AVANCÉES DE LA RECHERCHE

Avancées dans les **syndromes myasthéniques congénitaux**

> SMC
> Myasthénie infantile familiale

JUIN 2012

Ce document présente l'état actuel des connaissances scientifiques sur les syndromes myasthéniques congénitaux, mis à jour à l'occasion des Journées des Familles 2012 de l'AFM-Téléthon. Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon : WEB www.afm-telethon.fr .
Pour en savoir plus sur les syndromes myasthéniques congénitaux, vous pouvez consulter les *Zooms sur... les syndromes myasthéniques congénitaux* et les *Repères Savoir et Comprendre* qui traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques et sociaux. Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ils sont disponibles sur le site internet de l'AFM-Téléthon et auprès du Service régional de votre région.
Ces documents ne peuvent en aucun cas se substituer à l'avis d'un médecin, même s'ils peuvent vous faciliter le dialogue avec votre équipe soignante.

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUERIR

SOMMAIRE

Rédaction
- Myoinfo, Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM-Téléthon, Évry

Que sont les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) ?2

A quoi les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont-ils dus ? 3

Les syndromes myasthéniques congénitaux pré-synaptiques sont dus à des anomalies dans le gène *CHAT* 3
Les syndromes myasthéniques congénitaux synaptiques sont dus à des anomalies de protéines associées à la lame basale 3
Les syndromes myasthéniques congénitaux post-synaptiques les plus fréquents sont dus à une anomalie génétique dans le gène codant le récepteur de l'acétylcholine 5

Où en est la recherche dans les syndromes myasthéniques congénitaux ? 6

Meilleure connaissance des causes génétiques des SMC 7
Des registres de patients pour mieux connaître les syndromes myasthéniques congénitaux 7
Modèles animaux 8
Mieux comprendre les mécanismes cellulaires sous-jacents à ces maladies 8
Traitements des SMC 8

*
* *

Que sont les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) ?

*Une **maladie** est dite **rare** quand elle touche moins d'une personne sur 2 000. Les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune dans les domaines de la recherche, de l'information et de la prise en charge.*

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont des maladies rares, qui touchent environ 1 personne sur 250 000. Ce sont des maladies de la jonction neuromusculaire (dite aussi "plaque motrice"), la zone de transmission de l'ordre de contraction du nerf moteur qui commande, au muscle qui agit. Malgré leur qualificatif de "myasthéniques", les syndromes myasthéniques congénitaux se distinguent de la myasthénie classique par leur absence de caractère auto-immun et sont d'origine génétique.

Les manifestations des syndromes myasthéniques congénitaux sont le plus souvent présentes dès la naissance (congénitales), mais elles peuvent, parfois, n'apparaître qu'à l'âge adulte.

Les syndromes myasthéniques congénitaux se caractérisent par une faiblesse musculaire localisée ou généralisée, accentuée à l'effort, une chute des paupières supérieures (ptosis), une paralysie des muscles de l'oeil (ophtalmoplégie) et des troubles de la déglutition. La gravité des signes est variable, allant de la défaillance respiratoire brutale survenant à la naissance, à des manifestations plus modérées ne s'exprimant qu'à l'âge adulte.

A quoi les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont-ils dus ?

Tous les syndromes myasthéniques congénitaux sont des maladies d'origine génétique. Ils sont dus à des anomalies de l'ADN (mutations) qui sont généralement héritées d'un des parents ou des deux.
Les anomalies génétiques à l'origine des syndromes myasthéniques congénitaux conduisent au déficit ou à la formation anormale d'une protéine donnée, cette protéine ayant une fonction essentielle pour la jonction neuromusculaire.

La classification actuelle des syndromes myasthéniques congénitaux repose sur la localisation du défaut protéique au niveau de la jonction neuromusculaire. On distingue ainsi les syndromes myasthéniques congénitaux pré-synaptiques (en amont de la synapse, à l'extrémité du nerf), synaptiques (appelé « fente synaptique », dans l'espace entre le nerf et le muscle) et post-synaptiques (en aval de la synapse, au niveau de la membrane musculaire).

*Les **maladies** (d'origine) **génétiques** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes. Nous l'héritons de nos parents et nos enfants héritent de la nôtre. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, c'est-à-dire qu'il peut y avoir plusieurs membres d'une même famille atteints par la maladie génétique.*

Les syndromes myasthéniques congénitaux pré-synaptiques sont dus à des anomalies dans le gène *CHAT*

Les SMC pré-synaptiques sont dus à un défaut dans la production ou le stockage de l'acétylcholine (ACh).
Plusieurs protéines sont importantes pour la synthèse et le stockage de l'acétylcholine dans les vésicules synaptiques. Cependant, des anomalies dans un seul gène ont été identifiées chez des personnes atteintes de SMC pré-synaptique. Il s'agit d'anomalies dans le gène *CHAT* codant la choline acétyltransférase, une enzyme nécessaire à la synthèse de l'acétylcholine.

__L'acétylcholine__ (ACh) est une substance chimique qui "véhicule" l'influx nerveux d'une cellule nerveuse à une autre ou d'une cellule nerveuse à une cellule musculaire. C'est ce que l'on appelle un neuromédiateur (ou neurotransmetteur).

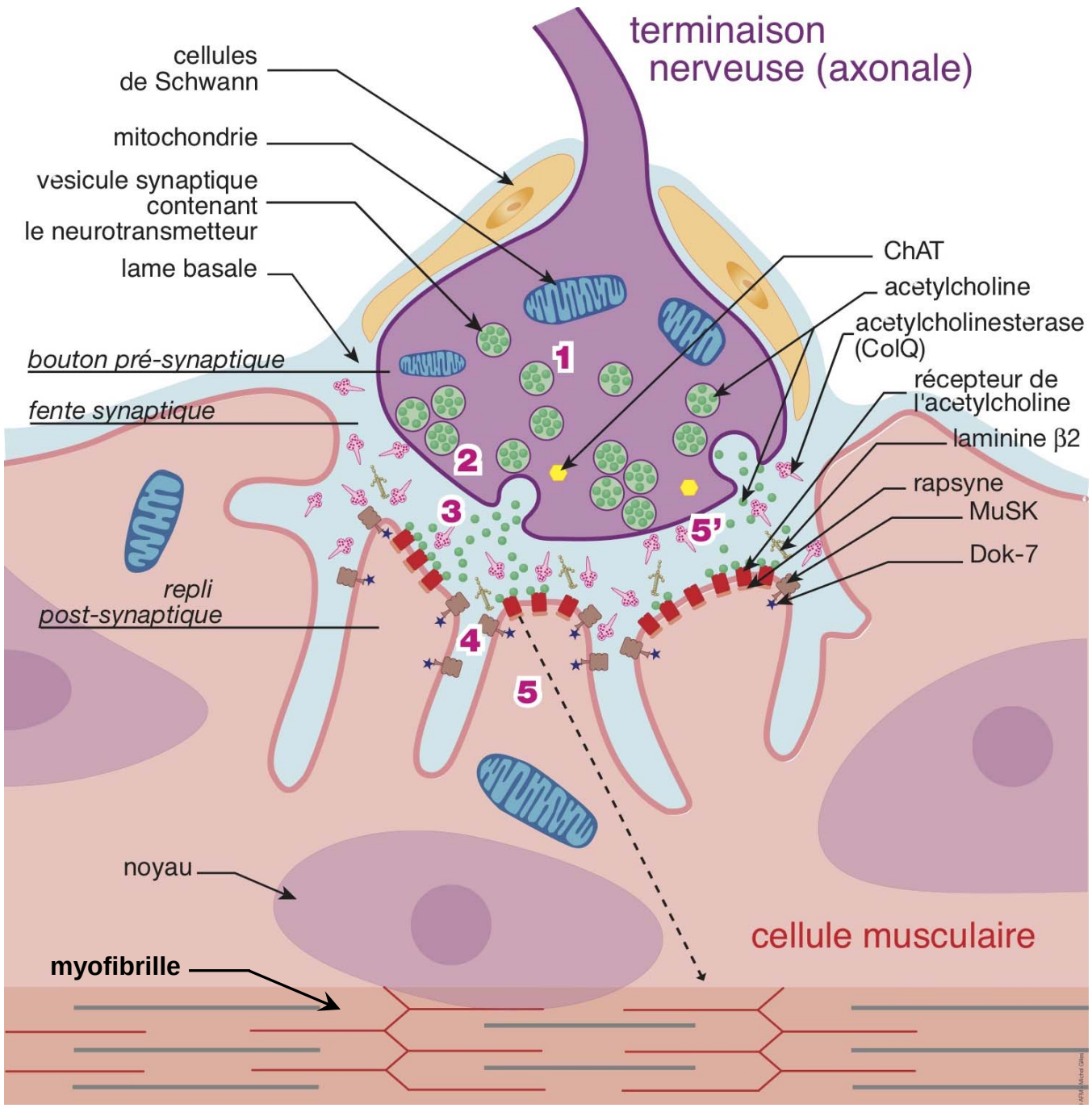
Les syndromes myasthéniques congénitaux synaptiques sont dus à des anomalies de protéines associées à la lame basale

Les SMC synaptiques sont dus soit à un déficit en acétylcholinestérase, soit à un déficit en laminine bêta2, soit à un déficit en agrine.

• Déficit en acétylcholinestérase

L'acétylcholinestérase (AChE) est une enzyme responsable de la destruction de l'acétylcholine à la fin de la transmission synaptique. En effet, après s'être fixées sur leur récepteur et avoir transmis le message nerveux, les molécules d'acétylcholine restent dans la fente synaptique, risquant d'enclencher un deuxième signal nerveux ou un message plus "long". Le rôle de l'acétylcholinestérase est de détruire ces molécules d'acétylcholine "en trop".
Le déficit en AChE est dû à des anomalies dans le gène *COLQ* codant le collagène Q, qui permet l'ancrage de l'AChE à la lame basale synaptique. En l'absence du collagène Q, l'acétylcholinestérase n'est pas fixée à la lame basale synaptique et ne peut donc pas dégrader l'acétylcholine. De fait, dans les SMC avec déficit en AChE, l'acétylcholine interagit trop longtemps avec ses récepteurs.

*Une **enzyme** est une protéine qui permet, facilite ou accélère spécifiquement une réaction chimique dans notre organisme (digestion cellulaire, contraction musculaire, synthèse de protéines, réplication d'ADN...).*



La transmission synaptique à la jonction neuromusculaire

Le mouvement volontaire est déclenché par un influx nerveux qui chemine le long des nerfs et arrive au niveau de la jonction entre le nerf et le muscle.

1 : Dans la terminaison axonale du nerf (élément pré-synaptique), le neurotransmetteur acétylcholine est stocké dans des vésicules synaptiques.

2 : L'arrivée de l'influx nerveux à la terminaison nerveuse entraîne la fusion des vésicules avec la membrane pré-synaptique.

3 : Les vésicules libèrent l'acétylcholine dans la fente synaptique.

4 : Les molécules d'acétylcholine libérées vont se fixer sur la membrane de la cellule musculaire (membrane post-synaptique) au niveau des récepteurs de l'acétylcholine.

5 : Cette fixation entraîne un passage d'ions à travers la membrane de la fibre musculaire, qui par une cascade de réactions chimiques aboutit à la contraction des myofibrilles et donc de la fibre musculaire.

5' : Dans le même temps, les molécules d'acétylcholine présentes dans la fente synaptique sont soit recaptées par la membrane pré-synaptique, soit détruites par l'acétylcholinestérase.

La machinerie de la transmission synaptique est alors prête à un nouveau cycle de transmission synaptique.

• Déficit en laminine bêta2

La laminine bêta2 est une protéine, qui constitue un composant essentiel de la lame basale synaptique. La lame basale synaptique est une lame basale spécifique à la jonction neuromusculaire, qui joue un rôle important dans la formation de la jonction neuromusculaire et le déroulement de la transmission synaptique.
C'est en 2009, que des médecins ont découvert que des mutations dans le gène *LAMB2* codant la chaîne bêta 2 de la laminine pouvaient provoquer un syndrome myasthénique congénital.

*La **lame basale** (ou membrane basale) est une forme particulière de matrice extracellulaire spécifique à quelques tissus. Elle est constituée de protéines qui s'enchevêtrent les unes aux autres pour former un fin feutrage qui entoure une ou plusieurs cellules.*

• Déficit en agrine

En 2010, des chercheurs ont découvert que des mutations dans le gène *AGRN* codant la protéine agrine, pouvaient provoquer un syndrome myasthénique congénital. Composant essentiel de la lame basale synaptique, l'agrine joue un rôle important dans la formation et le maintien de la jonction neuromusculaire. L'injection d'une forme mutée de l'agrine dans un modèle de souris provoque les mêmes anomalies que celles observées chez l'homme atteint de SMC (altérations de la jonction neuromusculaire et fragmentation des neurofilaments).

Les syndromes myasthéniques congénitaux post-synaptiques les plus fréquents sont dus à une anomalie génétique dans le gène codant le récepteur de l'acétylcholine

Les SMC post-synaptiques sont de beaucoup les SMC les plus fréquents, puisqu'ils représentent environ les trois quarts des formes identifiées.
Les SMC post-synaptiques sont dus à un mauvais fonctionnement ou à un nombre de récepteurs de l'acétylcholine (RACh) trop faible, à une altération de la voie de signalisation MuSK/Dok-7/rapsyne, ou encore à des anomalies génétiques dans le gène nouvellement identifié, *GFTP1*.

SMC dus à une altération des récepteurs de l'acétylcholine

Le récepteur de l'acétylcholine (RACh) est un canal ionique inséré dans la membrane de la fibre musculaire et dont l'ouverture est déclenchée par la fixation de l'acétylcholine.
Le récepteur de l'acétylcholine (RACh) est constitué de 5 sous-unités : deux sous-unités alpha, une sous-unité beta, une sous-unité delta et une epsilon (dans la forme fœtale du RACh, la sous-unité gamma remplace la sous-unité epsilon). Chacune de ces sous-unités est codée par un gène distinct.
Les anomalies dans les gènes codant ces différentes sous-unités du récepteur de l'acétylcholine entraînent :
- soit une diminution du nombre de RACh à la membrane musculaire : **déficit en récepteurs de l'acétylcholine** ;
- soit une modification du temps d'ouverture du canal ionique formé par le RACh. On parle de **syndrome du canal lent** quand le canal est ouvert trop longtemps et du **syndrome du canal rapide** lorsque le canal est fermé trop rapidement.

*Les **canaux ioniques** membranaire sont des structures protéiques insérées dans la membrane cellulaire, qui permettent à des petites molécules chargées électriquement, les ions sodium (Na+), potassium (K+), calcium (Ca2+), chlore (Cl-), de passer d'un côté à l'autre de la membrane.*

Très récemment, une équipe britannique a découvert une nouvelle forme du syndrome myasthénique congénital du à une moindre facilité avec laquelle les ions traversent le canal du récepteur à l'acétylcholine (c'est-à-dire la conductance du canal ionique).

SMC dus à une altération de la voie de signalisation MuSK/Dok-7/rapsyne

Une des étapes clefs durant la formation de la jonction neuromusculaire, est le regroupement des récepteurs de l'acétylcholine dans la zone de la future jonction neuromusculaire et leur insertion dans la membrane des cellules musculaires. Pour ce faire, les RACh sont regroupés au niveau de la membrane par le récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle, MuSK, et la rapsyne. Et MuSK a besoin de la présence de Dok-7 pour jouer son rôle.
Chez des souris, le déficit complet dans l'une de ces trois molécules empêche la mise en place et la formation des jonctions neuromusculaires.
Chez l'homme, des anomalies (mutations) dans les gènes de MuSK, de la rapsyne ou de Dok-7 provoquent des syndromes myasthéniques congénitaux.

SMC dus à une anomalie génétique dans le gène *GFPT1*

Localisé dans le chromosome 2, le gène *GFPT1* code l'enzyme aminotransférase glucosamine-fructose-6-phosphate, qui participe à la synthèse de sucres aminés.
En 2011, des anomalies dans ce gène ont été identifiées comme une nouvelle cause de SMC autosomique récessif, chez 22 patients issus de 13 familles. Mais si chez ces personnes, la jonction neuromusculaire est désorganisée, le rôle de GFPT1 dans la formation de cette jonction reste encore à déterminer.
Récemment, un consortium international a rapporté les données cliniques des patients ayant contribué à l'identification du gène *GFPT1* dans une forme autosomique récessive de SMC. Le début des troubles était généralement plus tardif que dans les autres SMC. L'atteinte prédominait au niveau des épaules (ceinture scapulaire) et du bassin (ceinture pelvienne). Les troubles oculaires ou faciaux étaient au second plan. La majorité des patients concernés présentait une accumulation d'agrégats tubulaires au niveau de leur muscle, ce qui en fait un signe distinctif, mais non spécifique, par rapport aux autres SMC. Les auteurs proposent le terme de "syndrome myasthénique congénital avec agrégats tubulaires" pour cette nouvelle entité dont le classification physiopathologique (pré-, synaptique, ou post-synaptique) reste à établir.

Où en est la recherche dans les syndromes myasthéniques congénitaux ?

*L'**European Neuromuscular Centre (ENMC)** est une organisation internationale visant à soutenir la recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il organise régulièrement des rencontres internationales rassemblant scientifiques et cliniciens sur une thématique donnée.*
WEB www.enmc.org/

Le 186ème workshop ENMC (*European Neuromuscular Centre*) portant sur les SMC s'est déroulé du 24 au 26 juin 2011 à Naarden (Pays-Bas). Il a réuni 22 experts (cliniciens, chercheurs, parents) impliqués dans la recherche ou les soins dans les SMC et venus de 7 pays (Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, France, Bulgarie, Suisse et Etats-Unis).
Les sujets abordés ont porté sur les avancées récentes dans la compréhension des SMC, les difficultés de diagnostic, les manifestations cliniques liées aux nouveaux gènes (depuis le dernier workshop ENMC sur les SMC qui avait eu lieu en 2004, 4 nouveaux gènes ont été découvert : *DOK7*, *AGRN*, LAMB2 et *GFTP1*), les approches thérapeutiques et le suivi à long terme et le besoin de recherche coordonnée et concertée.

Meilleure connaissance des causes génétiques des SMC

Avec les progrès de la génétique et des techniques de diagnostic moléculaire, on connaît désormais beaucoup mieux les bases génétiques des syndromes myasthéniques congénitaux.
Cependant, encore près de 50% des personnes atteintes de SMC, caractérisé et diagnostiqué par leurs manifestations cliniques, n'ont pas de diagnostic génétique moléculaire : aucune anomalie génétique connue pour être habituellement à l'origine d'un SMC n'a été retrouvée chez eux. La recherche d'autres gènes en cause dans ces maladies est donc toujours d'actualité, comme l'identification du gène *GFPT1* en 2011.

Le rôle du gène *MUSK* dans les SMC se précise. De nouvelles familles atteintes par un syndrome myasthénique congénital lié à des mutations dans ce gène ont été identifiées ces dernières années. Ce gène serait à l'origine d'altérations importantes au niveau des éléments pré- et post-synaptiques de la jonction neuromusculaire.

La fréquence des SMC liés à des mutations dans le gène *DOK7* est plus élevée que ce que l'on pensait, faisant diminuer le nombre de SMC non associés, jusque-là, à une anomalie génétique connue.

Des registres de patients pour mieux connaître les syndromes myasthéniques congénitaux

La connaissance de l'histoire naturelle des différents syndromes myasthéniques congénitaux reste à parfaire, de même que l'évaluation de la fréquence réelle de ces maladies. De plus, l'évolution à long terme de nombreuses formes de SMC est mal connue. Par ailleurs, il est difficile d'établir des corrélations génotype/phénotype, des manifestations identiques ayant été retrouvées dans des SMC liés à des gènes différents.
Le développement de registres de patients permet d'effectuer un recensement exhaustif des personnes atteintes de SMC et de préciser l'histoire naturelle des différents syndromes myasthéniques congénitaux.

*Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle d'une maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de tout traitement (médicaments, kinésithérapie, chirurgie…).*

*Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...). On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique de tel ou tel type et celle de telles ou telles manifestations d'une maladie génétique.*

Dans ce sens, un réseau français des SMC a été créé en 2001 par des médecins et chercheurs de l'Institut de Myologie (Paris).
Sur les 300 personnes atteintes de SMC suivies par le réseau français, près de la moitié ont un diagnostic génétique moléculaire précisé. Les mutations identifiées chez ces personnes concernent des gènes connus : 43% sont des anomalies du gène *CHNRE* (codant la sous-unité espilon du RACh), 18% du gène *RAPSN* (codant la rapsyne), 12% du gène *COLQ* (codant le collagène Q), 17% du gène *DOK7* (codant la protéine Dok-7), 3% du gène *MUSK* (codant la protéine MuSK), 2% du gène *CHRNA1* (codant la sous-unité alpha du RACh), 2% du gène AGRN (codant l'agrine), 1% du gène *CHRNB1* (codant la sous-unité beta du RACh), 1% du gène *CHRND* (codant la sous-unité delta du RACh) et 1% du gène *CHA*T (codant l'acétylcholine transférase). Aucune anomalie n'a été retrouvée à ce jour dans le gène *SCN4A* (codant le canal sodium musculaire).
Ces données sont cohérentes avec les autres études internationales qui montrent aussi que les gènes *CHNRE*, *RAPSN*, *COLQ* et *DOK7* sont les plus fréquemment impliqués dans les SMC.
Ainsi, à l'heure actuelle, parmi les SMC caractérisés, environ 85 % sont post-synaptiques, 10 % sont synaptiques et 5% pré-synaptiques.

*Un **modèle animal** est un animal qui reproduit les caractéristiques de la maladie (à la fois sur le plan génétique et sur le plan clinique) permettant l'étude des mécanismes de la maladie ou l'essai de traitements potentiels.*

Modèles animaux

Pour étudier les mécanismes moléculaires en jeu dans les syndromes myasthéniques congénitaux et tester de nouvelles pistes thérapeutiques, les chercheurs développent des modèles animaux qui reproduisent les anomalies génétiques et les signes cliniques de la maladie.

La création de souris avec des déficits complets en protéines constitutives de la jonction neuromusculaire comme modèles de SMC, est complexe. Les souris présentent souvent des manifestations plus sévères ou, à l'inverse, moins sévères que la maladie humaine à reproduire.

Cependant, de bons modèles de souris ont tout de même été développés pour les SMC avec déficit en RACh, en AChE et en MuSK.

Des souris modèles de SMC liés à la rapsyne ou à Dok-7 sont à l'étude.

Des modèles de poisson zèbre déficient pour la protéine Dok-7 ou pour la protéine GFPT1, et présentant des manifestations de SMC, notamment une motilité réduite, ont été développés. Ces modèles permettront de mieux comprendre le rôle de ces deux protéines dans la maladie.

Il a été présenté, à l'occasion du congrès Myology 2011, un nouveau modèle de chien, le labrador retriever, atteint d'un syndrome du canal lent.

Le développement d'un modèle animal du syndrome congénital lié à l'agrine a longtemps été confronté à une mort à la naissance de l'animal liée à une perte complète de l'activité de la jonction neuromusculaire lorsque l'animal présente une mutation homozygote de l'agrine. En 2011, une équipe américaine a développé un nouveau modèle de souris atteinte du syndrome congénital lié à l'agrine. Cette souris modèle porte une mutation dans le gène de l'agrine qui n'entraine qu'une perte de fonction partielle du gène de l'agrine.

Mieux comprendre les mécanismes cellulaires sous-jacents à ces maladies

L'identification des différentes protéines liées aux SMC a permis de mieux comprendre les mécanismes cellulaires sous-jacents à la maladie.

La rapsyne, MuSK et Dok-7 sont impliquées dans l'organisation et le développement des jonctions neuromusculaires (synaptogénèse) durant la période fœtale, ce qui pourrait expliquer la présence de symptômes très sévères dans les formes de SMC liées à ces protéines, notamment la présence de manifestations chez le fœtus.

A l'inverse, les anomalies dans la sous-unité epsilon du RACh, qui est exprimée plus tardivement, affectent beaucoup moins la synaptogenèse et sont à l'origine de SMC sans manifestations chez le fœtus.

Plus globalement, une meilleure connaissance du fonctionnement de la jonction neuromusculaire et des processus qui régulent la transmission synaptique, permettra d'identifier les autres gènes en cause dans les SMC et les mécanismes cellulaires pathologiques qui en découlent.

Traitements des SMC

Les traitements actuels reposent sur les connaissances acquises sur le fonctionnement de la jonction neuromusculaire et le déroulement de la transmission.

Les médicaments qui inhibent l'acétylcholinestérase (anti-cholinestérasiques) sont efficaces dans la plupart des SMC à l'exception de quatre formes de SMC, où ils sont contre-indiqués : le déficit en acétylcholinestérase (AChE), le déficit en laminine β2, le syndrome du canal lent et les SMC liés à *DOK7*.

Un autre médicament, la 3,4-DAP, qui permet une libération accrue de vésicules d'acétylcholine (ACh) est bénéfique dans les SMC pré-synaptiques avec réduction de la libération d'ACh et souvent dans les SMC post-synaptiques (déficit en récepteurs de l'acétylcholine (RACh), en rapsyne et en MuSK). Elle est parfois efficace pour le déficit en AChE et en Dok7.

Les personnes atteintes du syndrome du canal lent répondent favorablement aux molécules réduisant le temps d'ouverture des RACh comme la quinidine et la fluoxétine. En 2011, une étude rétrospective du traitement du syndrome du canal lent a mis en évidence une faible réponse à la pyridostigmine. Le traitement par fluoxétine s'avère efficace mais peut présenter des effets secondaires sérieux.

L'éphédrine, dont le mécanisme d'action n'est pas clair, a un effet positif dans les SMC dus aux anomalies de *DOK7* et dans les SMC synaptiques (déficit en AChE, en laminine β2 et en agrine).

Dans le cadre d'un essai non randomisé, en ouvert, soutenu par la MDA *(Muscular Dystrophy Association)* américaine, les effets de l'albutérol (aussi appelé salbutamol), une molécule utilisée dans le traitement de l'asthme, ont été étudiés dans deux formes de syndromes myasthéniques congénitaux.
Parmi les 18 personnes atteintes de SMC incluses dans cet essai, 15 présentaient une mutation dans le gène *Dok7* et 3, une mutation dans le gène *COLQ*. Certaines d'entre elles avaient déjà reçu un traitement mais aucune réelle efficacité n'avait été notée.
Les participants adultes ont reçu 4 mg d'albutérol par voie orale 1 à 3 fois par jour, les enfants de 6 à 12 ans, 2 mg 2 à 3 fois par jour et les enfants de 2 à 6 ans, 0,1 mg/kg/jour 3 fois par jour. Le traitement a duré entre un mois et 2 ans (avec une médiane de 4 mois) et la réponse au traitement a été évaluée à l'aide de questionnaires remplis par les participants.
Les résultats publiés en novembre 2011 par une équipe de la Mayo Clinic (USA) montrent des effets bénéfiques de l'albutérol dans les deux formes de syndromes myasthéniques congénitaux.
Parmi les 18 participants de l'étude, 17 ont fait part d'une amélioration de leur qualité de vie. La distance parcourue et le nombre de marches montées ont significativement augmenté après traitement par albutérol. Pour 4 patients, la réponse au traitement est dose-dépendante, avec une dose quotidienne efficace entre 4 et 12 mg/jour.
Un tel résultat nécessite toutefois d'être conforté par d'autres études, notamment dans le cadre d'essais randomisés et contrôlés avec placebo, dans ces deux formes de SMC comme dans les autres formes. Mais les SMC étant des maladies rares, la dispersion géographique des personnes atteintes rend difficile la réalisation de tels essais.

*Dans un **essai randomisé**, les participants sont répartis par tirage au sort dans les différents groupes.*

*Un **essai contrôlé** est un essai qui compare l'efficacité de la substance testée à celle d'un placebo ou d'une substance active connue : une partie des participants prend un placebo ou une autre substance active et constitue un groupe "contrôle".*

*Dans un **essai en double aveugle**, ni les patients ni les médecins ne savent quelle alternative de traitement les patients prennent.*

>> Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur **WEB** www.afm-telethon.fr > Actualités > Toute l'actualité.