

Janvier 1999

Le journal de l'Association contre les Maladies Mitochondriales

Editorial

Tout d'abord, je souhaite une année 1999 pleine d'espoir et d'amitié pour tous ceux qui étaient isolés. Merci à tous ceux et celles qui ont bien voulu faire confiance à la toute jeune A.M.Mi., qui tâchera toujours d'en être digne.

Beaucoup d'entre vous ont adhéré à l'A.M.Mi. de confiance, mais il est important que vous fassiez connaissance avec son fonctionnement.

Elle est gérée par un Bureau, qui est composé d'un Président (moi-même), d'un Vice-président (Mme Hawa Sow, biochimiste), d'un Secrétaire (Mr Philippe Deram, médecin) et d'un Trésorier (Mr Yves Lafforgue, commissaire aux comptes - expert judiciaire retraité).

Les membres du Bureau choisis parmi les administrateurs sont élus pour un an par le Conseil d'administration. Ils sont responsables collectivement devant l'Assemblée Générale (AG).

L'A.M.Mi. est administrée par un Conseil d'administration qui se compose actuellement des neuf membres fondateurs, nommés pour trois ans. Ce conseil surveille la gestion des membres du Bureau et a le droit de se faire rendre compte de leurs actes.

Il présente à l'AG un rapport moral, un rapport financier, et propose le programme d'actions de l'Association.

Après cette présentation « administrative », voici en deux mots, nos objectifs actuels :

D'abord et avant tout faire fonctionner l'association (organiser l'AG), et financer tout ce qui est destiné à faire connaître l'A.M.Mi. et les maladies mitochondriales, comme la brochure et ce petit journal, qui doivent vous aider à informer votre entourage (familial et médical).

Nous espérons un jour parvenir à financer des projets de recherche, mais il est quasi impossible d'obtenir des aides financières lorsqu'on est une nouvelle association, il faut d'abord faire ses preuves. L'A.M.Mi. ne peut donc compter que sur la générosité de ses adhérents et donateurs, ainsi que sur toute initiative et manifestations permettant de collecter des fonds. Nous vous remercions encore du fond du cœur pour la générosité dont vous avez tous fait preuve pour lui donner vie.

Isabelle Deram

Sommaire

Editorial	1
Adam, Eve et les mitochondries	1
Comment ça marche ?	2
Bilan des activités de l'A.M.Mi	3
Où trouver des informations ?	4
Le courrier des adhérents	4
Projet	4

Adam, Eve et les mitochondries

(Dorothy C. Wertz, Sept-96)

Certains gènes sont transmis par les mères, d'autres seulement de pères à fils. Les mitochondries sont de petits moteurs à énergie qui vivent en dehors du noyau de la cellule, et qui ont leur propre ADN, distinct de l'ADN chromosomique. Certains scientifiques pensent qu'elles étaient, à l'origine, des bactéries qui ont élu domicile dans les cellules. Bien que les deux sexes en soient pourvus, les mitochondries sont transmises seulement par les femmes ; les spermatozoïdes ne les transmettent pas.

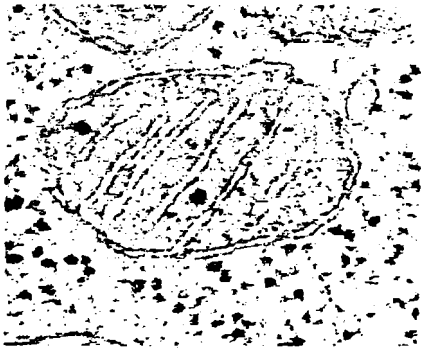
Les enfants d'une femme auront les mêmes mitochondries qu'elle. Les enfants de sa fille auront aussi les mêmes mitochondries. Cette particularité permet de retrouver les enfants perdus des « disparus » en Argentine et au Chili. Bien que les parents de ces enfants aient probablement été tués, les généticiens peuvent comparer les mitochondries de la grand-mère maternelle avec celles de l'enfant pour déterminer son identité.

Les scientifiques peuvent aussi utiliser les mitochondries pour retrouver les origines de l'humanité. En considérant les variations des mitochondries chez des individus et les taux de changements des mitochondries dans le temps, ils peuvent estimer quand notre dernier ancêtre féminin commun (« Eve ») est susceptible d'avoir vécu, il y a approximativement 100 000 ans. L'« Eve » mitochondriale n'était pas l'unique femme à vivre à cette époque, mais sa lignée génétique a été la seule, parmi plusieurs autres possibles, qui a survécu.

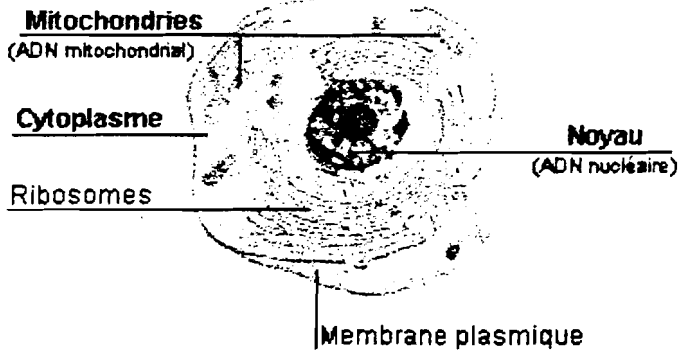
Le chromosome Y nous permet de faire la même constatation chez les hommes ; seuls les hommes peuvent le transmettre. Il y a cependant beaucoup moins de variations pour le chromosome Y que pour les mitochondries, et elles montrent que le dernier ancêtre masculin commun, « Adam », vivait à une époque bien plus récente que « Eve », il y a peut-être seulement 27 000 ans. La plupart des femmes trouvent un époux et transmettent leurs mitochondries, donnant naissance à un grand nombre de lignées féminines avec des chances à peu près égales de survie. Par contre, au cours de l'histoire, un grand nombre d'hommes ont échoué à trouver une épouse, le plus souvent pour des raisons économiques, alors que les enfants engendrés hors mariage ont habituellement eu moins de chances de survie que ceux issus du mariage. En complément, d'autres hommes ont monopolisé un grand nombre de femmes. Par conséquent, comparativement, peu de lignées masculines ont survécu, et elles convergent vers un ancêtre commun (« Adam ») qui a vécu des dizaines de milliers d'années après le dernier ancêtre féminin commun.

Comment ça marche ?

(D'après D.R. Caprette, Rice University, mai 1996)



Les mitochondries sont des organelles présentes dans le cytoplasme de toutes les cellules eucaryotes (dont le noyau est entouré d'une membrane.). Les organismes multicellulaires ne pourraient probablement pas exister sans elles. Leur fonction est d'extraire l'énergie présente dans les molécules apportées par notre alimentation, et de la stocker sous forme d'ATP (Adénosine Tri Phosphate). L'ATP est la matière première universelle pour la production d'énergie dans les cellules, utilisée par les enzymes pour accomplir un large éventail des fonctions cellulaires. Nous ne pourrions survivre, même pour un instant, sans un apport suffisant en ATP.



Pour réaliser cette extraction d'énergie, les mitochondries ont besoin d'oxygène. Elles sont, en fait, la cause de notre besoin en oxygène. Une des fonctions de nos systèmes respiratoire et circulatoire est d'amener de l'oxygène aux tissus pour qu'il soit utilisé par les mitochondries, et d'éliminer du dioxyde de carbone. La consommation de l'oxygène par les mitochondries est appelée **respiration cellulaire**. Elle aboutit à la production d'eau.

Pour comprendre le rôle des mitochondries dans la production d'énergie, il faut connaître la façon dont les cellules stockent et transfèrent l'énergie. Toutes les molécules contiennent de l'énergie, conservée dans la structure moléculaire elle-même. Une partie de cette énergie peut être utilisée pour travailler. Elle est appelée **énergie libre**. L'oxydation d'une molécule aboutit à la libération spontanée d'énergie libre. La combustion complète de molécules organiques, par exemple, libère la totalité de l'énergie libre disponible en chaleur.

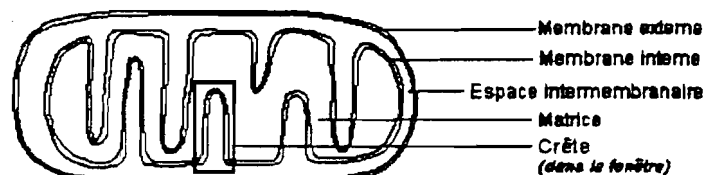
A l'inverse, la **réduction** d'une molécule nécessite un apport d'énergie.

L'énergie peut être transférée d'une molécule à une autre grâce aux **enzymes**. Les molécules transformées par des enzymes sont appelées **substrats**. La seconde loi de la thermodynamique énonce que les réactions spontanées se produisent dans des directions qui accentuent le désordre général de l'univers. Une conséquence en est que, lors de chaque transfert d'énergie, un peu d'énergie se perd et alimente le mouvement chaotique des molécules que nous avons l'habitude de mesurer sous forme de température. Bien que les enzymes soient faites de manière à conserver autant d'énergie libre que possible, un peu d'énergie est toujours perdue. L'oxydation des substrats par les enzymes peut ainsi être imaginé comme un "incendie maîtrisé", dans lequel autant d'énergie utile que possible est conservée.

Les molécules nutritives sont des molécules organiques qui sont les dérivés ultimes des aliments. Elles commencent par être des glucides, des lipides et des protéides. Les enzymes les oxydent en une forme qui peut être transformée en énergie par les mitochondries. Elles sont ainsi fractionnées en acides gras, en sucres simples et en acides aminés.

Il y a plusieurs variétés d'acides gras, de sucres et d'acides aminés. Différentes voies métaboliques "canalisent" les molécules vers un nombre limité de formes, que nous appellerons substrats de Krebs (d'après H. Krebs, à qui revient la découverte du cycle métabolique qui se déroule dans les mitochondries). La transformation en substrats de Krebs est réalisée soit dans la mitochondrie, soit en dehors de celle-ci, ou encore à la fois dedans et dehors, en fonction de la réaction. Seul un nombre limité d'enzymes est nécessaire au sein des mitochondries, et l'énergie provenant de diverses sources est canalisée en ce qui à la fin sera une voie unique.

Suivant les cellules dans lesquelles on les trouve, les mitochondries varient beaucoup en forme et en taille, mais elles présentent toutes la même architecture de base. Elles ont une membrane externe lisse, qui entoure une membrane interne très circonvoluee. Les circonvolutions forment des structures reconnaissables appelées « crêtes ». Les deux membranes ont des propriétés très différentes. Ensemble, elles forment deux compartiments : l'espace intermembranaire (le compartiment entre les membranes) et la matrice (l'intérieur même de la mitochondrie).



A suivre

Le bilan des activités de l'A.M.Mi.

- Constitution d'un Conseil Scientifique,
- Création d'une brochure et d'un site Internet accessible directement ou par Orphanet*,
- Classement des maladies mitochondriales, sur Orphanet, grâce à la participation de membres du Conseil Scientifique.
- Contacts avec environ 40 familles de patients, réponse aux questions par courrier ou e-mail, recherche d'informations sur Internet ou auprès du conseil Scientifique.
- Inscription dans les annuaires d'associations de familles de patients.
- Recherche (permanente) de « sponsors » et de parrains.
- Relations avec d'autres associations regroupant certaines pathologies mitochondriales : Rétina (maladies de la vue), AFAF (Ataxie de Friedreich), AFM (myopathies).
- Préparation d'une journée de conférences sur les maladies mitochondriales pour les adhérents et les familles concernées lors de l'AG prévue au mois de juin 1999 (voir page 4 et questionnaire joint à nous retourner).
- Adhésion à **EURORDIS**** :

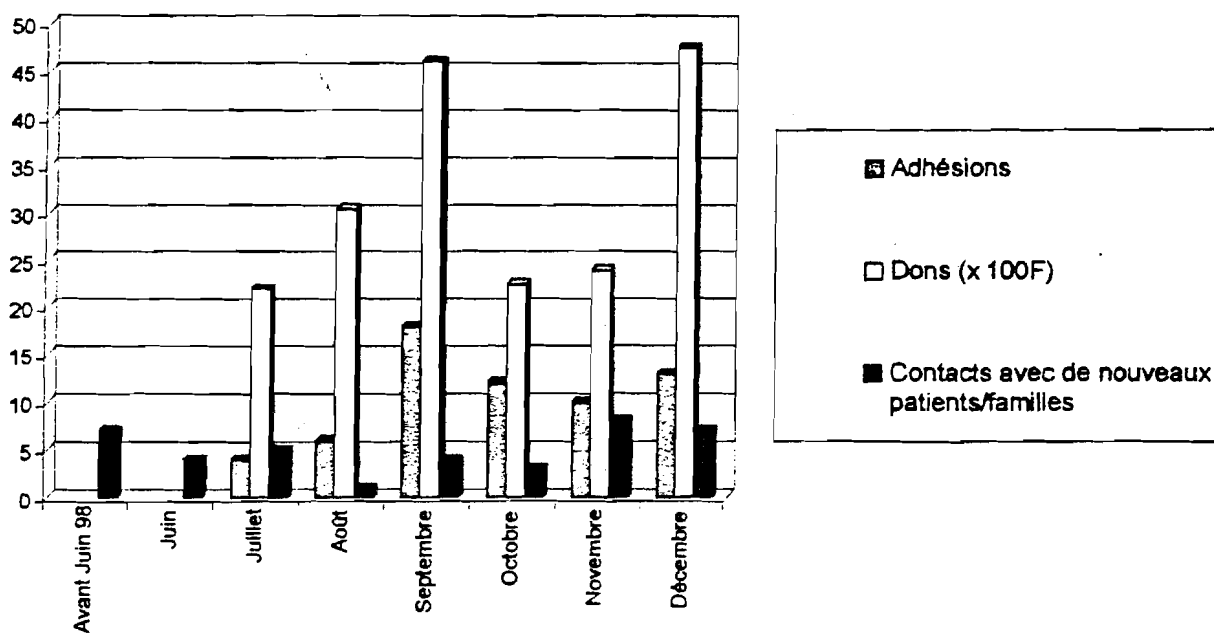
ORPHANET* : pour ceux qui ne connaissent pas, il s'agit d'un serveur sur Internet ainsi que d'un annuaire édité par l'INSERM qui donnent des indications sur les programmes de recherches en cours, les laboratoires de diagnostic, les associations de malades et les consultations spécialisées, bientôt aussi des informations sur les traitements et les essais thérapeutiques. De plus, Orphanet vient de mettre à votre disposition un forum de discussion en français et en anglais pour échanger des informations et poser des questions sur les maladies rares.

Site : <http://www.infobiogen.fr/services/orphanet>, forum : <http://orphanet.infobiogen.fr/>

EURORDIS** : né en mars 97, regroupe une centaine d'associations de maladies rares dans 12 pays Européens. Son rôle est de défendre les intérêts des personnes atteintes de maladies rares auprès du Parlement Européen, des Conseils des Ministres, auprès de l'Agence du Médicament et de l'industrie pharmaceutique. C'est le porte-parole des associations coordonnées afin d'avoir le plus d'influence possible sur les futures réglementations européennes qui modifieront les conditions de vie des malades.

Un grand merci à **ALLO-GENES** (Tel : 0 801 63 19 20), grâce à qui une douzaine d'entre vous ont connu l'A.M.Mi.

Bilan des activités de l'A.M.Mi. - Etat au 30/12/98



Où trouver des informations sur les maladies mitochondriales

Pour ceux qui peuvent consulter Internet, mais aussi pour les autres :

- Mitochondrial Disease Information Network (association anglaise) ☞ <http://www.netcentral.co.uk/last/>
 - Mitochondrial Disorders ☞ http://www.familyvillage.wisc.edu/lib_mito.htm
 - United Mitochondrial Disease Foundation (UMDF, association américaine) ☞ <http://biochemgen.ucsd.edu:80/umdf/>
 - MELAS Online Network (MON) : P.O. Box 16143 Augusta, GA 30919-2161 USA Fax : (706) 228 4044
e-mail : mikejac@melas.org Website ☞ <http://www.melas.org/>
- MON fournit un support et des informations aux familles et aux personnes concernées par le syndrome MELAS et les autres myopathies mitochondriales. Le site Web du MON informe sur les maladies mitochondriales, et propose des liens avec d'autres sites concernant les myopathies mitochondriales.
- Mitochondrial Disorders Foundation of America (MDFA, association américaine)
5100-1B Clayton Road, Suite 187 Concord, California, USA, 94521 ; e-mail : 102125,1233@compuserve.com

Le courrier des adhérents

Dès notre prochain numéro du « petit A.M.Mi. », un espace sera consacré aux adhérents qui souhaitent s'exprimer : faire passer une annonce, donner une information, présenter un projet pour l'A.M.Mi. lorsque cela peut-être utile aux autres familles. Nous attendons vos messages...

N'hésitez pas aussi à nous informer des sujets que vous voudriez voir traiter dans ce journal.

Les maladies mitochondriales

Nous souhaitons vous informer régulièrement sur les caractéristiques (symptômes habituels, etc.) de telle ou telle maladie mitochondriale. Nous vous proposons d'établir dans ce but, et avec l'aide des membres du conseil scientifique, des fiches individuelles. *Votre avis nous importe, écrivez-nous :*

- Etes-vous intéressés ?
- Quelles sont les pathologies mitochondriales que vous voulez voir traiter ?
- Voulez-vous que nous tenions ces fiches à disposition des adhérents sur demande, ou aimeriez-vous les voir publier dans ce journal ?

Projet

Profiter de l'Assemblée Générale (AG) imposée par les statuts pour organiser une journée de Conférence - Débats réunissant des familles, des cliniciens et des chercheurs, sur le thème des maladies mitochondriales. L'AG doit réunir les membres adhérents une fois par an en un lieu et à une date qui seront précisés dans la convocation adressée à tous les membres au moins quinze jours avant la date fixée par le Conseil d'administration. La convocation écrite indiquera l'ordre du jour arrêté par le Conseil d'Administration (CA).

Le quorum sera atteint si la moitié des membres adhérents sont présents ou représentés.

Si le quorum n'est pas atteint, une nouvelle AG Ordinaire sera convoquée à quinze jours d'intervalle au minimum, avec le même ordre du jour et cette fois délibérera valablement quel que soit le nombre des présents ou représentés. Chaque membre adhérent pourra représenter des absents mais ne pourra détenir à lui seul plus de 49% des pouvoirs. Chaque membre adhérent peut donner pouvoir écrit à un autre adhérent.

Le rôle de l'AG:

- Elle délibère sur l'activité et sur l'orientation de l'association.
- Elle délibère sur les rapports relatifs à la gestion du CA, à la situation morale et financière de l'Association.
- Elle approuve les comptes de l'exercice clos, vote le budget de l'exercice suivant, fixe le montant de la cotisation, délibère sur toutes les questions inscrites à l'ordre du jour.
- Elle pourvoit, quand il y a lieu, au renouvellement des membres du Conseil.
- Elle délibère sur toutes les questions portées à l'ordre du jour à la demande écrite et signée du tiers des membres de l'Association et déposées au secrétariat un mois au moins avant la réunion.

Il va être difficile d'organiser cette réunion, sachant que nous sommes tous éloignés les uns des autres, et qu'il y aura de ce fait des frais importants. Nous allons vous demander de compléter notre questionnaire joint concernant l'AG et de nous le retourner. *Merci d'avance pour votre coopération.*

A.M.Mi. 30, rue Léon Noël 06400. CANNES Tél. 04 92 99 13 93

E-mail : A-M-Mi@bigfoot.com

Site A.M.Mi. sur Internet : <http://www.titia.com/>

C'est grâce à votre adhésion que l'association pourra atteindre ses objectifs.