

Edito



Les neuropathies amyloïdes familiales en France, où en sommes-nous ?

Nos connaissances des amyloses familiales progressent vite. Certes, moins vite que chacun le souhaite, mais tout de même à une allure impressionnante si l'on se donne la peine de faire un bref retour en arrière. Jusqu'en 1952, date à laquelle

Andrade identifiait au Portugal la forme la plus fréquente de neuropathie amyloïde familiale, l'affection n'était pas connue. Dans les trois décennies suivantes, les manifestations neurologiques et générales des neuropathies amyloïdes ont été progressivement identifiées, différentes formes, selon l'origine géographique des patients, décrites, et des lésions des nerfs bien caractérisées.

L'étape suivante a été la caractérisation de la protéine précurseur de la substance amyloïde qui se dépose dans les différents organes et qui remonte seulement à 1984 par Saraiava. Il est actuellement démontré que, dans la majorité des amyloses familiales, et en particulier dans la forme portugaise et dans 50 % des

neuropathies amyloïdes françaises, cette protéine est une transthyrétine devenue anormale par une substitution d'un acide aminé par un autre, en l'occurrence la substitution de la valine par la méthionine en position 30, d'où l'appellation abrégée de Met 30 de cette protéine anormale.

Ce minuscule changement de constitution de la protéine, lui-même consécutif à une mutation génétique sur laquelle nous reviendrons, entraîne une modification de configuration spatiale de la protéine qui se dissocie en éléments plus petits dont certains sites vont se trouver exposés et se recombinaient de façon anormale, provoquant l'accumulation de ces fibrilles dans les tissus, système nerveux, rein et coeur essentiellement, où ils peuvent entraîner des dégâts responsables de la maladie. Ces notions résultent de travaux très récents, publiés en 1996.

Des progrès importants ont été accomplis par ailleurs dans l'identification des anomalies génétiques à l'origine de la formation de cette protéine anormale. Grâce à des travaux réalisés à l'Hôpital de Bicêtre, avec le soutien de l'Association Paulette Ghiron-Bistagne et l'Association Française contre la Myopathie, toutes les mutations génétiques, au nombre de 8 maintenant, susceptibles d'entraîner la formation de transthyrétine anormale, et partant de dépôts de substance amyloïde, dans les familles françaises, ont été identifiées. Grâce à ces travaux, récemment présentés devant la société Française de Neurologie et qui le seront prochainement devant l'European Neurological Society à La Haye (Pays-Bas) par le Docteur V. Planté, trois mutations jusque là inconnues ont été identifiées, ce qui permet dès à présent le dépistage présymptomatique ou prénatal des sujets qui le souhaitent. On peut dire qu'en 5 ans, toutes les anomalies génétiques responsables des amyloses familiales en France ont été identifiées.

Au plan thérapeutique, il est nécessaire de rappeler que la plus grande partie de la transthyrétine de l'organisme provient du foie, et, une petite fraction, des plexus choroïdes qui sont de petits pelotons bien vascularisés situés dans les ventricules cérébraux, et qui sécrètent le liquide céphalo-rachidien. Le remplacement du foie d'un sujet atteint de la maladie par celui d'un sujet non atteint va entraîner la disparition en quelques jours de la protéine anormale du sérum du patient, et permettre de freiner, ou peut-être d'arrêter, l'évolution de la maladie. Les résultats des transplantations pratiquées dans le service du Professeur Bismuth à l'Hôpital Paul-Brousse sont en cours d'évaluation par les Docteurs D. Adams et D. Samuel, et les résultats à moyen terme seront bientôt connus. Enfin, d'autres méthodes thérapeutiques sont à l'étude mais leur application n'est pas encore possible.

On peut donc dire que dans le domaine des neuropathies amyloïdes familiales, les progrès sont constants, rapides et que l'espoir de contrôler cette affection est dorénavant en vue.

Professeur Gérard SAID

S O M M A I R E

1

EDITO Pr GÉRARD SAID

2-3

LE ZÈME COMITÉ MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE

4-5

LE CONGRÈS INTERNATIONAL DE LISBONNE

6-7

RAPPROCHEMENT AVEC LA FONDATION DE RECHERCHE GÉNÉTIQUE

8

LA PAROLE VOUS EST DONNÉE
BULLETIN DE DON

Comité Médical et Scientifique

RÉUNION DU 11 DÉCEMBRE 1995

Participants :

Pr SAID	Neurologue
Dr Violaine PLANTE	Génétique moléculaire
Dr GRATEAU	Interniste
Dr ADAMS	Neurologue
Dr AMOURA	Représentant le Pr GODEAU
GHIRON Yves	Président
GHIRON Yannick	Secrétaire Général
PELCOT Françoise	Trésorière
DECOOL François	Membre actif porteur de la maladie
GIRARDOT Roland	Membre actif
Dr GINESTE Pierre	Membre actif
RALITE J. Claude	Membre actif

De nombreux médecins ne sont pas présents du fait des problèmes de transport liés aux grèves.

Yves GHIRON remercie ceux qui ont pu se déplacer ainsi que les membres actifs présents.

1. INSERM

Le Pr SAID indique que le Dr ADAMS est en train de préparer un dossier scientifique qui sera déposé en mars 96 auprès de l'INSERM pour l'organisation à Paris d'une réunion internationale sur l'Amylose Hériditaire.

2. Point de vue global

Le Professeur SAID considère l'avancée sur la connaissance de la maladie comme particulièrement spectaculaire et indique que -pour les chercheurs- cette évolution est très satisfaisante.

3. Historique

Il retrace un bref historique :
1954 : Première description
1980 : Découverte de la Transthyrétine (TTR) anormale à l'origine des dysfonctionnements. Il y a environ 6 ans, on pensait que les amyloses françaises étaient sporadiques (non familiales). Petit à petit, en travaillant avec un collègue de Londres, a été mise en évidence, d'abord sur 1 ou 2 malades, l'existence de mutations génétiques. A ce jour, on connaît 35 mutations génétiques donnant la même caractéristique biochimique : remplacement dans la Transthyrétine (TTR) d'un acide aminé par un autre qui conduit à des dépôts dans certains tissus (nerf, muscle...) entraînant des dysfonctionnements. Jusqu'alors en France, on n'a recensé que 6 mutations. La mutation Met 30 (dite portugaise) est de très loin la plus fréquente.

On la retrouve un peu partout dans le monde mais il a été démontré que son origine était différente d'un pays à l'autre.

En particulier, il est certain que la mutation portugaise existant en France ne vient pas du Portugal.

La connaissance de la mutation génétique en cause dans un cas décelé est essentielle car elle permet la possibilité de diagnostics prédictifs sur les autres membres de la famille.

La seule solution thérapeutique actuelle est de supprimer les sources de TTR anormales.

La TTR est fabriquée pour plus de 95 % par le foie, c'est pourquoi on pratique des transplantations hépatiques.

4. Etudes à envisager

En plus du foie, il existe une autre source de TTR : les plexus choroïdes qui sécrètent le liquide céphalo-rachidien.

Une des études à entreprendre porte sur le pourcentage de TTR anormale venant des plexus choroïdes et sur son dosage dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang.

5. Etudes en cours

Jusqu'alors, les seules statistiques connues (sur la pénétrance de l'affection, 80 % de chance pour un porteur de développer la maladie) portent sur une grande famille japonaise. Elles sont donc extrêmement parcellaires.

Il est important de connaître avec précision les données dans les familles françaises.

C'est l'objet de l'étude démarrée par le Dr PLANTE et par le Dr Thibault LALU, financée par l'Association.

23 famille atteintes d'origine française ont été recensées dans le service (certaines très nombreuses). Ceci constitue un très bon échantillon représentatif. La procédure en cours est de prendre contact avec ces familles et d'inciter tous les membres

"porteurs potentiels" de plus de 18 ans à subir un dépistage. Chaque individu aura le choix de connaître -ou pas- le résultat de l'analyse génétique moléculaire. Les résultats de cette étude sont attendus dans 2 ans car la sensibilisation des familles et leur acceptation pour participer est parfois difficile à obtenir. Le Dr PLANTE transmettra tous les 6 mois un rapport intermédiaire sur cette étude de pénétrance. Lorsque l'étude sera terminée, elle donnera lieu à un rapport, une publication et une participation à un congrès.

6. Espoir Génétique

Les études génétiques sur les animaux (souris surtout) sont en cours.

Il existe au Japon des souris transgéniques porteuses mais non malades probablement parce que leur durée de vie est trop courte. Le Pr SAID indique que -sauf bouleversement dans les connaissances actuelles- on peut espérer connaître des solutions aux maladies génétiques dans un intervalle de 10 à 20 ans.

7. Point sur la transplantation hépatique

On a greffé à ce jour en France environ 30 personnes. 23 % sont décédés soit à cause de l'agression opératoire, soit parce que la maladie était trop avancée. L'évaluation des résultats est la suivante :

- après 2 1/2 ans : stabilité :

Les malades non greffés perdent 60 à 80 fibres par mois et par mm² de section de nerf alors que les malades greffés ne perdent plus que 5 fibres/mois et par mm² (la perte chez un individu normal est de 0,5 à 2 fibres/mois et mm²). A ce jour, on n'a pas pu établir de corrélation directe entre les dépôts de TTR anormale et la perte de fibre.

Il peut exister un autre facteur de perte que la TTR. D'autre part, il est probable que la TTR mutée "accroche" la TTR normale ce qui augmenterait les dépôts.

Le Pr SAID préconise la transplantation le plus tôt possible. Comment est-on capable de détecter le stade ?

En général, (90 %), la maladie débute par des troubles sensitifs des pieds.

Il ne faut pas envisager la transplantation sur un individu porteur non malade car on ne sait pas s'il développera ou pas la maladie et à quel âge.

Un nouveau procédé de dépistage des atteintes rénales permet à ce jour une amélioration de la prise en charge des patients à transplanter car beaucoup de médicaments utilisés pour tolérer la greffe sont néphrotoxiques.

8. Point après le Congrès de Lisbonne

Les Américains et les Suédois sont "en pointe" sur la génétique moléculaire. Mais ils sont en retard au plan clinique et en particulier dans l'évolution des résultats des transplantations.

Les Portugais pratiquent peu le "conseil génétique" et restent assez fatalistes ce qui conduit à une augmentation sensible du nombre de malades.

Les Japonais pratiquent peu de greffes (pas de foie).

Il semblerait que ce soient les français qui réalisent le meilleur compromis entre le "conseil génétique", la recherche et les solutions cliniques pour les malades actuels.

9. Projet de Thèse

Le Dr GRATEAU et le Dr GINESTE nous ont soumis une demande de soutien financier pour un projet de thèse présenté par Mademoiselle HAMIDI ASL Ladan sur le thème : "caractérisation des protéines et des mutations impliquées dans deux formes d'amylose héréditaire".

Les médecins présents pensent que ce projet pourrait être intéressant sous réserve de passer cette TTR par le séquençage pour être sûr qu'il ne s'agit pas d'une forme connue.

L'Association écrira à Mademoi-

selle HAMIDI ASL pour lui donner les coordonnées du Dr Violaine PLANTE avec qui elle devra entrer en contact.

10. Actions à suivre

L'association poursuit son action pour obtenir des subventions de la CRAM Provence-Alpes-Côte d'Azur.

Le Pr SAID accompagnera M. GHIRON pour un rendez-vous avec M. BARRATEAU Président de l'AFM pour obtenir des fonds du Téléthon (le Pr SAID a déjà déposé un dossier dans ce sens).

L'Association va faire parvenir au Dr PLANTE une première avance sur la somme nécessaire à son étude. (l'Assurance "promoteur de recherche biomédicale" a été souscrite en septembre 95).

POINT DES ACTIONS ENTREPRISES OU EN COURS

- Financement de l'étude de Pénétrance effectuée par le Dr Violaine Planté et M. Thibault Lалу du service du Pr SAID
- Financement de la thèse d'un jeune interne travaillant avec le Dr Grateau
- Embauche pour un an d'un technicien biomédical mis à disposition du service du professeur SAID
- Dossier déposé auprès de l'INSERM par le Service du professeur SAID pour l'organisation (financée par l'INSERM) d'un congrès international sur l'Amylose à Paris fin 96
- Organisation avec le Lions Club Nice Saleya d'une soirée au profit de l'Amylose le 8 juin à NICE. Soirée qui permettra de faire connaître la maladie
- Adhésion à l'association pour la Fondation de la Recherche Génétique et participation à la journée du Nez Rouge le 16 juin 1996
- Mise en place en cours d'un réseau de délégués régionaux.

LISBONNE, 27, 28 et 29 octobre 1995

**Compte-rendu du : IIIrd INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON FAMILIAL AMYLOIDOTIC POLYNEUROPATHY AND OTHER TRANSTHRETIN RELATED DISORDERS
et du : IIrd INTERNATIONAL WORKSHOP ON LIVER TRANSPLANTATION IN FAMILIAL AMYLOIDOTIC POLYNEUROPATHY**

Le troisième congrès international sur les amyloses héréditaires a réuni de nombreuses équipes provenant de toutes les régions du globe, dépassant ainsi largement les frontières des pays où ces maladies sont connues depuis longtemps. Tous les aspects ont été abordés, des plus fondamentaux aux plus proches des malades.

La structure spatiale de la fibrille amyloïde formée par la transthyréline (TTR) Met 30 a été étudiée par diffraction et en microscopie électronique. Les résultats obtenus suggèrent que la fibrille amyloïde est formée de quatre protofilaments enroulés autour d'un axe central. La structure de plusieurs monomères de TTR portant des mutations variées a aussi été étudiée par cristallographie aux rayons X et n'a pas montré de différence importante avec le monomère de TTR normale. L'analyse par RMN d'un peptide analogue de la portion de TTR au voisinage de la mutation Serine 84 n'a montré que de discrètes modifications par rapport à la structure normale. Les mutations ne semblent donc pas induire de modification majeure de la structure spatiale du monomère. En revanche, plusieurs équipes ont montré que les dimères et tétramères de TTR, portant diverses mutations étaient anormalement instables in vitro dans des conditions oxydantes ou après digestion enzymatique, suggérant fortement que les mutations entraînent bien des modifications de la conformation spatiale de la molécule TTR qui déstabilisent les structures dinériques ou tétramériques. Plusieurs modèles de souris transgéniques ont été développés dans le but de préciser

l'importance du rôle physiologique de la TTR et le rôle des mutations dans le déterminisme de la maladie humaine. Ainsi des souris dont le gène de la TTR a été détruit par recombinaison homologue se sont développées tout à fait normalement. Des souris transgéniques pour la TTR humaine portant la mutation Pro 55 ne développent pas d'amylose, alors que chez l'homme, cette mutation conduit à une forme systémique précoce et grave. Le modèle de souris transgénique pour la TTR humaine Met 30, qui elle développe une amylose, a été raffiné en particulier pour étudier des polymorphismes associés à la mutation Met 30. Enfin, les souris transgéniques devraient également permettre de mieux comprendre le rôle du composant P. Des tentatives de délétion du gène du composant par recombinaison homologue sont en cours.

De nombreuses données cliniques ont également été présentées. Au Portugal, la maladie est en expansion et pose des problèmes croissants de santé publique. Il en est de même dans une région du nord de la Suède et probablement aussi au Brésil. L'âge du début de la maladie est pour la mutation Met 30, qui reste la plus fréquente dans le monde, variable suivant les régions. Ainsi chez les malades portugais, l'âge du début de la maladie est de 35 ans alors qu'il est de 56 chez les suédois. Une étude portant sur 1 500 malades issus de ces deux populations suggère qu'il existe un phénomène d'anticipation : l'âge de début de la maladie des enfants est plus précoce que celui des parents. Peu de nouvelles données concernant les aspects cliniques du nerf périphérique, qui est la manifestation la plus fréquente et la mieux connue. La dou-

leur qui est un signe relativement rare serait plus fréquente dans les formes tardives. L'atteinte du système nerveux végétatif peut être dépistée par les tests mis au point pour la neuropathie diabétique. Un groupe rapporte une étude scintigraphie à la maté-iodobenzylguanidine qui serait altérée plus tôt que les tests de dénervation cardiaque. L'hypotension orthostatique était jusqu'à présent peu améliorée par les traitements symptomatiques. Les résultats spectaculaires obtenus avec un précurseur de la noradrénaline : la L-thréo-dihydroxyphénilsérine (L-DOPS), tant pour l'efficacité que pour la tolérance, sont très encourageants. L'amylose cardiaque a été particulièrement étudiée chez les malades du Portugal. Les troubles du rythme et de la conduction peuvent être très précoces et présents dès le début de la neuropathie, et leur fréquence croît avec la durée de la maladie. Dans une étude échographique en aveugle comparant des malades atteints d'amylose AL et d'amylose liée à la TTR, il a été montré que les images étaient identiques (hypertrophie spetable, aspect granité et brillant) alors que l'électrocardiogramme montrait un voltage plus faible dans l'amylose AL. L'évolution clinique était beaucoup plus sévère dans les amylose AL. Enfin, l'amylose systémique sénile peut s'exprimer pour une cardiomyopathie chez des malades relativement jeunes (âge moyen 72 ans) : c'est ce que suggère une série de 18 malades ayant eu une biopsie endomyocardique avec dépôts d'amylose fixant des anticorps anti-transthyréline. Ces malades n'avaient pas de mutation de la TTR. L'atteinte rénale a été certainement jusqu'à présent sous esti-

mée. Une évaluation précise, clinique, fonctionnelle, anatomique par biopsie rénale avant transplantation hépatique a révélé qu'une baisse du débit de filtration glomérulaire était fréquente et que des dépôts amyloïdes pouvaient exister en l'absence de protéinurie importante. Une autre étude scintigraphique au composant P confirmait indirectement ces données en rapportant la fixation quasi constante des reins par ce marqueur.

Plusieurs nouvelles mutations ont été rapportées, portant à plus de 40 le nombre total de mutations de la TTR associées à une maladie. Une délétion de trois nucléotides, AV 122, a pour la première fois été découverte. La grande variété des mutations et l'absence de parallélisme entre la nature de la mutation et l'atteinte clinique a été confirmée. D'autres facteurs génétiques ou environnementaux sont certainement impliqués pour expliquer cette variabilité de l'effet des mutations. Parmi les facteurs génétiques associés, certains concernent la TTR elle-même. Ainsi les malades portugais qui ont une hétérozygotie composite Met 30/ Met 119 ont une évolution plus bénigne que ceux qui sont porteurs de la seule mutation Met 30. On a également montré que le tétramère TTR Met 119 est plus stable in vitro que le tétramère Met 30. L'effet protecteur clinique du polymorphisme Met 199 pourrait être directement en rapport avec ces modifications biochimiques.

De nombreuses équipes ont présenté les résultats de la mutation de la transplantation hépatique. Environ 250 transplantations ont ainsi été faites par 25 centres dans le monde. Seuls sept centres ont transplanté plus de 15 malades. La mortalité est de l'ordre de 25 % dans les premiers mois pour l'ensemble des équipes, ce qui reste très important. La nécessité d'exams prétransplantation soigneux a été évoquée pour apprécier le degré d'atteinte rénale et cardiaque notamment. Les aspects techniques chirurgicaux, anesthésiques, cardiologiques (pose ou nom d'un stimulateur cardiaque temporaire) ont également été dis-

cutés. La mortalité est liée essentiellement à l'amylose cardiaque, à l'insuffisance rénale et aux infections, alors que la mortalité chirurgicale est relative faible. Certains signes cliniques s'améliorent parfois après la transplantation : diarrhée, hypotension orthostatique, perte de poids. La question essentielle reste l'impact sur la neuropathie sensitivo-motrice. L'impression clinique de la plupart des équipes est celle d'un ralentissement de l'évolution, ou d'une stabilisation. Les données électromyographiques sont hétérogènes dans leur nature et dans leur conclusion. Une seule équipe a fait chez 5 malades une biopsie neuro-musculaire avant et après la transplantation et a ainsi montré une réduction de la perte neuronale plusieurs mois après la transplantation. La pratique répétée de l'étude scintigraphique au composant P suggère inconstamment la mobilisation des dépôts amyloïdes. Enfin, la protéine TTR mutée disparaît bien du sérum après transplantation, mais en revanche, elle persiste dans le CR. Cette persistance de la TTR produite par les plexus choroïdes dans le LCR, est peut-être déterminante pour le devenir de la neuropathie après transplantation hépatique. L'atteinte vitrénne présente dans une famille où plusieurs malades ont été transplantés, continue de s'aggraver de façon certaine après la transplantation.

Quelques facteurs prédictifs de mortalité au moment de la transplantation ont été établis :

- 1/ une durée de la maladie supérieure à 8 ans
- 2/ des signes digestifs depuis plus de quatre ans
- 3/ un modified Body Mass Index (mBMI) inférieur à 600.

Une étude suédoise de la qualité de vie des malades après transplantation montre que ceux-ci semblent satisfaits de leur état, alors que persiste un handicap sévère.

Enfin, les suédois ont également calculé qu'on ne saura qu'en l'an 2002 si la transplantation hépatique dans cette maladie augmente effectivement la durée de vie des malades.

Docteur Gilles GRATEAU

UNE SOIRÉE AU PROFIT DE L'ASSOCIATION



CLUB DE NICE-SALEYA

Sous l'impulsion d'Anne Perillo, membre de l'Association, pleine d'entrain et d'énergie, le Lions Club Nice-Saleyra – dont elle est la trésorière – organise le 8 juin à l'hôtel Abela (promenade des Anglais à Nice) une soirée dansante dont les bénéfices seront versés au profit de notre Association.

Nous sommes heureux de cette initiative qui, outre les fonds recueillis, étendra auprès d'un public non informé, la connaissance de l'Amylose.

APPEL AUX FAMILLES PORTEUSES

Le Service du Professeur SAID, plus particulièrement le Dr Violaine Planté, avec le concours d'un jeune interne Thibault Lалу ont repris une étude de pénétrance sur l'Amylose dans le territoire français.

Cette étude, financée par l'Association, est indispensable aux chercheurs pour connaître mieux les risques encourus dans les familles porteuses sur la transmission du gène et sur le taux de personnes porteuses qui développent la maladie.

Tous ceux qui font partie des familles porteuses doivent être sensibles à la nécessité impérieuse d'effectuer ces statistiques pour faire avancer la recherche.

Je vous invite donc tous à vous soumettre au test de dépistage. Je souligne que ce test peut être anonyme, c'est-à-dire que vous n'en connaîtrez pas le résultat si vous ne le souhaitez pas.

Aidez les médecins, c'est ainsi qu'ils pourront vous aider.

Yves GHIRON

La Fondation de Recherche Génétique : un grand projet !

Vous avez peut-être remarqué en décembre une campagne publicitaire où l'Association pour la Fondation de la Recherche Génétique annonçait sa création.

Très concernés, nous avons immédiatement pris contact avec elle et le 12 avril, nous avons rencontré son Président, Jean di Sciullo, qui a explicité pour nous l'objectif poursuivi : L'A.F.R.G. a pour but la création d'une fondation regroupant des Associations de maladies dites "orphelines".

QUE SONT LES MALADIES ORPHELINES ?

Le concept de "maladies orphelines" est apparu comme le plus à même de définir le champ que l'Association pour la Fondation de Recherche Génétique se propose de couvrir. Le terme d' "orphelin" est d'abord un terme anglo-saxon, appliqué aux médicaments et traitements à développer pour certaines maladies touchant de faibles populations et ne présentant pas d'enjeux économiques assez stimulants pour les laboratoires. L'Orphan Drug Act aux Etats Unis date de 1983.

L'Association pour la Fondation de Recherche Génétique reprend le terme en lui accordant un sens élargi : sont considérées comme orphelines non seulement les maladies touchant des populations peu importantes mais aussi des maladies plus répandues et encore trop mal connues, difficiles à médiatiser car complexes, qui rencontrent de nombreuses difficultés dans la sensibilisation du corps social, des milieux médicaux ou des pouvoirs publics.

Certaines touchent quelques individus seulement et d'autres plusieurs dizaines de milliers de personnes.

POURQUOI UNE FONDATION ?

■ Parce que la recherche a besoin de durée, de travailler à long terme.

■ Parce que la recherche a besoin de stabilité, le statut de fondation apportera à notre démarche la solidité et la clarté indispensables.

■ Parce que la recherche sur les maladies orphelines a besoin de tous, une fondation favorisera la collaboration entre les différents partenaires.

UN COMITÉ DE PARRAINAGE PRESTIGIEUX

François BARRE

président du Centre Georges Pompidou

Pierre BOURDIEU

professeur au Collège de France

Xavier EMMANUELLI

médecin, fondateur du Samu Social

Marianne GRUNBERG-MANAGO

présidente de l'Académie des Sciences

François JACOB

prix Nobel de médecine

Monseigneur Jacques JULLIEN

archevêque de Rennes

Philippe MORILLON

général d'armée, ancien commandant de la FORPRONU en Bosnie

Simone ROZES

premier magistrat de France

Philippe SANTINI

directeur général de la société Avenir France

L'OBJECTIF ET L'ACTION DE L'A.F.R.G.

L'Association pour la Fondation de Recherche Génétique se donne pour objet :

- ① de constituer la dotation minimale de 5MF indispensable à une demande de reconnaissance d'utilité publique de la Fondation
- ② de collecter les fonds privés et publics permettant de financer

l'aide à la recherche et l'aide aux malades.

Faire sortir les maladies génétiques orphelines de leur isolement, cela signifie :

■ **Soutenir la recherche** fondamentale et clinique. Des Appels d'offres scientifiques (en partenariat avec les pouvoirs publics) seront lancés.

■ **Favoriser les échanges internationaux** avec notamment, l'organisation d'un colloque européen annuel sur les maladies génétiques orphelines.

■ **Développer l'information** à travers des campagnes en direction du grand public, mais aussi à travers un service d'écoute et de renseignements personnalisés pour tous ceux qui sont directement concernés : les patients, les familles, les médecins et les professions paramédicales.

■ **Améliorer la prise en charge des patients** en soutenant la création de centres pluridisciplinaires spécialisés dans les maladies génétiques orphelines, au sein des grands hôpitaux.

■ **Fédérer les associations de malades** : s'unir pour être plus forts.

A l'issue de cet entretien, nous avons considéré que les buts de l'A.F.R.G. entraînent totalement dans la démarche que nous souhaitons entreprendre maintenant : élargir notre action en sortant de notre isolement.

Jean di Sciullo est un homme actif, entreprenant, qui nous a paru extrêmement motivé.

A son initiative a eu lieu le 27 janvier 1996 à l'Institut Curie le premier Symposium scientifique sur les maladies génétiques orphelines. L'A.P.G.B. s'est donc jointe aux 12 associations déjà membres de l'A.F.R.G..

Bien entendu, l'A.P.G.B. ne perd pas du tout son identité, le but de l'A.F.R.G. n'est pas de rassembler des malades. Au contraire, ceux-ci sont orientés vers les diverses Associations existantes les concer-

nant. Chaque Association conserve son autonomie, sa dynamique, son conseil scientifique. Nous espérons seulement que l'A.F.R.G. verra le jour, que ses ambitions ne seront pas déçues et qu'elle permettra des avancées rapides pour toutes les maladies génétiques orphelines.

ASSOCIATIONS ADHÉRENTES

- Association Européenne contre les leucodystrophies
- Association Française des T.O.C. et du Syndrome de Tourette
- Association Huntigton France
- Association Maladie de Wilson
- Association Neurofibromatoses
- Association Ostéogénèse Imparfaite
- Association Polypose Adénomateuse Familiale
- Association SOS Rétinite Pigmentaire
- Association Syndrome d'Angelman
- Association Syndrome de Marfan - Amis d'Antoine (ASMAA)
- Association Syndrome de Lowe
- Association Von Hippel Lindau
- et maintenant l'Association Paulette Ghiron Bistagne contre l'Amylose

Plus de 100.000 personnes, adultes et enfants, souffrent aujourd'hui en France de ces maladies trop mal connues.

Pour que l'on puisse les guérir un jour, il faut agir.

Chacun d'entre nous peut être touché par une maladie génétique. En effet, une proportion importante, jusqu'à 50 % des cas, intervient par mutation spontanée. Cela veut dire que des personnes sans antécédents familiaux peuvent être atteintes.

LE JOUR DU NEZ ROUGE à l'initiative de l'A.F.R.G.

Le dimanche 16 Juin 96 et la semaine qui précède, à partir du lundi 10 juin, se déroulera une campagne nationale de solidarité au profit des maladies génétiques orphelines. Cette semaine d'information et de collecte de fonds est basée sur l'image et la vente de nez rouges de clowns, pour constituer le capital de la Fondation, soutenir la recherche et apporter une aide aux malades.

Le principe

Renouvelable chaque année aux mêmes dates, cette opération doit permettre de sensibiliser l'opinion et de collecter les fonds nécessaires à la réalisation des objectifs que s'est fixés l'A.F.R.G.

A l'échelle nationale, des nez rouges de clown seront vendus 10 F, nez rouges identifiés à la cause des maladies génétiques orphelines. L'intérêt d'une telle opération tient à son étendue possible : elle peut impliquer la société tout entière. Virtuellement, tout le monde peut porter un nez rouge, l'écolier, le ministre, le présentateur de télévision ou le sapeur pompier.

Les Anglo-saxons ont fait la preuve de la réussite du "Red Nose Day" au profit de causes liées à l'enfance. Aujourd'hui l'AFRG est titulaire des droits pour la France.

La mise en oeuvre

Les jours du nez rouge s'appuieront sur des partenariats comme ceux dont l'AFRG a pu bénéficier avec sa première campagne (Avenir France, agence Mc Cann Paris) sur des soutiens d'institutions importantes (une grande chaîne de télévision, le Centre Pompidou...) et l'implication de réseaux de distribution. Les magasins Virgin Mégastore ont confirmé leur engagement dans la première édition du Jour du Nez-Rouge. Des centaines de volontaires dans tout le pays s'organiseront au sein de Comités Régionaux, qui réaliseront au plan local le travail de recherche de sponsors, de relation avec la presse, d'organisation de manifestations et de vente des nez rouges. Toutes les associations adhérentes de l'AFRG sont ainsi invitées à s'engager activement dans cette campagne en mobilisant l'ensemble de leurs adhérents.

Alors, n'oubliez pas : le 16 juin achetez et portez un "nez rouge" !

a s s o c i a t i o n
Paulette GHIRON-BISTAGNE
c o n t r e l ' A m y l o s e

Votre don est déductible de votre impôt à hauteur de 40%, dans la limite de 5% du revenu net imposable pour les particuliers.

Déduction pour les entreprises : 3% du chiffre d'affaires déductible du bénéfice brut.

La parole vous est donnée

LE POINT DE VUE D'UN PORTEUR DU GÈNE

LA MALADIE N'EST PAS INÉLUCTABLE !

En 1992 ma soeur Paulette, connaissant enfin la cause de la maladie qui lui causait des troubles depuis des années, à savoir l'Amylose, me demanda de me soumettre à une recherche du gène responsable. Pensant en partie que c'était utile pour les médecins qui faisaient des recherches sur cette maladie, c'est bien volontiers que lors d'une consultation de Paulette à l'Hôpital de la Timone en Novembre 92, je l'accompagnai et me prêtai à une simple prise de sang. La recherche du gène muté fut faite en Angleterre et se révéla positive. On me conseilla alors, tout en insistant sur le fait que cela ne voulait pas dire que "vous soyez porteuse d'amylose ni maintenant ni obligatoirement par la suite", de m'adresser à un spécialiste de médecine interne ou à un neurologue pour qu'il m'examine et surtout de consulter un cardiologue pour "dépister un éventuel trouble du rythme ou de la conduction". Je me contentais de signaler la chose à mon médecin traitant et décidai d'attendre tranquillement. Je me sentais en parfaite santé n'ayant aucun des symptômes apparus chez Paulette : nuage devant les yeux, perte de la sensibilité aux extrémités, constipation tenace et surtout des états de fatigue extrême qui l'obligeaient à s'allonger sur le champ pour ne pas perdre connaissance. J'ai actuellement 56 ans et

vais toujours bien. Ai-je la chance de faire partie des 15 % de porteurs de gène qui n'expriment pas la maladie ? La suite de ma vie le dira.

Mireille BOGUREAU

(sœur de Paulette Ghiron Bistagne) Septembre 95.

LE POINT DE VUE D'UN MALADE, MEMBRE ACTIF

L'Association a pris un bon départ en 95 mais, à ce jour, les informations restent trop espacées et les membres, malades surtout, se sentent un peu délaissés. Il n'est pas suffisamment fait appel aux personnes de bonne volonté. La collecte de fonds auprès des membres n'est pas assez insistante. François DECOOL souhaite que la représentation de l'Association se décentralise avec des délégués régionaux. Il propose pour la zone Nord de Paris que son frère Yves DECOOL soit responsable. Pour sa part, il voudrait devenir le "contact" auprès des personnes atteintes ou porteuses.

François DECOOL

LA RÉPONSE DU PRÉSIDENT

Il est vrai que le premier numéro du Journal date de juin 95, soit presque un an. Toutefois, en fin d'année, la plaquette de l'Association a été distribuée. Ceci a d'ailleurs suscité de nombreux dons à cette période. Les faibles moyens financiers de l'Association, nous ont conduit au choix de n'éditer et de n'adresser des documents que lorsque le volume ou l'importance des informations recueillis le justifie

(les frais d'une publication et de son envoi sont de l'ordre de 25.000 Frs). Les malades et tous les membres intéressés ne se privent pas de nous téléphoner quand ils se sentent en manque de communication. Nous sommes toujours disponibles pour les écouter et le maximum d'éléments récents sur notre activité, la recherche, les contacts en cours leur sont donnés. Vous découvrez à travers les pages de ce numéro 2 que nous ne sommes pas restés les bras croisés et que les médecins de notre Conseil Scientifique sont très mobilisés pour avancer. Nous sommes bien sûr tout à fait ouverts à la participation des membres qui le souhaitent. Nous ne sommes pas structurés aujourd'hui de manière permanente. Une seule personne est appointée une journée par semaine (et elle réalise en fait bien plus de travail que cela). Nous ne souhaitons pas alourdir exagérément notre fonctionnement. Toute aide est bienvenue. Deux bénévoles, qui ont par ailleurs une activité professionnelle, donnent de leur temps. Les membres actifs doivent apporter un complément tangible. Inutile de dire, vous pouvez appeler la société X qui est d'accord pour faire un don. Ceci se traduit par des multiples appels et n'aboutit généralement pas car la personne contactée chez X a perdu de vue son interlocuteur initial. Une totale participation est d'envoyer à l'Association un chèque de X obtenu par vous. **C'est cela dont nous avons besoin : DU CONCRET.**



a s s o c i a t i o n
P a u l e t t e G H I R O N - B I S T A G N E
c o n t r e l ' A m y l o s e

BULLETIN DE DON

JE SOUTIENS L'ACTION DE L'ASSOCIATION PAULETTE GHIRON-BISTAGNE
CONTRE L'AMYLOSE ET JE FAIS UN DON DE :

■ Cotisation d'adhésion 1996 : 100F ou plus

■ Don de soutien :

Total de mon versement :

Nom :

Adresse :

Code Postal :

Ville :

Tél :

(versement à l'ordre de l'Association Paulette GHIRON-BISTAGNE contre l'Amylose)
Les dons et les cotisations ouvrent droit à une réduction d'impôt. Un justificatif vous sera adressé.

ASSOCIATION PAULETTE GHIRON-BISTAGNE CONTRE L'AMYLOSE - 66, rue Saint Jacques - Immeuble le Pacin II - 13006 MARSEILLE