

COMMUNICATION

Syndromes myasthéniques congénitaux — L'expérience française

MOTS-CLÉS : SYNDROMES MYASTHÉNIQUES CONGÉNITAUX. JONCTION NEUROMUSCULAIRE. ACÉTYLCHOLINE

Congenital myasthenic syndromes ; French experience

KEY-WORDS (Index medicus): MYASTHENIC SYNDROMES, CONGENITAL. NEUROMUSCULAR JUNCTION. ACETYLCHOLINE

Bruno EYMARD^{1,2,3}, Daniel HANTAÏ³, Emmanuel FOURNIER⁴, Sophie NICOLE³, Damien STERNBERG⁵, Pascale RICHARD⁵, Michel FARDEAU² et les membres du réseau national « syndromes myasthéniques congénitaux »⁶

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) constituent un groupe hétérogène d'affections génétiques rares, responsables d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire se manifestant par une faiblesse musculaire avec fatigabilité de début habituellement néonatale ou infantile. En 2002, un réseau national « syndromes myasthéniques congénitaux » a été créé, regroupant cliniciens, pathologistes, généticiens et neurobiologistes. Près de trois cents cas de SMC ont été ainsi identifiés et trois nouveaux gènes

¹ Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Paris-Est, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

² Institut de Myologie, Paris

³ UMRS 975, UPMC, Paris.

⁴ Département de Neurophysiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

⁵ Département de biochimie génétique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

⁶ Voir liste des membres en fin d'article

Tirés à part : Professeur Bruno EYMARD, Unité de pathologie neuromusculaire, Bâtiment Babinski, Hôpital Pitié Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital — 75013 Paris ;

e-mail : anne-marie.maronne@psl.aphp.fr

Article reçu le 9 janvier 2014, accepté le 3 février 2014

décrits. Dans cet article nous présentons successivement les principaux gènes identifiés (dix-huit rapportés en 2013), le diagnostic et ses pièges, le profil évolutif et le pronostic et enfin la thérapeutique. L'accent est mis sur notre expérience et les travaux les plus récents. Le chapitre des SMC reste ouvert car pour environ la moitié des cas, le gène est encore inconnu.

SUMMARY

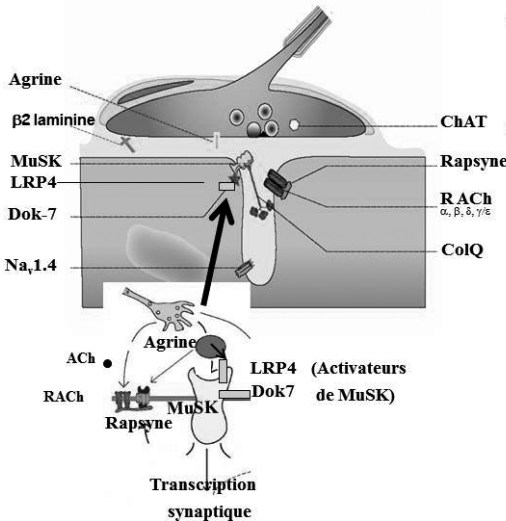
Congenital myasthenic syndromes (CMS) form a heterogeneous group of genetic diseases characterized by abnormal neuromuscular transmission. The associated muscular weakness is exacerbated by exertion and usually starts during infancy/childhood. In 2002 a national Congenital Myasthenic Syndromes Network was created in France, composed of neurologists, neuropediatricians, pathologists, molecular geneticists and neurobiologists. The network has now identified nearly 300 cases of CMS, as well as three new culprit genes. Based on our personal experience and data from the most recent studies, we describe the 18 principal culprit genes so far identified, along with diagnostic pitfalls, the disease course, prognosis and treatment. The underlying genetic defect remains to be identified in nearly half of CMS patients.

INTRODUCTION

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) constituent un groupe hétérogène d'affections génétiques responsables d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire. Débutant le plus souvent dans la petite enfance, ils se manifestent par une faiblesse musculaire accentuée par l'effort. Il s'agit d'affections beaucoup plus rares que les myasthénies autoimmunes et dont le diagnostic est souvent méconnu. En 2002, un réseau national « syndromes myasthéniques congénitaux » a été créé, regroupant une vingtaine de neurologues, neuropédiatres 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 SMC. La connaissance des mécanismes physiopathologiques sous-tendant les SMC a remarquablement progressé dans les 30 dernières années. Le déficit en acetylcholinestérase fut le premier identifié par le groupe d'AG Engel [1]. Dix-huit gènes différents sont maintenant connus, dont trois identifiés dans notre réseau (Figure 1). Dans cet article nous présenterons successivement les différents gènes impliqués puis le diagnostic et ses pièges, le profil évolutif et le pronostic et enfin la thérapeutique. Nous mettrons l'accent sur notre expérience et les travaux les plus récents. Pour une revue récente et une mise au point des nouveautés concernant les SMC, voir les références 2 et 3 [2, 3].

Les gènes des Syndromes Myasthéniques Congénitaux

18 gènes identifiés
 2013 : *LRP4*, *ALG2*, *ALG14*
 ~ 300 cas en France
 ~ 45 % identifiés



- Présynaptiques 5%**
 Choline-acétyltransférase ← *CHAT*
 Pauvreté en vésicules synaptiques gène ?
 Lambert-Eaton-like gène ?
- Synaptiques 10%**
 Collagène Q ← *COLQ*
 b2 laminine ← *LAMB2*
 Agrine ← *AGRN*
- Postsynaptiques 80%**
 Anomalies cinétiques RACH :
 canal lent/rapide ← $\left\{ \begin{array}{l} \textit{CHRNA1} \\ \textit{CHRNB1} \\ \textit{CHRND} \\ \textit{CHRNE} \end{array} \right.$
 Perte en RACH sous unité a,b,d,e
 Rapsyne ← *RAPSN*
 Down-stream kinase 7, Dok-7 ← *DOK7*
 Muscle specific kinase, MuSK ← *MUSK*
 LRP4 ← *LRP4*
 Canal sodium ← *SCN4A*
 Déficit en Plectine ← *PLECTIN*
- Enzymes de glycosylation : 5% du RACH**
 ← *GFPT1*,
 ← *DPAGT1*
 ← *ALG2*
 ← *ALG14*

FIGURE 1.

DESCRIPTION DES PRINCIPAUX SMC

Les SMC initialement décrits concernaient trois molécules clef de la jonction neuromusculaire : le récepteur de l'acétylcholine (RACH), l'acétylcholinestérase (AChE) et la choline-acétyltransférase (ChAT). Plus récemment, deux autres ensembles de SMC ont été identifiés, impliquant le complexe multimoléculaire Agrine-LRP4-MuSK-Dok7-Rapsyne et quatre enzymes assurant la glycosylation du RACH. L'expression très précoce, dès les premières semaines de vie fœtale de la plupart des molécules codées par ces gènes, explique que leur dysfonctionnement ne se limite pas à la survenue d'un trouble de conduction neuromusculaire, induisant une fatigabilité musculaire fluctuante comme dans tout syndrome myasthénique. Le développement de la synapse neuromusculaire est profondément perturbé, comme le montrent des modèles animaux d'inactivation de ces gènes (voir *infra*). 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 myasthénique.

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.

SMC dus à une anomalie cinétique du RACH

Seul SMC de transmission autosomique dominante, le syndrome du canal lent se caractérise par un allongement du temps d'ouverture qu'authentifie l'étude microélectrophysiologique sur muscle intercostal ou sur cellules HEK porteuses des mutations, révélant un allongement du temps d'ouverture du RACH [4]. 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 [5] 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. 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 [6]. Quatre arguments orientent vers un syndrome du canal lent : le mode de transmission, la formule clinique comportant un déficit atrophiant 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 (Figure 2). Le traitement repose sur des molécules raccourcissant le temps d'ouverture : quinidine, paroxetine. Quatorze patients avec syndrome du canal lent, issus de 6 familles, sont suivis dans notre équipe.

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 [7]. L'étude microélectrophysiologique sur muscle intercostal ou sur cellules HEK exprimant les mutations révèle un raccourcissement du temps d'ouverture du RACH, anomalie en miroir du syndrome du canal lent [7, 8]. Une étude récente 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 fœtaux 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 un [9]. Les patients répondent à la combinaison 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) et anticholinestérasiques. Une douzaine d'autres mutations ont été rapportées affectant en majorité la sous-unité epsilon et plus rarement les sous-unités alpha et delta.

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*

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

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

Génétique moléculaire

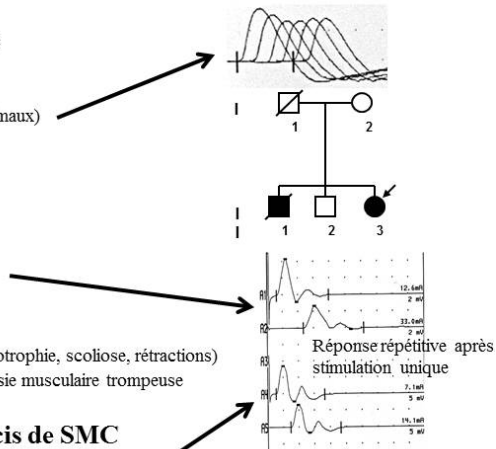


FIGURE 2

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 [10]. Il existe un effet fondateur dans trois groupes ethniques où l'on retrouve des mutations homozygotes de la sous unité epsilon : la population maghrébine que nous avons eu l'opportunité d'étudier, porteuse de la mutation ins1293G [11], la population gitane, mutation homozygote 1267delG [12] et la population ibérique, ins70G. À côté de ces mutations fondatrices, les mutations décrites sont très nombreuses (une soixantaine) soit homozygotes soit hétérozygotes [13]. 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 fœtale du RACH pallie en partie l'absence de sous-unité epsilon [14]. Cliniquement, il s'agit d'un syndrome myasthénique typique, avec atteinte oculo-bulbaire, sans éléments myopathiques, sensible aux anticholinestérasiques ; le début survient à la naissance le plus souvent, mais également plus tard, dans l'enfance.

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 [1]. En 1998, simultanément le groupe d'Engel et notre équipe, sous la direction de P. Guicheney et de M. Fardeau, 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 [15, 16]. Les SMC par mutation du gène *COLQ* représentent près de 15 % des cas de la série de la Mayo Clinic. Dans notre expérience portant sur 15 cas, le début survient de la naissance, 5 cas, à l'âge de 10 ans, avec une médiane à 13 mois [17]. 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 [17, 18]. 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 aux anticholinestérasiques, l'anomalie pupillaire, la réduction majeure d'expression de l'enzyme à la jonction neuromusculaire et la génétique moléculaire. 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 [18, 19].

SMC dû à un déficit en Choline acétyltransférase (ChAT)

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 [20]. Le symptôme le plus caractéristique est la survenue de crises apnéiques déclenchées par la fièvre, la fatigue, l'exercice, très brutales et brèves (quelques minutes), volontiers confondues avec des crises comitiales [21, 22]. 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. Le décrétement n'est objectivable qu'après une stimulation à haute fréquence (10 Hz) soutenue pendant 5 minutes [20]. 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-sens [21-23], avec pour effet de réduire le nombre de molécules de ChAT ou l'activité enzymatique [24].

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 fœtale, MuSK joue un rôle fondamental dans la différenciation et le fonctionnement de la synapse neuromusculaire, au travers de deux mécanismes complémentaires : l'agrégation du RACH par l'intermédiaire de la rapsyne (qui assure également l'ancrage du RACH au cytosquelette via le β -dystroglycane) et la promotion de la transcription synaptique, en particulier des sous unités du RACH (Figure 1) [25, 26]. Dans les modèles murins invalidés pour les gènes *MUSK*, *DOK7*, *RAPSN*, les jonctions ne se forment pas, entraînant la mort des animaux à la naissance [27-29]. Les SMC dus à des mutations du gène de la rapsyne et de Dok-7 sont fréquents, rendant compte de 10 % à 15 % des SMC caractérisés, ceux dus à des mutations des gènes codant pour l'Agrine et MuSK sont beaucoup plus rares.

SMC liés aux gènes codant pour MuSK et l'agrine

Notre équipe, sous la direction de D. Hantaï, a décrit les premiers cas de SMC autosomiques récessifs dus à des mutations du gène *MUSK* et *AGRN* [30, 31]. 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. L'implication de MuSK a été soupçonnée sur un déficit de son expression sur les jonctions neuromusculaires. Deux mutations ont été trouvées, 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 [30]. D'autres mutations faux-sens ont été rapportées chez 3 patients, dont un suivi par notre équipe [32] et 2 par d'autres groupes [33, 34].

Les deux patients de la première famille porteurs d'une mutation faux-sens homozygote du gène de l'agrine présentaient un SMC léger. L'injection de l'agrine mutée dans le muscle de la patte de souris a reproduit les importantes anomalies de la plaque motrice constatées chez le patient biopsié [31]. Nous avons détecté d'autres mutations du gène de l'agrine dans trois autres familles avec une gravité beaucoup plus marquée chez deux patients. Maselli a rapporté un cas sévère, causé par 2 mutations hétéroalléliques dont l'une affectait l'agrégation du RACH et la phosphorylation de MuSK, effets qui n'étaient pas observés dans notre premier cas [35].

SMC liés aux gènes codant pour la rapsyne, Dok7 et LRP4

Les premières mutations du gène de la rapsyne ont été identifiées en 2002 [36]. 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. Depuis la première publication, de nombreuses autres observations ont été publiées [37, 38] et une vingtaine de patients ont été identifiés en France. Plus de 40 mutations ont été rapportées, en majorité, faux sens. La mutation N88K est trouvée chez quasiment l'ensemble des patients ; dans la moitié des cas, elle est homozygote. Deux phénotypes cliniques sont rapportés : une forme néonatale, voire anténatale avec arthrogrypose, atteinte respiratoire sévère, faiblesse et troubles bulbaires majeurs, et des formes légères, plus tardives débutant dans l'enfance, l'adolescence, voire à l'âge adulte. Pour certains patients aux manifestations initiales très précoces et sévères, l'évolution fut finalement très favorable à l'adolescence [38].

En 2007, le groupe de Beeson a rapporté les premiers cas de mutation du gène *DOK7* chez 27 patients, issus de 24 familles [39] présentant un SMC de transmission récessive, affectant électivement les ceintures. La mutation 1124_1127dupTGCC était présente dans 20 des 24 cas. Nous avons suivi 15 patients [40]. Les caractéristiques cliniques, analysées sur l'ensemble des cas publiés, dont ceux de notre série, 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 sévère. Les anticholinestérasiques étant inefficaces voire aggravants, le traitement repose sur les β_2 adrénergiques. 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.

Le premier et unique cas de SMC lié au gène *LRP4* a été rapporté en 2013 [41]. 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.Arg1277Hist) provoquent une réduction d'affinité de *LRP4* pour MuSK et l'agrine [41].

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 musculaire [42]. 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 dolichyl-phosphate UDP-N-acetylglucosamine N-acetylglucosamine phosphotransferase 1 et *AGL2* et *AGL14* en 2013 [43, 44]. 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 diminuée [43-45]. 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 plurisystémique sévère (microcéphalie, épilepsie, retard mental). La relative bénignité des cas se limitant à un SMC sans atteinte plurisystémique s'explique probablement par un moindre déficit de glycosylation moindre que dans les cas de CDG [43].

Trois autres gènes codant respectivement pour le canal sodium musculaire (Nav 1.4), la $\beta 2$ laminine et la plectine sont à l'origine de très rares SMC [46-48].

LE DIAGNOSTIC ET LES PIÈGES

Les éléments du diagnostic sont présentés dans la figure 2. 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. 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 autoimmune 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 structure [49]. Une myasthénie autoimmune séronégative et une myopathie métabolique sont également évoquées. L'identification du gène est essentielle pour guider le traitement (voir infra) 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.

PROFIL ÉVOLUTIF ET PRONOSTIC

Nous avons étudié l'évolution à long terme chez 79 patients présentant un SMC lié à des gènes différents : *CHRNA1* et *CHRNE* codant respectivement pour la sous

unité alpha et epsilon du RACH, *DOK7*, *COLQ*, *RAPSN*, *AGRN*, *MUSK*, *GFPT1*, *DAPGT1* [49]. Deux caractéristiques singulières ont été relevées : la présence de fluctuations sur des périodes particulièrement longues, de plusieurs mois à plusieurs années (voir supra), la multiplicité des schémas évolutifs chez un même patient, chez lequel peuvent se succéder des périodes de stabilité, d'amélioration allant jusqu'à la rémission, d'aggravation par poussées ou progressive des symptômes, survenant souvent tardivement à l'âge adulte. Si ce schéma évolutif a été rapporté dans des SMC liés à la plupart des gènes responsables, le gène *DOK7* est le plus souvent impliqué avec une aggravation à l'âge adulte tant sur le plan respiratoire que moteur : 9/16 étaient au fauteuil roulant dont 6 étaient également ventilés. À l'inverse, une évolution favorable, faisant suite à un tableau initialement très sévère dans la petite enfance, a été rapportée chez plusieurs patients présentant un SMC lié au gène de la rapsyne [38]. Pour les patients présentant un SMC en rapport avec un canal lent, l'atteinte respiratoire, d'apparition souvent tardive, est plus marquée que l'atteinte motrice : 4/11 sont ventilés mais pour tous les patients l'ambulation est préservée [49]. Deux paramètres influencent le profil évolutif : la thérapeutique (voir infra) et des facteurs hormonaux. La grossesse a été clairement associée à une aggravation [50].

THÉRAPEUTIQUE

Le traitement doit être adapté à chaque type de SMC. Les anticholinestérasiques représentent le traitement de première ligne des SMC, à l'exception du syndrome du canal lent et des SMC liés aux gènes *COLQ* et *DOK7* qui peuvent être très aggravés par cette thérapeutique. Dans notre expérience, semblable à celle de la littérature, la 3,4-DAP fut un complément utile pour les patients présentant un SMC dû à une perte de RACH ou à des mutations du gène de la rapsyne. L'éphédrine et le salbutamol, deux molécules β adrénergiques, sont très efficaces dans les SMC *DOK7* et *COLQ*, permettant à plusieurs de nos patients de récupérer la marche [49]. Le traitement du syndrome du canal lent par quinidine ou fluoxétine, molécules raccourcissant le temps d'ouverture du RACH, ne fut pas toujours efficace chez nos patients [49].

CONCLUSIONS

Des progrès remarquables ont été obtenus dans la connaissance des SMC, portant sur leur caractérisation phénotypique, leur diagnostic moléculaire qui, dans un proche avenir, sera facilité par des puces d'identification intégrant tous les gènes connus ou candidats. Le traitement, adapté à chaque forme de SMC, a beaucoup amélioré le pronostic. L'épidémiologie des SMC 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 encore la moitié des cas. Ils nécessiteront une collaboration internationale entre cliniciens, morphologistes, généticiens et neurobiologistes.

Depuis la rédaction de cet article, deux nouveaux SMC ont été décrits en 2014, liés aux gènes PREPL (prolyl endopeptidase-like) et SYT 2 (Synaptotagmin 2). Ils codent pour des molécules situées dans la région présynoptique [51, 52]. Le SMC lié au gène SYT2 est de transmission autosomique dominante.

RÉFÉRENCES

- [1] ENGEL A.G., LAMBERT E.H., GOMEZ M.R. — A new myasthenic syndrome with endplate acetylcholinesterase deficiency, small nerve terminals, and reduced acetylcholine release. *Ann. Neurol.*, 1977, 1, 315-30.
- [2] ENGEL A.G. — Current status of the congenital myasthenic syndromes. *Neuromuscul. Disord.*, 2012, 22, 99-111.
- [3] HANTAÏ D., NICOLE S., EYMARD B. — Congenital myasthenic syndromes : an update. *Curr. Opin. Neurol.*, 2013, 26(5), 561-8.
- [4] 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.
- [5] ENGEL A.G., OHNO K., MILONE M., WANG H.L., NAKANO S., BOUZAT C., et al. — New mutations in acetylcholine receptor subunit genes reveal heterogeneity in the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, 1996, 5, 1217-27.
- [6] OOSTERHUIS H., NEWSOM-DAVIS J., WOKKE J., MOLENAAR P.C., WEERDEN T.V., OEN B.S., et al. — The slow channel syndrome. Two new cases. *Brain.*, 1987, 110, 1061-79.
- [7] UCHITEL O., ENGEL A.G., WALLS T.J., NAGEL A., ATASSI M.Z., BRIL V. — Congenital myasthenic syndromes: II. A syndrome attributed to abnormal interaction of acetylcholine with its receptor. *Muscle Nerve.*, 1993, 16, 1293-1301.
- [8] SINE S.M., WANG H.L., OHNO K., SHEN X.M., LEE W.Y., ENGEL A.G. — Mechanistic diversity underlying fast channel congenital myasthenic syndromes. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2003, 998, 128-37.
- [9] 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.
- [10] ENGEL A.G., OHNO K., BOUZAT C., SINE S.M., GRIGGS R.C. — End-plate acetylcholine receptor deficiency due to nonsense mutations in the epsilon subunit. *Ann. Neurol.*, 1996, 40, 810-7.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] ENGEL A.G., SINE S.M. — Current understanding of congenital myasthenic syndromes. *Current Opinion in Pharmacology.* 2005, 5, 308-21.

- [14] CROXEN R., YOUNG C., SLATER C., HASLAM S., BRYDSON M., VINCENT A., BEESON D. — Endplate gamma and epsilon-subunit mRNA levels in AChR deficiency syndrome due to epsilon subunit null mutations. *Brain*. 2001, 124, 1362-72.
- [15] OHNO K., BRENGMAN J., TSUJINO A., ENGEL A.G. — 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.
- [16] DONGER C., KREJCI E., SERRADELL A.P., EYMARD B., BON S., NICOLE S. — Mutation in the human acetylcholinesterase-associated collagen gene, COLQ, is responsible for congenital myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency (Type Ic). *Am. J. Hum. Genet.*, 1998, 63, 967-75.
- [17] WARGON I., RICHARD P., KUNTZER T., STERNBERG D., NAFISSI S., GAUDON K., et al. — Long-term follow-up of patients with congenital myasthenic syndrome caused by COLQ mutations. *Neuromuscul. Disord.*, 2012, 22, 318-24.
- [18] MIHAYLOVA V., MÜLLER J.S., VICHEZ J.J., SALIH M.A., KABIRAJ M.M., D'AMICO A., et al. — Clinical and molecular genetic findings in COLQ-mutant congenital myasthenic syndromes. *Brain*. 2008, 131, 747-59.
- [19] OHNO K., ENGEL A.G., BRENGMAN J.M., SHEN X.M., HEIDENREICH F., VINCENT A., et al. — The spectrum of mutations causing endplate acetylcholinesterase deficiency. *Ann. Neurol.*, 2000, 47, 162-70.
- [20] 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.
- [21] OHNO K., TSUJINO A., BRENGMAN J.M., HARPER C.M., BAJZER Z., UDD B., et al. — Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001, 98, 2017-22.
- [22] ENGEL A.G., SHEN X.M., SELCEN D. — Shine S New horizons for congenital myasthenic syndromes ; *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2012, 1275, 54-62.
- [23] 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.
- [24] SHEN X.M., CRAWFORD T.O., BRENGMAN J., ACSADI G., IANNA CONNE S., KARACA E., et al. — Functional consequences and structural interpretation of mutations of human choline acetyltransferase. *Hum. Mutat.*, 2011, 32, 1259-67.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] DE CHIARA T.M., BOWEN D.C., VALENZUELA D.M., SIMMONS M.V., POUUEYMIROU W.T., THOMAS S., et al. — The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation *in vivo*. *Cell.*, 1996, 85, 501-12.
- [28] GAUTAM M., NOAKES P.G., MUDD J., NICHOL M., CHU G.C., SANES J.R., et al. — Failure of postsynaptic specialization to develop at neuromuscular junctions in rapsyn-deficient mice. *Nature.*, 1995, 377, 232-36.
- [29] OKADA K., INOUE A., OKADA M., MURATA Y., KAKUTA S., JIGAMI T., et al. — The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. *Science.*, 2006, 312 1802-5.
- [30] 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.

- [31] HUZÉ C., BAUCHÉ S., RICHARD P., CHEVESSIER F., GOILLOT E., GAUDON K., BEN AMMAR A., et al. — Identification of a mutation in agrin that causes congenital myasthenia and affects synapse function. *Am. J. Hum. Genet.*, 2009, 85, 155-67.
- [32] BEN AMMAR A., SOLTANZADEH P., BAUCHÉ S., RICHARD P., GOILLOT E., HERBST R., et al. — A mutation causes MuSK reduced sensitivity to agrin and congenital myasthenia. *PLoS One*, 2013, 8(1), e53826.
- [33] MIHAYLOVA V., SALIH M.A., MUKHTAR M.M., ABUZEID H.A., EL-SADIG S.M., VON DER HAGEN M., et al. — Refinement of the clinical phenotype in MuSK-related congenital myasthenic syndromes. *Neurology*. 2009, 73, 1926-8.
- [34] MASELLI R.A., ARREDONDO J., CAGNEY O., NG J.J., ANDERSON J.A., WILLIAMS C., GERKE B.J., et al. — Mutations in MUSK causing congenital myasthenic syndrome impair MuSK-Dok-7 interaction. *Hum. Mol. Genet.*, 2010, 19, 2370-9.
- [35] MASELLI R.A., FERNANDEZ J.M., ARREDONDO J., et al. — LG2 agrin mutation causing severe congenital myasthenic syndrome mimics functional characteristics of nonneuronal (z-) agrin. *Hum. Genet.*, 2012, 131, 1123-35.
- [36] 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.
- [37] MILONE M., SHEN X.M., SELCEN D., OHNO K., BRENGMAN J., IANNA CONNE S.T., et al. — Myasthenic syndrome due to defects in rapsyn: Clinical and molecular findings in 39 patients. *Neurology*. 2009, 73, 228-35.
- [38] BAROIS A., RICHARD P., EYMARD B., HANTAÏ D., ESTOURNET-MATHIAUD B. — Congenital myasthenic syndrome due to rapsyn deficiency: three cases with arthrogyriposis and bulbar symptoms. *Neuropediatrics*, 2004, 35, 246-9.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] OHKAWARA B., CABRERA-SERRANO M., NAKATA T., MILONE M., ASAI N., ITO K., 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.
- [42] SENDEREK J., MÜLLER J.S., DUSL M., STROM T.M., GUERGUELTCHEVA V. — Diepolder, et al. — Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. *Am. J. Hum. Genet.*, 2011, 88, 162-72.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] TSUJINO A., MAERTENS C., OHNO K., SHEN X.M., FUKUDA T., HARPER C.M. et al. — Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, 7377-82. Epub 2003 May 23.

- [47] MASELLI R.A., NG J.J., ANDERSON J.A., CAGNEY O., ARREDONDO J., WILLIAMS C., WESSEL H.B., et al. — Mutations in LAMB2 causing a severe form of synaptic congenital myasthenic syndrome. *J. Med.*, 2009, 46, 203-8.
- [48] SELCEN D., JUEL V.C., HOBSON-WEBB L.D., SMITH E.C., STICKLER D.E., BITE A.V., et al. — Myasthenic syndrome caused by plectinopathy. *Neurology*. 2011, 76, 327-36.
- [49] 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.
- [50] SERVAIS L., BAUDOIN H., ZEHROUNI K., RICHARD P., STERNBERG D., FOURNIER E., et al. — Pregnancy in congenital myasthenic syndrome. *J. Neurol.*, 2013, 260, 815-9.
- [51] RÉGAL L., SHEN X.M., SELCEN D., VERHILLE C., MEULEMANS S., CREEMERS J.W., ENGEL A.G. — PREPL deficiency with or without cystinuria causes a novel myasthenic syndrome. *Neurology*. 2014, 82, 1254-60.
- [52] HERMANN D.N., HORVATH R., SOWDEN J.E., GONZALEZ 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. Genet.*, 2014, 95, 332-9

DISCUSSION

M. Jean-Paul TILLEMENT

La thiamine est connue pour intervenir dans la transmission cholinergique. On admet qu'elle agit au niveau post-synaptique en synergie avec la rapsyne. Existe-t-il une anomalie génétique qui s'accompagnerait d'une rupture de cette synergie et dans ce cas, un apport de thiamine peut-il être bénéfique ?

Je n'avais pas connaissance de travaux concernant la thiamine dans les syndromes myasthéniques congénitaux et en particulier dans la forme due à des mutations du gène de la rapsyne. J'ai retrouvé un article intéressant de l'équipe du Pr J.P. Changeux qui démontre la capacité de phosphorylation et donc d'activation de la rapsyne (Nghiêm HO, Bettendorff L, Changeux JP. Specific phosphorylation of Torpedo 43K rapsyn by endogenous kinase(s) with thiamine triphosphate as the phosphate donor. FASEB J. 2000 Mar ; 14(3):543-54). La remarque du Pr Tillement est importante car elle conduit à proposer un apport en thiamine chez des patients mal équilibrés par le traitement conventionnel (anticholinestérasiques et 3,4-Diaminopyridine).

M. Jean-François ALLILAIRE

Comment expliquer l'effet thérapeutique de Fluoxétine ou Paroxétine dans le syndrome du canal lent ? S'agit-il d'un effet lié à la recapture sérotoninergique ?

L'équipe de A Engel a montré sur des études *in vitro* que la fluoxétine, appliquée à des cellules HEK exprimant le RACH porteur de la mutation du syndrome du canal lent, corrigeait l'allongement pathologique du temps d'ouverture (Harper CM, Fukudome T, Engel A. *Neurology*, 2003 ; 60 :1710-1713. À noter que les doses utilisées chez les patients adultes pour le traitement du SMC de type canal lent peuvent induire des effets

psychiatriques sévères (conduite suicidaire) qui impliquent de ne pas le prescrire à des patients dépressifs. Par ailleurs des cas de syndrome serotoninergique ont été observés.

Par ailleurs, même question pour l'effet thérapeutique spectaculaire du Salbutamol dont on sait qu'il est un bêta stimulant puissant qui a des effets antidépresseurs par un mécanisme de modification de la sensibilité des récepteurs bêta et expliquerait l'effet différé des antidépresseurs ?

Pour ce qui concerne le Salbutamol, très efficace dans les syndromes myasthéniques liés aux gènes DOK7 et COLQ, le mode d'action reste mal connu, stimulation de la voie AMP Kinase ?

M. Jacques MILLIEZ

Existe-t-il un diagnostic anténatal de la myasthénie congénitale ?

Certains syndromes myasthéniques congénitaux (ex : le SMC lié au gène de la Rapsyne) induisent une souffrance fœtale qui se traduit par une réduction de mobilité fœtale, une arthrogrypose et un hydramnios. Dans ce cas, lorsque pathologie n'est pas connue dans la famille, le diagnostic de syndrome myasthénique congénital sera posé à la naissance à la suite d'une étude moléculaire. Si le diagnostic de SMC est connu, le plus souvent après la naissance d'un premier enfant atteint, un diagnostic prénatal peut être proposé pour la grossesse suivante. Notre équipe a été amenée à le faire. Je rappelle que parmi tous les SMC, seul le syndrome du canal lent, correspondant à une mutation de la sous unité α ou ε du récepteur de l'acétylcholine est de transmission autosomique dominante, les autres étant récessifs. Un diagnostic préimplantatoire est aussi envisageable, mais nous n'en avons pas l'expérience.

M. Pierre JOUANNET

Quelles sont les conséquences des myasthénies congénitales sur la fertilité des personnes atteintes ? Quels conseils donnez-vous aux personnes atteintes souhaitant devenir parents d'une part quand une mutation a été identifiée, d'autre part en l'absence de mutation ?

La fertilité n'est en général pas affectée, mais il faut savoir que le syndrome myasthénique a toute chance d'être aggravé pendant la grossesse et surtout dans le post partum immédiat.

Membres du réseau « Syndromes myasthéniques congénitaux » : Pr B. Estournet (Hôpital Raymond Poincaré, Garches), Dr M. Mayer (Hôpital Trousseau, Paris), Pr B. Chabrol (Hôpital de La Timone, Marseille), Pr F. Rivier (Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier), Pr J. Pouget (Hôpital de La Timone, Marseille), Pr C. Desnuelle (Hôpital de l'Archet, Nice), Dr X. Ferrer (Hôpital du Haut Levêque, Bordeaux), Pr Y. Peréon (CHU de Nantes), Dr I. Péniçon (CHU d'Angers), Pr C. Tranchant (Hôpital civil, Strasbourg), Dr J.-M. Cuisset (Hôpital Roger Salengro, Lille), Dr A. Lacour (Hôpital Roger Salengro, Lille), Dr C. Cances (Hôpital des Enfants, Toulouse), Dr V. Manel (Hôpital Pierre Wertheimer, Lyon), Pr J.-M. Vallat (Hôpital Universitaire Dupuytren, Limoges), Pr J.-C. Antoine (Hôpital de Bellevue, St Etienne) Dr R. Bellance (Hôpital Pierre ZogbabQuitman, Fort de France), Dr C. Mignard (CHR Saint Pierre, La Réunion).

