

## Edito

96 se termine, l'année a été dense en actions de toutes sortes.

Tout d'abord, des familles touchées nous ont rejoint et certains membres se sont portés volontaires pour des actions dans l'Association (traductions, contacts...). Ensuite, nous avons intégré l'A.F.R.G. : à travers cette Fédération d'Associations du même type que la nôtre, nous espérons développer une action plus large de communication et de collecte des fonds et constituer un nouveau groupe de pression important permettant de faire avancer la législation française, voire européenne, et la recherche pour la thérapie génique.

De plus, 96 a vu, à travers la première réunion inter-associations, la concrétisation des contacts noués au congrès de Lisbonne.

Cette rencontre nous a conforté dans nos efforts car nos amis suédois de FAMY ont quelques années d'avance. Nous parcourons le même chemin.

Nous avons la volonté de regrouper les autres Associations étrangères contre l'Amylose pour créer une Fédération Européenne nouvelle structure qui permettra de faire reconnaître pleinement la maladie, d'accroître la communication et, nous l'espérons, d'obtenir des subventions conséquentes.

Enfin 96, c'est la mise au point d'un projet de directive européenne qui devrait être voté prochainement (du même type que celle existant aux Etats Unis) pour les maladies rares et les médicaments orphelins.

Toutes ces avancées nous confortent dans nos efforts. Pour les malades, nous le savons, tout cela manque de rapidité et le soulagement de leurs souffrances doit leur paraître trop lointain mais nous voulons leur faire retrouver courage, leur donner de l'espoir pour leurs descendants. Tout bouge, tout va vite, il faut croire en l'avenir. La conjugaison de toutes les énergies ne va pas manquer d'aboutir et nous faisons tout ce qui nous est possible pour faire raccourcir tous les délais.

Je souhaite que 97 voit l'aboutissement de nos projets et vous adresse mes meilleurs vœux.

Yves GHIRON



## S O M M A I R E

1

EDITO

5

ÉTATS-UNIS

2-3-4

COMITÉ MÉDICAL  
ET SCIENTIFIQUE

6-7

DIRECTIVES EUROPÉENNES

4

INFO PRESSE

8

ACTIONS-RÉACTIONS

## 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 Médical et Scientifique

## Les médecins présentent un point actuel des recherches

RÉUNION DU 29 OCTOBRE 1996

### Participants :

Pr SAID	Neurologue Kremlin-Bicêtre
Dr Violaine PLANTE	Neurologue Kremlin-Bicêtre
Pr ADAMS	Neurologue Kremlin-Bicêtre
Dr GRATEAU	Interniste Hôtel Dieu
GHIRON Yves	Président
GHIRON Yannick	Secrétaire Général
BOYER Andrée	Trésorière
PELCOT Françoise	Trésorière
MIRA Ghislaine	Secrétaire
GHIRON-LATIL Sophie	Membre Fondateur
GIRARDOT Roland	Membre actif
DECOOL François	Membre actif porteur de la maladie
DECOOL Mme	Membre actif épouse porteur de la maladie
DECOOL Yves	Membre actif frère porteur de la maladie
GHIRON Maurice	Membre actif
Dr GINESTE Pierre	Membre actif
M. et Mme GAILLARDON	Membre actif

En présence de Monsieur Jean DI SCIULLO, Président de l'A.F.R.G.

### Absents excusés :

Dr HACHULLA Eric	CHU de Lille
Pr GODEAU Pierre	Pitié Salpêtrière
Pr BISMUTH	Paul BROUSSE
Pr POUGET J.	La Timone
RALITE J. Claude	Membre actif

## 1. EQUIPE DU Pr SAID

### 1. A - L'Amylose : historique

L'Amylose est une maladie difficile à vivre pour le malade, sa famille et pour le médecin.

Les pays les plus touchés en Europe sont dans l'ordre : Portugal, Suède, Irlande, France. Jusqu'en 1983, on pensait qu'il n'existait que des amyloses sporadiques (non familiales).

Aujourd'hui, on sait que ces formes sont toutes génétiques et que seules les formes secondaires, à la synthèse anormale d'une immunoglobuline monoclonale, sont sporadiques.

Les premiers cas de neuropathies amyloïdes français de type MET 30 ont été rapportés dans la thèse du Pr ADAMS dès 1990.

Les manifestations cliniques proviennent d'une distorsion de la transthytine :

La molécule de TTR modifiée (TTR mutée) ne peut plus circuler normalement et se précipite dans les tissus.

### 1- B - Les médecins

L'équipe de Bicêtre qui travaille sur le sujet est constituée de :

Pr SAID  
Chef du Service Neurologie,

Pr David ADAMS  
Qui travaille, entre autres, avec l'équipe du Pr BISMUTH et du Dr SAMUEL sur les transplantations hépatiques,

Dr Violaine PLANTE  
Neurologue formée à Londres à la génétique clinique et moléculaire qui prend en charge le conseil génétique prénatal et qui est à l'origine de l'identification de plusieurs mutations françaises,

Dr Thibault LALU  
Chef de clinique au 01.11.96 qui vient de présenter sa thèse sur l'Amylose et va poursuivre l'étude de pénétrance,

Olivier TRASSARD  
Technicien.



## Cette équipe travaille avec :

Catherine LACROIX du *Laboratoire de Neuropathologie*,

Micheline MISRAHI du *Laboratoire de Biologie cellulaire*,

L'équipe du Pr Henri BISMUTH et du Dr Didier SAMUEL

*Service Hépatologie du Centre Hospitalier Paul BROUSSE.*

## 1. C - Principaux travaux réalisés en 96

### 1 Evaluation de l'efficacité des transplantations hépatiques (20 greffés)

Après la transplantation, le taux de TTR muté s'effondre, la TTR se normalise. L'état clinique se stabilise sur plusieurs années. Les non-transplantés perdent 67 fibres nerveuses/mm<sup>2</sup> et par mois, les transplantés en perdent 1,2 ce qui est quasiment le taux normal. Les Suédois sont très enthousiastes sur les effets de la greffe. Les Français sont optimistes mais restent mesurés.

Elle reste cependant à ce jour la seule solution thérapeutique à proposer à condition d'être réalisée assez tôt, pratiquement dès les premiers symptômes, sinon le taux de mortalité postopératoire est important.

### 2 Identification de nouvelles mutations du gène de la TTR

Quatre nouvelles mutations ont été répertoriées portant le nombre total en France à 10 mutations.

On connaît, à ce jour, toutes les mutations des familles françaises recensées dans le service de neurologie de Bicêtre.

La MET 30 (Portugaise) touche 50 % des familles françaises.

L'identification de la mutation est indispensable pour le diagnostic. En effet, pour diagnostiquer une amylose familiale, il faut connaître la mutation pour la rechercher chez le patient et surtout pour savoir si un sujet sain est ou non porteur. Pour toutes ces mutations, les

symptômes cliniques sont identiques.

Dans le cadre de la thérapie génique, le système mis au point sera applicable pour toutes les mutations et dans un premier temps dans la variété MET30.

### 3 Etude des haplotypes dans les familles françaises

Cette étude permet de connaître l'origine de la mutation. Ainsi, il est probable qu'au Portugal toutes les familles descendent d'un seul ancêtre.

De même en Suède, cet ancêtre étant d'ailleurs commun avec les familles portugaises.

Au Japon et aux USA pour la MET 30, il existe 3 haplotypes différents.

En France, pour la MET 30, il existe au moins deux mutations ancestrales.

### 4 Etude de pénétrance

La pénétrance détermine le taux de porteurs qui, statistiquement, développent la maladie.

Aucun chiffre ne peut nous être communiqué à ce jour car l'échantillonnage de sujets dépistés est trop faible.

Actuellement, 29 familles françaises sont recensées mais certaines sont réduites et d'autres ne veulent pas participer à l'étude.

De plus, pour chaque mutation identifiée la pénétrance peut être différente.

Ces 29 familles conduisent à environ 60 sujets malades (il y a, en France, en plus presque autant de malades portugais).

Les travaux dans les familles françaises seront présentés à l'American Academy à Boston en Avril 97.

### 5 Les autres domaines de recherche

La transplantation apparaît comme un traitement lourd.

Certains patients trop évolués ne sont pas transplantables, certains aussi développent la maladie tardivement et ne peuvent pas non plus subir de greffe.

Il y a donc nécessité de trouver d'autres solutions

5 a) Actuellement, un projet scientifique Européen de «thérapie génique» des neuropathies amyloïdes héréditaires est en cours d'élaboration. Il met en collaboration des équipes de recherche françaises, portugaises et anglaises.

Le laboratoire du Pr SARAIVA à PORTO dispose depuis peu de souris porteuses de mutation MET30 de la TTR. Le Pr SAID doit bientôt se rendre au Portugal pour prélever le système nerveux périphérique de ces souris et vérifier si elles développent comme chez l'homme de l'amylose nerveuse. Ces souris permettraient ainsi de tester de nouveaux traitements.

Le laboratoire du Pr HELENE à PARIS (CNRS) devrait mettre au point dans son laboratoire les «oligonucléotides» pour bloquer la production de TTR mutée par le foie. Ceux-ci seront testés tout d'abord sur des cellules «malades» au laboratoire, puis chez ces souris. Un délai de 3 à 4 ans au moins sera nécessaire avant de pouvoir traiter ces souris. Si la molécule est bien tolérée chez l'homme, les premières applications humaines pourraient être envisagées dans 5 ans.

5 b) A Porto est tenté un traitement par Dialyse : on prélève le sang, on épure le plasma de la TTR mutée et on le réinjecte, mais comme la molécule de TTR mutée se reproduit très vite, il faut effectuer deux dialyses par semaine.

Le recul sur cette tentative est de 1 an 1/2. Les résultats ne sont pas probants et le traitement est très difficile à supporter.

5 c) Une équipe italienne cherche des substances solubilisantes qui empêcheraient la précipitation des TTR mutées.

D'autres maladies que les neuropathies amyloïdes sont liées à des dépôts d'amylose. Elles sont nombreuses et très différentes dans leurs manifestations. On peut citer : Alzheimer et les maladies à



Prion (vache folle...).

Trouver des substance solubilisantes et donc un point chaud de la recherche pharmaceutique car cela «marcherait» pour toutes ces maladies.

## 2. Le Dr GRATEAU

Point actuel du travail de Mademoiselle HAMIDI ASL Ladan.

Dans les amyloses familiales, il existe des amyloses où le dysfonctionnement ne se fait pas au niveau de la TTR mais au niveau d'une autre protéine.

Elles sont encore plus rares mais révèlent un grand nombre de formes différentes.

Les protéines en cause sont :

- fibrinogène,
- apolipoprotéine A2,
- lysozyme.

Les deux premières donnent lieu comme la TTR à des neuropathies mais également à d'autres formes.

Dans le cas de la TTR, on a différentes mutations donnant une forme clinique identique.

Dans le cas de ces protéines, au contraire pour une même protéine, on a des formes cliniques très différentes :

- amylose rénale,
- amylose de la peau avec atteinte cardiaque tardive.

Mlle HAMIDI ASL Ladan a travaillé sur deux familles différentes (l'une de la région de Besançon/Dijon touchée par une amylose rénale et pour laquelle on avait du mal à identifier la protéine en cause ; l'autre de Savoie touchée par une amylose de la peau).

Mlle HAMIDI ASL Ladan a réussi aux USA (Indianapolis) à purifier les prélèvements qu'elle avait emmené avec elle et a montré que ces deux familles étaient concernées par des protéines déjà connues :

- la première famille par une amylose fibrinogène,
- la deuxième famille par une amylose apolipoprotéine.

## 3. DIVERS

### Collaboration internationale

A travers les axes de recherches précités, on voit qu'elle fonctionne. Le Pr SAID précise que les échanges d'informations se font bien et rapidement.

### Soutien psychologique des familles

Le service du Pr SAID dispose d'une psychologue : Géraldine NONEZ mais le nombre de vacations accordées a été réduit cette année.

L'Association donne son accord pour financer pour 15.000 F/une vacation d'une demi-journée supplémentaire par semaine pendant une année.

### Accueil des personnes concernées

Elles seront aiguillées par l'Association vers le service du Pr SAID.

Celles qui demandent un conseil génétique seront reçues sous un mois par le Dr PLANTE.

Celles qui sont malades seront reçues sous une semaine par le Pr ADAMS.

Les malades ne pouvant pas se déplacer jusqu'à PARIS seront suivies par des médecins régionaux en contact téléphonique avec le service du Pr SAID.

### Congrès INSERM

La proposition de congrès INSERM présentée par le Pr SAID a été dans un premier temps repoussée car trop proche du congrès prévu en 97 aux USA sur ce thème.

Mais entre-temps le congrès USA a été décalé à 98. La demande va donc être redéposée.

### Publication

Le Pr SAID nous fournira pour fin janvier un article de synthèse pour la revue «Le Médecin Généraliste» qui permettra une information rapide auprès d'un grand nombre de médecins.

## INFO RELEVÉE DANS LA PRESSE

### UN LABO PUBLIC POUR LA THÉRAPIE GÉNÉTIQUE

*Des cellules génétiquement modifiées seront produites dans ce lieu très contrôlé*

Les essais de «traitement par les gènes» vont disposer d'une infrastructure unique en son genre en France : le «laboratoire de traitement génétique et cellulaire» inauguré en octobre dernier à l'hôpital Necker (Paris). D'un coût de 5 millions de francs, financé à 70 % par des organisations caritatives, il répond à un besoin crucial pour la thérapie génique «ex vivo». Cette stratégie de traitement génétique mise sur l'injection, en guise de médicament, de cellules dont le patrimoine héréditaire a été «corrigé». Opération délicate : les cellules prélevées sont infectées avec un virus qui va implanter le «bon» gène dans leur ADN, puis cultivées et inoculées au malade. Une fois dans le système sanguin, elles pallieront, espère-t-on, une carence vitale : en globule blancs, en telle ou telle enzyme... Encore faut-il produire par millions des cellules bien «corrigées», sans contamination.

C'est la raison d'être de ce nouveau laboratoire, doté d'installations de haute sécurité. Dirigé par Alain Fischer (Inserm) et Jean Michel Heard (Institut Pasteur), il sera voué, dans un premier temps aux maladies génétiques de l'enfance. Il fonctionnera «en ligne» avec l'unité de recherche et de production des virus porteurs de gène, nouvellement créée par l'Association Française contre les Myopathies. Deux créations qui marquent l'émergence, en France, d'une filière «thérapie génique» ou s'associent secteurs public et caritatif. «Important, souligne Jean-Michel Heard, car les maladies rares n'intéressent pas l'industrie».

(Libé 23.10.96)



# Etats-Unis

Voici un résumé d'un rapport rédigé par N.O.R.D. sur l'Amylose. Ce rapport a été traduit par Eric VIGUIER de Fabrègues :

**N.O.R.D. : National organisation of Rare Disorders, Inc ®**



Organisation qui regroupe aux U.S.A. les Associations de malades et de familles. Cette organisation a un rôle très actif et est parvenue, entre autres, à faire voter L'Orphan Drug Act : loi définissant le statut des maladies rares et de médicaments orphelins et des mesures d'accompagnement financières pour les recherches les concernant.

## ETUDE GENERALE

### RAPPEL

Amyloïde est le terme appliqué au groupe de désordres métaboliques, dans lequel l'amylose, (une protéine fibreuse) s'accumule dans les tissus du corps. Cette accumulation excessive entraîne un dysfonctionnement de l'organe atteint. L'accumulation peut être localisée, générale ou systémique.

La forme la plus commune de la maladie est l'Amyloïse Primaire. Cette forme d'affection peut survenir indépendamment d'une autre maladie, ou en présence de multiples tumeurs prenant naissance dans la moelle osseuse (myélome).

L'Amyloïde AA, ou amylose secondaire, est le plus souvent découverte au cours d'une maladie inflammatoire d'ordre chronique (arthrite rhumatoïdale), des infections chroniques ou la Fièvre Familiale Méditerranéenne.

### SYMPTOMES

Ils sont non spécifiques. Généralement les organes atteints deviennent caoutchouteux, fermes, avec un aspect cireux. Souvent, ils prennent du volume. Une biopsie est nécessaire pour un diagnostic sûr. Le syndrome néphrotique (rein) associé à l'Amylose s'accompagne d'habitude par une élévation du niveau de protéine dans les urines (protéinurie), qui empire avec la progression de la maladie, et peut, à terme, amener une insuffisance rénale. Elle peut altérer le foie et la rate. Un gros foie et une grosse rate sont les signes

les plus notables. Elle touche souvent le coeur. Les symptômes généraux sont : grossissement du coeur, rythme cardiaque irrégulier, murmures cardiaques et des anomalies vues à l'électrocardiogramme.

L'Amylose peut aussi toucher le système gastro-intestinal. Les symptômes peuvent être similaires à un cancer gastrique.

Dans la dernière (deuxième) moitié des cas d'amyloïde primaire et secondaire, et dans tous les cas de Neuropathie Amyloïde, la peau est touchée. Les lésions peuvent être visibles à l'oeil nu, sinon au microscope. Des papules d'apparence cireuse (squames) peuvent apparaître sur la figure et le cou. Des problèmes du système respiratoire sont souvent associés aux symptômes cardiaques. Les passages et conduits de l'air peuvent être obstrués par l'accumulation d'amylose dans les sinus, le larynx et la trachée.

### LES CAUSES

On connaît peu de choses à ce sujet, si bien qu'il semble que les différentes formes de l'affection sont le résultat de causes diverses. Pour ce qui concerne les symptômes de l'Amylose Secondaire, leur développement peut être dû à un stimuli antigénique et excessif (substances qui induisent une réponse immunitaire), qui accompagne des inflammations chroniques, et des maladies infectieuses. L'Amylose Héritaire semble être transmise comme un trait dominant d'un chromosome autosome, sauf s'il est associé avec une Fièvre Méditerranéenne

Familiale, qui semble être liée à un chromosome autosome, à caractère génétique récessif.

Les caractéristiques humaines, dont font partie les maladies génétiques classiques, sont le produit de l'interaction de deux gènes, l'un reçu du père, l'autre de la mère. Pour une maladie «dominante», une copie du gène défectueux (reçu de la mère ou du père) agira en «prédominance» sur l'autre gène normal, et il en résultera l'apparition de l'affection. Le risque de transmission est de 50 % pour chaque grossesse, quelque soit le sexe de l'enfant à venir.

Dans les affections récessives, les conditions ne sont réunies que si la descendance hérite du gène défectueux spécifique de chaque parent. Si un individu reçoit un gène normal et un autre «dégénéré», celui-ci sera porteur de la maladie, mais généralement ne présentera pas de symptôme. Le risque de transmission d'un couple à sa progéniture, les deux géniteurs étant porteurs de l'affection récessive, est de 25 %.

50 % de leurs enfants courent le risque d'être porteurs de la maladie, mais ne montrent pas de symptômes.

25 % de leurs enfants peuvent recevoir les deux gènes normaux, un de chaque parent, et dans ce cas seront génétiquement normaux. Le risque est le même pour chaque grossesse.

Cette maladie touche hommes et femmes, à nombre égal.

### TYPES DE THERAPIES

Il s'agit de traitements symptomatiques, et d'appuis. Dans le cas d'Amylose Secondaire, le traitement de l'affection qui a entraîné l'Amylose, peut contrôler cette dernière de manière adéquate.

Le traitement de la maladie sous-jacente doit être précoce.

Les familles atteintes de la forme héréditaire peuvent bénéficier d'un conseil génétique.



## INVESTIGATIONS THERAPEUTIQUES

Le médicament (sans association) DMSA est étudié pour le traitement de l'amylose. Quelques études de laboratoires suggèrent que le DMSA peut partiellement dissoudre (rendre soluble) une certaine protéine du plasma, la transthyretine, qui semble être liée aux symptômes de l'Amylose. Des études plus approfondies sont nécessaires pour déterminer l'effet et la nocivité à long terme de ce traitement. Pour plus d'informations, contacter :

**HOPITAL FOR JOINT DISEASES**  
**Jennifer SCHEIDELL, RN**  
**301E, 17th Street, Room 1615**  
**NEW-YORK, NY 1003**

Des recherches sont en cours à la Faculté de Médecine de l'Université de Boston, explorant de nouveaux modes de traitement de l'Amylose Primaire (AL). Pour l'une de ces études, les patients reçoivent des doses élevées de melphalan infusé par voie intraveineuse. Ceci est suivi d'un protocole dit «dispositif sanguin de lutte par le non-franchissement cellulaire».

Une troisième étude s'attache aux effets d'une combinaison médicamenteuse (à savoir : colchicine, melphalan et prednisone). Des études plus approfondies sont nécessaires pour déterminer les effets à long terme et l'innocuité de ce traitement.

Pour plus d'informations sur cette étude, veuillez contacter :

**Martha SKINNER, MD**  
**BOSTON UNIVERSITY SCHOOL**  
**OF MEDICINE**  
**RHEUMATOLOGY**  
**SECTION-ARTHRITIS CENTER**  
**71 EAST CONCORD STREET**  
**BOSTON, MA 02118**  
**(617) 638-4310**

Ces données sont basées sur des informations médicales obtenues en Mars 96. Dans la mesure où les moyens de l'organisation sont limités, il n'est pas possible de garder toutes les données absolument à jour.

## Europe

### VERS UNE DIRECTIVE EUROPEENNE SUR LES MALADIES RARES ET LES MEDICAMENTS ORPHELINS

*A l'initiative de quatre associations (A.F.M., AIDS, Lutte contre la Mucoviscidose et Ligue contre le Cancer) et avec la participation du Ministère de la Santé, s'est déroulé au Sénat le 20 septembre 1996 un colloque sur les «Maladies Rares et Médicaments Orphelins».*

*Yves GHIRON et Sophie GHIRON-LATIL y ont représenté notre Association.*

Tout démarre à partir d'un constat :

- L'industrie pharmaceutique privée n'effectue pas de recherches pour les médicaments concernant les maladies rares.

La raison est simple : de telles recherches nécessiteraient des financements élevés et concerneraient à la sortie un marché très faible. L'industrie privée a des soucis de rentabilité et de préservation de l'emploi qui ne lui permettent pas d'investir dans des domaines sources de pertes financières importantes.

- La recherche publique dispose de fonds limités qu'elle consacre donc prioritairement aux maladies touchant le plus grand nombre de personnes.

Si ces démarches obéissent à la logique, elles n'en sont pas moins révoltantes au plan moral car les maladies rares se trouvent abandonnées.

Il y a donc une nécessité évidente de mettre au point un cadre législatif pour remédier à ce manque.

Aux Etats Unis, existe depuis 1980 une loi qui définit les maladies rares et fixe des mesures pour les recherches sur les médicaments «orphelins» c'est-à-dire pour lesquels le marché est restreint et le prix de revient souvent élevé. Cette loi, appelée ORPHAN DRUG ACT, a été voté à la suite de la pression exercée sur les pouvoirs publics par N.O.R.D. (National Organization for Rare Disorders) fédération de 135 associations de malades concernés par les maladies rares.

Le Japon, à l'exemple des USA, a adopté en octobre 1993 un dispositif analogue.

L'Europe est en retard. En sep-

tembre 1994, à la demande du Directeur Général de l'INSERM, Annie Wolf a présenté un rapport sur la reconnaissance d'un statut européen de «médicaments orphelins».

Ce rapport préconisait des mesures incitatives réglementaires et financières en faveur des industries pharmaceutiques développant ces thérapeutiques et recommandait la création d'un observatoire national et européen sur les maladies rares.

A la suite de ce travail, Simone Veil alors Ministère des Affaires Sociales de la Santé et de la Ville, choisissait de porter le projet au niveau Européen et de créer en France la Mission des Médicaments Orphelins.

Le projet de directive est actuellement à l'étude au sein de la Commission Européenne. Il doit préciser :

- la notion de maladie rare et de médicament orphelin,
- les critères à retenir pour obtenir le statut de «médicament orphelin» en Europe,

- les mesures d'encouragement avec incitations réglementaires et financières à la recherche, au développement, à l'autorisation de mise sur le marché et à la distribution des «médicaments orphelins».

L'objet du colloque du 20 septembre était de sensibiliser et de mobiliser les Associations de malades, de les faire se prononcer sur les propositions prévues par le projet actuel qui figurent en encadré. La réponse de notre Association a obéi à deux idées :

- le taux de prévalence de 1/1000 pour définir une maladie rare nous paraît élevé. Cependant, si



## PLATE-FORME COMMUNE DE PROPOSITIONS

Dans le cadre de l'élaboration d'une législation européenne sur les « médicaments orphelins », les associations de malades souhaitent :

1° que le parlement se prononce avant la fin de cette année sur un projet de directive européenne,

2° que le terme de maladie rare soit appliqué à toute maladie dont la prévalence\* est inférieure à 1 cas pour 1000 habitants,

3° que l'industriel ayant développé un « médicament orphelin » bénéficie d'une exclusivité commerciale de 10 ans à partir de la mise sur le marché de ce produit,

4° que les industriels bénéficient d'incitations fiscales avec une déduction des frais de recherche et un crédit d'impôt ainsi que des incitations financières sous forme de subventions,

5° que l'aide au développement se traduise par la création d'une commission de coordination scientifique qui apportera aux industriels un soutien technique tout au long du développement du produit,

6° que les moyens d'une pharmacoépidémiologie et pharmacovigilance soient mis en place au niveau européen afin d'aboutir à une meilleure connaissance épidémiologique des maladies et d'assurer un suivi et une surveillance accrue des médicaments,

7° que les autorisations de mise sur le marché soient délivrées plus rapidement grâce à un enregistrement en procédure centralisée à Londres et avec une extension immédiate à chacun des états membres.

\*La prévalence est le nombre de malades par habitants.

nous tentons de faire fixer ce taux à une valeur plus basse, un grand nombre d'Associations ne seront plus concernées donc le groupe de pression sera moins efficace. Il y a même un risque que certaines associations « fassent de l'opposition ». Nous avons donc donné notre accord pour définir avec ce seuil une maladie rare.

- mais, le seuil de prévalence étant relativement élevé, la recherche sur les maladies très rares (comme l'Amylose) risque d'être délaissée au profit de maladies plus fréquentes représentant un marché potentiel plus important. Nous avons donc demandé que les incitations financières soient d'autant plus motivantes que la maladie est

plus rare.

Il est prévu que le projet de directive soit déposé par la Commission au Parlement Européen fin 96. La décision finale devrait être connue fin 97 et le Comité d'Application mis en place mi 98. Ces délais sont annoncés comme courts !

Pour notre part, nous ferons tout ce qui est en notre pouvoir pour obtenir un raccourcissement des délais. Nous avons écrit à nos amis suédois de FAMY pour qu'ils fassent de même de leur côté et nous allons écrire également à l'Association Portugaise. Il nous paraît essentiel de faire aboutir ce projet qui donnera un nouvel essor aux recherches sur les maladies rares délaissées.

TABLEAU COMPARATIF DE LA REGLEMENTATION DES MALADIES RARES ET MEDICAMENTS ORPHELINS

	ETATS-UNIS	JAPON	PROJET EUROPEEN
Loi	Orphan Drug Act (1983) Orphan Drug Regulations (1993)	Notice of DG, PAB (1985) Orphan Drug Regulations (1993)	1997
Administrations	Office of Orphan Drug (FDA)	Ministry of Health and Welfare (MWH) Développement Drug Fund for ADR Relief and Research Promotion	A définir
Bénéficiaires	Investigateurs et promoteurs	Promoteurs	Industriels
Statut de médicaments orphelins	Prévalence : 1‰ => < 200 000 patients pour une population de 200 millions d'habitants	Prévalence : 0,4‰ => < 50 000 patients pour une population de 125 millions d'habitants	Prévalence : 1‰ (Pour la France < 60.000 patients)
Exclusivité commerciale	7 ans	10 ans	10 ans
Incitations	50 % des coûts des essais cliniques réalisés aux Etats-Unis	6 % de toutes les études < 10 % des impôts de la firme	A définir
Fonds / Dons	Phase I, II, III < 100 000 \$ /an par don pendant 3 ans Phase II, III < 200 000 \$/an par don pendant 2 ans	< 50 % des coûts en R&D 3 % des bénéfices de la compagnie reversés pour renflouer le fonds	A définir
Réexamen	Non	Oui	A définir

a s s o c i a t i o n  
**Paulette GHIRON-BISTAGNE**  
 c o n t r e l ' A m y l o s e

Votre don est déductible de votre impôt à hauteur de 40%, dans la limite de 5% du revenu net imposable pour les particuliers.

Déduction pour les entreprises : 3% du chiffre d'affaires déductible du bénéfice brut.



# Actions - Réactions/

## MERCI A TOUS

Suite à l'appel aux bonnes volontés lancé avec notre précédent numéro, les premiers traducteurs bénévoles se sont proposés, nous remercions vivement :

Spiro AGIUS de CHATENAY (92)

Nathalie GHIRON de MEYLAN (38)

Claude MARGUERETTAZ de BOUC BEL AIR (13)

Carmenlucica PONS de TRETZ (13)

Eric VIGUIER de FABREGUES (34)  
(voir en page 5 texte traduit par Eric VIGUIER)

Afin de « partager » le travail, notre appel aux bonnes volontés reste toujours d'actualité ! Notamment, en Suédois, où les traducteurs nous font toujours défaut...

Qu'on se le dise...

## PRÉCISIONS :

### ALLO GENES

Les responsables du Centre d'Information sur les Maladies Génétiques rectifient :

- La mise en place du service ALLO GENES résulte d'un cofinancement AFM et Ministère de la Santé et non d'un financement public seul.
- Depuis le 18 octobre 1996, le numéro destiné au public est le : **n° Azur : 0 801 63 19 20** (prix d'une communication locale)

### INTERNET

Vous trouverez notre association à l'adresse Internet suivante : <http://www.infobiogen.fr/agora/associations>

### ANNUAIRE DES ASSOCIATIONS DE SANTE ®

préfacé par le Pr Christian CABROL  
Nous figurerons dans la mise à jour 97 de cette annuaire.

## BREVE

Ouvrant pour le confort des malades, l'A.F.M. a obtenu la signature d'un décret qui concrétise l'ouverture à ANGERS -à titre expérimental- d'un programme d'habitat service comprenant dans un ensemble HLM adapté aux contraintes liées au handicap 10 appartements entièrement domotisés pour les personnes lourdement handicapées qui bénéficieront également d'un service 24 H/24 pour les actes de la vie quotidienne et la sécurité.

Cette décision novatrice ouvre la voie à la prise en charge de malades hors d'un établissement spécialisé ou d'un hôpital.



association  
Paulette GHIRON-BISTAGNE  
contre l'Amylose

## BULLETIN DE DON

JE SOUTIENS L'ACTION DE L'ASSOCIATION PAULETTE GHIRON-BISTAGNE  
CONTRE L'AMYLOSE ET JE FAIS UN DON DE :

Cotisation d'adhésion 1997 : 100F ou plus     Don de soutien :    Total de mon versement :

Nom :

Adresse :

Code Postal :

Ville :

Tél. :

(versement à l'ordre de l'Association Paulette GHIRON-BISTAGNE contre l'Amylose)  
Les dons et les cotisations ouvrent droit à une réduction d'impôt. Un justificatif vous sera adressé.

ASSOCIATION PAULETTE GHIRON-BISTAGNE CONTRE L'AMYLOSE - 66, rue Saint Jacques - Immeuble le Pacin II - 13006 MARSEILLE  
Tél. 04 42 39 34 43 - Fax : 04 42 39 71 36