

Association de bienfaisance régie par la loi de 1901. Anciennement Association Paulette Ghiron Bistagne contre l'Amylose  
[www.amylose.asso.fr](http://www.amylose.asso.fr)

## Edito

L'actualité dense de ces derniers mois nous a conduits à sortir de notre rythme annuel traditionnel pour un numéro de début d'année du journal.

Deux dossiers ont été retenus pour la première édition du prix de l'Association.

Les dossiers reçus cette année traitaient d'amylose familiale, nous espérons, l'an prochain, pouvoir récompenser des projets élaborés par des services travaillant sur les autres formes de la maladie.

Nina Norgren et Louise-Laure Mariani, les deux lauréates 2010, nous présenteront à l'Assemblée Générale de juin un point de l'avancement de leurs études.

Ces deux études ainsi que les travaux de l'observatoire Thaos présentés dans les pages qui suivent contribueront à une meilleure connaissance de la maladie préalable nécessaire pour enrichir les recherches en cours et ouvrir de nouvelles pistes.

Parallèlement, des efforts sont déployés auprès des malades et des familles à travers des stages organisés par Alliance Maladies Rares pour permettre une meilleure compréhension de la dimension génétique.

Mireille Clément a suivi cette formation et vous en parle.

L'Association continue de favoriser la communication scientifique : récemment au Congrès Européen de Cardiologie.

Les bénévoles poursuivent leurs efforts pour collecter des fonds et faire connaître l'action de l'Association.

Nous espérons que ce foisonnement va se poursuivre, nous obligeant à multiplier les numéros du journal.... !

A bientôt,  
**Yves Ghiron**

## SOMMAIRE

### 1

EDITO  
PRIX 2010

### 2

PRIX 2010 : LES 2 LAURÉATS

### 3

TÉMOIGNAGE  
NOUVELLE ACTION

### 4

MANIFESTATIONS DIVERSES  
NOUVEL OUTIL : THAOS

### PRIX 2010

Association  
Française  
contre  
l'Amylose

**DATE LIMITE  
DE DEPOT  
DES CANDIDATURES 30/09/2010**  
Pour tout renseignement,  
contacter [assoc\\_amylose@thao.fr](mailto:assoc_amylose@thao.fr)

Dossiers de  
candidature  
à adresser  
en 2 exemplaires à :

Association Française contre  
l'Amylose

BP 200 000  
13796 Aix-en-Provence Cedex 3

Le Prix « Association Française contre l'Amylose » est une bourse de recherche destinée à soutenir un projet de recherche clinique sur les amyloses systémiques.

**MONTANT : 20.000 €**

Réservé aux Internes, Chefs de clinique, Médecins ou Chercheurs impliqués dans la recherche sur les amyloses systémiques.

Les candidats présenteront un projet de recherche à effectuer dans un service clinique ou un laboratoire situé en France. Le lauréat devra exposer brièvement son projet lors d'une réunion du jury qui aura lieu en novembre 2010 à Paris. Il disposera d'un délai de un an pour remettre un rapport (en français ou en anglais) sur l'exécution de son étude. Le montant de la bourse sera versé au service où l'étude doit se dérouler pour moitié lors de la sélection du dossier (novembre 2010) et le solde lors d'une réception qui aura lieu en décembre 2011 à Paris autour de la remise officielle du rapport.

**JURY :**  
Présidé par le Pr Eric HACHULLA avec les Prs David ADAMS, Julian GUILLMORE, Gilles GRATEAU, Arnaud JACCARD et Violaine PLANTE-BORDENEUVE.

**Dossier de candidature :**  
nom et adresse personnelle du candidat, son numéro de téléphone (et éventuellement télécopie et adresse e-mail), son CV (nom, adresse, téléphone, télécopie et adresse e-mail) de son directeur de laboratoire ou de son chef de service et le lieu du service ou laboratoire où ont été effectuées les recherches, 5 à 10 pages de présentation du projet en français.

Association Française  
contre l'Amylose

## PRIX 2010 de l'Association

Le Prix 2010 de l'Association Française contre l'Amylose est attribué aux deux dossiers :

- **Amyloses familiales à transthyrétine : étude des facteurs génétiques modificateurs du phénotype** présenté par Nina NORGREN
- **Etude des phénotypes et de l'histoire naturelle des NAF françaises** présenté par Louise Laure MARIANI.

Elles viendront présenter en juin à Paris devant notre comité scientifique l'état d'avancement de leurs travaux. Le rapport final sera remis au plus tard en décembre 2011.

L'Association félicite les lauréates et attend avec impatience le résultat de leurs études.  
(voir présentation des projets en page 2)

## Projet de recherche de Nina NORGREN

Umeå University, Sweden et INSERM U946 Paris France, au sein du service de Neurologie du Professeur Violaine PLANTE-BORDENEUVE, Hôpital Henri MONDOR à Créteil

### Amyloses familiales à transthyrétrine: étude des facteurs génétiques modificateurs du phénotype

La neuropathie amyloïde familiale à transthyrétrine (TTR) est une maladie autosomique dominante due à des mutations du gène de la TTR. Bien que l'affection existe de par le monde, des régions dites "endémiques" où la maladie est plus fréquente sont situées au nord du Portugal, en Suède et au Japon. D'importantes variations du phénotype sont observées entre ces régions liées à des variations d'âge de début des symptômes mais aussi

à des différences d'expression clinique. La pénétrance du gène varie dans ces différentes zones, elle est de 10% en Suède à l'âge de 60 ans, et de 80% au Portugal au même âge. Ces différences restent inexplicables, mais des gènes modificateurs ainsi que des facteurs épigénétiques et/ou environnementaux semblent interagir.

Nous avons récemment montré qu'il existait des différences significatives de distribution d'haplotypes mitochondriaux entre patients à début précoce ou tardif de la maladie, d'origine Suédoise ou Française. D'autre part, une étude du profil d'expression de gènes sur fragments de biopsie hépatique de patients d'âge de début et de phénotypes différents a détecté des différences d'expression de groupes de gènes impliqués notamment dans les interactions de protéines chaperones. L'objectif de ce travail est l'étude des facteurs génétiques contribuant aux variations phénotypiques, d'âge de début et de pénétrance. Sur la base de nos premiers résultats, différentes straté-

gies seront utilisées dans une population cible de familles porteuses de la substitution TTR-Val30Met, d'origine géographiques diverses, avec variations de phénotypes et d'âge de début.

Ces stratégies incluent une étude moléculaire détaillée du gène TTR et des séquences régulatrices pour l'identification de SNPs complétée par une analyses d'expression alléliques spécifiques des nouveaux SNPs identifiés dans la région de A-TTR et pour d'autres gènes candidats dont la pertinence a été établie par nos travaux précédents. Enfin, nous étudierons l'impact potentiel de polymorphismes de l'ADN mitochondrial par une approche à la fois biochimique et moléculaire.

Nous attendons des avancées significatives dans la compréhension des facteurs génétiques de variation du phénotype des amyloses à TTR avec impact sur l'identification du risque individuel des porteurs et sur la prise en charge des sujets atteints de cette affection héréditaire. ■

## Projet de Recherche Clinique de Louise-Laure MARIANI

au sein du Centre de Référence des Neuropathies Amyloïdes familiales et autres Neuropathies Périphériques Rares, Service de neurologie du Pr David Adams Hôpital Le Kremlin-Bicêtre

### Etude des phénotypes et de l'histoire naturelle des NAF françaises (EPHINAF)

Les Neuropathies Amyloïdes Familiales (NAF) sont des polyneuropathies héréditaires autosomiques dominantes sévères dont le traitement repose sur la transplantation hépatique. Le mode de présentation clinique et l'histoire naturelle et de la variété portugaise liée à une mutation met30 de la TTR la plus répandue sont bien connus chez ces patients jeunes de 30 ans (met30J). Les NAF françaises sont hétéro-

gènes avec 23 mutations distinctes, l'absence d'antécédents familiaux dans plus de 50 % des cas, avec un début tardif.

Le but de cette étude est de décrire le phénotype clinique et l'histoire naturelle des TTR-NAF françaises liées aux mutations Val→Met30 à début tardif (>50 ans ; Met30T), Ser→Tyr77 Ser→Phe77 et Ile→Val107 principaux variants retrouvés en France.

**Méthodes :** Les patients seront recrutés parmi la cohorte de patients du Centre National de Référence Maladies Rares Neuropathies Amyloïdes Familiales. Seront étudiés le mode de présentation clinique de la neuropathie sur le plan sensitivomoteur et végétatif ; et sur le plan évolutif le retentissement fonctionnel par le Score de Norris Modifié (MNS) (normal=75) et un score d'incapacité à la marche (de 0 à 6), la Force musculaire (score de MRC), le score de dysautonomie, les troubles cardiaques et la survie seront évalués.

**Résultats préliminaires :** sur les mutations met30T et Val 107, nous

avons observé que 1/3 des Val107 débutaient par des troubles moteurs ; la moitié des patients met30T et val107 lors de la présentation initiale ont une tétraparésie. L'évolution est plus sévère et rapide que les met30J. Les patients ont besoin d'une canne pour se déplacer après des délais médians de 2.8 et 3.7 ans (vs 5.6 ans Met30J) ou perdent la marche après un délai de 4.8 ans (Val107), 6.5 ans (Met 30T); (vs 10,4 ans pour les Met30J). La médiane de survie des Met30T et Val107 est 2 fois plus courte que les Met30J.

**Resultats attendus et Perspectives :** Ces résultats permettront de mieux définir, du fait de leur évolutivité et de leur gravité naturelles, les populations candidates à une transplantation hépatique précoce (en lien avec l'agence de Biomédecine), et d'identifier des critères d'étude primaires pour juger le plus rapidement possible de l'efficacité d'un traitement per os lors d'essais thérapeutiques futurs. ■

# Témoignage

## de Mireille CLEMENT

Administrateur de l'association, atteinte d'une neuropathie amyloïde héréditaire, sur sa participation à la formation : "TOUS CHERCHEURS" organisée par ALLIANCE MALADIES RARES

"J'ai pu bénéficier d'une formation à l'école de l'A.D.N sur 3 jours. (22 ,23 ,24 /11/2010)

Cette formation a pour objectif : acquérir des bases de génétique et de biologie moléculaire pour mieux comprendre l'amylose, pour mieux interagir avec les malades, les médecins et les chercheurs

Cette formation s'adresse aux malades et à leurs proches, elle a un triple effet :

1 - D'une part acquérir des connaissances théoriques adaptées aux niveaux de chacun

2 - D'autre part de se mettre en paix avec la dimension génétique qui s'associe souvent à une culpabilité diffuse. Pour les malades nous sommes les acteurs d'une transmission pathogène :

De qui cela vient-il ? À qui vais-je transmettre ce fardeau ?

Plus nous serons informés, plus nous pourrons prendre un peu de distance face à notre maladie, nous sommes déjà là dans le registre de l'aide thérapeutique.

3 - Prendre la mesure du temps en matière de recherche qui n'est pas le temps des malades pour qui les handicaps et les processus vitaux sont engagés. Même si cela nous paraît interminable nous sommes pris en charge, des hommes et des femmes de l'ombre travaillent pour nous.

Durant ces 3 jours nous nous familiarisons avec tous ces termes :

La cellule, les chromosomes, l'A.D.N, génétique, héréditaire, congénital, marqueurs, pénétrance, gènes, gène candidat, le dépistage génétique, le génie génétique, du gène à la protéine, modèle animal, effet d'une mutation, l'amylose, biothérapies, diagnostic, recherche et traitement.

Ce stage s'est déroulé à l'école de l'ADN au généthon.

C'est une formation couteuse, mais gratuite pour nous participants grâce, entre autre, aux dons du téléthon.

Nous sommes très bien accueillis dans un environnement agréable et adapté aux divers handicaps

Pour cette session j'étais seule représentante de l'amylose, j'ai suivi ce stage avec des malades atteints de DYSTONIES puisqu'il s'agit d'une autre maladie génétique et que la partie théorique était identique.

Cette expérience a été très enrichissante pour les 2 parties, cela nous décentre de notre problématique et nous aide à relativiser.

Nous avons eu connaissance de ses stages grâce à notre adhésion à ALLIANCE MALADIES RARES " ■

## Nouvelle action

L'Association a financé l'inscription du Docteur Soumiya Lahman Bennani, service de cardiologie du Pr Michel Slama de l'hôpital Antoine Beclère, antenne du Centre de Référence des Neuropathies Amyloïdes familiales et autres Neuropathies Périphériques Rares,

service de neurologie du Pr David Adams au Kremlin Bicêtre, au **congrès EUROECHO 2010**, congrès annuel d'échocardiographie de la société européenne de cardiologie (ESC). Elle a présenté une étude : Echocardiography versus right heart catheterization for

the diagnosis of restrictive cardiomyopathy in familial amyloid polyneuropathy, résultat d'un travail réalisé dans le service sur les NAH.

Le congrès s'est déroulé à Copenhague du 8 au 11 décembre 2010. ■



Association Française  
contre l'Amylose

J'adhère pour l'année 2011 à l'Association, cotisation : 15€

Je soutiens l'Association en faisant don de : \_\_\_\_\_€

soit un versement total de : \_\_\_\_\_€

Nom: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

Merci de libeller votre chèque à l'ordre de l'Association Française contre l'Amylose.

### DÉDUCTION FISCALE

Votre don est déductible de votre impôt à hauteur de 60%, dans la limite de 20% du revenu net imposable pour les particuliers.

Déduction pour les entreprises:

5% du chiffre d'affaires déductible du bénéfice brut.

Conformément à la loi "Informatiques et Liberté" du 6 janvier 1978, en vous adressant au siège de notre association, vous pouvez accéder aux informations vous concernant figurant dans le fichier de l'association, demander leur rectification ou suppression.

Les informations vous concernant sont réservées à l'usage exclusif de notre association et ne sont ni échangées, ni cédées.

# Manifestations sportives

**Patrick AMADEI, toujours actif pour soutenir l'Association.**

Lors d'une réception du ROTARY du pays du Mt Blanc à Sallanches, Patrick AMADEI a reçu un chèque de 910 euros au profit de notre Association.

C'est une dame du canton qui a fait un don, suite au décès de son mari. Ne pouvant remettre cette somme directement à l'Hôpital de Sallanches, elle s'est rapprochée du Rotary qui lui a présenté notre

Association et proposé cette action en notre faveur. Au cours de cette soirée, Patrick AMADEI a présenté brièvement l'Association et nos actions aux membres du Rotary. ■

## Le Rotary vient en aide aux victimes de l'amylose



Le président du Rotary Mont-Blanc/Vallée de l'Arve, Mme Grandjacques, Patrick Amadéi, et deux membres du Rotary. Le DL/Y.D.

Maladie génétique orpheline, l'amylose est un dysfonctionnement du foie qui secrète, alors, une protéine nocive qui se dépose dans les tissus de l'organisme et sur les glandes, et qui provoque un trouble des organes vitaux entraînant, à brève échéance, le décès du patient.

Actuellement, dans l'hexagone, 300 familles sont atteintes par cette terrible maladie génétique. Il n'existe actuellement aucun traitement pour la soigner, malgré tous les efforts des chercheurs.

### Un chèque remis pour les malades

Mardi soir, en présence des

membres du Rotary Club Mont-Blanc/Vallée de l'Arve qui, par leur action indirecte se sont impliqués dans la lutte contre ce fléau, Monique Grandjacques, de Saint-Gervais, a remis un chèque à Patrick Amadéi, de Passy, dont six membres de sa famille ont été victimes de cette calamité.

Il est également représentant pour le département de l'association pour la recherche contre l'amylose.

Lors de cette chaîne de solidarité, les rotariens ont fait preuve, une fois de plus, de leur implication à venir en aide et à servir ceux qui ont besoin.

Y.D.

## Nouvel outil

**THAOS (Transthyretin Hereditary Amyloidosis Outcome Survey) un nouvel outil pour mieux connaître l'amylose familiale**

THAOS est un observatoire internationale destiné à collecter les informations génétiques et cliniques de patients atteints d'amylose à transthyréine (TTR) ou de sujet porteurs de mutations du gène de la TTR sans signes de la maladie. Les données sont saisies de manière anonyme, à chaque consultation et cela ne

modifie en rien le suivi habituel. Ce projet permettra de collecter des informations, à l'échelon internationale, sur un grand nombre de patients. Il devrait permettre d'aider les médecins et les chercheurs à mieux connaître la maladie et de répondre à nombre de questions qui restent sans réponse précises. Actuellement, THAOS est implanté dans 18 pays avec 50 sites actifs et a déjà réuni des informations sur plus de 800 patients. En France, cet observatoire est implanté sous l'égi-

de de l'INSERM dans l'unité U1016 - Institut Cochin sous la responsabilité du Pr Violaine Planté-Bordeneuve. Si vous souhaitez plus d'information ou participer à ce projet vous pouvez nous contacter : Professeur Violaine Planté-Bordeneuve Service de Neurologie CHU Henri Mondor Tél. 00 33 (0)1 49 81 23 08 violaine.plante@hmn.aphp.fr ou consulter le site [www.thaos.net](http://www.thaos.net) ■

Association Française  
contre l' Amylose

BP 200 000  
13 796 Aix-en-Provence CEDEX 3

Affranchir  
au tarif  
en vigueur