

Edito

Voici notre journal traditionnel de fin d'été qui rend compte de notre journée annuelle de juin à Bicêtre, le 27 cette année, et qui établit le point, à ce jour, des avancées des traitements.

L'association aura en 2004 10 ans d'existence et nous nous félicitons des avancées importantes de la recherche durant ces 10 ans.

Lors de nos premières réunions, l'ambiance était très morose, aujourd'hui, nous avons le plaisir d'accueillir quelques malades guéris et plein d'entrain. Beaucoup, hélas, souffrent encore et ne peuvent pas bénéficier des solutions actuelles de traitement parce qu'ils sont trop âgés ou parce que le diagnostic a tardé et que leur maladie est trop évoluée.

Avec les médecins du Conseil Scientifique toujours aussi concernés et actifs, notre association a encore un grand chemin à effectuer pour connaître le jour où chacun trouvera la voie de la guérison.

Au vu des progrès déjà réalisés et de l'énergie qui anime tous les intervenants, nous continuons à croire que ce jour est proche.

Yves GHIRON

PROGRAMME DES MANIFESTATIONS

S O M M A I R E

1 EDITO	5 ARTICLE PR HACHULLA
2 RENCONTRE DU 27 JUIN 2003	9 INFORMATIONS GÉNÉRALES
3 RAPPORT MORAL/FINANCIER	10 ARTICLE PR SAMUEL
4 COMITÉ SCIENTIFIQUE	11 DON D'ORGANES - INNOVATION
	12 PROGRAMME - BULLETIN DE DON

Bulletin de don

Nous remercions toutes les personnes désirant soutenir notre association de bien vouloir découper le bulletin en page 12 et de le renvoyer à l'adresse indiquée.

RENCONTRE DU 27 JUIN 2003 AU C.H.U. DE BICETRE

I - INFORMATIONS GENERALES SUR LA VIE DE L'ASSOCIATION

A/ Collecte de fonds

Les fonds recueillis s'élevaient à 14.380 €.

Aucune action particulière en 2002.

B/ Subventions

Aucune subvention reçue en 2002.

C/ Emploi des fonds

Les recettes sont en chute très importante.

En 2002, plus de 9.000 € ont été prélevés sur les réserves constituées les deux premières années. La prévision 2003 est de consommer encore 13.000 € sur ces réserves qui à fin 2002 étaient de 46.000 €.

Budget établi sans tenir compte de subventions spécifiques qui pourraient être attribuées en cours d'année.

L'association a été amenée à financer directement une partie des vacances de Géraldine NONNEZ, la psychologue, afin d'éviter leur suppression, aucun budget n'ayant été prévu par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.

Cette mesure exceptionnelle pour 2003 ne pourra pas être reconduite en 2004 car l'Association n'en a pas les moyens. Une action est en cours auprès de Monsieur le Ministre de la Santé, le Professeur MATTEI, pour obtenir le financement d'un poste de psychologue à plein temps pour Bicêtre.

Rappelons que Géraldine NONNEZ prend en charge pour les amyloses héréditaires, les personnes désirant subir un dépistage (mesure légale), les malades, les familles suivis à

Bicêtre et peut suivre par téléphone des patients en Province.

D/ Organisation administrative

Sans changement : le numéro de l'Association est sur répondeur. Les messages sont lus tous les soirs et les personnes sont rappelées au plus tard dans les 48 heures. Ce mode de fonctionnement semble satisfaisant.

E/ Contacts avec les associations étrangères

Au point mort. Peut-être le congrès de Tours en 2004 et son organisation nous permettront-ils de rencontrer les associations étrangères et de développer des contacts.

F/ Pôle malades

Le réseau qui s'est mis en place continue de fonctionner autour de Leila LAPRADE qui reçoit de nombreux appels. Certains premiers appels restent sans suite, d'autres sont le début d'un long échange.

Un recensement des malades volontaires pour communiquer a été effectué dans le dernier XAIPE a conduit à des résultats décevants, 24 malades ont accepté. Nous n'avons que rarement des retours sur les contacts noués par les personnes à qui nous donnons des coordonnées.

G/ ALLIANCE

Les contacts avec ALLIANCE sont gérés par M. Guy GAILLARDON qui entre au bureau de l'Association.

ALLIANCE poursuit son action autour des Maladies Orphelines, notamment à travers le Téléthon. Le Ministère de la Santé a mis en place une cellule de réflexion pour trouver des solutions permettant d'avancer autour de ces maladies qui font l'objet d'un nouvel intérêt des

pouvoirs publics.

Un séminaire dans le cadre du Congrès européen maladies et handicaps rares - Paris 2003 aura lieu en octobre 2003. Ce projet est suivi par M. et Mme GAILLARDON.

H/ Information

Séraphin ENES a obtenu du CHU de Clermont Ferrand une autorisation pour diffuser nos documents dans l'établissement.

Il a également fait publier dans le journal d'information de la CPCAM du Puy de Dôme une lettre sur l'Amylose.

II - LES ACTIONS EN COLLABORATION AVEC LES MEDECINS

Les actions prévues en 2003

- Poursuite de l'aide au projet SAP.
- Participation au Congrès Neuroméditerranée en octobre 2003.
- Préparation du Symposium International de l'Amylose qui aura lieu à Tours en juin 2004. Sur proposition du Professeur GODEAU, va être attribué un prix international à une personnalité médicale, chercheur ou clinicien ayant si possible double casquette, pour récompenser une œuvre consacrée à l'Amylose. Ce prix sera attribué par l'Institut Servier, dont il est président du Comité Scientifique, et l'Institut Pasteur-Weizmann lors d'une séance solennelle qui aura lieu le 2 décembre 2003. A cette occasion, un chèque de 150.000 euros sera remis au médecin primé pour poursuivre ses recherches.

RAPPORT MORAL ET FINANCIER

ACTIVITÉ 2002

RESSOURCES ET EMPLOI

I. Ressources

Le total de nos ressources pour l'année 2002, s'est élevé à 17 504 €.

- Nous avons reçu de nos membres à titre de cotisations et de dons la somme de 14 380 €, contre 17 897 €, l'année précédente.
- Les intérêts sur livret ont généré 521 € de produits.
- Nous avons utilisé deux Sicav sur l'exercice qui ont généré une plus value de 1 947 €.
- Les régularisations diverses représentent 656 €.

Pour information, les ressources s'élevaient à 18 470 € en 2001.

II. Dépenses

1. Action associative

Versement à l'Association pour la Recherche Neurologique de Bicêtre, au titre d'une subvention sur les salaires de Mme.NONNEZ et Mr.TRASSARD, pour un montant de 12 500 €. Versement d'un montant de 2 300 € à Mme.Stéphanie PAPIN, pour le financement de sa thèse. Soit un total de 14 800 €.

2. Dépenses de fonctionnement

Elles se sont élevées à 9 451 € en 2002, contre 9 420 €, en 2001.

- La principale charge concerne le salaire et les charges du secrétaire, qui se sont élevés à 6 199 €.

- Les autres frais de fonctionnement (frais administratifs, PTT, amortissements et autres) se sont élevés à 2 545 €. Ils étaient de 2 395 € en 2001.

- Les frais services bancaires sont de 32 €.

Soit un total de 9 451 €.

3. Dépenses de publication et de réunion

Pour cet exercice, les frais de publication sont de 2 889 € contre 2 635 € en 2001. Les dépenses de documentation représentent 31 € contre 233 €. Les frais

engagés pour les obsèques de Madame Maria GOMEZ s'élèvent à 91 €.

Soit un total de 3 011 €.

SITUATION PATRIMONIALE AU 31 DÉCEMBRE 2002

I. Situation patrimoniale active (ressources) :

1. Immobilisations :

L'Association est équipée de mobiliers de bureau et de matériel informatique, pour un total de 2 689 €, qui sont amortis, au 31 décembre 2002, à hauteur de 2 490 €.

2. Trésorerie :

La trésorerie dont dispose l'association pour mener ses différentes actions s'élève à 46 397 € au 31 décembre 2002.

II. Situation patrimoniale passive (emplois) :

1. Fonds de réserves :

Ils représentent les excédents de 1994 à 1999 et 2001, affectés au projet associatif et diminué de l'insuffisance de l'exercice 2000, soit 53 738 € au 31 décembre 2002.

L'insuffisance de l'exercice 2002 s'élève à 9 759 €. Après affectation de ce résultat, le total des fonds de réserves ne sera plus que de 43 979 €.

2. Dettes diverses et financières

Les dettes diverses au 31 décembre 2002 représentent :

Les salaires et charges restant à payer au 31 décembre 2002 pour 317 €.

Les chèques émis et non débités pour 2 300 €.

BILAN AU 31 DÉCEMBRE 2002		en euros	
ACTIF		PASSIF	
IMMOBILISATIONS	199	FONDS ASSOCIATIFS & RÉSERVES	43 979
Mat. de bureau et informatique	2 689	Réserves	53 738
Amortissement matériel de bureau et informatique	- 2 490	Insuffisance de la période à affecter	- 9 759
CRÉANCES	0	DETTES FINANCIÈRES	2 300
TRÉSORERIE	46 397	Chèques émis non débités	2 300
SICAV ASSOC.	22 367	DETTES DIVERSES	317
Société Générale/Compte sur Livret	19 456	Charges sociales/salaires à payer	317
Société Générale	3 619	PRODUITS CONSTATÉS D'AVANCE	0
Chèques à encaisser	955		
TOTAL ACTIF	46 596	TOTAL PASSIF	46 596
COMPTE D'EXPLOITATION AU 31 DÉCEMBRE 2002			
RESSOURCES		EMPLOIS	
Encaissements reçus	14 380	Action associative	14 800
Dons	14 380	Subvention Stéphanie PAPIN	2 300
Produits Financiers	2 467	Versement Asso. Rech. Neuro. Bicêtre	12 500
Intérêts s/ compte livret	521	Frais de fonctionnement	9 452
Revenus des VMP	1 947	Frais administratifs	2 388
Arrondis euros	-1	Salaires et charges	6 199
Produits Exceptionnels	657	Services bancaires et assimilés	33
Annulation chèque non encaissé	657	Cotisations	156
		Amortissement	676
TOTAL DES RESSOURCES	17 504	Frais de publications et réunions	3 011
INSUFFISANCE EXERCICE	9 759	Frais de publication	2 889
		Documentation	31
		Obsèques M. GOMEZ	91
		TOTAL DES EMPLOIS	27 263
BUDGET 2003 (EN EUROS)			
Cotisations	15 000	Frais administratifs	
		Frais de fonctionnement	1 500
Produits financiers	1 000	Salaires et charges	6 500
		Cotisations	1 600
Reprise sur Fonds propres	13 150	Frais d'étude et de recherche	
		Frais de publications	3 000
TOTAL DES RESSOURCES	29 150	Participation congrès	1 500
		Déplacement	250
		Etudes	300
		Recherche	8 000
		Financement psychologue	6 500
		TOTAL DES EMPLOIS	29 150

Comite Scientifique du 27 JUIN 2003

Pr HACHULLA *(Service de Médecine Interne, CHU de Lille)*

La préparation du symposium international de Tours du 18 au 22 avril 2004 qui réunira les spécialistes du monde entier mobilise beaucoup d'énergie.

Le Pr HACHULLA prépare des ateliers pour exercer à la prise en charge des patients les médecins qui manquent d'expérience.

Etat actuel des traitements : voir article séparé.

Pr SAMUEL *(Neuropathies amyloïdes héréditaires, hépatologue, Hôpital Paul Brousse)*

Depuis 1993 : 80 patients transplantés.

Dans les trois premières années le taux de survie à 5 ans était de 65 %, les patients étaient greffés tardivement, leur degré d'évolution réduisait les chances de réussite (problèmes cardiaques, etc) et leur qualité de vie post greffe était altérée.

Aujourd'hui, ce taux est de 95%, la greffe est pratiquée le plus tôt possible dès les premiers symptômes, la qualité de vie après la transplantation est bien meilleure et l'espérance de vie post greffe est comparable à celle des non transplantés (aux USA, les premiers transplantés pour d'autres causes datent de plus de 30 ans et nombre d'entre eux sont encore vivants).

Les difficultés qui peuvent surgir sont liées au retard qui peut

être pris pour transplanter.

Ces retards sont dus en général à 3 raisons :

- patients qui ont peur et qui mettent du temps pour se décider
- diagnostics tardifs
- attente greffon (parfois plus de 1 an, voir 1 an et demi pour certains groupes)

La maladie est mieux connue, les risques liés à la transplantation sont donc mieux cernés et prévenus.

Après la greffe, les traitements anti-rejet sont maintenant à dose faible devenant moins lourds dans le temps.

Un donneur vivant peut donner une partie de son foie une seule fois.

Seules les personnes liées au 1^{er} degré (parents, frère, sœur, enfant majeur, conjoint par dérogation) peuvent être donneurs. Voir article séparé.

Docteur PLANTE *(neurologue, généticienne), service de neurologie du Pr SAID (CHU au Kremlin Bicêtre)*

Il existe une loi encadrant les tests génétiques et qui conduit à des procédures pouvant paraître lourdes aux patients venant de loin.

Un symposium international satellite à celui de Tours et restreint aux neuropathies amyloïdes familiales, aura lieu à Paris le 23 avril 2004.

Le congrès du Japon en octobre 2002 a réuni 100 scientifiques et a fait le point des mutations existantes selon les peuples (muta-

tion portugaise MET 30 touche la moitié des patients en France, au Japon et en Italie et plus de 90 % au Portugal, en Suède et au Brésil), et des traitements par transplantation.

La France est en avance sur le reste du monde tant au plan du diagnostic que du suivi.

La diversité des manifestations cliniques a été largement évoquée (manifestations exclusivement cardiaques, etc).

Des progrès très importants ont été notés sur le traitement des symptômes (douleurs, diarrhées...).

A ce jour, le nombre de familles françaises touchées est estimé à 150. 100 ont été recensées.

Le Pr ADAMS fera une présentation au congrès Neuroméditerranée à Ouarzazate en octobre 2003.

Il prendra contact avec le Pr Serratrice.

Amylose systémique : actualité thérapeutique

*Professeur Eric Hachulla, Service de Médecine Interne, CHRU, 59037 Lille cedex
Professeur Thierry Facon, Service des Maladies du Sang, CHRU, 59037 Lille cedex
Professeur David Adams, Service de Neurologie, hôpital Bicêtre,
94275 cedex Le Kremlin Bicêtre*

Les amyloses primitives AL associées ou non à un myélome, les amyloses secondaires dites AA et les amyloses héréditaires à transthyrétine constituent en Europe les trois principales formes d'amylose systémique. La prévalence de ces formes est estimée à environ 3/10 000 habitants, ce qui représente environ 18 000 patients en France.

1) Traitement de l'amylose AL

- Lorsque l'amylose AL est associée à un myélome multiple des os, le traitement de l'amylose est d'abord le traitement du myélome, c'est-à-dire polychimiothérapie intensive lorsqu'elle est possible et dans certaines situations autogreffe de moelle. Les patients répondeurs au plan hématologique sont alors aussi habituellement répondeurs au plan de l'amylose.

- Lorsque l'amylose AL est isolée, sans myélome associé, il n'y a pas d'intérêt à proposer une polychimiothérapie intensive, l'association melphalan et prednisone reste le traitement de référence (1). Il a en effet été démontré que l'association vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide et prednisone n'est pas supérieure à l'efficacité de l'association melphalan + prednisone. Le melphalan peut être donné par voie orale ou par voie injectable, en cure toutes les 4 à 6 semaines. Le patient est considéré comme répondeur si le taux de la chaîne légère de la gammopathie monoclonale a chuté d'au moins 50 % de sa valeur initiale.

Lorsqu'un tel objectif de réduction du composant monoclonal est obtenu, le traitement melphalan + prednisone peut être arrêté après que le taux du composant monoclonal se soit stabilisé et se maintienne dans le temps. Les cures peuvent ainsi durer de 6 à 18 mois. En cas de rechute, après l'arrêt du traitement, qui se caractérise par une réascension du composant monoclonal, un nouveau cycle thérapeutique peut être proposé. Supprimer ou réduire le composant monoclonal à l'origine des dépôts amyloïdes permet de prévenir ainsi le développement de nouveaux dépôts amyloïdes et peut permettre d'espérer, du fait de son remodelage permanent, une régression des dépôts existants. Le taux de bons répondeurs au plan hématologique reste cependant assez faible, de l'ordre de 20 % (2).

- Au cours du dernier congrès de la Société Américaine d'Hématologie, il a été montré que l'association melphalan-dexaméthasone semble apporter un meilleur taux de réponse sur le composant monoclonal que l'association melphalan + prednisone puisque sur les 36 patients traités 24 (67 %) avec une baisse su-

périeure à 50 % du composant monoclonal sérique ou urinaire.

- Alors que le thalidomide apparaissait un espoir thérapeutique avec parfois une bonne réponse dans le myélome multiple, il s'avère que ce traitement a une efficacité médiocre et une mauvaise tolérance chez des patients atteints d'amylose AL, c'est du moins ce qui ressort d'un travail présenté lors du dernier congrès de la Société Américaine d'Hématologie.

- L'autogreffe de moelle pourrait être une alternative thérapeutique intéressante. Une équipe de Boston (2) a traité 65 patients atteints d'amylose AL avec localisations rénales. Le principe est d'apporter une forte dose de melphalan (100 à 200 mg/m²), d'obtenir une aplasie médullaire qui s'accompagne d'une destruction des plasmocytes médullaires fabriquant le composant monoclonal à l'origine de l'amylose, puis de réinjecter des cellules souches hématopoïétiques préalablement recueillies par cytophérèse. La réinjection secondaire de ces cellules souches hématopoïétiques permet la recolonisation rapide de la moelle osseuse, réduisant ainsi la toxicité hématologique de ce traitement.

Avec cette procédure, le taux de réponse hématologique apparaît supérieur, de l'ordre de 35 %. Chez ces patients ayant une réponse hématologique on constatait une diminution très significative de la protéinurie des 24 heures qui passait de 9,6 à 1,6 g. La procédure d'autogreffe dans l'amylose AL s'accompagne cependant d'une mortalité plus importante que dans le myélome non compliqué d'amylose (3). Le risque de décès au cours de la procédure de recueil des cellules souches ou de la procédure d'autogreffe est particulièrement important lorsqu'il y a une atteinte cardiaque avec septum interventriculaire supérieur à 15 mm. Il semble déraisonnable aujourd'hui de proposer une telle procédure dans ces formes cliniques. Une étude randomisée comparant l'autogreffe de cellules souches du sang périphérique avec le protocole melphalan-dexaméthasone est en cours. Les meilleures indications sont vraisemblablement les formes monoviscérales sans atteinte cardiaque ou avec atteinte cardiaque infraclinique et à fonction ventriculaire conservée.

- De nouvelles thérapeutiques extrêmement prometteuses dans le myélome vont être commercialisées dans les mois qui viennent, notamment le Velcade et le Revimid. Ces médicaments font actuellement l'objet d'essais thérapeutiques dans le myélome, le Velcade bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis depuis mai 2003 avec pour indication le myélome multiple ayant reçu au moins 2 lignes de traitement préalable et restant en évolution. Ces deux médicaments sont prometteurs dans le myélome multiple et pourraient à terme être expertisés dans l'amylose AL. Quelle que soit la thérapeutique choisie pour traiter une amylose AL, il apparaît aujourd'hui évi-

dent que le pronostic de la maladie est dépendant de la réponse obtenue avec la chimiothérapie. Lorsque l'on obtient une réduction d'au moins 50 % du taux de la chaîne légère monoclonale, le pronostic est nettement meilleur avec des survies prolongées au-delà de 96 mois (travaux de l'équipe de PN Hawkins de Londres).

2) Traitement des amyloses secondaires AA (4)

Le traitement des amyloses secondaires liées à l'accumulation tissulaire de protéines inflammatoires SSA dépend de la cause de l'amylose. Les principales causes des amyloses AA sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Principales causes des amyloses AA

- **Maladies inflammatoires chroniques :**

- Polyarthrite rhumatoïde
- Arthrite chronique juvénile
- Spondylarthrite ankylosante
- Maladie périodique
- Rhumatisme psoriasique
- Syndrome de Reiter
- Maladie de Still de l'adulte
- Maladie de Behçet
- Maladie de Crohn

- **Maladies infectieuses chroniques :**

- Lèpre
- Tuberculose
- Bronchectasies
- Ulcère de décubitus
- Pyélonéphrite chronique chez le paraplégique
- Ostéomyélite
- Maladie de Whipple

- **Maladies néoplasiques :**

- Syndrome de Castleman
- Maladie de Hodgkin
- Carcinome rénal
- Carcinome de l'intestin, du poumon, des voies urinaires

Lorsqu'une pathologie infectieuse est en cause, c'est le traitement de l'infection qui permet la stabilisation de l'amylose. Lorsqu'il s'agit d'une pathologie néoplasique (cancéreuse), c'est le traitement du cancer qui permet de stabiliser l'amylose. Lorsqu'un rhumatisme inflammatoire chronique est en cause, la thérapeutique de référence utilisée jusqu'ici, particulièrement dans la polyarthrite rhumatoïde, est le chlorambucil.

Le chlorambucil a été le premier des cytostatiques employés dans l'amylose AA ces trente dernières années, particulièrement dans les arthrites juvéniles compliquées d'amylose AA. Le chlorambucil a modifié le pronostic qui est passé de 23,5 % à 80 % de survie à 10 ans. Plus de la moitié des patients atteints d'amylose AA compliquant une PR sont aussi répondeurs au chlorambucil. La posologie usuelle de départ est de 2 mg/j augmentés de 2 mg toutes les 6 à 8 semaines jusqu'à 6 à 8 mg/j, jusqu'à ce que la concentration de protéine SAA baisse suffisamment et jusqu'à ce qu'apparaisse une leucopénie ou une thrombopénie. La réponse thérapeutique doit être évaluée après 6 mois. Chez les répondeurs, le chlorambucil peut être ensuite réduit mais seulement après un an de rémission. Outre le risque de myélosuppression, le chlorambucil peut être à l'origine de stérilité chez l'homme (une conservation du sperme est donc nécessaire), de ménopause précoce et à plus long terme de leucémie ou de syndrome myélodysplasique. De bonnes réponses au chlorambucil ont aussi été rapportées au cours de l'amylose AA au cours de la maladie de Crohn, le syndrome de Castleman et le syndrome de Muckle-Wells. Plusieurs publications ont récemment signalé l'intérêt des anti-TNF (infliximab et étanercept) dans l'amylose AA compli-

quant la PR et les arthrites juvéniles. La réaction inflammatoire biologique peut être rapidement contrôlée avec les molécules anti-TNF mais il est possible que d'autres agents aussi puissent avoir leur intérêt comme les anti-IL1, les anti-IL6 qui pourraient être capables de réduire la production de protéines SAA et donc de dépôts amyloïdes AA. L'objectif dans ces amyloses associées à un syndrome inflammatoire est de tenter de le maîtriser totalement. Il a en effet été démontré que lorsque le traitement permet de réduire les taux plasmatiques de SAA à un taux inférieur 10 mg/L, les patients ont un excellent pronostic à long terme. La survie estimée à 10 ans est de 90 % chez les patients ayant un taux de SAA < 10 mg/L et de 40 % chez ceux dont la valeur médiane de SAA est supérieure (5). Si les anti-TNF semblent apporter une réponse dans 50 % des cas en termes de protéinurie (6), leur efficacité doit être validée dans une étude randomisée. Il en est de même des anti-IL1 utilisés aujourd'hui dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Dans le cas particulier de la maladie périodique, la colchicine est le traitement de référence pour prévenir le développement de l'amylose (7). Il n'y a pas d'intérêt démontré à l'utilisation de la colchicine dans les autres causes d'amylose AA.

3) Amylose héréditaire à transthyrétine

La greffe hépatique est le traitement de référence des amyloses à transthyrétine. Son efficacité a été clairement démontrée au cours des neuropathies amyloïdes héréditaires d'origine portugaise liées à une mutation de l'exon 2. Le recul dont on dispose actuelle-

ment est de 10 ans pour les premiers patients greffés. La greffe hépatique permet de stopper la progression de la maladie dans 75% des cas ; ces résultats sont d'autant meilleurs que la greffe est réalisée à un stade précoce de la maladie. Pour les patients pris à un stade très avancé, la greffe s'accompagne de complications majeures et d'un risque élevé de mortalité ainsi que de la poursuite de la progression de la maladie.

Pour ce qui est des formes d'amylose transthyrétinique d'origine non portugaise, l'efficacité de la greffe hépatique reste à démontrer car il existe un échec apparent d'après les rares résultats rapportés dans le monde. Ces échecs apparents tiendraient du stade tardif habituel auquel la maladie est diagnostiquée (Absence d'antécédents familiaux dans 2/3 des cas), l'âge plus avancé des patients et l'atteinte importante du cœur. Une étude française est en cours pour évaluer l'effet réel de la greffe hépatique chez ces patients qui représentent près de la moitié des amyloses à transthyrétine en France.

4) Espoirs thérapeutiques et développements futurs

Certains traitements apparaissent prometteurs comme le composant polysulfonaté de bas poids moléculaire qui inhibe l'association des glycosaminoglycanes au fibrille amyloïde ou certaines molécules capables de dépléter le composant SAP des dépôts amyloïdes. Ces nouvelles thérapeutiques devront être évaluées dans des études randomisées.

- Le composant polysulfonaté (1,3-propanedisulfonic acide, sels disodiques) est une molécule en cours de développement présenté sous le

nom de Fibrillex'. Cette molécule qui entre en compétition avec les glycosaminoglycanes sulfatés qui se fixent normalement sur les précurseurs protéiques amyloïdes est en cours d'évaluation dans une étude randomisée internationale évaluant son efficacité dans l'amylose AA, des données expérimentales chez l'animal ayant montré son efficacité dans les amyloses induites. Il est encore trop tôt pour savoir s'il s'agit d'une molécule efficace chez l'homme. Il faudra attendre la fin 2004 pour avoir les premiers résultats de cette étude.

- Une autre molécule développée par l'équipe de Hawkins à Londres, de dénomination complexe (R-1-[6]R-2-carboxy-pyrrolidin-I-YL]-6-oxo-exanoyl]pyrrolidine-II-carboxylic acid) n'est qu'à la phase I de son développement. Elle va être essayée chez l'homme dans les mois qui viennent pour évaluer son efficacité sur l'évolution naturelle de la maladie amyloïde. Il faut compter au moins encore 2 ans avant d'avoir les premiers résultats cliniques.

- Le composant SAP marqué à l'iode 123 est une technique originale permettant le diagnostic et le bilan d'extension des amyloses systémiques quel que soit son type (amylose AL, amylose AA et amylose à transthyrétine). Cette technique scintigraphique qui permet un bilan morphologique d'extension de la maladie amyloïde est aussi un outil original performant pour le suivi évolutif de la maladie sous traitement. La technique permet en effet de préciser objectivement si la maladie amyloïde régresse avec le traitement en cours ou s'il faut modifier la stratégie thérapeutique. Le composant SAP qui est un dérivé protéique commun à toutes les amyloses vient d'obtenir une désignation orpheline délivrée par l'Agence

Européenne du Médicament (EMA) et fait actuellement l'objet d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché qui permet d'espérer que dans un délai de 12 à 24 mois cette technique scintigraphique soit à nouveau opérationnelle et puisse rendre service aux patients atteints d'amylose systémique.

- Dépistage des sujets à risque de développer la maladie au cours des amyloses à transthyrétine (formes héréditaires). Ce dépistage est possible au sein des familles atteints d'amylose grâce à la réalisation d'un test génétique à partir d'une prise de sang, dans le cadre de consultations de conseil génétique. Ceci s'adresse à des sujets âgés de plus de 18 ans et qui le souhaitent. Ce dépistage permet d'améliorer la prise en charge des familles. Ainsi, chez les porteurs de l'anomalie génétique ainsi identifiés, une surveillance régulière en consultation permettra de déceler le plus tôt possible la déclaration de la maladie et de proposer précocément la greffe hépatique. Cette stratégie commence à porter ces fruits puisque la plupart des patients d'origine portugaise sont vus au cours de la première année de la maladie et sont greffés à un stade où les troubles neurologiques sont mineurs. On espère beaucoup du dépistage des sujets porteurs de l'anomalie génétique dans les familles d'origine non portugaise, chez lesquels l'âge de début de la maladie est tardif et les antécédents familiaux manquent souvent.

Références

- 1) Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, Greipp PR, Witzig E, Kyle RA. Le traitement de l'amylose AL par l'association melphalan et prednisone reste le traitement de référence. *J Clin Oncol* 1999 ;17 :262-7.
- 2) Dember LM, Santhorawala V, Seldin DC, Wright DG, LaValley M, Berk JL et coll. Effect of dose-intensive intravenous melphalan and autologous blood stem-cell transplantation on AL amyloidosis-associated renal disease. *Ann Intern Med* 2001 ;134 :746-53
- 3) Gertz MA, Lacy MQ, Gastineau DA, Inwards DJ, Chen MG, Tefferi A et coll. Blood stem cell transplantation as therapy for primary systemic amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2000 ;26 :963-9
- 4) Mpofu S, Teh LS, Smith PJ, Moots RJ, Hawkins PN. Cytostatic therapy for AA amyloidosis complicating psoriatic spondyloarthropathy. *Rheumatology* 2003 ;42 :362-6
- 5) Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 2001 Jul 7;358(9275):24-9.
- 6) Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, Yaron M, Caspi D. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46:2571-3.
- 7) Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jan;61(1):79-81.

INFORMATIONS GENERALES

Par M. et Mme GAILLARDON
nos représentants parisiens :

- en nous joignant au groupe de travail bioéthique le 18 avril 2003

- en examinant les possibilités d'action commune avec ALLIANCE en compagnie de J. Paul LABOUEBE le 17 juin 2003. Le point principal qui s'est dégagé est la coordination envisagée dans le cadre de la régionalisation (pôle Normandie)

- en faisant la synthèse des différents contacts au cours d'une réunion avec Mme Françoise ANTONINI, Déléguée d'ALLIANCE le jeudi 3 juillet.

- En septembre est prévue une réunion de travail avec Mme Viviane VIOLLET, chargée à ALLIANCE de lancer la régionalisation. Mme VIOLLET est Présidente de MOSAIQUES ASSOCIATION FRAGILE

- En octobre, les 16 et 17, nous participerons au Congrès Européen Maladies et Handicaps rares dont nous rendrons compte dans la prochaine lettre

EVOLUTION DU « MONDE » DES MALADIES RARES

En 2002 et 2003, nous sommes restés très attentifs à l'évolution du monde des maladies rares. Monde auquel appartient notre association.

Nous avons relevé également les prises de position de responsables politiques.

Nous citerons à titre d'exemple celle de notre Premier Ministre Jean-Pierre RAFFARIN qui, le 8

mars 2003 à l'occasion de la Journée Internationale de la Femme lors de la rencontre avec des femmes mères d'enfants atteints de maladies rares, déclarait notamment :

- « les associations de maladies sont incontournables pour définir une politique cohérente concernant les maladies »

- sur le colloque sur les maladies orphelines du 11 AVRIL 2003 : « acte politique ! »

Nous étions donc parmi les participants au colloque organisé par Hervé de Charrette et Dominique Paillé le vendredi 11 avril 2003 à l'Assemblée Nationale.

Plus de 500 participants étaient présents.

Notre ministre de la santé y a fait une intervention longue.

L'une des informations présentées était :

un groupe d'études « maladies rares » s'était tout récemment mis en place à l'Assemblée Nationale sous la présidence de Marc LAFFINEUR, député de Maine et Loire, lui-même médecin.

En résumé, notre monde des maladies rares se structure et notre association doit dans ses actions être en cohérence avec les évolutions.

Nous allons donc dans les mois qui viennent préparer un programme de travail avec une stratégie qui tiendra le plus grand compte des évolutions, mais aussi du chemin déjà parcouru, alors que 2004 nous verra marquer le Xe anniversaire de notre association : 10 ans déjà !.

ALLIANCE

Notre association est adhérente à ALLIANCE depuis fin 2000 comme nous l'annonçons lors de notre réunion du CHU de Bicêtre le 21 juin 2001 (XAIPE N° 10, pages 4 / 5).

ALLIANCE regroupe aujourd'hui plus de 120 associations.

En 2002, nous avons décidé de développer notre présence auprès d'ALLIANCE.

Comment ? :

- en participant à deux réunions d'information des membres les 23 janvier et 27 juin 2003 en faisant le point avec Isabelle GUY, responsable de la communication d'ALLIANCE : présentation réciproque le 18 février 2003

- en assistant et participant à l'assemblée générale d'ALLIANCE le 29 mars 2003

Résultats à long terme de la transplantation hépatique pour neuropathie amyloïde

*Professeur Didier Samuel,
Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul. Brousse,
Faculté de médecine Paris Sud, Villejuif, France.*

La neuropathie amyloïde héréditaire est une maladie d'origine génétique due à une mutation ponctuelle du gène de la transthyréthine entraînant une modification de la structure de la transthyréthine en fibrille d'amylose qui se déposent sur les nerfs périphériques, les nerfs du système nerveux autonome et les tissus (myocarde, reins, tube digestif).

Les symptômes apparaissent de façon exceptionnelle avant 20 ans et l'évolution se fait sous forme d'une atteinte sensitivo-motrice ascendante (touchant initialement les pieds, les jambes puis les membres supérieurs) évoluant en 10 ans vers un état grabataire et le décès. Elle est en fait une maladie générale avec atteinte du système nerveux autonome responsable d'une gastroparésie, d'hypotension orthostatique, de vessie neurologique avec trouble dysuriques, (incontinence, diarrhée motrice..), atteinte rénale et cardiaque par dépôts d'amylose. La Transplantation Hépatique (TH) a été proposée pour traiter les patients ayant une neuropathie amyloïde héréditaire par mutation du gène de la Transthyréthine (TTR). La mutation la plus fréquente est la mutation met30 TTR dite forme portugaise. En effet, le nouveau foie greffé va produire une transthyréthine normale et la production d'amylose va s'arrêter.

Nous avons évalué de façon prospective les patients atteints de neuropathie amyloïde avant et après TH. L'évaluation a inclus la mesure d'un score fonctionnel (score de Norris normale 81), une mesure de l'étendue de la perte sensitive superficielle, un

testing musculaire, une mesure électrophysiologique des nerfs moteurs et sensitifs pour les 4 membres et une recherche d'hypotension orthostatique. 87 patients ont eu une transplantation pour neuropathie (72 pour neuropathie par mutation Met 30, 13 par mutation non Met30) depuis 1993. L'âge moyen était de 41 ans (22-68). La survie à 5 ans est de 71 %. Chez les patients avec un score de Norris score >55/81 et sans incontinence urinaire le taux de survie atteignait 92 %. Les causes de décès étaient principalement le sepsis et cardiaques (troubles du rythme, insuffisance cardiaque). La survie à 4 ans des patients transplantés dans la période 1993-1998 (44 patients) était de 68% et la survie des 28 patients transplantés dans la période 1998-2003 de 96%. Ceci est probablement le reflet de la transplantation des patients à un stade plus précoce et d'une surveillance cardiologique poussée avec pose de pace-maker prophylactique en cas de troubles de conduction cardiaque. La transthyréthine mutée n'était plus détectée dans le sérum après la transplantation chez tous les patients, à court et long-terme. Vingt et un patients ont été suivis plus de 6 ans (4-9 ans). Six patients avaient une atteinte

sensitive motrice (SMN) nécessitant une aide à la marche (Groupe Ia), 12 une atteinte SMN modérée (groupe Ib) et 3 une atteinte sensitive pure (Groupe II). Dans le groupe Ia, la neuropathie s'est aggravée chez 4 patients, la difficulté de marcher a progressé chez 2 patients incluant un qui est décédé. La faiblesse musculaire a progressé sur les mains chez 4. Dans le groupe Ib, la neuropathie est restée stable chez 8/12 patients, mais s'est aggravée modérément chez 4 avec augmentation des difficultés à la marche. La neuropathie est restée stable chez les patients du groupe II sans amélioration de la fonction motrice. Des manifestations oculaires sont apparues chez 3 patients.

Conclusions : La TH arrête la progression de la neuropathie chez 65 % des patients. Des études seront nécessaires pour expliquer la progression chez les autres patients. Dans tous les cas, le rythme de progression semble sensiblement ralenti par rapport à l'évolution naturelle. Enfin, les résultats en termes de survie, de qualité de vie et de progression de la maladie sont meilleurs si les patients sont adressés tôt. La survie à 4 ans des patients transplantés depuis 1998 est supérieure à 90%.

INNOVATION : le GOTAVISTA

Un de nos adhérents et administrateur a mis au point un petit appareil qui permet aux personnes qui ont des difficultés à se mettre des gouttes dans les yeux, à y parvenir seules. Ceci les rend indépendantes vis-à-vis de leur entourage.

De conception simple, le « gotavista » est de manipulation aisée.

Pour commander, écrire en indiquant le diamètre du flacon et vos coordonnées à :

Séraphin ENES
6 Route de la Roche
Noire – 63800 PERIGNAT
S/ SALLIER

Joindre un chèque de 20 euros.

DON D'ORGANES, DE TISSUS OU DE CELLULES : « Être donneur ou pas »

Pour nombre de formes d'amylose, la greffe d'un organe, de moelle, peut constituer une solution. Hélas, le manque d'organe place les malades en situation d'attente et pendant ces longs mois qui s'écoulent la maladie évolue.

Ceux d'entre vous qui le souhaitent, peuvent obtenir des renseignements sur le don d'organe, de moelle ou de tissus auprès de l'Établissement Français des Greffes – 5 rue Lacuée – 75012 PARIS – www.efg.sante.fr

Cet organisme diffuse une plaquette qui répond aux nombreuses questions que se posent les donneurs potentiels.

- Que greffe-t-on ?
- Dans quelles circonstances ?
- Que dit la loi ?
- Comment je peux faire connaître ma volonté d'être ou de ne pas être donneur ?
- Etc....

Association Française
contre l'Amylose

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.

PROGRAMME DES PROCHAINES MANIFESTATIONS

CONGRES DE TOURS : appel aux bonnes volontés...

■ 10 et 11 octobre 2003 :

Neuroméditerranée à
Ouarzazate (une demi-journée
consacrée à l'Amylose)

■ 16 et 17 octobre 2003 :

Eurordis / Alliances Maladies
Rares : Congrès européen mal-
adies et handicaps rares

■ 2 décembre 2003 :

Prix de 150.000 € remis par le
PR Godeau, à l'initiative de
Instituts Pasteur Weizmann et
Servier, à un travail significatif
sur l'amylose

■ 6 décembre 2003 :

A l'occasion du Téléthon,
ALLIANCE organise la marche
des maladies rares (voir encart)

■ 18 au 22 avril 2004 :

Symposium International sur
l'amylose à Tours (voir encart)

■ 23 avril 2004 :

Congrès mondial sur les
Neuropathies Amyloïdes
Héréditaires à Paris

A l'occasion de ce Congrès du 18
au 22 avril 2004, l'association
envisage deux actions essen-
tielles :

- Tenir un stand qui nous per-
mettra de faire connaître notre
action, où les médecins pour-
ront venir discuter avec les
membres présents, où nous
pourrons accueillir pour des
contacts –et si possible une
action commune future- les
associations des autres pays
(une nouvelle plaquette sera
réalisée pour l'occasion).
- Organiser une table ronde
patients / médecins

Si certains d'entre vous peuvent
prévoir de tenir le stand une
partie du temps, nous leur
demandons de bien vouloir
nous adresser un petit courrier
précisant leurs coordonnées et
les créneaux dans lesquels ils
pourraient être présents.

Par avance merci.

MARCHE DES MALADIES RARES : 6 Décembre 2003

Nous pouvons d'ores et
déjà annoncer que la
marche des maladies
rares aura lieu le samedi
6 décembre à Paris : le
plateau du Téléthon
sera implanté, comme
l'année dernière, sous
un chapiteau situé sur la
pelouse de Reuilly (XII
arrondissement). La
marche partira vraisem-
blablement de la plate-
forme Maladies Rares
(hôpital Broussais, XIVe
arrondissement). Même
s'il est trop tôt pour
donner plus de préci-
sions sur les horaires, les
étapes, les animations,
retenez dès maintenant
la date.



Association Française
contre l'Amylose

BULLETIN DE DON

JE SOUTIENS L'ACTION DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE
CONTRE L'AMYLOSE ET JE FAIS UN DON DE :

■ Cotisation d'adhésion 2003 : 15€ ou plus ■ Don de soutien : _____ Total de mon versement : _____

Nom : _____ Adresse : _____

Code Postal : _____ Ville : _____ Tél : _____

(versement à l'ordre de l'Association Française contre l'Amylose)

anciennement 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 FRANÇAISE CONTRE L'AMYLOSE - B.P. 200 000 - 13796 AIX-EN-PROVENCE CEDEX 3
Tél. 04 42 94 90 86 - Fax : 04 42 94 90 87