

COLLOQUE SCIENTIFIQUE RÉGIONAL LA RECHERCHE DANS LES MALADIES RARES

28 FÉVRIER 2023

Faculté de chirurgie dentaire
8 rue Sainte Elisabeth, STRASBOURG

Organisé dans le contexte de la Journée Internationale des Maladies Rares 2023



LA FONDATION MALADIES RARES



La Fondation Maladies Rares a été créée en 2012 dans le cadre du 2ème plan national maladies rares. Elle est née de la volonté conjointe de tous les acteurs impliqués dans la recherche et la prise en charge des maladies rares, et plus particulièrement de ses 5 membres fondateurs :

l'AFM-Téléthon, l'Alliance maladies rares, l'Inserm, la Conférence des Directeurs Généraux de CHU et la Conférence des Présidents d'Université.

Comprendre les maladies rares, développer de nouveaux traitements, améliorer la qualité de vie des malades, telles sont les missions que la Fondation Maladies Rares mène au quotidien en accélérant la recherche dans les maladies rares. Fondation de coopération scientifique, elle a pour but de favoriser la conduite de projets de recherche et d'excellence scientifique ainsi que le partage et la diffusion des connaissances dans le domaine des maladies rares. La présence sur le terrain de sept responsables régionaux, répartis au coeur des grandes régions hospitalo-universitaires, permet de travailler chaque jour en proximité avec les équipes de recherche, de connaître leurs besoins, de leur offrir des solutions personnalisées et de favoriser les collaborations.

La Fondation Maladies Rares a ainsi soutenu plus de 517 projets de recherche d'excellence pour un investissement total de plus de 14 millions d'euros, et elle accompagne actuellement plus de 150 candidats médicaments dans leur développement.

LA PLATEFORME D'EXPERTISE « EST RARE »

La plateforme d'expertise Maladies Rares « Est Rare » a été créée suite à l'appel à projets 2021 de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) avec la signature le 28 février 2022, journée internationale des maladies rares, d'une convention entre le CHU de Reims, le CHU de Nancy et les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Cette coopération a pour objectif d'assurer le suivi de quatre axes majeurs d'intervention auprès des centres maladies rares et du secteur sanitaire et médico-social, des associations, des filières de santé maladies rares et des patients atteints de maladies rares du territoire Grand Est :

- Améliorer la visibilité des maladies rares et des centres des maladies rares
- Accompagner le développement de filières régionales d'excellence
- Favoriser la connaissance scientifique des maladies rares
- Orienter vers l'accompagnement médico-social et le soutien des patients et des familles

www.maladiesrares-grandest.fr

Dans le cadre de la Journée Internationale des Maladies Rares, la Fondation Maladies Rares, la plateforme d'expertise Maladies Rares « Est Rare », et leurs partenaires organisent un colloque scientifique sur le thème de la recherche dans les maladies rares. Il se tiendra le mardi 28 février 2023 à la Faculté de Chirurgie Dentaire à Strasbourg.

LA JOURNÉE INTERNATIONALE DES MALADIES RARES

En France, chaque maladie rare touche moins de 30 000 personnes mais du fait de leur nombre cumulé, 3 à 4 millions de Français sont concernés directement parmi les 30 millions d'Européens touchés. Ces maladies affectent souvent les enfants mais également les adultes : malgré l'accès aux médicaments orphelins et les recherches actives dans ce domaine, la plupart d'entre elles ne bénéficie pas d'un traitement curatif.



La 16ème édition de la Journée Internationale des Maladies Rares, ou Rare Disease Day, a lieu le 28 février 2023. Cette journée annuelle est coordonnée par EURORDIS et en France, par l'Alliance maladies rares soutenue par les acteurs de la Plateforme Maladies Rares (Maladies Rares Info Services, la Fondation Maladies Rares, Orphanet, et l'AFM-Téléthon), les Filières de Santé Maladies Rares (FSMR), des associations de patients, des bénévoles et les Plateformes d'Expertise Maladies Rares (PEMR). Il s'agit d'un événement grand public, afin de sensibiliser les citoyens et les décideurs aux maladies rares et à leur impact dans la vie quotidienne des personnes touchées et de leurs proches.

AVEC LE SOUTIEN DE:



PROGRAMME

08:30 ACCUEIL

INTRODUCTIONS

- 09:00** Florent MEYER
Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Strasbourg
- 09:05** Michael GALY
Directeur Général des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
- 09:10** Jean SIBILIA
Vice-Président de la politique hospitalo-universitaire de l'Université de Strasbourg
- 09:15** Laura BENKEMOUN
Fondation Maladies Rares

SESSION THÉRAPIES

- 09:25** Thérapies génique et pharmacologique pour le traitement des myopathies centronucléaires liées au gène BIN1
Charlotte GINESTE et Quentin GIRAUD
- 09:45** Dysfonctionnement des transporteurs ABC dans les maladies monogéniques rares : classification et pharmacothérapies ciblées
Frédéric BECQ
- 10:05** Les plaquettes dans la physiopathologie du lupus systémique : une nouvelle voie thérapeutique ?
Marc SCHERLINGER
- 10:20** Porphyrie aiguë et ARN interférence
Esther NOEL

TABLE-RONDE - VALORISATION

- 10:40** Paul BECQUART, François FEILLET, Antoine FERRY, Christine FETRO, Fabienne MATHON, Guillaume VETTER-GENOUD

11:35 FLASH POSTERS

José AHUMADA - Fabrice ANTIGNY - Sandrine GULBERTI - Pierre TILLIOLE - Amandine BERY - Alexandra JIMENEZ ARMIJO - Nicolas ZINTER

12:00 DÉJEUNER – SESSION POSTER N°1 – 1H15

SESSION SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES

- 13:15** Remarques sur la consultation en binôme dans le contexte des maladies rares, à partir de l'exemple neurogénétiicien / psychologue-psychanalyste
Olivier PUTOIS
- 13:30** CASEPRA : une recherche pluridisciplinaire et participative sur les parents-aidants d'enfants atteints de maladies rares
Aurore PELISSIER

- 13:45** Hemo-game : Prototypage de serious game facilitant l'intégration scolaire des enfants hémophiles
Robin VIVIAN

SESSION ACTEURS LOCAUX AU SERVICE DES MALADIES RARES

- 14:05** Pascal CLISSON
Alliance Maladies Rares
- 14:15** Hélène DOLLFUS, Juliette ANDRES
Plateforme d'expertise Maladies Rares «Est Rare»

TABLE-RONDE - LA PLACE DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS DANS LA RECHERCHE

- 14:30** L'expertise patient partagée dans la recherche sur les maladies rares à Grenoble
Laurent BRILLAUD
- 14:45** Table ronde
Anne AUDOUZE, Guillaume DE BEAUCOUDREY, Yann HERAULT, Raymond MERLE, Laura BENKEMOUN

15:15 PAUSE-CAFÉ – SESSION POSTER N°2 – 30min

SESSION PHYSIOPATHOLOGIE

- 15:45** Maladie osseuse liée à la mucoviscidose ; utilisation des cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) comme nouveau modèle d'étude.
Claire DUMORTIER
- 16:00** Le Syndrome de Keutel : synthèse et perspectives d'un demi-siècle de recherche
Hervé KEMPF
- 16:15** Impact de DYRK1A dans différentes populations de neurones sur les troubles neurologiques associés au syndrome MRD7
Véronique BRAULT
- 16:30** Intérêt des méthodes bayésiennes dans les maladies rares
Nicolas MEYER

SESSION DIAGNOSTIC

- 16:50** MyoQuant: Quantification par intelligence artificielle de marqueurs pathologiques sur coupes histologiques de myopathies congénitales
Corentin MEYER
- 17:05** Validation prospective et multicentrique d'un test sanguin pour le diagnostic du syndrome de déficit en Glut1
Manon NIZOU
- 17:20** Expansion du phénotype dystonique lié à GNAO1
Thomas WIRTH
- 17:35** CONCLUSIONS
Jean-Louis MANDEL

PROGRAMME DÉTAILLÉ

08:30 ACCUEIL

INTRODUCTIONS

- 09:00 Florent MEYER**
Doyen de la Faculté de chirurgie dentaire de Strasbourg
- 09:05 Michael GALY**
Directeur Général des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
- 09:10 Jean SIBILIA**
Vice-Président de la politique hospitalo-universitaire de l'Unistra
- 09:15 Laura BENKEMOUN**
Fondation Maladies Rares

SESSION THÉRAPIES

MODÉRATION : JEAN SIBILIA

- 09:25 Thérapies génique et pharmacologique pour le traitement des myopathies centronucléaires liées au gène BIN1**
Charlotte GINESTE et Quentin GIRAUD
- 09:45 Dysfonctionnement des transporteurs ABC dans les maladies monogéniques rares : classification et pharmacothérapies ciblées**
Frédéric Becq* (3), Mounia Lakli (1), Marion Onnée (2), Thomas Carrez (3)(4), Thomas Falguières (1), Pascale Fanen (2)(5)
- (1) Inserm, Université Paris-Saclay, Physiopathogénèse et traitement des maladies du foie, UMR_S 1193, Hepatinov, 91400 Orsay, France;
- (2) Inserm, Université Paris Est Créteil, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, UMR 955, 94000 Créteil, France;
- (3) Université de Poitiers, Laboratoire Physiopathologie et Régulation des Transports Ioniques, Pôle Biologie Santé, 86000 Poitiers, France;
- (4) ManRos Therapeutics, Hôtel de Recherche, Centre de Perharidy, 29680, Roscoff, France.
- (5) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Henri Mondor, Département de Génétique, 94000 Créteil, France.

Les transporteurs ABC (ATP binding cassette) constituent une superfamille de 48 membres chez l'homme. Ils utilisent l'hydrolyse de l'ATP pour transporter une variété de substrats à travers les biomembranes. Des variants génétiques des ABC sont corrélés avec des maladies respiratoires génétiques rares (mucoviscidose ; pneumopathie interstitielle ; syndrome de détresse respiratoire néonatal aiguë du nourrisson) avec des variants de CFTR/ABCC7 et ABCA3 et des maladies hépatiques (cholestases intrahépatiques progressives familiales) avec des variants d'ABCB4 et ABCB11. Nous proposons ici une classification globale des variants génétiques en fonction des défauts moléculaires comme ligne directrice générale pour tous les ABC. Nous discuterons les progrès récents de la pharmacothérapie ciblée visant à corriger des défauts moléculaires spécifiques, ouvrant ainsi la voie à un repositionnement thérapeutique pour des maladies impliquant des déficiences similaires dans d'autres transporteurs ABC.

- 10:05 Les plaquettes dans la physiopathologie du lupus systémique : une nouvelle voie thérapeutique ?**
Marc SCHERLINGER*, Pierre VACHER, Vivien GUILLOTIN, Isabelle DOUCHET, Christophe RICHEZ, Séiamak BAHAM, Patrick BLANCO

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune systémique rare caractérisée par une dérégulation immunitaire responsable de lésions d'organes et d'une activation plaquettaire responsable de phénomènes thrombotiques.

Lorsqu'elles sont activées, les plaquettes expriment la P-sélectine, une molécule d'adhésion qui permet aux plaquettes d'interagir avec les cellules immunitaires. Nous avons précédemment montré que les plaquettes activées interagissent avec les lymphocytes T régulateurs, bloquant leurs fonctions immunosuppressives. Nos travaux actuels indiquent que les plaquettes favorisent la mort des polynucléaires neutrophiles, et le relargage d'auto-antigènes qui participent à la réaction auto-immune. Dans un modèle murin de LES, l'inhibition des interactions plaquettes/cellules immunitaires par un anticorps bloquant la P-sélectine améliore la maladie.

Ces travaux ouvrent la voie à l'utilisation d'un anticorps anti-P-sélectine dans le LES humain.

10:20 Porphyrie aiguë et ARN interférence
Esther NOEL - CHU de Strasbourg - sponsoring Alnylam

TABLE-RONDE - VALORISATION

10:40 Paul BECQUART, François FEILLET, Antoine FERRY, Christine FETRO,
Fabienne MATHON, Guillaume VETTER-GENOUD

11:35 FLASH POSTERS

José AHUMADA - Fabrice ANTIGNY - Sandrine GULBERTI - Pierre TILLIOLE -
Amandine BERY - Alexandra JIMENEZ ARMIJO - Nicolas ZINTER

12:00 DÉJEUNER – SESSION POSTER N°1 – 1H15

SESSION SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES

MODÉRATION : MARIE-CÉCILE MANIÈRE

13:15 Remarques sur la consultation en binôme dans le contexte des maladies rares, à partir de l'exemple neurogénétiicien / psychologue- psychanalyste
Olivier PUTOIS

À partir de plusieurs publications, on présentera les principes, la technique et les effets cliniques d'une pratique de la consultation en binôme neurogénétiicien du mouvement anormal / psychologue-psychanalyste, que nous avons effectuée pendant des années avec M. Anheim, responsable du Centre de Référence Neurogénétiicien du mouvement anormal des HUS.

Après des considérations (bio)éthiques sur la plainte du patient et la manière adéquate d'y répondre de façon à ne pas écarter toute une partie du tableau clinique, on présentera un dispositif clinique qui permet cela (la consultation en binôme), avant d'illustrer les effets de ce dispositif sur 3 types de situations.

L'objectif est notamment de souligner la palette de situations à laquelle ce type de dispositif permet de répondre - qui ne sont pas du tout exclusivement psychothérapeutiques : parfois, des éléments psychiques entravent par exemple la bonne marche d'un traitement médical. Un soin véritablement holistique.

13:30 CASEPRA : une recherche pluridisciplinaire et participative sur les parents-aidants d'enfants atteints de maladies rares

Pélissier, A. (*), Cheneau, A., Bussière, C., Fourdrignier, M., Dessein, S., Filières de santé Anddi-RARES et DéfiScience, ERHR nord-est (antenne Bourgogne Franche-Comté), UNAPEI et réseau eNorme

Peu d'études portent sur les aidants d'enfants en situation de handicap à la différence des aidants de personnes âgées dépendantes. Pourtant cette aide est spécifique (Cheneau, 2019). Le manque d'étude s'explique notamment par le manque de données. Nous avons donc développé une enquête spécifiquement dédiée aux PA d'enfants atteints ou suspectés de maladies rares (MR). Le cas des MR est singulier du fait de la rareté, qui implique des situations peu nombreuses (rareté des publics), très spécifiques (rareté des combinaisons de déficiences) et particulièrement difficiles à repérer et à évaluer ainsi qu'à prendre en charge (rareté des réponses). Nous présenterons les premiers résultats de l'enquête avec un focus sur la nature, la diversité et l'intensité de l'aide apportée par les PA et les répercussions de cette aide sur les situations d'emploi et l'état de santé des PA. Nous insisterons sur notre démarche pluridisciplinaire et participative.

13:45 Hemo-game : Prototype de serious game facilitant l'intégration scolaire des enfants hémophiles
J. Dinet (1), R. Vivian* (2), S. Genvo (3)

(1) Laboratoire 2LPN

(2) Laboratoire Perseus

(3) Laboratoire CREM

E. Fuselier Master conception de dispositifs ludiques

A Munsch, N. Vivier Master Informatique Interface Homme Machine

L'objectif est moins de sensibiliser les enfants malades que d'apprendre aux personnes avec lesquelles ils sont susceptibles d'interagir à l'école (enseignants, pairs, personnels de direction, les ATSEM, ...) la bonne attitude à adopter dans différentes situations. A travers de trois situations qu'un enfant peut rencontrer lors d'une journée à l'école nous avons construit des univers qui présentent les limites d'une activité, incitent à l'intégration de l'enfant hémophile et apprennent à l'environnement social à évaluer la gravité d'un problème et la bonne attitude à adopter. Le jeu a été imaginé pour être utilisé en classe par différents groupes d'élèves, sous le contrôle d'un enseignant. Les

joueurs seront confrontés à des challenges à réaliser. Les notions de victoire, de gain ont été volontairement écartés au profit d'une recherche d'un bien-être physique et moral du personnage représentant l'enfant hémophile.

SESSION ACTEURS LOCAUX AU SERVICE DES MALADIES RARES

14:05 **Pascal CLISSON**
Alliance Maladies Rares

14:15 **Hélène DOLLFUS, Juliette ANDRES**
Plateforme d'expertise Maladies Rares «Est Rare»

TABLE-RONDE - LA PLACE DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS DANS LA RECHERCHE

14:30 **L'expertise patient partagée dans la recherche sur les maladies rares à Grenoble**
Laurent BRILLAUD*, Raymond MERLE*

Les maladies rares sont des maladies essentiellement chroniques puisqu'elles se déroulent sur un continuum de vie plus ou moins long depuis la naissance. Si le patient porteur de l'une de ces maladies devient adulte, il lui est possible d'investir sa pathologie, ses traitements, sa qualité de vie, en choisissant de devenir acteur de sa prise en soins. La pratique désormais éprouvée de l'empowerment des patients ne se limite plus au simple partenariat patient/soignant, elle débouche sur un engagement des patients dans la formation du corps soignant, via l'implication de patients-formateurs dans les études médicales et paramédicales. De plus, les patients ne sont plus seulement observateurs des travaux menés par les chercheurs, ils désirent s'impliquer dans le monde de la recherche, en apportant leur expertise expérientielle de personnes malades. Le Département Universitaire Patients Grenoble-Alpes regroupe une quarantaine de patients qui interviennent dans la formation des chercheurs.

14:45 **Table ronde**
Anne AUDOUZE, Guillaume DE BEAUCOUDREY, Yann HERAULT

15:15 **PAUSE-CAFÉ – SESSION POSTER N°2 – 30min**

SESSION PHYSIOPATHOLOGIE

MODÉRATION : JOHANN BOHM

15:45 **Maladie osseuse liée à la mucoviscidose ; utilisation des cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) comme nouveau modèle d'étude.**
Dumortier Claire (1)(2)*, Velard Frédéric (1), Frauenpreis Andrew (2), Danopoulos Soula (2), Al Alam Denise (2)

(1) EA 4691 BIOS, University of Reims Champagne-Ardenne, Reims, France,
(2) The Lundquist Institute, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA, USA

La maladie osseuse liée à la mucoviscidose (CF) concerne 50% des patients, et a été étudiée sur modèles animaux et in vitro sur cellules primaires de patients. A cause de leur transposabilité ou de leur difficulté d'accès, les connaissances acquises grâce à ces modèles atteignent leurs limites. L'utilisation d'iPSCs présente l'avantage de pouvoir générer tout type cellulaire à partir d'une source unique et accessible, et donc de pouvoir étudier l'impact de CFTR dans la différenciation en cellules osseuses. La différenciation des iPSCs de donneurs sains et de patients CF en ostéoblastes a permis de retrouver les phénotypes précédemment identifiés sur cellules primaires matures (Velard, 2014; Delion, 2016), à savoir une maturation ostéoblastique retardée et un ratio OPG/RANKL (cytokines sécrétées par les ostéoblastes) augmenté pour la lignée CF. Les iPSCs sont donc un bon outil qui vont permettre d'ouvrir de nouvelles potentialités dans l'étude de l'impact de CFTR sur la maladie osseuse.

16:00 **Le Syndrome de Keutel : synthèse et perspectives d'un demi-siècle de recherche**
Hervé KEMPF

Le syndrome de Keutel (KS) est une maladie génétique autosomale récessive rare, identifiée pour la première fois en 1971 et, près de 30 ans plus tard, attribuée à des mutations perte de fonction du gène codant pour la protéine matricielle Gla ou MGP.

Les patients KS présentent des signes cliniques variés incluant des malformations squelettiques liées à des calcifications aberrantes de leurs tissus cartilagineux, des anomalies cardiovasculaires et une atteinte de leur fonction respiratoire.

Les études sur les souris déficientes en MGP, modèle murin du KS, démontrent que les calcifications ectopiques dans les tissus vasculaires, squelettiques et trachéaux sont à l'origine de ces anomalies. Cependant, les mécanismes par lesquels la déficience en MGP conduit à une calcification anormale, restent encore mal compris. Cette communication présentera l'état actuel des connaissances physiopathologiques et moléculaires sur cette maladie rare encore méconnue.

16:15 **Impact de DYRK1A dans différentes populations de neurones sur les troubles neurologiques associés au syndrome MRD7**

Véronique Brault (1)(2)(3)(4)*, Javier Flores-Gutiérrez (1)(2)(3)(4); Lola Madeira(1)(2)(3)(4), Marie-Christine Birling (5), Guillaume Pavlovic (5), Loïc Lindner (5), Valérie Lalanne (5), Hamid Méziane (5) et Yann Hérault (1)(2)(3)(4)(5)

- (1) Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch, France
- (2) Centre National de la Recherche Scientifique, UMR7104, Illkirch, France
- (3) Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U964, Illkirch, France
- (4) Université de Strasbourg, Illkirch, France
- (5) Institut Clinique de la Souris, PHENOMIN, GIE CERBM, Illkirch, France

DYRK1A est une kinase dont la surexpression est impliquée dans les déficits cognitifs associés au syndrome de Down (SD) et dont l'haploinsuffisance entraîne un syndrome de retard mental. L'analyse de modèles murins a permis de montrer une perturbation de la balance excitation/inhibition au niveau des circuits glutamatergiques et GABAergiques. Toutefois le rôle direct de DYRK1A dans chacune de ces populations neuronales n'a pas été étudié. Nous avons utilisé une approche génétique pour inactiver une copie du gène *Dyrk1a* dans les neurones glutamatergiques ou GABAergiques afin de revenir à deux copies du gène dans chacune de ces populations dans un modèle du SD et de générer une haploinsuffisance ciblée de ce gène dans un contexte disomique. Nous avons ainsi pu analyser l'impact du changement de dose de DYRK1A dans ces populations au niveau cognitif, neurophysiologique et moléculaire. Ces résultats révèlent des effets spécifiques de DYRK1A selon le déficit neurologique observé.

16:30 **Intérêt des méthodes bayésiennes dans les maladies rares - En finir avec les p-valeurs : intérêts des méthodes bayésiennes dans les maladies rares.**

Nicolas MEYER (1)

- (1) CHRU de Strasbourg, France

SESSION DIAGNOSTIC

16:50 **MyoQuant: Quantification par intelligence artificielle de marqueurs pathologiques sur coupes histologiques de myopathies congénitales**

C. Meyer (1*), N. Romero (2), T. Evangelista (2), A. Jeannin-Girardon (1), P. Collet (1), Q. Giraud (3), J. Laporte (3), B. Cadot (4), B. Vernay (5), K. Chennen (1), O. Poch (1)

- (1) Complex Systems And Translational Bioinformatics (CSTB), ICube Laboratory, France
- (2) Laboratoire D'histopathologie, Institut De Myologie De Paris, France
- (3) Médecine translationnelle Et Neurogénétique, IGBMC, France
- (4) Sorbonne Université, Inserm, France
- (5) Plateforme Microscopie Photonique, IGBMC, France

La biopsie musculaire est une étape essentielle du diagnostic des myopathies congénitales. La détection automatique des marqueurs pathologiques permettrait un gain de temps et de précision important pour l'évaluation des biopsies. MyoQuant est un outil permettant la quantification de marqueurs pathologiques sur coupes histologiques reposant sur les avancées en segmentation de fibres et de noyaux grâce aux réseaux neuronaux. MyoQuant est capable de détecter les noyaux centralisés et périphériques sur les coupes à la coloration hématoxyline-éosine. Pour la coloration succinate-déshydrogénase mettant en évidence la répartition des mitochondries dans les fibres musculaires, nous avons créé un réseau de neurones quantifiant le nombre de fibres présentant une anomalie. Ce réseau entraîné sur 16 787 images de fibres de souris est capable de détecter les répartitions anormales avec une justesse de 92,9 %. MyoQuant est disponible en version de démonstration en ligne : <https://lbgf.fr/MyoQuant/>.

17:05 **Validation prospective et multicentrique d'un test sanguin pour le diagnostic du syndrome de déficit en Glut1**

Fanny Mochel, PhD (Hôpital La Pitié Salpêtrière, APHP, Inserm U1127, France); Domitille Gras, MD (Université de la Sorbonne, Inserm U1127, CNRS UMR7225, Institut du Cerveau et de la Moelle, Paris, France et U1141 Neurodiderot, équipe 5 inDev, Inserm, CEA, UP UNIACT, Neurospin, Joliot, DRF, CEA-Saclay); Marie-Pierre Luton (Hôpital La Pitié Salpêtrière, APHP, Inserm U1127, France); **Manon Nizou*** (Metafora Biosystems, Paris, France); Donatella Giovannini (Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, Univ. Montpellier, CNRS, Montpellier, France); Caroline Delattre (Hôpital La Pitié Salpêtrière, APHP, Inserm U1127, France); Mélodie AUBART, MD, PhD (Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital Necker-

Enfants Malades, APHP, France) ; Magalie BARTH, MD (Service de Génétique, CHU Angers, Angers, France) ; Anne De Saint-Martin, MD (Service de Neuropédiatrie, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France) ; Diane Doummar, MD (Sorbonne Université, Service de Neuropédiatrie-Pathologie du développement, Hôpital Trousseau APHP, SU, FHU I2D2, Paris, France) ; Nouha Essid, MD (Service de Neurologie et Réanimation Pédiatrique, Hôpital Raymond Poincaré, APHP, Garches, France) ; Alexa Garros, MD (Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital Nord, Grenoble, France) ; Caroline Hachon Le Camus, MD (Service de Neurologie Pédiatrique, et Unité de recherche clinique, module plurithématique sous axe pédiatrique CI 1436, Hôpital des enfants, CHU Toulouse, Toulouse, France) ; Celia Hoebeker, MD (Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital La Timone, APHM, France) ; Sylvie Nguyen The Tich, MD, PhD (Service de Neuropédiatrie, CRMR Epilepsies Rares, Hôpital Roger Salengro, Lille, France) ; Maximilien Périvier, MD (Service de Neuropédiatrie et handicaps, Hôpital pédiatrique Gatien de Clocheville, CHU de Tours, Tours, France) ; Serge Rivera, MD (Pole Mère Enfant, Centre Hospitalier de la Côte Basque, Bayonne, France) ; Anne Rolland, MD (Service de Neuropédiatrie, Hôpital Mère-Enfant, Nantes, France) ; Agathe Roubertie, MD, PhD (INM, Univ Montpellier, INSERM U 1298, CHU Montpellier, Département de Neuropédiatrie, Centre d'investigation clinique Inserm, CIC1411, Montpellier, France) ; Catherine Sarret, MD, PhD (Service de Pédiatrie, Hôpital Estaing, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France) ; Caroline Sevin, MD, PhD (Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital Bicêtre, APHP, France) ; Dorothee Ville, MD (Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, Centre Hospitalier de Lyon, France) ; Marc Sitbon, PhD (Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, Univ. Montpellier, CNRS, Montpellier, France) ; Jean-Marc Costa, PharmD (Laboratoire Cerba, Saint-Ouen l'Aumône, France) ; Roser Pons, MD, PhD (Department of Pediatrics, Aghia Sofia Hospital, University of Athens, Athens, Greece) ; Angeles Garcia-Cazorla, MD, PhD (Department of Neurology, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain) ; Sandrine Vuillaumier, PhD (Service de Biochimie et Génétique, Hôpital Bichat Claude Bernard, APHP, Paris, France) ; Vincent Petit, PhD (Metafora Biosystems, Paris, France) ; Odile Boespflug-Tanguy, MD, PhD (CRMR LeukoFrance service de neuropédiatrie, Hôpital Robert Debré, APHP, Paris, France et UMR1141 Neurodiderot Université de Paris, Paris, France) ; Darryl C. De Vivo, MD (Department of Pediatrics, Columbia University Irving Medical Center, New York, USA) on behalf of Metaglut1 Study Group.

Le syndrome de déficit en GLUT1 est une maladie neurométabolique due à un défaut du transporteur de glucose GLUT1, provoquant un large éventail de symptômes neurologiques chez les enfants et les adultes. Sous-diagnostiquée mais traitable par un régime cétogène, son diagnostic doit être posé le plus tôt possible afin de restaurer l'énergétique cérébral.

Une étude multicentrique a permis de valider les performances diagnostiques du test sanguin METAgut1, qui s'est révélé sensible à 80% et spécifique à plus de 99%, des performances équivalentes à celles de la glycorachie obtenue après ponction lombaire.

Ce test d'aide au diagnostic peut être réalisé en consultation et permet d'explorer systématiquement et rapidement (résultat en 72h) cette étiologie chez tous les patients présentant un tableau clinique compatible. Son introduction en soin courant doit permettre de lutter contre l'errance diagnostique.

17:20 Expansion du phénotype dystonique lié à GNAO1

Thomas Wirth (1, 2, 3,*), Giacomo Garone (4, 5), Manju A. Kurian (6), Amélie Piton (2, 3, 7), Francisca Millan (8), Aida Telegrafi (8), Nathalie Drouot (3), Gabrielle Rudolf (1, 2, 3), Jamel Chelly (2, 3, 7), Warren Marks (9), Lydie Burglen (10), Diane Demailly (11), Philippe Coubes (11), Mayte Castro-Jimenez (12), Sylvie Joriot (13), Jamal Ghoumid (14), Jérémie Belin (15), Jean-Marc Fauchoux (16), Lubov Blumkin (17), Mariam Hull (18), Mered Parnes (18), Claudia Ravelli (19), Gaëtan Poulon (11), Nadège Calmels (2, 3, 7), Andrea H. Nemeth (20), Martin Smith (20), Angela Barnicoat (21), Claire Ewencyk (22, 23), Aurélie Méneret (22, 23), Emmanuel Roze (22, 23), Boris Keren (22, 23), Cyril Mignot (22, 23), Christophe Beroud (24), Fernando Acosta Jr. (9), Catherine Nowak (25), William G. Wilson (26), Dora Steel (6), Alessandro Capuano (5), Marie Vidailhet (22, 23), Jean-Pierre Lin (27), Christine Tranchant (1, 2, 3), Laura Cif (11), Diane Doummar (19) and Mathieu Anheim (1, 2, 3)

(1) Département de Neurologie, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg

(2) Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Université de Strasbourg, Strasbourg France

(3) Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch France

(4) University Hospital Pediatric Department, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, University of Rome Tor Vergata, Rome Italy

(5) Movement Disorders Clinic, Department of Neurosciences, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome Italy

(6) Molecular Neurosciences, Developmental Neurosciences, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London United Kingdom

(7) Laboratoire de diagnostic génétique, Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg France

(8) GeneDx, Gaithersburg Maryland, USA

(9) Cook Children's Medical Centre, Fort Worth Texas, USA

(10) Centre de Référence des Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet, Département de Génétique et Embryologie Médicale, APHP, Hôpital Trousseau, Paris France

(11) Département de Neurochirurgie, Unité des Pathologies Cérébrales Résistantes, Unité de Recherche sur les Comportements et Mouvements Anormaux, Hôpital Gui de Chauliac, Centre Hospitalier Régional Montpellier, Montpellier France

(12) Service de Neurologie, Department of Clinical Neurosciences, Lausanne University Hospital (CHUV) and University of Lausanne (UNIL), Lausanne Switzerland

(13) Department of Paediatric Neurology, University Hospital of Lille, Lille France

(14) Univ. Lille, ULR7364 RADEME, CHU Lille, Clinique de Génétique Guy Fontaine, Lille France

(15) Service de neurologie, CHU Tours, Tours France

Introduction : Les patients rapportés porteurs de mutations dans GNAO1 présentent un phénotype sévère caractérisé par une encéphalopathie épileptique et/ou une chorée

Objectif : Identifier les caractéristiques cliniques et génétiques des patients présentant un phénotype léger lié à GNAO1 avec mouvements anormaux

Méthodes : Nous avons inclus des patients diagnostiqués avec des mouvements anormaux liés à GNAO1 d'apparition retardée (> 2 ans) sans encéphalopathie.

Résultats : Vingt-quatre patients et 1 sujet asymptomatique ont été inclus. Tous les patients ont présenté une dystonie comme mouvement anormal principal. La dystonie était focale chez 1, segmentaire chez 6, multifocale chez 4 patients. Six patients présentaient une dystonie à l'adolescence ou à l'âge adulte. Une dysarthrie a été observée chez 19 patients

Conclusion : Nous avons mis en évidence un phénotype léger lié à GNAO1, incluant une dystonie débutant à l'adolescence, élargissant le spectre clinique de cette affection

17:35 **CONCLUSIONS**

Jean-Louis MANDEL

LES POSTERS PRÉSENTÉS

01 Analyse du phénotype crâniofacial de rongeurs modèles de Trisomie 21

Ahumada José* (1), Marion Pellen (1), Damien Maréchal (1), Agnès Bloch-Zupan (1)(2)(3), Yann Hérault (1)

(1) Université de Strasbourg, CNRS UMR7104, INSERM U1258, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), Illkirch-Graffenstaden, France.

(2) Université de Strasbourg, Faculté de Chirurgie Dentaire, Strasbourg, France.

(3) Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-Dentaires, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, O-Rares, Filière Santé Maladies rares TETE COU, European Reference Network ERN CRANIO, Strasbourg, France.

Les altérations les plus caractéristiques de la trisomie 21 (T21) sont les troubles des apprentissages et la dysmorphie crâniofaciale. Les mécanismes moléculaires sous-tendant le phénotype crâniofacial restent inconnus. L'objectif de cette étude est de comprendre les voies et les gènes responsables des anomalies crâniofaciales en utilisant des nouveaux modèles génétiquement modifiés de rongeurs. Une analyse morphométrique 3D a été réalisée pour évaluer les structures osseuses crâniofaciales de ces modèles et les corrélés avec les phénotypes déjà publiés. Des différences significatives ont été trouvées dans les crânes et les mandibules des modèles qui présentent une duplication dans le chromosome 11 chez le rat et différences similaires ont été trouvées sur de nouveaux modèles de souris qui portent des duplications segmentaires dans le chromosome 16 de la souris. Ces résultats nous amènent à définir une région chromosomique responsable des malformations crâniofaciales de la T21.

02 Maladie rare mitochondriale et troubles de l'humeur.

Ana C. Andreatza*, Laura Rosela, Trevor Young, Marion Leboyer (Canada)

L'association entre les maladies mitochondriales et les troubles psychiatriques a été bien décrite dans de nombreux rapports de cas cliniques et dans des études transversales à petite échelle. Parmi les diagnostics psychiatriques, on a constaté que plus de 15% des patients atteints de maladie mitochondriale présentaient un diagnostic de trouble bipolaire. En Ontario, au Canada, nous avons évalué la prévalence des maladies rares mitochondriales entre avril 1988 et mars 2019. 3069 individus uniques ont été identifiés, ce qui représente une prévalence périodique de 1 sur 3989. Dans cette population, nous avons identifié que 30% (n=936) des patients ont eu une visite liée à la santé mentale pour un trouble de l'humeur. Nous allons mener une enquête plus approfondie sur le poids des troubles de l'humeur chez les patients atteints de maladies mitochondriales, ainsi qu'une analyse similaire pour la prévalence des maladies mitochondriales et des troubles de l'humeur en France.

03 Rôle du canal potassique KCNK3 dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle pulmonaire

Mélanie Lambert (INSERM U999), Hélène Le Ribez (INSERM U999), Céline Yegen (INSERM U1272), Nicolas Voituron (INSERM U1272), Mary Duthel (INSERM U999) Véronique Capuano (INSERM U999), Laurent Tesson (INSERM U1064) Frédéric Perros (INSERM U999) Ignacio Anegón (INSERM U1064), Olaf Mercier (INSERM U999), Marc Humbert (INSERM U999), David Montani (INSERM U999), Fabrice Antigny* (INSERM U999)

Objectif: L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare et sévère caractérisée par une obstruction des artères pulmonaires. Des mutations perte de fonction dans le gène KCNK3 ont été identifiées chez des patients HTAP. Cependant le rôle de KCNK3 dans l'HTAP n'était pas connu.

Méthodologie: KCNK3 n'est pas fonctionnel dans les artères pulmonaires de souris nous avons créé des rats déficients pour Kcnk3, afin de déterminer son rôle dans l'HTAP.

Résultats: La dysfonction de Kcnk3 prédispose au développement de l'HTAP dans différentes étiologies chez le rat, impliquant 1) un remodelage des vaisseaux pulmonaires 2) une suractivation des voies de prolifération et survie cellulaire 3) une altération du tonus artériel pulmonaire, 3) une altération de l'excitabilité des cardiomyocytes 4) une altération de la réponse respiratoire en hypoxie.

Ces résultats démontrent le rôle crucial de KCNK3 dans l'homéostasie de la circulation pulmonaire au cours du développement de l'HTAP.

04 Patterns d'activité et facteurs associés dans les pathologies de l'hypermobilité articulaire : Résultats préliminaires.

David Attali*

Université Paris Cité, Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé, F-92100 Boulogne Billancourt, France.

Roland Jaussaud

Le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh) et les troubles du spectre de l'hypermobilité (TSH) sont deux

pathologies entraînant des douleurs chroniques. L'évitement de l'activité (pattern évitant) ou la persistance dans l'activité (pattern persistant) majorent la douleur. Le fait de réguler son activité (pattern modulant) est considéré plus adapté. L'objectif était d'explorer les patterns d'activité dans le SEDh ou TSH, leur association avec l'atteinte fonctionnelle et leurs facteurs prédictifs.

Des adultes atteints de SEDh ou TSH ont répondu à des auto-questionnaires évaluant les 3 patterns d'activité ainsi que des variables somatiques et psychosociales.

Une analyse des résultats préliminaires a montré une prédominance du pattern persistant et une association entre pattern évitant et limitation physique de l'activité. Par ailleurs, le pattern évitant était prédit par des variables psychologiques telles que la kinésiophobie, le catastrophisme et les attitudes envers la douleur.

05 Association de la mutation de 2 protéines IQGP1 et la podocine 2 dans une famille algérienne atteinte d'un syndrome néphrotique cortico-résistant

L.Azouaou *, L oukrif, S Mahrane ,M Benabadji, H Chader, A bensenouci, A Seba, K Kezzal

Laboratoire de recherche Stress Oxydant ,rein et Complications Associées . Faculté de Médecine, Université Alger 1

Introduction : Il existe une atteinte podocytaire au cours du syndrome néphrotique cortico-résistant. Le but de ce travail est la détermination de la mutation rare de 2 protéines IQGAP et la podocine 2 .Patients et méthode : Nous avons recensé dans notre famille 5 patients atteint d'un syndrome néphrotique corticorésistant dont 1 décès ,les patients sont issus d'un mariage consanguin avec une transmission autosomique récessive. Résultats : Les patients avaient un syndrome néphrotique cortico -résistant. Le syndrome néphrotique est découvert en moyenne à l'âge de 24 ans. La biopsie rénale a montré des lésions glomérulaires minimales à 19 %. Une prolifération mésangiale 6 %, une hyalinose segmentaire et focale à 71 % .Le séquençage des gène a montré une mutation de la protéine IQGAP1 associé à la podocine 2 qui a abouti à un défaut de signalisation MAP kinase. Conclusion :le taux de mariage consanguin important ce qui explique que la transmission des maladies récessives.

06 Une famille algérienne de Fabry

Azouaou L * (1)(2) ,Benkhelifa C (1) , Bertauld Streubel (3) ,Seba A (1)

(1) Service de Néphrologie CHU Nafissa Hamoud ex Pernet Hussein Dey Alger ,Algerie

(2) Laboratoire de recherche Stress Oxydant ,rein et Complications Associées . Faculté de Médecine, Université Alger 1

Introduction : Il s'agit d'une famille algérienne de Fabry. Le but de cette étude est de déterminer la rareté du mode de transmission Patients et méthodes : une famille de Fabry de 5 patients atteints dont le diagnostic a été fait sur l'étude génétique .Résultats : Il s'agit d'une famille de Fabry de 5 membres .Le cas index avait un IRCT âgé de 37 ans de sexe masculin avec HVG et taches brunes au niveau des cuisses avec des troubles endocriniens .l'étude enzymatique du dosage de l' α galactosidase est effondré alors que le dosage de la lyso GL3 est élevé ,l'étude génétique retrouve une mutation hétérozygote c 779G> A (p.Gly260Glu) . On a retrouvé la même mutation génétique pour les autres membres dont un enfant de 5 ans de sexe masculin et deux femmes de la même famille .Conclusion : le mode de transmission est autosomique récessif liée a X avec un gène bien connu. Ce type de transmission est rare mais existe suite aux mariages consanguins.

07 Syndrome de Keutel et calcification trachéale

Lina Tabcheh (1), Juliana Marulanda Montoya (2), Chaohua Deng (1), Elodie Baptista (1)*, Arnaud Bianchi (1), Tabea Kraft (1), Jean-Yves Jouzeau (1), Monzur Murshed (2) and Hervé Kempf (1)

(1) UMR 7365 CNRS-Université de Lorraine, Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaire (IMoPA), Vandœuvre-lès-Nancy, France

(2) Department of Medecine, Faculty of Dentistry, McGill University, H3A 1G1, Montreal, Canada

Le syndrome de Keutel (KS) est une maladie génétique autosomale récessive rare, due à des mutations du gène codant pour la protéine matricielle Gla (MGP). Les patients KS présentent des calcifications aberrantes de leurs tissus cartilagineux, notamment de l'arbre trachéobronchique, à l'origine d'atteintes respiratoires dont les mécanismes sous-jacents restent mal compris.

Au cours d'une étude histologique, nous avons montré qu'une minéralisation de la trachée se mettait en place selon un axe rostro-caudal chez les souris sauvages et qu'elle s'accompagnait d'une différenciation terminale des chondrocytes trachéaux. Chez les souris déficientes en MGP, modèle murin du KS, on observe une minéralisation précoce des anneaux cartilagineux de la trachée, ainsi que des calcifications inattendues au niveau de l'épithélium trachéal.

Cette étude met ainsi en évidence le rôle primordial de MGP dans la calcification de la trachée.

08 Développement d'un modèle organoïde pour étudier le rôle de la dynéine 1 dans les photorécepteurs chez l'homme.

(1) University of Strasbourg

(2) INCI, CNRS UPR3212 Team "Light, Vision and Brain"

(3) University Medical Center of Johannes Gutenberg-University Mainz

La rétinite pigmentaire (RP) est caractérisée par une perte progressive de fonction puis mort des photorécepteurs (PR) pour mener à la cécité. PR sont des cellules avec un segment interne (SI) et externe (SE). Dans les PR bâtonnets, SE est renouvelé chaque jour par synthèse et transport de rhodopsine (Rho) de SI vers SE. Ce transport est altéré dans RP. Nous avons montré un déficit du transport vésiculaire chez les souris avec RP, du transport rétrograde dans les fibroblastes de patients avec une mutation du gène DYNC1H1, et un pic d'expression de Dync1h1 dans PR de souris quand Rho entre dans SE. Ceci conforte le rôle de la dynéine1 (complexe incluant Dync1h1) dans ce transport, comme d'autres ont montré son rôle dans le maintien de l'intégrité des PR. Néanmoins, ceci reste mal connu, notamment chez l'homme. Donc, développer des organoïdes rétinien à partir de cellules de patients portant une mutation DYNC1H1 est essentiel pour comprendre les mécanismes de l'homéostasie des PR.

09 La modulation du canal calcique ORAI1 améliore le phénotype multi-systémique du syndrome de Stormorken

Roberto Silva-Rojas, Jocelyn Laporte, Johann Böhm*

Le syndrome de Stormorken (STRMK) est une maladie multi-systémique touchant le muscle, les os, la peau, la rate, et les plaquettes. Elle est due à des mutations du senseur calcique STIM1 ou du canal calcique ORAI1, induisant l'entrée excessive de calcium extracellulaire. Il n'y a pas de traitement, mais l'homéostasie calcique est manipulable.

Afin de déterminer le potentiel thérapeutique d'une modulation d'ORAI1, nous avons croisé des souris Stim1R304W/+, portant une mutation STRMK commune, avec des souris Orai1+/-, exprimant ORAI1 qu'à 50%. Les souris Stim1R304W/+Orai1+/- étaient plus grandes que les contrôles STRMK, et ont montré une amélioration osseuse, dermique, et musculaire. Néanmoins, les phénotypes de la rate et des plaquettes persistaient. Basé sur ces résultats démontrant un sauvetage partiel, nous avons développé une approche translationnelle ciblant ORAI1. L'injection intramusculaire des AAVs portant des shRNAs spécifiques a induit une amélioration de la fonction musculaire

10 Détermination de la méthodologie d'une étude qualitative des besoins relatifs à l'évaluation des patients SMA adultes

E. Berling (1)(2), H. Prigent (3)(4)(2), M. Greene (5), G. Montagu (5), N. Baillon (6), A. Barrière (7), L. Besset (5), C. Bocassin (8), C. Bonnyaud (9)(10), *F.-C. Boyer (11)(12), P. Cintas (13), M. Com (6), M. Gargiulo (14)(15), J.-Y. Hogrel (14), L. Le Goff (16), I. Lévêque (6), G. N'Dah Sekou (1)(2), D. Orlikowski (17)(18)(4)(2), S. Pouplin (9)(10), A. Pruvot (6), J. Ropars (19)(20), E. Salort-Campana (21)(22), T. Stojkovic (14)(23), S. Attarian (21)(22), P. Laforêt (1)(24)(2)

(1) Service de Neurologie, Hôpital Raymond-Poincaré, APHP Paris - Garches,

(2) FHU PHENIX - Garches,

(3) Service de Physiologie et Explorations Fonctionnelles, Hôpital Raymond-Poincaré, APHP Paris - Garches,

(4) UFR Simone Veil, Université Paris-Saclay - Montigny-Le-Bretonneux,

(5) Unknowns, Innovation Studio - Paris,

(6) Roche SAS - Boulogne-Billancourt,

(7) Consultations pluridisciplinaires des maladies neuromusculaire- Hôpital de la croix rousse, CHU Lyon - L'Escale, Hôpital Femme Mère Enfant, CHU de Lyon - Lyon,

(8) Service de Neuropédiatrie, Hôpital Raymond-Poincaré, APHP Paris - Garches,

(9) Laboratoire d'Analyse du Mouvement, Hôpital Raymond Poincaré, APHP Paris - Garches,

(10) Unité Recherche UR 20201 ERPHAN, Université Versailles Saint Quentin – Versailles,

(11) Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHU De Reims - Reims,

(12) EA 3797, Département de Santé Publique, Université de Reims Champagne-Ardenne - Reims,

(13) Département de Neurologie, Hôpital Pierre-Paul Riquet, CHU de Toulouse - Toulouse,

(14) Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris,

(15) Laboratoire de Psychologie clinique, Psychopathologie et Psychanalyse (EA 4056) Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité - Paris,

(16) Hôpital Mère-Enfant, Médecine Pédiatrique, CHU Nantes - Nantes,

(17) Service de Réanimation Médicale Adulte, Hôpital Raymond-Poincaré, APHP Paris – Garches,

(18) INSERM CIC1429, Centre d'Investigation Clinique, Hôpital Raymond-Poincaré, APHP Paris - Garches,

(19) Service de Neurologie Pédiatrique, CHU De Brest – Brest,

(20) LaTIM INSERM UMR 1101, CHU de Brest - Brest,

(21) Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la SLA, Hôpital de La Timone, APHM - Marseille,

(22) INSERM, Marseille Medical Genetics, U1251, Aix-Marseille Université - Marseille,

(23) Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, UMRS974, Sorbonne Université - INSERM - Paris,

(24) U1179 INSERM, Université Versailles- Saint-Quentin-en-Yvelines, Paris-Saclay, France; Université Paris-Saclay, UVSQ, ERPHAN - Versailles

L'évaluation de la SMA chez l'adulte est un enjeu important. Pourtant, les besoins des patients sont peu connus. Ce travail vise à définir une méthode d'étude qualitative des besoins relatifs à l'évaluation.

Des sociologues ont interviewé 8 professionnels de santé (PDS) pluridisciplinaires pour définir les critères de l'étude qualitative.

11 thèmes relatifs à l'évaluation ont été définis puis dérivés en 3 domaines des futurs entretiens semi-dirigés. Les entretiens seront conduits par un sociologue auprès de 18 patients SMA adultes, 4 aidants et 30 PDS pour atteindre la saturation.

Pour les patients, 21 critères ont été identifiés et 5 retenus pour l'inclusion suivant une méthode de purposeful sampling. Pour les PDS, 8 critères ont été identifiés. Le recrutement des participants se fera par sollicitation des centres de référence.

L'analyse des données suivra la méthode de la grounded theory.

Ce travail propose une méthodologie originale croisant la perspective des patients SMA et des PDS.

11 Base de données participative GenIDA : mieux connaître les formes génétiques de troubles neurodéveloppementaux

Pauline Burger*, Axelle Strehle, Florent Colin, Timothée Mazzucotelli, Nicole Collot, Arianne Bouman, Daphna Landau Prat, David Geneviève, Valentin Ruault, Roseline Caumes, Thomas Smol, Jamal Ghoumid, Joost Kummeling, Charlotte Ockeloen, Tjitske Kleefstra, Pierre Parrend, Amélie Piton, David A. Koolen, Jean-Louis Mandel

GenIDA est un projet international de recherche en ligne initié pour mieux caractériser les manifestations cliniques et l'histoire naturelle des formes génétiques de déficience intellectuelle (DI) avec ou sans autisme et/ou épilepsie. Les informations cliniques rapportées par la famille du patient à l'aide d'un questionnaire structuré sont analysées afin d'identifier de nouvelles informations médicalement pertinentes pour les familles et les professionnels concernés par une pathologie donnée. Les principales cohortes GenIDA sont celles des syndromes de Koolen-de Vries, Kleefstra et KBG, mais d'autres cohortes ont connu une croissance significative au cours des derniers mois. Les données ainsi collectées valident l'intérêt de notre démarche participative : par leur implication directe, les familles peuvent révéler des aspects de ces pathologies jusqu'alors sous-estimés, et ainsi conduire à la mise en place d'études incidentes sur des aspects spécifiques de formes rares de DI.

12 « Je ne crois que ce que je vois » : attitudes envers le handicap invisible

Marine Granjon*, Maria Popa-Roch, Odile Rohmer

Si la psychologie sociale est une science pertinente pour comprendre les freins à une inclusion sociale véritable des personnes en situation de handicap, les études expérimentales restent rares - et lorsqu'elles existent, elles sont centrées sur les formes visibles de handicap. Pourtant, le handicap visible représente moins de 20 % des situations de handicap, et la littérature indique des phénomènes discriminatoires spécifiques dès lors que handicap est invisible. A travers deux études utilisant des protocoles expérimentaux pertinents, nous avons mesuré les tendances d'approche/ évitement face au handicap visible versus invisible. Les résultats mettent en avant, de façon systématique, des attitudes plus négatives envers le handicap invisible. Ces résultats sont particulièrement intéressants pour comprendre les enjeux d'inclusion sociales actuels des personnes porteuses de maladies invisibles.

13

Sandrine GULBERTI (1)*, Nick RAMALANJAONA (1), Anne ROBERT (1), Christel VALENCIA-SCHMITT (2), Pascal VILLA (2), Sylvie FOURNEL-GIGLEUX (1)

(1) UMR 7365 Université de Lorraine-CNRS, Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaire (IMoPA), Vandœuvre-Lès-Nancy, France

(2) Plateforme de Chimie Biologie Intégrative de Strasbourg (PCBIS), UAR 3286 CNRS-Université de Strasbourg, Illkirch, France

* Correspondance: Sandrine Gulberti, sandrine.gulberti@univ-lorraine.fr

14 MOC'n Diag-Médecins - Enquête sur les pratiques d'annonce de maladies osseuses constitutionnelles - Approche en psychodynamique du travail

Mélanie JACQUOT*, MCU psychopathologie et psychologie cliniques Université de Strasbourg, SuLiSoM-UR3071- Françoise ROBERT, Psychologue CC MOC, Hospices civils de Lyon - Anne Claire LEDUC, présidente d'association, un défi de taille - Isabelle GERNET psychopathologie et psychologie cliniques, MCU Université de Paris, PCPP-UR4056 - Frédérique DEBOUT-COSME, MCU Psychodynamique du travail CNAM, CRTD-EA4132 - Caroline MICHOT, Dr génétique médicale, Hôpital NECKER Institut Imagine, CRMR MOC - Aurélie JEANTET, MCU sociologie, Université de Paris, CRESPA-UMR7217

Cette étude vise à explorer le rapport subjectif au travail des médecins et ses incidences sur les pratiques concrètes d'annonce de la maladie osseuse constitutionnelle rare.

L'étiologie génétique de cette maladie, les récents progrès des techniques de séquençage génomique, l'arrivée des premiers traitements pour les enfants achondroplases, la gestion de l'annonce des données additionnelles introduisent un changement de paradigme clinique inédit dans l'annonce des MOC propre à destabiliser les pratiques. Cette étude qualitative multicentrique s'appuie sur la méthodologie de l'enquête en psychodynamique du travail fondée sur une approche collective du vécu subjectif du travail. A partir de focus groups menés avec des médecins impliqués dans l'annonce de MOC, les « règles de travail » construites individuellement et collectivement seront identifiées et nous repèrerons ce qui fait sens pour les médecins dans leur pratique pour dégager une "culture commune" de l'annonce de MOC.

15 De la révélation à l'effet de nomination : les enjeux de l'annonce diagnostique dans la maladie neuromusculaire rare chez l'adulte

Mélanie JACQUOT*, MCU, Université de Strasbourg, SuLiSoM UR3071

En raison de leur symptomatologie diffuse et non spécifique, les maladies neuromusculaires rares chez l'adulte passent souvent, dans leur commencement, pour tout autre chose qu'une atteinte somatique spécifique. Fatigue, maladresse croissante, sensations étranges et difficilement identifiables par les personnes atteintes participent à l'errance diagnostique caractéristique de ce type de maladies. A partir d'un travail de recherche mené au sein du centre de référence des maladies neuromusculaires rares de l'adulte du CHU de Nancy, nous montrerons en quoi, les effets mutatifs de l'annonce diagnostique ne sont peut-être pas tant attribuables à la révélation qu'à l'effet de nomination de l'atteinte en question qu'elle produit. Dès lors, s'ouvre un champ de représentations nouvelles à disposition du sujet, représentations sur lesquelles le travail psychique amorcé par l'énigme de l'apparition des éprouvés corporels modifiés par la maladie trouve à se redéployer sur la scène de l'identité.

16 Une mutation de Rogdi dans un modèle murin reproduit le phénotype du syndrome de Kohlschütter-Tönz

Jiménez-Armijo Alexandra*(1),(2),(3), Morkmued Supawich (1),(4), Laugel-Haushalter Virginie (1), Kharouf Naji (2),(5), Mathieu Eric (5), Hemmerlé Joseph (5), Bloch-Zupan Agnès (1),(2),(6),(7)

(1) Université de Strasbourg, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS-UMR7104, Illkirch, France.

(2) Faculté de Chirurgie Dentaire, Université de Strasbourg, Strasbourg.

(3) Pathology and Oral Medicine Department, Faculty of Dentistry, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

(4) Khon Kaen University, Faculty of Dentistry, Pediatric Department, Khon Kaen, Thailand.

(5) Laboratoire de Biomatériaux et Bioingénierie, Inserm UMR_S 1121, Strasbourg.

(6) Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie bucco-dentaires, Hôpital Civil, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, O-Rares, Filière Santé Maladies rares TETE COU, European Reference Network ERN CRANIO, Strasbourg, France.

(7) Eastman Dental Institute, University College London, United Kingdom.

Le syndrome de Kohlschütter-Tönz (KTS) est une maladie autosomique récessive rare qui affecte le développement neurologique et dentaire. Il est causé par des variants du gène ROGDI.

Chez les patients atteints de KTS, l'émail est fin, mou, rugueux et taché de différentes nuances de brun. Ces caractéristiques se traduisent cliniquement par une hypersensibilité, des propriétés mécaniques moindres de l'émail et une susceptibilité augmentée aux lésions carieuses.

Notre objectif est de déterminer l'implication du gène ROGDI dans les défauts neurologiques et amélaire observés chez les patients atteints du KTS. Des études génomiques comparatives seront menées chez un modèle murin de KTS. Le séquençage de l'ARN du génome entier, combiné à des approches bio-informatiques, permettra de découvrir un réseau transcriptionnel de Rogdi. Ces résultats seront validés par RT-PCR, hybridation in situ, immunohistochimie, analyse Micro-CT et microscopie électronique à balayage, et génétique fonctionnelle

17

Biologie de Système et approche multiomique pour la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques dans la mucoviscidose.

KELLY Mairead * (1), CORNET Matthieu (1)(2)(3)(4), BARDIN Emmanuelle (1), CHEVALIER Benoit (1)(2), HATTON Aurélie (1), DREANO Elise (1), NAJM Matthieu (2)(3)(4), BOLE Christine (6), GUERRERA Chiara (5), CALZONE Laurence (2)(3)(4), MARTIGNETTI Loredana (2)(3)(4), STOVEN Véronique (2)(3)(4), SERMET GAUDELUS Isabelle (1)(7)(8)

- (1). Institut Necker Enfants Malades, INSERM U1151, Paris, France
- (2). Center for Computational Biology, Mines ParisTech, PSL Research University, Paris, France
- (3). Institut Curie, Paris, France
- (4). INSERM U900, Paris, France
- (5). Proteomics Platform Necker (PPN), Université de Paris, Structure Fédérative de Recherche Necker (SFR Necker, INSERM US24/CNRS UAR3633), Paris, France
- (6). INSERM-UMR 1163, Imagine Institute, Paris, France
- (7). Faculté de Médecine, Université de Paris, France
- (8). AP-HP. Centre-Université de Paris, Hôpital Necker Enfants Malades, Centre de Référence Maladie Rare-Mucoviscidose, Paris, France

La mucoviscidose résulte de mutations dans le gène Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR). La survie des patients a été améliorée par les modulateurs de la protéine CFTR, dont Kaftrio[®], mais son mécanisme reste inconnu et 15% des patients restent inéligibles à Kaftrio[®]. Par une approche multiomique (protéomique, transcriptomique et métabolomique), nous avons étudié l'effet de Kaftrio[®] sur des cellules épithéliales nasales primaires différenciées à l'interface air-liquide et provenant de 10 enfants F508del/F508del (génotype le plus répandu) ; 5 patients G542X/G542X (KO-CFTR) et 7 témoins sains (WT). Kaftrio[®] induit une augmentation des voies de signalisation impliquées dans le métabolisme mitochondrial dans les cellules F508del et KO-CFTR, ainsi qu'une expression différentielle de certains métabolites. Des analyses fonctionnelles suggèrent que Kaftrio[®] cible la mitochondrie dans les cellules F508del et KO-CFTR et que celle-ci pourrait être une cible potentielle.

18

CASK reactivation on X chromosome (stem cells and mice)

Thierry Kervella*, Dr Kyle FINK (UC DAVIS MIND Institute, USA)

CASK-related intellectual disability is a disorder of brain development that has two major forms: microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia and X-linked intellectual disability. We propose a second-generation gene therapy using targeted epigenetic editing of the promoter of Xlinked CASK. If successful, this candidate would lead to full or partial restoration of defective cells in the CNS of patients carrying a loss-of-function variant of the protein by targeted reactivation of CASK from the inactive X chromosome. Restorative strategies need to take into consideration the multiple isoforms and transcripts from this gene and to be aware of potential dosage concerns that are present in other X-linked genes. Reactivation of the endogenous allele in mutant-expressing cells could lead to restored kinase activity and regeneration of neuronal cell health.

19

Maladie de Still compliquée d'érythroblastopénie

Roland K. MILLOGO*, Solo TRAORE, Edem KUNAKEY

Il s'agit d'un adolescent de 17 ans consultant

20

Légitimation des discriminations vis-à-vis des élèves en situation de handicap à l'école : Le rôle des justifications

Maria Popa-Roch*, Jennifer Bastart et Odile Rohmer

Les enseignants peuvent être réticents à se montrer discriminants et comme la majorité des individus, ils recherchent des justifications à l'exclusion de certains élèves. Dans cette étude l'objectif était de mesurer la capacité des enseignants à détecter des propos discriminants suivant qu'ils soient hostiles ou bienveillants, sur la base de la lecture de scénarii. Des enseignants ont lu des vignettes décrivant des situations de scolarisation d'élèves en situation de handicap (inclusion, exclusion avec justification bienveillante, ou exclusion avec justification hostile). Les résultats ont montré que les enseignants détectaient moins la discrimination et exprimaient moins de réactions négatives vis-à-vis d'un collègue qui exclue de manière bienveillante que vers un enseignant qui exclue de manière hostile. Les résultats sont discutés en lien avec les formes subtiles de discriminations actuelles qui se posent comme des obstacles à l'inclusion scolaire.

21 **Expérience des patients et des parents concernant les adaptations de la prise en charge de la mucoviscidose pendant la pandémie de COVID-19**

D. Pougheon* (1), A. Chansard (2), S. Thérouanne (3), P. Lombrail (1).

(1) Université Sorbonne Paris Nord, LEPS, UR 3412, Villetaneuse, France

(2) Association Vaincre la Mucoviscidose, Paris, France

(3) CHU de Lille, Lille, France

L'étude ExPaParM-COVID a exploré l'expérience patients et parents des soins et de la vie avec la mucoviscidose et l'impact de la crise sanitaire sur ces parcours. L'échantillon recruté reflète une grande variété de situations. Les entretiens semi-directifs ont été analysés dans NVivo®. Des centres ont été rencontrés pour leurs pratiques originales pendant la crise. Onze centres ont recruté 67 participants dont huit patients positifs au COVID. Les thèmes couvrent l'organisation des soins au CRCM, les hospitalisations et l'information donnée aux familles, les soins en ville et les activités de la vie quotidienne, l'aspect psychologique. Les CRCM ont assuré la continuité des soins malgré les difficultés de l'hôpital. Des téléconsultations et des échanges à distance avec les psychologues ont créé de nouvelles opportunités pour le suivi. Les mesures prises ont atténué les effets de la crise ainsi que l'accès précoce au Kaftrio® pour les patients en état respiratoire sévère.

22 **Réussir sa scolarité avec un handicap ou une maladie invisibles : le poids des facteurs subjectifs**

* Rohmer Odile, Granjon Marine, & Popa-Roch, M.

Un décalage persiste entre des efforts politiques en faveur d'une éducation inclusive et les difficultés persistantes de certains élèves à suivre une scolarité « normale ». Pour comprendre cela, les travaux en sciences humaines et sociales constituent un apport intéressant. En ce sens, les travaux en psychologie sociale montrent que les croyances font obstacle à une inclusion scolaire au bénéfice de tous les élèves. Ces perceptions potentiellement négatives ont sans nul doute des répercussions sur la façon dont les élèves se sentent capables de réussir leur parcours académique. Dans cette perspective, nous avons conduit plusieurs programmes de recherche qui s'intéressent à l'auto-perception des élèves vivant avec une maladie ou un handicap. Dans une démarche expérimentale, nous montrons comment les croyances naïves des élèves font écho à celles des adultes. Nous montrons ensuite le lien entre la façon dont se jugent les élèves et leur réussite à des tâches scolaires.

23 **La pathologie osseuse dans la mucoviscidose : les mutations de CFTR impactent les ostéoclastes et leurs précurseurs**

Johan Sergheraert* (1), Marie-Laure Jourdain (1), Christine Guillaume (1), Julien Braux (1), Cédric Mauprivez (1), Bruno Ravoninjatovo (2), Muriel Griffon (2), Pierre-Régis Burgel (3), Sophie C Gangloff (1), Jacky Jacquot (1), Frédéric Velard (1)

La pathologie osseuse liée à la mucoviscidose est une des nombreuses comorbidités dont souffrent les patients atteints de mutations du gène CFTR. La CFBD est associée à une augmentation du risque fracturaire et une diminution de la densité minérale osseuse dès le plus jeune âge. A partir de prélèvements sanguins, nous avons mis en évidence une augmentation du nombre de monocytes circulants RANK+MCSFR+ chez les patients atteints de mucoviscidose comparativement aux contrôles (58%vs28%;p<0.05). Les ostéoclastes CF étaient moins nombreux (-33%;p<0.05) mais plus larges (+104%;p<0.05) comparativement aux contrôles. Aucune variation morphologique n'a été mise en évidence, cependant un défaut de formation des podosomes était notable chez les sujets CF. Les mutations de CFTR semblent être responsables d'une altération de l'ostéoclastogénèse notamment via l'augmentation du nombre de précurseurs ostéoclastiques circulants RANK+MCSFR+ et la perturbation de leurs différenciation et fonction.

24 **Sans diagnostic, cent symptômes**

Emmanuelle Thiroux*

Margot née en 2009 s'est arrêtée de marcher, manger et parler du jour au lendemain. Margot était, jusqu'en 2014, une petite fille en bonne santé. Que s'est il passé? Aujourd'hui encore, c'est une énigme. L'association est née en 2018 suite au transfert de Margot outre Rhin.

Notre projet est la création d'un établissement : le QG des sans diagnostic. Dans idéal, il serait l'association d'un I.M.E. et d'un centre de rééducation avec balnéothérapie.

Nous souhaitons :

1/ Construire un modèle pouvant faire suite au service de neuro développement du C.H.U. de Reims (limité à 6 mois d'hospitalisation), ouvert 24H sur 24 et 365 jours par an.

2/ Proposer aux parents, ayant décidé d'être aidant, une garde-malade qualifiée afin de s'accorder une soirée, un

week-end ou plus pour eux et leurs autres enfants.

Pour conclure, nous voulons apporter notre pierre à l'édifice du paysage sanitaire pour des malades et des parents en souffrance.

Pour plus de renseignements : www.margotpourlavie.eu

25 Etude du rôle de HnRNP-G (RBMX) et de ses rétrocopies fonctionnelles (RBMXL1) dans le développement du cerveau chez l'homme et la souris

Pierre Tilliole*, Hakima Flici, Charlotte Hardion, Peggy Tilly et Juliette Godin

Le gène RBMX (chromosome X chez les mammifères) code pour une protéine régulant l'épissage alternatif des ARNm et le maintien de la structure du génome. RBMX s'est rétrotransposé plusieurs fois cours de l'évolution et ses rétrocopies les plus récentes, RBMXL1 humain et Rbmxl1a/b murins, proviennent d'événements indépendants. Les altérations génétiques de RBMX entraînent une microcéphalie et une déficience intellectuelle chez l'homme. Conservés à 98%, RBMX et RBMXL1/Rbmxl1 sont exprimés dans le cerveau en développement, et sont probablement capables de se compenser mutuellement. Nous proposons de 1) disséquer les mécanismes par lesquels RBMX et ses rétrocopies contribuent au développement cérébral ; 2) comprendre l'impact de variants identifiés dans RBMX chez des patients présentant de la déficience intellectuelle et de la microcéphalie ; et 3) définir comment les rétrotranspositions de RBMX ont contribué à façonner la taille et le fonctionnement du cerveau au cours de l'évolution.

26 Mutation de novo dans TMEM151A et dyskinésie kinésigénique paroxystique

Thomas Wirth* # (1)(2)(3), Aurélie Méneret # (4)(5), Nathalie Drouot (2), Gabrielle Rudolf (1)(2)(3), Ouhaïd Lagha Boukbiza (1), Jamel Chelly (2)(3)(6), Christine Tranchant (1)(2)(3), Amélie Piton (2)(3)(6), Emmanuel Roze # (4)(5), Mathieu Anheim # (1)(2)(3)

(1) Service de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.

(2) Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale-U964/Centre National de la Recherche Scientifique-UMR7104/Université de Strasbourg, Illkirch-Graffenstaden, France.

(3) Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Université de Strasbourg, Strasbourg, France.

(4) Département de neurologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

(5) Sorbonne Université, Institut du Cerveau, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale-U1127/Centre National de la Recherche Scientifique-UMR7225, Salpêtrière Hospital, AP-HP, Paris, France.

(6) Laboratoire de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.

Contribution équivalente

Contexte : Des mutations hétérozygotes dans TMEM151A ont été associées aux dyskinésies paroxystiques kinésigéniques (PKD) dans la population chinoise

Objectif : Confirmer l'association entre la mutation TMEM151A et les PKD

Méthode : Nous avons appliqué le séquençage de l'exome entier (WES) à 23 patients français atteints de PKD sporadiques et testés négatifs pour les mutations dans PRRT2, ainsi qu'à leurs parents asymptomatiques

Résultats : Nous avons identifié un variant de novo (c.166G>C [p.Gly56Arg]) dans TMEM151A chez un seul patient grâce au séquençage de l'exome en trio. Le patient présentait de brèves crises de dystonie déclenchées par des mouvements volontaires, la surprise ou des événements stressants à partir de l'âge de 16 ans. Les crises ont totalement cessé après l'initiation de faibles doses de lamotrigine (50 mg/j)

Conclusion : Nos résultats confirment que les variants TMEM151A sont une cause génétique rare de PKD

27 Caractérisation du premier modèle animal de la Microphthalmie Syndromique 12

Nicolas Zinter* (1) ; Victorine Artot (1) ; Jacques Michaud (2) ; Wojciech Krezel (1)

(1) IGBMC, CNRS UMR 7104 - Inserm U 1258, Université de Strasbourg

(2) Hôpital Sainte-Justine, Montréal, Québec

La microphthalmie syndromique 12 (MCOPS12) est un syndrome neurologique rare avec des symptômes sévères qui résultent de mutations ponctuelles de novo dans le récepteur de l'acide rétinoïque (RAR) β , dont la plus fréquente est la mutation p.R387C. Si les mécanismes et la progression des symptômes ne sont pas clairs, les voies de signalisation dépendantes de RAR β sont potentiellement impliquées. Pour étudier l'apparition et la progression de la maladie, nous avons utilisé un nouveau modèle murin de la MCOPS12 portant la mutation p.R394C, homologue à la p.R387C des patients. Ces dernières présentent les mêmes symptômes moteurs et cognitifs que les patients et permettront d'étudier leur évolution. Les données obtenues ont permis d'identifier les points temporels d'apparition de ces déficits, ce qui définit des fenêtres d'opportunité pour des traitements préventifs qui cibleront les voies affectées et pourront potentiellement retarder ou prévenir l'apparition de la maladie.



RAREDISEASEDAY.ORG