bulbaires et une importante faiblesse des membres.

Le tableau clinique est celui soit d'un ptosis associé à une ophtalmoparésie progressive et à un déficit des ceintures, soit d'une hypotonie néonatale avec insuffisance respiratoire et/ou episodic apnea nécessitant souvent une trachéotomie et évoluant vers un déficit musculaire sévère atrophique avec scoliose⁹⁰.

L'implication de MuSK a été soupçonnée sur un déficit de son expression sur les jonctions neuromusculaires.

Deux mutations ont été trouvées au début, l'une décalant le cadre de lecture dans le domaine extracellulaire, l'autre faux-sens, V790M, dans le domaine kinase intracellulaire. Lorsque cette mutation est transférée sur myotubes provenant de souris doublement invalidées pour MuSK, l'agrégation du RACH induite par l'agrine est très réduite. Puis plusieurs mutations ont été mises en évidence (voir fig 17).

Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase seuls ou en association avec la 3,4DAP et l'albutérol sont faiblement efficaces à la différence de l'éphédrine dont l'effet semble nul.

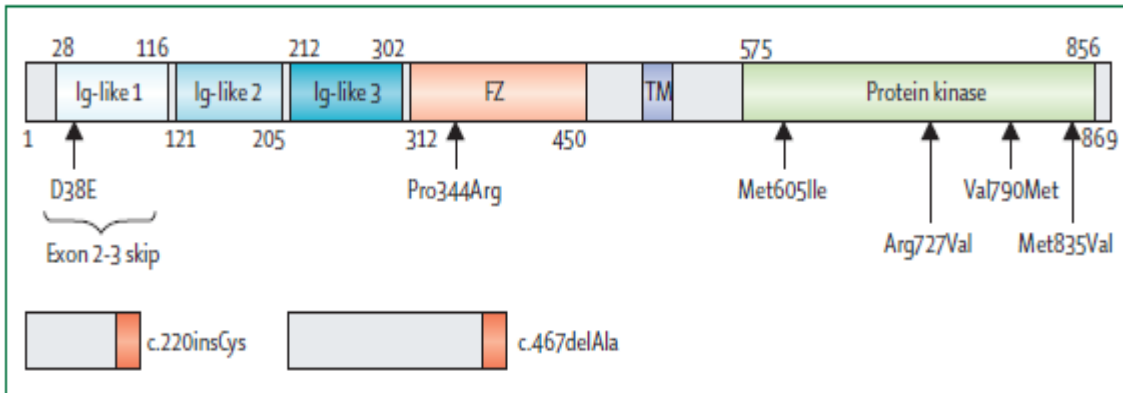


Figure 5: Reported mutations in the domains of muscle specific kinase (MuSK)

Exon 2-3 skip leads to in-frame deletion. Red boxes in the frameshift mutations represent the effect of missense mutations on the amino acids. Numbers are for amino acids. The transmembrane domain includes amino acids 496-516. FZ=frizzled domain. TM=transmembrane domain.

Figure 17 : les mutations rapportées concernant le domaine du MUSK.

3. SMC liés aux gènes codant pour la rapsyne :

Les premières mutations du gène de la rapsyne ont été identifiées en 2002⁹¹. Elles concernent un domaine permettant l'auto-association de la rapsyne, étape essentielle pour l'amarrage du RACH au cytosquelette. Ces mutations sont responsables d'une diminution quantitative de la rapsyne et d'une réduction secondaire du RACH à la jonction neuromusculaire. L'hérédité de ce SMC est autosomique récessive.

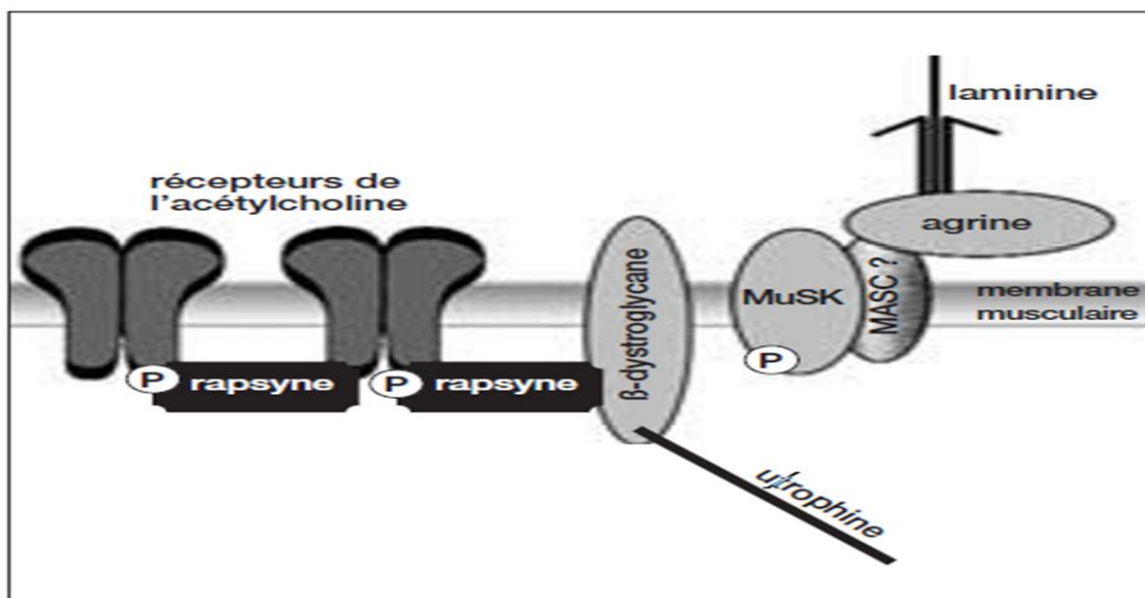


Figure 18 : Fonction de la rapsyne au niveau de la jonction neuromusculaire.

À la jonction neuromusculaire, l'agrine neurale liée à la laminine dans la lame basale induit au niveau de la membrane musculaire post-synaptique l'activation d'un récepteur à tyrosine kinase (MuSK) au travers d'une protéine hypothétique (MASC). Cette activation entraîne, entre autres, la phosphorylation (P) de la sous-unité ϵ du récepteur de l'acétylcholine (RACH), ce qui conduit à la formation d'agrégats des RACH. Ces agrégats sont stabilisés par une molécule spécifique du cytosquelette, la rapsyne. Cette dernière se lie au cytosquelette sous-jacent par l'intermédiaire du β -dystroglycane et de l'utrophine.⁹²

Depuis la première publication (2004), de nombreuses autres observations ont été publiées⁹³ et une vingtaine de patients ont été identifiés en France. Plus de 40 mutations ont été rapportées, en majorité, faux sens⁹⁴. La mutation N88K est trouvée chez quasiment l'ensemble des patients ; dans la moitié des cas, elle est homozygote.

Bien que les symptômes débutent habituellement avant l'âge de 2 ans, un début tardif est possible. Deux phénotypes cliniques sont rapportés : une forme néonatale,

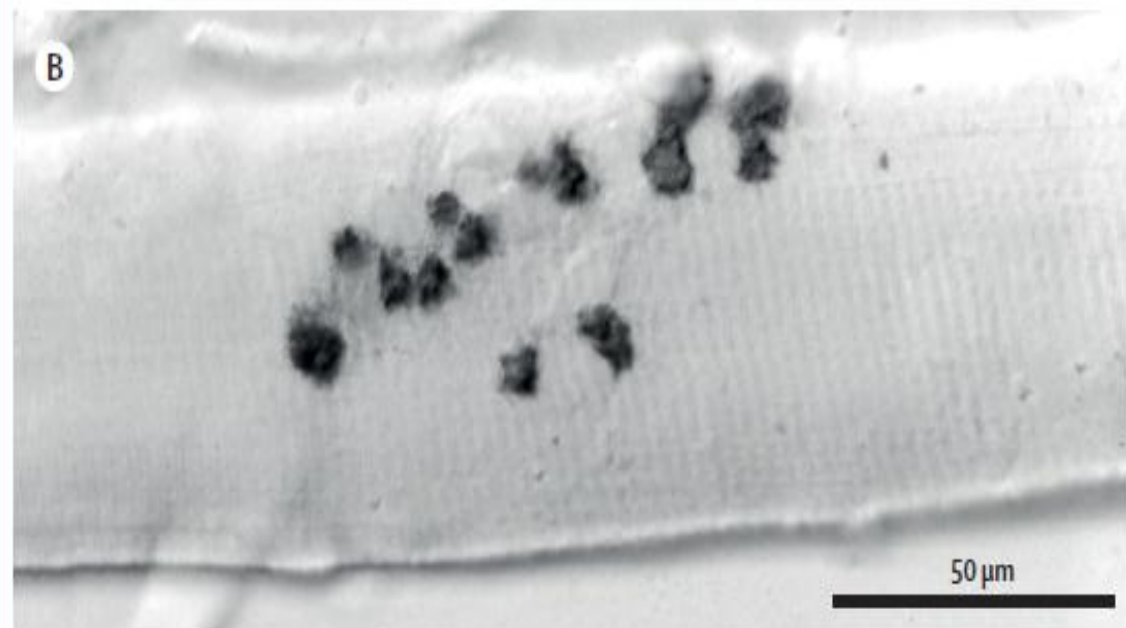
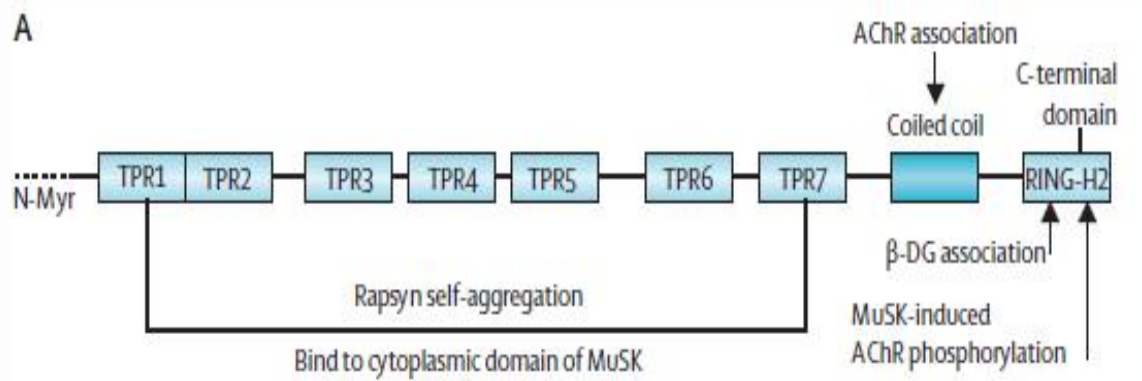
voire anténatale avec arthrogrypose, hypotonie néonatale, atteinte respiratoire sévère, faiblesse et troubles bulbaires majeurs, et des formes légères d'un syndrome myasthénique séronégatif avec ptôsis volontiers asymétrique, plus tardives débutant dans l'enfance, l'adolescence, voire à l'âge adulte.

La classique absence d'atteinte oculomotrice initialement décrite a récemment été remise en question par l'équipe de la Mayo Clinic qui décrit une ophtalmoparésie constante ou intermittente chez près du quart de ses patients⁹⁵.

L'ENMG peut être pris en défaut, mais la prise de 3,4DAP ou la réalisation d'un train à 10 Hz pendant 5 minutes peuvent le sensibiliser, il peut révéler un décrétement franc (-20 %) d'amplitude et de surface des réponses motrices des muscles proximaux et distaux des 4 membres, à la stimulation nerveuse répétitive 3 Hz, s'accroissant après effort. Il est important de différencier ce décrétement non spécifique de celui observé dans les mutations CHAT qui persiste 5 à 10 minutes après la stimulation.

L'évolution est lente et les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase sont bénéfiques dans la majorité des cas.

Pour certains patients aux manifestations initiales très précoces et sévères, l'évolution fut finalement très favorable à l'adolescence. Une forme d'évolution bénigne affectant les Juifs originaires du Proche-Orient a été décrite en 2002 et comporte une dysmorphie évocatrice avec prognathisme, palais ogival et visage allongé⁹⁶.



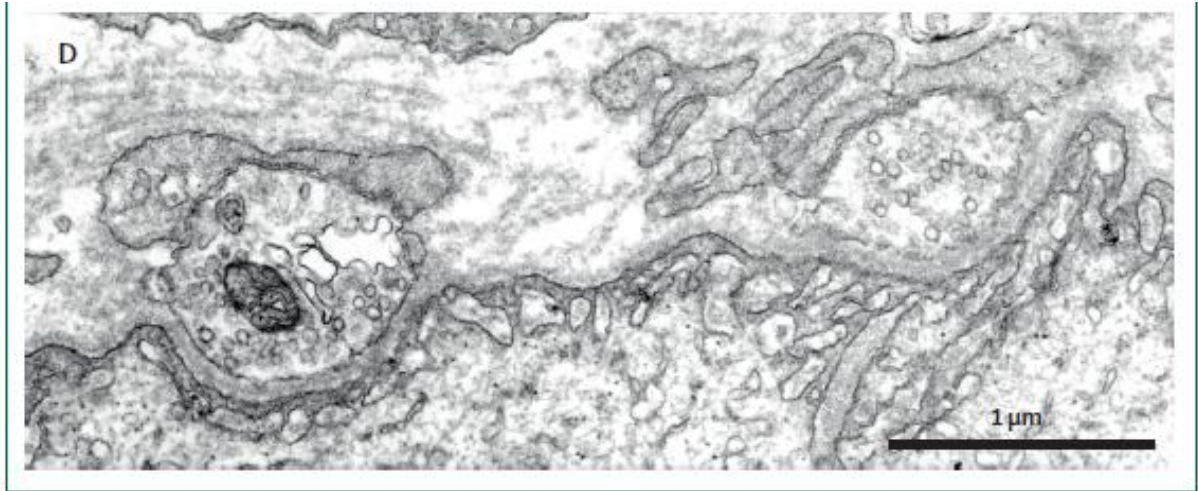


Figure 19: Syndrome myasthénique congénital dû à un déficit en rapsyne

La Rapsyne se concentre et ancre le récepteur de l'acétylcholine dans la membrane postsynaptique et est nécessaire pour le développement des plis jonctionnels. (A) les domaines de la Rapsyne. La région N-terminale relie la rapsyne à la membrane postsynaptique. Sept répétitions de tétratricopeptide (TPR₁₋₇) sont importantes pour l'auto-agrégation de rapsyne et pour se lier au domaine cytoplasmique de la kinase spécifique du muscle (MuSK). Le domaine coiled-coil interagit avec les longues boucles cytoplasmiques des sous-unités du récepteur de l'acétylcholine. Le domaine C-terminal se lie au β -dystroglycane, qui relie la rapsyne au cytosquelette d'actine. (B) de petites régions de la plaques motrice réactives de la cholinestérase (marquées par une enzyme histochimie) sont distribués sur une longueur prolongée de la fibre musculaire chez les patients présentant un déficit en rapsyne par rapport à la plaque motrice normale en forme de bretzel. (C, D) Beaucoup de petites terminaisons nerveuses sont mal vues au niveau des plis jonctionnels pauvrement développés. En (C), la distribution du récepteur de l'acétylcholine sur la membrane postsynaptique, visualisée avec l' α -bungarotoxine marquée à la peroxydase, est irrégulière (astérisque rouge). AChR = récepteur de l'acétylcholine. β -DG = β dystroglycane.⁹⁷

4. SMC liés aux gènes codant pour Dok7 :

En 2007, le groupe de Beeson a rapporté les premiers cas de mutation du gène DOK7 chez 27 patients, issus de 24 familles⁹⁸ présentant un SMC de transmission récessive, affectant électivement les ceintures. La mutation 1124_1127dupTGCC était présente dans 20 des 24 cas.

Les caractéristiques cliniques, analysées sur l'ensemble des cas publiés, 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, dans la petite et moyenne enfance, faiblesse et fatigabilité des ceintures constante, fréquente atteinte oculaire, bulbaire et respiratoire. Le tableau est souvent trompeur du fait d'une atteinte myopathique au premier plan, comportant une scoliose et le pronostic est sévère.

Les mutations du gène DOK7 sont transmises sur le mode autosomique récessif. Les symptômes débutent généralement après l'acquisition de la marche, voire à l'âge adulte.

La présentation habituelle est soit celle de "myasthénie des ceintures" associée à une faiblesse des muscles d'innervation bulbaire respectant le plus souvent les muscles oculomoteurs, soit celle de pseudo-myopathie des ceintures associant atrophie, déficit moteur progressif, scoliose, élévation faible de la créatine kinase⁹⁹.

L'ENMG en SR et en fibre unique montre un décrétement et/ou des signes myogènes, mais jamais de PGAM dédoublés contrairement aux mutations de COLQ.

La biopsie musculaire peut révéler des aspects myopathiques non spécifiques en montrant une atrophie des fibres II, une prédominance des fibres I, une nécrose des fibres musculaires, une diminution de l'activité des enzymes oxydatives, et/ou une lipidose. Il n'est pas observé d'agrégats tubulaires à la différence d'autres formes de "myasthénies des ceintures" en partie liées à GFPT1¹⁰⁰.



Figure 20: Membrane postsynaptique dégénérissante dans le SMC du à Dok7

La maintenance altérée de la plaque d'extrémité jonctionnelle entraîne une destruction et un remodelage continu durant lequel les plis jonctionnels dégénérissants sont remplacés par des débris et une large structure myéloïde apparaît dans le sarcoplasme jonctionnel (astérisque).¹⁰¹

Dans un article publié en juin 2016, une équipe japonaise a montré que l'inactivation du gène DOK-7 dans des souris modèles de SMC âgées de 2 semaines altère leur fonction motrice et diminue leur poids ainsi que la taille de leurs jonctions neuromusculaires. Ces résultats suggèrent que DOK-7 est nécessaire, non seulement à la formation, mais aussi au maintien post-natal des jonctions neuromusculaires.¹⁰²

Plus de 45 mutations ont été identifiées tout le long du gène. La mutation 1124_1127dupTGCC quasi constante est soit homozygote soit associée à une autre mutation.

Si les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase sont inefficaces ou délétères, l'éphédrine (15 à 90 mg/j en deux à trois prises), l'albutérol et, à un moindre degré, la 3,4 DAP permettent en revanche une amélioration progressive et retardée (évaluée après 6 mois) de la sémiologie¹⁰³.

Le syndrome dû à une mutation du gène DOK7 est parmi ceux les plus suspectés dans notre cas, tenant compte de la ressemblance de son tableau clinique typique avec les signes que présente notre malade tels que : l'hypotonie, la fatigabilité musculaire, l'atteinte oculo-bulbaire, la complication du déficit musculaire en scoliose, l'atteinte postsynaptique, l'inefficacité du traitement par anticholinestérasiques et l'amélioration relative sous Salbutamol.

5. SMC liés aux gènes codant pour LRP4 :

Le premier et unique cas de SMC lié au gène LRP4 a été rapporté chez une fille de 14 ans en 2013¹⁰⁴. La patiente a eu un arrêt respiratoire à la naissance, son développement a été marqué par un retard psychomoteur, et une fatigabilité avec faiblesse des muscles de la ceinture et des membres.

Les caractéristiques étaient les suivantes : absence d'histoire familiale, début néonatal, sévérité, surtout dans les 6 premiers mois du fait de l'atteinte bulbaire et respiratoire, amélioration à l'adolescence (légère atteinte oculomotrice et déficit prédominant sur les racines), aggravation par les anticholinestérasiques. Deux mutations hétérozygotes (p.Glu1233Lys et p.Arg1277His) provoquent une réduction d'affinité de LRP4 pour MuSK et l'agrine.

6. Gène du canal sodique voltage-dépendant SCN 4

Seul un cas est référencé¹⁰⁵. Ce SMC a été détecté chez une femme de 20 ans qui avait des attaques brèves et brusques de faiblesse musculaire et d'arrêt respiratoire depuis la naissance qui a provoqué une anoxie encéphalopathique¹⁰⁶.

Le diagnostic fut évoqué sur l'étude microélectrophysiologique pratiquée sur la biopsie intercostale, qui révélait une impossibilité à déclencher un potentiel d'action après stimulation. La libération d'ACh par le nerf terminal et la réponse synaptique aux molécules d'ACh libérées étaient normales, mais l'amplitude normale EPP n'a pas

réussi à générer des potentiels d'action musculaire, pointant vers un défaut de génération de potentiel d'action.

Les SR à 3 Hz ne retrouvent pas de décrétement à la différence des SR à 50 Hz pendant 2 s. On retient surtout la normalité apparente du muscle et de la jonction neuromusculaire en microscopie au repos, alors que la stimulation de la fibre musculaire à -40mV n'engendre pas de potentiel d'action.

L'analyse des mutations du SCN4A, le gène codant pour le canal sodique Nav1.4, a révélé deux mutations (Ser246Leu sur le lieu S4 / S5 dans le domaine I et Val1442Glu sur le lieu S4 / S5 dans le domaine IV). L'expression du Nav1.4 au niveau des membranes postsynaptiques était normale.

Sur le plan thérapeutique les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase associés à l'acétazolamide sont efficaces.

7. Plectinopathie :

L'association d'un syndrome myasthéniforme à une épidermolyse bulleuse et/ou une dystrophie musculaire progressive doit orienter la recherche génétique vers une mutation de la plectine, protéine cytosolique nécessaire au maintien de l'architecture cellulaire et particulièrement exprimée sous la plaque¹⁰⁷.

L'étude histologique conforte la suspicion en montrant, outre des anomalies structurales des noyaux, des organelles de la jonction neuromusculaire, l'absence de plectine dans la fibre musculaire en immunohistochimie.

IV. SMC et gènes de glycosylation du RACH :

Ce groupe de SMC est d'identification récente. Senderek a rapporté en 2011 des mutations du gène GFPT1 codant pour la glutamine-fructose-6-phosphate transaminase I dans un groupe de SMC autosomique récessif, déjà partiellement

identifié sur 2 caractéristiques : l'atteinte exclusive des ceintures et la présence d'agrégats tubulaires à la biopsie musculaire¹⁰⁸.

Dix-huit mutations privées, faux sens, localisées tout le long du gène, ont été trouvées chez 24 patients, issus de 14 familles, présentant un SMC des ceintures débutant en moyenne à 6 ans. Trois autres gènes de glycosylation ont été depuis identifiés, DPAGT1, en 2012, codant pour le dolichylphosphate UDP-N-acetylglucosamine N-acetylglucosamine phosphotransférase 1 et AGL2 et AGL14 en 2013^{109,110}. Ces quatre gènes ubiquitaires sont impliqués dans une voie commune de N-glycosylation protéique. Leurs mutations induisent une réduction de la glycosylation du RACH, dont l'expression synaptique se trouve en conséquence diminuée¹¹¹. Les gènes DPAGT1 et AGL 2 étaient déjà connus pour leur implication dans le cadre des « congenital disorders of glycosylation syndromes » (CDG) qui se traduisent par une atteinte pluri-systémique sévère (microcéphalie, épilepsie, retard mental). La relative bénignité des cas se limitant à un SMC sans atteinte pluri-systémique s'explique probablement par un moindre déficit de glycosylation moindre que dans les cas de CDG¹¹².

Il s'agit d'une mutation probablement fréquente parmi les patients présentant un tableau de myopathie des ceintures fluctuante, sensible aux anticholinestérasiqes. L'atteinte faciale et respiratoire est rare. Les premiers symptômes apparaissent le plus souvent dans la première décennie mais des cas de début plus tardif sont décrits, l'évolution est ensuite peu progressive et la majorité des patients restent ambulatoires. La présence d'agrégats tubulaires sur la biopsie musculaire est très évocatrice¹¹³.

1. Défauts de la GFPT1 :

La GFPT1 régule l'entrée du glucose dans la voie de l'hexosamine, et donc la formation de précurseurs pour la Glycosylation de la protéine N- et O-liée. Le SMC

causé par des défauts de GFPT₁, entraînant une faiblesse musculaire des ceintures qui était sensible à la pyridostigmine, a été rapporté chez 16 patients en 2011¹⁴.

Une étude subséquente de 11 patients a révélé une faiblesse musculaire progressive lente chez dix patients; un patient avec des mutations perturbant le muscle-specific exon de la GFPT₁, jamais déplacé in utero, arthrogrypotique à la naissance, alité et alimenté par sonde nasogastrique à l'âge de 8 ans. Ce patient avait une myopathie sévère avec de nombreuses dilatations et vésicules liées à la membrane dégénérative, avec des vacuoles autophagiques et noyaux apoptotiques identifiés par microscopie électronique.¹⁵

L'observation des spécimens musculaires de six patients sur neuf avec des formes moins graves de la maladie ont montré des agrégats tubulaires au niveau du réticulum sarcoplasmique. La microscopie électronique a montré des régions de plaque motrice anormalement petites et des plis jonctionnels mal développés. Les études électrophysiologiques in vitro ont montré une diminution de la réponse synaptique à l'acétylcholine et une diminution de la libération d'acétylcholine chez le patient le plus sévèrement affecté.

L'observation dans ce syndrome, que beaucoup de plaques motrices sont sous-développés implique une hypoglycosylation et une altération de la fonction des glycoprotéines liées à elle, telles que MuSK, agrine et les dystroglycanes.

2. Défaut de la DPAGT₁ :

La DPAGT₁ catalyse la première étape de la glycosylation de la protéine N-liée. La déficience de DPAGT₁ entraîne une déficience de la glycosylation de nombreuses protéines distribuées dans tout le corps, mais chez les cinq premiers patients signalés avec SMC hébergeant des mutations DPAGT₁, seulement la transmission neuromusculaire était affectée. Cela a été spéculé pour être due à une diminution de

l'expression du RACH, bien que les plaques motrices de ces patients n'ont pas été analysées.¹¹⁶

Une autre étude de deux frères et sœurs et un troisième patient avec La déficience en DPAGT1 a étendu le spectre phénotypique de la maladie¹¹⁷. Ces patients avaient des symptômes modérément sévères (faiblesse musculaire et déficience intellectuelle).

Les frères et sœurs ont mal répondu à la pyridostigmine et à la 3,4-diaminopyridine; le troisième patient a répondu partiellement à la pyridostigmine et le salbutamol.

Le séquençage entier de l'exome a montré que les frères et sœurs hébergeaient une mutation Met1Leu qui diminue l'expression de la DPAGT1 et une mutation His375Tyr, qui diminue son activité. Le troisième patient porte une mutation Val264Met qui abolit l'activité enzymatique et une mutation Leu120Leu qui augmente considérablement le saut d'exon, réduisant l'expression de la protéine de type sauvage.

L'étude du muscle intercostal chez ces patients a montré une disproportion de type de fibres avec un diamètre moyen des fibres de type 1 inférieur à 50% du diamètre des fibres de type 2, de petits agrégats tubulaires, et une myopathie vacuolaire autophagique. La microscopie électronique a montré que 6 des 62 régions visualisées de la plaques motrice dégénéraient et la plupart des plaques avaient de petites régions présynaptiques et postsynaptiques. La libération d'acétylcholine, la réponse postsynaptique à l'acétylcholine et la concentration des récepteurs de l'acétylcholine au niveau de la JNM sont toutes diminuées à environ 50% de l'ordinaire.

Les immunoblots d'extraits de muscle avec deux anticorps détectant des protéines glycosylées non spécifiques a montré une glycosylation diminuée ou absente de plusieurs protéines, y compris STIM1, un capteur de calcium au niveau du réticulum sarcoplasmique activé par la libération du calcium, qui fonctionne en interaction avec

la protéine du canal calcique ORAI₁ sur la membrane plasmique jusqu'à régularisation de l'homéostasie de la concentration en sarcoplasmique.¹¹⁸ Parce que les mutations dans STIM₁ provoquent une myopathie à agrégats tubulaires¹¹⁹, l'hypoglycosylation de la STIM₁ pourrait être une cause de formation des agrégats tubulaires dans le muscle dans Les troubles de la N-glycosylation.

3. Défauts en ALG2 et ALG14 :

ALG2 catalyse les deuxième et troisième étapes engagées de la N-glycosylation. ALG14 forme une multi-glycosyl-transférase complexe avec ALG13 et DPAGT₁ et contribue ainsi à la première étape engagée de la N-glycosylation.

Dans une famille, quatre frères et sœurs affectés présentant des symptômes myasthéniques dans la petite enfance étaient homozygotes pour une mutation d'insertion-délétion. Dans une autre famille, deux sœurs avec des symptômes myasthéniques depuis environ l'âge de 7 ans portaient des mutations hétéro-alléliques Pro65Leu et Val68Gly sur l'ALG14. Un autre garçon de 4 ans sans lien de parenté avec les premiers était homozygote pour une mutation Val68Gly à faible expression.

L'ultrastructure de la plaque motrice et les paramètres de la transmission neuromusculaire n'ont pas été explorées dans cette étude¹²⁰.

V. Autres SMC :

1. Symptômes myasthéniques associés à des mitochondriopathies :

La protéine mitochondriale SLC25A₁ sert de médiateur d'échange du citrate mitochondrial / isocitrate avec le maléate cytosolique, qui est clivé pour former l'acétyl-CoA et oxaloacétate par ATP-citrate lyase. Les mutations du SLC25A₁ qui ont été montrées peuvent affecter le cerveau, les yeux et la psychomotricité¹²¹. Le séquençage d'exomes de deux frères et sœurs avec SMC et handicap intellectuel nés de parents consanguins a révélé la mutation homozygote Arg247Gln sur le gène SLC25A₁.

Les études moléculaires ont indiqué que la mutation altère l'activité de transport de l'enzyme¹²².

La troisième patient, une fille de 18 mois, hébergeant des mutations hétéroallélique Arg282His et Gly130Asp sur le SLC25A1, également avait des symptômes myasthéniques ainsi que des nerfs optiques hypoplasiques, une agénésie du corps calleux, et Acidurie 2-hydroxyglutarique.

2. Myasthénies associées à des myopathies congénitales :

Un ptosis, une ophtalmoparésie, une faiblesse des muscles du visage, une intolérance à l'effort, une réponse électromyographique décrémente, et une réponse à la pyridostigmine ont été documentés chez certains patients avec des myopathies centronucléaires causées par des mutations de l'amphiphysine (BIN1)¹²³, myotubularine (MTM1),¹²⁴, dynamine 2 (DNM2)¹²⁵, et chez d'autres patients atteints de myopathies centronucléaires sans mutations identifiées¹²⁶.

Une étude détaillée de la transmission neuromusculaire chez un homme de 39 ans avec myopathie centronucléaire et symptômes myasthéniques, mais pas de mutations identifiées, a montré un remodelage de la plaque postsynaptique, un déficit du récepteur de l'acétylcholine, des régions postsynaptiques simplifiées, une réduction de 60% de l'amplitude PPE miniature, et une diminution de 40% de la libération d'acétylcholine attribuée à un nombre réduit de vésicules synaptiques¹²⁷.

Deux patients, une femme de 19 ans et un garçon de 7 ans atteints d'une myopathie congénitale par défaut de tropomyosine 3, avaient des anomalies légères sur l'EMG à fibre unique suggérant un défaut de la transmission neuromusculaire¹²⁸.

Enfin, deux frères et soeurs, âgés de 9 et 7 ans, hébergeant des mutations dans RYR1 (encodant la ryanodine récepteur 1) avait un ptosis fatigable ainsi qu'une fatigabilité des muscles de la face et une faiblesse musculaire générale suggérant une

myasthénie depuis l'enfance. Le traitement par la pyridostigmine a initialement amélioré les symptômes mais la réponse n'était pas soutenue. L'étude de spécimens musculaires ont montré une atrophie des fibres type 1 et, à un moindre degré, des fibres de type 2, avec une dégénérescence de mitochondrie et de myofibrilles dans la région centrale des fibres. Les études EMG n'ont révélé aucun défaut de transmission neuromusculaire.

VI. CORRÉLATIONS PHÉNOTYPE-GÉNOTYPE :

Le génotype et le phénotype clinique ne sont pas corrélés dans les SMC. Des mutations de protéines synaptiques différentes donnent des tableaux cliniques semblables : la survenue d'épisodes apnéiques dans la petite enfance a été rapportée tant dans des SMC par déficit en ChAT (Ohno et al., 2001b) que dans ceux dus à des anomalies primaires du RACH (Middleton et al., 1999), de l'AChE (Ohno et al., 2000) ou de la rapsyne (Ohno et al., 2002). Une arthrogrypose est décrite dans le SMC par mutation du gène de la rapsyne (Ohno et al., 2002) et de la sous-unité δ du RACH (Brownlow et al., 2001).

Une même mutation peut s'exprimer par des phénotypes cliniques très différents : la même mutation à l'état homozygote N88K du gène de la rapsyne entraîne soit un tableau néonatal très sévère chez un patient soit une forme bénigne plus tardive (Ohno et al., 2002). Enfin, une variabilité intrafamiliale a été constatée dans certaines observations de SMC.

Démarche diagnostique pratique :

I. Signes d'orientation "drapeaux rouges" :

Bien que la majorité des cas débutent dès la petite enfance, de plus en plus de cas débutant à l'âge adulte sont rapportés.

La présentation clinique (Tab 7) peut être celle d'un authentique syndrome myasthénique. L'atteinte oculomotrice est fréquente (ptosis, diplopie), parfois associée à une sémiologie bulbaire avec dysphonie, dysphagie et troubles de la mastication. Une participation des muscles proximaux peut également se rencontrer.

La sensibilité aux anticholinestérasiques est fréquente mais ces derniers peuvent, dans certaines formes, aggraver la sémiologie. Par contre, si ces symptômes sont communs à la forme autoimmune, ils ne sont pas sensibles aux immunosuppresseurs et s'ils peuvent être fluctuants, leur variabilité s'observe non pas sur la journée mais sur plusieurs semaines, plusieurs mois voire plusieurs années.

Dans certains cas, il peut s'agir d'un tableau pseudo-myopathique avec déficit musculaire des ceintures prédominant. Une fluctuation sur une longue période peut aussi s'observer. L'existence de signes oculomoteurs, même minimes comme un ptosis, est alors évocatrice.

Des formes très précoces avec hypotonie néonatale ont été rapportées, évoluant parfois de façon favorable ultérieurement et il est donc important de rechercher les antécédents de la période néonatale en cas de suspicion de SMC. Une arthrogrypose est également possible.

Enfin, des accès récurrents de détresse respiratoire souvent favorisés par le stress, les infections, la fièvre, les vomissements, les efforts ou le froid ont été décrits.

Quelle que soit la forme clinique, la présence d'antécédents familiaux, que l'on recherchera systématiquement, facilitera le diagnostic même s'ils peuvent faire défaut dans les formes sporadiques fréquentes en raison d'une transmission toujours autosomique récessive sauf dans le syndrome du canal lent.

Drapeaux rouges cliniques et paracliniques orientant vers un syndrome myasthénique congénital.
<u>Cliniques :</u> - Antécédents familiaux - Antécédents néonataux (hypotonie, détresse respiratoire...) - Myopathie des ceintures fluctuante - Réflexe pupillaire photomoteur ralenti, myosis, rétinopathie, maculopathie - Absence de réponse aux immunosuppresseurs
<u>Para-cliniques :</u> - Double PGAM - Anti-RACH et anti-Musk négatifs

Tableau 7 : Drapeaux rouges cliniques et paracliniques orientant vers un syndrome myasthénique congénital.

Quant à notre patient, plusieurs de ces éléments orientant vers le diagnostic de SMC étaient présent depuis la période néonatale y-compris l'hypotonie, le syndrome myasthénique typique, le ptosis, les signes bulbaires, la négativité des anti-RACH, et le contexte familial (l'existence fort probable de pathologie génétique chez plusieurs membres).

II. Stratégie diagnostique :

Les SMC représentent une entité hétérogène au sein desquels on peut cependant définir les caractéristiques suivantes :

1. début dans la première décennie ;
2. évolution très lentement progressive
3. contexte familial et mode de transmission récessif ou “sporadique” ;
4. faiblesse fluctuante des muscles proximaux et ptôsis, pouvant évoluer sur un mode chronique pseudomyopathique ;
5. séronégativité RACH et Musk.

Les investigations en biologie moléculaire seront guidées par la clinique.

Ainsi, un début à l'âge adulte orientera vers une mutation des gènes DOK7, RAPSN et canal lent, un mode de transmission autosomique dominant vers un canal lent (ou une mitochondriopathie), un tableau de myopathie des ceintures de l'adulte vers DOK-7 ou GFPT1, une atteinte des extenseurs des poignets et doigts vers un canal lent, une atteinte oculaire vers LAMB2 (myosis), COLQ (réflexe photomoteur) et GPT1 (dégénérescence maculaire, rétinite pigmentaire), un double PGAM vers COLQ ou un canal lent, et une inefficacité ou aggravation avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase vers CPLQ ou DOK7.

La stratégie diagnostique comprend schématiquement deux étapes successives :

- le diagnostic positif de SMC qui est fondé sur l'association d'un tableau clinico-électrophysiologique de syndrome myasthénique (ophtalmoplégie et/ou troubles bulbaires et/ou fatigabilité des membres, variabilité des symptômes, effet favorable des anticholinestérasiques, présence d'un bloc neuromusculaire),

et de données en faveur d'une origine congénitale (début précoce, histoire familiale, absence d'anticorps dirigés contre le RACH, dédoublement du potentiel d'action, orientant vers un syndrome du canal lent ou un déficit en AChE) ;

- le diagnostic du type physiopathologique qui repose sur des données cliniques (mode de transmission, présence d'une lenteur de la réponse pupillaire à la lumière, spécifique du déficit en AChE, réponse aux anticholinestérasiques absente dans le déficit en AChE et le syndrome de canal lent), l'électromyogramme (réponse répétitive, voir supra), la biopsie musculaire et la biologie moléculaire.

L'ordre de ces deux investigations dépend des données clinico-électromyographiques initiales. La recherche de mutations sera effectuée en premier dans les cas suivants :

- Syndrome myasthénique chez un patient d'origine tzigane (mutation fondatrice 1267 delG de la sous-unité ϵ du RACH) ;
- Suspicion de syndrome du canal lent (forme dominante avec dédoublement du potentiel d'action à l'EMG) ;
- Biopsie non réalisable (enfant trop jeune, patient n'acceptant pas la biopsie). La biopsie deltoïdienne sera proposée d'emblée en cas de suspicion de déficit en AChE (forme récessive avec dédoublement du potentiel d'action à l'EMG). Si aucune mutation n'est trouvée dans les gènes connus comme étant à l'origine d'un SMC et que l'hypothèse d'un déficit en AChE est écartée (enzyme visualisé au niveau des plaques), une étude de liaison sera proposée, si la famille est informative, dans le but d'identifier des gènes codant pour d'autres molécules de la synapse neuromusculaire.

L'étude microélectrophysiologique de la transmission neuromusculaire, effectuée sur le muscle intercostal, sera exceptionnellement proposée dans les cas où les techniques précédentes n'auront pas permis d'identifier le type exact de SMC, et plus particulièrement quand un SMC présynaptique non lié à un déficit en ChAT est soupçonné.

Diagnostic d'un SMC

1ère étape : évoquer un SMC

A) Il s'agit d'un syndrome myasthénique

Atteinte oculo-bulbaire
Variabilité court et long terme
bloc neuromusculaire (couples nerf-muscles proximaux)
réponse aux anticholinestérasiques

B) d'origine congénitale

Début précoce (souvent néonatal, voire fœtal)
Histoire familiale
absence d'anticorps anti-RACH, anti-MuSK
Aspect particulier EMG : réponse répétitive

C) Ne pas méconnaître les pièges

Début tardif, absence d'histoire familiale
Présentation myopathique (faiblesse > fatigue, amyotrophie, scoliose, rétractions)
Absence de réponse aux anticholinestérasiques, biopsie musculaire trompeuse

2ème étape : identifier le type précis de SMC

Réponse répétitive + transmission A.Dom. → Syndrome du canal lent
+ transmission A. Rec. → Déficit en Acétylcholinestérase

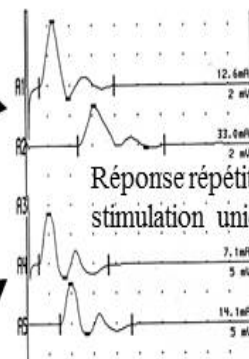
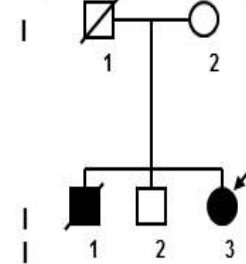
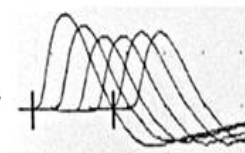
Contexte ethnique : population gitane, maghreb, ibérique → mutations fondatrices sous unité ϵ du RACH

Atteinte prééminente de ceintures : *DOK7*, *COLQ*, *GFPT1*, *DAPGT1*, *ALG2*, *ALG14*

Arthrogrypose : *RAPSN*, canal rapide, sous unité δ du RACH

Absence de réponse aux anticholinestérasiques : Canal lent, *DOK7*, *COLQ*

Génétique moléculaire



Réponse répétitive après stimulation unique

Les indices diagnostiques de la protéine défectueuse dans les SMC

- ***Syndrome du canal lent***

Mutation héréditaire dominante dans un gène de sous-unité du récepteur de l'acétylcholine

- ***SMC réfractaire ou aggravé par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase***

Sous-unité ColQ de l' AChE, Dok-7, MuSK, agrine, LRP4, plectine ou laminine $\beta 2$

- ***Potentiel d'action musculaire composé répétitif évoqué par des stimulations nerveuses uniques***

CMS à canal lent et ColQ

- ***Réponse lumineuse pupillaire retardée***

Certains patients avec des mutations ColQ

- ***Contractures congénitales***

Rapsyn, sous-unité δ ou γ du RACH, ou ChAT

- ***Réduction de plus de 50% de l'amplitude du potentiel d'action composé du muscle après stimulation sub-tétanique à 10 Hz pendant 5 min suivie d'une récupération lente sur 5-10 min***

Choline acétyltransférase

- ***Épisodes d'apnées spontanées induites par la fièvre ou le stress***

Choline acétyltransférase, rapsyne ou myasthénie des canaux sodiques

- ***distribution axiale et des ceintures de la faiblesse :***

Dok7, GFPT₁, DPAGT₁, ALG₂, ALG₁₄; occasionnellement rapsyn ou CoLQ

- ***Agrégats tubulaires du réticulum sarcoplasmique dans les fibres musculaires***

GFPT₁, DPAGT₁, ALG₂

- ***Myopathie autophagique***

GFPT₁, DPAGT₁

- ***Stridor et paralysie des cordes vocales chez les nouveau-nés ou les nourrissons***

Dok-7

- ***Syndrome néphrotique et malformations oculaires***

Laminine β_2

- ***Association à des convulsions ou à une déficience intellectuelle***

DPAGT₁

- ***Association à l'épidermolyse bulleuse et la dystrophie musculaire***

Plectine

Tableau 8 : les indices diagnostiques orientant vers la protéine défectueuse responsable du SMC.

Pour notre patient, cette stratégie demeure difficile à appliquer sur le plan pratique. Cela est dû à la non disponibilité de plusieurs investigations au sein de nos structures hospitalières, ainsi de laboratoires et de centres de génétique moléculaire capable de faire le diagnostic étiologique et physiopathologique de telles maladies, dont la reconnaissance de la cause exacte reste indispensable dans la prise en charge thérapeutique et dans la détermination du pronostic du patient. De plus, le niveau socioéconomique modeste du patient et la lourdeur des investigations nécessaires représentaient de vraies contraintes affectant la PEC de ce malade.

Les difficultés diagnostiques :

Les éléments du diagnostic sont présentés dans le chapitre précédent. Les informations cliniques et neurophysiologiques sont fondamentales tant pour le diagnostic positif de syndrome myasthénique congénital que pour la sélection des gènes qui seront analysés en biologie moléculaire.

Dans la pratique, le diagnostic de SMC pose problème chez le nouveau-né, l'hypotonie est au premier plan alors que le ptosis et la limitation des mouvements oculaires échappent à l'examineur.

Le diagnostic de SMC est souvent difficile du fait 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 évoque en premier une myasthénie auto-immune séronégative), du caractère sporadique, de l'inefficacité des anticholinestérasiques (dans le syndrome du canal lent, le déficit en acetylcholinestérase et le SMC par mutation de DOK7), de la présentation très myopathique (faiblesse sans fluctuation, 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, des anomalies de structure¹²⁹. Une myasthénie auto-immune séronégative et une myopathie métabolique sont également évoquées. L'identification du gène est essentielle pour guider le traitement et le conseil génétique qui pourra conduire, en cas de mutations fondatrices, à étudier également le conjoint asymptomatique à la recherche d'un allèle muté.

I. Retard au diagnostic :

La première explication du retard diagnostique est la méconnaissance de cette pathologie du fait de sa rareté apparente et du caractère récent de l'identification

moléculaire : le premier SMC caractérisé fut le déficit en acétylcholinestérase (AChE) décrit par Engel en 1977¹³⁰. En dépit d'une meilleure information, l'errance diagnostique demeure fréquente du fait du caractère trompeur de la pathologie.

II. Nature des diagnostics initiaux erronés :

1. SMC pris pour une Myopathie congénitale :

Le diagnostic initialement retenu est souvent celui d'une myopathie (en particulier d'une myopathie congénitale) du fait du caractère permanent de la faiblesse musculaire qui masque la variabilité du syndrome myasthénique et de la présence d'une amyotrophie, de rétractions tendineuses et de déformations rachidiennes. Le caractère myogène du tracé électro-myographique, les anomalies non spécifiques trouvées à la biopsie (prédominance des fibres I, centralisations nucléaires) confortent le diagnostic présumé de myopathie congénitale.

Sur le plan clinique, tous les SMC, en dehors de ceux dus à des mutations de la sous-unité epsilon du RACH induisant une perte isolée en RACH dont la sémiologie est clairement myasthénique, posent un difficile problème de diagnostic différentiel avec une myopathie congénitale dont ils partagent nombreuses caractéristiques : début prénatal, néonatal ou infantile, faiblesse et atrophie musculaire diffuse, déformations rachidiennes, rétractions.

De plus, la fluctuation myasthénique, marqueur classiquement évocateur d'un syndrome myasthénique, est souvent difficile à mettre en évidence. Elle est masquée par la faiblesse permanente et sa chronologie est particulière : plus que des variations à court terme (aggravation en fin de journée, variation d'un jour à l'autre), il s'agit de fluctuations sur des périodes beaucoup plus longues qui ont pu survenir seulement à certains moments de la vie, de nombreuses années avant que le diagnostic ne soit évoqué.

La physiopathologie des SMC explique les similarités entre myopathies congénitales et SMC. Plusieurs molécules de la synapse neuromusculaire impliquées dans les SMC sont exprimées très précocement dans la vie fœtale. La rapsyne, MuSK et dok7 forment un complexe fonctionnel essentiel pour assurer l'organisation et le développement des jonctions neuromusculaires ; leur déficit, comme cela a été démontré dans des modèles de souris invalidées pour ces gènes, entraîne des perturbations majeures de la synaptogenèse¹³¹.

Le développement musculaire est lui aussi affecté, comme en témoignent les anomalies de l'architecture musculaire fréquemment retrouvées sur la biopsie, et notamment la prédominance des fibres de type 1 qui est aussi un marqueur majeur des myopathies congénitales.

Plusieurs arguments vont permettre de poser le diagnostic de SMC. La présence d'un ptosis et/ou d'une ophtalmoplégie est évocatrice de SMC mais certaines myopathies congénitales s'accompagnent de ptosis et d'ophtalmoplégie (myopathies centro-nucléaires, myopathies à central cores)¹³² et peuvent de ce fait poser problème avec un SMC. La recherche de fluctuations est presque toujours positive même si leurs caractéristiques temporelles sont particulières avec des poussées très prolongées, survenant parfois uniquement lors de certaines périodes de la vie.

L'analyse de la biopsie est précieuse : l'association d'une atrophie des fibres II à la prédominance des fibres I est très évocatrice d'un SMC ; la présence d'agrégats tubulaires est la signature histologique des SMC associés aux gènes GFPT1 et DPAGT1 (UDP- N- acetylglucosamine transférase1)¹³³ mais elle n'est pas spécifique d'un SMC car il existe des myopathies à agrégats tubulaires.

L'électromyogramme est l'élément essentiel qui va permettre de parvenir enfin au diagnostic de SMC. Il ne faut pas s'arrêter à des tracés myogènes, quasi constants dans les formes myopathiques de SMC, mais rechercher systématiquement un bloc

neuromusculaire qui n'est souvent détecté qu'après une étude exhaustive de nombreux couples nerfs- muscles, en particulier proximaux qui peuvent être les seuls pathologiques, notamment dans les SMC affectant principalement les ceintures, tels que DOK7, GFPT1 ou COLQ.

2. SMC pris pour une myasthénie auto-immune :

Selon les données de l'expérience du réseau français des SMC, jamais une forme néonatale de myasthénie ne fut envisagée, ce qui s'explique par le fait que si la myasthénie néonatale partage avec les SMC une formule clinique myasthénique et un début néonatal, elle s'en différencie par son caractère transitoire avec évolution vers la guérison en quelques semaines suite à l'épuration spontanée des anticorps, par la présence d'une myasthénie autoimmune chez la mère, confirmée par la présence d'anticorps anti- RACH¹³⁴ ou plus rarement d'anticorps anti- MuSK¹³⁵ qui sont également retrouvés transitoirement chez le nouveau-né. Il existe de très rares formes fœtales de myasthénie transmise, dues à des anticorps anti- RACH fœtaux, qui sont plus trompeuses du fait de signes prénataux (hydramnios, arthrogrypose) et de symptômes séquellaires définitifs tels qu'une atteinte faciale et/ou vélopharyngée¹³⁶. C'est encore la recherche systématique chez la mère d'anticorps anti- RACH qui va corriger le diagnostic.

Devant un SMC sporadique débutant après la période néonatale, une myasthénie auto-immune séronégative est plus difficile à écarter, ce d'autant que de longues périodes de rémission sont possibles dans les deux affections et que des poussées peuvent survenir à l'âge adulte dans les SMC à l'occasion de grossesses. Il a été mis en évidence des anticorps dirigés contre la protéine synaptique muscle specific tyrosine kinase receptor (MuSK) chez plus de la moitié des patients présentant une myasthénie auto-immune séronégative (Hoch et al., 2001). En cas d'hésitation diagnostique, l'absence d'anticorps anti-MuSK doit être établie.

Plus que ces myasthénies néonatales transmises, c'est la forme infantile de myasthénie auto-immune qui est diagnostiquée en priorité chez des patients SMC dont la symptomatologie débute après la période néonatale (dans l'enfance voire à l'adolescence), ne comportant pas ou peu d'atteinte myopathique, mais une formule myasthénique « classique » avec ptosis, ophtalmoplégie, troubles bulbaires (déglutition, dysphonie).

Ainsi, l'absence d'anticorps spécifiques de la myasthénie est un argument en faveur du SMC, mais la forme auto-immune de l'enfant est souvent séronégative. Les autres arguments en faveur d'un SMC sont la précocité du début (une myasthénie auto-immune débutant avant 3 ou 4 ans est très rare), une consanguinité chez les parents, l'appartenance aux communautés gitane ou maghrébine, dans lesquelles sont décrits des SMC dus à des mutations homozygotes fondatrices du gène de la sous unité epsilon du RACH¹³⁷.

Le syndrome du canal lent se singularise par un début souvent tardif, à l'adolescence, voire chez l'adulte jeune, ce qui explique que seule une étiologie auto-immune est prise en considération. Le premier argument fort en faveur du diagnostic est l'histoire familiale de transmission autosomique dominante mais on peut trouver des familles de syndrome du canal lent, où l'atteinte de plusieurs sujets soit si discrète, se limitant à un ptosis, qu'elle soit restée longtemps méconnue¹³⁸. Le second argument est la mise en évidence, en l'absence de toute prise d'anticholinestérasique, d'un dédoublement du potentiel moteur après stimulation unique, traduisant le gain de fonction de la transmission neuromusculaire propre à ce syndrome. La même signature électromyographique est retrouvée dans le déficit en acétylcholinestérase, qui peut poser un problème pour plusieurs patients avec une myasthénie auto-immune du fait d'un début tardif mais, dans ce cas, la transmission est récessive.

Une autre source de confusion entre SMC et myasthénie auto-immune est une réponse thérapeutique considérée comme positive au traitement immuno-modulateur

qui a retardé le diagnostic chez une de nos patientes porteuse de la mutation DOK7. Elle avait été thymectomisée, traitée au long cours par immunosuppresseurs, corticothérapie et immunoglobulines intraveineuses, avec un effet considéré initialement comme légèrement positif. Finalement, l'aggravation en dépit du traitement, la précocité du début et la présence d'une scoliose marquée ont finalement permis de redresser le diagnostic.

Deux observations publiées en 2002 soulignent que la frontière entre myasthénie auto-immune et SMC est parfois difficile à établir. La première publication relate le cas de deux sœurs porteuses de mutations hétéro-alléliques de la sous-unité α du RACH, présentant toutes deux un syndrome myasthénique néonatal, mais dont l'une va développer à l'âge adulte une myasthénie auto-immune attestée par la présence transitoire d'anticorps anti-RACH et la réponse favorable aux plasmaphérèses et à la corticothérapie (Croxe et al., 2002b). Les auteurs suggèrent que l'anomalie génétique du RACH pourrait constituer un facteur déclenchant pour la myasthénie auto-immune. La seconde observation concerne un patient présentant un syndrome du canal lent acquis, débutant à l'âge de 30 ans. Le transfert passif du sérum de ce sujet chez la souris reproduit les anomalies cinétiques du RACH, ce qui démontre son origine auto-immune et exclut une affection congénitale (Wintzen et al., 1998)

3. SMC pris pour d'autres affections :

D'autres affections neuromusculaires sont envisagées dans un premier temps chez les patients SMC, retardant le diagnostic :

Une **myopathie d'allure métabolique** non identifiée a été évoquée chez des patients qui présentaient une fatigabilité musculaire douloureuse ou non, remontante à l'enfance, avec taux de CPK normal.

La constatation d'une surcharge lipidique à la biopsie, surtout chez les patients atteints de mutations des gènes DOK7 et COLQ, peut orienter vers une **lipidose musculaire**¹³⁹.

Une **myopathie mitochondriale** est parfois soupçonnée devant une ophtalmoplégie et/ou un ptosis, mais ces signes sont rares dans les mitochondriopathies à début néonatal ou infantile qui comportent habituellement une atteinte encéphalopathique et une élévation des lactates. L'histologie musculaire, l'étude de la chaîne respiratoire mitochondriale et la recherche d'un décrétement à l'EMG sont impératives chez ces patients car elles permettent de redresser le diagnostic.

Une **canalopathie musculaire** a été longtemps soupçonnée chez des patients porteurs d'une mutation homozygote du gène de la rapsyne car ils présentaient des épisodes paralytiques stéréotypés, de 2 à 3 jours, tous les 2 à 3 mois, déclenchés par l'effort. Le décrétement ne fut trouvé que lors d'une crise paralytique.

III. Différents diagnostics différentiels selon l'âge :

Diagnosics différentiels des syndromes myasthéniques congénitaux :

Début néonatal, infantile ou pendant la grande enfance

- Myopathies congénitales (maladie centro-nucléaire, myopathie à némaline/batonnets, myopathie myotubulaire)
- Dystrophies musculaires congénitales
- Dystrophie facio-scapulo-humérale
- Dystrophie myotonique infantile
- Myopathie mitochondriale
- Anomalie de la tige pituitaire
- syndrome de Moebius

- Fibrose congénitale des muqueuses oculaires externes
- Botulisme infantile
- Myasthénie auto-immune transférée passivement avec ou sans multiples contractures
- Formes séropositives ou séronégatives de myasthénie gravis auto-immune*

Début adulte

- Maladie des motoneurones
- Neuropathie périphérique†
- dystrophie facio-scapulo-humérale
- Myopathie mitochondriale
- Maladie d'intolérance systémique à l'effort
- formes séropositives et séronégatives de myasthénie auto-immune

* Non rapporté dans la première année de vie. † Ce diagnostic était suspecté dans certains cas de syndrome myasthénique congénital à canal lent.¹⁴⁰

Tableau 9: Diagnostics différentiels des syndromes myasthéniques congénitaux selon l'âge.

Stratégie thérapeutique des SMC :

I. Moyens de traitement disponibles :

1. Les inhibiteurs de l'AchE :

Les inhibiteurs de l'AchE sont utilisés en première intention dans la plupart des SMC. Généralement bien tolérés, ils permettent une diminution au moins partielle des symptômes dans les SMC post-synaptiques mais peuvent nécessiter une association à d'autres traitements¹⁴¹. Ils risquent d'aggraver les SMC par déficits en AchE, les syndromes du canal lent et les déficits en Dok-7¹⁴². Dans ces cas, leur utilisation prudente doit être réservée aux patients qui ne tolèrent pas les autres thérapeutiques. Les doses habituellement utilisées chez l'enfant sont de 4 à 5 mg/kg/j ou 30 à 300 mg/j de pyridostigmine per os, en 4 à 6 prises¹⁴³. L'effet secondaire principal est la crise cholinergique. Sa survenue nécessite l'administration en urgence de 0,25 mg d'atropine par voie SC. Ce risque implique l'augmentation très progressive des doses, idéalement sous surveillance hospitalière.

Pour notre cas, l'administration d'inhibiteurs de l'AChE a engendré une aggravation nette de la symptomatologie du patient malgré la nature postsynaptique du bloc neuromusculaire, avec une accentuation de la faiblesse et de la fatigabilité musculaire et une augmentation de la fréquence des troubles de la déglutition. Ce traitement a été arrêté immédiatement.

2. La 3,4 DAP :

La 3,4 DAP est un complément intéressant des inhibiteurs de l'AchE, notamment dans les SMC post-synaptiques¹⁴⁴. Souvent elle permet une progression thérapeutique efficace et parfaitement tolérée. Cependant, comme pour la pyridostigmine, son administration doit être prudente dans les SMC par déficit en Dok-7.

L'utilisation de la 3,4 DAP dans les syndromes pré-synaptiques serait intéressante mais ceci reste à confirmer¹⁴⁵. Les SMC synaptiques ne semblent pas y répondre mais aucune aggravation n'a été rapportée¹⁴⁶.

La posologie recommandée est de 1 mg/kg/j per os en 4 prises chez l'enfant ou 3 à 4 prises de 5 à 20 mg par jour chez l'adolescent et l'adulte. Ce traitement est généralement bien toléré même si un cas de convulsion imputable à ce traitement a été rapporté dans une étude.

3. Le sulfate de quinidine et la fluoxétine :

Le sulfate de quinidine et la fluoxétine, contre-indiqués dans les myasthénies auto-immunes, sont utilisés uniquement dans le traitement des syndromes du canal lent.

La quinidine est administrée par voie orale à la dose de 200 mg 2 à 3 fois par jour pendant une semaine chez l'adulte. Après la première semaine, les doses sont augmentées progressivement pour maintenir un taux sérique entre 1 et 2,5 mg/mL ou 3 à 7,5 mmol/L. Chez l'enfant, la posologie est de 15 à 60 mg/kg par jour, répartis en 4 à 6 prises¹⁴⁷.

La fluoxétine est une alternative en cas d'intolérance à la quinidine¹⁴⁸. Elle est également administrée par voie orale, en 1 prise par jour, à des doses entre 80 et 120 mg/j adaptées au dosage sérique « fluoxétine + norfluoxétine » qui doit se situer entre 8 et 11 mM/L¹⁴⁹. La dose maximale utilisée chez l'enfant n'est pas établie.

4. L'éphédrine :

L'éphédrine a principalement été étudiée dans les cas de mutation Dok-7 et dans les déficits en AchE avec une efficacité intéressante¹⁵⁰. La posologie varie de 25 à 50 mg, 2 à 3 fois par jour chez l'adulte. Chez l'enfant, les doses utilisées sont de 2-3 mg/kg/j en

3 prises. Les effets secondaires, généralement bénins, ont été rapportés uniquement dans les études chez des patients porteurs d'une mutation Dok-7.

5. Le salbutamol :

Le salbutamol est la molécule la plus récemment utilisée dans les SMC pré et post-synaptiques¹⁵¹. Il est prescrit aux doses de 4 mg, par voie orale, 1 à 3 fois par jour chez l'adulte, 2 mg 2 à 3 fois par jour chez l'enfant de 6 à 12 ans et 0,1 mg/kg/j (maximum : 2 mg) en 3 prises chez l'enfant de moins de 6 ans. Les effets secondaires rapportés sont une hypertension artérielle chez un patient et un cas de flutter auriculaire ayant nécessité l'arrêt du traitement¹⁵².

Notre patient a été mis sous Salbutamol depuis Mai 2018, il rapporte une légère amélioration de son ptosis et de son activité musculaire avec une régression des troubles de déglutition.

Thérapeutiques des syndromes myasthéniques congénitaux.

Traitement	Présentation	Posologie	Effets indésirables
<u>Inhibiteurs de l'AchE :</u> - Néostigmine (Prostigmine) - Pyridostigmine (Mestinon)	- Voie injectable SC ou IM (ampoule à 0,5 mg/mL) - Voie orale (cp à 60 mg)	- <u>Enfant</u> : 0,04 mg/kg/6 heures - <u>Adulte</u> : 2 à 5 ampoules/j en 4 à 6 prises/j - <u>Enfant et adulte</u> : 4-5 mg/kg/j ou 30 à 300 mg/j en 4 à 6 prises	- <u>Crise cholinergique</u> : encombrement bronchique, bradycardies, malaises, syncopes, céphalées, somnolence, désorientation, confusion mentale, nausées, vomissements, anorexie, diarrhées, douleurs abdominales, troubles psychiatriques. Les symptômes ne sont pas tous présents en même temps. Leur survenue nécessite l'administration en urgence d'atropine par voie SC à la dose de 0,25 mg.

3.4 <u>diaminopyridine</u> <u>(3,4 DAP) :</u>	- Voie orale (préparation hospitalière en gélule)	- <u>Enfant</u> : 1 mg/kg/j en 4 prises - <u>Adulte</u> : 5 à 20 mg, 3 à 4 fois/j	Troubles du sommeil, hyperexcitabilité, paresthésies, convulsions.
<u>Sulfate de</u> <u>quinidine :</u> (uniquement dans le syndrome du canal lent)	- Voie orale (cp 200 mg)	- <u>Enfant</u> : 15–60 mg/kg/j en 4 à 6 prises - <u>Adulte</u> : 200 mg, 2 à 3 fois/j Objectif : taux sérique entre 1 et 2,5 µg/mL ou 3 et 7,5 µmol/L	- Troubles gastro-intestinaux, hypersensibilité à la quinidine, troubles de la conduction cardiaque, risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de certains médicaments par inhibition du cytochrome P450 1^{ère} administration en milieu hospitalier avec surveillance ECG

<u>Fluoxétine :</u> <u>(Prozac)</u> uniquement syndrome du canal lent	- Voie orale (cp ou gélule à 20 mg ou solution buvable à 20 mg/5 mL)	- <u>Enfant</u> : posologies non établies - <u>Adulte</u> : 80 à 120 mg/j en 1 prise/j Objectif : dosage sérique fluoxétine + norfluoxétine entre 8 et 11 µmol/L	Hyponatrémie, nausées, vomissement, trouble du sommeil Surveillance de l'ionogramme sanguin
<u>Ephédrine :</u>	- Voie injectable (solution injectable 3 mg/mL en seringue pré-remplie ou 30 mg/10 mL ou 30 mg/mL)	- <u>Enfant</u> : 2-3 mg/kg/j en 3 prises (débuter à 1 mg/kg/j) - <u>Adulte</u> : 25 à 50 mg, 2 à 3 prises/j (débuter à 25 mg/j puis augmentation par paliers de 25 mg tous les 5 à 7 jours)	Epistaxis, trouble du sommeil, palpitations, sensation de nervosité', crampes musculaires Principalement pendant le 1er mois de traitement

<i>Albuterol sulfate :</i> (salbutamol)	- Voie orale (cp 2 ou 4 mg)	- <u>Enfant :</u> <i>Avant 6 ans :</i> 0,1 mg/kg/j (max : 2 mg) en 3 prises <i>Enfant de 6-12 ans :</i> 4 à 6 mg en 2 à 3 prises par jour - <u>Adulte :</u> 4 à 12 mg par jour en 1 à 3 prises par jour	Troubles du rythme cardiaque (flutter auriculaire), hypertension artérielle, troubles du sommeil, crampes musculaires
---	--------------------------------	---	---

Tableau 10 : *Thérapeutiques des syndromes myasthéniques congénitaux.*

AchE : acétylcholinestérase ; **cp :** comprimé ; **SC :** sous-cutané ; **IM :** intramusculaire ; **ECG :** électrocardiogramme

II. Indications thérapeutiques :

Le traitement des SMC dépend du gène impliqué. Les anticholinestérasiques ont une efficacité reconnue dans les SMC dus à des mutations des gènes codant des différentes sous unités du RACH, induisant une perte en RACH, la rapsyne, GFPT1, ChAT (choline acétyltransférase) et MuSK (Schara et al., 2008 ; Engel, 2007). Par contre, du fait de leur inefficacité et du risque d'aggravation, ils sont contre-indiqués dans le déficit en AChE, le syndrome du canal lent, le SMC par mutation du gène DOK7.

La 3-4 diaminopyridine (3,4- DAP), dont le mode d'action est pré-synaptique (inhibition des canaux potassiques de la terminaison nerveuse induisant une augmentation du transport du calcium vers la région pré-synaptique, libération accrue de vésicules d'ACh) (Molgo et al., 1980 ; Bowe et al., 2000), est souvent bénéfique dans les SMC postsynaptiques, particulièrement le déficit en RACH sans anomalies cinétiques, les SMC par mutation de la rapsyne et de MuSK (Milone et al., 2009 ; Chevessier et al., 2004).

À la suite des travaux de l'équipe d'Engel, la quinidine et la fluoxétine, molécules réduisant le temps d'ouverture du RACH, ont été prescrites dans le syndrome du canal lent (Fukudome et al., 1998; Harper et al., 2003).

Pour les SMC DOK7 et COLQ, les molécules recommandées sont la 3,4- DAP, l'éphédrine et l'albuterol ou le salbutamol (albuterol non disponible en France), aux propriétés Béta 2 adrénergiques, dont le mécanisme d'action dans les SMC n'est pas clair (Palace et al., 2007 ; Mihaylova et al., 2008 ; Schara et al., 2009 ; Lashley et al., 2010 ; Liewuck et al., 2011).

Traitement	Action	Indications
Anti-cholinestérasiques :	Augmenter la quantité d'acétylcholine disponible en inhibant l'action de l'acétylcholinestérase, l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique.	La plupart des SMC sauf : - SMC lié au déficit en acétylcholinestérase (COLQ), - SMC en laminine β_2 - SMC à Dok7 - Syndrome du canal lent où ils sont contre-indiqués
3,4 diaminopyridine (3,4-DAP)	Favoriser la libération accrue de vésicule d'acétylcholine	- SMC pré-synaptiques avec réduction de la libération de l'acétylcholine - SMC post-synaptiques (déficit en récepteurs de l'acétylcholine, en rapsyne et en MuSK) - Parfois efficace sur les SMC lié à Dok7 ou à un déficit en acétylcholinestérase

Quinidine et fluxétine	Réduire le temps d'ouverture des récepteurs de l'acétylcholine	- Syndrome du canal lent
Éphédrine	Mécanisme inconnu	- SMC lié à Dok7 - SMC synaptiques
Salbutamol	Mécanisme inconnu	- SMC lié à Dok7 ou COLQ - SMC synaptiques

Tableau 11: *Les traitements actuels des syndromes myasthéniques congénitaux* reposent sur les connaissances acquises concernant le fonctionnement de la jonction neuromusculaire et le déroulement de la transmission.

Traitement des syndromes myasthéniques congénitaux

- ***Déficit en AChE*** : Ephédrine ou Albuterol/Salbutamol, pas d'anticholinestérasiques, si nécessaire + 3,4-DAP.
- ***Déficit en RACH*** : anticholinestérasiques; si nécessaire 3,4-DAP.
- ***Syndrome canal rapide*** : anticholinestérasiques; si nécessaire 3,4-DAP.
- ***Syndrome canal lent*** : sulfate de Quinidine; Fluoxetine; pas d'anticholinestérasiques.
- ***β2-Laminine*** : Ephedrine; pas d'anticholinestérasiques
- ***ChAT*** : anticholinestérasiques si nécessaire + 3,4-DAP, pas d'anticholinestérasiques.
- ***DOK7*** : Ephédrine ou Albuterol/Salbutamol ; pas d'anticholinestérasiques; si nécessaire + 3,4-DAP.
- ***GFPT1***: anticholinestérasiques.
- ***Rapsyne*** : anticholinestérasiques; si nécessaire 3,4-DAP.

Tableau 12 : *Traitement des syndromes myasthéniques congénitaux selon le gène.*

III. Essais cliniques actuellement en cours :

Les essais cliniques consistent à évaluer les effets d'un traitement potentiel dans une maladie (un candidat-médicament, un dispositif médical...) dans le but de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans cette maladie.

1. Le salbutamol :

Le salbutamol (aussi appelé albutérol) est une molécule utilisée dans le traitement de l'asthme, capable d'augmenter le volume des muscles.

Essai de phase I				
Évaluer l'efficacité du salbutamol				
(Promoteur : <i>Mayo Clinic</i>)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Essai terminé. Données en cours d'analyse	21 (2 ans et plus)	États-Unis	3 ans	Septembre 2010 – Août 2013

Au cours d'un essai clinique de phase I un médicament dont l'intérêt thérapeutique a été montré sur des modèles animaux et/ou cellulaires (essais précliniques) est administré pour la première fois à un petit groupe de volontaires sains, plus rarement à des malades, afin d'évaluer leur tolérance à la substance en fonction de la dose (Comment le futur traitement est-il absorbé et éliminé ? Est-il toxique et à quelles doses ? Existe-t-il des effets secondaires ?).

2. La 3,4-diaminopyridine :

La 3,4-diaminopyridine (ou 3,4-DAP ou amifampridine phosphate ou Firdapse®) est un médicament qui permet une libération accrue de vésicules d'acétylcholine.

Le laboratoire *Catalyst Pharmaceuticals* mène plusieurs essais de cette molécule dans le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton mais aussi dans les SMC.

Essai de phase III				
Évaluer la sécurité d'évaluation et l'efficacité du 3,4-diaminopyridine				
(Promoteur : <i>Catalyst Pharmaceuticals</i>)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Recrutement en cours	20 (2 à 70 ans)	États-Unis	8 semaines	Janvier 2016 – Octobre 2017

Au cours d'un essai clinique de phase III, un médicament, pour lequel on a déterminé lors d'essais antérieurs l'innocuité et le dosage optimum (essais de phase I et II), est administré à un grand groupe de malades, sur une longue durée, dans le but d'évaluer son efficacité thérapeutique en la comparant à celle d'un traitement de référence ou un placebo.

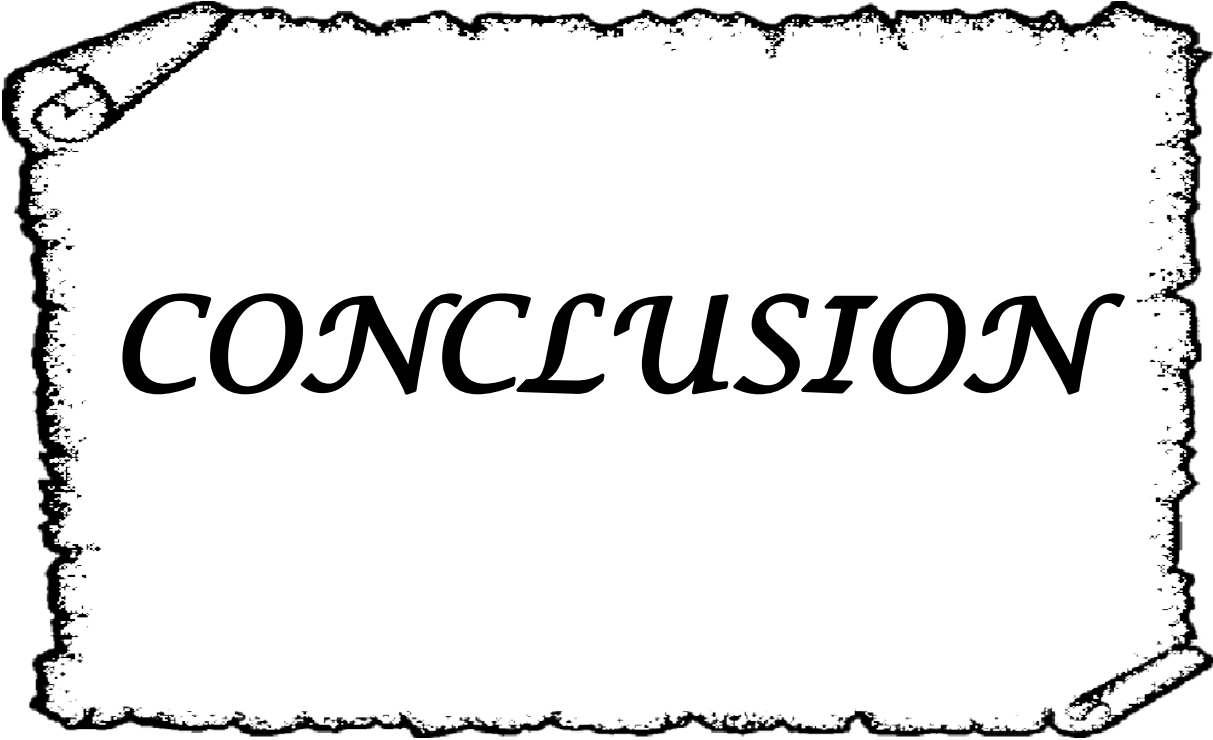
Les SMC sont des maladies génétiques rares et graves. Les inhibiteurs de l'AchE demeurent les molécules les plus souvent prescrites dans ce cadre mais d'autres traitements existent. Etant donné la faible prévalence et la grande diversité physiopathologique des SMC, la réalisation d'essais thérapeutiques randomisés en double insu est délicate et, de ce fait, quasi inexistante. En outre, l'évaluation du bénéfice de ces traitements demeure relativement critiquable mais il paraît au moins souhaitable de promouvoir une harmonisation de la prise en charge de ces patients avec des recueils d'informations partagés par les différents centres. L'augmentation des outils thérapeutiques et l'analyse de plus en plus précise des mécanismes physiopathologiques impliquées dans ces syndromes au plan génétique et moléculaire permettent d'espérer une amélioration des prises en charge et de la qualité de vie des patients dans les années à venir.

Profil évolutif et pronostic des SMC :

Le profil évolutif des SMC est très singulier avec des phases évolutives qui peuvent être différentes d'une période à l'autre de la vie. Le pronostic à long terme est difficile à poser mais le risque d'une aggravation, souvent progressive à l'âge adulte sur le plan moteur et/ou respiratoire, est grand même pour des patients dont l'affection était initialement modérée. C'est surtout les SMC liés au gène DOK7 qui ont tendance à s'aggraver avec le temps. Le pronostic des SMC liés au gène RAPSN, souvent très sévère dans la petite enfance, s'améliore dans la plupart des cas à l'adolescence. Pour les SMC du canal lent, l'installation d'une insuffisance respiratoire, fréquente, doit être dépistée pour mettre en route une ventilation assistée. L'identification du gène est très utile pour cibler le traitement. Le recours à la 3,4- DAP et aux β_2 adrénergiques (éphédrine et salbutamol) a transformé le pronostic de 2 SMC jugés auparavant très difficiles à traiter, DOK7 et COLQ.

Le pronostic de l'affection reste toujours difficile à poser. Les corrélations entre gravité et caractéristiques des mutations sont difficiles à établir. Une évolution favorable est possible dans des cas de SMC initialement sévères du fait de poussées respiratoires et/ou bulbaires. À l'inverse, des observations de dégradation motrice et respiratoire de survenue tardive (à l'âge adulte) ont été rapportées, chez des patients initialement peu atteints¹⁵³.

Comme cela a été indiqué plus haut, la connaissance de l'anomalie moléculaire primaire à l'origine du SMC ne permet pas de prévoir l'évolution. La réponse aux traitements susceptibles d'améliorer la transmission neuromusculaire est un facteur pronostique important : ainsi dans le déficit en AChE, l'absence de bénéfice produit par les anticholinestérasiques ou par toute autre thérapeutique est préoccupante.



CONCLUSION

CONCLUSION :

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont des maladies rares (environ 1 personne sur 250 000). Ce sont des maladies de la jonction neuromusculaire. Ils se caractérisent par une faiblesse musculaire, localisée ou généralisée.

D'origine génétique, ils sont liés au déficit ou à la formation anormale d'une protéine donnée. Les SMC sont classés en fonction de la localisation de l'élément perturbé au niveau de la jonction neuromusculaire.

Leur épidémiologie est mieux connue et il apparaît que leur fréquence a été sous-estimée du fait de nombreux cas non correctement diagnostiqués. Les travaux futurs devront permettre d'identifier les gènes impliqués dans les SMC non encore étiquetés, représentant la moitié des cas. Ils nécessiteront une collaboration internationale entre cliniciens, morphologistes, généticiens et neurobiologistes.

L'amélioration du diagnostic des SMC passe par une meilleure information de la communauté neuromusculaire et une démarche clinique et para-clinique rigoureuse.

L'identification du gène responsable est très utile pour cibler le traitement. Le traitement, adapté à chaque forme de SMC, a beaucoup amélioré le pronostic.

Les mutations les plus prévalentes sont celles de CHRNE et de RAPSN et leur recherche est recommandée en première intention, en absence d'orientation évidente, par le consensus international réalisé en 2004.

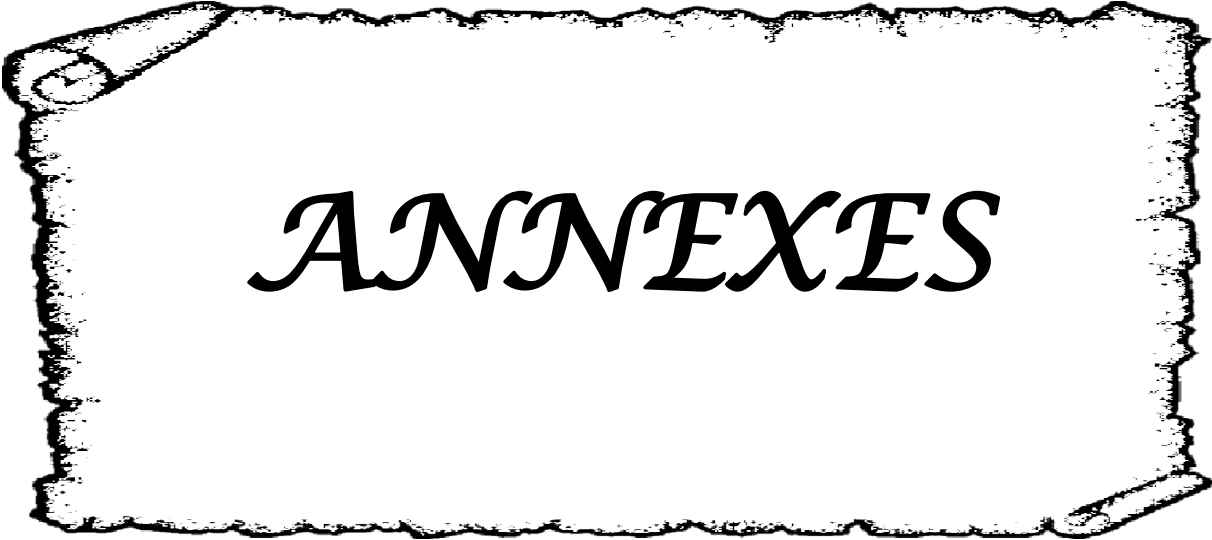
Leur diagnostic reste donc complexe, mais l'enjeu est cependant de taille pour le patient auquel on évitera une thymectomie et une immunosuppression prolongée inutile.

Etant donné la faible prévalence et la grande diversité physiopathologique des SMC, la réalisation d'essais thérapeutiques randomisés en double insu est délicate et, de fait, quasi inexistante. En outre, l'évaluation du bénéfice des traitements demeure relativement critiquable mais il paraît au moins souhaitable de promouvoir une harmonisation de la prise en charge de ces patients avec des recueils d'informations partagés par les différents centres.

Le profil évolutif des SMC est très singulier avec des phases évolutives qui peuvent être différentes d'une période à l'autre de la vie. Le pronostic à long terme est difficile à poser mais le risque d'une aggravation, souvent progressive à l'âge adulte sur le plan moteur et/ou respiratoire, est grand même pour des patients dont l'affection était initialement modérée. C'est surtout les SMC liés au gène *DOK7* qui ont tendance à s'aggraver avec le temps.

A l'issue de cette étude, nous recommandons de :

- Lancer un appel à la collecte et au regroupement des cas de SMC en collaboration avec les différents CHU du Maroc afin d'établir une base de donnée nationale utile pour des études ultérieures.
- Améliorer nos centres de diagnostic et veiller à instaurer les moyens d'explorations les plus sophistiqués au plan physiologique, génétique et moléculaire dans le but de faciliter le dépistage et d'espérer une amélioration des prises en charge et de la qualité de vie des patients dans les années à venir.
- Communiquer les résultats des études élaborées avec les autres centres à l'échelle internationale afin de collaborer dans le développement des connaissances concernant la maladie.
- Organiser des conférences sous le thème de SMC et veiller à l'insérer dans les programmes des congrès de pédiatrie et de neurologie pour pouvoir sensibiliser les praticiens sur l'existence sous-estimée de ces syndromes.



ANNEXES



GROUPE HOSPITALIER PITIE-SALPETRIERE CHARLES FOIX
Unité Fonctionnelle de Cardiogénétique et Myogénétique
Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique

Adresse postale :
Centre de Génétique
(Bâtiment 6 rue la Peyronnie)
Secteur Pitie
47/53, boulevard de l'Hôpital
75651 PARIS cedex 13

Secteur de diagnostic moléculaire des canalopathies musculaires et des pathologies génétiques de la jonction neuromusculaire
Biologiste responsable : Dr Damien Sternberg tél 33 1 42 17 76 54 email : damien.sternberg@hopi.ap-hop-paris.fr
Collaborations : Institut du Cerveau et de la Moëlle - UMR_S975 (Pr B. Eymard - Dr D. Hastai - Dr S. Nicole) - Réseau National des Syndromes Myasthéniques Congénitaux - Centres de Références Neuromusculaires

Nature des prélèvements : 2 tubes de sang sur EDTA agités aussitôt après prélèvement (bouchon violet), à conserver à +4 °C (durée maximum de conservation : 72 heures)

Réception des prélèvements : du lundi au jeudi, de 9h à 17h ; le vendredi, de 9h à 12h

DEMANDE DE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

SYNDROMES MYASTHENIQUES CONGÉNITAUX

(gènes CHRNE, RAPSIN, DOK7, COLQ, CHAT, CHRNL/B1/D/G, autres.....)

Etiquette GILDA Patient Nom : ...DEHANI Prénom : ...Othmane Date de Naissance :01/01/2001 Sexe : M ☒ F ☐	Etiquette UF	PRESCRIPTEUR Nom : N° de poste : Signature :	PRELEVEUR Nom : Date : Heure :
IDENTIFICATION DU SUJET PRELEVE : Nom : ...DEHANI Prénom : ...Othmane Sexe : M ☒ F ☐ Nom de jeune fille : Date de naissance :01/01/2001 Lieu de naissance : ...TEMARA Origine(s) ethnique(s) : ...ELJADIDA		RECHERCHE GENETIQUE DEJA EFFECTUEE CHEZ LE PATIENT OU DANS SA FAMILLE S'agit-il d'un prélèvement de contrôle : non ☐ oui ☐ Un membre de la famille a-t-il déjà été prélevé dans le passé dans le but de réaliser une étude moléculaire liée au diagnostic évoqué chez le patient ? non ☐ oui ☐ Nom, prénom, date de naissance du sujet prélevé : Lien de parenté avec patient : Laboratoire où le prélèvement a été envoyé :	
Statut clinique : ☒ atteint ☐ père, mère, frère, sœur ou conjoint asymptomatique d'un sujet atteint ☐ sujet à risque (diagnostic présymptote)		Mutation(s) identifiée(s) :	
Nature du prélèvement : ☒ Sang ☒ ADN ☐ Autre (préciser) :			

ELEMENTS D'ORIENTATION (A COMPLETER OBLIGATOIREMENT)

HISTOIRE FAMILIALE

Origine géographique ou ethnique des parents Père : ELJADIDA Mère : ELJADIDA
Consanguinité (joindre un arbre) : ☒ Consanguinité connue ☐ Originaires du même village ou région
Statut (sain/myasthénique) des parents et de la fratrie (à déterminer +++)

	nommée	examen clinique	EMG
Père	antécédents d'IMC chez 2 neveux	Sain	pas fait
Mère	sans particularité	Saine	pas fait
Frère/sœur (sans, année de naissance)	Sœur née en 2004	Saine	pas fait
	Frère né en 2005	attend d'être testé sur atrophie musculaire	pas fait

Hérédité (joindre arbre) ☐ clairement dominante ☐ apparemment récessive et récurrente (autres frère(s) ou sœur(s) atteints(s))
☒ cas sporadique ☐ douteux (préciser :)
☐ pas de renseignements

HISTOIRE ET CARACTERISTIQUES DE LA MALADIE MYASTHENIQUE

Tableau néonatal ? ☒ Oui ☐ Non ☐ Respiratoire (O2 ? Ventilation assistée ? Trachéotomie ?)
☒ Alimentaire (Sonde digestive ? Gastrostomie ?) ☒ Moteur (Hypotonie ? Amimie ?)
Age d'acquisition de la marche : Marche normale ☐ Oui ☒ Non (préciser :)
Notion d'épisode(s) respiratoire(s) aigu(s) ? ☐ Oui ☒ Non Age(s) de survenue :
Existence d'un ptosis ? ☒ Oui ☐ Non D'une diplopie ? ☐ Oui ☒ Non Age d'apparition : 1 an Fluctuant ? Permanent ?
Existence d'une faiblesse musculaire ? ☒ Oui ☐ Non Age d'apparition : Née ☒ Proximale ☒ Distale ☒ Axiale ☒ Faciale
☒ Fluctuante ☐ Fixée
Notion de troubles de déglutition ? ☒ Oui ☐ Non Si oui, préciser : Survenue surtout nocturne
Notion de poussée(s) ou d'aggravation(s) ? ☒ Oui ☐ Non Age(s) de survenue Fréquence mensuelle :
Type : Motrice ? Respiratoire ? Autre (préciser :)
Scoliose ? ☒ Oui ☐ Non Autres éléments arthrogryposiques proximaux ou distaux ? ☒ Oui (préciser : Hypertrophie lombaire) ☐ Non
Eléments dysmorphiques faciaux ? ☒ Oui ☐ Non Si oui, préciser : Faciès triangulaire + oreilles bas implantées

Page 1 de la feuille de demande de diagnostic moléculaire qui doit être remplie pour le centre.

Etat actuel ? ☒ Sans traitement ☐ Avec traitement (préciser lequel :)

- respiratoire : ☒ Normal ☐ Ventilation intermittente ☐ Ventilation permanente ☐ Trachéotomie

- moteur : ☐ Normal ☒ Gêne aux efforts (préciser : Asthénie et faiblesse musculaire ; périmètre de marche 300-400 m)

☒ Gêne dans la vie quotidienne (préciser : aux efforts :) ☐ Fauteuil roulant intermittent ☐ Fauteuil roulant permanent

Fluctuation des symptômes ? ☒ Oui ☐ Non ☐ Au cours de la journée (préciser :) ☒ Au cours des efforts (préciser :)

☐ Avec les grossesses (préciser :) ☐ Autres (préciser l'historique des fluctuations, leur durée et les facteurs éventuels associés)

Evolution des symptômes au cours de la vie :
Autres éléments associés :

BILAN BIOLOGIQUE – Préciser le laboratoire :

Dosage Ac anti-AChR Valeur : Interprétation : ☐ Normal ☐ Elevé ☒ Non réalisé

Dosage Ac anti-MUSK Valeur : Interprétation : ☐ Normal ☐ Elevé ☒ Non réalisé

Dosage CPK : Valeur : Interprétation : ☐ Normal ☐ Elevé ☒ Non réalisé

Autres :

BILAN EMG (joindre les comptes-rendus d'EMG ++) – Préciser le nom de l'opérateur :

☐ Non fait ☒ Fait Couples nerf-muscle étudiés (nombre, désignation) :

☒ Bloc neuromusculaire (BNM) démontré (décrément à la SNR, bloc en fibre unique)

- préciser couples nerf-muscle concernés, et valeur du décrément/bloc : couples-spina/trapèze Droit et-Gauche et facial-Gauche

☐ Double réponse démontrée (préciser couple(s) nerf-muscle concernés :)

☐ Incrément démontré (préciser couple(s) nerf-muscle concernés(s) et valeur :)

☐ Douteux : BNM non démontré, double réponse non démontrée

☐ Transmission neuromusculaire strictement normale dans l'ensemble des territoires explorés (préciser lesquels :)

☐ Autres éléments retrouvés à l'EMG : bloc de la JNM postsynaptique

BIOPSIE MUSCULAIRE – Préciser le laboratoire :

☒ Non faite ☐ Faite Muscle biopsié :

Type d'étude : ☐ Sans étude de plaques motrices ☐ Avec étude de plaques motrices ☐ Microscopie électronique

Résultats : ☐ Prédominance de fibres type I ☐ Atrophie des fibres type II

☐ Surcharge lipidique ☐ Agrégats tubulaires, préciser abondance :

☐ Anomalies type Core ☐ Anomalies type Core-like

☐ Autres anomalies :

☐ Biopsie strictement normale

Résultat étude des plaques motrices (si faite) : ☐ Koelle normal ☐ Diminution ou absence AChE Autres observations :

TESTS PHARMACOLOGIQUES & TRAITEMENTS

Test au Tensilon : ☐ Non réalisé ☐ Réponse positive (préciser :) ☐ Pas de réponse ☒ Aggravation

Préciser les traitements mis en oeuvre et leur effet dans le tableau ci-dessous
(exemple : Mestinon, 3,4-diaminopyridine, éphédrine, flunitrazé, immunosuppresseurs, corticoïdes, thyroïdectomie, etc.....)

Traitement (Dose)	Dose(s)	Age Années	Durée	Effets à court, moyen et long terme
Anticholinestérasiques : Mytilane.....	☒ Oui ☐ Non	op10mg*3	15 ans	aggravation nette sous traitement

ETUDES GENETIQUES DEJA REALISEES (indiquer résultats) OU EN COURS (indiquer « en ») – Indiquer le(s) laboratoire(s)

Caryotype réalisé en 2008 revenu strictement normal

Joindre impérativement :

- arbre généalogique détaillant au moins trois générations (celle d'avant le sujet atteint, celle du sujet atteint, celle d'après)
- copie des comptes-rendus clinique et d'EMG ++
- bon de commande (pour les établissements hors AP-HP)
- copie du consentement spécifique au diagnostic génétique +/- à la recherche

Je soussigné, Dr., certifie que, conformément au Code Civil (Art. 16-10) et au Code de la Santé Publique (Art. L1131-1 ou, pour le diagnostic prénatal, R2131-7), je suis en possession du consentement éclairé signé par le sujet

Consentement ☒ dans le cadre du diagnostic moléculaire ☒ dans le cadre de la recherche

Date : Signature :

CADRE RESERVE AU LABORATOIRE DE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE									
DATE D'ARRIVEE AU LABORATOIRE : CONFORMITE DU PRELEVEMENT :			N° FAMILLE LABO : CONFORMITE DE LA DEMANDE :			IDENTIFIANT PRELVT LABO :			
Gène	CHRNA10 (1201-1207-70)	BAIPN	DOK7	COLQ	CHAT	Canal lent	GFP1	AGRN	Autre
Elément pour									
Elément contre									



RESUMES

RÉSUMÉ :

Titre : LES SYNDROMES MYASTENIQUES CONGENITAUX.

Auteur : BELHADGA Hajar.

Mots clés : syndromes, myasthéniques, congénitaux.

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) constituent un groupe d'affections génétiques rares responsables d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire. Débutant le plus souvent avant l'âge de 2 ans, ils se manifestent par une fatigabilité et une faiblesse musculaire à l'effort et empêchent souvent le bon développement de l'enfant.

Le but de ce travail est de faire une mise au point sur les SMC, leurs bases physiopathologiques, leurs expressions cliniques, les difficultés diagnostiques, et les moyens thérapeutiques proposés afin de permettre à l'enfant d'avoir un développement psychomoteur et intellectuel normal et préserver dans la mesure du possible son pronostic vital et fonctionnel.

Nous rapportons le cas d'un enfant suivi dans le service de pédiatrie 2 atteint d'un SMC postsynaptique installé dès la période néonatale, dont le diagnostic étiologique n'a pas encore été établi. L'atteinte oculobulbaire et la fatigabilité musculaire sont les 2 signes dominant ce tableau clinique. Le traitement initial par inhibiteur de l'acétylcholinestérase a rapidement montré ses limites, tant sur le plan de l'efficacité que sur celui de la tolérance. A travers notre étude, nous avons essayé de déduire une orientation diagnostique pouvant collaborer, avec l'étude génétique, à l'obtention du diagnostic exacte de son SMC. L'étiologie la plus probable est le SMC dû à une mutation du gène DOK-7.

Le diagnostic de SMC est souvent difficile du fait de la méconnaissance de cette pathologie, l'âge de survenue, le caractère sporadique, la symptomatologie trompeuse, l'inefficacité des anticholinestérasiques et la présentation très myopathique. L'identification du gène est essentielle pour guider le traitement et le conseil génétique.

La connaissance du type de SMC et des thérapeutiques adaptées est primordiale pour la bonne prise en charge de ces affections chroniques et graves, mais relativement traitables, de l'enfant.

ABSTRACT:

Title: CONGENITAL MYASTHENIC SYNDROMES.

Author: BELHADGA Hajar

Key Words: syndromes, myasthenic, congenital.

Congenital myasthenic syndromes (CMS) are a group of rare genetic disorders that cause a dysfunction of neuromuscular transmission. Beginning most often before the age of 2 years, they are manifested by fatigability and muscle weakness on exertion and often prevent the good development of the child.

The purpose of this work is to focus on CMS, their physiopathological bases, their clinical expressions, the diagnostic difficulties, and the therapeutic tools proposed to allow to the child a normal psychomotor and intellectual development and to preserve as far as possible its vital and functional prognosis.

We report the case of a child followed in the pediatric department 2, with postsynaptic CMS installed in the neonatal period, whose etiological diagnosis has not yet been established. Oculo-bulbar involvement and muscular fatigability are the two signs that dominate this clinical case. The initial treatment by acetylcholinesterase inhibitor quickly showed its limitations, in terms of efficacy as in tolerance. Through our study, we have tried to deduce a diagnostic orientation that can collaborate, with the genetic study, to obtain the exact diagnosis of its CMS. The most likely etiology is the CMS due to a mutation in the DOK-7 gene.

The diagnosis of SMC is often difficult because of the ignorance of this pathology, the age of occurrence, the sporadic character, the misleading symptomatology, the inefficiency of anticholinesterase and the myopathic presentation. The identification of the responsible gene is essential to guide treatment and genetic counseling.

Knowing the type of CMS and the appropriate therapies is essential for a proper management of these chronic and serious, diseases of the child which are relatively treatable.

الملخص :

العنوان: متلازمات الوهن العضلي الخلفي.

من إنجاز: بلحدكة هاجر.

الكلمات الأساسية: متلازمات، الوهن، العضلي، الخلفي.

متلازمات الوهن العضلي الخلفي هي مجموعة من الاضطرابات الوراثية النادرة التي تسبب خللاً في انتقال السيالة العصبية الحركية إلى العضلة. هذه الاضطرابات غالباً ما تظهر ابتداءً من سن الثانية، تتجلى أعراضها في الشعور بالتعب والضعف العضلي عند بذل المجهود الحركي، وغالباً ما تعيق النمو الجيد للطفل.

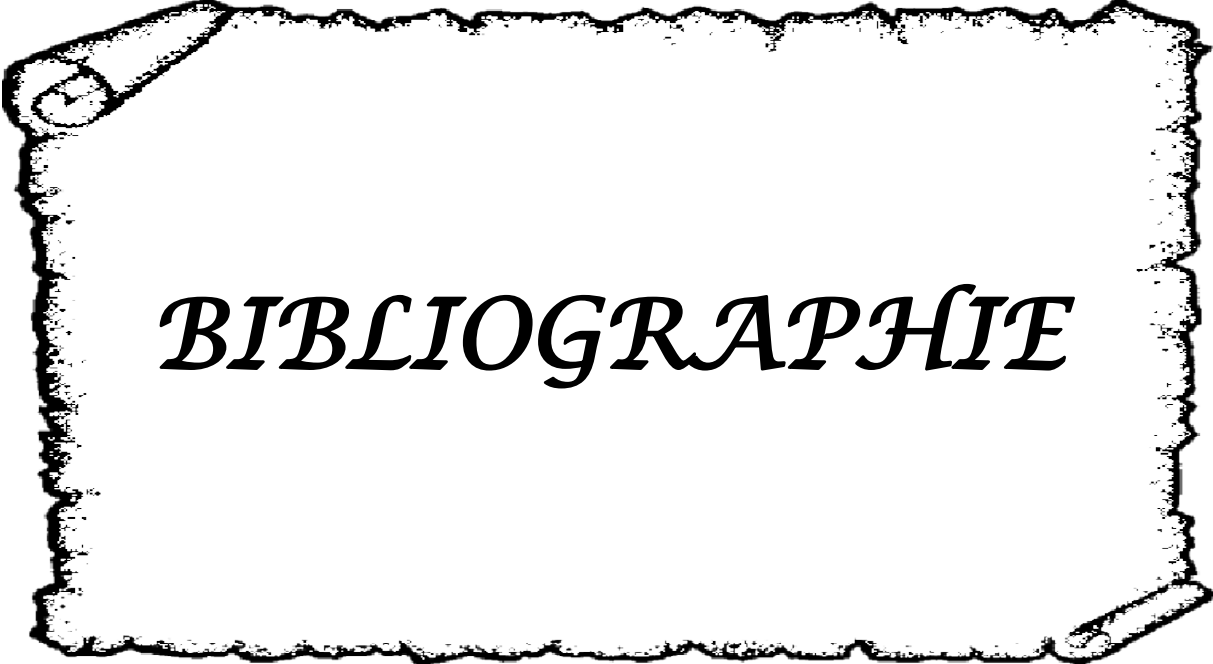
الهدف من هذا العمل هو تقديم عرض حول هذه المتلازمات الوراثية الخلفية، قواعدها الفيزيولوجية المرضية، أعراضها السريرية، صعوبات تشخيصها، والوسائل العلاجية المقترحة لتمكين الطفل من أن يكون له نمو نفسي وعقلي طبيعي والحفاظ قدر الإمكان على مستقبله الحيوي والوظيفي.

نعرض لذلك حالة يتابعها الطاقم الطبي لجناح طب الأطفال 2، لطفل يعاني منذ حديث ولادته من متلازمة الوهن العضلي بعد المشبكي، والتي لم يتم بعد تشخيص الخلل أو الطفرة المسببة لها. تهيم الأعراض العينية (تدلي الجفن) و البصلية والتعب العضلي على هذه الحالة السريرية. وقد أظهر العلاج باعتماد مثبط الاسيتيل كولين استراز حدوده بسرعة، سواء من حيث الفعالية أو التحمل.

من خلال دراستنا، حاولنا استخلاص توجيه تشخيصي يتناسب مع أعراض الحالة التي بين أيدينا من شأنه، إضافة إلى الدراسة الجينية، أن يمكننا من التشخيص الدقيق للمرض. و توصلنا إلى كون المتلازمة الأقرب للأعراض التي يعاني منها هذا الطفل هي المتلازمة الناتجة عن طفرة على مستوى جين DOK-7.

غالباً ما يكون تشخيص متلازمات الوهن العضلي صعباً بسبب ضعف المعرفة بهذا المرض ، عمر ظهوره (الأطفال حديثي الولادة)، الطبيعة المتفرقة للحالات، تواجد الأعراض المضللة، عدم فعالية مثبطات الاسيتيل كولين استراز في العلاج، تشابه الأعراض مع تلك الملاحظة في أمراض الإعتلال العضلي. و يعد تحديد الجينات المسببة أمراً ضرورياً لتوجيه العلاج والاستشارة الوراثية.

معرفة نوع المتلازمة والأدوية المناسبة أمر أساسي للعلاج السليم للطفل المصاب بهذه الأمراض المزمنة والخطيرة، التي تبقى رغم ذلك قابلة للتعافي نسبياً.



BIBLIOGRAPHIE

Références :

1. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 96: 202—31.
2. Congenital myasthenic syndromes phenotypic expression and pathophysiological characterisation. F. Andreux, D. Hantaï, B. Eymard, *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 2, 163-176.
3. Congenital myasthenic syndromes ; French experience. Key-words (Index medicus):Myasthenic Syndromes, Congenital.Neuromuscular Junction. Acetylcholine
4. Bruno EYMARD, Daniel HANTAÏ, Emmanuel FOURNIER, Sophie NICOLE³, Damien STERNBERG, Pascale RICHARD⁵, Michel FARDEAU² et les membres du réseau national « syndromes myasthéniques congénitaux » janvier 2014
5. Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. Inherited disorders of the neuromuscular junction: an update. *J Neurol.* 2014; 261(11):2234-43. Doi : 10.1007/s00415-014-7520-7
6. Parr JR, Andrew MJ, Finnis M, Beeson D, Vincent A, Jayawant S. How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia. *Arch Dis Child.* 2014;99(6):539-42. doi:10.1136/archdischild-2013-304788
7. Richard P, Gaudon K, Haddad H, Ammar AB, Genin E, Bauché S et al. The CHRNE 1293insG founder mutation is a frequent cause of congenital

myasthenia in North Africa. *Neurology*. 2008; 71(24):1967-72.
doi:10.1212/01.wnl.0000336921.51639.ob

8. Abicht A, Stucka R, Karcagi V, Herczegfalvi A, Horváth R, Mortier W et al. A common mutation (epsilon1267delG) in congenital myasthenic patients of Gypsy ethnic origin. *Neurology* 1999; 53(7):1564-9. doi:10.1212/WNL.53.7.1564
9. Engel AG. Congenital myasthenic syndromes. In: Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RL, editors. *Neuromuscular disorders in clinical practice*. New York: Springer; 2014. p. 1073-90.
10. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, Werneck LC. Congenital myasthenic syndrome: a brief review. *Pediatr Neurol*. 2012; 46(3):141-8. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.12.001
11. Mihaylova V, Scola RH, Gervini B, Lorenzoni PJ, Kay CK, Werneck LC et al. Molecular characterisation of congenital myasthenic syndromes in Southern Brazil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(9):973-7. doi:10.1136/jnnp.2009.177816
12. Syndromes myasthéniques congénitaux : difficultés diagnostiques, évolution et pronostic, thérapeutique L'expérience du réseau national « Syndromes Myasthéniques Congénitaux »
13. Abicht A, Dusl M, Guergueltcheva V, et al. Congenital myasthenic syndromes: achievements and limitations of phenotype-guided gene-after-gene sequencing in diagnostic practice: a study of 680 patients. *Hum Mutat* 2014; 33: 1474-1484.
14. Johnstone AF, Viele K, Cooper RL. Structure/function assessment of synapses at motor nerve terminals. *Synapse* 2011; 65: 287—99.

15. Rigoard S, Wager M, Buffenoir K, Bauche S, Giot JP, Maixent JM, et al. Principaux mecanismes impliquees dans la transmission synaptique au sein de l'appareil neuromusculaire. *Neurochirurgie* 2009;55(Suppl. 1):S22—33.
16. Kalamida D, Poulas K, Avramopoulou V, Fostieri E, Lagoumintzis G, Lazaridis K, et al. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Structure, function and pathogenicity. *FEBS J* 2007; 274: 3799—845.
17. P. Guiheneuc / *Annales de réadaptation et de médecine physique* 46 (2003) 276–280
18. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 96: 202—31.
19. Johnstone AF, Viele K, Cooper RL. Structure/function assessment of synapses at motor nerve terminals. *Synapse* 2011; 65: 287—99.
20. Kim N, Stiegler AL, Cameron TO, et al. Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. *Cell* 2008 ; 135 : 334-42.
21. Okada K, Inoue A, Okada M et al. The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. *Science* 2006; 312 : 1802-5.
22. Bergamin E, Hallock PT, Burden SJ, Hubbard SR. The cytoplasmic adaptor protein Dok7 activates the receptor tyrosine kinase MuSK via dimerization. *Mol Cell* 2010 ; 39 : 100-9.
23. Rigoard S, Wager M, Buffenoir K, Bauche S, Giot JP, Maixent JM, et al. Principaux mécanismes impliqués dans la transmission synaptique au sein de l'appareil neuromusculaire. *Neurochirurgie* 2009;55(Suppl. 1):S22—33.

24. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 96: 202—31.
25. Kalamida D, Poulas K, Avramopoulou V, Fostieri E, Lagoumintzis G, Lazaridis K, et al. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Structure, function and pathogenicity. *FEBS J* 2007; 274: 3799—845.
26. Rigoard S, Wager M, Buffenoir K, Bauche S, Giot JP, Maixent JM, et al. Principaux mécanismes impliqués dans la transmission synaptique au sein de l'appareil neuromusculaire. *Neurochirurgie* 2009; 55(Suppl. 1) : S22—33.
27. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009; 8(5):475-90. Doi : 10.1016/S1474-4422(09)70063-8
28. Congenital myasthenic syndromes phenotypic expression and pathophysiological characterisation. F. Andreux, D. Hantaï, B. Eymard, *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 2, 163-176.
29. Ohno K, Tsujino A, Shen XM et al. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2017-22.
30. Engel AG, Sine SM. Current understanding of congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5 : 308-21.
31. Congenital myasthenic syndromes phenotypic expression and pathophysiological characterisation. F. Andreux, D. Hantaï, B. Eymard, *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 2, 163-176.

32. Impaired Presynaptic High-Affinity Choline Transporter Causes a Congenital Myasthenic Syndrome with Episodic Apnea. Bauché S, O'Regan S, Azuma Y, Laffargue F, McMacken G, Sternberg D, Brochier G, Buon C, Bouzidi N, Topf A, Lacène E, Remerand G, Beaufrere AM, Pebrel-Richard C, Thevenon J, El Chehadeh-Djebbar S, Faivre L, Duffourd Y, Ricci F, Mongini T, Fiorillo C, Astrea G, Burloiu CM, Butoianu N, Sandu C, Servais L, Bonne G, Nelson I, Desguerre I, Nougues MC, Boeuf B, Romero N, Laporte J, Boland A, Lechner D, Deleuze JF, Fontaine B, Storchlic L, Lochmuller H, Eymard B, Mayer M, Nicole S. *Am J Hum Genet.*, 2016 (Sept).
33. Variants in SLC18A3, vesicular acetylcholine transporter, cause congenital myasthenic syndrome. O'Grady GL, Verschuuren C, Yuen M, Webster R, Menezes M, Fock JM, Pride N, Best HA, Benavides Damm T, Turner C, Lek M, Engel AG, North KN, Clarke NF, MacArthur DG, Kamsteeg EJ, Cooper ST. *Neurology.* 2016 (Oct).
34. Novel synaptobrevin-1 mutation causes fatal congenital myasthenic syndrome. Shen XM, Scola RH, Lorenzoni PJ, Kay CS, Werneck LC, Brengman J, Selcen D, Engel AG. *Ann Clin Transl Neurol.*, 2017 (Janv). Homozygous mutations in VAMP1 cause a presynaptic congenital myasthenic syndrome. Salpietro V, Lin W, Vedove AD, Storbeck M, Liu Y, Efthymiou S, Manole A, Wiethoff S, Ye Q, Saggari A, McElreavey K, Krishnakumar SS; SYNAPS Study Group, Pitt M, Bello OD, Rothman JE, Basel-Vanagaite L, Hubshman MW, Aharoni S, Manzur AY, Wirth B, Houlden H. *Ann Neurol.*, 2017 (Mars).
35. www.afm-telathon.fr > Concerné par la maladie > Syndrome myasthénique congénital 2017
36. Mihaylova V, Muller JS, Vilchez JJ et al. Clinical and molecular genetic findings in COL Q-mutant congenital myasthenic syndromes. *Brain* 2008; 131 : 747-59.
37. Ohno K, Brengman JM, Tsujino A, Engel AG . Human endplate acetylcholinesterase deficiency caused by mutations in the collagen-like tail

subunit (ColQ) of the asymmetric enzyme. Proc Natl Acad Sci USA 1998 ; 95 : 9654-9.

38. Congenital myasthenic syndromes phenotypic expression and pathophysiological characterisation. F. Andreux, D. Hantaï, B. Eymard, Rev Neurol (Paris) 2004; 160: 2, 163-176.
39. www.afm-telathon.fr > Concerné par la maladie > Syndrome myasthénique congenital 2017
40. Engel AG . Congenital myasthenic syndromes in 2012. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011, epub ahead of print.
41. Engel AG , Sine SM. Current understanding of congenital myasthenic syndromes. Curr Opin Pharmacol 2005 ; 5 : 308-21.
42. Engel AG , Lambert EH, Mulder DM, et al. A newly recognized congenital myasthenic syndrome attributed to a prolonged open time of the acetylcholine-induced ion channel. Ann Neurol 1982; 11 : 553-569.
43. Ohno K, Hutchinson DO, Milone M et al. Congenital myasthenic syndrome caused by prolonged acetylcholine receptor channel openings due to a mutation in the M2 domain of the ϵ subunit. Proc Natl Acad Sci USA 1995 ; 92 : 758-62.
44. Brownlow S, Webster R, Croxen R et al. Acetylcholine receptor delta subunit mutations underlie a fast-channel myasthenic syndrome and arthrogryposis multiplex congenita. J Clin Invest 2001 ; 108 : 125-30.
45. Webster R, Brydson M, Croxen R et al. Mutation in the AC hR ion channel gate underlies a fast channel congenital myasthenic syndrome. Neurology 2004 ; 62 : 1090-6.

46. Zhang B., Luo S., Wang Q., Suzuki T., Xiong W.C., Mei L.—LRP4 serves as a coreceptor of agrin. *Neuron*. 2008, 60, 285-97.
47. Kim N., Stiegler A.L., Cameron T.O., Hallock P.T., Gomez A.M., Huang J.H., et al. —
Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. *Cell*, 2008, 135, 334-42.
48. Tsujino A, Maertens C, Ohno K et al. Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 7377-82.
49. Congenital myasthenic syndromes phenotypic expression and pathophysiological characterisation.
F. Andreux, D. Hantaï, B. Eymard, *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 2, 163-176.
50. www.afm-telathon.fr > Concerné par la maladie > Syndrome myasthénique congénital 2017
51. Haeuptle MA, Hennet T. Congenital disorders of glycosylation: an update on defects affecting the biosynthesis of dolichol-linked oligosaccharides. *Hum Mutat* 2009; 30: 1628–1641.
52. Freeze HH, Chong JX, Bamshad MJ, Ng BG. Solving glycosylation disorders: Fundamental approaches reveal complicated pathways. *Am J Hum Genet* 2014; 94: 161–165.
53. Selcen D, Shen X-M, Milone M, et al. GFPT1-myasthenia: Clinical, structural, and electrophysiologic heterogeneity. *Neurology* 2013; 23: 370–378.
54. Selcen D, Shen X-M, Li Y, et al. DPAGT1 myasthenia and myopathy. Genetic, phenotypic, and expression studies. *Neurology* 2014; 82: 1822–1830.

55. Soboloff J, Rothberg BS, Madesh M, Gill DL. STIM proteins: dynamic calcium signal transducers. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 549-565.
56. www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Syndrome myasthénique congénital
57. Congenital myasthenic syndromes ; French experience
Key-words (Index medicus): Myasthenic Syndromes, Congenital. Neuromuscular Junction. Acetylcholine. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2014, 198, no 2, 257-271, séance du 4 février 2014
58. Congenital myasthenic syndromes phenotypic expression and pathophysiological characterisation.
F. Andreux, D. Hantaï, B. Eymard, *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 2, 163-176.
59. Fournier E. Etude de la transmission neuromusculaire par stimulation nerveuse répétitive. In : Fournier E, editor. *Examen électromyographique (2e édition)*. Cachan, France: Lavoisier, 2008. p. 281-303.
60. Congenital myasthenic syndromes phenotypic expression and pathophysiological characterisation.
F. Andreux, D. Hantaï, B. Eymard, *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 2, 163-176.
61. Ohno K., Tsujino A., Brengman J.M., Harper C.M, Bajzer Z., Udd B., et al. — Choline cetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001, 98, 2017-22.
- Engel A.G., Shen X.M., Selcen D. — Sine S New horizons for congenital myasthenic syndromes ; *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2012, 1275, 54-62.

62. Ohno K, Tsujino A, Shen XM et al. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 2017-22.
63. Hart Z., Sahashi K., Lambert E.L., Engel A.G., Lindstrom J. — A congenital, familial, myasthenic syndrome caused by a presynaptic defect of transmitter resynthesis of mobilization. *Neurology*. 1979, 529, 59.
64. Maselli R.A., Chen D., Mo D., Bowe C., Fenton G., Wollmann R.L. — Choline acetyltransferase mutations in myasthenic syndrome due to deficient acetylcholine resynthesis. *Muscle. Nerve.*, 2003, 27, 180-7.
65. Shen X.M., Crawford T.O., Brengman J., Acsadi G., Iannaccone S., Karaca E., et al.— Functional consequences and structural interpretation of mutations of human choline acetyltransferase. *Hum. Mutat.*, 2011, 32, 1259-67.
66. Schara U, Christen H-J, Durmus H, et al. Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to CHAT mutations. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14: 326-333.
67. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Sleuthing molecular targets for neurological diseases at the neuromuscular junction. *Nature Rev Neurosci* 2003; 4: 339-352.
68. Shen X-M, Crawford TO, Brengman J, et al. Functional consequences and structural interpretation of mutations in human choline acetyltransferase. *Hum Mutat* 2011; 32: 1259-1267.
69. Shen XM, Selcen D, Brengman J, Engel AG. Mutant SNAP25B causes myasthenia, cortical hyperexcitability, ataxia, and intellectual disability. *Neurology* 2014; 83: 2247-2255.

70. Herrmann DN, Horvath R, Snowden JE, Gonzales M, Sanchez-Mejias A, Guan Z, et al. Synaptotagmin 2 mutations cause an autosomal-dominant form of Lambert-Eaton myasthenic syndrome and nonprogressive motor neuropathy. *Am J Hum Gen* 2014; 95: 332–339.
71. Regal L, Shen XM, Selcen D, et al. PREPL deficiency with or without cystinuria causes a novel myasthenic syndrome. *Neurology* 2014; 82: 1254–1260.
72. Radhakrishnan K, Baltes J, Creemers JWM, Schu P. Trans-Golgi network morphology and sorting is regulated by prolyl oligopeptidase-like protein PREPL and AP-1 complex subunit $\alpha 1$. *J Cell Sci* 2013; 126: 1155–1163.
73. Kim M-H, Hersh LB. The vesicular acetylcholine transporter interacts with clathrin-associated adaptor complexes AP-1 and AP-2. *J Biol Chem* 2004; 279: 12580–12587.
74. Mihaylova V, Muller JS, Vilchez JJ et al. Clinical and molecular genetic findings in COL Q-mutant congenital myasthenic syndromes. *Brain* 2008 ; 131 : 747-59.
75. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment
Andrew G Engel, Xin-Ming Shen, Duygu Selcen, Steven M Sine *Lancet Neurol* 2015; 14: 420–34
76. Maselli RA , Ng JJ, Andreson JA et al. Mutations in LAM B2 causing a severe form of synaptic congenital myasthenic syndrome. *J Med Genet* 2009 ; 46 : 203-8.
77. Maselli RA, Ng JJ, Andreson JA, et al. Mutations in LAMB2 causing a severe form of synaptic congenital myasthenic syndrome. *J Med Genet* 2009; 46: 203–208.

78. Nicole S, Chaouch A, Torbergesen T, et al. Agrin mutations lead to a congenital myasthenic syndrome with distal muscle weakness and atrophy. *Brain* 2014; 137: 2429-2443.
79. Maselli RA, Fernandez JM, Arredondo J, et al. LG2 agrin mutation causing severe congenital myasthenic syndrome mimics functional characteristics of non-neural agrin (z-) agrin. *Hum Genet* 2012; 131: 1123-1135.
80. Engel A.G., Lambert E.H., Mulder D.M., Torres C.F., Sahashi K., Bertorini T.E., et al. —A newly recognized congenital myasthenic syndrome attributed to a prolonged open time of the acetylcholine- induced ion channel. *Ann. Neurol.* 1982, 11, 553-69.
81. Ohno K, Hutchinson DO, Milone M et al. Congenital myasthenic syndrome caused by prolonged acetylcholine receptor channel openings due to a mutation in the M2 domain of the ϵ subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 758-62.
82. Harper CM, Fukudome T, Engel AG . Treatment of slow channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neurology* 2003 ; 60 : 170-3.
83. Sine S.M., Wang H.L., Ohno K., Shen X.M., Lee W.Y., Engel AG.—Mechanistic diversity underlying fast channel congenital myasthenic syndromes. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2003, 998, 128-37.
84. Palace J., Lashley D., Bailey S., Jayawant S., Carr A., McConville J., et al. — Clinical features in a series of fast channel congenital myasthenia syndrome. *Neuromuscul Disord.*, 2012, 22, 112-7.
85. Richard P., Gaudon K., Haddad H., Ammar A.B., Genin E., Bauché S., et al. — The CHRNE 1293insG founder mutation is a frequent cause of congenital myasthenia in North Africa. *Neurology.* 2008, 71, 1967-72

86. Abicht A., Stucka R., Karcagi V., Herczegfalvi A., Horváth R., Mortier W., et al.—
A common mutation (e1267delG) in congenital myasthenic patients of Gypsy
ethnic origin. *Neurology*. 1999, 53, 1564-9.

87. Engel A.G., Sine S.M.—Current understanding of congenital myasthenic
syndromes. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005, 5, 308-21.

88. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Sleuthing molecular targets for neurological
diseases at the neuromuscular junction. *Nature Rev Neurosci* 2003; 4: 339-352.

89. Ohno K, Quiram PA, Milone M et al. Congenital myasthenic syndromes due to
heteroallelic nonsense/missense mutations in the acetylcholine receptor epsilon
subunit gene: identification and functional characterization of six new
mutations. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 753-66.

90. Chevessier F., Faraut B., Ravel-Chapuis A., Richard P., Gaudon K., Bauché S., et
al.— MUSK, a new target for mutations causing congenital myasthenic syndrome.
Human Molecular Genetics., 2004, 13, 3229-40.

91. Mihaylova V, Salih MA, Mukhtar MM et al. Refinement of the clinical
phenotype in Musk-related congenital myasthenic syndromes. *Neurology* 2009 ;
73 : 1926-8.

92. Ohno K., Engel A.G., Shen X.M., Selcen D., Brengman J., Harper C.M., et al.—
Rapsyn mutations in humans cause endplate acetylcholine-receptor deficiency
and myasthenic syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002, 70, 875-85.

93. Congenital myasthenic syndromes due to mutations in the rapsyn gene. B.
Eymard, C. Ioos, A. Barois, B. Estournet, M. Mayer, E. Fournier, E. Yasaki, C.
Prioleau, S. Bauché, K. Gaudon, J.P. Leroy, J. Koenig, P. Richard, D Hantaï, *Rev*
Neurol (Paris) 2004 ; 160 : 5 pt 2, 4S78-4S84.

94. Milone M., Shen X.M., Selcen D., Ohno K., Brengman J., Iannaccone S.T., et al. — Myasthenic syndrome due to defects in rapsyn: Clinical and molecular findings in 39 patients. *Neurology*. 2009, 73, 228-35.
95. Barois A., Richard P., Eymard B., Hantaï D., Estournet-Mathiaud B. — Congenital myasthenic syndrome due to rapsyn deficiency: three cases with arthrogyrosis and bulbar symptoms. *Neuropediatrics*., 2004, 35, 246-9.
96. Milone M, Shen XM, Selcen D et al. Myasthenic syndrome due to defects in rapsyn: Clinical and molecular findings in 39 patients. *Neurology* 2009 ; 73 : 228-35.
97. Ohno K, Engel AG , Shen X-M et al. Rapsyn mutations in humans cause endplate acetylcholine receptor deficiency and myasthenic syndrome. *Am J Hum Genet* 2002 ; 70 : 875-85.
98. Milone M, Shen XM, Selcen D, et al. Myasthenic syndrome due to defects in rapsyn: Clinical and molecular findings in 39 patients. *Neurology* 2009; 73: 228-235.
99. Palace J., Lashley D., Newsom-Davis J., Cossins J., Maxwell S., Kennett R., et al. — Clinical features of DOK7 neuromuscular junction synaptopathy. *Brain*., 2007, 130, 1507-15.
100. Ben Ammar A, Petit F, Alexandri N et al. Phenotype genotype analysis in 15 patients presenting a congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. *J Neurol* 2010; 257 : 754-66.
101. Senderek J, Muller JS, Dusl M et al.: Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. *Am J Hum Genet* 2011 ; 88 : 162-72.

102. Selcen D, Milone M, Shen X-M, et al. Dok-7 myasthenia: phenotypic and molecular genetic studies in 16 patients. *Ann Neurol* 2008; 64: 71-87.
103. Postnatal knockdown of dok-7 gene expression in mice causes structural defects in neuromuscular synapses and myasthenic pathology. Eguchi T, Tezuka T, Miyoshi S, Yamanashi Y. *Genes Cells*. 2016 (Juin)
104. Beeson D, Higuchi O, Palace J et al. Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy. *Science* 2006 ; 313 : 1975-8.
105. Ohkawara B.,Cabrera-SerranoM.,Nakata T.,MiloneM.,AsaiN., ItoK., et al.—LRP4 third β -propeller domain mutations cause novel congenital myasthenia by compromising agrin-mediated MuSK signaling in a position-specific manner. *Hum. Mol. Genet.*, 2013, 29.
106. Tsujino A, Maertens C, Ohno K et al. Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 7377-82.
107. Tsujino A, Maertens C, Ohno K, et al. Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7377-7382.
108. Selcen D, Juel VC , Hobson-Webb LD et al. Myasthenic syndrome caused by plectinopathy. *Neurology* 2011 ; 76 : 327-36.
109. Senderek J.,Müller J.S.,DuslM., Strom T.M.,Guergueltcheva V.—Diepolder, et al.—Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. *Am. J.Hum. Genet.*, 2011, 88, 162-72.

110. Cossins J., Belaya K., Hicks D., Salih M.A., Finlayson S., Carboni N., Liu W.W., et al. — Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. *Brain*. 2013, 136, 944-56.
111. Belaya K., Finlayson S., Slater C.R., Cossins J., Liu W.W., Maxwell S., McGowan S.J., et al. — Mutations in DPAGT1 Cause a Limb-Girdle Congenital Myasthenic Syndrome with Tubular Aggregates. *Am. J. Hum. Genet.*, 2012, 91, 193-201.
112. Zoltowska K., Webster R., Finlayson S., Maxwell S., Cossins J., Müller J., et al. — Mutations in GFPT1 that underlie limb-girdle congenital myasthenic syndrome result in reduced cell-surface expression of muscle AChR. *Hum. Mol. Genet.*, 2013, 22, 2905-13.
113. Belaya K., Finlayson S., Slater C.R., Cossins J., Liu W.W., Maxwell S., McGowan S.J., et al. — Mutations in DPAGT1 Cause a Limb-Girdle Congenital Myasthenic Syndrome with Tubular Aggregates. *Am. J. Hum. Genet.*, 2012, 91, 193-201.
114. Senderek J, Muller JS, Dusl M et al.: Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. *Am J Hum Genet* 2011 ; 88 : 162-72.
115. Senderek J, Muller JS, Dusl M, et al. Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. *Am J Hum Genet* 2011; 88: 162-172.
116. Selcen D, Shen X-M, Milone M, et al. GFPT1-myasthenia: Clinical, structural, and electrophysiologic heterogeneity. *Neurology* 2013; 23: 370-378.
117. Belaya K, Finlayson S, Slater C, et al. Mutations in DPAGT1 cause a limb-girdle congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 1-9.

118. Selcen D, Shen X-M, Li Y, et al. DPAGT1 myasthenia and myopathy. Genetic, phenotypic, and expression studies. *Neurology* 2014; 82: 1822–1830.
119. Soboloff J, Rothberg BS, Madesh M, Gill DL. STIM proteins: dynamic calcium signal transducers. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 549–565.
120. Bohm J, Chevessier F, De Paula AM, et al. Constitutive activation of STIM1 causes tubular aggregate myopathy. *Am J Hum Genet* 2013; 92: 271–278.
121. Cossins J, Belaya K, Hicks D, et al. Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. *Brain* 2013; 136: 944–956.
122. Edvardson S, Porcelli V, Jalas C, et al. Agenesis of corpus callosum and optic nerve hypoplasia due to mutation in SLC25A1 encoding the mitochondrial citrate transporter. *J Med Genet* 2013; 50: 240–245.
123. Chaouch A, Porcelli V, Cox DM, et al. Mutations in the mitochondrial citrate carrier SLC25A1 are associated with impaired neuromuscular transmission. *J Neuromuscul Dis* 2014; 1: 75–90.
124. Claeys KG, Maisonobe T, Bohm J, et al. Phenotype of a patient with recessive centronuclear myopathy and a novel BIN1 mutation. *Neurology* 2010; 74: 519–521.
125. Liewluck T, Shen X-M, Milone M, Engel AG. Endplate structure and parameters of neuromuscular transmission in sporadic centronuclear myopathy associated with myasthenia. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 387–395.
126. Robb SA, Sewry CA, Dowling JJ, et al. Impaired neuromuscular transmission and response to acetylcholinesterase inhibitors in centronuclear myopathy. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 379–386.

127. Gibbs EM, Clarke NF, Rose K, et al. Neuromuscular junction abnormalities in DNM2-related centronuclear myopathy. *J Mol Med (Berl)* 2013; 91: 727–737.
128. Liewluck T, Shen X-M, Milone M, Engel AG. Endplate structure and parameters of neuromuscular transmission in sporadic centronuclear myopathy associated with myasthenia. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 387–395.
129. Liewluck T, Shen X-M, Milone M, Engel AG. Endplate structure and parameters of neuromuscular transmission in sporadic centronuclear myopathy associated with myasthenia. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 387–395.
130. Munot P, Lashley D, Jungbluth H, et al. Congenital fibre type disproportion associated with mutations in the tropomyosin 3 (TPM3) gene mimicking congenital myasthenia. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 796–800.
131. Eymard B, Stojkovic T., Sternberg D., Richard P., Nicole S., Fournier E., et al. — Congenital myasthenic syndromes: difficulties in the diagnosis, course and prognosis, and therapy-The French National Congenital Myasthenic Syndrome Network experience. *Rev., Neurol.*, 2013, 169 Suppl 1, S45-55.
132. Engel AG, Lambert EH, Gomez MR. A new myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency, small nerve terminals, and reduced acetylcholine release. *Ann Neurol* 1977;1:315-30.
133. De Chiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM, Simmons MV, Poueymirou WT, Thomas S, et al. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell* 1996;85:501-12.
134. Jeannet PY, Bassez G, Eymard B, Laforêt P, Urtizberea JA, Rouche A, et al. Clinical and histologic findings in autosomal centronuclear myopathy. *Neurology* 2004;11;62:1484-90.

135. Senderek J, Müller JS, Dusl M, Strom TM, Guergueltcheva V, Diepolder, et al. Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. *Am J Hum Genet* 2011;88:162-72.
136. Eymard B. Neonatal myasthenia gravis clinical and pathophysiological aspects. *Adv Organ Biol* 1997;2:235-47.
137. Béhin A, Mayer M, Kassis- Makhoul B, Jugie M, Espil- Taris C, Ferrer X, et al. Severe neonatal myasthenia due to maternal anti- MuSK antibodies. *Neuromuscul Disord.* 2008;18:443-6.
138. Jeannet PY, Marcoz JP, Kuntzer T, Roulet- Perez E. Isolated facial and bulbar paresis: a persistent manifestation of neonatal myasthenia gravis. *Neurology* 2008;15;70:237-8.
139. Richard P, Gaudon K, Haddad H, Ammar AB, Genin E, Bauché S, et al. The CHRNE 1293insG founder mutation is a frequent cause of congenital myasthenia in North Africa. *Neurology* 2008;71:1967-72.
140. Outteryck O, Richard P, Lacour A, Fournier E, Zéphir H, Gaudon K, et al. Novel epsilon subunit mutation of the muscle acetylcholine receptor causing a slow- channel congenital myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:450-1.
141. Ben Ammar A, Petit F, Alexandri N, Gaudon K, Bauché S, Rouche A, et al. Phenotype genotype analysis in 15 patients presenting a congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. *J Neurol* 2010;257:754-66.
142. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment Andrew G Engel, Xin-Ming Shen, Duygu Selcen, Steven M Sine *Lancet Neurol* 2015; 14: 420-34

143. Burke G, Cossins J, Maxwell S, et al. Distinct phenotypes of congenital acetylcholine receptor deficiency. *Neuromuscul Disord* 2004;14:356–64.
144. Ben Ammar A, Petit F, Alexandri N, et al. Phenotype genotype analysis in 15 patients presenting a congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. *J Neurol* 2010;257:754–66.
145. Schara U, Lochmüller H. Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes. *Neurotherapeutics* 2008;5:542–7.
146. Milone M, Shen XM, Selcen D, et al. Myasthenic syndrome due to defects in rapsyn: clinical and molecular findings in 39 patients. *Neurology* 2009;73:228–35.
147. Schara U, Christen HJ, Durmus H, et al. Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to CHAT mutations. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:326–33.
148. Mihaylova V, Müller JS, Vilchez JJ, et al. Clinical and molecular genetic findings in COLQ-mutant congenital myasthenic syndromes. *Brain* 2008;131:747–59.
149. Harper CM, Engel AG. Quinidine sulfate therapy for the slow channel congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 1998;43: 480–4.
150. Harper CM, Fukudome T, Engel AG. Treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neurology* 2003;60:1710–3.

151. Otero-Cruz JD, Ba'ez-Paga'n CA, Dorna-Pe'rez L, et al. Decoding pathogenesis of slow-channel congenital myasthenic syndromes using recombinant expression and mice models. *P R Health Sci J* 2010;29:4-17.
152. Lashley D, Palace J, Jayawant S, et al. Ephedrine treatment in congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. *Neurology* 2010;74:1517-23.
153. Burke G, Hiscock A, Klein A, et al. Salbutamol benefits children with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations. *Neuromuscul Disord* 2013;23:170-5.
154. Ishigaki K, Nicolle D, Krejci E, Leroy JP, Koenig J, Fardeau M, et al. Two novel mutations in the ColQ gene cause endplate acetylcholinesterase deficiency. *Neuromusc Disord* 2003;13:236-44.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَخْلَعْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي^ط
إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ

الآية 15

سورة
الأحقاف





Serment d'Hippocrate



Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- ✓ *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- ✓ *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- ✓ *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- ✓ *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- ✓ *Les médecins seront mes frères.*
- ✓ *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- ✓ *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- ✓ *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.



قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- + بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- + وأن أحترم أساتذتي وأعتزهم لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- + وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول .
- + وأن لا أفشي الأسرار المعمودة إلي .
- + وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- + وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- + وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- + وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- + وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .

بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشرفي.

جامعة محمد الخامس الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 278

سنة : 2018

متلازمات الوهن العضلي الخلقي.

معرض علمي و حالة سريرية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : هاجر بلحدكة

المزودة في : 01 دجنبر 1992 بالخميسات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمات - الوهن - العضلي - الخلقي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد عبد العالي بنتهيبة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة فاطمة جابوريك

أستاذة في طب الأطفال

السيد حسن آيت أوعمر

أستاذ في طب الأطفال

السيد ياسين سفسوخ

أستاذ في علم الاحياء المجهرية

أعضاء