

Le journal de l'Association contre les Maladies Mitochondriales

Editorial

EN AVANT

Chers amis,
Vous trouvez tous les jours dans vos boîtes aux lettres beaucoup de brochures, de documentation, de « paperasses » et l'A.M.Mi. a l'audace d'ajouter des « papiers » à tous ceux que vous recevez déjà !

Merci d'avoir répondu positivement à notre audace car grâce à vous, nous avançons.

Grâce à vous tous un réseau d'amitié a été créé entre malades, familles concernées et leurs proches, médecins, chercheurs, journalistes.

Des liens nouveaux nous permettent de travailler avec d'autres Associations de malades.

Les maladies mitochondriales sont toujours « rares » mais depuis trois ans l'A.M.Mi. rompt l'isolement des familles. Grâce à quelques feuilles de papier, quelques enveloppes, quelques timbres, un site internet, de très nombreux appels téléphoniques, l'A.M.Mi. vit, se développe et apporte son concours à une centaine de malades et à leurs familles.

Vous avez été nombreux à nous dire combien vous aviez apprécié l'Assemblée Générale 1999. Au cours de la prochaine Assemblée Générale du 20 mai 2000 nous ferons ensemble « le point » et préparerons la route de l'A.M.Mi..

Vous pouvez compter sur nous..

Chers amis, nous vous disons :

« En avant » !

Amitié

Isabelle Deram, Présidente de l'A.M.Mi.

La suite du compte-rendu des conférences de la journée du 19 juin 1999

Dans notre précédent numéro du « Petit AMMi », nous avons reproduit un résumé des interventions du Pr O. Bernard, du Dr A. Lombès et du Dr P. Rustin qui avaient eu lieu au cours de l'après-midi de conférences-débats, animées par le Pr A. Munnich, et qui avait fait suite à la première AG de l'A.M.Mi.

Dans ce numéro, pour leur faire suite, vous trouverez cette fois un compte-rendu des interventions des Drs J. Feingold et A. Rötig.

Toutes nos pensées pour ...

Toutes nos pensées pour Coraline et Joachim qui nous ont quittés récemment.

Sommaire

- Editorial 1
- Le courrier des adhérents 1
- Diagnostic des maladies mitochondriales :
- les aspects génétiques, Dr A. Rötig 2/3
- Les aspects épidémiologiques des maladies mitochondriales, Dr J. Feingold 3/4

Le courrier des adhérents

Si vous souhaitez vous exprimer (faire passer une annonce, donner une information, présenter un projet pour l'A.M.Mi. lorsque cela peut-être utile aux autres familles) vos messages sont toujours les bienvenus. Nous vous offrons dans ce numéro 3 le témoignage d'une jeune femme de 33 ans atteinte d'une cytopathie mitochondriale dont les symptômes se sont manifestés à partir de l'âge de 22 ans :

« J'ai eu la chance de faire des études en étant encore en bonne santé et ensuite de travailler en entreprise. Puis, j'ai connu la maladie, les séjours à l'hôpital et dans un contexte économique peu à l'écoute de la personne en difficulté, j'ai été licenciée. Au delà du désarroi que suscite la maladie, il me semble indispensable de souligner l'importance pour nous adultes malades et enfants malades qui deviendront adultes, de pouvoir se sentir sécurisés financièrement. La maladie progresse de manière imprévisible, son issue est incertaine, elle empêche de travailler et donc de se mettre à l'abri du besoin. Je souhaite rassurer les malades et les parents d'enfants malades en leur disant qu'il existe des structures susceptibles de nous aider financièrement : Vous pouvez vous renseigner dans les bureaux d'Aide Sociale des mairies.

En vous adressant à la COTOREP (Commission d'Orientation Technique et de Reclassement Professionnel), vous pouvez percevoir une Allocation Adulte Handicapé = AAH. :

- * En cas d'invalidité estimée entre 50 et 79 % avec inaptitude à se procurer un emploi, l'AAH de base est de 3500 FF / mois.
- * En cas d'invalidité supérieure à 80 %, l'AAH minimum est de 3500FF / mois, et dans certains cas peut atteindre 4000 FF. A ceci, s'ajoute l'exonération de la vignette automobile, de la taxe d'habitation, une demie part en plus pour la déclaration fiscale.

L'AAH est soumise à conditions de revenus. Si le malade vit chez ses parents, il risque de ne pouvoir y prétendre. Par contre s'il vit « seul », il a toutes les chances de pouvoir en bénéficier.

Le statut officiel d'adulte handicapé peut sous conditions de ressources donner droit à une allocation logement non négligeable. Si par chance, on a pu travailler 800 heures dans sa vie, on peut bénéficier d'une pension d'invalidité accordée par la sécurité sociale, dont le montant est fonction de l'ancien salaire.

Tout cela ne rend pas les malades riches mais leur permet de vivre dignement. Reste le problème du manque d'informations des médecins de la COTOREP et des caisses d'Assurance maladies sur les Maladies Mitochondriales. Ils ne parviennent pas à évaluer l'importance des difficultés qui font de la vie du malade un parcours du combattant.

Mais j'ai confiance en l'A.M.Mi. et en nous tous : malades, familles, amis, médecins, chercheurs, pour créer des documents ou une plaquette d'informations sur ces maladies qui accompagnerait le malade dans ses démarches pour faire reconnaître sa maladie »

Sandrine André

Sites intéressants :

handiweb.com et handroit.com

Diagnostic : les aspects génétiques

Dr Agnès RÖTIG

La chaîne respiratoire est constituée de protéines qui sont codées par des gènes.

Nous avons vu que, dans une cellule, il y a, entre autres, un noyau qui contient des chromosomes. Chaque chromosome est fait de molécules d'ADN, formées de quatre bases, appelées par leur initiale : A, T, C et G. Ces quatre bases se succèdent de façon répétitive dans un ordre très précis, et constituent les gènes. L'ADN du noyau contient trois milliards de ces bases A, T, C et G; cette molécule d'ADN mesure plusieurs mètres, et la totalité de l'ADN des cellules d'un organisme humain, mis « bout à bout », représente la distance Terre-Soleil aller et retour. Chaque chromosome contient plusieurs gènes renfermant l'information génétique qui permet à la cellule de vivre et de se multiplier, de fonctionner, y compris pour la fonction de la chaîne respiratoire.

La manière dont ces gènes fonctionnent est la suivante :

Le gène considéré va donner un « messenger », appelé **ARN messenger**, qui va synthétiser une protéine destinée à assurer une fonction spécifique à un endroit spécifique de la cellule. Il y a donc à l'intérieur des chromosomes du noyau, des gènes qui vont donner des *messagers* ; ceux-ci vont à leur tour donner des protéines qui vont se rendre dans la mitochondrie. On dit qu'il y a là un gène "codant" pour une protéine destinée à la mitochondrie.

Ces protéines vont se positionner ensemble dans la chaîne respiratoire et en constituer les cinq complexes, dans la membrane interne de la mitochondrie. Ces différentes protéines, ou encore « sous-unités », qui composent la chaîne respiratoire, sont donc pour la plupart codées par des gènes du noyau (on les dit « nucléaires »), sauf une toute petite partie d'entre elles, qui est codée par un autre ADN que celui du noyau, et qui se trouve dans la mitochondrie (il est isolé, de ce fait, des gènes du noyau). Cet ADN est plus petit que celui du noyau: il n'est composé que d'environ 16 000 bases (contre trois milliards pour le noyau). Cet ADN mitochondrial est appelé **ADNmt**. Il code uniquement pour treize protéines de la chaîne respiratoire, réparties comme suit : six dans le complexe I, une dans le complexe III, trois dans le complexe IV et deux dans le complexe V.

Il y a donc deux origines génétiques différentes pour les protéines de la chaîne respiratoire : la grande majorité est produite à partir des *gènes nucléaires*. et une petite partie l'est à partir des *gènes de l'ADNmt*.

Une maladie mitochondriale est une anomalie d'un des complexes de la chaîne respiratoire. Mais très souvent, on ne peut aller plus loin dans sa description, car on ne sait mesurer que globalement l'activité de chacun des cinq complexes. Il est ainsi très difficile (et on y arrive quasiment jamais) de préciser quelle sous-unité, quelle protéine composant chaque complexe est anormale (ceci est même d'autant plus difficile que le complexe déficitaire a plus de sous-unités : exemple avec le complexe I, qui a environ 40 sous-unités, alors que le complexe II n'en a que quatre).

Il est donc souvent particulièrement compliqué de trouver, dans un premier temps, quelle est la protéine anormale, et dans un second temps, quelle est l'origine génétique de l'anomalie (gène du noyau, ou gène de l'ADNmt).

Or, c'est la première question que l'on se pose pour le diagnostic génétique d'une maladie mitochondriale : connaître l'origine génétique de ces déficits.

Question : « Pourquoi n'arrive-t-on pas à savoir ? Pour des raisons techniques ? »

R : Les techniques ne sont pas assez fines pour indiquer quelle est la sous-unité d'un complexe déficitaire.



Le Dr Agnès RÖTIG, au cours de la pause « buffet », le 19 juin 1999... Elle dirige avec P. RUSTIN, un groupe de recherches sur les maladies mitochondriales.

Les gènes nucléaires qui produisent les protéines constituant la chaîne respiratoire ont été longtemps totalement méconnus. Aujourd'hui, on les connaît à peu près, depuis deux à trois ans. En revanche, l'ADNmt est lui bien connu, car il est très facile à étudier, du fait de sa petite taille et de son isolement.

Pendant longtemps, en cas de maladie mitochondriale, on a donc recherché s'il existait une anomalie essentielle au niveau de l'ADNmt. De ce fait, les anomalies génétiques les plus connues dans les maladies mitochondriales sont celles de l'ADNmt. C'est pourquoi cette recherche est faite de façon systématique, ce d'autant plus que, pour des raisons techniques, elle est plus facile, du fait que l'ADNmt est une molécule plus petite

que l'ADN nucléaire.

Le diagnostic génétique des maladies mitochondriales commence donc toujours dans un premier temps par l'étude de l'ADNmt.

Les différentes anomalies que l'on peut observer au niveau de cet ADNmt sont :

- * Soit des **délétions** (un morceau de l'ADNmt est manquant),
- * Soit des anomalies beaucoup plus fines: des **mutations ponctuelles**, qui vont changer une seule des bases de la série A-T-C-G constitutive de la molécule d'ADN.

Des anomalies de l'ADNmt ont ainsi été décrites dans plusieurs maladies. On les recherche en cas de déficit de la chaîne respiratoire.

On étudie d'abord la taille de l'ADNmt pour mettre en évidence une *délétion*, qui fera qu'un gène sera absent, et que donc la protéine qu'il produit sera absente de la chaîne respiratoire.

On s'intéresse ensuite à la recherche des *mutations ponctuelles* : dans ce cas, une base est remplacée par une autre. Le message génétique est donc changé, ce qui rend la protéine produite anormale et fonctionnant mal, avec pour conséquence un déficit de la sous-unité correspondante du complexe concerné.

Par ailleurs, une des particularités de l'ADNmt est qu'il est présent sous forme de plusieurs copies au sein d'une même mitochondrie (de deux à dix copies par mitochondrie). Ces copies sont normalement toutes identiques, dans toutes les mitochondries de toutes les cellules de l'organisme.

En cas de maladie mitochondriale avec anomalie de l'ADNmt, il y a un mélange dans la mitochondrie d'ADNmt normal et d'ADNmt anormal.

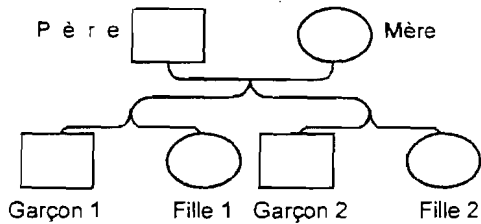
Suivant la proportion de molécules normales et anormales, il y aura ou non un déficit, il y aura ou non une maladie. Plus le nombre de molécules anormales est important, plus la fonction de la mitochondrie sera anormale. En revanche, si le nombre de molécules normales est plus important que le nombre de molécules anormales, il y aura *grosso modo* .../...

assez de protéines normales pour assurer la fonction. Il y a donc en fait un équilibre avec une limite très précise, au-delà de laquelle un déficit va apparaître dans la fonction de la chaîne respiratoire.

La transmission des maladies mitochondriales :

Cette transmission est complexe, en raison des deux origines génétiques en cause: les gènes portés par l'ADN du noyau, et ceux portés par l'ADNmt.

Représentons une famille sous la forme d'un schéma



On peut, quand on connaît l'anomalie génétique (la mutation du gène), chercher d'où elle provient. Parfois, elle ne provient de nulle part, car elle est apparue spontanément chez un malade. Mais d'autres fois, elle est transmise par les parents.

En ce qui concerne l'ADNmt, on sait qu'il n'est transmis que par les mères, car au moment où l'œuf se forme, il y a fusion entre l'ovule et un spermatozoïde, les deux contenant un noyau et des mitochondries. Lorsque le spermatozoïde entre dans l'ovule, seul son noyau (et non ses mitochondries) entrent. De ce fait, l'œuf ne renferme que des mitochondries provenant de la mère.

Ainsi, *a priori*, dans le cas d'anomalies de l'ADNmt, on devrait retrouver une transmission maternelle.

Cela est régulièrement constaté, mais pas dans tous les cas, car souvent les mutations de l'ADNmt, le plus souvent des délétions, apparaissent *spontanément* chez l'enfant, et n'existent pas chez sa mère. On retrouve ainsi un seul enfant dans la famille qui présente des délétions de l'ADNmt (par exemple, le Garçon 2 de notre schéma).

Les mutations ponctuelles sont, quant à elles, beaucoup plus souvent transmises que les délétions. Il y a, dans ce cas, une seule base qui change. Et lorsqu'on étudie la famille, on constate qu'il peut y avoir une transmission, rarement de la maladie, le plus souvent de la mutation: elle est retrouvée chez tous les enfants de la famille, ainsi que chez la mère.

On retrouve la mutation, mais pas forcément la maladie. En effet, nous avons vu qu'il existe un mélange de molécules d'ADNmt normal et de molécules mutées, et que suivant leur proportion, on observera ou pas une maladie.

On peut ainsi avoir une mère qui aura seulement 20% de molécules d'ADNmt mutées et sera normale, qui a un premier enfant (Garçon 1) qui aura 10% de molécules mutées et sera normal, un second enfant (Fille 1) qui aura 20% de molécules mutées et sera aussi normal, et un troisième enfant (Garçon 2) qui en aura 80% et, hélas, développera la maladie. Ainsi, quand on considère l'arbre de la famille, la transmission n'est pas évidente, car un seul enfant est atteint sur trois. Mais quand on a trouvé la mutation et que l'on veut en suivre la répartition dans la famille, on voit que celle-ci est transmise, avec un mode de transmission maternel, car c'est la mère qui transmet les molécules mutées à ses enfants.

Question : « A partir de quel examen ? »

R : Pour retrouver la mutation, on extrait l'ADNmt à partir du sang. Les mutations ponctuelles de l'ADNmt sont relativement

faciles à rechercher, car elles sont très souvent associées à des signes cliniques bien définis. Une dizaine de mutations ont ainsi été décrites, telles que celles associées à l'atrophie optique de Leber, le NARP, le MELAS ... On sait donc où chercher précisément sur l'ADNmt quand une personne est adressée pour une de ces maladies. A ces endroits précis et décrits de l'ADNmt, on recherche si la séquence des bases ATCG est bien dans l'ordre adéquat. Si l'ordre est correct, il n'y a pas de mutation; si l'ordre n'est pas correct, il y a alors mutation.

Tout ceci concerne uniquement les mutations de l'ADNmt. Or, vous vous souvenez que l'ADNmt ne code que pour une petite partie de la chaîne respiratoire (treize protéines seulement de celle-ci, sur une centaine), le reste l'étant par des gènes portés par les chromosomes du noyau. Dans ce dernier cas, il est très difficile de rechercher des mutations, en raison de l'énorme quantité de travail nécessaire: on ne sait ni quel gène, ni quelle mutation chercher.

Cela est rendu encore plus compliqué du fait que la chaîne respiratoire comporte cinq complexes composés d'environ cent sous-unités: pour les mettre en place les unes par rapport aux autres et les faire fonctionner correctement les unes avec les autres, il faut qu'elles soient régulées, ce qui se fait par l'intermédiaire de protéines codées par d'autres gènes du noyau. Ces protéines sont au nombre de plusieurs centaines.

Ainsi, lorsque l'on constate un déficit de la chaîne respiratoire, il peut y avoir une mutation:

- * D'un des treize gènes de l'ADNmt,
- * Ou d'un des 80 gènes du noyau qui codent pour les protéines de la chaîne respiratoire,
- * Ou d'un des 3 ou 400 gènes du noyau qui permettent le bon fonctionnement, la régulation de l'ensemble.

C'est pourquoi dans la majorité des cas, on ne sait pas que et où rechercher, du fait du très grand nombre de protéines et de gènes qu'il faut étudier.

D'où la très grande difficulté du diagnostic génétique des maladies mitochondriales.

Les aspects épidémiologiques des maladies mitochondriales

Dr Josué FEINGOLD

L'épidémiologie est la discipline qui étudie la fréquence des maladies et leurs causes.

Si l'on considère une maladie génétique, ce domaine d'études et de recherches fait partie de la génétique des populations. Cette discipline s'intéresse aussi bien au génome normal que pathologique.

Paradoxalement, en ce qui concerne l'ADN mitochondrial, la génétique des populations de la mitochondrie normale fait l'objet de très nombreuses recherches, alors que nos connaissances concernant les maladies mitochondriales sont succinctes (les recherches concernant les maladies mitochondriales sont très développées dans le domaine de la génétique médicale et moléculaire).

1. Génétique des populations de la mitochondrie normale

L'ADN mitochondrial normal est, comme nous l'avons dit, très étudié par les généticiens des populations impliqués

dans les recherches sur l'évolution. La raison est que cet ADN, toujours maternel, ne se recombine pas à chaque méiose comme l'ADN nucléaire : il se transmet sans modification de la mère à tous ses enfants.

Ce fait permet d'étudier la transmission des variants non pathologiques de cet ADN de génération en génération, cependant il peut muter. Le nombre de différences entre deux individus permet d'estimer le nombre de générations qui les sépare et donc d'estimer le moment où les branches des ancêtres féminins se sont séparées. L'étude de l'ADN mitochondrial est un des moyens d'étudier l'évolution des espèces et en particulier de l'espèce humaine.

C'est ainsi que certains auteurs, par reconstitution d'un arbre généalogique de sujets de diverses origines, ont conclu qu'il prend racine en Afrique. Ils concluent que notre ancêtre maternel commun vivait en Afrique. Il s'agit de « l'Eve africaine ». Cependant, d'autres auteurs contestent cette interprétation des données.

C'est l'étude de l'ADN mitochondrial d'un homme de Néanderthal qui a permis de dire que ce dernier est relativement éloigné de l'homme actuel. La séparation entre l'homme actuel et celui de Néanderthal remonterait à 200 000 - 300 000 ans !! Il faudrait pouvoir étudier d'autres fossiles d'hommes de Néanderthal avant de conclure.



Le Dr Josué FEINGOLD, de l'Unité de Recherches d'Epidémiologie Génétique - INSERM U.155.

2. Les maladies mitochondriales

Il faut considérer séparément celles qui sont en rapport avec une mutation délétère de l'ADN nucléaire, de celles qui sont dues à une mutation de l'ADN mitochondrial.

2.1 Maladies d'origine nucléaire.

On connaît très mal leurs fréquences (incidence ou prévalence).

Pour la maladie de Wilson, elle est située entre 1/50 000 et 1/100 000, pour la maladie de Friedreich, elle serait de 1/40 000.

De nombreuses maladies, non individualisées dans la majorité des cas, sont dues à un déficit enzymatique de la chaîne respiratoire (complexes I à V). Il s'agit le plus souvent de maladies récessives autosomiques. Dans une étude récente réalisée par l'Unité INSERM 393 et concernant les complexes I à IV, il a été observé une fréquence élevée de mariages consanguins parmi les parents de malades. Ce fait démontre que chacune des maladies est rare (1/100 000 ?), mais que ces maladies sont nombreuses (157 malades étudiés).

2.2 Maladies dues à une mutation de l'ADN mitochondrial.

Elles sont nombreuses, mais on ne connaît ni leur fréquence, ni la fréquence relative de chacune d'elles.

Le taux de mutation de l'ADN mitochondrial est dix fois plus élevé que celui de l'ADN nucléaire, du moins pour certains types de mutation.

Dans le tableau ci-après, D.C. WALLACE classe ces mutations en fonction de la gravité de la maladie qu'elles induisent et étudie les conséquences populationnelles de ce fait.

En conclusion, il faudra au cours des prochaines années mieux connaître l'épidémiologie de ces maladies qui sont vraisemblablement plus fréquentes qu'on ne le croit.

Mutations mitochondriales héritées

Caractéristiques	Type de mutation			
	Neutre	Légèrement délétère	Modérément délétère	Très délétère
Contraintes évolutives	Non	Légère	Modérée	Élevée
Maintien dans la population (> 5 générations)	Oui	Oui	Non	Non
Nombre d'haplotypes associés	Faible	Faible	Élevé	Élevé
Hétéroplasmie	Non	Non	Oui/Non	Oui
Symptômes cliniques	Vieillessement (?)	Maladie stéréotypée	Variables	Maladie « multi-système »
Age du début	Sujet âgé	Adulte	Adulte jeune	Enfant
Exemple	?	M. Leber	MERRF	Formes graves

D'après D.C. WALLACE - PNAS 1994

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

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

Site Web : <http://orphanet.infobiogen.fr/associations/AMMI/TITIA.html>

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

Remerciements

- * A toutes les familles qui se mobilisent sans compter pour l'A.M.Mi.

Petit lexique

* **ADN** (acide désoxyribonucléique)

Une molécule d'ADN ressemble à une longue échelle en forme de spirale, dont les barreaux sont formés d'éléments appelés bases azotées; il y a 4 sortes de bases. L'enchaînement rigoureux et *spécifique* de ces bases par *paires* constitue l'information héréditaire (génétique). L'ADN forme les chromosomes.

* **ARN** (acide ribonucléique)

Molécule qui *transcrit* l'information génétique contenue dans l'ADN du noyau d'une cellule et le « transporte » jusqu'au cytoplasme, où se fait la synthèse des protéines.

* **ATP** (adénosine triphosphate)

Molécule qui contient de l'énergie sous forme chimique. L'ATP est formé, dans les organismes vivants, par phosphorylation de l'ADP (adénosine diphosphate).

* **Biopsie**

Prélèvement d'un fragment de tissu cellulaire (la peau, par exemple) sur un être vivant pour la réalisation d'exams de laboratoire.

* **Cholestase**

Ensemble des manifestations liées à la diminution ou à l'arrêt de la sécrétion biliaire.

* **Chromosome**

Filament d'ADN localisé dans le noyau de la cellule et qui porte les gènes (plusieurs milliers) contenant notre patrimoine héréditaire.

* **Cycle de Krebs (CK)**

Voie de dégradation des structures carbonées. Situé à un carrefour des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, le CK permet l'oxydation complète, en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, du glucose, des acides gras, de nombreux acides aminés.

* **Gène**

Morceau d'ADN qui contient le code indiquant la composition d'un constituant d'un organisme vivant.

* **Mutation**

Altération d'un gène, qui modifie son fonctionnement.

* **Protéines**

Constituants d'un organisme vivant, dont la fabrication est codée par les gènes.

* **Ubiquinone (ou Coenzyme Q10)**

Synthétisée de manière intracellulaire, elle participe à une série de processus cellulaires essentiels et se retrouve surtout dans la membrane intérieure des mitochondries. Elle joue un rôle important dans le transport des électrons dans les mitochondries et dans la synthèse de l'ATP.

Notes de lecture

Nous vous recommandons la lecture du livre d'A. Munnich, paru en octobre dernier chez PLON, et dont le titre est « LA RAGE D'ESPERER - La génétique au quotidien »

ATTENTION

Nous rappelons aux *internautes* que l'adresse du site WEB de l'A.M.Mi. a changé. Ses nouvelles coordonnées se trouvent indiquées dans le cadre ci-dessous



Toutes nos pensées pour ...

Toutes nos pensées pour Gaspard, Marine, Tierno ... qui nous ont quittés dernièrement.

K7 Vidéo des conférences du 19 juin 1999

Si vous souhaitez recevoir la K7 des conférences du 19 juin, merci de nous faire parvenir votre inscription, pour un montant de 100 francs (frais de port compris).

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

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

Site Web : <http://orphanet.infobiogen.fr/associations/AMMI/TITIA.html>

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