Info médicale n° 7 de Juillet 2009 : Classification des maladies rares, cellules souches, interactions protéines  (résumé par F.Lestel de plusieurs articles en anglais ou français).

# **1 Les maladies rares vont être intégrées à la version révisée de la Classification Internationale des Maladies**

Extraits de l’article originel consultable sous : <http://www.eurordis.org/article.php3?id_article=2018>

La Classification Internationale des Maladies (CIM) de l’OMS est conçue pour faciliter les comparaisons internationales en matière de collecte, de traitement, de classification et de présentation des données statistiques de mortalité et de morbidité. Ces données comprennent le suivi de l’incidence et de la prévalence des maladies et autres problèmes de santé. La CIM sert également à classifier les maladies mentionnées dans les documents d’état civil comme les certificats de décès ou dans les dossiers médicaux. La structure de la CIM a une influence directe sur les soins, les programmes de santé publique, la prévention, le remboursement et les traitements. Les pays l’utilisent pour compiler des statistiques de base et pour superviser leurs dépenses de santé. L’intégration des maladies rares à la CIM est capitale, car elle permettra de donner de la visibilité à ces maladies au sein des systèmes d’information médicaux et fournira des données pour la recherche clinique et sanitaire.

L’Organisation mondiale de la Santé a créé divers groupes consultatifs par thème (les *Topic Advisory Groups*, TAG) qui servent d’organes de planification et de coordination dans le processus de mise à jour et de révision de la CIM pour les questions spécifiques. Le TAG Maladies rares est constitué d’Orphanet et d’autres partenaires venus des États-Unis, de la Corée, du Brésil, de l’Argentine, du Mexique, de la Russie et de la Chine. Orphanet s’est vu confier la direction de ce groupe, en raison de ses nombreuses années d’expériences dans le domaine et parce que l’organisation a déjà procédé au codage et à la classification de plus de 5000 maladies.

Alors que dans le passé régnait la plus grande confusion entre la classification clinique (dépendant des symptômes d’une maladie) et celle des mécanismes qui causent la pathologie, l’approche proposée par le groupe repose sur une classification clinique en haut de l’index, suivie de subdivisions agencées suivant d’autres critères. « Dans la classification que nous proposons, la porte d’entrée est clinique, mais une classification plus précise par causes peut s’établir, explique Ségolène Aymé, Directrice d’Orphanet et responsable du TAG Maladies rares. Nous proposons également de corriger l’ancien système de classification, qui mélangeait les maladies génétiques, congénitales et héréditaires. Nous souhaitons aussi rectifier la codification et la classification existantes en ce qui concerne les maladies rares. Par exemple, le syndrome de Marfan se trouve à présent rangé parmi les malformations congénitales, alors qu’il devrait figurer dans les troubles systémiques du tissu conjonctif. »

En bref, le nouveau système proposé s’appuiera sur les dernières avancées de la recherche médicale et tiendra mieux compte de la spécificité des maladies rares. Il créera également un nouveau code pour les « autres maladies rares » qui ne peuvent être codées individuellement. C’est important, car cela veut dire que les maladies rares existeront enfin comme catégorie statistique et auront le même statut que des maladies plus fréquentes auxquelles responsables politiques et chercheurs accordent beaucoup d’attention. « Cet effort considérable est très important et a beaucoup de sens pour les patients, dont la maladie sera plus visible et mieux identifiable », affirme Kerstin Westermark, Présidente du Comité pour les médicaments orphelins (COMP) à l’Agence européenne du médicament.

La nouvelle version de la CIM, CIM-11, devrait pouvoir être mise en œuvre en 2014, mais le processus de révision a déjà commencé. Il est ouvert à tous. Tout utilisateur inscrit peut entrer des suggestions d’amélioration de la CIM par le biais d’un formulaire en ligne (<https://extranet.who.int/icdrevision>). Parallèlement, Orphanet prépare un projet de CIM-11 pour les maladies rares, chapitre par chapitre. Ce projet est actuellement diffusé largement auprès de nombreux groupes d’experts de par le monde, pour consultation.

Les personnes intéressées peuvent passer par la plate-forme Internet de l’OMS ou contacter directement le TAG Maladies rares. Le TAG cherche également à élargir son réseau d’expertise au plus grand nombre de pays possible. Ainsi, si vous voulez donner les coordonnées d’un expert ou d’un organisme dans votre pays ou souhaitez recevoir les chapitres publiés pour y apporter votre contribution, contactez le directeur de rédaction du TAG à Orphanet : [bertrand.bellet[http://www.eurordis.org/IMG/arobase.gif](mailto:bertrand.bellet@inserm.fr)inserm.fr](mailto:bertrand.bellet@inserm.fr). C’est votre chance d’aider à coder et à classifier les maladies rares. Saisissez-la !

# **2 Congrès de l’ARVO à Fort Lauderdale, Floride**

Du 3 au 8 mai 2009 a eu lieu le congrès annuel de l’ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology).

**Résumé du sujet « les cellules souche contre la DMLA (Dégénérescence Maculaire Liée à l’Age »** adressé par P.J. Coffey (Institute of Ophthalmology, University College, London), H. Klassen (Univ. of California, Irvine), et M. Friedlander (Scripps Research Institute).

Le projet de l'Hôpital Moorfields de Londres est de reconstruire la macula en repeuplant l'épithélium pigmentaire rétinien (Retinal Pigment Epithelium = RPE) pour nourrir les photorécepteurs. Cela a été accompli avec succès mais le problème est que ces procédures prennent plusieurs heures et au moins deux visites séparées à la clinique. La solution, a dit le docteur Coffey, est d’implanter (par injection) une membrane artificielle permanente de cellules embryonnaires humaines. On a montré que cela empêche les photorécepteurs porcins de mourir, et il n'y a eu aucune réponse immunologique (c'est-à-dire le rejet) jusqu'ici.

Le Docteur Klassen a discuté la culture et la transplantation de cellules progénitrices1 (RPC = Retinal Progenitor Cells), qui est selon lui une étape clef du développement de la réplication de bâtonnets photorécepteurs, même pour les cellules ciliaires et de Müller2. Les RPCs ont été extraites d'animaux et, en ajoutant un facteur de croissance, elles ont pu se différencier en photorécepteurs. Ils ont été bien tolérés dans les rétines traitées. Il a ajouté que des RPC humains ont été utilisés avec succès en Chine pour réparer le nerf optique.

Le Docteur Friedlander a parlé de thérapie basée sur les cellules souches adultes. Les sources de telles cellules sont la cornée, la moelle osseuse, le sang périphérique, le sang de moelle épinière, la peau, les cheveux et les cellules souches inertes. Il a présenté une nouvelle stratégie de reconstruction des vaisseaux rétiniens au lieu de bloquer la néo-vascularisation. Ceci avec des cellules souches tirées de la moelle osseuse.

1. un type de cellules souches pouvant générer de nouvelles cellules rétiniennes
2. Les scientifiques connaissent depuis longtemps l'existence des cellules de Muller, abondantes au niveau de l’œil, qui pensait-on étaient responsables du maintien de la protection du tissu rétinien. Ces dernières années, cependant, les chercheurs ont signalé que ces cellules présentent parfois des comportements similaires aux cellules progénitrices et entrent à nouveau dans le cycle cellulaire de division et de différenciation en d'autres types de cellules. Les cellules progénitrices sont semblables aux cellules souches mais elles sont plus matures et le nombre de types de cellules qu'elles peuvent produire est plus limité.

**3. Les interactions protéine-protéine expliquent la perte de vision dans les maladies génétiques**

Pour ceux qui lisent l’anglais, voici le lien vers l’article originel écrit par Nico Katsanis & R.Lewis, les deux principaux experts américains en BBS :

<http://www.bcm.edu/news/item.cfm?newsID=1420>

Et le résumé :

HOUSTON, le 10 mai 2009 - le mystère des maladies génétiques n’est que partiellement résolu par l'identification d'un gène muté. Souvent, le modèle associé de la maladie (caractéristiques/symptômes) varie en type et sévérité parmi les personnes affectées. Les scientifiques, médecins et patients se demandent tous pourquoi.

Dans le journal « Nature Genetics » de cette semaine, un consortium international de chercheurs donne non seulement une explication des variations de perte de vision chez les gens ayant des troubles syndromiques associés aux cils défectueux des cellules, mais aussi une piste applicable à d'autres maladies génétiques.

Ce rapport décrit notamment une variante du gène RPGRIP1L que l’on rencontre dans au moins deux maladies à Rétinite Pigmentaire (Meckel-Gruber et Syndrome de Joubert). Cependant, les chercheurs ont montré que les gens ayant des maladies semblables mais causées par des mutations de gènes différents affectant les cils, et ayant aussi une variante particulière de ce gène, subissent aussi une dégénérescence plus sévère de la rétine et perdent la vision.

"Quand vous regardez le cas du Syndrome de Bardet-Biedl (BBS) avec des aspects multiples - des doigts et orteils supplémentaires, une Rétinite Pigmentaire, l'asthme, l'obésité et le rein - , vous vous demandez comment un gène unique peut interagir ou influencer l'expression des environ 25000 autres gènes humains," a dit le docteur Richard Lewis (professeur d'ophtalmologie, pédiatrie, génétique moléculaire et humaine au Baylor College of Medecine –BCM-) et auteur du rapport.

Dans le BBS, lui et ses collaborateurs ont d'abord identifié le fait qu'il faut trois mutations de gènes pour causer à la maladie. A ce jour, ils ont identifié la plupart des 14 gènes différents du syndrome, la plupart ayant un rapport avec la structure ou la fonction des cils.

Les cils sont des structures semblables à des cheveux minuscules qui déplacent des choses le long de l'intérieur la cellule ou aident aux activités sensorielles.

"Tout ce qui perturbe cet ascenseur qui bouge des choses d'une partie d'une cellule à l’autre a un effet sur la sévérité de la pathologie," a dit R.Lewis. Certains gènes mutés peuvent changer la structure du puits d’ascenseur et le mouvement haut/bas de la cabine, mais un autre gène pourra affecter la vitesse du mouvement d'ascenseur, a dit R.Lewis. Si le produit de ce gène varie aussi, alors il affecte l'interaction des protéines, et pour finir, la capacité de vision du patient.

Les auteurs notent dans leur article que cette découverte met en évidence l'importance d'une approche à facettes multiples, pluridisciplinaire pour la découverte de gènes et de protéines qui modifient les effets extérieurs ou phénotypiques de la maladie génétique. Ces auteurs mêlent les talents de cliniciens s’occupant de patients et familles, de chasseurs de gène et de scientifiques travaillant pour comprendre la fonction des gènes et de leurs produits dans les différents cellules et tissus.

Le docteur Richard Gibbs, directeur du Centre de Séquençage du Génome Humain au BCM, où le Séquençage a été exécuté, a dit : "le Séquençage de tous les gènes codant pour des protéines concernent les cils a un impact énorme sur notre compréhension de cette classe de maladies." L'auteur principal du rapport est le docteur Nicholas Katsanis de l'Université Johns Hopkins, et ancien stagiaire au BCM.

Les autres institutions qui ont participé à cette recherche incluent l'Université du Michigan à Ann Arbor, Johns Hopkins University School of Medicine à Baltimore, le Centre médico-social Universitaire McGill à Montréal; l’Université Médicale Radboud de Nijmegen (Pays-Bas); University College London à Londres; National Eye Institute de Bethesda (Maryland); St James University Hospital de Leeds (UK); University of Pennsylvania School of Medicine de Philadelphie; Université RWTH d'Aix-la-Chapelle en Allemagne; et l’Hôpital Necker-Enfants Malades à Paris.