

Édito

Ce numéro 15 de notre journal rend compte de notre réunion de juin familles/médecins.

Un peu de déception cette année : certaines voies thérapeutiques ou de recherches ne fournissent pas des résultats à la hauteur de ce qui était escompté.

Mais beaucoup d'espoir encore car de nombreuses autres voies ont été ouvertes par des chercheurs de tous les pays.

Et, surtout, la joie d'avoir parmi nous plusieurs personnes pour lesquelles les traitements mis en œuvre ont réussi et qui sont « en pleine forme ».

Les médecins sont toujours très motivés et nous croyons avec eux qu'une solution sera trouvée dans un délai rapide.

Yves GHIRON

S O M M A I R E

1

EDITO

2 / 3

POINT DES NOUVELLES
DES 12 DERNIERS MOIS
PAR LES PROFESSEURS ADAMS,
GRATEAU, HACHULLA.

4

RENCONTRE
DU 30 JUIN 2005
AU CHU
DE L'HÔPITAL BICETRE

5

RAPPORT MORAL
ET FINANCIER
ACTIVITE 2004
RESSOURCES ET EMPLOIS

6 / 7

RAPPORT MORAL
ET FINANCIER
SITUATION PATRIMONIALE
AU 31 DECEMBRE 2004

8

UNE NOUVELLE VOIE THÉRAPEUTIQUE
DANS LES AMYLOSES

Bulletin de don

Nous remercions toutes les personnes désirant soutenir notre association de bien vouloir découper le bulletin en page 8 et de le renvoyer à l'adresse indiquée.

Comité Scientifique

Point des nouvelles des 12 derniers mois par les Professeurs ADAMS, GRATEAU, HACHULLA.

1. ASPECT «MATERIEL»

Après le plan «cancer», le Gouvernement a lancé le plan «maladies rares» avec l'ouverture en 4 ans de 100 centres experts labellisés (pour 4 à 8 000 maladies recensées).

Cependant, certains couvriront des groupes de maladies. La sélection de ces centres, qui sont des services déjà existants auxquels on confèrera des moyens supplémentaires en personnel et matériel, se fait par appel d'offres. La labellisation peut permettre un déblocage immédiat de postes de médecins, assistant de recherche clinique, infirmière technicienne, secrétaire, en fonction des besoins.

En 2004, 37 centres ont été choisis sur des critères variés qui ont abouti à l'ouverture, par exemple, d'un centre concernant la drépanocytose (plus de 10 000 malades en France) et celle d'un centre pour le Syndrome d'Ondine (6 malades).

Parmi les dossiers présélectionnés pour 2005, deux touchent directement l'amylose :

- l'un dont le coordonnateur est le Professeur Grateau : amylose et fièvre familiale
- l'autre plus large neuropathies périphériques incluant les amyloses héréditaires présenté par le Professeur Adams

Ces deux dossiers n'ont pas été retenus en 2004, ils ont été retravaillés et redéposés en avril 2005 pour résultat en octobre 2005.

Le dossier initié par le Pr Grateau a beaucoup d'atouts correspondants à des critères importants :

- plusieurs hôpitaux parisiens et

provinciaux (Limoges : néphrologie, Poitiers : hématologie)
- un axe adultes-enfants (pour la fièvre méditerranéenne familiale)

Celui du Professeur Adams couvre un nombre important de maladies dont l'amylose.

La mission des centres labellisés est multiple. Au-delà de leur travail clinique et de recherche :

- ils n'ont pas vocation à accueillir tous les malades mais, en s'entourant de centres d'accueil répartis sur tout le territoire et en travaillant en étroite liaison avec le centre expert, d'uniformiser la prise en charge des patients. Quelle que soit la ville où se trouve un malade, il sera orienté vers un centre d'accueil proche et sera soigné de la même façon.
- ils doivent donc établir des protocoles et coordonner les centres d'accueil
- ils ont un devoir «d'éducation» des malades, ils doivent établir des fiches explicatives et en collaboration avec les associations organiser des réunions d'information...

Ils disposent de moyens spécifiques et notamment de création de postes afin d'améliorer les prises en charge.

Ces centres permettront une vision plus globale de la maladie (cela ne peut être réalisé pour toutes les maladies). Cette amélioration de la connaissance permettra de mieux cerner les facteurs de déclenchement et peut être d'orienter certaines voies de recherche.

Ces centres experts labellisés qui vont permettre une prise en charge homogénéisée auront en plus pour les malades l'avantage d'une meilleure information et de les sortir de l'isolement. Ils travailleront en partenariat avec les associations.

2. ASPECT THERAPEUTIQUE

AMYLOSE HEREDITAIRE

Depuis 12 ans de collaboration entre le service de neurologie du CHU Bicêtre et le service Hématologie de l'Hôpital Paul Brousse, 120 patients ont été transplantés et on constate que les patients transplantés pour des NAH à mutation MET 30 (portugaise) sont figés dans l'état où ils étaient au moment de la transplantation.

Exemple encourageant : parmi les premiers transplantés, un patient greffé il y a 18 ans continue à chasser avec une béquille qu'il avait déjà à l'époque. Son état ne s'est pratiquement pas détérioré.

Pour les autres mutations (19 identifiées actuellement), l'évaluation de l'efficacité de la transplantation est en cours. Les résultats seront connus d'ici 18 mois environ. Ces malades, la plupart du temps, sont plus âgés et reçoivent un diagnostic plus tardif.

La protéine anormale pour les amyloses héréditaires est fabriquée par le foie (à plus de 95 %), le plexus choroïde des boîtes crâniennes et la rétine. Il est possible que chez certains patients les pourcentages soient légèrement différents (plus d'influence du plexus choroïde et/ou de la rétine), ce qui expliquerait que

leur état se détériore un peu malgré la greffe de foie.

Sur la mutation MET 30, l'âge moyen de déclenchement est moins élevé au Portugal (env 33 ans) qu'en France (env 55 ans). Violaine Planté mène des recherches pour cerner l'influence possible de l'environnement (nourriture...)

Le problème actuel est que les délais d'attente d'organe sont devenus très longs (parfois jusqu'à 2 ans). Cela peut conduire à des aggravations de l'état des malades pouvant être telles que la transplantation devient impossible.

On s'oriente –pour compenser l'absence de foie- vers des transplantations intra-familiales (1/2 foie transplanté).

L'hôpital Paul Brousse en a réalisé un grand nombre à ce jour (toutes pathologies confondues : amylose etc...).

Toutefois, aujourd'hui les dons ne sont possibles que pour les liens familiaux de premier degré (enfants/parents – frères/sœurs). Certains personnes instruisent des dossiers administratifs pour pouvoir effectuer des dons hors de ce cadre législatif. Les médecins encouragent très vivement ce type de démarche qui sont susceptibles de faire évoluer cette législation très restrictive, spécificité française.

On note dans l'assistance la présence de :

- un jeune homme de 38 ans transplanté, il y a 4 ans qui mène une vie normale et indique être en meilleure santé qu'un moment de sa greffe
- une dame transplantée en 93 qui va bien et garde ses petits enfants et dont le fils vient d'être transplanté cette année

AMYLOSE AL

Elle est due à l'excès d'une immunoglobuline monoclonale

dans le sang. Cette immunoglobuline est fabriquée par un clone contenu dans la moelle osseuse.

Les traitements existants (autogreffe et chimiothérapie) visent à détruire le clone.

L'évaluation de l'autogreffe dont on attendait beaucoup montre qu'elle ne semble pas procurer de grands bénéfices par rapport au traitement classique (cortisone + chimiothérapie légère).

L'autogreffe consiste à prélever dans le sang du patient les cellules « naïves » qui produisent les cellules de la moelle, à détruire par chimiothérapie très lourde les cellules qui produisent l'immunoglobuline toxique puis réinjecter au patient les cellules naïves qui avaient été congelées. Il n'y a pas d'intervention mais il s'agit tout de même d'un traitement très lourd qui ne peut être préconisé que pour une amélioration de durée significative.

A ce jour, on constate que la réaction des malades au traitement ne s'inscrit pas systématiquement dans une perspective de moyen terme. La différenciation des réactions des malades au traitement n'a pas pu être clairement identifiée.

Ceci conduit pour l'instant à ne pas systématiser la prescription de l'autogreffe.

AMYLOSE AA (secondaire à une autre maladie, notamment la polyarthrite rhumatoïde)

Les tests effectués sur le fibrilex ont donné des résultats un peu décevants. Le médicament s'avère plus efficace que le placebo mais le seuil statistique de supériorité n'a pas été atteint .

Ce seuil ayant été approché, il est possible que le laboratoire envisage de faire une étude

complémentaire, cela va être décidé dans les semaine à venir.

L'action du fibrilex était d'empêcher la fixation des dépôts d'amylose sur les tissus.

3. RECHERCHE

Beaucoup de travaux sont en cours à différents niveaux.

Les protéines à la source des différentes formes d'amyloses sont fabriquées par une cellule qui, à travers différentes transformations, peut être coupée puis s'agréger en petits amas d'abord, puis en gros agrégats.

Ces séquences sont faciles à reproduire en laboratoire ce qui permet des essais chimique aisés pour voir quelles substances peuvent intervenir selon les étapes :

- B/ au moment où la protéine se coupe
- C/ au moment où elle s'agrége en petits amas
- D/ au moment où elle s'agrége en gros agrégats
- E/ sur la dissolution des gros agrégats

Dans l'organisme, il existe des étapes complémentaires plus difficiles à tester :

- 1/ moment où la cellule fabrique la protéine
- 2/ moment où les amas se fixent sur les tissus (grâce au composant P qui catalyse la fixation)

De nombreux chimistes et biophysiciens travaillent sur ces différentes pistes.

On peut envisager qu'un traitement consisterait à intervenir à différents niveaux en même temps (comme pour le SIDA avec la trithérapie).

Des chercheurs espagnols et portugais sont venus présenter aux Pr SAID et ADAMS des travaux très intéressants sur une

molécule en cours de test qui solubiliserait les dépôts. Cette molécule va faire l'objet d'une démarche auprès de l'Agence Européenne du Médicament. Une fois que son éventuelle toxicité aura été testée, il faudra tester cette molécule sur des patients pour déterminer si elle est bien tolérée chez l'homme.

4. DIAGNOSTIC

Scintigraphie au composant SAP (marquage à l'iode avant radio permettant d'effectuer un diagnostic précis de l'amylose : lieu des dépôts et quantité).

Cet examen permet de surveiller l'évolution de la maladie et donc d'adapter le traitement.

Le laboratoire contacté pour fabriquer le composant a donné une réponse favorable début juillet 2005, la suite de la procédure de développement devrait conduire à des essais sur des patients d'ici fin 2006.

Rappelons que cette technique était utilisée avec succès au début des années 1990 mais la nouvelle législation en matière de préparation de dérivés protéiques du sang a bloqué son développement durant ces dernières années ; une issue favorable est enfin atteinte.

5. SUIVI PSYCHOLOGIQUE DES PATIENTS ET DES FAMILLES

Le travail de Géraldine NONNEZ –maintenant titularisée à temps complet au service neurologie de Bicêtre- se poursuit.

L'innovation est le suivi des familles voulant accélérer la transplantation par un don intra familial. Ce suivi induit des problèmes nouveaux très spécifiques (personne de la famille voulant donner son foie mais non compatible, opération de prélèvement à risque sur sujet sain, acceptation pour le receveur).

RENCONTRE DU 30 JUIN 2005 Au CHU de l'Hôpital BICETRE

I - INFORMATIONS GENERALES SUR LA VIE DE L'ASSOCIATION

A/ COLLECTE DE FONDS

Les fonds recueillis s'élèvent à 19.632 €.

Aucune action particulière en 2004.

B/ SUBVENTIONS

Subventions reçues en 2004 de 2.800 euros de la Caisse de Retraite et Prévoyance des Travaux Publics PRO BTP et de 1.500 € de la Société Générale.

C/ EMPLOI DES FONDS

Les recettes ont progressé.

En 2004, les recettes équilibrent les dépenses. La prévision 2005 est de consommer 9.600 € sur les réserves qui à fin 2004 étaient de 35.635 €.

Nous avons lancé en 2004 une campagne de relance auprès des adhérents qui a apporté un accroissement sensible des dons estimé à 5.000 euros.

L'association a obtenu la prise en charge par l'Assistance Publique du poste de Géraldine NONNEZ, la psychologue, à compter du 1er juin 2004.

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 est correct.

E/ CONTACTS AVEC LES

ASSOCIATIONS ETRANGERES

Au point mort. Le congrès de Tours n'a pas fourni l'occasion de relancer ces contacts.

F/ POLE MALADES

Le réseau qui s'est mis en place fonctionne toujours, surtout de Leila LAPRADE qui reçoit de nombreux appels.

G/ ALLIANCE

Les contacts avec ALLIANCE sont gérés par M. BINA.

H/ COMMUNICATION

Mise en place d'un site internet en octobre 2004 : www.amylose.asso.fr.

Ce site reçoit de nombreuses visites (plus de 100 par semaine) dont la durée moyenne est de 8 minutes. Beaucoup de personnes découvrent l'association par cet intermédiaire. Des malades du Canada nous ont contactés car il n'existe pas d'association là-bas.

II - LES ACTIONS EN COLLABORATION AVEC LES MEDECINS ET LABORATOIRES

Les actions prévues en 2005

- Financement au CHU de Lille Claude Huriez d'une infirmière spécialisée
- Poursuite financements à la recherche

RAPPORT MORAL ET FINANCIER

ACTIVITE 2004

RESSOURCES ET EMPLOIS

I. RESSOURCES

Le total de nos ressources pour l'année 2004, s'est élevé à 22 993 €.

- Nous avons reçu de nos membres à titre de cotisations et de dons la somme de 19 633 €, contre 12 564 € en 2003 et 14 380 €, en 2002.

- Les intérêts sur livret ont généré 474. € de produits.

- Nous n'avons pas utilisé de Sicav sur cet exercice contrairement à l'exercice précédent.

- Nous avons bénéficié cette année encore, d'une subvention de la CNRBTP pour 2 800 €.

II. EMPLOIS

Nous distinguons trois grands postes de dépenses :

- Les dépenses classées dans « ACTION ASSOCIATIVE » concernent les versements effectués sur demande des médecins.

- «LES DEPENSES DE FONCTIONNEMENT» qui enregistrent les frais de gestion courante de l'association.

- «LES DEPENSES DE PUBLICATION ET DE REUNION» qui prennent en charge les actions de communication auprès des membres ou auprès des médecins.

1. ACTION ASSOCIATIVE

Versement à l'Association pour la Recherche Neurologique de Bicêtre, au titre d'une subvention pour un montant de 5 300 €.

L'Association a pris en charge une partie de la rémunération de Madame Géraldine NONNEZ dont le coût s'élève à 3 872 €. A noter le départ de Madame NONNEZ au 31 mai 2004.

2. DEPENSES DE FONCTIONNEMENT

Elles se sont élevées à 8 580 € en 2004, contre 8 801 €. en 2003.

- les salaires et charges sociales sont de 5 920 €.

- Les autres frais de fonctionnement (frais administratifs, PTT, amortissements et autres) se sont élevés à 2 660 €. Ils étaient de 2 485 € en 2003.

A noter, le mobilier et matériels informatiques inclus dans les immobilisations pour un montant de 2 689 € ont été amortis au cours de l'exercice pour un montant de 72 €.

- Les frais « services bancaires » sont de 97 € contre 103 €. en 2003 ; ils étaient de 32 €. en 2002

3. DEPENSES DE PUBLICATION ET DE REUNION

Pour cet exercice, les frais de publication sont de 3.755 € contre 2.500 € en 2003.

Les dépenses de documentation représentent 1.191 € contre 250 €.en 2003.

Soit un total de 4.946 €.

Budget 2005 (euros)

Ressources		Emplois :	
Cotisations		Frais administratifs	
Et subventions	17.000	Frais de fonctionnement	1.500
		Salaires et charges	6.000
		Cotisations	500
Produits financiers	400	Frais d'étude et de recherche	
		Frais de publications	4.000
		Déplacements	2.000
Reprise sur Fonds Propres	9.600	Recherche	8.000
		Subvention à des services hospitaliers	5.000
Total Ressources	27.000	Total des emplois	27.000

RAPPORT MORAL ET FINANCIER

SITUATION PATRIMONIALE

AU 31 DECEMBRE 2004

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 en totalité au 31 décembre 2004, soit pour 2.689 €

2. CREANCES :

Néant

3. TRESORERIE :

La trésorerie dont dispose l'association pour mener ses différentes actions s'élève à 37 376 € au 31 décembre 2004.

II. SITUATION PATRIMONIALE PASSIVE (EMPLOIS) :

1. FONDS DE RESERVES :

Ils représentent les excédents de 1994 à 1999 et 2001, affectés au projet associatif et diminué de

l'insuffisance des exercices 2000, 2002 et 2003, soit 35.635 €. au 31 décembre 2004.

L'excédent de l'exercice 2004 s'élève à 295 €. Après affectation de ce résultat, le total des fonds de réserves sera de 35 930 €.

2. DETTES DIVERSES ET FINANCIERES

Les dettes diverses au 31 décembre 2004 représentent les charges sociales sur salaires restant à payer pour 1.446€.

Bilan

au 31 décembre 2004

ACTIF	
IMMOBILISATION	0
Matériel de bureau et infor.	2 689
Amort. Matériel de bureau et infor.	- 2 689
TRÉSORERIE	37 376
SICAV ASSOC.	16 776
Société Générale / Compte sur livret	20 465
Société Générale	248
Chèques à encaisser	135
TOTAL ACTIF	37 376

PASSIF	
FONDS ASSOCIATIF & RÉSERVES	35 930
Réserves	35 635
Excédent de la période à affecter	295
DETTES DIVERSES	1 446
Charges sociales et autres dettes	1 446
TOTAL PASSIF	37 376

Compte d'exploitation au 31 décembre 2004

RESSOURCES	
ENCAISSEMENT RECU	22 433
Dons	19 633
Subvention CNRBTP	2 800
PRODUITS FINANCIERS	474
Intérêts / Compte livret	474
PRODUITS EXCEPTIONNELS	86
Régl. ASSEDIC et RUUNICA	86
TOTAL RESSOURCES	22 993

EMPLOIS	
ACTION ASSOCIATIVE	9 172
Rémunération et charges	3 872
Versement Asso. Rech. Neurol Bicêtre	5 300
FRAIS DE FONCTIONNEMENT	8 580
Frais administratifs	1 938
Salaires et charges	5 920
Services bancaires et assimilés	97
Cotisations	513
Amortissement	72
FRAIS DE PUBLICATIONS ET RÉUNIONS	4 946
Frais de publication	3 755
Documentation	1 191
TOTAL DES EMPLOIS	22 698
EXÉDENT DE L'EXERCICE	295



Association Française
contre l'Amylose

J'adhère pour l'année 2005 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.

UNE NOUVELLE VOIE THÉRAPEUTIQUE DANS LES AMYLOSES

Les amyloses résultent d'anomalies de conformation de certaines protéines. Dans l'amylose familiale liée à la transthyrétine (TTR), les dépôts amyloïdes sont des agrégats de monomères de TTR, une protéine qui se présente normalement sous forme d'un tétramère. Une mutation ponctuelle au niveau d'une de ses sous-unités déstabilise la protéine native. Celle-ci se dissocie alors en ses quatre monomères constitutifs qui vont s'agréger en fibrilles amyloïdes.

Les études génétiques menées dans les familles atteintes ont révélé que les mutations identifiées ont des impacts différents : ainsi, si la substitution d'une méthionine à la valine en position 30 (V30M) favorise la formation des fibrilles amyloïdes, celle d'une méthionine à la thréonine en position 119 (T119M) exerce un effet protecteur chez les hétérozygotes porteurs de la mutation V30M.

À l'issue d'études in vitro menées pour élucider le mécanisme de cet effet protecteur, des cher-

cheurs américains ont montré que l'incorporation de monomères T119M dans le tétramère V30M a un effet stabilisateur en augmentant l'énergie d'activation de la dissociation du tétramère. Dans un second temps, l'équipe a découvert plusieurs molécules de petite taille (comme le diflunisal) capables de stabiliser la forme native de la TTR en se fixant sur le site de la thyroxine, ce qui augmente aussi le seuil énergétique de dissociation du tétramère.

Cette approche de stabilisation de la forme native d'une protéine ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour toutes les maladies associées à un défaut de conformation protéique, en particulier les autres formes d'amylose.

References

Hammarström P, Wiseman RL, Powers ET, et al. Prevention of transthyretin amyloid disease by changing protein misfolding energetic. *Science* 2003;299:713-6.

*Article que nous a transmis
JC FIDALGO, publié dans la Revue
Biotech Médecine n° 31.2005*

Séraphin ENES nous brutalement quittés en fin d'année 2004.

Malgré une santé difficile, il était toujours attentif aux progrès de la recherche, infatigable, inlassable, plein d'entrain et de projets, il nous a bien souvent poussés vers des actions de progrès.

Rien ne l'arrêtait dans son envie d'aller de l'avant.

Ses coups de fil interrogateurs, ses milles idées, nous manquent, il nous a accompagné depuis l'origine de l'association, a communiqué avec beaucoup d'entre vous.

Il laisse parmi nous un grand vide.

Nous adressons à sa famille et particulièrement à son jeune fils toute notre sympathie.

Association Française
contre l' Amylose

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

Affranchir
au tarif
en vigueur