

Ateliers Méditerranéens 2025

Arnaud ISAPOF

CHU Armand Trousseau

Service de Neuropédiatrie



PLAN

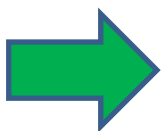
Les SMC comment ne pas passer à côté

Quelques diagnostics différentiels

**Diagnostic d'une anomalie de la JNM de
la pédiatrie à l'adulte**

Aspects thérapeutiques

Comment identifier un syndrome myasthénique congénital ?

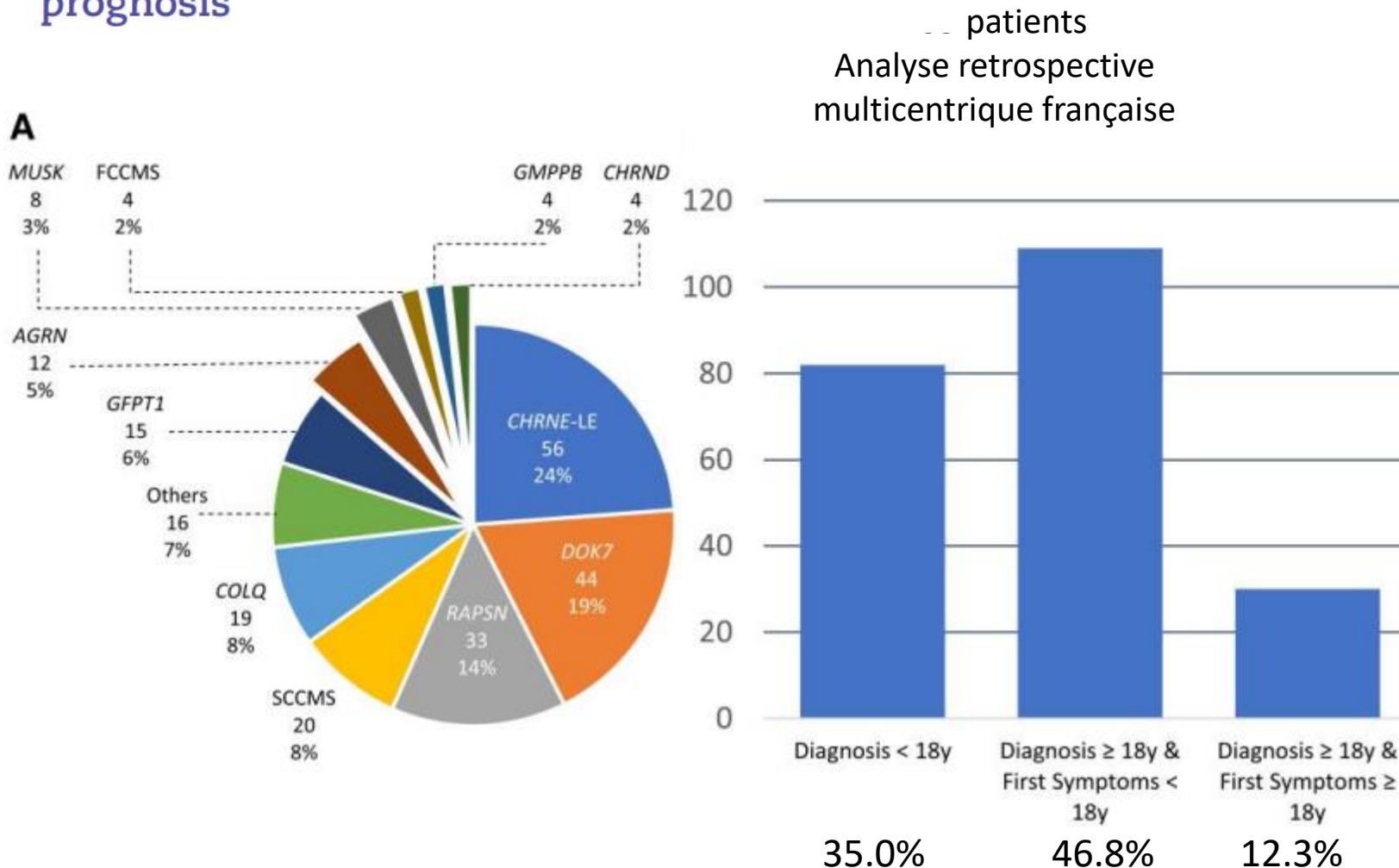


Savoir repérer **les symptômes neuromusculaires** parmi toutes les autres causes beaucoup plus fréquentes



Quand évoquer un SMC ?

Congenital myasthenic syndromes in adults: clinical features, diagnosis and long-term prognosis

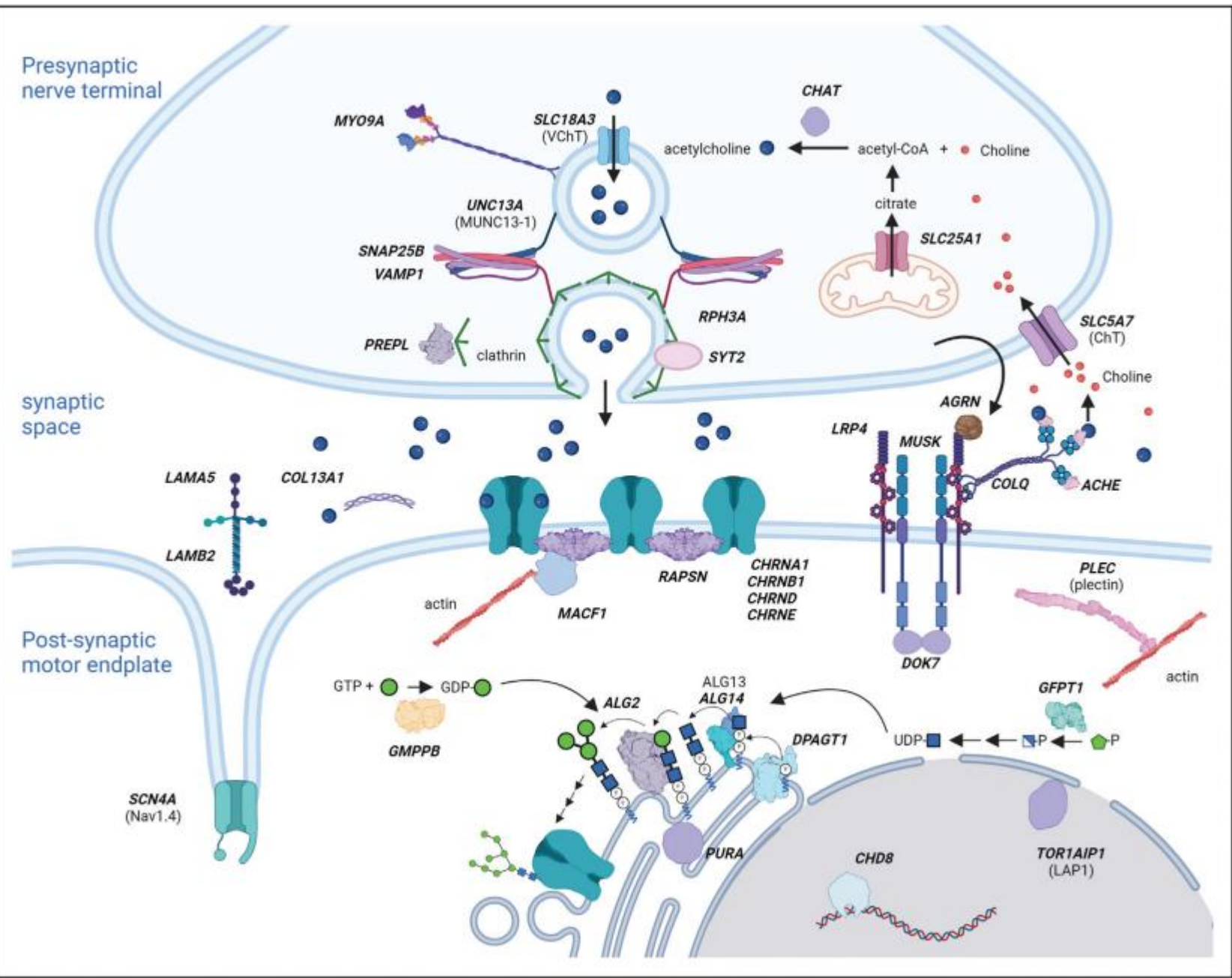


Histoire familiale (AR>>AD)

Sémiologie « classique » de dysfonction de la jonction NM :

- Fatigabilité au fil du nyctémère, à la répétition/maintien de l'effort
- Accès de faiblesse
- Déficit de la force musculaire des secteurs oculaire, bulbaire, facial, respiratoire, axial, musculature proximale

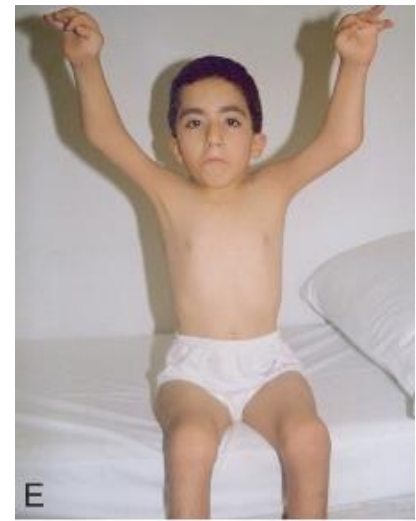
Sémiologie neuromusculaire spécifique à la pédiatrie



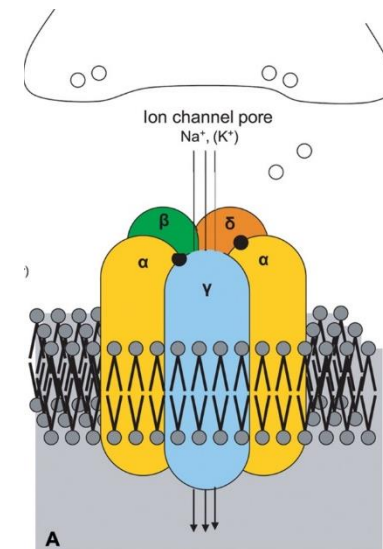
5%	Presynaptic	Defects in acetylcholine synthesis and recycling	CHAT, SLC5A7, SLC18A3, PREPL
		Vesicular exocytosis	SYT2, SNAP25B, VAMP1, MUNC13-1, RPH3A
10%		Axonal transport	MYO9
	Synaptic	Endplate AChR deficiency	COLQ
		Defects in collagen	COL13A1
		Defect in laminin	LAMA5, LAMB2
80%	Postsynaptic	Primary AChR deficiency	CHRNA, CHRNB, CHRND, CHRNE
		AChR kinetics defects (with or without deficiency): Fast channel syndrome and Slow channel syndrome	CHRNA, CHRNB, CHRND, CHRNE
		Escobar	CHRNA
		Sodium channel dysfunction	SCN4A
		AChR-clustering defects	AGRN, RAPS, DOK7, LRP4, MUSK, CHRND
		Defects in glycosylation	ALG2, ALG14, DPAGT1, GFPT1, GMPPB
		Defects in cytoskeleton	PLEC
		Defects in mitochondrial function	SLC25A1
		Defects in translational regulation	PURA
		Defects in nuclear structure	TOR1AIP1
5%		Transcription regulation	CHD8
		Defects in nAChR anchoring to cytoskeleton	MACF1

Signes d'appel anténataux

- Expression anténatale : séquence d'immobilisme fœtale
- Hydramnios, akinésie (rétractions et désaxations articulaires distales → arthrogrypose)
 - *CHRNA7, RAPS1*



The American Journal of Human Genetics Volume 79 August 2006.

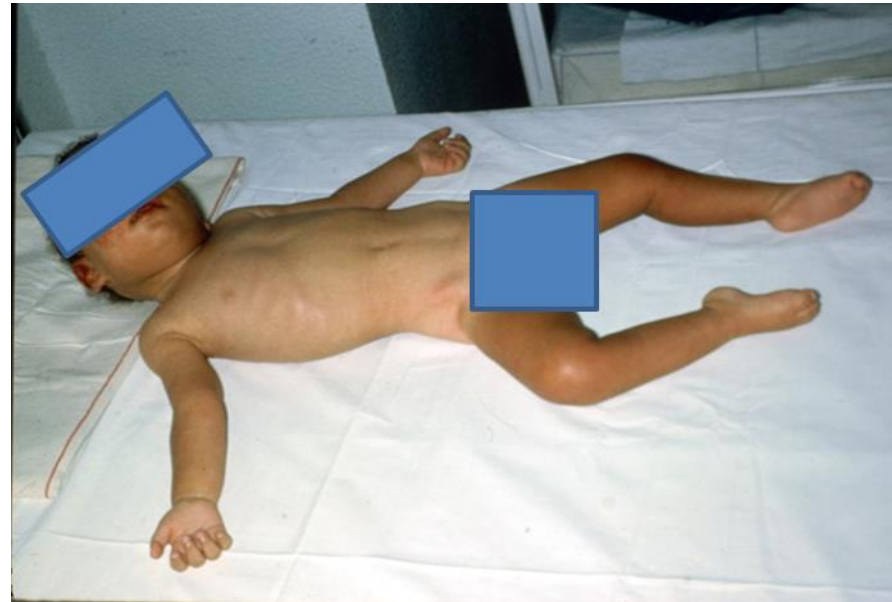


Arch Med Sci 1, February / 2016



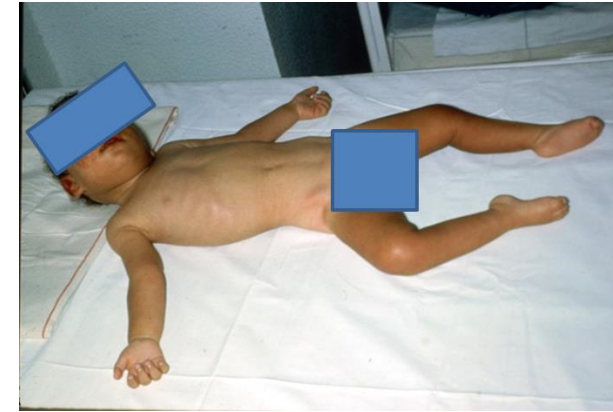
Hypotonie

- signe le + fréquent < 2 ans : **signature neuromusculaire:**
- **Diffuse**: axiale **et** segmentaire



Déficit de la force musculaire

- **Attitude** paralytique : membres dans le plan du lit

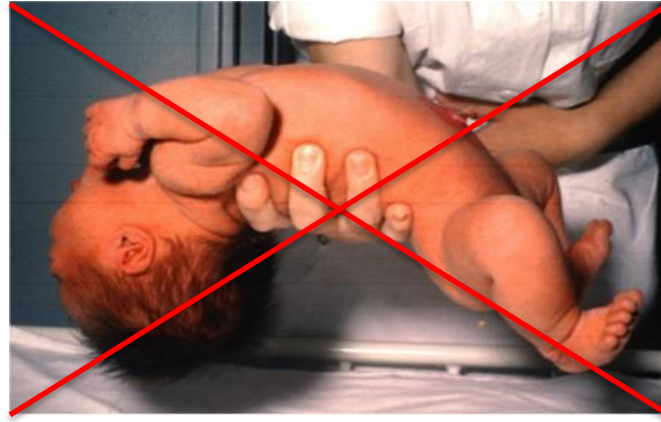


- **Gesticulation** spontanée rare, difficile contre pesanteur



Hypotonie paralytique

- signe le + fréquent < 2 ans : **signature neuromusculaire:**
- **Diffuse**: axiale **et** segmentaire
- **Paralytique**



- **Retard moteur contrastant avec un éveil normal** (≠ « retard psychomoteur »)
- **Retard dans les acquisitions posturales** (changements de positions)
 - tenue de tête
 - station assise mais surtout **s'asseoir** (ex : *rigid spine*)
 - station debout avec puis sans appui mais surtout **se mettre debout**
 - marche avec puis sans appui

L'atteinte bulbaire

➤ Début :

- majoritairement en période néonatale
- Exceptionnel après l'âge de 2 ans
- Malaises de type **apnées inopinées**: paralysie aiguë des dilatateurs de la glotte (phénomène de « panne » *ChAT, Rapsyn, DOK7, ColQ, SCN4A, SLC5A7*)
 - Sévères
 - Dès la période néonatale
 - Imprévisibles, non liés directement à l'effort
- **Dysfonction des cordes vocales** : stridor néonatal, dysphonie



RAPSN



MUSK

L'atteinte bulbaire-2

➤ RGO

➤ Troubles de succion-mastication-déglutition

➤ isolés, très bon point d'appel et doivent faire évoquer le Dg

✓ Tb déglutition contrastant avec éveil normal:

Dg différentiel avec une encéphalopathie

✓ Tb déglutition contrastant avec le peu d'expression au niveau de la musculature segmentaire :

Dg différentiel avec MP

L'atteinte bulbaire-2

➤ RGO

➤ Troubles de succion-mastication-déglutition

➤ isolés, très bon point d'appel et doivent faire évoquer le Dg

✓ Tb déglutition contrastant avec éveil normal:

Dg différentiel avec une encéphalopathie

✓ Tb déglutition contrastant avec le peu d'expression au niveau de la musculature segmentaire :

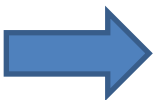
Dg différentiel avec MP

les autres signes bulbaires, oculaires et faciaux

- **Hypomimie** mal détectée en période néonatale
- **Ptosis** et/ou ophtalmoplégie
 - pas toujours présents au début de l'expression
 - difficile à reconnaître en période néonatale
- **Encombrement chronique**, et/ou hypoventilation alvéolaire

L'atteinte myopathique

- Axial et/ou proximal
- Peu amyotrophiant
- Peu de complications orthopédiques, sauf *DOK7*, *ColQ*
- Importantes douleurs des membres inférieurs
- Fluctuations diurnes ou quelques jours à semaines



ENMG et SNR en cas d'atteinte myopathique non étiquetée

Déficit cognitif, praxique et autres symptômes

➤ Déficit cognitif :

- Anoxies répétées lors de malaises sévères (*SCL5A7*, *CHAT*, *RAPSN*...)
- Associé aux gènes ubiquitaires de glycosylation

➤ Difficultés praxiques :

- Graphisme
- Retard de langage, troubles d'élocutions > déficit facial

➤ Autres

- Epidermolyse bulleuse : *plectin*
- Ataxie cérébelleuse: *SNAP25*
- Neuropathie: *SYT2*, *SLC25A7*
- Agénésie des membres: *LRP4*
- Rachis raide, rétractions, cardiomyopathie *TOR1AIP1*



Shen et al, Neurology 2014



Sci Rep. 2023; 13: 14054.



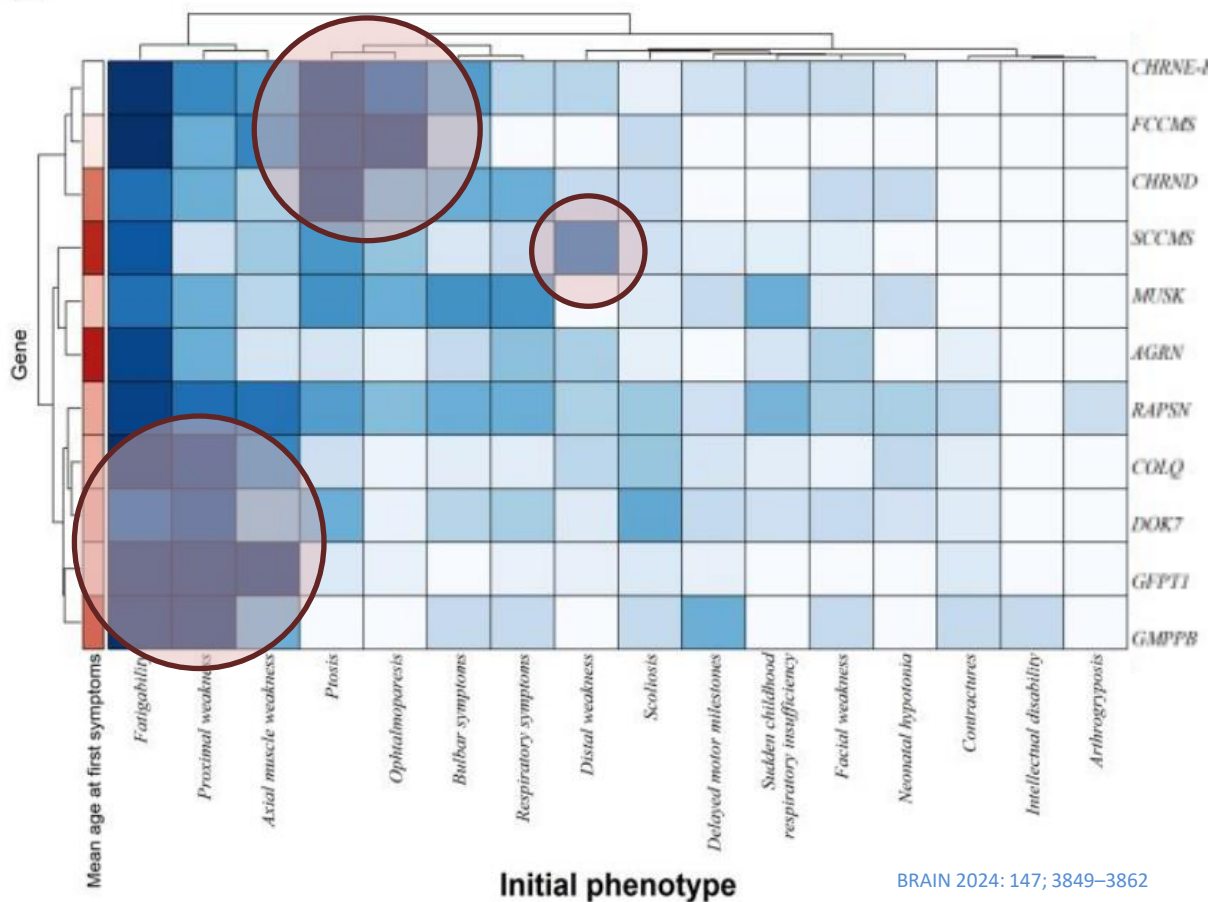
Brain Commun. 2020 Oct 18;2(2)



Neuromuscular
Disorders 24 (2014)
624–633



Congenital myasthenic syndromes in adults: clinical features, diagnosis and long-term prognosis

A


Les différentes formes cliniques

➤ **Expression anténatale : séquence d'immobilisme foetale** hydramnios, akinésie (rétractions et désaxations articulaires distales → arthrogrypose)

➤ *CHRNA3, RAPSN*

➤ **Expression post-natale :**

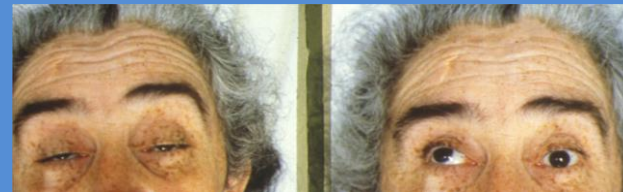
- forme **bulbaire**
- forme **pseudomyopathique**
- **Phénotype varié**
- forme **oculaire pure**



The American Journal of Human Genetics Volume 79 August 2006.

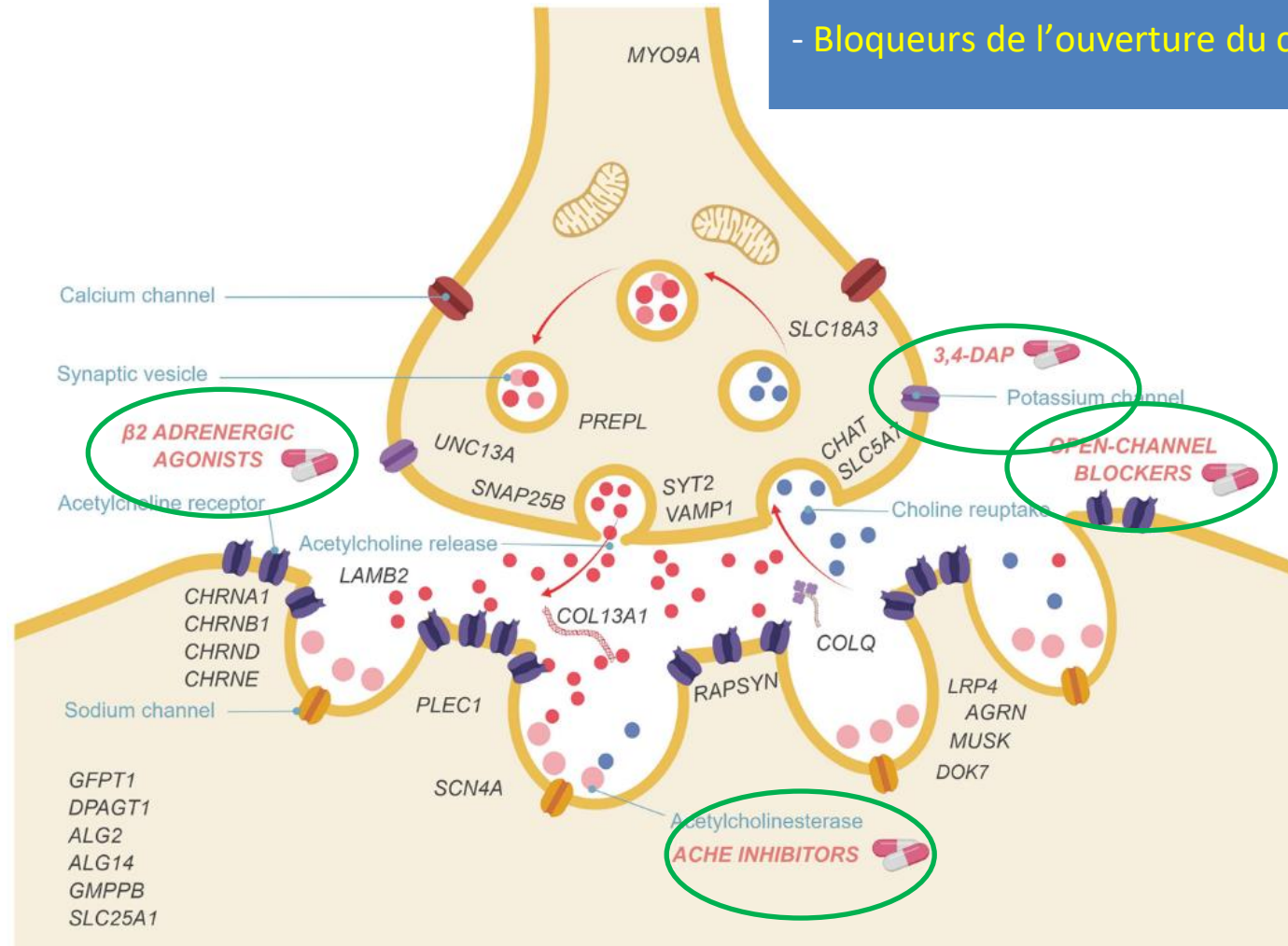
Stratégie diagnostique

- **Aspects cliniques**
 - Histoire familiale (AR>AD)
 - Début néonatal ou infantile (**hypotonie paralytique**)
 - Fatigabilité/faiblesse bulbo-faciale, axiale, segmentaire
 - Fluctuations
- **ENMG** révélant l'anomalie de neurotransmission
 - Bloc NM ou FUS
- **Absence d'anticorps spécifiques** de myasthénie anti RACH ou MusK
- Dosage de CPK (GSPPB)
- **Réponse aux traitements**
- La recherche du **gène** responsable
- Biopsie musculaire : prédominance fibre type I et atrophie fibres de type II. Aspect dystrophique (Glycosylation)



Le type de traitement proposé dépend du gène impliqué et/ou de l'ENMG

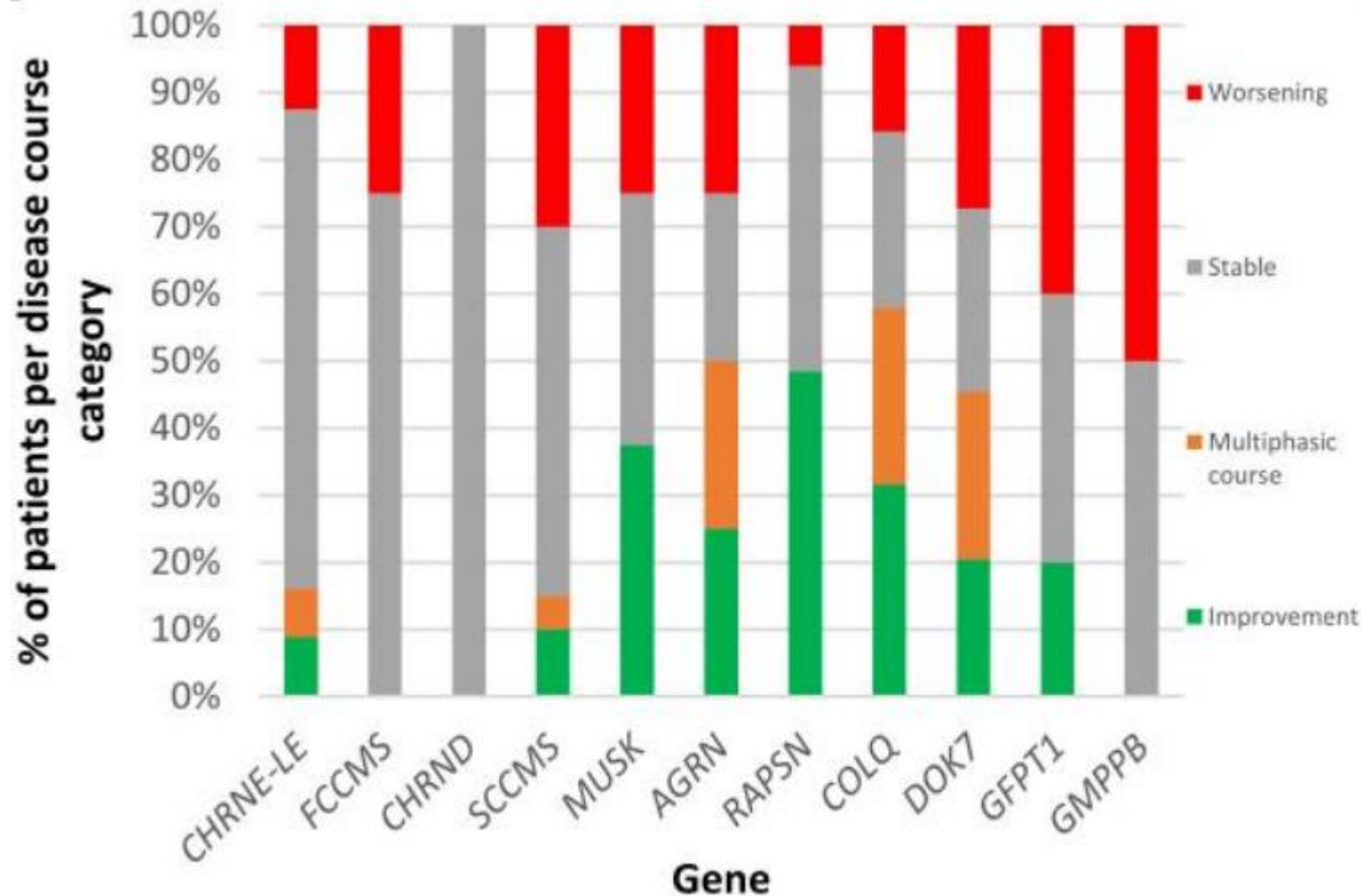
- Inhibiteurs de l'acétyl choline estérase : (Mestinon, mytelase..)
- 3,4 DAP (Firdapse)
- Agonistes des récepteurs bêta 2 adrénergiques : Ephedrine, salbutamol)
- Bloqueurs de l'ouverture du canal RACH (fluoxetine, quinidine)





Evolution

Congenital myasthenic syndromes in adults: clinical features, diagnosis and long-term prognosis



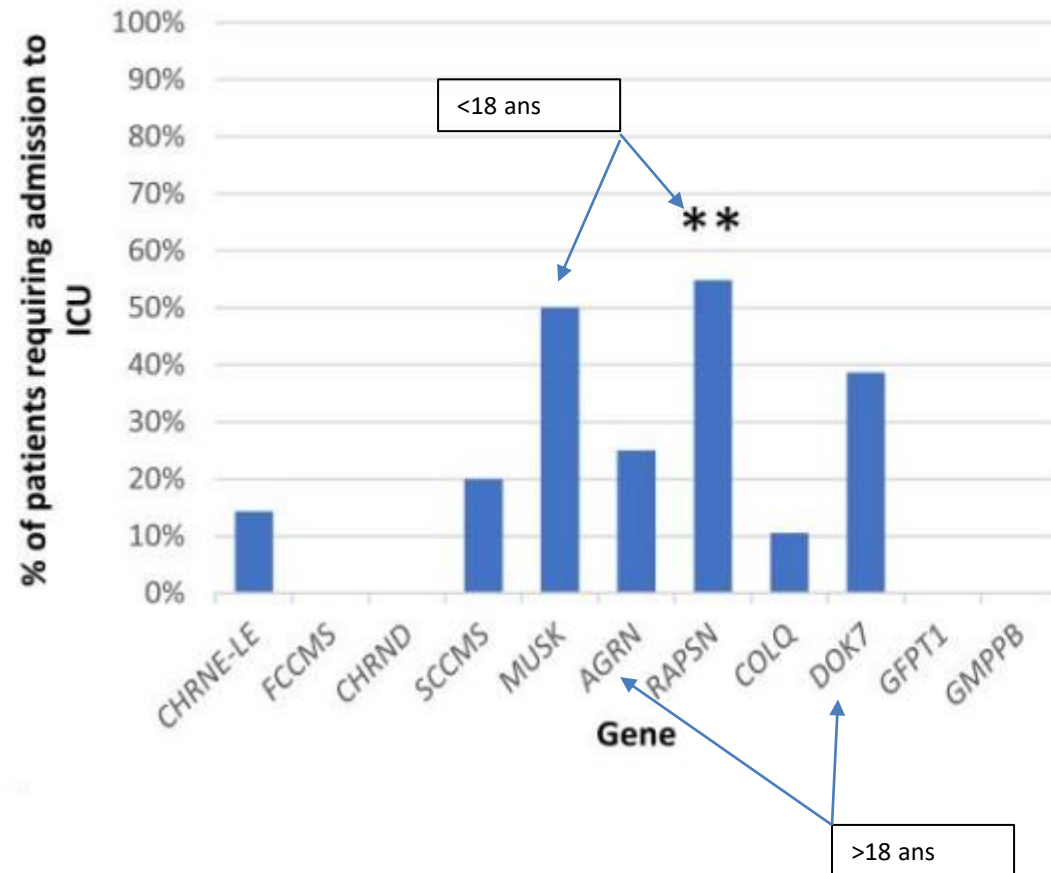
- DOK7, COLQ, AGRN : évolution multiphasique : **periodes d'amélioration**, stabilité, **aggravation progressive**
- CHRNE-LE, CHRND, FCCMS évolution stable
- **SCCMS, DOK7, GMPPB, GFPT1: aggravation progressive**



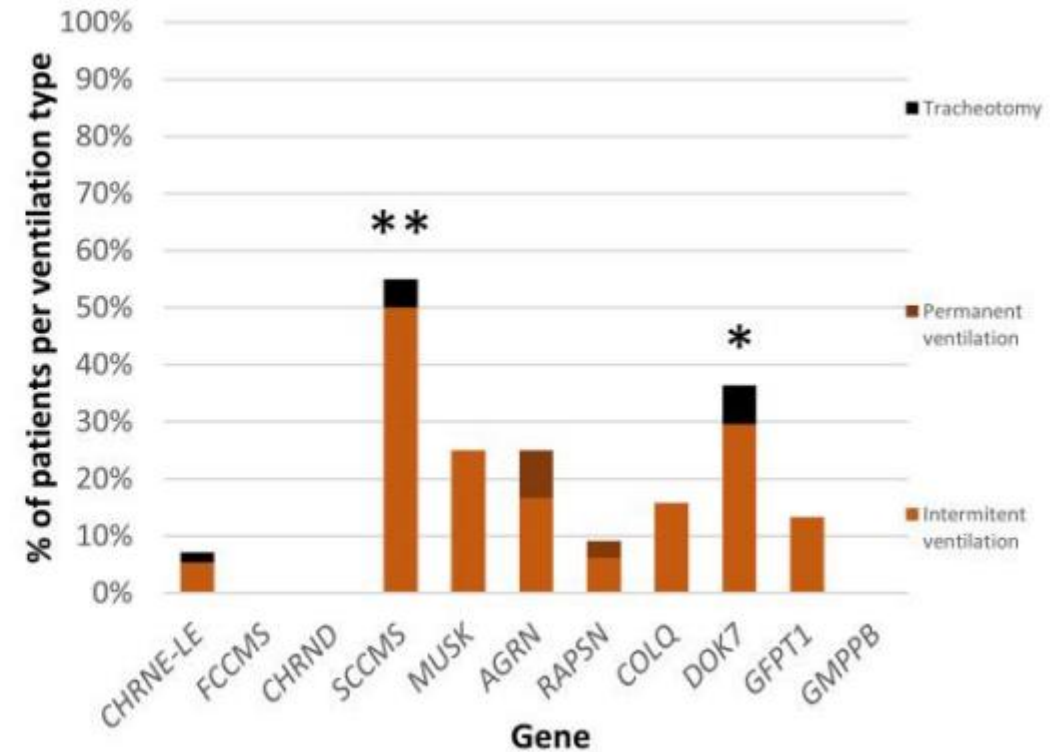
Evolution

Congenital myasthenic syndromes in adults: clinical features, diagnosis and long-term prognosis

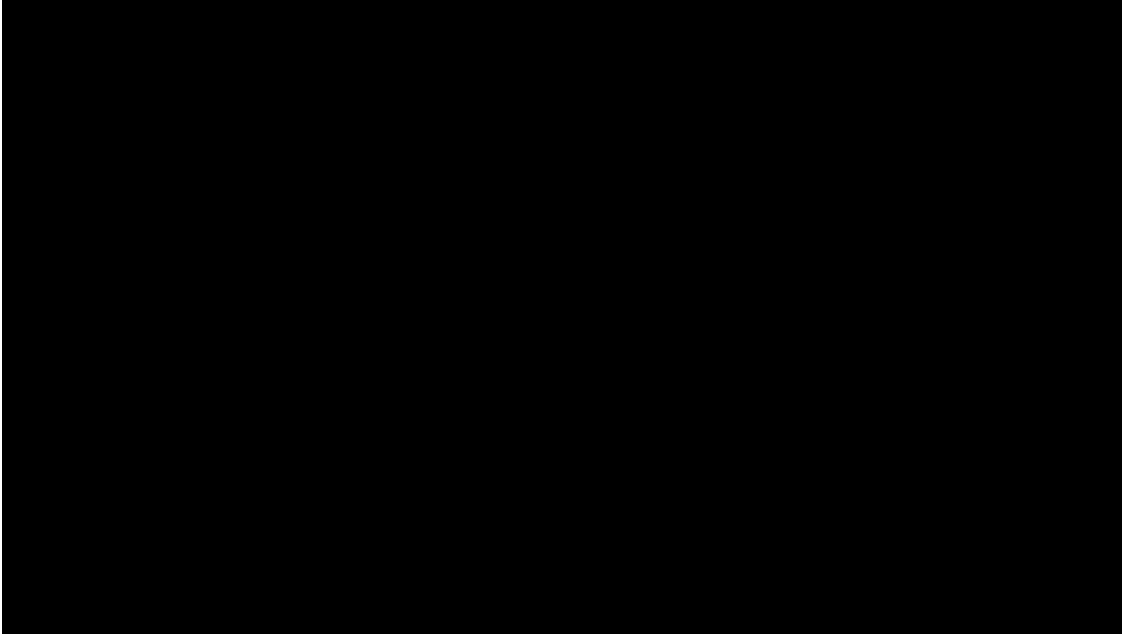
C



D



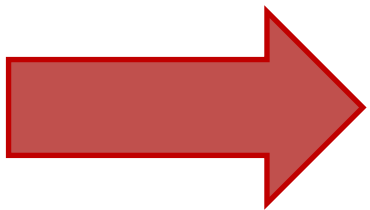
Diagnostics différentiels



Hypotonie majeure
Syndrome du « bébé mou »



Cardiomyopathie
hypertrophique



Maladie de Pompe

Diagnostics différentiels

- **Hypotonie neuromusculaire majeure**
 - Globale et massive
- **Hypomobilité paralytique**
- **Quadriparésie flasque** et symétrique :
 - Mvts des orteils, des pieds, des mains, voire des avant-bras
 - Prédominante aux racines MI > MS
- **Attitude spontanée caractéristique de l'enfant**
 - racines des membres sur le lit, avant-bras soulevés



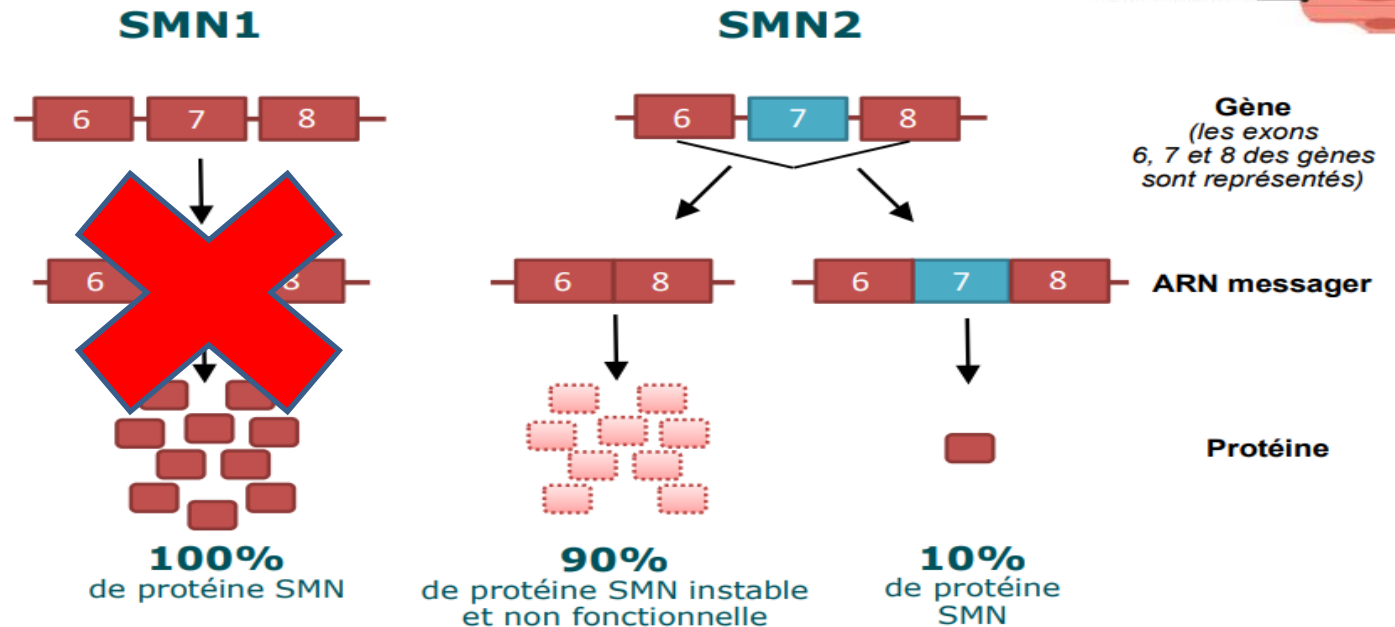
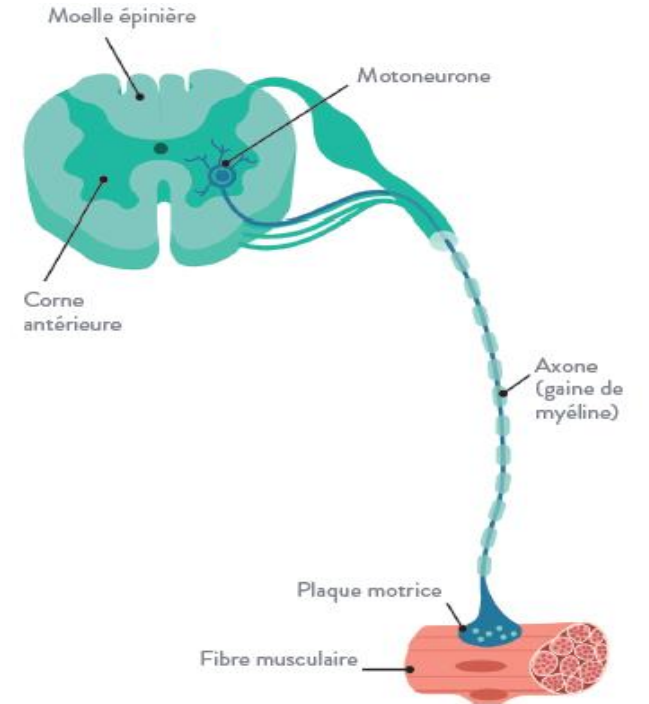
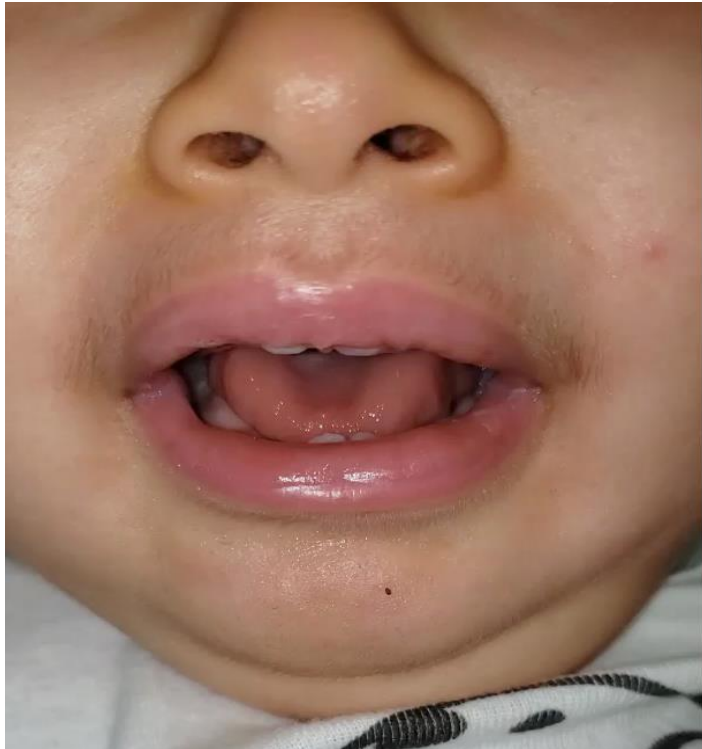
Neurol Clin. 2015 Nov; 33(4): 831-846



Diagnostiques différentiels

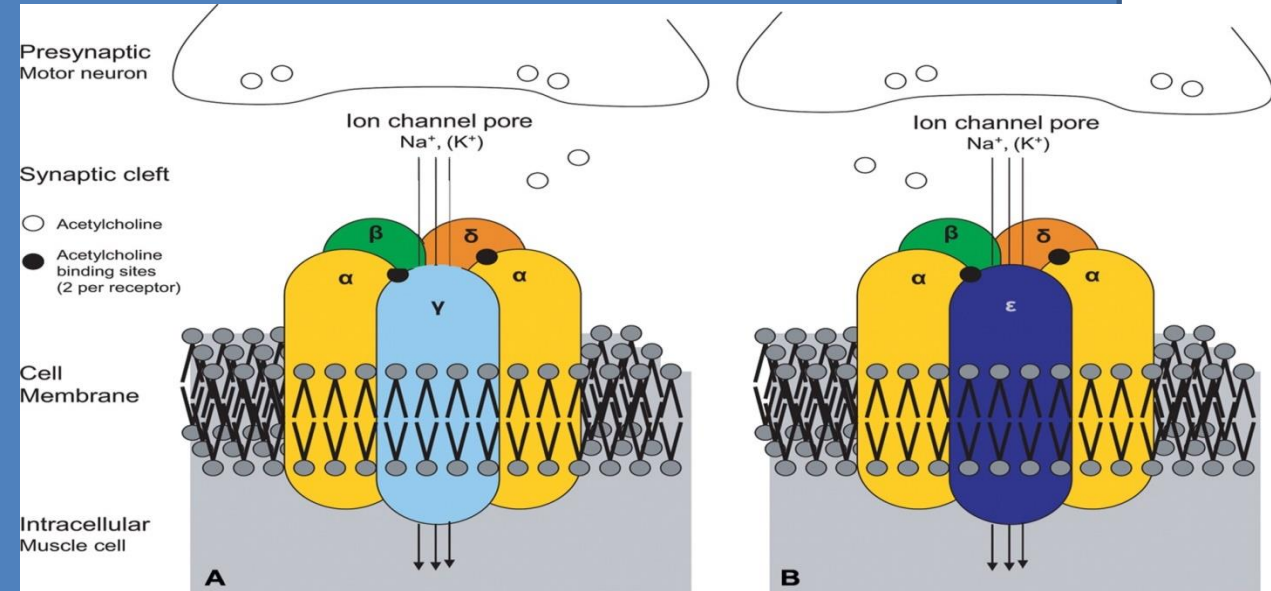
➤ ROT abolis

➤ Fasciculations des doigts, linguale



Myasthénie transmise-Expression néonatale

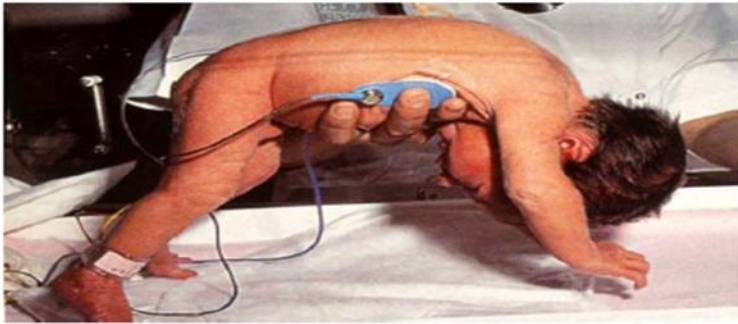
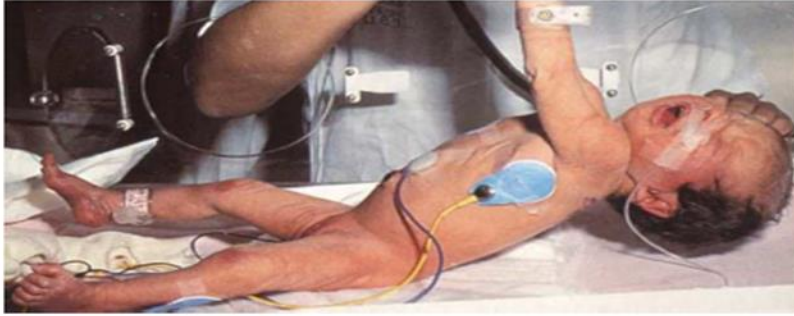
- Touche 10 à 20% des enfants nés de mère myasthénique
- Risque élevé si aîné atteint
- Passage chez le fœtus des anticorps maternels
 - Ac aRACH >> Ac MuSK.
- Gravité clinique :
 - Type d'Ac
 - Qualité du transport à travers le placenta,
 - Affinité des Ac au RACH (foetal/adulte)
- Pas de lien entre la gravité de la myasthénie maternelle ou taux Ac et la forme néonatale
 - > maman pauci symptomatique → forme néonatale sévère.



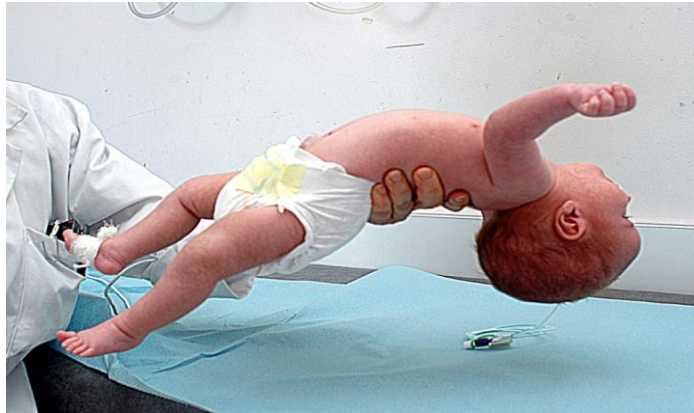
Myasthénie transmise-**forme néonatale**

- Les symptômes apparaissent au cours des 1ères heures et jusqu'au 3^e jour.
- Symptomatologie spontanément résolutive (quelques jours à quelques semaines)
- Après élimination des anticorps transmis, au maximum 4 mois.
- **Atteinte généralisée:**
 - Hypotonie
 - Déficit de la force musculaire des membres
- **Atteinte bulbaire:**
 - Diplégie faciale
 - Faiblesse de la succion-déglutition (atteinte bucco-pharyngée)
- **Atteinte respiratoire:**
 - Hypoventilation
 - Anomalie du cri
- **Atteinte oculomotrice possible mais parfois difficile à mettre en évidence**

Diagnostics différentiels



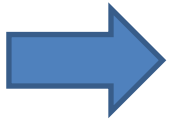
Diagnostics différentiels



Diagnostics différentiels

- Grossesse, Naissance RAS
- Hypotonie, stridor, hypoventilation alvéolaire et centrale, SAOS, hypersomnolence, malaises → trachéotomie et d'une ventilation.
- Difficultés alimentaires.
- Hypomimie, ptosis
- Fluctuations
- Suspicion de myasthénie congénitale.
- EMG et dosage des anticorps négatifs.
- Bilan étiologique négatif. Traitement par Prostigmine, Salbutamol, sans efficacité

- Evolution vers une encéphalopathie épileptique
- Retard global de développement
- Sevrage progressif de la ventilation puis décanulation
- Diagnostic?



mutation de novo du gène PURA

PURA (Purine-rich element-binding protein A)

Gène ubiquitaire,

Présent dans le cerveau, le cœur, les muscles et le sang

Fonctions régulatrices dans la réplication, la transcription, la réparation de l'ADN et transport de l'ARNm

Le PURA est essentiel au développement normal du cerveau, différenciation des myocytes, à la formation des synapses et à la prolifération des neurones, des oligodendrocytes et des astrocytes dans le système nerveux central

Mutations in *PURA* Cause Profound Neonatal Hypotonia, Seizures, and Encephalopathy in 5q31.3 Microdeletion Syndrome

AJHG

Volume 95, Issue 5, 6 November 2014, Pages 579-583

PURA syndrome et 5q31 microdeletion

Clinical features	PURA-SNP	5q31del + PURA	(5q31del-PURA)
Age of inclusion: (mean(range)) (years)	8.43 (0–38)	8.02(0–26)	7.79 (1.9–12)
Neonatal period			
Hypotonia	147/163(90%)	11/12 (92%)	3/4 (75%)
Feeding difficulties	138/163 (85%)	9/12 (75%)	2/4 (50%)
Respiratory distress	61/163 (37%)	7/12 (58%)	2/4 (50%)
Hypersomnolence	52/163 (32%)	0/12 (0%)	0/0 (0%)
Apneas/hypopneas	40/163 (25%)	6/12 (50%)	1/4 (25%)
Childhood to adulthood			
Hypotonia	141/165 (85%)	12/13 (92%)	3/4 (75%)
Dysmorphisms	111/168 (66%)	11/13 (85%)	4/4 (100%)
Visual disorders (such as strabismus)	47/165 (28%)	3/13 (23%)	1/4 (25%)
Feeding difficulties	46/165 (28%)	3/13 (23%)	2/4 (50%)
Atypical startle response	38/165 (23%)	2/13 (15%)	0/4 (0%)
Apneas/hypopneas	30/165 (18%)	3/13 (23%)	0/4 (0%)
Nystagmus	27/165 (16%)	3/13 (23%)	0/4 (0%)

Abbreviation: n, number.

191 patients collected from a total of 18 articles; 174 of the patients had PURA SNPs, 13 had 5q31 microdeletions involving the PURA gene, and 4 had 5q31 microdeletions without PURA gene

Clinical features	PURA-SNP	5q31del + PURA	5q31del-PURA
Age of inclusion: (mean(range)) (years)	8.43 (0–38)	8.02 (0–26)	7.79 (1.9–12)
Developmental problems			
ID/DD	81/165 (49%)	11/13 (85%)	2/4 (50%)
ID/DD Severity indicated	40/81 (51%)	8/11 (73%)	1/2 (50%)
ID/DD Described as severe	30/40 (75%)	7/8 (88%)	0/1 (0%)
ID/DD Described as moderate	9/40 (23%)	1/8 (13%)	0/1 (0%)
ID/DD Described as mild	1/40 (2,5%)	0/8 (0%)	1/1 (100%)
Developmental milestones			
Verbal	14/111 (13%)	0/12 (0%)	4/4 (100%)
First words (years)	3,08	NA	1.34
Head Control	102/120 (85%)	6/12 (50%)	4/4 (100%)
Head control (years)	2.05	1.04	
Sitting	99/120 (83%)	5/12 (42%)	4/4 (100%)
Sitting (Years)	1.73	1.92	1.46
Crawling	79/130 (61%)	3/12 (25%)	4/4 (100%)
Crawling (years)	2.64		
Walking supported	18/129 (14%)	2/12 (17%)	NA
Walking supported (years)	4.5	2.5	NA
Walking	57/129 (44%)	1/12 (8.3%)	4/4 (100%)
Walking (years)	4.6	6	2.19

Abbreviations: DD, developmental delay; ID, intellectual disability; n, number.

Neuromuscular and Neuromuscular Junction Manifestations of the PURA-NDD: A Systematic Review of the Reported Symptoms and Potential Treatment Options

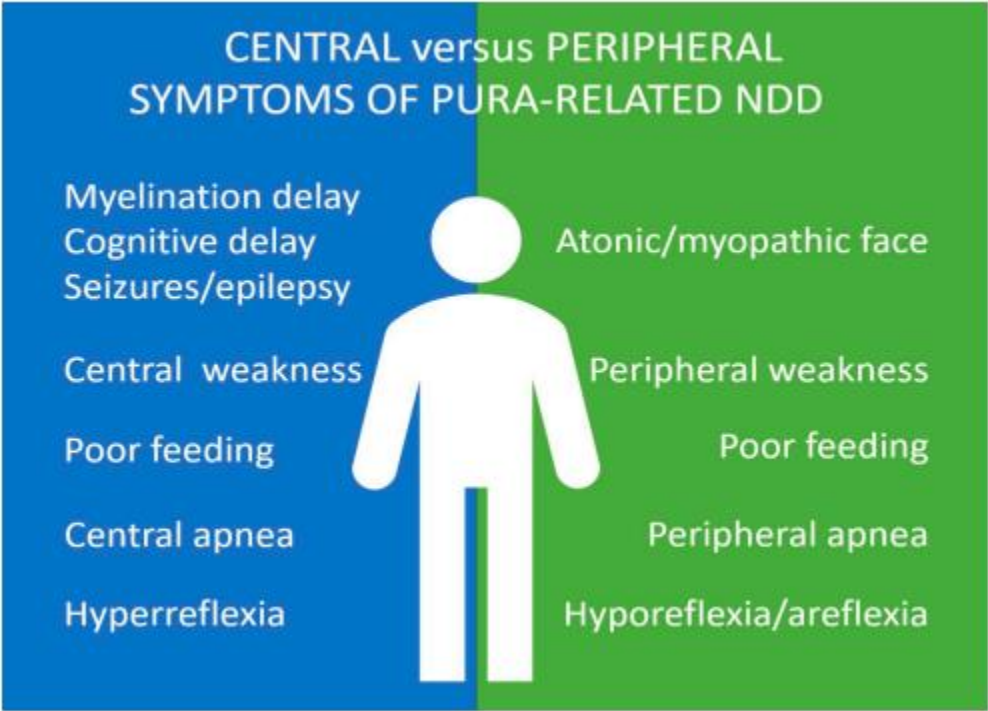
Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 2260

27 séries. Symptômes musculaires.
193 patients dont 10 avec délétion 5q31.3

Table 1. Summary of motor and neuromuscular features.

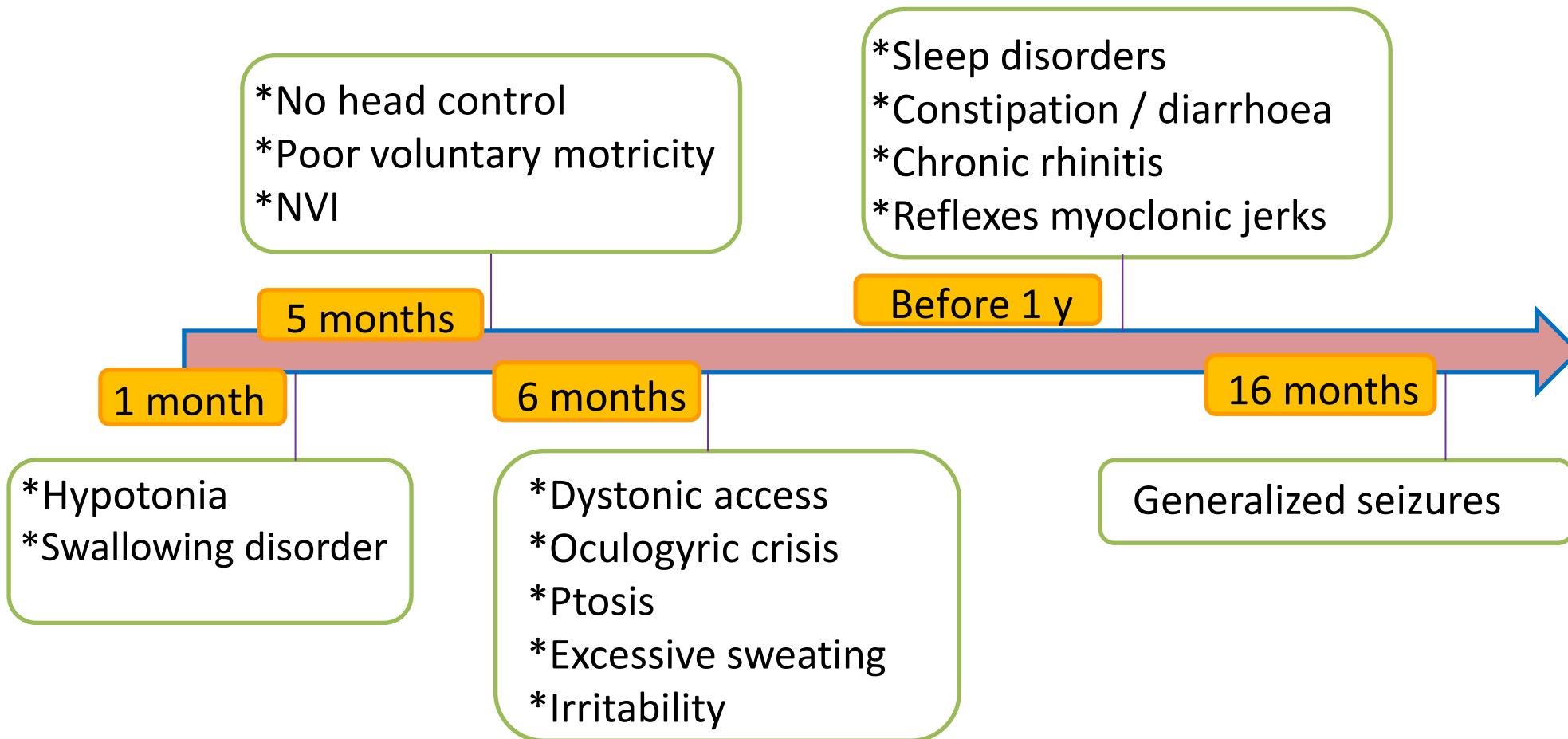
Yes	No	%
Hypotonia		
187	4	98
Respiratory		
124	20	86%
Myopathic face		
53	32	63%
Ambulation		
73	79	48%
Ptosis		
7	39	15%
DTR		
Abnormal 17	Normal 3	
EMG/NCV		
Abnormal 9	Normal 7	
Muscle biopsy		
Abnormal 9	Normal 3	

DTR—deep tendon reflexes.



The American Journal of Human Genetics 95, 579–583, November 6, 2014

Diagnostics différentiels



Déficit en AADC

Symptômes évocateurs revue de 261 cas publiés, Rizzi et al 2022

Déficit dopaminergique

- *Hypotonie (75%)
- *Décalage sur le plan du développement (75%)
- *Crises oculogyres (67%)
- *Hypokinésie, lenteur (48%)
- *Dystonie (35%)

**Fluctuation des
symptômes ++**

Déficit sérotoninergique

- *Troubles comportement, **irritabilité**
- ***Troubles du sommeil** (sommolence/insomnies)
- *Troubles de la motilité intestinale (**constipation**)
- *Troubles de la régulation thermique
- *Hyperphagie

Déficit norépinéphrine, épinéphrine (secondaire au déficit sévère en dopamine ++)

- ***Ptosis** (26%), myosis
- *Symptômes dysautonomiques (53%) :
 - **hypoglycémie**
 - Troubles de la motilité intestinale (**diarrhée**)
 - **congestion nasale**
 - **sueurs**
 - instabilité de température
 - hypersalivation
 - hypotension

Crises dysautonomiques

Formes intermédiaires / modérées, 20% patients

Continuum phénotypique +++

Pour orienter le clinicien :

- I. **Phénotype sévère** initialement, avec une réponse partielle au traitement (Rizzi et al. 2022; Pearson et al. 2020; Ni-Chung et al. 2019; Wassenberg 2017)
- II. **Phénotype pseudo myasthénique**, avec ptosis et fatigabilité au premier plan (Leuzzi et al 2021)
- III. Phénotype avec **trouble du neurodéveloppement** avec décalage neuro-psychomoteur, mais des progrès constants (Graziano et al. 2015, Hasegawa et al, 2021)
- IV. Phénotype avec **déficit catécholaminergique prédominant** : hypoglycémies dans l'enfance, diarrhées chroniques, peu de signes neurologiques (Arnoux et al. 2013, Celik et al 2022)