



En bref

● **L'Alliance des Maladies Rares**, créée le 24 février 2000, compte une centaine d'associations adhérentes. L'A.M.Mi en fait partie. A nous tous, nous représentons environ 900 maladies rares et plus d'un million de malades. Ainsi regroupés, nous aurons beaucoup plus de chance d'être entendus par les pouvoirs publics et les maladies rares commencent à être reconnues comme un enjeu de santé publique.

● **Conformément à la volonté** de l'ancien ministre de la Recherche Roger-Gérard Schwartzberg et de Bernard Kouchner, ancien ministre de la Santé, l'Institut des Maladies Rares a été créé fin 2001. Le siège se situe à côté des bureaux de l'Alliance à l'hôpital Broussais. Le Professeur Fisher, Chef du service d'hématologie pédiatrique à l'hôpital Necker-Enfants malades - à qui l'on doit la première thérapie génique en permettant aux enfants "bulle" de sortir de leur isolement - vient d'en être nommé président. L'institut prend la forme d'un GIS (Groupement d'intérêt scientifique) regroupant les ministères concernés (Recherche, Santé et Industrie), les organismes publics de recherche (INSERM et CNRS), la Caisse nationale Maladie et deux associations de malades, l'Association Française contre les Myopathies (AFM) et Alliance pour les Maladies Rares. Il démarre avec peu de moyens pour le moment. Il s'agit d'un réseau de chercheurs que le Professeur Fisher veut étendre au niveau européen. L'A.M.Mi ne manquera pas de suivre ce projet et de vous informer de son évolution.

● **Le 8 décembre 2001, lors du Téléthon**, 3000 marcheurs sous la bannière de leur association respective ont traversé Paris (14 km) ... L'A.M.Mi y était grâce à Corinne Dalançon et Michel Cerbelle, leur famille et leurs amis. Nous les en remercions chaleureusement d'autant que le froid était au rendez-vous ! Ils ont revendiqué ainsi le droit à l'Espoir, en faisant aussi passer le message suivant "Si les maladies sont rares, les malades, eux, sont nombreux".

Le mot de la Présidente

Fondatrice de l'A.M.Mi en 1998, notre amie, Isabelle Deram-Lafforgue, s'est retirée de la présidence de l'Association. Avec une détermination et une persévérance sans pareil, elle a organisé, seule, le réseau de patients que nous sommes ; elle est celle qui a su nous rassembler pour qu'un jour les maladies mitochondriales soient vaincues.

Nous rendons hommage à son grand courage, à son dévouement continu et lui souhaitons beaucoup de bonheur avec sa petite Emma.

De même, notre fidèle trésorier, Monsieur Yves Lafforgue, cède sa place à Monsieur Michel Lenne. Nous le remercions chaleureusement de ses loyaux services, de sa disponibilité et de son investissement permanents.

Présidente depuis le 27 octobre 2001, je m'emploie donc, Chers Tous, à continuer à vos côtés la lutte quotidienne contre les maladies mitochondriales. Soyez assurés que l'A.M.Mi reste présente sur tous les fronts. Membres actifs de l'Alliance des maladies rares, nous participons aux réunions et notre Vice-Président, Monsieur Michel Cerbelle, fait entendre notre voix au Conseil National de l'Alliance. Nous sommes parallèlement conviés à poursuivre l'action commune en faveur de l'intégration des personnes handicapées, engagée à l'occasion du colloque du 26 novembre dernier, auquel nous avons assisté au Sénat, et en préparation de l'année européenne des personnes handicapées de 2003. Nous rencontrons corrélativement nos précieux amis médecins, professeurs et chercheurs lors du Conseil scientifique, dont la première réunion s'est tenue le 30 mars, dans le but de "dynamiser" le corps médical et d'entreprendre de nouvelles actions. A noter également la présence constante de nos délégués régionaux, à la disposition et à l'écoute de tous afin de vous informer, de vous orienter et de vous assister autant que possible...

Poursuivons nos efforts. De plus en plus de familles se manifestent auprès de l'A.M.Mi. Nous comptons, aujourd'hui, 150 malades. Nous avons besoin, plus que jamais, de vous pour nous faire entendre. Nous appelons toutes les personnes de bonne volonté pour, entre autres, suppléer les membres du bureau, fréquemment sollicités, aux différentes activités, réunions auxquelles l'A.M.Mi ne peut pas et ne doit pas être absente...

Nous savons que nous pouvons compter sur vous. Vous nous l'avez prouvé par des initiatives personnelles qui ont admirablement servi notre cause et nous saluons votre mérite notamment celui de Madame Annabel Chautemps, de Madame et Monsieur Largy ou encore du Léo Club de Châteauroux-Issoudun...

La mobilisation et la solidarité sont réelles. Gardons l'espoir, restons unis et continuons ensemble...

MARIE-LAURENCE ARMAND



Sommaire : Page 3 à 4 : Compte rendu de l'Assemblée générale du 15/06/02 ● Page 5 : Actualités ● Page 6 : Articles scientifiques ● Page 7 à 8 : Actualités ● Informations diverses.

L'assemblée générale

Chers Amis de l'AMMi,

Depuis quelques mois l'A.M.Mi. a connu de nombreux changements. Je remercie vivement Marie-Laurence Armand la nouvelle Présidente et toute son excellente équipe : Michel Lenne, Michel Cerbelle, Françoise Tissot, Mr et Mme Louchart, et tous ceux qui l'aident dans sa fonction.

Je suis heureuse que l'A.M.Mi. puisse ainsi continuer sa route.

J'ai créé l'A.M.Mi. parce que je ne voulais pas que les familles qui connaissent le drame des maladies mitochondriales vivent dans la solitude, l'inquiétude du lendemain et les moments douloureux.

Je ne voulais pas que des enfants et des adultes continuent de souffrir et de disparaître sans avoir rien tenté.

C'est une promesse faite à ma fille Laëtitia qui n'a passé que dix mois sur cette terre mais qui a donné à ceux qui ont croisé son chemin toute sa gaïté et tout son amour innocent.

Cette richesse inestimable, il fallait la partager avec les autres malades petits et grands. Ils sont souvent isolés, anonymes sur leur lit d'hôpital, mais ils sont courageux et nous avons le devoir de nous battre pour eux.

Il faut profiter de chaque seconde, ne pas perdre courage.

Il faut se battre pour le présent et pour l'avenir.

Il faut se battre pour que ces maladies soient décelées très tôt et pour aider les chercheurs à trouver de nouvelles techniques de diagnostic précoces et des traitements. Mais restons lucides, la route est longue et semée d'embûches. La bataille contre la maladie demandera des années de travail et de courage. Alors il faut être patients, ce n'est pas un sprint, c'est une course de relais qu'il faut organiser. Ce n'est pas le combat d'une personne. Ce doit être le combat de toutes les familles main dans la main avec les chercheurs et les médecins. Quelques uns nous soutiennent mais il en faut beaucoup d'autres à nos côtés. J'étais à Necker le mois dernier pour la réunion du Conseil Scientifique et je suis sûre que l'AMMi et les chercheurs sont sur le chemin d'une coopération efficace. J'ai transmis le relais à Marie-Laurence, il faut la soutenir et l'épauler. Elle a besoin de vous tous. Elle se bat pour l'A.M.Mi. depuis quatre ans et j'ai une grande estime pour elle. C'est une maman extraordinaire, une amie et une professionnelle formidable.

Elle a encore bien d'autres qualités qui font d'elle une excellente Présidente.

Depuis 1997, je me suis battue avec mes petits moyens, j'ai écouté et tenté d'aider et de soutenir 200 familles françaises et étrangères. 200 histoires douloureuses. Aujourd'hui, je reçois encore les appels de certains d'entre vous, beaucoup d'entre vous êtes devenus amis et le pouvoir de l'A.M.Mi. a été de créer ce réseau d'amitié et de compréhension.

C'est grâce à ce réseau qu'en septembre 2001, j'ai été convoquée à Londres, à l'E.M.M.E.A. (Agence Européenne du médicament) en tant qu'"expert", pour les maladies Mitochondriales.

C'était la première fois qu'une association de patients intervenait dans une réunion d'évaluation de médicaments orphelins.

Ce n'est pas le hasard, cette reconnaissance de l'A.M.Mi. est le fruit d'un travail mené aux côtés de l'AFM et au sein de l'ALLIANCE Maladies Rares.

J'ai été heureuse de donner toute mon énergie à l'A.M.Mi., je voulais donner beaucoup plus, mais je suis obligée de me mettre un peu en retrait de cette activité pour des raisons professionnelles et familiales. Je reste à la disposition de l'A.M.Mi. et de tous ceux d'entre vous qui le désirent. Je ne serai sûrement pas avec vous pour la prochaine journée des familles (Assemblée Générale et Conférences) mais je serai de tout cœur avec vous. Je souhaite longue route à l'A.M.Mi. et vous prie de croire en mon amitié sincère."

ISABELLE DERAM LAFFORGUE



Les familles



Marie-Laurence Armand



Pierre Rustin

Le 15 juin, quatre-vingt-six adhérents ont participé à l'Assemblée générale dans les locaux de la D.D.E.C. de Versailles. Ils se sont réunis autour d'un petit-déjeuner avant de prendre place dans la salle de réunion.

LE RAPPORT MORAL

A 10 heures, après le mot de bienvenue et l'hommage à la fondatrice de l'A.M.Mi Isabelle Deram-Lafforgue, la Présidente Marie-Laurence Armand a commencé le rapport moral en rappelant le financement partiel de la DHPLC par l'association. Elle a ensuite invité Corinne Dalançon à rendre compte, en qualité de secrétaire de séance, de la première réunion du Conseil scientifique en date du 30 mars 2002.

Michel Cerbelle, Vice-Président, l'a succédée afin de présenter la plate-forme des maladies rares et son rôle au Conseil national de l'Alliance. Marie-Laurence Armand a conclu en insistant sur le devoir de chacun d'assister aux réunions sur les maladies rares afin de permettre à l'A.M.Mi de se faire connaître et d'être toujours au cœur de l'actualité médicale.

Elle a enchaîné en évoquant le projet de Charte européenne vers l'éducation inclusive qu'elle tient à votre disposition.

L'Assemblée générale s'est poursuivie avec l'exposé des actions de collecte de fonds. A cette occasion, la Présidente de l'Inner Wheel de Douai a remis à l'A.M.Mi le chèque d'un montant substantiel de 9 340 euros pour la soirée organisée par Anabel Chautemps. De même, Karine et Philippe Largy ont expliqué le déroulement de leur Salomé's Party. Marie-Laurence Armand en a fait autant avec l'action des lycéens du Nord dans le cadre d'un projet scolaire et le Bal de Margaux.

Par ailleurs, il a été diffusé auprès des adhérents intéressés un questionnaire élaboré par Monsieur Xavier Viollet qui rédige un mémoire sur les dysfonctionnements de santé, de la prise en charge sociale et médico-sociale des maladies rares. Il vous est toujours

possible d'en obtenir un exemplaire auprès de Marie-Laurence Armand.

Parallèlement, les adhérents sont conviés par l'association "Connaître les syndromes cérébelleux" le 28 septembre 2002 à une rencontre de parents autour de la pathologie du cervelet [pour tous renseignements, vous pouvez contacter : Francine Sion - Tél. : 01.64.66.21.32 - e-mail : msion@chello.fr]. Le quitus a été accordée à l'unanimité à la Présidente.

Chacun des points du rapport moral est développé dans un article de ce journal.

LE RAPPORT FINANCIER

Le bilan financier a débuté par l'hommage de la Présidente au papa d'Isabelle, Monsieur Lafforgue, premier trésorier de l'A.M.Mi et celui de Madame Lydia Lamiable, Commissaire aux comptes jusqu'au 31 décembre 2001, personne-ressource ayant également assuré momentanément la permanence téléphonique de l'A.M.Mi.

En l'absence de M. Yves LAFFORGUE, trésorier de l'AMMi au cours de l'exercice écoulé, Madame BELS DE ROQUETTE, commissaire aux comptes, présente le rapport financier pour l'année 2001.

Les recettes 2001 ventilées font apparaître les sommes suivantes :

	2001 (€)	2001 (F)	2000 (F)
COTISATIONS ET DONNS	24 216 €	158 845 F	179 359 F
INTÉRÊTS	953 €	6 254 F	2 548 F
TOTAL	25 169 €	165 099 F	181 907 F

Les dépenses par grands postes se répartissent comme suit :

	2001 (€)	2001 (F)	2000 (F)
FRAIS FONCTIONNEMENT	4 873 €	31 966 F	26 130 F
ADHÉSIONS, RÉUNIONS, DÉPLACEMENTS, DIVERS	2 066 €	13 553 F	13 072 F
ASSEMBLÉE GÉNÉRALE	1 920 €	8 000 F	8 721 F
AMORTISSEMENTS	2 231 €	14 637 F	
DON À L'ASSOCIATION IMAGE			
	10 671 €	70 000 F	
TOTAL	21 062 €	138 156 F	47 923 F

M. LENNE remercie M. LAFFORGUE pour la clarté et l'excellente tenue des comptes qui lui ont été transmis. Les comptes bancaires ont été soldés et virés pas ses soins sur les nouveaux comptes ouverts auprès du Crédit Agricole de Montaigu (85).

La comptabilité est désormais tenue par M.LENNE et sera visée par M. GRONDIN nouveau commissaire aux comptes.

La présentation de la trésorerie au 1^{er} juin 2002 fait apparaître les valeurs suivantes :

Compte courant : 22 068 F soit 3 364 €
Compte sur livret : 343 654 F soit 52 390 €

Ce rapport financier a été adopté à l'unanimité. Cette situation de trésorerie, bien que confortable, reste malgré tout modeste. Néanmoins une partie des ressources va être affectée à l'embauche d'une collaboratrice auprès de notre présidente. Outre le fait d'alléger le travail administratif de la Présidente, notre collaboratrice pourrait, entre autre, orienter ses actions vers la recherche de nouveaux partenaires financiers. La rentrée escomptée de nouvelles ressources permettraient alors d'engager des actions concrètes en direction de financement de travaux de recherche par exemple (financement de jeunes thésards...)

Le prochain Petit A.M.Mi (N° 7) présentera l'intégralité des comptes et de la situation financière de notre association pour l'exercice 2001 dès lors qu'aura eu lieu l'approbation des comptes à notre assemblée générale.

A ce jour la situation financière fait apparaître un disponible en banque de 53 100 € (348 000 F). Ces résultats sont le fruit des versements des adhésions et de dons. Soyez tous remerciés pour votre participation. Aussi modeste que soit votre versement, il témoigne de votre volonté de pérenniser les actions de l'association. Vos dons nous confortent dans la nécessité de continuer à œuvrer pour que la recherche sur les maladies mitochondriales et le suivi des malades soient encore davantage pris en compte.

Depuis le début de l'année 2002, il a été encaissé 18 000 €. Il faut remercier tout particulièrement plusieurs familles et sympathisants qui ont organisé des manifestations au profit de l'A.M.Mi (voir article). Ces actions ont rapporté la somme de plus de 21 000 € (138 000 F)

Nous vous encourageons, ceux qui ont pris un peu de retard, à verser leur adhésion 2002. Le nombre d'adhésions à notre association est important dès lors qu'il s'agit de plaider sa cause auprès des instances politiques, scientifiques, médicales...

Patrick Niaudet
Professeur néphrologue à l'Hôpital Necker
Les atteintes rénales

Arnold Munnich
Professeur généticien à l'Hôpital Necker
a conclu cet après-midi en répondant aux diverses questions de l'assistance.

Un compte-rendu de ces interventions sera publié dans le prochain numéro du Petit A.M.Mi (parution : fin d'année).

Un grand merci aux conférenciers pour leur grande disponibilité, la clarté de leur exposé et leurs précieuses réponses.

Nous remercions également la D.D.E.C. pour avoir mis gracieusement à notre disposition ses locaux, Michel et Danielle Cerbelle pour s'être chargés de la réservation de la salle de réunion et de l'organisation du buffet.



Agnès Rötig



LES CONFÉRENCES QUESTIONS/RÉPONSES :

L'après-midi a été consacrée aux conférences questions/réponses. Sont intervenus :

Pierre Rustin
Biochimiste-Chercheur à l'Hôpital Necker
*Que sont les mitochondries ?
Comment sont-elles fabriquées ?
A quoi servent-elles ?
Qu'arrive-t-il lorsqu'elles fonctionnent mal ?*

**Agnès Rötig - Chercheur
diagnostic-génétique à l'Hôpital Necker**
*Comment fait-on pour savoir que les mitochondries fonctionnent mal ?
Quelles sont les raisons connues qui entraînent un mauvais fonctionnement des mitochondries et pourquoi est-il important de les connaître ?
Comment imaginer combattre ces maladies ?*



Arnold Munnich



26 NOVEMBRE 2001

UN COLLOQUE AU SÉNAT

Le 26 novembre 2001 se tenait au Sénat un colloque sur "La prise en charge du handicap de l'enfant dans l'enseignement au sein de l'Union européenne" ; l'A.M.Mi y était. Cette journée européenne de mobilisation sur le handicap a démontré, s'il en était besoin, les faiblesses qu'offrent les systèmes éducatifs aux enfants handicapés en Europe. Les comparaisons d'un pays à l'autre ont été dressées pour essayer d'aller dans la meilleure voie possible pour les enfants. A titre d'exemple, en Italie, la Constitution interdit un enseignement spécifique. Dans d'autres pays, l'intégration des enfants porteurs de handicaps est vécue comme une menace par l'éducation ordinaire. D'un pays de l'Union européenne à l'autre, les services offerts aux enfants handicapés varient considérablement. En France, il est très difficile de trouver des réponses adaptées et personnalisées. Si le gouvernement a mis en place un système d'auxiliaires de vie dans les écoles, la pérennité du financement n'est pas complètement assurée. Mais il importe que les services en direction des enfants soient véritablement conçus en fonction de leurs besoins spécifiques et soient

rendus par des professionnels hautement spécialisés. L'éducation inclusive semble pourtant la solution pour la majorité de nos enfants. Une charte européenne dans ce sens a été adressée à tous les dirigeants européens. L'A.M.Mi la tient à votre disposition. Qu'est-ce qu'un enfant normal et qu'est-ce qu'un enfant handicapé ? Il faut essayer de faire participer tous les enfants, quel que soit leur handicap à la vie de tous les jours, à la vie sociale. Il ne faut pas être convaincu d'avoir raison contre l'autre : il faut avant tout prendre en compte les besoins des enfants. L'année 2003 sera un tournant. Elle sera en effet l'année des personnes handicapées. Nous aurons à agir contre la discrimination, pour l'inclusion des personnes handicapées, pour que nos pratiques, nos expériences puissent être traduites en droit dans la législation nationale. Il me paraît important de souligner aux parents qui nous rejoignent que, en France, nous disposons de CAMSP (Centre d'Action Médico-Sociale Précoce) ou de CAMSEP (Centre d'Action Médico-Socio Educative Précoce) selon les régions. Ces centres interviennent au niveau de la psychomotricité (le psychomotricien est en

quelque sorte le philosophe de nos enfants), au niveau de l'orthophonie (même si certains de nos enfants ne parlent pas). Sont présents également des psychologues, des éducateurs spécialisés, des assistantes sociales et des médecins (généralement des pédiatres).

Ces centres accueillent des enfants en difficulté qui présentent :

- des retards légers ou plus importants (langage, graphisme...)
 - des troubles divers (comportement, sommeil, propreté, alimentation)
 - des déficits particuliers (sensoriels, moteurs)
- en vue d'une adaptation sociale et éducative dans leur milieu naturel et avec la participation de celui-ci. A noter que la kinésithérapie reste indispensable dans la prise en charge de nos petits. Les statistiques sont très parlantes à ce sujet : plus la prise en charge est tôt, meilleures sont les capacités de nos enfants par la suite, quel que soit le degré de la maladie, du ou des handicap(s). Par ailleurs, l'environnement familial est fondamental. Plus un enfant sera stimulé, éveillé, encouragé à prendre confiance en lui, mieux il évoluera.

MARIE-LAURENCE ARMAND

27 OCTOBRE 2001

LA JOURNÉE PORTE OUVERTE

Le samedi 27 octobre 2001 nous nous réunissons à l'hôpital Necker pour fêter la première participation de l'A.M.Mi à l'effort de diagnostic. Une subvention de 10 671 € (70 000 F) votée lors de la dernière AG et destinée à financer un DHPLC pour l'équipe du Pr A. Munnich a donc été remise par notre Trésorier

M. Yves Lafforgue à Agnès Rötig qui nous recevait ce jour là dans le laboratoire de génétique à l'occasion d'une journée "portes ouvertes" consacrée aux membres de l'A.M.Mi. Tous les présents ont donc pu visiter les locaux du laboratoire de recherche et s'attarder devant le DHPLC présenté par Agnès.

LE DHPLC

Voici succinctement son principe de fonctionnement ; Le DHPLC (en anglais Denaturing High Pressure Liquid Chromatography) est un appareil qui permet de détecter les anomalies des séquences d'ADN que cet ADN provienne du noyau des cellules ou de leurs mitochondries.

Nos chromosomes sont constitués par une double hélice d'ADN composée de deux filaments qui se complètent l'un l'autre et qui sont reliés entre eux par des liens fragiles. Ils peuvent être séparés par la chaleur, d'où le nom de "Denaturing" terme anglais pour dénaturant ou séparant, et peuvent de nouveau se rassembler à une température plus basse.

Exemple :

A—T	G—C	G—C	A—T
A—T	G—C	G—A	A—T
		(mutation)	
A—T	T—A		T—A
A—T	T—A	C—G	T—A
		C—G	
C—G	G—C		
C—G	G—C		

2 filaments normaux

Une mutation dans un filament

L'échantillon normal dans cet exemple est appelé homo duplex et celui qui possède une mutation hétéro duplex. On mélange dans l'appareil à une solution d'acétonitrile, l'échantillon d'ADN suspecté d'avoir une mutation et de l'ADN normal : il se formera un homoduplex entre les ADN identiques et un hétéroduplex entre les ADN différents. Le mélange est envoyé dans une colonne sous haute pression (High Pressure) ; en jouant sur la concentration et la température on va faire sortir de la colonne en premier l'ADN hétéroduplex puis en second, l'ADN homoduplex pour les envoyer vers un détecteur. La chromatographie en phase liquide (Liquid Chromatography) permet d'analyser ainsi les molécules qui constituent les filaments d'ADN et donc de trouver les séquences altérées dans l'échantillon

MARGRET WILLIAMS ET MICHEL CERBELLE

23 FÉVRIER 2002

LE BAL DE MARGAUX

Le 23 février, a eu lieu au Château des Planches de Saint-Maur (près de Châteaoux) un dîner dansant, le "Bal de Margaux". Cette soirée a été organisée par le Léo Club de Châteaoux-Issoudun, neuf jeunes dynamiques et enthousiastes âgés de 18 à 22 ans. J'y suis d'autant plus sensible qu'ils ont été pour certains mes élèves. Très rapidement, nous a rejoint mon amie, Brigitte Tanchoux, sans qui le bal n'aurait pu se faire. En effet, par sa profession - diététicienne

dans un hôpital -, elle a entraîné dans l'aventure des fournisseurs qui nous ont offert le buffet ainsi que les trois cuisiniers pour le réaliser bénévolement. Nous nous sommes tous mobilisés pour la soirée : recherche de la salle, de l'orchestre, de la décoration... tous ces petits détails qui rendent une soirée agréable. Cinq cents cartons d'invitation ont été envoyés et nous avons réuni 362 amis dans un décor anis et parme. Margaux, ma fille, était l'ambassadrice de l'A.M.Mi ; elle a fait l'unanimité. Cette

soirée a été véritablement une réussite, comme en témoignent les bénéficiaires : plus de 8 384 euros (55 000 francs). Un reportage télévisé et deux articles nous ont été consacrés dans la presse locale, autant de retombées positives et financières pour l'A.M.Mi. La Mairie de Saint-Maur, quant à elle, nous a généreusement versé une subvention d'un montant de 150 euros. Cette expérience a également été valorisante pour ces jeunes ; ils ont décidé de la reconduire l'année prochaine.

MARIE-LAURENCE ARMAND

Le réseau des centres français impliqués dans le diagnostic des maladies mitochondriales fonctionne depuis le début de 1999. Il est né d'un double constat initial. Le nombre des patients investigués pour la suspicion d'une maladie mitochondriale est relativement important (une estimation grossière en "tour de table" donnait un chiffre de 70 patients/mois sur l'ensemble des centres présents). Les différents centres impliqués sont très divers dans le nombre de patients analysés (de 1-2 à >20 par mois), le type de recrutement (pédiatrique, adultes, maladies neurologiques, diabète + surdité...), l'organisation du diagnostic (\pm association à consultation pluridisciplinaire...), les protocoles d'analyse biochimiques et/ou génétiques, et enfin la distribution des tâches (biochimiques et/ou génétiques notamment)... Cette disparité entraîne obligatoirement de grandes difficultés dans la comparaison entre centres et dans l'appréciation globale de l'incidence des maladies mitochondriales. Le but initial du réseau a donc été de promouvoir une discussion entre centres diagnostiques visant à partager les expériences et mettre en place des protocoles d'investigation communs.

Un annuaire des centres s'occupant du diagnostic des maladies mitochondriales a été établi puis transféré dans l'annuaire plus général Orphanet.

L'uniformisation des techniques biochimiques a été abordée en premier car elle est indispensable si l'on veut pouvoir effectuer un contrôle de qualité comme cela est fait dans d'autres maladies rares et surtout éviter que les patients aient à être biopsiés une seconde fois lorsqu'ils demandent un deuxième avis diagnostique. Les différences de protocoles entre centres sont actuellement

considérables. Elles ont été clairement mises en évidence par la grande variation des valeurs obtenues sur un échantillon commun de mitochondries de cœur de bœuf préparées par le centre de Grenoble. Plusieurs réunions de l'ensemble des centres ont permis de se mettre d'accord sur des protocoles consensuels pour le dosage spectrophotométrique des complexes respiratoires I à IV. Ceux-ci doivent être maintenant validés sur le plan expérimental. Les centres de Bordeaux, Lyon, Caen et deux équipes de Paris se sont portés volontaires pour cette validation. Il faudra plusieurs mois pour obtenir les résultats expérimentaux nécessaires, pour en sortir un protocole écrit suivant le guide des bonnes pratiques de laboratoire et pour débiter les contrôles de qualité. Ces derniers reposent sur l'envoi "en aveugle" de prélèvements présentant ou non un déficit de la chaîne respiratoire. Les biopsies de tissu de patients sont de trop petite taille et trop précieuses pour cette utilisation. Il est donc essentiel de disposer de cellules en culture présentant un déficit. Il en existe dans plusieurs centres. Elles devront être immortalisées pour pouvoir être amplifiées de façon suffisante. L'appréciation épidémiologique des maladies mitochondriales est spécifiquement demandée dans l'appel d'offre de l'AFM et de l'INSERM, qui subventionnent le réseau depuis l'année 2001. Il faudra résoudre de nombreuses difficultés liées à la grande disparité de ces maladies mais aussi aux différences dans les protocoles d'investigation entre les différents centres qui se sont adaptés au type de pathologie qu'ils avaient à analyser. L'uniformisation des investigations nécessite de nombreuses discussions entre les différents intervenants du diagnostic que sont les cliniciens, les anatomopathologistes, les biochimistes

et les généticiens. En effet, chaque cadre clinique a ses causes, ses complications et donc ses investigations spécifiques. Les données épidémiologiques recueillies devront être rassemblées sur une base de données. Il est difficile de prédire actuellement la structure de cette base compte-tenu des difficultés déjà soulevées. Son support est donc encore un problème lointain.

Quoiqu'il en soit, même si les buts sont encore lointains, il est certain que le réseau a déjà facilité la rencontre et les échanges entre groupes impliqués dans le diagnostic des maladies mitochondriales. Équipes cliniques et équipes de recherche ne sont pas toujours confondues. Le réseau représente alors une plateforme de rencontre entre ces deux types d'activités qui sont très étroitement complémentaires dans le cadre des maladies rares. De plus, les journées bi-annuelles de réflexion des intervenants du diagnostic biochimique et génétique, élargies aux cliniciens et aux anatomopathologistes, représentent un outil essentiel dans l'amélioration progressive de l'investigation des maladies mitochondriales et donc de leur reconnaissance en attendant la découverte de traitement plus efficace.

En conclusion : si nous voulons améliorer l'efficacité du diagnostic et de la prise en charge des patients, nous n'avons pas d'autre choix que d'implanter de façon suffisamment répartie sur le territoire Français, des protocoles d'investigation consensuels permettant au moins le diagnostic générique de maladie mitochondriale. Les difficultés sont nombreuses et le temps de chacun est limité par de nombreuses tâches obligatoires qui contrastent avec le petit nombre de gens pour les faire mais la volonté de progresser de chacun est clairement exprimée.

DOCTEUR ANNE LOMBÈS

La Neuropathie Optique de LEBER

La Neuropathie Optique de LEBER est une pathologie héréditaire de l'adulte jeune (entre 20 et 35 ans) localisée strictement sur le nerf optique (inflammation de la papille, zone circulaire de l'œil correspondant à la naissance du nerf optique). L'ophtalmologiste allemand Théodore LEBER (1840-1917) a décrit cette maladie à la fin des années 1800 et lui a reconnu son caractère de neuropathie optique familiale. Les récentes études ont bien montré sa transmission maternelle et l'atteinte préférentielle des garçons (90 % des cas). La prévalence est d'environ 1 cas pour 55 000 habitants.

L'âge moyen de survenue est de 27 à 34 ans, bien que l'on ait décrit des extrêmes de 14 à 74 ans. Le premier symptôme chez l'adulte jeune, souvent en bonne santé, est une désacuité visuelle centrale (scotome) brutale et inopinée. L'évolution de la maladie peut se faire soit vers la perte progressive de la vision en parfois 2 ans, soit vers une cécité brutale ou vers une amélioration spontanée. Un atteinte bilatérale est la règle avec un décalage moyen de quelques mois entre les deux yeux. La Neuropathie Optique de LEBER est due à des mutations de l'ADN mitochondrial maternel du patient, cet ADN venant exclusivement de sa mère à cause de l'absence de mitochondrie dans les spermatozoïdes paternels. Ce n'est donc pas une transmission mendélienne. 18 mutations ont été décrites par différents auteurs, ces mutations pouvant être isolées ou associées entre elles. La mutation entraîne un mauvais fonctionnement de la chaîne respiratoire des cellules de l'organisme, située au niveau de la mitochondrie, et pour laquelle, l'ADN mitochondrial code pour 13 des 67 peptides. Le mécanisme physiologique précis de ce dysfonctionnement n'est pas connu. Certaines de ces mutations sont dites primaires, car leur responsabilité a été démontrée, tandis que d'autres sont dites secondaires, car elles peuvent favoriser la maladie mais ne sont pas suffisantes à elles seules pour la provoquer individuellement. D'autres facteurs génétiques ou environnementaux sont probablement impliqués dans la pathogénicité car seulement 50 % des hommes et 10 %

des femmes, affectées par ces mutations primaires, expriment la pathologie.

L'on observe une déficience au niveau des polypeptides du Complexe I, notamment au niveau des sous-unités 1 à 6 de la NADH déshydrogénase, ayant un rôle fondamental, ainsi qu'au niveau des sous-unités des complexes III, IV et V. Ainsi, l'enzyme oxydoréductase NADH-Coenzyme Q est abaissée de 80 % dans de nombreux cas.

■ La mutation la plus fréquente est une mutation en 11778 qui rend compte approximativement de 50 à 70 % des cas en Europe et de 90 % des cas au Japon. Le remplacement de la Guanine par l'Adénine provoque l'insertion d'une Histidine à la place d'une Arginine très conservée sur le site du 340^e Acide Aminé du gène codant pour l'unité ND4 ce qui entraîne son dysfonctionnement et est suffisant pour provoquer des manifestations cliniques. Cette mutation est le plus souvent homoplasmique. Bien qu'avoir la mutation 11778 représente un risque individuel de cécité, plusieurs membres de la famille peuvent avoir la mutation et être asymptomatiques. La variabilité phénotypique observée, comprenant l'âge de survenue et la prédisposition masculine, résulte probablement de différences environnementales comme l'exposition au monoxyde de carbone par le tabagisme qui inhibe le complexe I, ou l'alcool. Lorsque la cécité survient, la récupération visuelle est rare (moins de 5 % des cas)

■ La seconde mutation la plus fréquente est une mutation en 3460 qui rend compte approximativement de 15 à 25 % des cas. Le remplacement de la Guanine par l'Adénine provoque l'insertion d'une Thréonine à la place d'une Alanine sur le site du 360^e Acide Aminé du gène codant pour l'unité ND1. Comme la mutation 11778, la mutation 3460 donne une atrophie optique isolée ou avec peu de signes neurologiques d'accompagnement. Elle est suffisamment pathogène pour produire à elle seule une atrophie optique. Elle peut être hétéro- ou homoplasmique. Une récupération visuelle a été observée dans environ 22 % des cas soit 4 fois plus qu'avec la mutation 11778.

■ Plusieurs mutations nouvelles ont été découvertes chez environ 20 % des patients qui n'avaient ni la mutation 11778, ni la mutation 3460. Bien que l'on puisse

dire que la présence de ces mutations chez un individu soit probablement associée à un risque de LEBER, aucune de ces mutations n'a le caractère pathogène, à elle seule, des mutations 11778 et 3460. Ainsi nous citerons les mutations 4160, 14459 et 15257.

Il est inutile de préciser que ce type d'atteinte provoque une grande détresse chez les malades qui se trouvent alors dans un état alternatif entre espoir et désespoir d'autant qu'aucun traitement actuel n'est efficace. On espère pouvoir un jour utiliser la thérapie génique à un stade précoce, avant l'atrophie optique définitive.

JÉRÔME LIAIGRE

Bibliographie

- LEBER T. : Ueber hereditäre und congenital angelegte Sehnervenleiden. Graefes Arch. Ophthal. 17 : 249-291, 1871.
- ADAMS J. H. ; BLACKWOOD W. ; WILSON J. : Further clinical and pathological observations on Leber's optic atrophy. *Brain* 89 : 15-26, 1966.
- BROWN M. D. ; LOTT M. T. ; VOLJAVEC A. S. ; TORRONI A. ; WALLACE D. C. : Mitochondrial DNA cytochrome b mutations associated with Leber's hereditary optic neuropathy and evidence for deleterious interactions between mutations (Abstract). *Am. J. Hum. Genet.* 49 (suppl.) : 973, 1991.
- BROWN M. D. ; VOLJAVEC A. S. ; LOTT M. T. ; MACDONALD, I. ; WALLACE D. C. : Leber's hereditary optic neuropathy ; a model for mitochondrial neurodegenerative diseases. *FASEB J.* 6 : 2791-2799, 1992.
- MORLET C. : Hereditary optic atrophy as a possible menace to the community. *Med. J. Aust.* 2 : 499-502, 1921.
- NEWMAN N. J. ; WALLACE D. C. : Mitochondria and leber's hereditary optic neuropathy. *Am. J. Ophthal.* 109 : 726-730, 1990.
- OOSTRA R. J. ; BOLHUIS P. A. ; WIJBURG F. A. ; ZORNENDE G. ; BLEEKER-WAGEMAKERS E. M. : Leber's hereditary optic neuropathy : correlations between mitochondrial genotype and visual outcome. *J. Med. Genet.* 31 : 280-286, 1994.
- PAGOT V. ; MALECAZE F. ; ROTIG A. ; SIMORRE V. ; MAILLARD P. ; MATHIS A. ; MUNNICH A. : Neuropathie optique de Leber : nouvelles perspectives diagnostiques. *Journal français d'Ophtalmologie.* 15 : 19-23, 1992.

Actualités

5 MARS 2002

LA SOIRÉE DE DOUAI

C'est une foule attentive et concernée qui ce soir là, Mardi 5 mars à Douai dans l'amphithéâtre de la faculté de Droit, attendait d'en savoir plus sur les maladies mitochondriales. En effet à l'initiative d'Annabel Chautemps, proche parente de la fondatrice de l'A.M.Mi Isabelle Deram, et du Inner Wheel (1) s'est tenue une conférence animée par le Professeur Arnold Munnich et le Docteur Agnès Rötig (chercheur à l'INSERM) visant à mieux faire connaître les maladies mitochondriales et à collecter des fonds pour l'AMMI. Le Docteur Rötig a ouvert la conférence avec un exposé complet et compréhensible pour les non-spécialistes sur les maladies mitochondriales : comment les dysfonctionnements de la chaîne respiratoire, dans la cellule, entraînent une baisse d'activité de la cellule en question et par conséquent le mauvais fonctionnement des organes contenant des

cellules atteintes. Elle a souligné la diversité des organes qui peuvent être atteints et mis en évidence l'extrême diversité des maladies mitochondriales dans leurs manifestations. Puis le Professeur Munnich a pris la parole pour une séance de questions-réponses avec le public ; il a souligné les difficultés que rencontre la médecine pour comprendre et expliquer ces maladies, leur évolution et surtout comment les soigner. A ce sujet, il a affirmé son opposition au clonage humain et abordé la question difficile des thérapies géniques. Il a rappelé l'importance pour les familles de faire un bon diagnostic génétique, surtout si elles veulent concevoir d'autres enfants. A cette occasion, il a présenté Mme Catherine Vincent-Delorme, responsable du diagnostic génétique sur la région, à Douai. En conclusion, le Professeur Munnich a partagé avec le public sa "rage

d'espérer", titre d'ailleurs de son dernier ouvrage paru chez Plon et qu'il a dédié à l'issue de la conférence. Les exposés ont été suivis d'une vente d'œuvres d'art, de meubles et d'objets. Cette vente a permis à l'Inner Wheel de collecter environ 9 000 euros (59 000 francs) qui seront reversés intégralement à l'AMMI à l'occasion de l'Assemblée Générale qui se tiendra le 15 Juin 2002 à Versailles. Au nom de tous ses membres et des malades, l'AMMI félicite et remercie chaudement Annabel et l'Inner Wheel pour leur action, leur détermination à nous soutenir.

(1) *Inner Wheel est une association uniquement composée de femmes dont les actions ont pour objectif de promouvoir l'amitié, d'encourager l'idéal de service et de favoriser l'entente nationale.*

CORINNE DALEŒON

16 MARS 2002

LA SALOMÉE'S PARTY

Cette soirée dansante a été dédiée à Salomé notre fille afin de collecter des dons pour l'A.M.Mi. Chaque couple invité se devait d'inviter à son tour un couple d'amis. Tout le monde a joué le jeu et au final nous étions environ 150 personnes. La salle était décorée par des photos de Salomé, des posters et des dépliants de l'A.M.Mi. La soirée a débuté par un petit film de 15 mn que mon époux et moi-même avions réalisé. Salomé y est mise en scène et explique (par nos voix off) les raisons de cette soirée, le travail de

l'association, sa maladie, sa vie au quotidien et ses progrès. Après des remerciements, la soirée dansante a pu commencer. Chacun pouvait danser, regarder la vie de Salomé grâce à un film de trois heures ou partager son dessin animé préféré "Les Téléubies" projetés sur un mur. Sur les tables, étaient offertes bugnes de la maison des mamies, tartes brezannes à la crème, aux pralines et au sucre, boissons non alcoolisées à volonté. Des bouteilles de mousseux étaient payantes au bar.

Vers minuit, nous avons annoncé le montant des dons : 3 651,28 euros (23 950,83 Frs). La soirée s'est poursuivie par un karaoké et s'est prolongée jusqu'à 6 h 00 le lendemain matin. Beaucoup de personnes se sont mobilisées pour cette soirée. Aujourd'hui, elles comprennent mieux la maladie de Salomé et connaissent ainsi l'A.M.Mi. La Salomé's party a été un énorme succès - tout le monde en parle encore... - et nous sommes très sollicités pour réitérer l'aventure l'année prochaine !

KARINE LARGY

30 MARS 2002

LA RÉUNION DU CONSEIL SCIENTIFIQUE À NECKER

Le 30 mars, le Conseil scientifique s'est réuni dans les locaux de l'Hôpital Necker. Nous y avons rencontré :

le Professeur **Arnold Munnich**, Notre hôte, **Brigitte Chabrol**, Professeur neuropédiatre, **Jean Feingold**, Pédiatre épidémiologiste, **Anne Lombès**, Docteur en pédiatrie, **Agnès Rötig**, Chercheur à l'INSERM, **Abdel Slama**, biologiste.

Cette première entrevue de trois heures a été l'occasion d'un "tour d'horizon" sur le diagnostic, l'état de la recherche et celui des thérapies des maladies mitochondriales. La discussion s'est ouverte sur la nécessité d'un diagnostic rapide. Les délais peuvent être longs car les maladies mitochondriales sont encore peu connues à ce jour par l'ensemble du corps médical. Il nous paraît des lors utile de lui en présenter les différentes caractéristiques par exemple par la diffusion d'un CD-rom - à concevoir - et par des invitations à des séminaires. Nous avons tous, corrélativement, reconnu l'incontestable utilité d'un protocole d'investigation commun. Son élaboration suppose la désignation de centres de référence diagnostiques des maladies mitochondriales - comme cela a été fait pour certaines autres maladies. En raison de la superficie du pays et du petit nombre de malades,

le Professeur Arnold Munnich préconise l'existence d'un seul centre de référence en France. Le diagnostic ainsi facilité permettrait d'éviter la multiplication des visites auprès des différents médecins d'une part et d'autre part une prise en charge immédiate du malade. Le suivi médical, quant à lui, pourrait être amélioré par l'institutionnalisation des consultations multidisciplinaires (cardiologue, neurologue, ophtalmologue, etc...). Parallèlement, afin d'orienter au mieux la recherche, l'A.M.Mi élabore un questionnaire avec le concours du Professeur Feingold qui s'est proposé d'en interpréter les résultats. L'A.M.Mi vous transmettra le questionnaire. Le Conseil scientifique s'est achevé sur la question des thérapies. Les effets contraires, selon les patients, de "l'Ubitein" ou "Ubiquinone" ou "Q10" ont été abordés... Le Professeur Arnold Munnich rappelle qu'"aucun médicament n'est anodin" et en reconnaît l'éventualité d'effets néfastes. Le Docteur Anne Lombès ajoute qu'elle "donne la liberté aux parents de poursuivre ou d'arrêter la prise du médicament" controversé... L'A.M.Mi remercie chaleureusement tous les médecins présents. La prochaine séance du Conseil scientifique se tiendra le samedi 9 novembre 2002.

M-L A

Alliance Maladies Rares

Plateforme Maladies Rares
102, rue Didot - 75014 Paris
Tel. 01 56 53 53 40
alliance@maladiesrares.org

Orphanet : //www.infobiogen.fr/services/orphanet
même adresse

Allo-Gènes : N° azure : 0810 63 19 20
même adresse

Actualités

LA PLATEFORME DES MALADIES RARES

La Plateforme des Maladies Rares regroupe, dans les locaux de l'hôpital Broussais à Paris, quatre acteurs qui œuvrent en France et en Europe en faveur des personnes atteintes de maladies rares et de leur famille.

Qu'est-ce ?

L'Alliance est "un collectif, un mouvement et un réseau. Elle n'est pas une fédération. Elle est une union respectueuse des identités et de l'autonomie de ses membres auxquels elle ne se substitue pas. Elle cherche le consensus entre ses membres et un fonctionnement collégial de ses instances".

Création : février 2000

Structure : 100 associations membres [900 maladies et 1 000 000 de malades], un Conseil national [18 membres] un Bureau [7 membres]

Missions :

- Accès à un diagnostic précoce.
- Accès à une prise en charge médicale globale.
- Accès à un système de soins prenant en compte les particularités des maladies rares
- Accès à une prise en charge adaptée
- Accès à des programmes de recherche
- Accès aux traitements découlant de ces recherches

Qu'est-ce ?

EURORDIS est une Fédération des associations européennes de maladies rares.

Création : 1997

Structure : 180 associations membres issues de 14 pays européens

Missions :

- Promouvoir les maladies rares.
- Favoriser le développement d'alliances nationales regroupant des associations de patients dans chaque Etat membre.
- Créer et animer un réseau européen entre les alliances
- Représenter les associations membres dans tous les débats européens.
- Favoriser la recherche et l'information sur les maladies rares.
- Rendre toute l'information sur les maladies rares accessible aux patients.
- Suivre et stimuler les efforts de recherche à travers l'Europe.
- Stimuler les financements européens pour la recherche et les essais cliniques sur les maladies rares.
- Développer l'accès aux nouvelles thérapies.
- Veiller à l'application du règlement européen sur les médicaments orphelins
- Proposer l'adoption d'un cadre réglementaire similaire pour tout autre dispositif médical destiné aux personnes atteintes de maladies rares.
- Assurer un accès rapide et équitable aux nouvelles thérapies.

Qu'est-ce ?

Orphanet est un site Internet

Création : 1997

Structure : Service de l'INSERM de 10 personnes

Missions :

Orphanet a pour objectif d'aider les professionnels de santé, les chercheurs, les malades et leur famille à trouver des informations dont ils ont besoin sur les maladies rares et les médicaments orphelins. La base contient plus de 3 500 maladies rares. Chaque maladie est reliée aux programmes de recherche en cours sur celle-ci, aux laboratoires de diagnostic, aux associations de malades et

aux consultations spécialisées, aux médicaments orphelins qui servent à leur traitement, ainsi qu'aux adresses d'autres sites Internet consacrés à ces maladies dans le monde. Les informations présentées sur le site sont écrites par des spécialistes et validées par le Comité scientifique.

Qu'est-ce ?

Allo-Gènes est un centre national d'orientation et d'information sur les maladies génétiques
Création : décembre 1995
Structure : Pr. Marie-Louise Briard, Directrice scientifique, un pédiatre généticien, quatre secrétaires.

Missions :

- Réaliser et diffuser des documents d'information sur les maladies génétiques.
- Accueillir la demande des personnes concernées, familialement ou professionnellement au téléphone, afin de mieux analyser leurs interrogations grâce à l'écoute et l'échange. Donner une réponse écrite, personnalisée sans être personnelle, actualisée, documentée, rédigée sous forme de lettre, dans le respect de la déontologie et de l'éthique.
- Peuvent y être trouvées des réponses à des questions ayant trait à l'origine génétique de la maladie, à ses manifestations, au risque de développer la maladie encouru par d'autres personnes de la famille, à la prise en charge à l'existence d'une association de malades.
- Les informations données sont d'ordre général. Si cela est nécessaire, le malade et sa famille peuvent être orientés vers un généticien ou un spécialiste qui, disposant du dossier, pourra répondre aux demandes plus personnelles.
D'après la Revue de l'Union Nationale des Associations Familiales (UNAF)

Voici quelques références d'ouvrages qui peuvent vous intéresser :

- "Maladies orphelines vivre au quotidien" (vos besoins, vos droits, l'accès aux soins, les aides, les démarches) Fédération des Maladies orphelines 5 rue Casimir Delavigne 75006 Paris 25 € - 6 € de frais de port
- "L'alimentation anti-oxydante" Docteur Serge Rafal Marabout - 15,09 €
- "La rage d'espérer" Arnold Munnich La génétique au quotidien Plon - 14,94 €
- "La génétique fondamentale" Gérard Seguin - Que sais-je ? PUF - 6,40 €
- "Le génie génétique" Isabelle Colin Les Essentiels - Milan - 4 €
- "Edipe toi-même !" Professeur Marcel Rufo Consultation d'un pédopsychiatre Livre de poche - 4 €
- "Frères et sœurs, une maladie d'amour" Professeur Marcel Rufo Fayard - 19,50 €
- "La course folle" Caroline Glorion Les généticiens parlent Les Arènes - 19,47 €
- "Déclat, Le magazine de la famille et du handicap" Enfin un mensuel qui accompagne dans leur vie quotidienne les parents d'enfants handicapés ! Les dossiers du mois, petite enfance, vacances, ... Infos pratiques pour vivre au quotidien ; Médecine, tout savoir sur les maladies rares et l'actualité scientifique ; Loisirs, activités ludiques

et sportives
Handicap International - BP 360 60732 Ste Geneviève Cédex Tél. : 04.78.72.72.72 3,81 €/numéro (par abonnement uniquement)
■ "Guide Handicol's Ministère de l'Education Nationale Guide pour la scolarisation des enfants et des adolescents handicapés" A commander gratuitement à Handicol's Tél. : 0 801 555 501
■ Pour vos enfants, un livre recommandé, "JOSEPHINE A LA PISCINE", Joséphine aime tellement l'eau que sa baignoire est trop petite pour elle ! Alors aller à la piscine est l'un de ses plus grands plaisirs, puisque l'on peut y nager en famille. Et dans l'eau, elle est vraiment comme tout le monde. Parrainé par Handicap International. Milan Presse/Handicap International. 6,40 €
■ "Les guérir est un devoir" Glenn Doman chez epi A lire pour élargir sa connaissance et culture générale sur les différentes thérapies. Cette méthode fait partie des plus intensives et même si l'A.M.M.I. ne cautionne pas ce type de technique sur des enfants atteints de maladies mitochondriales, il n'en reste pas moins un ouvrage dynamique et plein d'espoir. Il contient des explications précises qui permettent une très bonne compréhension. A consommer donc avec modération...

PETIT A.M.M.I N° 6
JOURNAL DE L'ASSOCIATION CONTRE LES MALADIES MITOCHONDRIALES « A.M.M.I. »
4 Nieul, 36130 MONTIERCHAUME
Tél : 02 54 26 18 13
E-Mail : margo2@libertysurf.fr
Site : <http://orphanet.infobiogen.fr/associations/A.M.M.I./titia.html>
Directrice de la Publication : Marie-Laurence Armand présidente
Journal élaboré au siège
Rédaction : M.-L. Armand, Odile Cerisier
Réalisation, impression : Spirale - Gilbert Duranton Médiris Productions

