



# Myoline

Octobre/Novembre/Décembre 2004

n° 75

## Éditorial

*Vous avez en main le dernier Bulletin Myoline dans sa version payante. A compter du prochain numéro, à paraître en janvier 2005, la diffusion de cet organe de presse de l'AFM (créé en juin 1992) en direction des professionnels concernés par les maladies neuromusculaires se fera pour un plus grand nombre et sans abonnement payant. Ceci correspond en parallèle à une volonté affichée de voir évoluer la gestion et la diffusion des informations médicales et scientifiques vers plus de réactivité et en direction d'un public plus large. Nous savons tous combien les connaissances médicales et scientifiques, surtout dans le domaine des thérapeutiques, s'accroissent rapidement et combien cette information, par le biais des nouvelles technologies, circule vite, au point quelquefois, de mettre en défaut les plus informés d'entre nous. En pratique, tous ceux qui recevaient le Bulletin Myoline, abonnés payants ou non-payants, continueront à bénéficier de ce service de l'AFM. Une grande opération de mise à jour du fichier des abonnés aura lieu dans le courant de l'année, de même qu'un projet de mise en ligne du Bulletin. Nous pourrions ainsi cibler au mieux notre lectorat et en profiter pour élargir cette base à d'autres lecteurs potentiels, médecins, paramédicaux ou autres.*

■ JAU

## Saut d'exon dans la DMD

# Innovation technique associant un vecteur viral efficace

Une stratégie innovante et performante permet de restaurer, de façon stable, la synthèse de dystrophine chez des souris *mdx*. Mise au point par une équipe de Généthon en collaboration avec des chercheurs de l'Institut Cochin, elle associe le saut d'exon et la thérapie virale.

Une nouvelle stratégie<sup>(1)</sup> de saut d'exon a permis d'obtenir chez la souris *mdx* une restauration efficace et durable de la synthèse de dystrophine. Cette technique associe le saut d'exon par oligonucléotide antisens<sup>(2)</sup> à une technologie classique de thérapie génique. La séquence antisens choisie (dirigée contre l'exon 23) liée à un petit ARN nucléaire naturel, le snRNA dénommé U7 va masquer, lors de l'épissage, l'exon défectueux et rétablir le cadre de lecture. SnRNA U7 facilite l'inclusion de la séquence antisens dans le processus de traduction de l'ARN messager et majore son effet. Le vecteur utilisé, le virus AAV (*adeno-associated virus*) est un élément très important, car il est très efficace pour la transduction des cellules musculaires. Chez la souris *mdx*, une injection unique intra-musculaire ou intra-artérielle de l'AAV porteur des constructions destinées à empêcher l'incorporation de l'exon 23 dans l'ARN messager a été effectuée. Un mois plus tard, la quasi totalité des cellules, du muscle injecté ou des muscles du membre perfusé, réexpriment un taux presque normal de dystrophine au niveau du sarcolemme. La réapparition des protéines du complexe des glycoprotéines associées à la dystrophine et une restauration de l'intégrité membranaire sont également observées. Par ailleurs, la plupart des fibres musculaires ont récupéré une résistance à l'effort normale. Ces effets persistent et sont stables depuis plus de six mois. L'objectif qui était de produire de façon stable et continue les

oligonucléotides antisens thérapeutiques au sein des fibres musculaires semble atteint. Une restauration de la synthèse de dystrophine musculaire chez la souris *mdx* par exclusion post-transcriptionnelle de l'exon porteur de la mutation (notamment exon 23) a été rapportée par plusieurs équipes. Mais ni l'efficacité ni la stabilité n'avaient atteint un niveau de significativité clinique aussi important.

Ces résultats encourageants suggèrent que la stratégie utilisée pourrait être employée en thérapie humaine. Ainsi dans la majorité des cas, il s'agirait d'obtenir la transformation d'un phénotype Duchenne en phénotype Becker. Les mutations concernées par le saut d'exon sont les délétions génomiques (perte du cadre de lecture normal avec apparition d'un codon stop prématuré), les mutations intra-exoniques bloquant le cadre de lecture et les mutations introniques réactivant des exons cryptiques dont l'incorporation abusive fausse le cadre de lecture. Ces dernières mutations sont très rares et responsables de phénotype Becker. En éliminant l'exon anormal l'obtention d'un phénotype presque normal serait envisageable.

La base de données (développée par Christophe Bérout) comptant plus de 800 cas documentés (sur les plans moléculaire, biologique et clinique) permet de sélectionner les patients concernés par le saut d'exon. Si l'on s'en tient au saut d'un seul exon (mais le saut de plusieurs exons est envisageable) plus de 300 cas seraient éligibles, soit 43% de l'effectif total des patients figurant dans la base UMD-DMD (83% si l'on ne tient compte que de la population présentant une grande délétion). Il faut néanmoins souligner qu'il s'agirait d'une thérapeutique à la carte.

Selon les chercheurs de Généthon, un premier essai clinique de phase I serait envisageable en 2007. Cependant, il reste à élaborer une méthode d'administration systémique permettant d'atteindre tous les muscles, en particulier les muscles respiratoires et le cœur.

(1) A. Goyenvalle et coll., [www.scienceexpress.org](http://www.scienceexpress.org) (publication du 4 novembre 2004)

(2) Myoline, 2004, 71 : 2-3 et 74 : 1

- 1 Saut d'exon dans la DMD : innovation technique associant un vecteur viral efficace
  - 2 DM1 infantile : corrélation nombre de CTG/QI ?
  - 2 Maladie de Brody
  - 2-3 Les malades s'interrogent sur... l'albutérol dans la FSH
  - 3 Cellules souches autologues CD133+ : une piste thérapeutique à l'essai dans la DMD
  - 4 Flash Sciences Annonces
- En encart : Compte rendu flash «IX<sup>e</sup> congrès international de la World Muscle Society»

## Sommaire

## Maladie de Brody

Décrite par Brody en 1969, la maladie de Brody se manifeste par des crampes musculaires non douloureuses et une difficulté de relâchement musculaire après une contraction musculaire.

L'âge de début de la maladie est variable, se situant en général aux environs de la vingtaine. Les crampes prédominent au niveau des muscles proximaux. Le blocage d'autres muscles a aussi été rapporté : blocage des muscles de la mâchoire, difficulté ou lenteur à ouvrir les yeux après fermeture serrée des yeux, difficulté à desserrer le poing fermé. Les symptômes peuvent être soulagés par la prise d'inhibiteurs calciques (dantrolène, verapamil).

Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs. Le taux de CPK peut être modérément élevé. La biopsie musculaire montre une atrophie modérée des fibres musculaires de type II et de nombreux noyaux en localisation centrale. La mesure de l'activité enzymatique de l'enzyme  $Ca^{++}$ -ATPase révèle une réduction d'environ 90%. L'électromyogramme permet de distinguer la maladie de Brody d'une myotonie. Le test de contraction musculaire à l'effort, par sa normalité, permet de la différencier des myopathies métaboliques.

La maladie de Brody est due à un trouble du transport des ions  $Ca^{++}$  au niveau du réticulum sarcoplasmique des fibres musculaires de type II ou fibres rapides. Dans un muscle normal, au cours du cycle contraction/relâchement, les ions  $Ca^{++}$  sont libérés à partir du réticulum sarcoplasmique vers le sarcoplasme. Ces ions vont se lier à la troponine des filaments fins. Cette réaction va entraîner une interaction entre l'actine et la myosine et produire une contraction musculaire. L'ion calcium ( $Ca^{++}$ ) est ensuite pompé vers le réticulum sarcoplasmique pour contribuer au relâchement musculaire. En cas de maladie, la vitesse du transport de  $Ca^{++}$  hors du sarcoplasme est diminuée et conduirait à un degré moindre de relâchement musculaire. Il existe une baisse d'utilisation d'ions calcium ( $Ca^{++}$ ) et d'enzyme  $Ca^{++}$ -ATPase au niveau du réticulum sarcoplasmique.

Le gène lié à la maladie est le gène *ATP2A1* localisé sur le chromosome 16 (en 16p12.1-12.2). Ce gène code la protéine SERCA1 (Sarco(Endo)plasmic Reticulum  $Ca^{++}$ -ATPase ou enzyme  $Ca^{++}$ -ATPase du réticulum sarcoplasmique) qui intervient dans la contraction rapide du muscle strié. Trois mutations du gène *ATP2A1* ont été identifiées (1996) dont deux sont liées à des codons stop, conduisant à la formation d'une protéine SERCA1 tronquée dans trois familles dont le mode de transmission est autosomique récessif. Le mode de transmission autosomique dominant a été rapporté dans une famille. Une quatrième mutation a été identifiée en 1997.

A.A.G.M. Benders et coll., 1994, *J. Clin. Invest.* 94: 741-748

G. Karpati et coll., 1986, *Ann. Neurol.* 20: 38-49

A. Odermatt et coll., 1996, *Nature Genet.* 14: 191-194

A. Odermatt et coll., 1997, *Genomics* 45: 541-553

## DM1 infantile : corrélation nombre de CTG/QI ?

**L'échec et/ou les difficultés scolaires des enfants atteints de la forme infantile de la dystrophie myotonique de Steinert (DM1) sont très fréquents. Ils sont considérés aujourd'hui comme un des signes d'appel lors des consultations cliniques.**

Les déficits cognitifs associés à la dystrophie myotonique de Steinert ou DM1 (liée à l'expansion instable d'un triplet CTG répété) sont variables. Néanmoins, une corrélation entre les aptitudes cognitives et le degré d'expansion du triplet CTG a été suggérée. Dans la forme classique de l'adulte, les déficits cognitifs touchent les fonctions exécutives, la mémoire et les praxies visuoconstructives. La forme congénitale est caractérisée par un retard mental fréquent et souvent sévère avec des QI allant de 40 à 60, dans environ 60% des cas. Deux études des aptitudes cognitives des enfants et des adolescents présentant la forme infantile ont été publiées en 1997 et en 2000.

### Lien entre phénotype et QI

La première étude a été menée chez seize patients atteints de DM1 âgés de 7 à 18 ans. Deux présentaient une forme congénitale de transmission maternelle. Les autres étaient atteints d'une forme infantile : pour huit enfants, transmise par la mère et pour quatre de transmission paternelle. Neuf des quatorze patients présentant une forme infantile suivaient un programme d'éducation spécialisée. L'évaluation neuropsychologique a été effectuée à l'aide du WISC-R (*Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised*), échelle utilisée chez les jeunes de 6 à 17 ans, d'une part et

du WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Score*), score adapté aux personnes de plus de 16 ans, d'autre part. Pour l'ensemble des patients, les résultats ont montré un QI total inférieur à 100 (compris entre 62 et 95) avec une valeur moyenne de 79. Aucune dissociation significative n'a été observée entre le QI non verbal et le QI verbal. Par contre, il existait une différence significative de QI en faveur des patients présentant une forme infantile. Enfin, une corrélation négative a été notée entre le nombre des répétitions du triplet et le QI total.

### Pas de corrélation directe

La deuxième étude, axée sur la forme infantile, a inclus vingt-quatre patients de 9 à 22 ans, treize avec transmission maternelle et onze avec transmission paternelle. Dix-sept d'entre eux suivaient un programme d'éducation spécialisée. Le QI total des vingt-quatre patients inclus, évalué à l'aide des échelles composites d'intelligence (WISC-R et WAIS), s'échelonnait entre 50 et 97, la valeur moyenne étant de 72,25. Les résultats de cette étude ont souligné une corrélation entre le parent transmetteur et le nombre des répétitions CTG chez l'enfant ainsi qu'un effet significatif du parent transmetteur sur le QI de l'enfant atteint. Néanmoins, aucune corrélation directe entre le nombre de répétitions du triplet et le QI n'a pu être mise en évidence.

Ces deux études ont montré que la majorité des enfants présentant une DM1 suivaient un cursus scolaire spécialisé lié à des difficultés d'apprentissage. Il reste à préciser la nature des difficultés pour proposer des prises en charges adaptées.

N. Angeard-Durand et coll., *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 2004, 52 : 175-180

## s'interrogent sur...L'ALBUTÉROL DANS LA F

**Les malades** Les conclusions d'une étude, publiée en août 2004, par une équipe néerlandaise rapportent qu'une prescription prolongée systématique d'albutérol n'est pas justifiée chez les patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Un entraînement physique régulier ne semble pas améliorer de façon significative leur force musculaire. Aucune synergie entre l'exercice physique et l'administration d'albutérol n'a été retrouvée.

Dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH), l'atteinte musculaire évolue progressivement sur plusieurs années, touchant spécifiquement certains muscles. Cependant, il existe une grande variabilité interindividuelle difficile à expliquer dans l'évolution de la maladie, même chez les patients porteurs de la même mutation.

Cette variabilité au sein des familles, ainsi que l'asymétrie de la faiblesse musculaire ont laissé penser que l'exercice physique quotidien pourrait être un facteur limitant de l'évolution de la maladie.

### ■ ALBUTÉROL : DES RÉSULTATS À ÉTAYER

Une étude pilote et une étude randomisée chez des patients FSH ont montré, qu'utilisé pendant 12 à 26 semaines, l'albutérol (équivalent anglo-saxon du salbutamol) induit un gain modéré de la force musculaire isométrique et de la masse musculaire.

Cependant, le gain de force musculaire disparaît au bout de 52 semaines de traitement, malgré la persistance du gain de



## Cellules souches autologues CD133+ : une piste thérapeutique à l'essai dans la DMD

Traiter un patient atteint d'une dystrophie musculaire de Duchenne en utilisant, après correction génétique, ses propres cellules souches CD133+ : une piste thérapeutique testée par une équipe italienne. L'essai clinique de faisabilité, en cours, utilise des cellules souches CD133+ issues d'un muscle du patient. La même équipe vient de démontrer, chez une souris modèle, la possibilité d'extraire ces cellules à partir d'un échantillon sanguin. Ceci permettrait d'éviter une biopsie musculaire.

Une sous-population de cellules souches extraites du muscle humain et exprimant l'antigène CD133 (cet antigène humain, appelé à l'origine AC133, est un polypeptide glycosylé de 120 kDa) peut se différencier en cellules de type musculaire, hématopoïétique ou endothéliale en présence de certaines cytokines.

Un essai de faisabilité de thérapie cellulaire autologue utilisant ces cellules souches chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est en cours en Italie (équipe d'Yvan Torrente et de Néréo Brésolin à Milan). Cet essai a démarré en juin 2004 et devrait se terminer vers la fin de l'année 2005. Douze enfants, âgés de 4 à 10 ans, doivent être inclus. Les critères principaux d'inclusion sont la force musculaire (reflet de l'état musculaire) du muscle tibial antérieur et l'absence totale de dystrophine.

La méthode utilisée pour cette greffe de cellules souches consiste à isoler, à partir d'une biopsie (effectuée sous anesthésie locale) d'un muscle tibial antérieur du patient, des cellules souches exprimant l'antigène CD133 dites CD133+. Quarante-huit heures plus tard, ces cellules sont réinjectées dans un muscle de la main, l'abducteur du V. Des injections distantes de 1 mm sont effectuées sur la lon-

gueur du muscle et ce, sous anesthésie générale légère d'une durée de 40 minutes environ. La force musculaire du muscle greffé après stimulation électrique ainsi que la tolérance de la méthode sont évaluées régulièrement. Six mois après la greffe, une biopsie (2mm sur 3mm) doit être effectuée sous anesthésie locale afin de mesurer la force musculaire de fibres isolées.

L'analyse des résultats permettra de dire si la capacité, déjà démontrée chez la souris, de ces cellules souches CD133+ à se différencier en myoblastes puis en fibres musculaires, se confirme chez l'homme. L'objectif à terme est la possibilité d'une utilisation thérapeutique de ces cellules autologues génétiquement corrigées.

L'antigène CD133 est aussi exprimé sur une population de cellules progénitrices hématopoïétiques/endothéliales circulantes du sang humain. Ces cellules ont la capacité de repeupler la moelle osseuse et aussi de se différencier en cellules endothéliales (matures). A partir de ces observations, la même équipe italienne a étudié le potentiel de différenciation des cellules souches CD133+ circulantes humaines extraites d'échantillons sanguins<sup>(1)</sup>. Il a été observé que ces cellules CD133+ humaines

se différencient en myotubes lorsqu'elles sont mises en co-culture avec des myoblastes murins. Il a aussi été montré que ces cellules CD133+, injectées par voie intramusculaire ou intra-artérielle, chez des souris scid/mdx<sup>(2)</sup>, pouvaient, dans certaines conditions, augmenter la réserve de cellules satellites et se différencier en cellules musculaires. En effet, cette sous-population de cellules circulantes exprimant CD133 (marqueur de cellules souches hématopoïétiques), expriment également des marqueurs myogéniques précoces. Par ailleurs, des tests fonctionnels musculaires chez la souris ont révélé une restauration significative de la force après injection de cellules CD133+. Ces cellules, isolées à partir du sang (et non plus d'un muscle atteint), manipulables *in vitro* et facilement administrées par voie systémique, représentent un outil possible pour de futures applications en thérapie cellulaire dans la DMD ou autres dystrophies musculaires.

### ■ FDT, EB

(1) Y. Torrente et coll., *The Journal of Clinical Investigation*, 2004, 114 (2) : 182-195

(2) Les souris scid/mdx permettent la survie des cellules humaines injectées.

## SH

masse musculaire. Ces données évoqueraient une perte de l'action anabolisante de l'albutérol en utilisation prolongée.

Par ailleurs, quatre études sur les effets de l'exercice dans les maladies neuromusculaires (dont 13 patients FSH) ont suggéré un effet positif de l'entraînement physique mais le nombre restreint de malades inclus ne permet pas d'affirmer le bénéfice procuré par l'exercice.

### ■ ALBUTÉROL ET EXERCICE : UNE ASSOCIATION ÉTUDIÉE

Compte tenu des résultats obtenus dans la FSH avec l'albutérol d'une part et l'exercice physique d'autre part, une équipe néerlandaise s'est intéressée à l'association albutérol/exercice physique.

Un essai a donc été mené chez des patients FSH, l'objectif étant d'évaluer une éventuelle synergie entre l'entraînement physique et l'action anabolisante de l'albutérol. Soixante-cinq patients atteints de FSH ont été inclus dans cet essai pour une période d'un an. Ils ont été répartis de façon aléa-

toire en deux groupes : l'un pratiquant un entraînement physique, l'autre non. Après 26 semaines, un traitement d'albutérol ou du placebo (à la dose de 8 mg deux fois par jour) a été administré au hasard pendant encore 26 semaines. Critère principal, la force isométrique volontaire maximale a été évaluée à la 52<sup>e</sup> semaine. Les critères d'évaluation secondaires étaient la force dynamique et le volume musculaire (VM).

### ■ ALBUTÉROL ET EXERCICE : AUCUNE SYNERGIE

Les résultats ont montré une bonne tolérance pendant un an de l'exercice physique, de l'albutérol et de l'association des deux. Par ailleurs, on a observé une efficacité relative de l'albutérol sur l'endurance, la force isométrique volontaire maximale, le volume et la masse de la plupart des groupes musculaires.

Au niveau des fléchisseurs du coude, les exercices d'entraînement modéré n'ont apporté aucune modification de la force isométrique volontaire maximale mais une

amélioration significative de la force dynamique. L'entraînement n'a aucune influence sur la force des fléchisseurs des chevilles. Aucune synergie n'a été retrouvée entre l'entraînement et l'albutérol.

Les auteurs concluent que les résultats sont insuffisants pour prescrire des protocoles d'exercice aux patients atteints de FSH mais qu'un effort physique modéré n'est pas délétère pour leurs muscles et participerait probablement à maintenir leur état cardiorespiratoire. La prescription en routine d'albutérol n'est pas envisagée car les conséquences d'une prise à long terme sont encore mal connues.

E.L. van der Kooi et coll., *Neurology*, 2004, 63:702-707

■ Je m'abonne GRATUITEMENT à Myoline

pour 1 an :

Nom

Prénom .....

Profession/Spécialité .....

Adresse et code postal .....

.....

.....

La loi informatique et liberté du 06/01/78, vous permet d'exercer les droits d'accès, de rectification et de radiation prévus aux articles 26, 34 et 36 en vous adressant à l'AFM - BP 59 - 91002 EVRY Cedex.

## Myoline

AFM - BP59 - 91002 Evry Cedex

Directeur de la publication : Laurence TIENNOT HERMENT

Directeur de la rédaction : Tuy Nga BRIGNOL

Rédacteur en chef : Edwige BIARD

Maquette : Isabelle PEREIRA

email rédaction : [publipro@afm.genethon.fr](mailto:publipro@afm.genethon.fr)

Ont collaboré à ce numéro :

Frédérique DAMERON TABOIT

Jon Andoni URTIZBEREA

Impression : Taag - 01 65 25 40 40

Dépôt légal : Septembre 2004

I.S.S.N. : 1169-5498

## FlashSciences

### LGMD2A : corrélation génotype/phénotype

Une corrélation a été mise en évidence entre le taux de calpaïne 3 (CAPN 3) et la probabilité d'être atteint d'une dystrophie musculaire des ceintures de type 2A (LGMD2A) par une équipe italienne. Quand le déficit en CAPN 3 est complet, la probabilité d'être atteint d'une LGMD2A est de 84%. Ce pourcentage diminue quand la quantité de protéine augmente. Parmi les 208 patients sélectionnés pour analyse de la mutation sur le gène *CAPN3* et mesure du taux de calpaïne exprimée, 69 avaient un déficit de l'expression de la protéine et 139 présentaient un taux normal. Cinquante-huit patients étaient porteurs d'une mutation, dont 80% avec un degré variable du déficit en protéine et 20% avec un taux normal. Cette corrélation est intéressante pour le conseil génétique, en particulier lorsque les analyses protéiques sont les seules disponibles. Au total 37 mutations différentes ont été trouvées dont 10 nouvelles. Parmi ces mutations, huit sont prédominantes. Les mutations sont concentrées sur 7 exons dans 87% des cas.

Ce résultat permet de trouver des pistes pour identifier un domaine critique dans la calpaïne 3 et indique que désormais, les régions à analyser pourraient être réduites.

M. Fanin et coll., 2004, *Human Mutation*, 24(1) :52-62

### DSMA : redéfinition de la cartographie génétique

Grâce à la contribution de plusieurs cliniciens français, la localisation du gène de l'amyotrophie spinale distale chronique (DSMA pour *distal spinal muscular atrophy*) a été précisée. En effet, des analyses de liaison réalisées chez 12 familles européennes atteintes de DSMA chronique ont localisé le gène muté en 11q13.3. Chez 8 patients sur 21 membres de ces familles (soit 38%) les chromosomes liés à la DSMA sont dérivés d'un seul chromosome ancestral. Des événements de recombinaison ont permis de réduire la région à analyser chez les patients atteints de DSMA. Elle est située à proximité de celle du gène *IGHMBP2*, un gène impliqué dans une autre forme de SMA distale (*SMARD1 pour spinal muscular atrophy with respiratory distress*). Des analyses complémentaires permettraient de tester des gènes candidats et d'identifier ainsi les mutations en cause dans la DSMA.

La DSMA chronique est une maladie autosomique récessive rare caractérisée par une faiblesse motrice progressive et une atrophie musculaire, prédominant dans la partie distale des membres.

L. Viollet et coll., 2004, *European Journal of Human Genetics*, 12(6):483-488

### Myopathie à némaline : des phénotypes variés

Les mutations des gènes [de la nébuline (NEB) et de l'alpha-actine (ACTA1)] sont associées à une grande variété de phénotypes dans les myopathies à némaline. Cependant, le phénotype ne semble pas être déterminé par la nature du gène muté (*NEB* ou *ACTA1*) mais plutôt par la nature de la mutation et ses conséquences sur la fonctionnalité de la protéine mutée.

Tels sont les résultats publiés par un consortium international dirigé par C. Wallgren-Pettersson (Finlande). L'étude a comparé les tableaux cliniques et histologiques de 60 patients atteints de myopathie à némaline, une myopathie congénitale caractérisée par la présence de corps à némaline (ou bâtonnets) dans les fibres musculaires. Tous les sujets mutés pour la nébuline présentaient un mode de transmission autosomique récessif. Chez les patients portant des mutations dans *NEB* (26 individus issus de 22 familles), le degré de gravité et l'évolution de la maladie étaient en général plus modérés que chez ceux ayant des mutations dans *ACTA1* (34 patients issus de 30 familles).

C. Wallgren-Pettersson et coll., 2004, *Neuromuscular Disorders*, 14(8-9) :461-470

## Annonces

### 2<sup>e</sup> Journées Jean Demos

La création de centres de références et la mise en place des essais thérapeutiques nécessitent des échanges entre professionnels sur les pratiques et les difficultés de la prise en charge optimale des patients. Organisées par l'AFM, les journées Jean Demos auront lieu les 11 et 12 mars 2005, au Génocentre à Evry. Leur objectif est d'établir un programme de travail, de recommandations et de bonnes pratiques pour les deux années à venir.

Renseignements : Catherine Guillon, AFM, Pôle Myologie, 1 rue de l'Internationale, BP 59, 91002 Evry. Tel : 01 69 13 21 69. Fax : 01 69 13 21 22. Email : [cguillon@afm.genethon.fr](mailto:cguillon@afm.genethon.fr)

### 4<sup>e</sup> journées d'études

Les 4<sup>e</sup> journées d'études et de formation dont le thème est « Bilan neuropsychologique et démarches pédagogiques » se dérouleront les 17 et 18 mars 2005 à Caluire. Le but de ces journées d'échange entre professionnels de la santé et de l'éducation est d'offrir des soins et une scolarité adaptés aux enfants présentant des troubles d'apprentissage liés à des dysfonctionnements neuropsychologiques.

Renseignements : Bawan, 5 rue de la Claire, 69009 Lyon. Tel : 04 37 64 21 67. Fax : 04 37 64 21 68. Email : [bawan@mediasites.com](mailto:bawan@mediasites.com)

### Myology 2005

Le 2<sup>e</sup> congrès scientifique de l'AFM « Myology 2005 » se tiendra du 9 au 13 mai 2005 à Nantes. Programme, informations et bulletin d'inscription sont disponibles sur le site web : [www.myology2005.org](http://www.myology2005.org)

Renseignements : Cité des congrès de Nantes/service logistique, 5 rue de Valmy, BP 24102, 44041 Nantes cedex 1. Fax : 02 51 88 22 91. Email : [registration@congres-nantes.fr](mailto:registration@congres-nantes.fr)



Association reconnue d'utilité publique  
1, rue de l'Internationale - BP 59  
91002 Evry cedex  
Téléphone : 01 69 47 28 28  
Télécopie : 01 60 77 12 16  
[www.afm-france.org](http://www.afm-france.org)  
Siège social : AFM - Institut de Myologie  
47485, boulevard de l'Hôpital  
75651 Paris cedex 13