Prise en charge thérapeutique des syndromes myasthéniques congénitaux : mise au point

Management of congenital myasthenic syndromes: an update

Mohamed Islam KEDIHA

Professeur en neurologie
Service neurologie EHS Ben Aknoun Alger
Université des sciences de la santé Alger

Tel : 0554775216

Mails : kediha.islam@gmail.com / ms.kediha@univ-alger.dz

Reçu : 11 septembre 2026 *Accepté : 23 octobre 2026* *Publié : 15 novembre 2026*

Citation : Mohamed Islam KEDIHA. Prise en charge thérapeutique des syndromes myasthéniques congénitaux : mise au point. ***JMSP Vol. 2, Numéro 2, 2026****, p. 24–44.*

Résumé :

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques rares, caractérisées par une grande diversité phénotypique et génotypique. Leur diagnostic demeure souvent complexe, y compris pour les spécialistes des maladies neuromusculaires, en raison de la variabilité des manifestations cliniques et des nombreux sous-types génétiques. La prise en charge thérapeutique des SMC repose sur des approches médicamenteuses et non médicamenteuses, adaptées au sous-type moléculaire et, dans certains cas, à la mutation causale.

Outre les traitements anticholinestérasiques, plusieurs molécules initialement développées ou utilisées dans d'autres pathologies ont été repositionnées dans le traitement de certains SMC. Parmi celles-ci figurent notamment des médicaments employés dans les syndromes dépressifs, les troubles du rythme cardiaque ou encore l'asthme. Leur utilisation dépend du mécanisme physiopathologique du SMC concerné et peut, dans certaines situations, être directement influencée par la mutation identifiée.

La prise en charge non pharmacologique occupe également une place essentielle et nécessite une approche multidisciplinaire. Elle peut notamment faire intervenir des spécialistes des maladies respiratoires, de la médecine physique et de réadaptation, ainsi que d'autres professionnels impliqués dans la prise en charge des complications neuromusculaires.

Ce manuscrit propose une synthèse actualisée des différentes stratégies thérapeutiques disponibles dans les SMC, en mettant l'accent sur leur adaptation au sous-type clinique et génétique de la maladie.

Mots clefs : Myasthénie, génétique, phénotype, thérapie, innovant.

Abstract :

Congenital myasthenic syndromes (CMS) constitute a heterogeneous group of rare genetic disorders, characterised by a wide range of phenotypic and genotypic variations. Diagnosing them often remains complex, even for specialists in neuromuscular disorders, due to the variability of clinical presentations and the numerous genetic subtypes. The therapeutic management of SMCs is based on pharmacological and non-pharmacological approaches, tailored to the molecular subtype and, in some cases, to the causative mutation.

In addition to anticholinesterase treatments, several molecules originally developed or used for other conditions have been repurposed for the treatment of certain SMCs. These include, in particular, medicines used for depressive disorders, cardiac arrhythmias and asthma. Their use depends on the pathophysiological mechanism of the specific SMC and may, in certain situations, be directly influenced by the identified mutation.

Non-pharmacological management also plays a vital role and requires a multidisciplinary approach. This may involve specialists in respiratory diseases, physical medicine and rehabilitation, as well as other professionals involved in the management of neuromuscular complications.

This manuscript provides an up-to-date review of the various therapeutic strategies available for neuromuscular disorders, emphasising their adaptation to the clinical and genetic subtype of the disease.

Keywords: Myasthenia gravis, genetics, phenotype, therapy, innovative.

Introduction :

Le diagnostic d'un syndrome myasthénique congénital (SMC) repose généralement sur deux étapes complémentaires. La première consiste à établir le diagnostic positif à partir des données cliniques et électrophysiologiques. La seconde vise à exclure, dans la mesure du possible, une origine auto-immune ou une affection musculaire susceptible de présenter un tableau clinique similaire, pouvant ainsi compliquer l'orientation diagnostique.

L'hypothèse d'un syndrome myasthénique est notamment évoquée devant la présence de manifestations oculaires ou bulbaires, d'une fatigabilité musculaire, ou encore d'une insuffisance respiratoire majorée par l'effort. Ces symptômes évoluent habituellement dans un contexte de fluctuation, pouvant être observée au cours de la journée ou sur des périodes plus prolongées. La réponse favorable aux agents anticholinestérasiques (ACEs) constitue également un argument d'orientation diagnostique, bien qu'elle puisse varier selon le sous-type de SMC.

L'exploration électrophysiologique permet de confirmer l'atteinte de la jonction neuromusculaire (JNM). L'électromyogramme (EMG), notamment par les études de stimulation nerveuse répétitive (SNR) à basse fréquence, peut mettre en évidence un décrément de l'amplitude de la réponse musculaire, classiquement observé lors d'une stimulation à 3 Hz.

L'anamnèse doit ensuite rechercher les éléments susceptibles d'orienter vers une origine génétique. Un début précoce des manifestations, notamment en période néonatale ou au cours des premières années de vie, ainsi que l'existence d'antécédents familiaux, constituent des arguments importants. La transmission est fréquemment autosomique récessive, bien que les modalités d'hérédité puissent varier selon le gène impliqué.

Certains signes cliniques ou électrophysiologiques peuvent également contribuer à l'orientation vers un sous-type particulier de SMC. Une lenteur du réflexe photomoteur peut notamment être observée dans certains déficits en acétylcholinestérase (AChE). Par ailleurs, un dédoublement du potentiel global d'action musculaire (PGAM) après une stimulation nerveuse unique peut être retrouvé dans le syndrome du canal lent ainsi que dans certains déficits en AChE. Ces éléments, bien que non spécifiques, peuvent

constituer des indices utiles pour orienter les investigations génétiques et moléculaires. Voir encadré.

Drapeaux verts cliniques et paras cliniques orientant vers un SMC
Clinique -Antécédents familiaux -Antécédents néonataux (hypotonie, détresse respiratoire…) -Myopathie des ceintures fluctuante -Réflexe pupillaire photo moteur ralenti. -Absence de réponse aux immunosuppresseurs et aux anticholinestérasiques.
Para clinique -Double PGAM et/ou Décrément à l'EMG. -Anti-RACh et anti-MuSK négatifs

Cet encadré résume les données cliniques et para cliniques qui permettent d'évoquer le diagnostic de SMC.

Le diagnostic des SMC peut s'avérer particulièrement complexe dans certaines situations, en raison de la diversité de leurs présentations cliniques et de l'existence de plusieurs pièges diagnostiques. Plusieurs éléments peuvent notamment contribuer à retarder ou à orienter à tort le diagnostic.

L'âge de début constitue un premier facteur de difficulté. Chez le nouveau-né, une hypotonie peut être attribuée à de nombreuses étiologies, tandis que chez l'adolescent ou l'adulte jeune, la présence d'un syndrome myasthénique conduit souvent à évoquer en première intention une myasthénie auto-immune, notamment lorsqu'elle est séronégative.

Le caractère fréquemment sporadique des SMC peut également rendre moins évidente l'hypothèse d'une origine génétique, en l'absence d'antécédents familiaux. Par ailleurs, l'absence d'efficacité des agents anticholinestérasiques (ACEs) ne permet pas d'exclure un SMC, puisque leur réponse thérapeutique varie selon le sous-type. Une inefficacité peut notamment être observée dans le syndrome du canal lent, certains déficits en acétylcholinestérase (AChE) ainsi que dans les formes liées aux mutations du gène DOK7.

Certaines formes peuvent enfin présenter un phénotype à prédominance myopathique, caractérisé par une faiblesse musculaire peu ou pas fluctuante, une atrophie musculaire et parfois une scoliose. Cette présentation peut orienter à tort vers une myopathie congénitale, une myasthénie auto-immune séronégative ou encore une myopathie métabolique.

Dans ce contexte, l'identification de l'anomalie génétique responsable revêt une importance majeure. Elle permet non seulement de confirmer le diagnostic et d'affiner la classification du SMC, mais également d'orienter la stratégie thérapeutique et de proposer un conseil génétique adapté.

La figure 1 présente une synthèse des principaux gènes actuellement identifiés ainsi que les différents phénotypes de SMC qui leur sont associés.

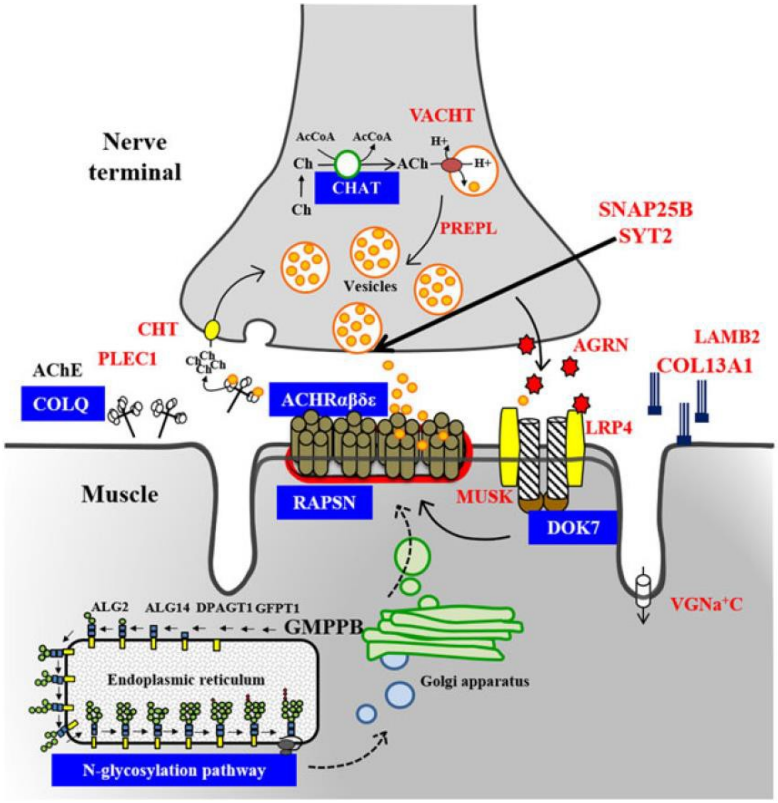


Figure 1. Les différentes formes génétiques de CMS à la jonction neuromusculaire. Les formes les plus courantes sont indiquées en bleu et les plus rares en rouge.
[Ref 1 :M.Lee, D.Beeson, J.Palace. 2018]

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) repose principalement sur deux volets, dont le premier est pharmacologique.

1. Traitement pharmacologique

Le traitement médicamenteux des SMC repose sur l'utilisation d'agents thérapeutiques dont l'efficacité peut varier considérablement selon le sous-type moléculaire. Outre les traitements conventionnels, plusieurs molécules ont fait l'objet d'un repositionnement thérapeutique dans les SMC. Ces médicaments, parfois utilisés depuis plusieurs décennies dans d'autres indications, notamment l'asthme, certains troubles du rythme cardiaque ou les syndromes dépressifs, ont ainsi trouvé une nouvelle application dans le traitement de ces maladies rares.

Le choix du traitement dépend principalement du phénotype clinique, du type de SMC et, lorsque celui-ci est identifié, du gène responsable [2]. Cette individualisation est essentielle, car une molécule susceptible d'améliorer les manifestations d'un sous-type de SMC peut, à l'inverse, être inefficace voire délétère dans une autre forme [3]. Ainsi, les données cliniques, électrophysiologiques et génétiques doivent être prises en considération conjointement afin d'orienter la stratégie thérapeutique.

Le délai d'apparition de l'effet thérapeutique constitue également un paramètre important dans le choix du traitement. Les agents anticholinestérasiques (ACEs) et le 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) peuvent exercer leur effet relativement rapidement, généralement en quelques heures. À l'inverse, certaines molécules repositionnées, telles que la fluoxétine, la quinidine, l'éphédrine ou le salbutamol, nécessitent un délai

plus long avant l'obtention d'une réponse clinique, pouvant s'étendre de plusieurs jours à plusieurs semaines, voire plusieurs mois [3].

Ainsi, lorsque les données cliniques et génétiques le permettent, l'identification précise du sous-type de SMC constitue une étape déterminante pour sélectionner le traitement le plus approprié. Le recours aux différentes molécules repositionnées représente alors une approche thérapeutique particulièrement intéressante dans la prise en charge individualisée de ces patients [2].

2. Prise en charge palliative et multidisciplinaire

La prise en charge symptomatique et palliative constitue un volet essentiel du traitement des syndromes myasthéniques congénitaux (SMC), en complément des thérapeutiques pharmacologiques. Elle occupe une place particulièrement importante dans ces maladies rares, compte tenu de la diversité des manifestations cliniques et des complications potentielles.

Cette prise en charge repose sur une approche multidisciplinaire impliquant différents professionnels de santé, dont le médecin de médecine physique et de réadaptation, le kinésithérapeute, le pneumologue, le cardiologue, le nutritionniste, le chirurgien orthopédiste et, dans certaines situations, le médecin réanimateur. La coordination entre ces différents intervenants permet d'adapter les soins aux besoins spécifiques de chaque patient et de prévenir ou de limiter les complications respiratoires, nutritionnelles, orthopédiques et fonctionnelles.

Les différentes modalités de cette prise en charge seront développées dans les sections suivantes.

1. Les modalités thérapeutiques pharmacologiques

Le traitement pharmacologique des syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) repose sur plusieurs molécules dont l'utilisation dépend du mécanisme physiopathologique et du sous-type génétique concerné. Parmi les traitements conventionnels figurent les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (ACEs), notamment la pyridostigmine (PD), qui inhibe l'activité de l'acétylcholinestérase et augmente ainsi la disponibilité de l'acétylcholine (ACh) au niveau de la jonction neuromusculaire (JNM) [4]. La 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) agit principalement en bloquant les canaux potassiques présynaptiques, ce qui prolonge le potentiel d'action nerveux et favorise la libération d'ACh [5]. La fluoxétine et la quinidine, quant à elles, exercent notamment un effet de blocage des canaux ioniques ouverts au niveau de la jonction neuromusculaire dans les syndromes du canal lent (SCS) [6].

Chez les patients présentant un déficit en récepteurs de l'acétylcholine (RACh), traités par pyridostigmine, une amélioration de la force musculaire et de la fatigabilité peut être observée dès les deux premières semaines de traitement. Cette amélioration peut toutefois se poursuivre progressivement au cours des mois suivants, avec un bénéfice pouvant être maintenu jusqu'à 12 mois [7].

Plusieurs études ont également mis en évidence un bénéfice clinique notable des agonistes β2-adrénergiques, notamment le salbutamol et l'éphédrine, dans les SMC liés aux mutations de DOK7 [8–10]. Leur utilisation a par la suite été rapportée dans d'autres sous-types, notamment les déficits sévères en RACh [7], les déficits en acétylcholinestérase [11,12] ainsi que certaines formes associées à des anomalies de la glycosylation [13]. Le mécanisme précis par lequel ces molécules exercent leur effet au niveau de la JNM demeure encore imparfaitement compris [14]. Dans les formes liées

à des anomalies de la voie AGR-MusK-DOK7-LRP4, la réponse thérapeutique est généralement lente mais progressive, apparaissant après plusieurs semaines et pouvant continuer à s'améliorer avant d'atteindre un plateau situé entre 6 et 24 mois [8].

La persistance du bénéfice clinique observé avec les agonistes β2-adrénergiques pourrait suggérer des mécanismes dépassant un simple effet fonctionnel immédiat, notamment une amélioration de la stabilité structurale de la JNM ou un remodelage des structures postsynaptiques. Le développement d'agonistes β2 plus sélectifs pourrait ainsi présenter un intérêt thérapeutique, avec pour objectif d'optimiser l'effet recherché au niveau neuromusculaire tout en réduisant les effets indésirables liés à une stimulation adrénergique systémique.

Les ACEs demeurent largement utilisés dans les SMC associés aux mutations de la sous-unité ε du RACh ou de RAPSN. En revanche, leur utilisation doit être évitée dans certaines formes, notamment celles liées à DOK7, COLQ, AGR ainsi que dans les syndromes du canal lent, où ils peuvent être inefficaces et, dans certains cas, entraîner une aggravation clinique.

La 3,4-DAP conserve une place importante dans la prise en charge des formes présynaptiques de SMC. Elle peut également être utilisée comme traitement complémentaire dans certaines formes postsynaptiques, selon le mécanisme moléculaire impliqué et la réponse clinique observée.

À ce jour, aucun traitement curatif permettant de corriger définitivement le défaut moléculaire responsable des SMC n'est disponible. La prise en charge repose donc principalement sur des traitements symptomatiques visant à améliorer la transmission neuromusculaire, la force musculaire et la qualité de vie des patients. Les indications thérapeutiques reposent encore largement sur les données issues de l'expérience clinique, de séries de cas et d'études rétrospectives portant sur des cohortes de taille limitée.

Compte tenu de la possibilité d'une aggravation clinique avec certaines molécules selon le sous-type de SMC, l'établissement d'un diagnostic génétique précis revêt une importance particulière. L'identification du gène responsable permet en effet d'orienter le choix thérapeutique, d'éviter les traitements potentiellement délétères et d'optimiser la prise en charge pharmacologique.

La figure 2 présente la stratégie thérapeutique proposée par l'« Oxford College », détaillant les principales orientations thérapeutiques en fonction du sous-type de SMC.

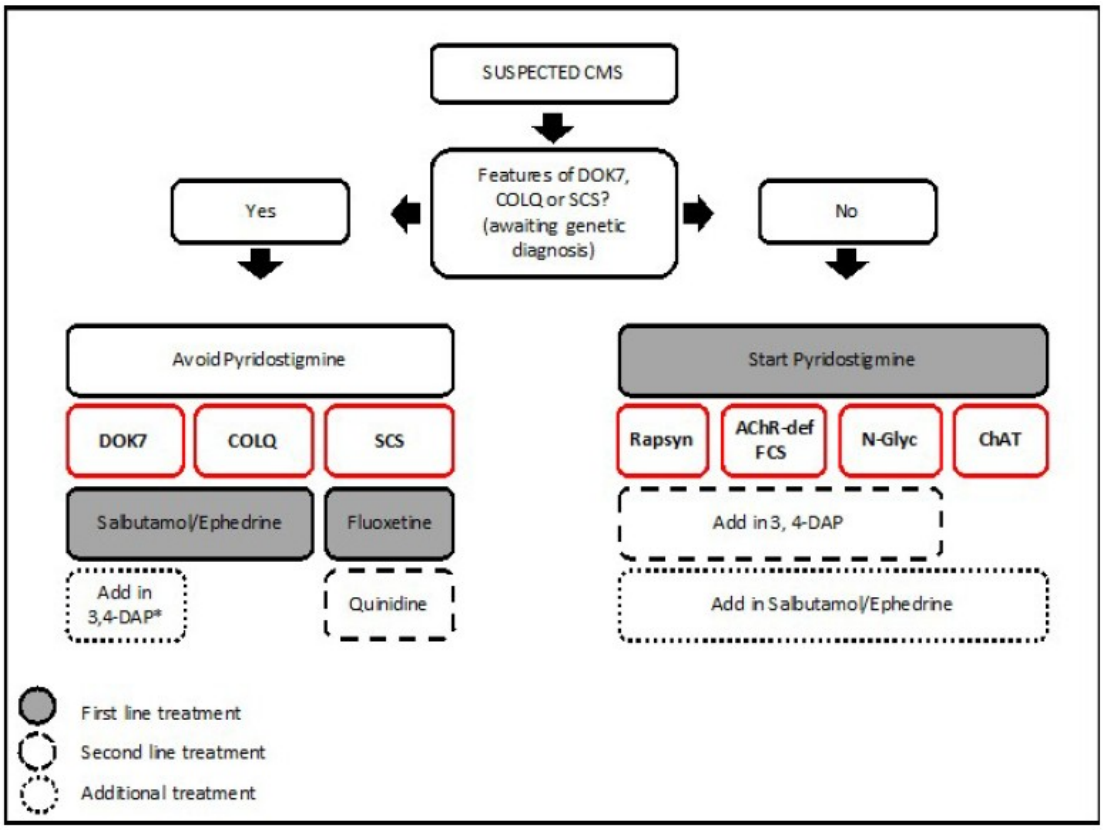


Figure 2. Recommandations thérapeutiques de l'Oxford College. *Adapté de Rodriguez Cruz PM, 2018 [14].*

En présence de manifestations évocatrices d'un SMC lié à DOK7, à d'autres anomalies de la voie AGRN–MUSK, à COLQ ou d'un syndrome du canal lent (SCS), la pyridostigmine ne doit pas être utilisée en première intention avant confirmation du diagnostic génétique. En effet, son efficacité peut être limitée ou son utilisation susceptible d'entraîner une aggravation clinique dans certains de ces sous-types.

La 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) peut être introduite avec prudence dans certains sous-types de SMC, notamment en fonction du mécanisme physiopathologique et de la réponse clinique. Une association avec un agoniste β2-adrénergique peut également être envisagée dans certaines formes, notamment les déficits en récepteurs de l'acétylcholine (RACh), les SMC associés à des anomalies de la glycosylation, le syndrome du canal rapide (FCS) et les SMC liés à RPN. Dans le syndrome du canal lent, la quinidine peut constituer une alternative à la fluoxétine.

FCS, syndrome du canal rapide ; N-glyc, voie de N-glycosylation ; SCS, syndrome du canal lent.

2. Principaux agents thérapeutiques

2.1. Pyridostigmine

La pyridostigmine (PD) constitue l'un des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (ACEs) les plus couramment utilisés dans le traitement des syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) [15]. Son action repose sur l'inhibition de la dégradation de l'acétylcholine (ACh) au niveau de la jonction neuromusculaire (JNM), permettant ainsi de prolonger sa présence dans la fente synaptique et de favoriser son interaction avec les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (RACh). Cette action contribue à

améliorer la transmission neuromusculaire (TNM) en augmentant la probabilité d'activation des RACh par les quanta d'ACh libérés.

Les ACEs peuvent être utilisés dans différents sous-types de SMC, mais leur indication est particulièrement pertinente dans les formes associées à un déficit en RACh. En revanche, leur efficacité est limitée, voire leur utilisation peut entraîner une aggravation clinique dans certaines formes, notamment celles liées à COLQ, DOK7, MUSK ainsi que dans les syndromes du canal lent (SCS) [16]. Dans les déficits quantitatifs en RACh et les syndromes du canal rapide (FCS), la réponse à la pyridostigmine peut rester incomplète, justifiant fréquemment l'association à d'autres agents thérapeutiques [15].

2.2. 3,4-Diaminopyridine

La 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP), ou amifampridine, agit principalement en bloquant les canaux potassiques voltage-dépendants présynaptiques. Elle prolonge ainsi le potentiel d'action au niveau de la terminaison nerveuse et augmente la libération des quanta d'ACh dans la fente synaptique. Cette augmentation de la disponibilité de l'ACh contribue à améliorer la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire, que la molécule soit utilisée seule ou en association avec d'autres traitements.

La 3,4-DAP est généralement bien tolérée. Toutefois, des crises convulsives ont été rapportées, notamment chez des patients atteints de syndrome myasthénique de Lambert-Eaton traités par cette molécule. Ce risque semble notamment dépendre de la dose administrée [17]. Dans les SMC, la 3,4-DAP est fréquemment associée aux ACEs lorsque la réponse à la pyridostigmine demeure insuffisante.

Son intérêt thérapeutique concerne notamment certains déficits en RACh ainsi que les FCS. Dans ces derniers, la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire est compromise par une diminution de la réponse postsynaptique à l'ACh et une décroissance anormalement rapide du courant synaptique. L'augmentation de la libération présynaptique d'ACh induite par la 3,4-DAP peut alors contribuer à améliorer l'efficacité de la transmission neuromusculaire.

2.3. Salbutamol et éphédrine

Le salbutamol (albutérol aux États-Unis) et l'éphédrine sont des agonistes β2-adrénergiques susceptibles d'améliorer progressivement la fonction de la JNM. Ils occupent une place importante dans le traitement de certains SMC, notamment ceux associés aux mutations de COLQ et DOK7 [Lashley D et al., 2010 ; Burke G et al., 2013], ainsi que dans certaines formes liées à des mutations du RACh présentant une expression résiduelle du récepteur.

Le mécanisme exact par lequel ces molécules améliorent la transmission neuromusculaire demeure encore imparfaitement élucidé [16]. Leur utilisation peut également être envisagée en deuxième intention dans les déficits en RACh lorsque la réponse aux ACEs et à la 3,4-DAP est insuffisante [7]. Le salbutamol pourrait par ailleurs constituer une option thérapeutique complémentaire dans certains SCS [18].

En pratique, le salbutamol est souvent privilégié par rapport à l'éphédrine, notamment en raison de sa meilleure accessibilité et d'une fréquence potentiellement moindre de certains effets indésirables. Toutefois, son introduction nécessite une surveillance clinique appropriée, en particulier lors de la phase initiale du traitement. Les principales précautions d'utilisation et modalités de surveillance sont détaillées dans le tableau 1.

Visites et examens	J0	M3 et M6	Visite semestrielle à partir de M6
Test au Salbutamol (avant initiation)	*		
Examen clinique (poids, TA, FC)	*	*(1)	*(1)
Echographie cardiaque	*		*(2)
Electrocardiogramme	*	*	*
Holter ECG	*	*(3)	*(3)
Test de grossesse	*		*(4)
Bilan biologique	*	*(5)	*(5)
Vérification du bénéfice du traitement		*	*
Recherche survenue effets indésirables		*	*

Tableau 1 : Le suivi médical d'un patient sous salbutamol (Salbumol® 2 mg/Ventolin® 2 mg) selon le protocole d'utilisation thérapeutique *B EYMARD Pitié Salpetrière.*

1. Le poids, la pression artérielle et la fréquence cardiaque peuvent être évalués régulièrement par le médecin traitant dans le cadre de la surveillance ; 2. À l'instauration du traitement, et au minimum 1 fois par an. 3. Chez les patients de moins de 18 ans : à réaliser à 3 mois, et au minimum 1 fois par an. 4. Test de grossesse à réaliser une fois par an. Si le test est positif, ou si la patiente est déjà enceinte, effectuer un suivi rapproché de la mère et du foetus tous les 3 mois pendant la grossesse afin de contrôler la fonction cardiaque ; 5. À l'instauration du traitement, puis tous les 6 mois. Pour les patients de moins de 18 ans, le bilan biologique sera réalisé à l'instauration du traitement et au minimum 1 fois par an.

2.4. Fluoxétine et quinidine

La fluoxétine et la quinidine sont des inhibiteurs des canaux ioniques ouverts du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (RACh). Leur action vise à réduire la durée d'ouverture du canal et à limiter ainsi la dépolarisation prolongée ainsi que la désensibilisation du RACh. Leur utilisation thérapeutique est principalement réservée au syndrome du canal lent (SCS) [19].

En diminuant la durée du courant synaptique anormalement prolongé, ces molécules contribuent à prévenir la dépolarisation persistante et la désensibilisation des RACh. À long terme, ces anomalies de la transmission peuvent participer à une altération des replis postsynaptiques et, par conséquent, à une modification de l'architecture de la jonction neuromusculaire (JNM).

La fluoxétine est généralement privilégiée par rapport à la quinidine, notamment en raison du risque plus important d'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme associé à cette dernière. La fluoxétine n'est toutefois pas dépourvue d'effets indésirables, qui peuvent notamment comprendre des

manifestations cardiovasculaires et, plus rarement, un syndrome sérotoninergique [19]. Une surveillance clinique adaptée reste donc nécessaire lors de son utilisation.

2.5. Importance du diagnostic moléculaire dans le choix thérapeutique

Le choix du traitement doit impérativement tenir compte du sous-type de SMC, car une molécule efficace dans une forme donnée peut être inefficace, voire délétère, dans une autre. Cette spécificité thérapeutique constitue l'une des particularités majeures de la prise en charge des SMC.

À titre d'exemple, les patients présentant une mutation de DOK7 peuvent voir leurs symptômes aggravés par les agents cholinergiques, alors qu'une amélioration clinique est généralement obtenue avec les agonistes β2-adrénergiques. Ces différences de réponse thérapeutique soulignent l'importance de l'identification du mécanisme moléculaire sous-jacent et, lorsque cela est possible, de la confirmation génétique avant l'instauration d'un traitement susceptible d'avoir des effets opposés selon le sous-type concerné.

Le tableau 2 récapitule les principaux traitements pharmacologiques utilisés dans les SMC, leurs indications ainsi que les posologies proposées.

3. Médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec précaution

Certains médicaments peuvent altérer la transmission neuromusculaire et entraîner une aggravation des manifestations myasthéniques. Chez les patients atteints de syndrome myasthénique, leur prescription doit donc être évitée ou réalisée avec une grande prudence. Parmi les molécules susceptibles d'aggraver la faiblesse musculaire figurent notamment certaines fluoroquinolones telles que la ciprofloxacine, ainsi que la procaïne, le lithium, la phénytoïne, les bêtabloquants, le procaïnamide et certaines benzodiazépines [14]. La liste des médicaments à risque doit toutefois être interprétée en fonction du contexte clinique et du sous-type de SMC.

La prévention des épisodes d'aggravation liés aux infections constitue également un élément important de la prise en charge. Certaines formes de SMC, notamment celles liées à CHAT ou RAPSN, peuvent être associées à des épisodes d'insuffisance respiratoire ou d'apnée déclenchés par les infections ou la fièvre. Une stratégie préventive adaptée, comprenant notamment la vaccination selon les recommandations en vigueur, doit donc être envisagée.

4. Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique des SMC doit être guidée par les mécanismes physiopathologiques responsables du défaut de transmission neuromusculaire. Cette approche permet d'adapter le traitement au sous-type moléculaire et d'éviter l'administration de médicaments susceptibles d'être inefficaces, voire délétères. En effet, une même molécule peut produire des effets radicalement différents selon le mécanisme génétique en cause.

4.1. Syndromes bénéficiant d'une augmentation de la disponibilité de l'acétylcholine

Les SMC caractérisés par une diminution de la quantité d'acétylcholine (ACh) disponible ou par une diminution de l'efficacité de la transmission cholinergique peuvent bénéficier de traitements visant à augmenter la concentration d'ACh dans la fente synaptique. Cette approche concerne notamment certaines formes présynaptiques liées à CHAT, les déficits en récepteurs de l'ACh (RACh), les déficits liés à RAPSN, certaines anomalies de glycosylation ainsi que les syndromes du canal rapide (FCS).

Dans ces différentes formes, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (ACEs), principalement la pyridostigmine, et/ou la 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) peuvent être utilisés selon le sous-type génétique et la réponse clinique.

Pyridostigmine

Les ACEs prolongent l'action de l'ACh dans la fente synaptique en inhibant sa dégradation par l'acétylcholinestérase. La pyridostigmine constitue l'agent le plus couramment utilisé de cette classe et représente un traitement de première intention dans plusieurs sous-types de SMC.

Chez l'enfant, la posologie doit être individualisée et augmentée progressivement en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Les schémas posologiques doivent tenir compte de l'âge, du poids et du sous-type de SMC. Chez l'adulte, la dose est également adaptée individuellement, avec une surveillance clinique étroite.

Une augmentation excessive de l'activité cholinergique peut entraîner des effets indésirables tels que des nausées, des crampes abdominales, une diarrhée, une hypersécrétion bronchique, une hypersialorrhée ou une toux. Une aggravation de la faiblesse peut également faire évoquer un excès d'activité cholinergique et doit conduire à réévaluer le traitement.

3,4-Diaminopyridine

La 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) bloque les canaux potassiques voltage-dépendants au niveau de la terminaison nerveuse présynaptique. Elle prolonge ainsi le potentiel d'action du nerf moteur et augmente la libération de quanta d'ACh dans la fente synaptique [21,22]. Cette augmentation de la libération d'ACh peut améliorer la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire, notamment lorsqu'elle est insuffisante en raison d'un défaut postsynaptique.

La 3,4-DAP peut être utilisée seule ou en association avec la pyridostigmine dans certaines formes de SMC. Son introduction doit néanmoins être progressive et adaptée au poids, à l'âge et au sous-type moléculaire. Une attention particulière est nécessaire chez les jeunes enfants et dans les FCS, compte tenu de la possibilité d'effets indésirables neurologiques, notamment de crises convulsives rapportées avec cette molécule dans d'autres syndromes myasthéniques.

Le cas du FCS mérite une attention particulière. Il s'agit d'une forme potentiellement sévère, pouvant être associée à des épisodes respiratoires aigus, parfois déclenchés par des infections. La réponse à la pyridostigmine peut être partielle et l'ajout de 3,4-DAP peut alors être envisagé. Toutefois, son utilisation dans le FCS doit rester prudente et être adaptée au profil clinique du patient.

Les SMC associés à des anomalies de glycosylation, notamment ceux liés à ALG2, ALG14, GFPT1, DPAGT1 et GMPPB, peuvent présenter une réponse variable aux ACEs et à la 3,4-DAP [24]. Ces formes peuvent associer des manifestations myasthéniques et myopathiques, avec une réponse thérapeutique parfois incomplète.

Il convient cependant de souligner que l'augmentation de la disponibilité de l'ACh n'est pas bénéfique dans tous les SMC. Les ACEs, et parfois la 3,4-DAP, doivent notamment être évités ou utilisés avec une grande prudence dans le syndrome du canal lent et dans les déficits en AChE liés à COLQ. La pyridostigmine peut également aggraver les manifestations des SMC liés à DOK7. Dans ces situations, l'augmentation excessive de l'ACh disponible peut accentuer le dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire.

4.2. Syndromes répondant aux agonistes β2-adrénergiques

Les agonistes β2-adrénergiques, principalement l'éphédrine et le salbutamol, occupent une place majeure dans le traitement de certains SMC, notamment ceux associés aux anomalies de COLQ et DOK7 [26]. Leur efficacité a également été rapportée dans d'autres sous-types, notamment certaines formes associées à un déficit en RACh.

L'éphédrine a montré une efficacité clinique dans plusieurs séries de patients, mais sa disponibilité étant limitée dans certains pays, le salbutamol constitue une alternative largement utilisée. Ces molécules sont aujourd'hui considérées comme des traitements de première intention dans plusieurs formes de SMC liées à DOK7 et COLQ.

Le mécanisme d'action exact des agonistes β2-adrénergiques au niveau de la JNM reste imparfaitement élucidé. Plusieurs hypothèses suggèrent toutefois un effet sur la stabilité et l'organisation de la jonction neuromusculaire, notamment par une amélioration de l'architecture de la plaque motrice et une limitation de la dispersion des RACh [29].

Contrairement à l'effet relativement rapide des ACEs et de la 3,4-DAP, l'amélioration clinique sous agonistes β2-adrénergiques apparaît généralement de manière progressive, sur plusieurs semaines ou mois, et peut continuer à s'accentuer au cours des premiers mois de traitement. Dans les SMC liés à DOK7, une analyse de la littérature a notamment montré que le bénéfice du salbutamol ou de l'éphédrine pouvait augmenter progressivement et atteindre son maximum après plusieurs mois de traitement [30].

Avant l'instauration d'un agoniste β2-adrénergique, une évaluation clinique cardiovasculaire est recommandée, avec une surveillance adaptée pendant le traitement. Les modalités pratiques de cette surveillance sont présentées dans le tableau 1.

Les agonistes β2-adrénergiques peuvent également être envisagés comme traitements complémentaires dans certaines formes de SMC qui répondent insuffisamment à la pyridostigmine. Des effets bénéfiques ont notamment été rapportés chez des patients présentant un déficit sévère en RACh lié à des mutations de CHRNE, codant la sous-unité ε du récepteur [31].

4.3. Syndrome du canal lent : indication des bloqueurs des canaux ouverts

Le syndrome du canal lent (SCS) résulte généralement de mutations des sous-unités du RACh entraînant une augmentation anormale de la durée d'ouverture du canal. Cette anomalie provoque une prolongation du courant synaptique, responsable d'une dépolarisation excessive et d'une surcharge cationique de la région postsynaptique. À long terme, ces phénomènes peuvent entraîner une dégénérescence des replis jonctionnels, une diminution de la densité des RACh et une modification de l'architecture de la JNM [32]. Le SCS correspond ainsi à un mécanisme de gain de fonction et présente habituellement une transmission autosomique dominante.

La fluoxétine et la quinidine sont des bloqueurs des canaux ouverts du RACh. En réduisant la durée d'ouverture du canal, elles diminuent la durée du courant synaptique anormalement prolongé et limitent ainsi la dépolarisation persistante et la désensibilisation du récepteur. Elles peuvent par conséquent améliorer la transmission neuromusculaire et les manifestations cliniques du SCS.

La fluoxétine et la quinidine doivent être réservées au SCS et ne doivent pas être extrapolées aux autres formes de SMC. Le choix entre ces deux molécules dépend notamment de l'âge, du contexte clinique et de leur profil de tolérance. La quinidine est susceptible d'entraîner des effets cardiovasculaires importants, notamment des troubles

de la conduction et un allongement de l'intervalle QT, tandis que la fluoxétine peut également entraîner des effets indésirables nécessitant une surveillance appropriée.

Chez les patients recevant ces traitements à fortes doses, une surveillance électrocardiographique, notamment de l'intervalle QT, doit être envisagée en fonction de la molécule utilisée, de la dose et des facteurs de risque cardiovasculaire.

En définitive, la stratégie thérapeutique des SMC doit être individualisée et reposer autant que possible sur l'identification du mécanisme moléculaire responsable. La distinction entre les formes répondant aux traitements cholinergiques, celles nécessitant des agonistes β2-adrénergiques et celles relevant de bloqueurs des canaux ouverts est essentielle pour optimiser l'efficacité du traitement et éviter les aggravations iatrogènes. Les recommandations thérapeutiques détaillées, avec les principales molécules, leurs indications et leurs modalités d'utilisation, sont présentées dans les tableaux 1 et 2.

5. Prise en charge générale

La prise en charge des syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) ne se limite pas au traitement pharmacologique. Elle doit également prendre en compte les complications motrices, respiratoires, nutritionnelles et orthopédiques susceptibles de survenir au cours de l’évolution de la maladie. Une surveillance régulière et une approche multidisciplinaire sont donc indispensables.

5.1. Atteintes musculosquelettiques

Les contractures articulaires et les déformations rachidiennes, notamment la scoliose, doivent faire l’objet d’une surveillance régulière chez les patients atteints de SMC. Leur prise en charge nécessite la collaboration de spécialistes des maladies neuromusculaires, de médecins de médecine physique et de réadaptation, de kinésithérapeutes et, lorsque cela est nécessaire, de chirurgiens orthopédistes.

Des exercices d’étirement et une prise en charge rééducative adaptée peuvent être proposés afin de maintenir les amplitudes articulaires et de limiter l'apparition ou l'aggravation des contractures. La chirurgie correctrice de la scoliose doit être réservée à des situations sélectionnées, après une évaluation soigneuse des fonctions respiratoire et neuromusculaire. Des cas de chirurgie rachidienne ont été rapportés chez des patients SMC, avec nécessité d’une surveillance respiratoire périopératoire étroite.

La prise en charge de la ptose palpébrale est principalement conservatrice. Une chirurgie correctrice ne doit être envisagée que dans des situations particulières, après évaluation du rapport bénéfice-risque et de la stabilité du déficit musculaire.

5.2. Surveillance et prise en charge respiratoire

L’atteinte respiratoire représente une complication majeure de certains SMC et justifie une surveillance régulière, y compris chez les patients dont les symptômes respiratoires sont peu marqués. L’évaluation initiale peut comprendre des explorations fonctionnelles respiratoires, notamment la mesure de la capacité vitale forcée, ainsi qu’une évaluation de la ventilation nocturne lorsque celle-ci est indiquée. La recherche de signes évocateurs d’hypoventilation nocturne ou diurne doit être systématique : dyspnée, orthopnée, céphalées matinales, somnolence diurne, troubles du sommeil ou infections respiratoires récurrentes [33].

Une évaluation pneumologique périodique doit ainsi être intégrée au suivi. Chez les patients présentant une faiblesse respiratoire, l’apprentissage des techniques de désencombrement bronchique et de toux assistée peut être particulièrement utile,

notamment en période d'infection respiratoire. Les parents et les aidants des enfants à risque doivent être informés des signes d'alerte et des mesures à mettre en œuvre en cas de détérioration respiratoire aiguë.

En cas de décompensation respiratoire aiguë, une prise en charge hospitalière spécialisée est nécessaire, avec surveillance rapprochée de la fonction respiratoire et des échanges gazeux. La ventilation non invasive (VNI) peut être utilisée lorsque l'hypoventilation est présente et que les conditions cliniques permettent son recours. Une assistance ventilatoire invasive peut être nécessaire en cas d'insuffisance respiratoire aiguë sévère ou d'échec de la VNI.

Une VNI au long cours peut être indiquée chez les patients présentant une hypoventilation nocturne ou diurne, notamment lorsqu'une insuffisance ventilatoire chronique est objectivée. La décision doit être individualisée et prise en collaboration avec une équipe spécialisée. Dans certaines situations exceptionnelles, notamment en cas de dépendance ventilatoire majeure ou d'échecs répétés d'extubation, une trachéotomie peut être discutée.

5.3. Troubles de la déglutition et prise en charge nutritionnelle

Les troubles de la succion, de la déglutition et de l'alimentation doivent être recherchés systématiquement, en particulier chez le nouveau-né et le nourrisson, chez lesquels ces manifestations peuvent être discrètes. Une évaluation des capacités alimentaires et de la déglutition permet de prévenir les complications nutritionnelles et respiratoires, notamment les fausses routes.

Chez l'enfant, la surveillance régulière du poids, de la taille et de la courbe de croissance est indispensable. En cas de difficultés alimentaires ou de retard staturo-pondéral, une prise en charge nutritionnelle adaptée doit être mise en place. Selon la sévérité du déficit et l'efficacité des mesures médicales et nutritionnelles, une alimentation entérale peut être nécessaire. La gastrostomie peut notamment être envisagée lorsque les apports oraux restent insuffisants ou lorsqu'il existe un risque important d'aspiration.

5.4. Précautions anesthésiques et péri opératoires

Toute procédure nécessitant une sédation ou une anesthésie doit être précédée d'une évaluation spécifique du patient SMC. L'anesthésiste doit être informé du diagnostic, du sous-type génétique lorsqu'il est connu, de l'état respiratoire et des traitements en cours. En effet, la sensibilité aux agents anesthésiques et aux curares peut varier selon le mécanisme moléculaire du SMC.

Les médicaments susceptibles d'altérer la transmission neuromusculaire doivent être utilisés avec prudence, et la stratégie anesthésique doit être individualisée. Une surveillance de la transmission neuromusculaire peut être nécessaire lorsque des curares sont utilisés. Une surveillance respiratoire postopératoire prolongée peut également être indiquée, particulièrement chez les patients présentant une atteinte respiratoire préexistante ou nécessitant habituellement une VNI nocturne.

Les traitements spécifiques du SMC doivent être réévalués avant toute intervention et leur poursuite en période périopératoire doit être décidée en concertation avec le neurologue et l'anesthésiste, en tenant compte du sous-type génétique et des éventuelles contre-indications. Cette précaution est particulièrement importante car certains traitements bénéfiques dans un sous-type de SMC peuvent être inefficaces ou délétères dans un autre.

5.5. Approche multidisciplinaire

Compte tenu de l'hétérogénéité clinique des SMC et de la diversité de leurs complications, leur prise en charge doit s'inscrire dans une démarche multidisciplinaire. Selon les besoins du patient, celle-ci peut associer neurologues, pédiatres, pneumologues, médecins de médecine physique et de réadaptation, kinésithérapeutes, chirurgiens orthopédistes, gastro-entérologues, nutritionnistes et anesthésistes-réanimateurs.

Cette organisation permet d'assurer une surveillance régulière des fonctions motrice, respiratoire et nutritionnelle, de prévenir les complications et d'adapter les interventions thérapeutiques à l'évolution clinique et au sous-type moléculaire. Une telle approche contribue à améliorer la qualité de vie et, dans certaines formes sévères, à réduire le risque de complications potentiellement graves [35].

5. La thérapie génique

La thérapie génique appliquée aux syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) demeure actuellement au stade expérimental et ne fait pas partie des traitements disponibles en pratique clinique. Les travaux réalisés jusqu'à présent ont principalement été conduits sur des modèles cellulaires ou animaux et visent à corriger directement le défaut génétique responsable de la maladie.

En 2014, une équipe japonaise a évalué, chez des souris modèles de SMC liés à DOK7, une stratégie de transfert génique utilisant un vecteur adénoviral permettant l'expression du gène DOK7. Les résultats, publiés dans la revue *Science*, ont montré une amélioration de l'architecture des jonctions neuromusculaires (JNM), associée à une récupération des capacités motrices. Les animaux traités présentaient également une survie considérablement prolongée par rapport aux souris non traitées [36].

Ces résultats suggèrent qu'une restauration de l'expression de DOK7 pourrait permettre de corriger, au moins partiellement, les anomalies structurales et fonctionnelles de la JNM observées dans ce sous-type de SMC. Toutefois, ces observations restent limitées aux modèles expérimentaux et leur extrapolation à l'être humain nécessite des études supplémentaires.

Par ailleurs, en 2015, une autre équipe japonaise a étudié une approche fondée sur le saut d'exon à l'aide d'oligonucléotides antisens ciblant le pré-ARNm du gène CHRNA1. Les résultats obtenus in vitro se sont révélés encourageants, suggérant la possibilité de restaurer partiellement l'expression d'une protéine fonctionnelle du récepteur de l'acétylcholine dans certaines conditions [37].

Ces différentes approches expérimentales ouvrent des perspectives intéressantes pour le développement de traitements visant directement la cause moléculaire des SMC. Néanmoins, plusieurs étapes restent nécessaires avant d'envisager une application thérapeutique chez l'être humain, notamment la confirmation de l'efficacité et de la sécurité de ces stratégies, l'optimisation des vecteurs et des systèmes de délivrance, ainsi que la réalisation d'études précliniques et cliniques. À terme, ces avancées pourraient permettre le développement de traitements ciblant spécifiquement les anomalies génétiques responsables des différents sous-types de SMC.

Tableau 2. Récapitulatif des principaux sous-types de SMC, des traitements spécifiques et des posologies proposées.

Déficit en AChE : Ephedrine1ou Albuterol/salbutamol 2; Eviter les ACEs; 3,4-DAP 3 si nécessaire.

Déficit en RACh : ACEs 4; 3,4-DAP 3 si nécessaire.

Fast-channel: ACEs 4; 3,4-DAP 3 si nécessaire

Slow-channel: Quinidine sulfate 5; ou Fluoxetine 6; éviter les ACEs

b2-Laminine: Ephedrine 1; éviter les ACEs

ChAT: ACEs 4; 3,4-DAP 3 si nécessaire.

Dok7: Ephedrine 1 ou Albuterol/salbutamol 2; éviter ACEs; 3,4-DAP 3 si nécessaire..

GFPT1 ,DAPGT1: ACEs 4

Rapsyne: ACEs 4; 3,4-DAP 3

1 Ephédrine : 3 mg/kg/jour en 3 prises ; Pas disponible dans tous les pays

2 Salbutamol : 4mg une à trois fois/jour pour adultes ; 0.1 mg/kg/jour, 2 à 3 fois par jour, pour enfants

3 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP): 1mg/kg/jour en 4 prises

4 Pyridostigmine bromide (Mestinon) 4 à 5 mg/kg/jour en 4 à 6 prises

5 Quinidine sulfate : chez l'adulte, commencer par 200 mg, 3 fois/jour la première semaine puis augmenter progressivement ; Chez l'enfant : 15-60 mg/kg/jour en 4 à 6 doses ; Pas disponible dans tous les pays.

6 Fluoxétine : 80-100 mg/jour chez l'adulte.

6. Évolution et pronostic

L'évolution des syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) est particulièrement hétérogène et dépend étroitement du sous-type moléculaire, du mécanisme physiopathologique et, dans certains cas, de facteurs environnementaux ou physiologiques. Deux caractéristiques sont fréquemment observées au cours de leur évolution.

La première est la fluctuation des manifestations cliniques, qui peut être quotidienne ou s'étendre sur des périodes beaucoup plus longues, allant de plusieurs mois à plusieurs années. La seconde réside dans la diversité des profils évolutifs, y compris chez des patients appartenant à une même famille et porteurs d'une même anomalie génétique. Chez un même patient, des périodes de stabilité clinique ou d'amélioration peuvent ainsi alterner avec des phases d'aggravation, qu'elles soient progressives ou marquées par des épisodes de décompensation.

Les données concernant l'histoire naturelle des SMC restent limitées. En raison de la rareté de ces affections, les études prospectives à long terme sont peu nombreuses et les connaissances disponibles reposent principalement sur des séries de cas, des cohortes rétrospectives et des études observationnelles. Ces données permettent néanmoins d'identifier certains profils évolutifs associés à des sous-types génétiques particuliers.

Dans une série de 79 patients, les formes liées à des mutations de DOK7 étaient notamment associées à une évolution défavorable sur les plans moteur et respiratoire [38]. À l'inverse, certaines formes liées à RAPSN peuvent présenter une évolution plus favorable, avec une amélioration fonctionnelle au cours du temps malgré un début particulièrement sévère au cours de la petite enfance [39]. Ces observations illustrent l'importante variabilité pronostique des SMC et la difficulté à prédire leur évolution individuelle.

Plusieurs facteurs semblent pouvoir influencer cette évolution, parmi lesquels le sous-type génétique, la prise en charge thérapeutique et certains facteurs physiologiques ou hormonaux [40]. La grossesse constitue notamment une période susceptible de modifier l'expression clinique de la maladie. Des études ont rapporté une aggravation des symptômes chez une proportion importante de patientes atteintes de SMC au cours de la grossesse [41]. Dans une cohorte de 27 grossesses, une aggravation clinique a été rapportée dans 63 % des grossesses, avec un retour au niveau fonctionnel antérieur à la grossesse chez la majorité des patientes après l'accouchement.

Ainsi, la grossesse doit être considérée comme une période nécessitant une surveillance neurologique, respiratoire et obstétricale renforcée chez les patientes atteintes de SMC. Le pronostic à long terme demeure néanmoins généralement favorable lorsque la prise en charge est adaptée et que les complications respiratoires et nutritionnelles sont correctement anticipées.

Conclusion

La prise en charge des SMC représente un véritable défi pour le clinicien, en raison de leur grande hétérogénéité génétique et clinique, mais également de la diversité des réponses thérapeutiques selon le sous-type moléculaire. L'identification précise du mécanisme génétique constitue ainsi une étape déterminante pour orienter le traitement et éviter l'utilisation de médicaments susceptibles d'être inefficaces ou délétères dans certaines formes de SMC.

L'une des particularités thérapeutiques majeures des SMC réside dans le repositionnement de médicaments initialement développés pour d'autres indications. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, la 3,4-diaminopyridine, les agonistes β2-adrénergiques, ainsi que certains bloqueurs des canaux ouverts du récepteur de l'acétylcholine constituent aujourd'hui les principales options symptomatiques disponibles. Leur utilisation doit toutefois être adaptée au sous-type de SMC, car une molécule bénéfique dans une forme peut être inefficace, voire aggraver les symptômes dans une autre.

L'accès à certains de ces traitements demeure néanmoins problématique, particulièrement dans les pays où leur disponibilité est limitée. La 3,4-diaminopyridine constitue un exemple de médicament dont l'accès et le statut réglementaire peuvent varier considérablement selon les pays et les formulations. Son développement a notamment été marqué par son utilisation dans le syndrome de Lambert-Eaton, pour lequel elle dispose d'un niveau de preuve thérapeutique supérieur à celui disponible dans les SMC.

Des traitements repositionnés ont également été utilisés chez des familles algériennes présentant des phénotypes insuffisamment contrôlés par la pyridostigmine seule [42]. Ces expériences soulignent l'intérêt d'une approche thérapeutique individualisée, fondée autant que possible sur le diagnostic moléculaire et sur la connaissance du mécanisme physiopathologique de chaque forme.

Plusieurs obstacles persistent cependant dans la prise en charge des SMC : l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de certaines molécules dans cette indication, leur disponibilité limitée, leur coût parfois élevé, la faible familiarité des praticiens avec leur utilisation et, dans certains cas, la nécessité d'employer des posologies différentes de celles utilisées dans leurs indications initiales. À cela s'ajoute le faible niveau de preuve disponible pour une grande partie des traitements, lié à la rareté de ces maladies et à l'absence d'essais randomisés contrôlés de grande ampleur.

Les données thérapeutiques reposent ainsi principalement sur des séries de cas, des cohortes observationnelles et l'expérience clinique accumulée.

En définitive, l'amélioration de la prise en charge des SMC repose sur une meilleure reconnaissance de ces maladies, un recours plus large au diagnostic génétique, une connaissance approfondie des réponses thérapeutiques propres à chaque sous-type et une prise en charge multidisciplinaire. Le développement de nouvelles stratégies ciblant directement les anomalies moléculaires responsables de ces syndromes constitue enfin une perspective majeure pour l'avenir.

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références :

1- Lee M, Beeson D, Palace J. Therapeutic strategies for congenital myasthenic syndromes. Ann N Y Acad Sci. 2018 Jan;1412(1):129-136. doi: 10.1111/nyas.13538.

2- Eymard B. Syndromes myasthéniques congénitaux : Le repositionnement ne simplifie pas de facto l'accès - Utilisation clinique des traitements innovants, repositionnés ou hors AMM : le vécu du terrain (4) [Congenital myasthenic syndromes : repurposing does not simplify access de facto - Clinical use of innovative, repurposed or off-label therapies: a real life experience (4)]. *Med Sci (Paris)*. 2019;35 Hors série n° 1:28–31. doi:10.1051/medsci/2019022

3- Engel AG. Genetic basis and phenotypic features of congenital myasthenic syndromes. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:565–589. doi:10.1016/B978-0-444-64076-5.00037-5.

4- Schwab Rs, Timberlake Wh. Pyridostigmin (mestinon) in the treatment of myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1954;251(7):271–272. doi:10.1056/NEJM195408122510706

5- Palace J, Wiles CM, Newsom-Davis J. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of congenital (hereditary) myasthenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(12):1069–1072. doi:10.1136/jnnp.54.12.1069.

6- Harper CM, Fukodome T, Engel AG. Treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neurology.* 2003;60(10):1710–1713. doi:10.1212/01.wnl.0000061483.11417.1b.

7- Rodríguez Cruz PM, Palace J, Ramjattan H, Jayawant S, Robb SA, Beeson D. Salbutamol and ephedrine in the treatment of severe AChR deficiency syndromes. *Neurology.* 2015;85(12):1043–1047. doi:10.1212/WNL.0000000000001952.

8- Lashley D, Palace J, Jayawant S, Robb S, Beeson D. Ephedrine treatment in congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. *Neurology.* 2010;74(19):1517–1523. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dd43bf.

9- Burke G, Hiscock A, Klein A, et al. Salbutamol benefits children with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations. Neuromuscul Disord. 2013;23(2):170–175. doi:10.1016/j.nmd.2012.11.004

10- Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, et al. Salbutamol therapy in congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutation. *J Neurol Sci*. 2013;331(1-2):155–157. doi:10.1016/j.jns.2013.05.017.

11- Mihaylova V, Müller JS, Vilchez JJ, et al. Clinical and molecular genetic findings in COLQ-mutant congenital myasthenic syndromes. *Brain*. 2008;131(Pt 3):747–759. doi:10.1093/brain/awm325.

12- Liewluck T, Selcen D, Engel AG. Beneficial effects of albuterol in congenital endplate acetylcholinesterase deficiency and Dok-7 myasthenia. Muscle Nerve. 2011;44(5):789–794. doi:10.1002/mus.22176.

13- Selcen D, Shen XM, Brengman J, et al. DPAGT1 myasthenia and myopathy: genetic, phenotypic, and expression studies. Neurology. 2014;82(20):1822–1830. doi:10.1212/WNL.0000000000000435

14- Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. The Neuromuscular Junction and Wide Heterogeneity of Congenital Myasthenic Syndromes. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1677. Published 2018 Jun 5. doi:10.3390/ijms19061677.

15- De la Vaissière S, Toutain A, Chêne MA, et al. Syndromes myasthéniques congénitaux de l'enfant : stratégies thérapeutiques médicamenteuses [Congenital myasthenic syndromes in childhood: Drug therapeutic strategies]. *Arch Pediatr.* 2015;22(7):724–728. doi: 10.1016/j.arcped.2015.04.009.

16- Engel AG, Shen XM, Selcen D, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment [published correction appears in Lancet Neurol. 2015 May;14(5):461]. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):420–434. doi:10.1016/S1474-4422(14)70201-7

17- Lindquist S, Stangel M. Update on treatment options for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: focus on use of amifampridine. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:341–349. doi:10.2147/NDT.S10464.

18- Finlayson S, Spillane J, Kullmann DM, et al. Slow channel congenital myasthenic syndrome responsive to a combination of fluoxetine and salbutamol. *Muscle Nerve*. 2013;47(2):279–282. doi:10.1002/mus.23534.

19- Chaouch A Müller JS, Guergueltcheva V, et al. A retrospective clinical study of the treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome. J Neurol. 2012;259(3):474–481. doi:10.1007/s00415-011-6204-9

20- Esposito S, Bruno C, Berardinelli A, et al. Vaccination recommendations for patients with neuromuscular disease. *Vaccine*. 2014;32(45):5893–5900. doi:10.1016/j.vaccine.2014.09.003.

21- Schara U, Lochmüller H. Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes. Neurotherapeutics. 2008 Oct;5(4):542-7. doi: 10.1016/j.nurt.2008.07.003. PMID: 19019305; PMCID: PMC4514706.

22- Freeman, G., V. Mykytyn & G. Gibson. 1987. Differential alteration of dopamine, acetylcholine, and glutamate release during anoxia and/or 3,4-diaminopyridine treatment. Neurochem. Res. 12: 1019–1027.

23- Palace, J., D. Lashley, S. Bailey, et al. 2004. Clinical features in a series of fast channel congenital myasthenia syndrome. Neuromuscul. Disord. 22: 112–117.

24- Rodríguez Cruz, P.M., K. Belaya, K. Basiri, et al. 2016. Clinical features of the myasthenic syndrome arising from mutations in GMPPB. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 87: 802–809

25- Lashely, D., J. Palace, S. Jayawant,et al. 2010. Ephedrine treatment in congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. Neurology 74: 1517–1523.

26- Schara, U., N. Barisic, M. Deschauer, et al. 2009. Ephedrine therapy in eight patients with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations. Neuromuscul. Disord. 19: 828–832

27- Chan, S., V.Wong, A. Engel,et al. 2012. Neuromuscular junction acetylcholinesterase deficiency responsive to albuterol. Pediatr. Neurol. 47: 137–140.

28- Gallenmuller C., W. Muller-Felber, M. Dusl, ¨ et al. 2014. Salbutamol-responsive limb-girdle congenital myasthenic syndrome due to a novel missense mutation and heteroallelic deletion in MUSK. Neuromuscul. Disord. 24: 31–35

29- Beeson, D. 2016. Congenital myasthenic syndromes : recent advances. Curr. Opin. Neurol. 29: 565–571.

30- Cruz, P.M. R., J. Palace, H. Ramjattan,et al. 2015. Salbutamol and ephedrine in the treatment of severe AChR deficiency syndromes. Neurology 85: 1043–1047.

31- Chaouch, A., J.S. Muller, V. Guergueltcheva, ¨ et al. 2012. A retrospective clinical study of the treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome. J. Neurol. 259: 474–481.

32- Sieb, J.P.,M.Milone & A. Engel. 1996. Effects of the quinoline derivatives quinine, quinidine, and chloroquine on neuromuscular transmission. Brain Res. 712: 179–189.

33- Robb SA, Muntoni F, Simonds AK. Respiratory management of congenital myasthenic syndromes in childhood: Workshop 8th December 2009, UCL Institute of Neurology, London, UK. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(12):833–838. doi:10.1016/j.nmd.2010.08.002.

34- Kinali M, Beeson D, Pitt MC, et al. Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. J Neuroimmunol. 2008;201-202:6–12. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.06.026.

35- Maggi L, Bernasconi P, D'Amico A, et al. Italian recommendations for diagnosis and management of congenital myasthenic syndromes. Neurol Sci. 2019;40(3):457–468. doi:10.1007/s10072-018-3682-x.

36- Arimura S, Okada T, Tezuka T, et al. Neuromuscular disease. DOK7 gene therapy benefits mouse models of diseases characterized by defects in the neuromuscular junction. *Science*. 2014;345(6203):1505–1508. doi:10.1126/science.1250744.

37- Tei S, Ishii HT, Mitsuhashi H, Ishiura S. Antisense oligonucleotide-mediated exon skipping of CHRNA1 pre-mRNA as potential therapy for Congenital Myasthenic Syndromes. Biochem Biophys Res Commun. 2015;461(3):481–486. doi:10.1016/j.bbrc.2015.04.035

38- Eymard B Stojkovic T, Sternberg D, et al. Syndromes myasthéniques congénitaux: difficultés diagnostiques, évolution et pronostic, thérapeutique--l'expérience du réseau national "Syndromes Myasthéniques Congénitaux" [Congenital myasthenic syndromes: difficulties in the diagnosis, course and prognosis, and therapy--The French National Congenital Myasthenic Syndrome Network experience]. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169 Suppl 1:S45–S55. doi:10.1016/S0035-3787(13)70060-2.

39- Ioos C, Barois A, Richard P, Eymard B, Hantaï D, Estournet-Mathiaud B. Congenital myasthenic syndrome due to rapsyn deficiency: three cases with arthrogryposis and bulbar symptoms. Neuropediatrics. 2004;35(4):246–249. doi:10.1055/s-2004-820993.

40- Eymard B, Hantaï D, Fournier E, et al. Syndromes myasthéniques congénitaux - L'expérience française [Congenital myasthenic syndromes; French experience]. *Bull Acad Natl Med*. 2014;198(2):257–271.

41- Servais L, Baudoin H, Zehrouni K, et al. Pregnancy in congenital myasthenic syndrome. *J Neurol*. 2013;260(3):815–819. doi:10.1007/s00415-012-6709-x.

42- Kediha MI, Tazir M, Sternberg D, Eymard B, Ali Pacha L. Innovative Therapeutic Approaches in Congenital Myasthenic Syndromes. Neurol Clin Pract. 2024 Jun;14(3):e200277. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200277.