

COLLOQUE SCIENTIFIQUE DE LA
FONDATION MALADIES RARES

Au Cœur des Progrès et des Défis de la recherche sur les Maladies Rares

LE 18 JUIN 2024

CAMPUS DES
CORDELIERS

15 RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE
75006 PARIS



PROGRAMME



FONDATION
Maladies Rares

8h30 **CAFÉ DE BIENVENUE**

9h00 **OUVERTURE DU COLLOQUE**

Pr Jean-Louis MANDEL

Président de la Fondation Maladies Rares

9h10 **DIAGNOSTIC ET AVANCEES DANS LA COMPREHENSION DES MALADIES RARES**
Chair : Dre Laëtitia LAMBERT, CHU de Nancy

Pr Stéphane VIVILLE

Laboratoire de Diagnostic Génétique UF3472 - Nouvel Hôpital Civil - Strasbourg

Le diagnostic génétique des infertilités : un nouveau paradigme dans la prise en charge des couples infertiles

Dr Laura MARY

Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire - CHU de Rennes

Projet EXOSEX : identification de nouveaux gènes impliqués dans le développement sexuel par séquençage d'exome

Dr Nadège CALMELS

Laboratoire de diagnostic génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France.

Bilan à un an et demi du projet national de dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale en France, DEPISMA

Dr Guillaume CONZATTI

Faculté de Chirurgie Dentaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Membranes bioactives pour le traitement des oligodonties WNT10A

Lauréat de la bourse



10h20 **PRÉSENTATION SPONSORISÉE**
Chair : Dr Pascale MILANI, Fondation Maladies Rares

M Etienne VAN DER ELST - SANOFI

Chef de projet Digital Innovation - Sanofi

accelRare®

Mme Myriam GEHCHAN - UCB

Directrice Unité Maladies Rares UCB France

L'engagement de UCB dans les maladies rares

10h40 **PAUSE & VISITE DES STANDS et POSTERS (30 min)**

11h20 **AU-DELA DES SYMPTOMES : APPROCHES SOCIALES ET HUMAINES DES MALADIES RARES**

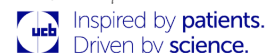
Chair : Dr Nathalie ANGEARD, Université Paris Cité

Dr Damien OUDIN DOGLIONI

Laboratoire LIP/PC2S - Université Grenoble Alpes - Grenoble

Efficacité d'un programme d'ETP dans la myasthénie : étude de preuve de principe (MY-EDUC).

Lauréat de la bourse



Mme Eva LAIACONA

UMR 7069 Laboratoire interdisciplinaire en études culturelles (LinCS) - Université de Strasbourg

De l'incertitude des savoirs à l'incertitude de soi dans le syndrome de Turner

Mme Laetitia CLABAUT & Mme Marjolaine CORBEIL

Service de Génétique clinique - CHU de Lille

Recherche SURGENEA : Accompagnement des parents confrontés au diagnostic de surdité permanente néonatale d'origine génétique : Analyse des difficultés et des besoins.

Mme Michalina DANNOUNE

CH de Versailles

Au-delà de la douleur : adaptation d'un programme de gestion de la fatigue pour les personnes vivant avec la drépanocytose

12h30 PAUSE DÉJEUNER, POSTERS & VISITE DES STANDS (1h30)

14h00 **TABLE RONDE – LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET LEUR IMPLICATION CRUCIALE DANS LA RECHERCHE**

Chair : Dr Laura BENKEMOUN, Fondation Maladies Rares

Mme Maryse Leleu, Mme Magali Guthmann-Berrebi, Mme Véronique Lattès

Association « Ouvrir les yeux », Association PACS1, Association AFAF

14h40 **PRÉSENTATIONS SPONSORISÉES**

Chair : Pr Daniel SCHERMAN, Fondation Maladies Rares

Pr David ADAMS - ALNYLAM

Service de neurologie - CRM CERAMIC - INSERM U-1195 - DMU Neurosciences - AP-HP - Université Paris Saclay

Un modèle de programme d'accompagnement patients dans la prise en charge des maladies rares : Escor-TTR dans l'amylose héréditaire

15h00 PAUSE & VISITE DES STANDS (30 min)

15h30 **LES OPPORTUNITÉS DU PROCHAIN PARTENARIAT EUROPEEN "ERDERA"**

Chair : Dr Magda GRANATA, Fondation Maladies Rares

Dr Daria JULKOWSKA

Coordinatrice scientifique du programme européen sur les maladies rares à l'INSERM

15h50 **NOUVEAUX HORIZONS DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES RARES**

Chair : Pr Catherine BOILEAU, AP-HP, INSERM, Université Paris Cité

Dr Virginie ESCRIOU

Unité de Technologies Chimiques et Biologiques pour la Santé - UMR 8258 CNRS - UMR-S 1267 Inserm - Université Paris Cité - Paris

Stratégies thérapeutiques à base de siRNA par administration orale

Dr Jean-Paul LASSERRE

Equipe « Neurogénétique Translationnelle - INCIA CNRS UMR5287 - Université Bordeaux - Bordeaux

La levure *Saccharomyces cerevisiae* utilisée comme outil et modèle dans la pathologie du BPAN

Dr Clément CARRÉ

UMR 7622 - Biologie du Développement - Institut de biologie de Paris - Université de la Sorbonne - Paris

The Ribose Methylation Enzyme FTSJ1 has a Conserved Role in Neuron Morphology and Learning Performance

Dr Anthony FICANY

UMR-S1140, Innovations Thérapeutiques en Hémostase, Faculté de pharmacie, Paris

An innovative on-chip blood flow model for improving drug testing in HHT

17h00 **CLÔTURE DU COLLOQUE**

Pr Daniel SCHERMAN

Directeur de la Fondation Maladies Rares

LES INTERVENTIONS EN DÉTAIL

DIAGNOSTIC ET AVANCEES DANS LA COMPREHENSION DES MALADIES RARES

Pr Stéphane VIVILLE

Laboratoire de Diagnostic Génétique UF3472 – Génétique de l'Infertilité - Nouvel Hôpital Civil - Strasbourg

LE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE DES INFERTILITÉS : UN NOUVEAU PARADIGME DANS LA PRISE EN CHARGE DES COUPLES INFERTILES

Grâce au développement des techniques de séquençage à haut débit, la génétique de la reproduction a récemment connu des avancées significatives. En effet, un nombre important de gènes, impliqués dans des infertilités non-syndromiques masculines et féminines, ont été identifiés, révolutionnant ainsi le diagnostic et la prise en charge des patients infertiles. Au vu de la proportion importante des origines génétiques de l'infertilité, les analyses génétiques, le caryotype, les tests génétiques spécifiques et le séquençage à haut débit, sont devenues essentielles dans la prise en charge des patients infertiles.

L'intégration de la génétique dans la médecine de la reproduction entraîne aussi et surtout un changement de paradigme dans la prise en charge des couples infertiles. En effet, et cela est nouveau dans le domaine de l'AMP, cette intégration implique l'élargissement de la prise en charge pour inclure, non seulement les patients ou les couples concernés, mais aussi les membres de leur famille potentiellement atteints. Pour ce faire, la mise en place de consultations et de conseils génétiques est essentielle. Celle-ci permet, non seulement d'identifier les membres de la famille potentiellement concernés mais aussi de leur proposer, si possible, des prises en charge personnalisées, en particulier, lorsque cette solution est envisageable, un protocole de préservation de leur fertilité. Cependant, un effort d'information des praticiens de l'AMP reste à faire pour mettre en œuvre cette pratique dans leur habitus.

Malgré des options thérapeutiques encore limitées, une meilleure compréhension des corrélations génotype-phénotype des gènes de l'infertilité est prometteuse pour l'amélioration de la prise en charge en FIV de ces patients. Déjà, la disponibilité d'outils de diagnostic génétique a permis de réduire le nombre de cas d'infertilités idiopathiques en fournissant des diagnostics étiologiques précis. De plus, cela conduira à une meilleure compréhension de la physiopathologie des infertilités et en conséquence au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Dr Laura MARY

Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire & Unité d'Assistance Médicale à la Procréation - CHU de Rennes

PROJET EXOSEX : IDENTIFICATION DE NOUVEAUX GÈNES IMPLIQUÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT SEXUEL PAR SÉQUENÇAGE D'EXOME

Objectifs : Les Variations du Développement Génital (VDG), isolées ou syndromiques, sont caractérisées par une discordance entre le sexe chromosomique, gonadique et phénotypique d'un individu. Malgré des avancées significatives ces dernières années, près de la moitié des patients porteurs de VDG n'ont pas de diagnostic étiologique à ce jour. L'utilisation du séquençage de l'exome sur de grandes cohortes de patients avec des phénotypes divers pouvant inclure une VDG (ex : la cohorte DDD) a montré que cette approche permet l'identification de nouveaux gènes impliqués dans les VDG. La plupart de ces cohortes ciblant des populations en postnatal, nous avons donc eu pour objectif d'étudier une cohorte de 10 fœtus présentant une VDG syndromique. Méthodes: Exome en trio/quatuor sur plateforme Illumina après exclusion de fœtus porteurs de déséquilibres chromosomiques pathogènes par Analyse Chromosomique par Puce à ADN (ACPA).

Résultats: Nous avons identifié des variants pathogènes (classe 5 ACMG) ou probablement pathogènes (classe 4 ACMG) dans 5 gènes connus en pathologie humaine et 1 gène candidat (taux diagnostique de 60%, en accord avec la performance de l'exome dans les précédentes cohortes de VDG postnatales). Sur les 5 gènes déjà connus en pathologie humaine, 3 étaient déjà identifiés comme responsables de VDG (MYRF, PORCN, AMH). Pour MMP21 et PPP2R1A, les VDG n'étaient pas un phénotype rapporté dans la littérature, permettant de relier VDG et dysfonction du cil primaire (MMP21) ou aux anomalies de remodelage de la chromatine (PPP2R1A). Enfin, nous avons identifié un variant homozygote dans un gène candidat, SLC25A26, habituellement décrit comme responsable de déficit combiné de la phosphorylation mitochondriale sans VDG rapportée à ce jour. Conclusion : Le développement sexuel repose sur des mécanismes complexes et encore mal compris, aboutissant parfois à une errance diagnostique pour les patients. L'étude des VDG syndromiques par exome reste un outil pertinent et rapide pour identifier de nouveaux gènes impliqués dans le développement sexuel.

Dr Guillaume CONZATTI

Faculté de Chirurgie Dentaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Lauréat de la
bourse



MEMBRANES BIOACTIVES POUR LE TRAITEMENT DES OLIGODONTIES WNT10A

La pathologie WNT10A est une maladie génétique rare avec des conséquences variées incluant des troubles dans l'odontogénèse et dans l'ostéogénèse. Avec une prévalence de 52% dans le cadre des dysplasies dentaires, cette pathologie représente un problème de santé publique majeur. À l'heure actuelle, les atrophies sévères de la mâchoire sont traitées par réhabilitation orale. La procédure est lourde : elles nécessitent un prélèvement osseux (par exemple au niveau de la hanche ou du crâne) puis sa réimplantation, conduisant à deux sites d'opérations chirurgicales. Les réhabilitations orales s'accompagnent donc de risques de morbidités et de douleur importantes, et ce avec des résultats peu convaincants du fait des troubles génétiques pour les patients WNT10A. La difficulté est encore supplémentaire pour le traitement chez les patients jeunes du fait de leur croissance et de leur volume osseux déjà diminué par la pathologie. Nous proposons une stratégie efficace utilisant une membrane bioactive pour remplacer les greffes osseuses afin de régénérer l'os au niveau de la mâchoire pour une population souffrant de sévères atrophies osseuses dans le cadre de la pathologie WNT10A. En particulier, la pathologie WNT10A affecte, au niveau des oligodonties, souvent un public jeune : l'objectif principal est ainsi de répondre au besoin de réhabilitation orale, notamment pour la reconstruction de la mâchoire, via une procédure légère et peu traumatique pour ces patients, que ce soit au niveau psychologique ou physique, avec des complications et une douleur postopératoire largement diminuée par rapport aux standards actuels.

Dr Nadège CALMELS

Laboratoire de diagnostic génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

BILAN À UN AN ET DEMI DU PROJET NATIONAL DE DÉPISTAGE NÉONATAL DE L'AMYOTROPHIE SPINALE EN FRANCE

Introduction. Nous rapportons l'expérience du programme français de dépistage néonatal de la SMA, DEPISMA, qui a débuté fin 2022. L'objectif est de tester l'acceptabilité et la faisabilité de ce dépistage. Méthodes. DEPISMA s'adresse à tous les bébés nés en Grand Est et en Nouvelle-Aquitaine, après consentement des parents. Le test moléculaire détecte la délétion homozygote du gène SMN1. Les cas positifs sont examinés par une commission multidisciplinaire nationale afin de discuter des options thérapeutiques. Les principaux critères d'évaluation du projet sont l'exhaustivité du dépistage et le délai de traitement. Résultats au 24/04/2024 : 83 069 nouveau-nés ont été dépistés, représentant un taux d'exhaustivité de 93,3% des naissances et un taux de refus par les parents de 1,5%. Sept cas positifs ont été identifiés (incidence de 1/11 867) dont cinq ont été traités par thérapie génique entre 20 et 27 jours de vie. Tous les cas positifs ont été discutés dans le cadre de la procédure nationale et inclus dans le registre national pour un suivi systématique. Conclusions. L'acceptation à ce premier DNN par biologie moléculaire en première intention est très bonne. Ce projet devrait ouvrir la voie au déploiement rapide d'un programme national de dépistage de l'amyotrophie spinale.

PRÉSENTATIONS DE NOS PARTENAIRES

M Etienne VAN DER ELST

Chef de projet Digital Innovation, Sanofi

sanofi

ACCEL Rare, UN OUTIL DE PRÉ-DIAGNOSTIC POUR ENVISAGER PLUS RAPIDEMENT UNE POSSIBLE MALADIE RARE

accelRare, c'est le compagnon digital des médecins de ville pour les aider à envisager une possible maladie rare pour leurs patients qui présentent une situation clinique atypique, accélérer leurs orientations vers le bon parcours de soin et ainsi contribuer à réduire le temps d'errance diagnostique dans les maladies rares.

Concrètement, accelRare est un outil de pré-diagnostic différentiel qui est dédié aux maladies rares. Ce pré-diagnostic est calculé à partir des symptômes du patient, ses antécédents personnels et/ou familiaux et ses résultats d'examens.

En moins de 10 minutes, accelRare accompagne le médecin dans sa démarche diagnostique :

- Y a-t-il une suspicion d'une ou plusieurs maladies rares pour son patient ?
- Si oui : Pour chaque maladie rare suspectée, accelRare fournit :
- La fiche descriptive complète de la maladie, pour que le médecin puisse mieux se la réapproprier ;
- Les examens complémentaires que le médecin pourrait prescrire en milieu libéral pour renforcer le niveau de suspicion ;
- Les coordonnées du centre expert, le plus proche, vers lequel le médecin pourra orienter son patient pour une prise en charge adaptée.
- Aujourd'hui, accelRare permet déjà de pré-diagnostiquer 270 maladies rares pour lesquels un parcours de soin existe en France. Il est mis à disposition gratuitement des médecins sur www.accelRare.fr !

Mme Myriam GEHCHAN

Directrice Unité Maladies Rares UCB France

 Inspired by patients.
Driven by science.

L'ENGAGEMENT DE UCB DANS LES MALADIES RARES

UCB Pharma SA est une entreprise biopharmaceutique européenne avec un héritage scientifique solide et un grand engagement en recherche et développement dans les domaines thérapeutiques principaux des neurosciences et immunologie. UCB innove et établit des partenariats avec l'ensemble des acteurs du système de santé afin de relever les défis futurs et de coconstruire un avenir meilleur dans la santé. UCB renforce son portefeuille dans les domaines de l'immunologie et des neurosciences, en fournissant des solutions pour les personnes atteintes de maladies graves, y compris de maladies rares. Chez UCB, nous sommes inspirés par les patients et mobilisés par la science, tout au long du cycle de vie des solutions thérapeutiques. (de leur conception à leur développement clinique puis leur mise à disposition des cliniciens et au-delà.) Pour les maladies rares, nous pensons que les données en vie réelles sont essentielles pour améliorer la compréhension et la prise en charge des personnes atteintes. Nous nous engageons également pour comprendre et contribuer à apporter des solutions qui améliorent la vie des patients au quotidien ainsi que de leur entourage.

AU-DELA DES SYMPTOMES : APPROCHES SOCIALES ET HUMAINES DES MALADIES RARES

Dr Damien OUDIN DOGLIONI

Laboratoire LIP/PC2S - Université Grenoble Alpes - Grenoble

Lauréat de la bourse

 Inspired by patients.
Driven by science.

EFFICACITÉ D'UN PROGRAMME D'ETP DANS LA MYASTHÉNIE : ÉTUDE DE PREUVE DE PRINCIPE (MY-EDUC)

La myasthénie est une maladie rare de la jonction neuromusculaire atteignant une personne sur cinq mille. Elle est chronique et évolue par poussées. Le retentissement de cette maladie sur la qualité de vie est très important, et les solutions médicamenteuses seules ne suffisent pas.

Or, à ce jour, il n'existe presque aucune intervention psychosociale auprès de patients atteints de myasthénie et aucune étude d'évaluation d'efficacité.

En particulier, les études indiquent que la majorité des patients atteints de myasthénie souffrent d'un trouble anxieux comme une anxiété majeure, des attaques de panique ou encore une phobie. Si l'anxiété reste une comorbidité fréquente dans les maladies chroniques, dans la myasthénie, elle semble dissociée de son évolution naturelle ou de sa variation symptomatique. En plus, son traitement médicamenteux est délicat puisque certaines molécules psychoactives risquent de favoriser une poussée de la maladie. Ainsi, il semble primordial de proposer un accompagnement psychosocial spécifique.

MY-EDUC vise le développement d'un programme incluant à la fois des modules d'éducation thérapeutique du patient atteint de myasthénie et des modules de gestion du stress et de l'anxiété s'appuyant sur les techniques cognitivo-comportementales (CBSM). Nous prévoyons d'inclure 40 patients et d'évaluer si cette intervention permettra de diminuer leur niveau d'anxiété et d'améliorer leur qualité de vie après le suivi des séances.

Mme Eva LAIACONA

UMR 7069 Laboratoire interdisciplinaire en études culturelles (LinCS) - Faculté des Sciences Sociales - Université de Strasbourg

DE L'INCERTITUDE DES SAVOIRS À L'INCERTITUDE DE SOI DANS LE SYNDROME DE TURNER

L'obtention d'un diagnostic dans le champ des maladies rares est souvent perçue comme un soulagement pour les patient.e.s face à la difficulté d'y parvenir. Si tel peut être le cas pour les personnes touchées par un syndrome de Turner et leur famille, l'incertitude reste de mise malgré le caractère définitif et immuable du diagnostic génétique. Les manifestations corporelles du syndrome sont plutôt bien renseignées et leur prise en charge bien balisée. Par contraste, la prise en charge d'éventuelles incidences psychologiques et cognitives est moins systématisée et elles sont convoquées sous différents registres (hormonal, génétique, psychosocial) qui entrent parfois en concurrence. Sous un angle socio-anthropologique, ce papier s'attache à étudier les interrogations et les débats provoqués par ces incertitudes scientifiques et médicales chez les patientes touchées par ce syndrome et leur famille. En particulier, il vise à examiner les multiples interprétations de la maladie ouvertes par le fait que les savoirs ne soient pas stabilisés et les connaissances difficiles d'accès. À partir d'une démarche qualitative (d'entretiens en profondeur menés auprès de jeunes filles et femmes porteuses d'un syndrome de Turner, de leur proches et d'observations dans des associations de patients), il examinera le lien entre la réception de ces savoirs incertains et leur effets subjectifs.

Mme Laetitia CLABAUT & Mme Marjolaine CORBEIL

Service de Génétique clinique - CHU de Lille

RECHERCHE SURGENEA : ACCOMPAGNEMENT DES PARENTS CONFRONTÉS AU DIAGNOSTIC DE SURDITÉ PERMANENTE NÉONATALE D'ORIGINE GÉNÉTIQUE : ANALYSE DES DIFFICULTÉS ET DES BESOINS

Les surdités permanentes néonatales, dont 80 % s'avèrent d'origine génétique, constituent le handicap sensoriel le plus fréquent. La prise en charge précoce, essentielle pour le développement des enfants, est améliorée depuis 2012 par la systématisation du dépistage en maternité. Néanmoins, celui-ci n'est pas sans conséquences sur le vécu émotionnel des parents et l'annonce du diagnostic de surdité reste souvent traumatique. Toutefois, les deux parents ne vivent pas la situation de manière identique. L'objectif de cette recherche est de préciser : le vécu émotionnel et les besoins des pères et des mères afin d'améliorer leur accompagnement dans les différentes étapes du diagnostic. Des entretiens semi-directifs ont été réalisés avec 70 parents entendants d'enfants sourds présentant une surdité d'origine génétique. Une analyse qualitative a permis de mettre en évidence différentes thématiques émotionnelles telles que l'inquiétude, la détresse ou la culpabilité. Les différences entre le vécu des pères et des mères seront présentées, de même que les besoins exprimés (besoin d'information, de coordination du parcours de soin, de soutien psychologique...). En adéquation avec l'analyse de leurs vécus et de leurs besoins, des recommandations de bonnes pratiques seront détaillées pour permettre une amélioration de l'accompagnement proposé aux parents d'enfants sourds.

Mme Michalina DANNOUNE

CH de Versailles

AU-DELÀ DE LA DOULEUR : ADAPTATION D'UN PROGRAMME DE GESTION DE LA FATIGUE POUR LES PERSONNES VIVANT AVEC LA DRÉPANOCYTOSE

La drépanocytose représente la maladie génétique la plus fréquente au monde. Si la douleur est la traduction la plus évidente de la maladie, la fatigue est un symptôme également très présent. Elle est le second symptôme le plus rapporté (93,6 %) après la douleur, avec 75 % des répondants ayant une fatigue importante. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette fatigue : des facteurs propres à la maladie (p. ex. sévérité, aggravation au cours du temps, hospitalisation), des facteurs personnels (p. ex. âge, sexe) et des facteurs psychologiques. La manière dont les personnes réagissent à la fatigue sur les plans cognitif, émotionnel et comportemental joue un rôle important dans sa perpétuation ou son aggravation. De plus, la fatigue est compliquée à traiter étant donné sa nature multifactorielle. Cependant, les recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose ne proposent aucun accompagnement. Ce constat est surprenant puisqu'il existe d'autres pathologies chroniques des programmes d'aide à la gestion de la fatigue tels que le programme FACETS validé pour les personnes vivant avec la sclérose en plaques. Dans cette étude, nous visons l'adaptation de ce programme aux adultes atteints de drépanocytose et la vérification de sa faisabilité dans cette population.



LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET LEUR IMPLICATION CRUCIALE DANS LA RECHERCHE

Mme Magali Guthmann-Berrebi

Présidente de l'association PACS1

Mme Véronique Lattès

Vice-présidente Recherche & Subventions de l'association AFAF

Mme Maryse Leleu

Présidente de l'association Ouvrir Les Yeux

Les rôles que peuvent tenir les associations de patients en recherche sont multiples. Au-delà du simple rôle de financeur, cette table-ronde mettra en lumière les bénéfices et les challenges d'une collaboration rapprochée entre chercheurs et associations de patients.

PRÉSENTATIONS DE NOS PARTENAIRES

Pr David ADAMS - ALNYLAM

Service de neurologie - CRM CERAMIC - INSERM U-1195 - DMU Neurosciences AP-HP - Université Paris Saclay



UN MODÈLE DE PROGRAMME D'ACCOMPAGNEMENT PATIENTS DANS LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES : ESCOR-TTR DANS L'AMYLOSE HÉRÉDITAIRE

LES OPPORTUNITÉS DU PROCHAIN PARTENARIAT EUROPEEN "ERDERA"

Dr Daria JULKOWSKA

Coordinatrice scientifique du programme européen sur les maladies rares à l'INSERM

LES OPPORTUNITÉS DU PROCHAIN PARTENARIAT EUROPEEN "ERDERA"

NOUVEAUX HORIZONS DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES RARES

Dr Virginie ESCRIOU

Unité de Technologies Chimiques et Biologiques pour la Santé (UTCBS) - UMR 8258 CNRS – UMR-S 1267 Inserm - Université Paris Cité - Paris



STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES À BASE DE siRNA PAR ADMINISTRATION ORALE

Depuis la découverte de l'ARN interférence par Fire et coll., les siRNAs se sont imposés comme outil indiscutable pour éteindre spécifiquement un gène. Grâce à leur mécanisme d'action, le recrutement de l'ARNm cible et son clivage, les siRNA peuvent moduler l'expression de n'importe quel transcrit. Cependant, un système de vectorisation est nécessaire pour permettre à ces macromolécules chargées négativement, d'atteindre leur site d'action intracellulaire et d'éviter une dégradation par les nucléases des milieux biologiques. Nous avons conçu deux types de nanoparticules autoassemblées, capables d'administrer efficacement des siRNA dans plusieurs modèles de maladies inflammatoires. Plus récemment, nous avons abordé l'administration orale des siRNA, qui constitue la voie la plus employée pour l'administration de médicaments, alors que les acides nucléiques vectorisés sont injectés localement ou en intra veineuse. En collaboration avec l'équipe du Pr Tchoreloff, nous avons établi et breveté un procédé de lyophilisation-compression permettant de conserver l'activité de vecteurs de siRNA. L'objectif du projet est de proposer des stratégies thérapeutiques à base de siRNA par administration de vecteurs de siRNA par la voie orale. Nous proposons d'appliquer ces stratégies à des maladies rares, ayant une composante inflammatoire et une atteinte intestinale, comme les EGID (eosinophilic gastrointestinal disease).

Dr Jean-Paul LASSERRE

Equipe « Neurogénétique Translationnelle - INCIA CNRS UMR5287- Université Bordeaux - Bordeaux

LA LEVURE SACCHAROMYCES CEREVISIAE UTILISÉE COMME OUTIL ET MODÈLE DANS LA PATHOLOGIE DU BPAN

Le projet porte sur la pathologie NBIA5, une maladie humaine rare due à des mutations dans le gène WDR45. Ce gène code une protéine impliquée dans les processus d'autophagie, un système de nettoyage de l'intérieur de la cellule. Les mécanismes liés à cette pathologie ne sont pas encore connus précisément. De plus, peut-être à cause de cette méconnaissance, il n'y a toujours pas de traitement spécifique. La situation scientifique est même plus critique car, pour certaines mutations (appelés variants), nous ne savons pas si elles sont responsables de la pathologie. Pour répondre à ces questions, il est, aujourd'hui, urgent de développer de nouveaux modèles. La bien connue levure du boulanger *Saccharomyces cerevisiae* (S.c) représente un modèle alternatif intéressant pour répondre à ces différents défis. En effet, bien qu'il s'agisse d'un organisme physiologiquement éloigné de l'Homme, ce champignon constitué d'une seule cellule, a déjà amélioré notre compréhension de certaines pathologies [1]. La conservation des gènes entre la levure et l'humain permet de transposer l'étude de certaines pathologies humaines sur un modèle de levure. C'est le cas du BPAN, pour lequel le gène humain WDR45 à un homologue chez la levure S.c (ATG18). De plus, il s'agit d'un organisme facile à cultiver en grandes quantités, peu coûteux, et grâce auquel on peut tester rapidement l'effet de potentiels médicaments. Les objectifs principaux du projet sont donc :

- Utiliser la levure comme modèle simplifié pour disséquer les mécanismes moléculaires affectés lors de l'absence de la protéine Atg18p, notamment la mitophagie et les conséquences sur la respiration cellulaire au niveau mitochondrial,
- Ce modèle levure peut aussi être utilisé pour se prononcer sur l'agressivité des différentes mutations trouvées chez les patients,
- Enfin, la levure est un bon modèle pour identifier des molécules ayant un effet positif sur la maladie. En effet, l'absence de la protéine Atg18p entraîne un retard dans la croissance du mutant par rapport à une cellule normale. Les différentes molécules des bibliothèques de

médicaments seront donc sélectionnées sur la base de leur capacité à redonner une croissance normale aux cellules déficientes en protéine Atg18p. L'un des objectifs principaux est donc d'aider à la recherche de composés chimiques ayant un potentiel thérapeutique. Ces composés chimiques ayant déjà une autorisation de mise sur le marché, notre démarche s'inscrit dans une stratégie de repositionnement thérapeutique. Les médicaments actifs trouvés seront validés sur des cellules de patients. [1] Lasserre et al (2015), Dis Model Mech 8(6), 509-526

Dr Clément CARRÉ

UMR 7622 - Biologie du Développement - Institut de biologie de Paris - Université de la Sorbonne - Paris

THE RIBOSE METHYLATION ENZYME FTSJ1 HAS A CONSERVED ROLE IN NEURON MORPHOLOGY AND LEARNING PERFORMANCE

Transfer RNAs (tRNAs) are crucial for translation, with their function heavily influenced by modified ribonucleotides. One such modification, 2'-O-methylation (Nm), affects the ribose moiety and is particularly present on the anticodon loop of some tRNAs. In humans, Nm is catalyzed by the SAM-dependent methyltransferase FTSJ1. Loss of FTSJ1 leads to intellectual disability (ID), though the mechanisms are not fully understood. Studies in human neural progenitor cells showed that inhibiting FTSJ1 increases dendritic spines, a feature common in neurodevelopmental disorders. This phenotype is also observed in *Drosophila* larvae with mutated FTSJ1 orthologs. Transcriptome analysis revealed deregulation of mRNA and miRNA involved in brain morphogenesis in human cells, suggesting defective gene expression regulation contributes to the observed morphological defects. Additionally, long-term memory is affected in *Drosophila* mutants of FTSJ1. Given tRNAs' role in translation, transcriptome-wide profiling of ribosome footprints was conducted on human cells and *Drosophila* brains affected by FTSJ1 activity. These analyses are ongoing. The results indicate significant regulation of brain-specific genes and morphological defects in neuronal cells lacking FTSJ1. The goal is to identify genes involved in the defective morphology of neuronal tissues without tRNA Nm, determine if the regulation occurs at the translational level, and understand the mechanisms behind FTSJ1-related intellectual disability.

Dr Anthony FICANY

UMR-S1140, Innovations Thérapeutiques en Hémostase, Faculté de pharmacie, Paris

AN INNOVATIVE ON-CHIP BLOOD FLOW MODEL FOR IMPROVING DRUG TESTING IN HHT

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) is a genetic disorder characterized by vascular malformations and bleeding episodes in affected individuals. Emerging therapeutic approaches primarily involve repurposing antiangiogenic drugs to address the underlying defective angiogenesis, thereby mitigating vascular malformations and subsequent bleeding incidents. Microfluidic devices have emerged as a promising technology, facilitating real-time visualization of platelet aggregation, thrombus formation, and fibrinolysis processes within controlled environments. Our goal is to enhance existing microfluidic devices for studying blood components and conducting drug testing in the context of HHT, utilizing endothelial cells to mimic vessel linings and whole blood samples. We used human endothelial colony-forming cells (ECFCs), on Vena8Endothelial+ Biochips (Cellix) and microfluidic devices (Maastricht Instrumentation), subjected them to flow conditions. ECFCs with knocked down Endoglin expression via siRNA were compared against control conditions adding or not platelets agonists (TRAP6). Human blood was perfused under live fluorescence microscopy to label platelets and ECFC nuclei. Our results suggest that in both conditions ECFC controls and model of HHT, drug testing is feasible. TRAP6 induced platelets aggregation when applied without significant differences between the studied conditions. In conclusion we present a novel HHT model suitable for drug screening, offering a means to reduce and refine animal experimentation.

LES POSTERS

P1 TROUBLES DE LA COGNITION SOCIALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME INFANTILE DE LA DM1 : APPORTS DU PROGRAMME D'ÉVALUATION ET D'ENTRAÎNEMENT EN RÉALITÉ VIRTUELLE TDE-REV

Filippia Doulou, Antonela Ghimp, Alexandre Gaston-Bellegarde, Pascale Piolino, Guillaume Bassez, Melinda Gyenge, Arnaud Isapof, Nathalie Angeard

Introduction La capacité à interpréter les comportements sociaux en termes d'états mentaux (Théories de l'Esprit-TdE) est cruciale pour les interactions sociales et se développe progressivement (Angeard et al., 2023). Des études récentes ont montré une altération de la reconnaissance des émotions faciales et de faibles capacités de TdE chez les adultes (Morin, 2022) et les enfants atteints de Dystrophie Myotonique de type 1 (Sweere, 2022). Un serious-game (TdE-REV) a été créé pour évaluer et entraîner la cognition sociale chez des patients DM1. **Méthode** Neuf patients, âgés de 8 à 24 ans, atteints de la forme infantile de DM1 et 9 sujets typiques ont été recrutés. Un serious-game, comprenant deux scénarii sociaux, faisant interagir plusieurs protagonistes dans un contexte familial a été construit via le logiciel Unity 3D. Ces scénarii évaluent 8 États Mentaux. Pour les participants, échouant un EM, un protocole d'entraînement avec l'utilisation des bulles de pensées a été utilisé. **Résultats** Les résultats mettent en évidence différents patterns de performance pour les DM1, allant de la déficience globale des TdE à des difficultés spécifiques. Tous les participants réussissent après la phase d'entraînement. **Discussion** Ces résultats préliminaires mettent en évidence l'efficacité du protocole d'entraînement TdE-REV pour améliorer les compétences TdE simples et avancées chez les patients DM1. **Mots-clés:** Cognition Sociale, Réalité Virtuelle, Serious Game, Entraînement, Dystrophie Myotonique de type

P2 GESTION FAMILIALE DES PRATIQUES ALIMENTAIRES CHEZ LES ENFANTS AVEC UN SYNDROME DE PRADER-WILLI

Amandine Rochedy, Jean-Pierre Poulain, Marion Valette et Maïthé Tauber

Le SPW se caractérise par sa problématique alimentaire précoce et évolutive. La trajectoire alimentaire particulière, centrale toute la vie, induit une inversion du travail nourricier parental et un ajustement aux comportements paradoxaux. Les connaissances sur ces pratiques alimentaires sont élaborées sur une approche nutritionnelle et focalisent sur l'hyperphagie.

Un programme de recherche interdisciplinaire enrichit les connaissances en s'intéressant à la socialisation alimentaire. Une ethnographie alimentaire auprès de 13 familles a été réalisée en plusieurs temps et dans différents contextes : entretiens individuels (n 47), observations au domicile (n 25) puis filmées sur une plateforme expérimentale (n 13) avec des entretiens réflexifs collectifs (n 13).

Les résultats soulignent que les connaissances sur la maladie amènent à anticiper le contrôle de l'hyperphagie. Cette dernière devient un point de bascule redouté par les parents. Selon les familles, le contrôle alimentaire se fait par des règles et des actions, qui sont déterminées par des contextes physique et social. Une typologie en 4 styles montre comment les recommandations formulées par l'équipe soignante sont interprétées au domicile, mises en œuvre quotidiennement et les conséquences sur la socialisation alimentaire.

P3 SYNDROME DE PRADER-WILLI : VERS UN PARCOURS APAISÉ ET SANS RUPTURE

Sophie Alassimone

Dans le champ du handicap rare, en Île-de-France, les personnes avec un syndrome de Prader-Willi sont fortement représentées dans les situations de rupture d'accompagnement. Malgré une expression variable des symptômes, l'accompagnement se révèle particulièrement complexe de par les ajustements spécifiques nécessaires. Fondée sur ce constat, la recherche-action COORD+PRADER (2020 – 2022, Île-de-France) a exploré les modalités d'un dispositif de coordination renforcé. L'objectif vise à favoriser l'apaisement des situations pour faciliter les périodes de transition et éviter les ruptures de parcours. Cette recherche-action a été menée auprès de 12 personnes avec un syndrome de Prader-Willi dont la situation est caractérisée comme hautement complexe. Partant du postulat que l'expertise est collective, la recherche-action repose sur une posture de non sachant du coordonnateur de dispositif renforcé, sur l'hypothèse que l'accès à l'autodétermination est un levier incontournable et sur le choix d'une analyse systémique. Le processus d'autodétermination et la dimension participative ont révélé des leviers puissants mais complexes. Ils remettent en question l'ordre établi et nécessitent une pratique réflexive. Protéiforme, la posture du coordonnateur de dispositif renforcé contribue à l'émergence d'une synergie favorisant l'ouverture sur un modèle d'accompagnement transposable à de nombreuses situations.

P4 PRENDRE EN COMPTE LE VÉCU DES PARCOURS DE TRAVAIL ET DE SANTÉ POUR MIEUX ACCOMPAGNER LES PATIENT.E.S PRÉSENTANT LA MALADIE DE WILLEBRAND

Catherine Gouédard, Gaëtan Bourmaud, Catherine Delgoulet, Vanessa Rémy, Isabelle Soidet

Prendre en compte le vécu des personnes présentant des maladies rares, relativement à leur parcours de travail et de santé, est un des axes prioritaires du Plan National Maladies Rares. Concernant la maladie de Willebrand, comme le soulèvent les associations de malades (Mélhenas, 2013), les processus de vulnérabilisation susceptibles d'impacter ces parcours sont multiples. La recherche qualitative menée par une équipe en sciences humaines et sociales, dans le cadre d'une collaboration avec le Centre de Référence de la Maladie de Willebrand et l'Association Française des Hémophiles, vise à documenter les épisodes de vulnérabilité marquants que vivent les personnes concernées et les ressources qu'elles mobilisent ou construisent pour leur devenir professionnel. La démarche méthodologique à visée développementale, conduite avec un premier groupe de 8 patient.e.s, met en œuvre plusieurs étapes articulées pour accompagner leur réflexion (entretien biographique, entretien réflexif à partir de leur représentation visuelle du parcours, entretien de groupe). Les résultats issus des analyses croisées des parcours éclairent les conditions favorisant ou entravant la construction des parcours en santé. Ils montrent l'importance de s'appuyer sur l'explicitation de l'expérience vécue des personnes concernées pour co-construire avec les personnes accompagnantes, issues du milieu médical, associatif et du travail, des dispositifs d'accompagnement capacitants.

P5 PROCESSUS ÉMOTIONNELS CHEZ LES PATIENTS ADULTES ATTEINTS D'ANGIOEDÈME HÉRÉDITAIRE

Duprez, C., Christophe, V., Citerne, I., Raguet, M., Richez, L.; Sanges, S. & Launay, D.

Les patients atteints d'angioedème héréditaire (AH) montrent une détresse émotionnelle et une qualité de vie dégradée. La détresse émotionnelle est associée à des difficultés de régulation émotionnelle (RE, e.g., difficulté à accepter ses émotions). Une étude italienne a montré que 78% des patients adultes atteints d'AH ne présentent pas d'alexithymie (i.e. difficulté à identifier et à décrire les sentiments subjectifs) et utilisent les mêmes stratégies de RE que la population générale (Savarese et al., 2021). Notre étude vise à compléter ce constat auprès de patients adultes français en insistant sur les processus émotionnels, via l'évaluation des stratégies de RE, et des difficultés de RE. Méthode : 39 patients adultes ont répondu à un questionnaire mesurant l'alexithymie, la symptomatologie anxio-dépressive, les compétences de RE, les difficultés de RE et la qualité de vie. Résultats. Une minorité (35.9 %) des patients a un score significatif d'alexithymie. L'alexithymie est corrélée positivement aux difficultés de RE et négativement aux compétences de RE. Ni l'âge ni le genre ne sont associés au score d'alexithymie. Discussion. Cette étude confirme l'absence d'alexithymie et une RE non déficitaire chez la plupart des patients AOH adultes.

P6 QUEL BÉNÉFICE DU CONSEIL GÉNÉTIQUE (CG) DANS LE CADRE D'UN DÉPISTAGE NÉONATAL (DNN) DE LA MYOPATHIE DE DUCHENNE (DMD) ?

H Nabarette, D Heron, S Tuffery-Giraud, R Ben Yaou, B Rengade, J Malaterre, F Lamy, M Gargiulo, F Leturcq

L'objectif du DNN de DMD est avant tout un bénéfice individuel pour l'enfant, en particulier en termes de soins précoces, sans retard au dia-

-gnostic. Néanmoins, ce bénéfice peut également être considéré sur le plan du conseil génétique familial (bénéfice reconnu comme « secondaire » pour la HAS), puisqu'un diagnostic précoce pourrait permettre d'informer les femmes en âge de procréer, de leur risque d'être transmettrices et de la possibilité d'avoir recours à un DPN ou DPI. La base nationale UMD DMD a permis d'identifier les familles où plus d'un enfant est atteint de dystrophinopathie (DMD ou DMB). Ainsi, 613 enfants atteints sont nés dans une famille où il y avait déjà un cas-index. Il peut s'agir de différentes situations : i) la naissance de frères/cousins se produit avant que le diagnostic ne soit posé chez le cas-index (5 ans en moyenne) ; ii) l'information génétique n'a pas circulé dans la famille (phénomène probablement en décroissance sur la période). Ces chiffres montrent le rôle important que pourrait jouer un conseil génétique adapté dans le cadre d'un DNN pour la DMD. Nous discuterons des enjeux éthiques soulevés par l'extension du DNN à la DMD, qui n'est pas encore autorisée en France.

P7 DOULEUR ET GESTION DE L'ACTIVITÉ DANS LE SYNDROME D'EHLERS-DANLOS HYPERMOBILE : ANALYSE LEXICOMÉTRIQUE D'ENTRETIENS

David Attali, Roland Jaussaud, François Jedryka, Eric Viel, Cécile Flahault, Carolina Baeza-Velasco

Introduction : Le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh) est une maladie rare de l'hypermobilité articulaire [1]. La fragilité tissulaire, la fatigue et les douleurs [2] y entraînent une atteinte fonctionnelle [3], mais celle-ci peut être modulée par certains patterns d'activité [4]. C'est le cas de l'évitement, d'une persistance excessive dans l'action ou d'une modulation de l'activité. Cette étude vise à connaître les dimensions subjectives en lien avec ces trois patterns d'activité afin de mieux comprendre ces variances de comportement. **Méthode :** Des adultes diagnostiqués SEDh ont été sélectionnés selon leur pattern d'activité dominant évalué via l'échelle POAM-P [5] avant de prendre part à un entretien semi-structuré. Les entretiens ont fait l'objet d'une analyse lexicométrique afin de comparer les contenus du discours selon le pattern d'activité dominant. **Résultats :** L'analyse a identifié cinq thématiques : (1) La gestion de la vie quotidienne et les responsabilités, associée au pattern évitant ; (2) La recherche de solutions et la prise de plaisir, associés au pattern persistant ; (3) La gestion des relations sociales, associée au pattern modulant ; (4) L'écoute de son corps et la fixation de limites, associée à la modulation ; et (5) L'impact des activités sur le corps, associé au pattern persistant. **Conclusion :** À travers une exploration des motivations, valeurs et objectifs sous-jacents aux patterns d'activité, cette recherche offre une compréhension des variations comportementales des personnes atteintes de SEDh. Identifier certains types de discours pourrait servir de signes alertant d'une gestion dysfonctionnelle des activités.

P8 VERS UNE NOUVELLE PRISE EN CHARGE DES TROUBLES COMPORTEMENTAUX DANS LE SYNDROME DE PRADER-WILLI GRÂCE À LA NEUROSTIMULATION TRANSCUTANÉE DU NERF VAGUE : PRÉSENTATION DU PROJET STIM-PRADER

Camille NAHON, Lucie AMAN, Muriel COUPAYE, Christine POITOU-BERNET, Maïthé TAUBER, Emilie MONTASTIER, Virginie POSTAL

Le Syndrome de Prader-Willi (SPW) est un trouble neurodéveloppemental rare d'origine génétique associé à des troubles cognitifs, comportementaux, émotionnels et métaboliques ayant de nombreuses conséquences sur la régulation comportementale, le contrôle émotionnel, la qualité de vie et l'intégration socio-professionnelle des patients. Le projet STIM-PRADER vise à évaluer l'efficacité d'une technique thérapeutique non invasive : la neurostimulation transcutanée du nerf vague (t-VNS), à raison de 4 heures/jour, 7 jours/semaine pendant 9 mois. Après une semaine de test à domicile, 24 adultes porteurs du SPW randomisés soit dans le groupe expérimental (stimulations réelles) soit dans le groupe contrôle (stimulations fictives) sont évalués à 4 reprises. Après 3, 6 et 9 mois de stimulation pour vérifier l'efficacité de la thérapie sur le contrôle émotionnel et les fonctions exécutives. D'autres évaluations (hyperphagie, dépression, qualité de vie) sont également réalisées. Enfin, une dernière série d'évaluations est réalisée 1 mois après la fin des stimulations pour étudier la persistance des effets potentiels. Cette étude multicentrique (Bordeaux, Paris, Toulouse et Hendaye) est actuellement en cours. Si les effets se confirment (comme le suggérait le précédent projet PRACOM), la t-VNS pourrait être proposée à d'autres pathologies où les difficultés de régulation émotionnelle et exécutives sont présentes.

P9 RÔLE CRUCIAL DU CRACR2A DANS LA PATHOGENÈSE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Anaïs SAINT-MARTIN WILLER, Bastien MASSON, Mary DUTHEIL, Yann RUCHON, Marc HUMBERT, David MONTANI, Véronique CAPUANO, Fabrice ANTIGNY

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and severe disease characterized by the progressive obstruction of small pulmonary arteries. This phenomenon is caused by cellular dysfunctions of pulmonary arterial smooth muscle cells (hPASMCs), endothelial cells (hPAECs), and fibroblasts. These cellular dysfunctions are characterized by enhanced migration and proliferation. hPASMCs abnormalities are strongly related to the dysregulation of intracellular calcium (Ca²⁺) signaling, including an increase of Store-Operated Ca²⁺ Entry (SOCE), mediated mainly by the Orai1 Ca²⁺ channel. Recently, a mutation in CRACR2A, a regulatory partner of Orai1, has been identified in PAH patients, suggesting its involvement in PAH pathogenesis. We identified 25 additional CRACR2A variants in PAH patients strengthening CRACR2A involvement in the development of PAH. In addition, we found that the knockdown of CRACR2A decreased SOCE, migration, and proliferation in control-hPASMCs, while in PAH-hPASMCs, it increased SOCE and Orai1 expression. These results indicate that CRACR2A plays an essential role in hPASMCs by its involvement in SOCE, proliferation, and migration. These results suggest that CRACR2A dysfunction is involved in PAH pathogenesis.

P10 CARACTÉRISATION MORPHOLOGIQUE DE LA DENTINE CHEZ UN PATIENT PRÉSENTANT UNE DENTINOGENÈSE IMPARFAITE ASSOCIÉE À UNE OSTÉOGENÈSE IMPARFAITE

MC Riou, BPJ Fournier, E. Vennat and M. de La Dure-Molla

Introduction : La dent, tissu le plus dur du corps humain, est majoritairement composé de dentine, qui confère à la dent ses propriétés biomécaniques. La dentinogenèse imparfaite (DI) est une maladie génétique rare caractérisée par une hypominéralisation se traduisant par une teinte brune et une usure prématurée de toutes les dents. L'objectif de notre travail est de caractériser la morphologie de la dentine affectée par la DI. **Matériels et méthodes :** Une analyse de la microstructure d'une dent atteinte de DI associée à une ostéogenèse imparfaite a été réalisée et comparée à une dent saine. Ces échantillons ont été analysés en microscope électronique à balayage (MEB), en microscope électronique à transmission (MET) grâce à la technologie du MEB-FIB. **Résultats :** Au MEB, la structure de la dentine atteinte diffère de la dentine saine : la densité tubulaire est plus faible, des striations concentriques de la jonction amélo-dentinaire à la chambre pulpaire sont observées, avec une alternance de bandes électro-opaques et électro-claires. La dentine présente une structure inhomogène et des variabilités de densité sont observables. Au MET, la dentine atteinte présente moins de fibres de collagène, avec des zones afibrillaires très minéralisées. Certaines fibres de collagène pourraient avoir une minéralisation post-fibrillaire plus importantes que celles de la dentine saine. **Conclusion :** Nos résultats confirment une organisation structurale de la dentine affectée très différente de la dentine saine. Des investigations approfondies sont encore nécessaires pour caractériser le lien structure-propriétés de ce tissu.

P11 CELL MIGRATION UNDER SHEAR STRESS IS MODIFIED BY ENDOGLIN LOSS IN ENDOTHELIAL CELLS PROGENITORS, MESENCHYMAL STROMAL CELLS AND IPSC-ECS: IMPLICATIONS IN HHT PATHOLOGY.

El Hamaoui D., Thalgot J.H., Alarcón Torrecillas C., Ficani A., Guerin D., Pericacho M., Orlova V.V., Lebrin F., Rossi E.

Endoglin, member of TGF- β receptor complex, is expressed on endothelial cells, playing a crucial role in vascular development and maintenance. Reduction/loss of endoglin, as seen in conditions like Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia type 1 (HHT1), can compromise endothelial function, impacting responses to shear stress (SS). Dysregulation in SS responses may contribute to vascular dysfunction, inflammation, and cardiovascular issues. While endoglin's association with endothelial cells is well-established, its role in SS response within endothelial progenitor cells (EPCs), mesenchymal stem cells (MSCs), and induced pluripotent stem cells (iPSCs) in HHT1 remains less defined. This study aims to explore the impact of endoglin loss in EPCs, MSCs, and iPSC-HHT1. Results indicated that endoglin loss may contribute to impaired migration and altered behavior of EPCs and iPSCs under SS. Endoglin loss increased displacement in the flow direction in EPCs and

iPSCs ($p < 0.05$), though no changes in cell shape or dimensions were observed. MSCs exhibited varied behavior depending on the original extraction tissue (bone marrow or adipose) and displayed less migratory properties. In conclusion, endoglin presence is pivotal in migration direction in EPCs and iPSCs, implicating HHT1 angiogenesis and arteriovenous malformation, while MSCs seem to be less sensitive to shear stress and loss of endoglin.

P12 CYSTATIN C AND CYSTATIN M/E: NEW REGULATORS OF THE PROTEOLYTIC BALANCE IN PULMONARY FIBROSIS ?

Baptiste Rigoux, Alexis David, Lise Vanderlynden, Fabien Lecaillon, Sylvain Marchand Adam, Gilles Lalmanach and Ahlame Saidi

Pulmonary fibrosis (PF) is a chronic disease characterized by fibrous thickening in the interstitial spaces of the lung. Specifically, idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive and irreversible PF of unknown etiology (median survival: 2–4 years). During PF early phase, alterations in alveolar epithelial cells induce the proliferation and differentiation of fibroblasts into myofibroblasts, via the release of cytokines including TGF- β 1. Extracellular matrix (ECM) overproduction by myofibroblasts induces a dysregulation of ECM remodeling in fibrotic foci, which is closely associated with an altered protease/antiprotease balance. Among proteases involved, some cysteine cathepsins (a family consisting of 11 members in humans) are potent collagenases and elastases which participate in ECM remodeling. During PF, the cathepsin/cystatin (i.e., endogenous cathepsin inhibitors) balance is impaired in favor of cystatins. Of note, the secretion of human cystatin C (hCC), a broad-spectrum circulating cathepsin inhibitor, is upregulated during myodifferentiation, promoting collagen I deposition. Moreover, hCC which is overexpressed in bronchoalveolar lavage fluids from IPF patients was proposed as a PF biomarker. Recently, we observed that cystatin M/E, another potent cysteine cathepsin inhibitor, is both overexpressed and oversecreted during differentiation of lung fibroblasts. Our data support that hCC and Cystatin M/E are key molecular players involved in the TGF- β 1-dependent myofibroblastogenesis. Secreted forms impair both collagenolytic and elastolytic activities of extracellular cysteine cathepsins, leading to proteolytic imbalance and subsequently may promote PF development.

P13 EASY-PSAP: AN INTEGRATED WORKFLOW TO PRIORITIZE CODING AND NON-CODING PATHOGENIC VARIANTS IN SEQUENCE DATA FROM A SINGLE RARE DISEASE INDIVIDUAL

Marie-Sophie Ogloblinsky, Ozvan Bocher, Helen Madeen, Daniel Lewinsohn, Donald Conrad, Emmanuelle Génin, Gaëlle Marenne

Genomic data from Next-Generation Sequencing has become an integral part of clinical genetic diagnosis. The number of genetic variants yielded by sequencing methods has raised the question of variant prioritization, especially for rare heterogeneous diseases. The PSAP method was developed to tackle the issue of variant prioritization for a single rare disease patient, by leveraging allele frequencies from population databases and a variant pathogenicity score. Here, we present Easy-PSAP, a new and updated implementation comprising of two user-friendly and highly adaptable pipelines based on the PSAP principle. Easy-PSAP also extends PSAP to analyze variants in the non-coding genome by using pre-defined functional regions across the whole genome. In artificially-simulated disease genomes, Easy-PSAP captured more than fifty percent of coding and non-coding pathogenic variant in the top 10 variants of the genome. These findings, along with the accessibility of the pipeline to both researchers and clinicians, make Easy-PSAP a state-of-the-art tool for rare disease patient diagnosis that is implemented to evolve as new frameworks and databases become available.

P14 EVALUATION DU VOLUME OSSEUX CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'OLIGODONTIE : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE

Dupré Nicolas, Fournier Benjamin, Gondel Orianne, Riou Margot, Isaac Juliane, Garrec Pascal, Vi-Fane Brigitte, Kribel Samia, de La Dure-Molla Muriel, Carra Maria Clotilde, Felizardo Rufino, Kerner Stéphane

Objectifs : L'oligodontie est une anomalie dentaire rare caractérisée par l'absence d'au moins six dents permanentes ou temporaires, due à une absence de développement. Les patients atteints nécessitent des traitements implanto-prothétiques complexes qui représentent un défi important en raison de spécificités anatomiques et pathologiques. Il est donc nécessaire de déterminer les particularités du volume osseux alvéolaire dans l'oligodontie. **Méthodes :** En utilisant la tomographie volumique à faisceau conique (CBCT), la hauteur et la largeur osseuses ont été mesurées à des profondeurs de 3, 6, 9 et 12 millimètres à chaque site de position dentaire. La position du nerf alvéolaire inférieur et du foramen mentonnier ont été évaluées pour 40 maxillaires et 32 mandibules oligodontes ; et pour 51 maxillaires et 31 mandibules témoins. **Résultats :** La largeur et la hauteur osseuses en sites dentés et édentés sont diminués chez les patients atteints d'oligodontie, particulièrement dans les zones antérieures et prémolaires. En sites édentés, la largeur osseuse était réduite par rapport aux dents permanentes ou temporaires pour les patients atteints d'oligodontie. Des changements de position du nerf alvéolaire ont également été observés en cas d'agénésie des molaires. **Conclusion :** Comparativement aux témoins, les volumes osseux maxillaires et mandibulaires ont diminué chez les patients atteints d'oligodontie. Pour éviter la résorption osseuse après l'extraction des dents temporaires, l'extraction devrait être retardée autant que possible jusqu'au moment de la pose de l'implant.

P15 EXTENSION DU PHÉNOTYPE D'HÉTÉROTAXIE VISCÉRALE DU GÈNE MNS1

Julien Maraval, Andrée Delahaye-Duriez, Caroline Racine, Ange-Line Bruel, Anne-Sophie Denommé-Pichon, Léa Gaudillat, Christel Thauvin-Robinet, Marie Lucaïn, Véronique Satre, Charles Coutton, AURAGEN consortium, Jean-Madelaine De Sainte Agathe, Boris Keren, Laurence Faivre

Contexte : Le gène MNS1 code une protéine structurelle impliquée dans la fonction des cils mobiles. À ce jour, seulement deux variations homozygotes de MNS1 ont été associées dans la littérature à une hétérotaxie viscérale autosomique récessive. Le phénotype connu comprend une hétérotaxie (défaut de latéralité des organes viscéraux voir situs inversus totalis), des malformations congénitales et une infertilité masculine. **Méthodes :** Le diagnostic moléculaire d'une patiente française porteuse de deux variations pathogènes dans le gène MNS1 a motivé un appel à collaboration. **Résultats :** La première patiente est une femme présentant un situs inversus complet avec des symptômes pas encore décrits : myopie sévère et agénésie dentaire de dix dents permanentes. Les deux autres patients étaient deux fœtus masculins d'un même couple ; dont les autopsies ont révélé un syndrome malformatif congénital complexe. **Conclusion :** Ces nouveaux cas précisent la description clinique des individus atteints du syndrome d'hétérotaxie viscérale en lien avec le gène MNS1, ainsi que le phénotype prénatal.

P16 MUTATION DE LA PODOCINE 2 DANS PLUSIEURS FAMILLES ALGÉRIENNES ATTEINTES D'UN SYNDROME NÉPHROTIQUE CORTICO-RÉSISTANT

Sabaa Sahi, Margot Riou, Rufino Felizardo, Mélodie Clerc, Benjamin Fournier, Luc Laurencena, Nunthawan Nowwarote, Mary MacDougall, Muriel de la Dure-Molla, Ariane Berdal

Introduction : Le SNCR est rare mais son taux est plus important en Algérie en rapport avec le mariage consanguin. Le but de ce travail est la détermination de la mutation rare protéines du podocyte ; la podocine2. **Patients et méthodes :** Nous avons recensé 16 familles avec 50 patients atteints d'un syndrome néphrotique cortico résistant dont 27 décès, issus d'un mariage consanguin. **Résultats :** Les patients avaient un syndrome néphrotique cortico -résistant. Le syndrome néphrotique est découvert en moyenne à l'adolescence. Les 27 patients sont décédés par complication de l'IRCT. La biopsie rénale a montré des lésions glomérulaires d'une hyalinose segmentaire et focale. L'étude de l'expression de la protéine de la podocine2 montre une disparition de l'expression de cette protéine au sein des podocytes. Le séquençage des gènes a montré une mutation de la protéine podocine2. **Conclusion :** La protéine de la podocine2 assure le maintien de l'architecture podocytaire qui est à l'origine du maintien de la stabilité du diaphragme de fente

P17 RÉPONSES MOLÉCULAIRES AUX TRAITEMENTS DE L'AMYOTROPHIE SPINALE DE TYPE II

Grandi Fiorella

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is traditionally considered a disease of the motor neurons, however, increasingly the systemic role of the SMN

protein is being underscored. In particular, the role of the muscle as both an axis of pathology and driver of overall disease, is being appreciated. However, few datasets are available from SMA patients. With the objective of obtaining a better molecular understanding of the SMA Type II muscle and its response to treatment, we collected paravertebral muscle from SMA Type II patients with and without treated with Nusinersen and/or Risdiplam and performed histological and molecular characterization of the samples. RNA-sequencing revealed two molecularly distinct responses to treatment, despite levels of SMN protein being comparable to non-SMA controls in both groups. We observed an alteration in mitochondrial OXPHOS pathways and an activation of the P53 mediated GADD45A stress response in those patients whose transcriptional profile was the most different from controls. In contrast, among patients with a profile most like controls had changes in cytoskeleton and muscle contraction pathways. This work presents, to our knowledge, the largest analysis of Type II SMA muscles samples after treatment and provides a molecular roadmap of the state of SMA muscle after treatment. Our findings validate previous findings about the role of mitochondrial dysfunction in SMA pathology. Work is ongoing to determine that molecular reasons – be they genetic, epigenetic, or clinical- for the heterogenous response to Nusinersen injection, and to test drug candidates to improve mitochondrial function and decrease DNA damage in skeletal muscle. It also supports efforts to treat patients with combination therapies that target specific pathways that may not be restored by available therapies.

P18 TWO ABCB1 VARIANTS AFFECTING THE SAME AMINO ACID HAVE DIFFERENT IMPACTS ON THE PROTEIN IN PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS TYPE 2 (PFIC2).

Yosra Riahi, Elodie Mareux, Manon Banet, Mounia Lakli, Thomas Falguières, Isabelle Callebaut, Martine Lapalus, Emmanuel Jacquemin, Emmanuel Gonzales.

Variations in the ABCB1 gene are associated with a severe form of cholestatic disease known as Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2 (PFIC2). We investigated two variants of ABCB1: T463I and T463P, affecting the same residue within a highly conserved region of the protein.

Clinical data from two patients carrying these variations were compared and revealed a more severe phenotype in the T463P patient. Structural analysis suggested that, besides the loss of function observed in the T463I variant, T463P also displayed a folding defect. In cell models, T463I was localized correctly, while T463P was trapped in the endoplasmic reticulum. Western blotting showed that T463I variation induced a mature protein, while T463P resulted in an immature one. Certain drugs, such as GPB and C18, corrected partially T463P trafficking. These findings underscore the severe phenotype of T463P due to the folding defect and provide insights to correct this variant and, potentially, other misfolded variants.

P19 DEVELOPMENT OF A C. ELEGANS-BASED SYSTEM TO DISCOVER AND REFINE THERAPEUTIC REGIMES FOR RARE GENETIC MALADIES: THE MADAM CASE STUDY

C. Talarmin-Gas, G. Smolyakov, V. Andrianasolonirina, C. Parisi, B. Thiebot, T. Ganderton, P. Manivet

MandibuloAcral Dysplasia associated to MTX2 (MADaM) is a rare, recently described, genetic disease which is a member of the progeroid family of accelerated aging syndromes. It is caused by mutations in the *mtx-2* (metaxin 2) gene which encodes a protein involved in mitochondrial transport complexes. Clinical hallmarks include growth retardation, bone resorption, cutaneous abnormalities and at the cellular level, these mutations result in abnormalities in mitochondrial morphology and function as well as in mitophagy. The *C. elegans* and human *mtx-2* genes are homologous, and previous work involving our group has shown that phenotypic aspects of *mtx-2* deficient *C. elegans* and the effects on mitochondrial morphology and function are analogous to observed clinical hallmarks in human patients. In this study, we chose potential therapeutics to test based on the transcriptomic analyses of impacted pathways and assessed their effects on the phenotypic assay in Wild-type, *mtx-2* and *gas-1* worms. Here, we present our initial assessment of the capacity of one drug, Methylene Blue to restore "normal" worm phenotype and their potential therapeutic use in these rare disease.

P20 DU LACTATE POUR LUTTER CONTRE LES MALADIES RARES NEURO-MÉTABOLIQUES PÉDIATRIQUES ?

Ifrah Omar, Pierre Goudeneche, Luc Pellerin, Jean-François Chateil, Anne-Karine Bouzier-Sore, Hélène Roumes*

Nous avons donc utilisé comme preuve de concept un modèle d'hypoxie-ischémie néonatale (ORPHA:137577) chez le raton. Cette pathologie est caractérisée par une diminution du flux sanguin au niveau du cerveau durant la période périnatale, responsable d'une diminution des apports énergétiques. Elle entraîne une lésion et une perte de fonctions cérébrales. En utilisant l'imagerie par résonance magnétique, une méthode non-invasive, associée à des tests de comportement, nos travaux ont montré, pour la première fois, qu'une administration de lactate (un substrat énergétique naturel) était neuroprotectrice en restaurant le métabolisme énergétique cérébral et en contrant ainsi les effets délétères de l'hypoxie-ischémie néonatale. L'hypoxie-ischémie entraîne une altération de l'énergétique cérébrale ciblée et aiguë. Nos travaux vont maintenant cibler une altération globale et chronique de ce métabolisme au travers de l'étude du syndrome de déficit en GLUT1 (ORPHA:71277) grâce à un modèle inédit de la pathologie, en cours de développement, chez le rat.

P21 THE GLYCOSYLTRANSFERASE B4GALT7 : A NEW TARGET IN SUBSTRATE REDUCTION THERAPY IN MUCOPOLYSACCHARIDOSES ?

Déborah HELLE, Anne ROBERT, Nick RAMALANJAONA, Christel VALENCIA-SCHMITT, Pascal VILLA, Sylvie FOURNEL-GIGLEUX1, Sandrine GULBERTI

Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of inherited lysosomal storage diseases caused by the deficiency of enzymes involved in the degradation of glycosaminoglycans (GAG). Their abnormal accumulation in tissues leads to cellular damages and progressive multiple organ dysfunction. Enzyme Replacement Therapy (ERT) consisting in injection of functional recombinant enzyme shows limitations that are mainly due to the low tissue distribution of the enzyme. Substrate Reduction Therapy (SRT), using small molecules able to cross the blood brain barrier and inhibit GAG biosynthesis to reduce their accumulation in tissues, represents a suitable alternative in MPS treatment. In this context, we propose a new approach of SRT by developing small hydrophobic molecules to specifically inhibit the β 1,4-galactosyltransferase 7 (β 4GalT7), a key enzyme involved in GAG biosynthesis initiation. This would aim to prevent GAG accumulation and reduce the symptoms of most MPS, including neurological effects. Using an in vitro high throughput assay to screen the Prestwick Chemical Library, we have identified a series of β 4GalT7 inhibitory candidates. These hits have been further tested in cellulo using dermal fibroblasts, for their capacity to inhibit GAG synthesis. Two of these hit candidates showed significant inhibitory effect on the glycosylation of decorin, a model proteoglycan in our cell assays. These compounds will be the starting point to search for potential inhibitory chemical families of analogues and hit optimization. The study of physicochemical and pharmacokinetic properties of β 4GalT7 inhibitors will initiate ADME-Toxicity tests on the best identified molecules to provide non-toxic drug candidates. We hope that this project will provide original molecules that could help treating both the somatic and neurologic symptoms of MPS, by reducing GAG biosynthesis. This will open avenues to new therapeutic strategies for MPS by positioning glycosyltransferases (like β 4GalT7) as potential therapeutic targets. These pharmacological compounds could be used alone or in combination with other therapeutics to treat severe forms of MPS and contribute to the improvement of the quality of life of patients. Project funded by the French Foundation of Rare Diseases

P22 THERAPEUTIC MOLECULES FOR SALLA DISEASE

Isaure Lot, Francine Acher, Bruno Gasnier, Christine Anne

Salla disease is an extremely rare and genetic disease, caused by mutation of sialin, the lysosomal sialic acid membrane exporter. The predominant mutation, R39C, partially impairs lysosomal targeting of sialin and its transport activity. Patients present neurodegenerative symptoms and central hypomyelination that may be due to reduced membrane glycolipids' or glycoproteins' sialylation. There is currently no treatment for Salla disease. One therapeutic approach consists in finding drugs that rescue trafficking and/or transport activity of mutant sialin. By virtual drug screening, the team previously identified one small-molecule ligand of sialin that rescues the trafficking defect of mutant

sialin. However, this compound inhibits sialin transport activity as it binds to the same site as sialic acid. Now, we aim to find allosteric drugs that rescue the trafficking of mutant sialin while maintaining or even potentiating its transport activity. Our first approach is to refocus the virtual drug screening to the pocket around the R39 mutation. In another approach, we test whether folding correctors used in other diseases could be repurposed for Salla disease.

P23 TRAITEMENT CHIRURGICAL INNOVANT DU BLOCAGE DE L'ÉRUPTION DENTAIRE

Dr Mélodie Clerc

Introduction : Le syndrome Email-Rein (OMIM #204690) se caractérise par une fibromatose gingivale et une minéralisation ectopique intra-gingivale. Les patients présentent aussi une amélogénèse imparfaite (AI) et une néphrocalcinose. Les défauts d'éruption observés pourraient être secondaires à l'ancrage de la couronne dentaire au tissu gingival minéralisé (poster Sabaa SAHI). Nous planifions les traitements chirurgicaux complexes et des solutions prothétiques par CFAO. Ainsi, ils peuvent être personnalisés et imprimés à façon. L'objectif de ce travail est de faciliter l'éruption des dents incluses. Selon notre hypothèse, nous voulons faciliter l'éruption dentaire via des couronnes ou overlays pour interrompre la connexion pathologique entre parodonte et couronne dentaire. Les couronnes composites sont imprimées en 3D en amont de la chirurgie. Méthode : La tomographie à faisceau conique (CBCT) a été utilisée pour créer un modèle 3D par segmentation. Nous concevons les couronnes virtuelles sur des modèles générés à partir de la segmentation CBCT et de l'extraction virtuelle de dents de lait (EXOCAD). Par la suite, des couronnes en résine sont imprimées par stéréolithographie (nom de l'imprimante). Lors de la chirurgie, les dents temporaires sont extraites et une ostéectomie d'accès à la dent permanente réalisée si nécessaire. Les couronnes provisoires sont mises en place et scellées puis le lambeau est suturé à la jonction émail-cément. Résultats : Le suivi-pilote pendant 6 mois permet d'ajuster le profil des couronnes, et de maintenir les dents en inoclusion. Les dents commencent alors leur éruption, cela n'avait jamais été observé. Cette innovation chirurgico-prothétique révolutionne le traitement de ces patients, qui auparavant restaient partiellement édentés avec une dimension de l'étage inférieur de la face qui se surdimensionnait. Le problème des dents incluses semblait résolu, nous attendons de découvrir l'impact qu'aura ce déblocage de l'éruption sur la croissance squelettique de nos premiers patients.

P23B LE SYNDROME ÉMAIL REIN : DE LA CLINIQUE AU MODÈLE ANIMAL

Sabaa Sahi

Situation du sujet et Objectif : Notre but est de définir l'histoire naturelle d'une malformation rare impliquant l'ensemble du complexe dento-parodontal (OMIM #204690). Ses séquelles fonctionnelles, essentiellement reliées à l'absence d'éruption, aboutissent à des prises en charge lourdes et difficiles chez le jeune adulte (Mauprivez, Quintessence Int 2018). Secondaire aux mutations de FAM20A (pour revue : Nitavayardhana, Molecular Genetics Genomics 2020), ce syndrome cumule défaut d'éruption dentaire, amélogénèse imparfaite hypoplasique voire aplasique (Lignon, Frontiers Physiol 2017), fibromatose gingivale, minéralisation des tissus mous, associés de façon inconstante à une néphrocalcinose (De la Dure-Molla, Orphanet J Rare Diseases 2014). Méthodes L'ultrastructure de l'incisive à croissance continue de la souris Fam20a-KO (Vogel, Vet Pathol. 2012) est étudiée en microscopie électronique à transmission, permettant de retracer la cinétique de différenciation et de minéralisation amélaire et périodentaire. L'étude confronte ces données expérimentales aux paramètres cliniques et radiographiques et génétiques des patients du Centre de Référence. Résultats Nos résultats chez la souris Fam20a-KO montrent un arrêt du processus d'amélogénèse secondaire à une désorganisation complète de l'organe de l'émail. Cette pathologie cellulaire met en contact direct la surface de l'émail et les cellules mésenchymateuses périodentaires. Celles-ci se différencient et produisent un tissu collagénique minéralisé qui s'ancre sur l'émail. Cette liaison entre couronne et os périodentaire est de façon similaire détectée sur les radiographies. L'hypothèse émergente de cette étude est que la liaison couronne-parodonte constitue un déterminant des défauts d'éruption. Discussion-Perspectives Retracer la cinétique malformatrice dans la cohorte du centre de référence O-Rares et le modèle animal d'inactivation du gène FAM20A (souris FAM20A-KO) permettra de définir l'histoire naturelle de la maladie, non décrite à ce jour. Notre objectif de poser les bases d'une stratégie d'interception dans la dynamique collective de réseau Maladies Rares.

P24 RDK RARE DISEASE KNOWLEDGE® : RÉDUIRE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE DES MALADIES RARES EN EXPLOITANT LA PUISSANCE DE LA BASE DE CONNAISSANCES DES MALADIES RARES ORPHANET

Bruno Sarfati, Elise de Beauvais, Hélyette Hoffner, Margaux Sarfati, Tu Nguyen, David Ker, Robin Sarfati, Gersende Gendre, Florence Sauvage, Caterina Lucano, Carolina Fabrizzi, Marc Hanauer, Valérie Lanneau, Charlotte Rodwell, Ana Rath

L'errance diagnostique, est l'un des principaux écueils auxquels sont confrontés les patients atteints de maladies rares et leurs familles, avec un délai moyen de 5 ans entre les premiers symptômes et le diagnostic. Avec plus de 3 millions de personnes en France vivant avec une maladie rare, il s'agit d'un véritable défi de santé publique. Pour y répondre, Orphanet (INSERM), base de connaissances mondiale des maladies rares, s'est associé à As We Know® et Tekkare® (expert du numérique, science des données et santé) pour co-développer, un dispositif médical connecté gratuit visant à améliorer l'orientation des patients vers les centres de référence et ainsi réduire le délai de diagnostic. À partir d'une liste de symptômes observés, l'application RDK Rare Disease Knowledge® permet aux professionnels de santé d'obtenir une liste de maladies rares potentielles et d'orienter les patients vers les centres experts appropriés pour établir un diagnostic. La pertinence des maladies rares est basée sur un algorithme développé à partir des annotations Orphanet entre les maladies, les termes HPO et leur fréquence. RDK est mise à jour tous les mois, en intégrant les retours des professionnels de santé, alimentant en retour les ressources Orphanet et HPO pour la communauté des maladies rares.

P25 OPTIMISATION DU PARCOURS DU PATIENT DANS LES PROJETS DE PARTENARIAT EPI-ID DES ERN EPICARE ET ITHACA

Anne Hugon; Dorica Dan; Isabella Brambilla; Vedrana Bibic ; Alain Verloes

Contexte/objectifs : Cette étude explore comment le parcours du patient est transformé dans le cadre des projets de partenariat Epi-ID des ePags de l'ERN EpiCARE et de l'ITHACA. L'objectif principal est d'améliorer l'expérience du patient à travers le continuum des soins de santé, en incluant les dimensions physiques, émotionnelles et psychologiques. Cette approche holistique vise à optimiser la prestation des soins. Le cadre du parcours du patient couvre l'ensemble du continuum des soins, depuis l'apparition des symptômes jusqu'aux soins post-traitement, en tenant compte de la perspective des familles. Des fiches d'information sur le syndrome de Rett et le syndrome de l'X fragile sont en cours d'élaboration. Méthodes : L'ERN ITHACA intègre les points de vue des représentants des patients sur plus de 5000 syndromes génétiques rares et complexes par le biais de parcours du patient spécifiques. Cette approche centrée sur le patient favorise une norme de soins répondant aux besoins holistiques des communautés de patients. Résultats : Le projet encourage la collaboration entre cliniciens et Fédérations européennes de patients, créant des ressources pour la communication et la compréhension des patients. Cela inclut des brochures et des parcours pour les patients atteints de syndromes communs, offrant des informations complètes. Conclusion : Le cadre du parcours du patient est essentiel au succès du projet de partenariat Epi-ID, améliorant l'engagement des patients, les résultats des traitements et la satisfaction générale. Les efforts pour le syndrome de Rett et le syndrome de l'X fragile montrent l'efficacité de ce cadre pour développer des ressources informatives et améliorer les soins et la communication.

P26 ASSOCIATION DEBORA : 1ÈRE ASSOCIATION DE LUTTE CONTRE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

Dr MECHACH Rachel, Christine Selton

L'association DEBORA a été créée il y a un an et demi suite au décès de ma soeur d'une endocardite infectieuse, elle a pour but de lutter contre cette maladie qui est un problème de santé publique majeur en prévenant les personnes à risque, en informant sur les bons gestes bucco-dentaires et en organisant des campagnes de prévention, en travaillant en collaboration avec les professionnels de santé pour accompagner les patients et pour financer des programmes de recherche sur l'endocardite infectieuse.

P27 L'INFECTION PULMONAIRE À MNT MYCOBACTÉRIES NON TUBERCULEUSES

Mme Hamaïde Justine

La maladie pulmonaire à MNT, Mycobactéries Non Tuberculeuses, est une maladie rare infectieuse peu connue.

L'association MNT Mon Poumon Mon Air a été créée en février 2023 par une patiente MNT car il n'y avait pas d'association pour cette pathologie avant. Les projets de l'association sont de porter encore plus loin et plus fort la parole des patients atteints de la maladie pulmonaire à MNT ainsi que celle de leurs familles, de leurs proches et de leurs aidants pour que la prise en charge soit améliorée et contribuer à faire avancer la recherche. Que ce soit avec ou sans traitement antibiotique, il faut une prise en charge pluridisciplinaire des patients : la kiné respiratoire, le suivi nutritionnel, l'accompagnement psychologique, l'activité physique adaptée. L'association travaille avec le Comité Scientifique* (9 professionnels de santé dans le domaine des soins et de la recherche pour la maladie pulmonaire à MNT) qui la soutient à cette amélioration de la prise en charge de la maladie, notamment le projet d'un PNDS. Il y a une grande nécessité d'un PNDS (Protocole National de Soins) car aujourd'hui c'est le patient qui doit faire / coordonner son parcours de soins et c'est un vrai parcours du combattant. Sans PNDS, rien n'est balisé pour le patient ni même pour le pneumologue. Sans PNDS, le médecin généraliste, premier interlocuteur n'a pas la partie synthétique de ce protocole qui lui permettrait de penser plus rapidement à cette maladie pulmonaire rare et d'orienter plus rapidement son patient vers un spécialiste : cela permettrait de réduire l'errance diagnostique (un des sujets du PNMR4 à venir). Le PNDS permettrait de donner à l'ensemble des patients les mêmes chances d'accès aux soins. Cela aiderait notamment autant que possible pour accorder plus systématiquement l'ALD aux patients pour une prise en charge de leur parcours de soins long et pluridisciplinaire. En résumé, l'association a pour missions de rassembler les patients MNT ainsi que leurs proches car on se sent seul/e avec cette maladie rare et faire avancer la cause de la maladie pulmonaire à MNT.. Ensemble on est plus forts.

P28 ASSOCIATION SYNDROME PACS1 - SCHUURS-HOEIJMAKERS

Mme Magali Guthmann-Berrebi

L'association Syndrome PACS1 soutient les familles touchées par ce syndrome génétique neuro-développemental rare en oeuvrant pour une meilleure compréhension et prise en charge du syndrome, en favorisant la recherche et en sensibilisant le public.

P29 ASSOCIATION "OUVRIR LES YEUX"

Mme Maryse Leleu

P30 ASSOCIATION FRANÇAISE ATAXIE DE FRIEDREICH - AFAF

Mme Véronique Lattès

Merci !

Nous tenons à exprimer notre plus profonde gratitude à toutes les personnes et organisations qui ont contribué au succès de ce colloque "Au Cœur des Progrès et des Défis de la Recherche sur les Maladies Rares".

Merci à nos intervenants et modérateurs pour leurs présentations et leurs précieuses contributions, qui ont éclairé nos discussions et nous ont permis de faire un pas de plus vers une meilleure compréhension des maladies rares.

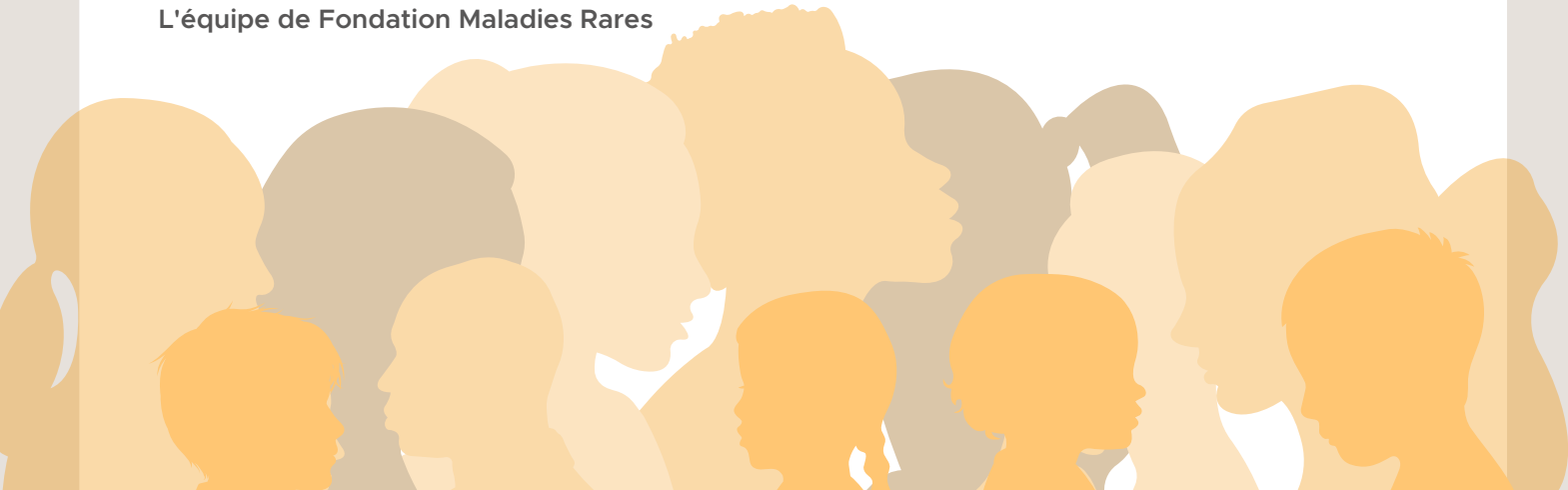
Nous remercions également nos partenaires et sponsors, dont le soutien a été indispensable à la réalisation de cet événement. Leur engagement envers la recherche et leur générosité montrent l'importance de la collaboration dans la lutte contre les maladies rares.

Un grand merci à nos bénévoles, dont le dévouement et le travail acharné ont rendu cette journée possible.

Enfin, nous remercions chaleureusement tous les participants pour leur présence et leur enthousiasme. Votre engagement et votre intérêt pour ce sujet crucial démontrent la force de notre communauté et nous encouragent à poursuivre nos efforts.

Avec toute notre reconnaissance,

L'équipe de Fondation Maladies Rares



sanofi

Partenaires principaux de
cet événement

Alnylam[®]
PHARMACEUTICALS



Inspired by **patients**.
Driven by **science**.

Avec le soutien de

IPSEN

sobi
rare strength

KYOWA KIRIN

argenx

www.fondation-maladiesrares.org

AU-DELA DES SYMPTOMES : APPROCHES SOCIALES ET HUMAINES DES MALADIES RARES

Dr Damien OUDIN DOGLIONI

Il est Maître de conférences en psychologie à l'Université de Grenoble Alpes / et chercheur au Laboratoire Inter-universitaire de Psychologie de Grenoble. Il est le co-lauréat avec le Dr Aurélie Gauchet (Professeure en Psychologie de la santé dans le même laboratoire) de la bourse de recherche "Vers une amélioration concrète de la qualité de vie des patients atteints de myasthénie auto-immune" avec UCB

EFFICACITÉ D'UN PROGRAMME D'ETP DANS LA MYASTHÉNIE : ÉTUDE DE PREUVE DE PRINCIPE (MY-EDUC)

La myasthénie est une maladie rare de la jonction neuromusculaire atteignant une personne sur cinq mille. Elle est chronique et évolue par poussées. Le retentissement de cette maladie sur la qualité de vie est très important, et les solutions médicamenteuses seules ne suffisent pas.

Or, à ce jour, il n'existe presque aucune intervention psychosociale auprès de patients atteints de myasthénie et aucune étude d'évaluation d'efficacité.

En particulier, les études indiquent que la majorité des patients atteints de myasthénie souffrent d'un trouble anxieux comme une anxiété majeure, des attaques de panique ou encore une phobie.

Si l'anxiété reste une comorbidité fréquente dans les maladies chroniques, dans la myasthénie, elle semble dissociée de son évolution naturelle ou de sa variation symptomatique. En plus, son traitement médicamenteux est délicat puisque certaines molécules psychoactives risquent de favoriser une poussée de la maladie. Ainsi, il semble primordial de proposer un accompagnement psychosocial spécifique.

MY-EDUC vise le développement d'un programme incluant à la fois des modules d'éducation thérapeutique du patient atteint de myasthénie et des modules de gestion du stress et de l'anxiété s'appuyant sur les techniques cognitivo-comportementales (CBSM). Nous prévoyons d'inclure 40 patients et d'évaluer si cette intervention permettra de diminuer leur niveau d'anxiété et d'améliorer leur qualité de vie après le suivi des séances.

Mme Eva LAIACONA

Elle est doctorante en sociologie au UMR 7069 Laboratoire interdisciplinaire en études culturelles (LinCS) - Faculté des Sciences Sociales - Université de Strasbourg, sous la direction du Pr Nicoletta Diasio.

DE L'INCERTITUDE DES SAVOIRS À L'INCERTITUDE DE SOI DANS LE SYNDROME DE TURNER

L'obtention d'un diagnostic dans le champ des maladies rares est souvent perçue comme un soulagement pour les patient.e.s face à la difficulté d'y parvenir. Si tel peut être le cas pour les personnes touchées par un syndrome de Turner et leur famille, l'incertitude reste de mise malgré le caractère définitif et immuable du diagnostic génétique. Les manifestations corporelles du syndrome sont plutôt bien renseignées et leur prise en charge bien balisée. Par contraste, la prise en charge d'éventuelles incidences psychologiques et cognitives est moins systématisée et elles sont convoquées sous différents registres (hormonal, génétique, psychosocial) qui entrent parfois en concurrence. Sous un angle socio-anthropologique, ce papier s'attache à étudier les interrogations et les débats provoqués par ces incertitudes scientifiques et médicales chez les patientes touchées par ce syndrome et leur famille. En particulier, il vise à examiner les multiples interprétations de la maladie ouvertes par le fait que les savoirs ne soient pas stabilisés et les connaissances difficiles d'accès. À partir d'une démarche qualitative (d'entretiens en profondeur menés auprès de jeunes filles et femmes porteuses d'un syndrome de Turner, de leur proches et d'observations dans des associations de patients), il examinera le lien entre la réception de ces savoirs incertains et leur effets subjectifs.

Mme Laetitia CLABAUT & Mme Marjolaine CORBEIL

Elles sont toutes deux psychologues dans le service de Génétique Clinique du CHU de Nantes - Elles nous présentent le projet SURGENEA porté par Dr Barbara Le Driant, Maître de conférences en psychologie du développement à l' Université de Picardie Jules Verne - enseignant-chercheur en psychologie. Recherches sur le développement du jeune enfant et de l'enfant sourd.

RECHERCHE SURGENEA : ACCOMPAGNEMENT DES PARENTS CONFRONTÉS AU DIAGNOSTIC DE SURDITÉ PERMANENTE NÉONATALE D'ORIGINE GÉNÉTIQUE : ANALYSE DES DIFFICULTÉS ET DES BESOINS

Les surdités permanentes néonatales, dont 80 % s'avèrent d'origine génétique, constituent le handicap sensoriel le plus fréquent. La prise en charge précoce, essentielle pour le développement des enfants, est améliorée depuis 2012 par la systématisation du dépistage en maternité. Néanmoins, celui-ci n'est pas sans conséquences sur le vécu émotionnel des parents et l'annonce du diagnostic de surdité reste souvent traumatique. Toutefois, les deux parents ne vivent pas la situation de manière identique. L'objectif de cette recherche est de préciser : le vécu émotionnel et les besoins des pères et des mères afin d'améliorer leur accompagnement dans les différentes étapes du diagnostic. Des entretiens semi-directifs ont été réalisés avec 70 parents entendants d'enfants sourds présentant une surdité d'origine génétique. Une analyse qualitative a permis de mettre en évidence différentes thématiques émotionnelles telles que l'inquiétude, la détresse ou la culpabilité. Les différences entre le vécu des pères et des mères seront présentées, de même que les besoins exprimés (besoin d'information, de coordination du parcours de soin, de soutien psychologique...). En adéquation avec l'analyse de leurs vécus et de leurs besoins, des recommandations de bonnes pratiques seront détaillées pour permettre une amélioration de l'accompagnement proposé aux parents d'enfants sourds.

Mme Michalina DANNOUNE

Elle est psychologue clinicienne dans le Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier de Versailles. Elle fait partie de l'équipe lauréate de la bourse de recherche "Amélioration de la qualité de vie des patients atteints de drépanocytose" avec Novo Nordisk. Le porteur et lauréat du projet est Dr Oudin-Diglioni (cité plus haut et également lauréat du prix UCB)

AU-DELÀ DE LA DOULEUR : ADAPTATION D'UN PROGRAMME DE GESTION DE LA FATIGUE POUR LES PERSONNES VIVANT AVEC LA DRÉPANOCYTOSE

La drépanocytose représente la maladie génétique la plus fréquente au monde. Si la douleur est la traduction la plus évidente de la maladie, la fatigue est un symptôme également très présent. Elle est le second symptôme le plus rapporté (93,6 %) après la douleur, avec 75 % des répondants ayant une fatigue importante. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette fatigue : des facteurs propres à la maladie (p. ex. sévérité, aggravation au cours du temps, hospitalisation), des facteurs personnels (p. ex. âge, sexe) et des facteurs psychologiques. La manière dont les personnes réagissent à la fatigue sur les plans cognitif, émotionnel et comportemental joue un rôle important dans sa perpétuation ou son aggravation. De plus, la fatigue est compliquée à traiter étant donné sa nature multifactorielle. Cependant, les recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose ne proposent aucun accompagnement. Ce constat est surprenant puisqu'il existe pour d'autres pathologies chroniques des programmes d'aide à la gestion de la fatigue tels que le programme FACETS validé pour les personnes vivant avec la sclérose en plaques. Dans cette étude, nous visons l'adaptation de ce programme aux adultes atteints de drépanocytose et la vérification de sa faisabilité dans cette population.

DIAGNOSTIC ET AVANCEES DANS LA COMPREHENSION DES MALADIES RARES

Pr Stéphane VIVILLE

Responsable de l'unité génétique de l'infertilité-Laboratoire de Diagnostic Génétique UF3472 – Génétique de l'Infertilité - Nouvel Hôpital Civil - Strasbourg

LE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE DES INFERTILITÉS : UN NOUVEAU PARADIGME DANS LA PRISE EN CHARGE DES COUPLES INFERTILES

Grâce au développement des techniques de séquençage à haut débit, la génétique de la reproduction a récemment connu des avancées significatives. En effet, un nombre important de gènes, impliqués dans des infertilités non-syndromiques masculines et féminines, ont été identifiés, révolutionnant ainsi le diagnostic et la prise en charge des patients infertiles. Au vu de la proportion importante des origines génétiques de l'infertilité, les analyses génétiques, le caryotype, les tests génétiques spécifiques et le séquençage à haut débit, sont devenues essentielles dans la prise en charge des patients infertiles.

L'intégration de la génétique dans la médecine de la reproduction entraîne aussi et surtout un changement de paradigme dans la prise en charge des couples infertiles. En effet, et cela est nouveau dans le domaine de l'AMP, cette intégration implique l'élargissement de la prise en charge pour inclure, non seulement les patients ou les couples concernés, mais aussi les membres de leur famille potentiellement atteints. Pour ce faire, la mise en place de consultations et de conseils génétiques est essentielle. Celle-ci permet, non seulement d'identifier les membres de la famille potentiellement concernés mais aussi de leur proposer, si possible, des prises en charge personnalisées, en particulier, lorsque cette solution est envisageable, un protocole de préservation de leur fertilité. Cependant, un effort d'information des praticiens de l'AMP reste à faire pour mettre en œuvre cette pratique dans leur habitus.

Malgré des options thérapeutiques encore limitées, une meilleure compréhension des corrélations génotype-phénotype des gènes de l'infertilité est prometteuse pour l'amélioration de la prise en charge en FIV de ces patients. Déjà, la disponibilité d'outils de diagnostic génétique a permis de réduire le nombre de cas d'infertilités idiopathiques en fournissant des diagnostics étiologiques précis. De plus, cela conduira à une meilleure compréhension de la physiopathologie des infertilités et en conséquence au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Dr Laura MARY

Généticienne - Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire & Unité d'Assistance Médicale à la Procréation - CHU de Rennes

PROJET EXOSEX : IDENTIFICATION DE NOUVEAUX GÈNES IMPLIQUÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT SEXUEL PAR SÉQUENÇAGE D'EXOME

Objectifs : Les Variations du Développement Génital (VDG), isolées ou syndromiques, sont caractérisées par une discordance entre le sexe chromosomique, gonadique et phénotypique d'un individu. Malgré des avancées significatives ces dernières années, près de la moitié des patients porteurs de VDG n'ont pas de diagnostic étiologique à ce jour. L'utilisation du séquençage de l'exome sur de grandes cohortes de patients avec des phénotypes divers pouvant inclure une VDG (ex : la cohorte DDD) a montré que cette approche permet l'identification de nouveaux gènes impliqués dans les VDG. La plupart de ces cohortes ciblant des populations en postnatal, nous avons donc eu pour objectif d'étudier une cohorte de 10 fœtus présentant une VDG syndromique.

Méthodes: Exome en trio/quatuor sur plateforme Illumina après exclusion de fœtus porteurs de déséquilibres chromosomiques pathogènes par Analyse Chromosomique par Puce à ADN (ACPA). Résultats: Nous avons identifié des variants pathogènes (classe 5 ACMG) ou probablement pathogènes (classe 4 ACMG) dans 5 gènes connus en pathologie humaine et 1 gène candidat (taux diagnostique de 60%, en accord avec la performance de l'exome dans les précédentes cohortes de VDG postnatales). Sur les 5 gènes déjà connus en pathologie humaine, 3 étaient déjà identifiés comme responsables de VDG (MYRF, PORCN, AMH). Pour MMP21 et PPP2R1A, les VDG n'étaient pas un phénotype rapporté dans la littérature, permettant de relier VDG et dysfonction du cil primaire (MMP21) ou aux anomalies de remodelage de la chromatine (PPP2R1A). Enfin, nous avons identifié un variant homozygote dans un gène candidat, SLC25A26, habituellement décrit comme responsable de déficit combiné de la phosphorylation mitochondriale sans VDG rapportée à ce jour. Conclusion : Le développement sexuel repose sur des mécanismes complexes et encore mal compris, aboutissant parfois à une errance diagnostique pour les patients. L'étude des VDG syndromiques par exome reste un outil pertinent et rapide pour identifier de nouveaux gènes impliqués dans le développement sexuel.

Dr Guillaume CONZATTI

Il est maître de conférence Maître de conférences à l'Université de Strasbourg/ Faculté de Pharmacie - Laboratoire de Nanomédecine Régénérative (UMR 1260), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Il fait parti de l'équipe lauréate du prix apicil "maladies rares et douleur". Le projet lauréat, porté par le Pr François Claus qui est PU-PH à Faculté de Chirurgie Dentaire, Université de Strasbourg. Ne peut pas être présent car en congés paternité.

Lauréat du
prix



MEMBRANES BIOACTIVES POUR LE TRAITEMENT DES OLIGODONTIES WNT10A

La pathologie WNT10A est une maladie génétique rare avec des conséquences variées incluant des troubles dans l'odontogénèse et dans l'ostéogénèse. Avec une prévalence de 52% dans le cadre des dysplasies dentaires, cette pathologie représente un problème de santé publique majeur. À l'heure actuelle, les atrophies sévères de la mâchoire sont traitées par réhabilitation orale. La procédure est lourde : elles nécessitent un prélèvement osseux (par exemple au niveau de la hanche ou du crâne) puis sa réimplantation, conduisant à deux sites d'opérations chirurgicales. Les réhabilitations orales s'accompagnent donc de risques de morbidités et de douleur importantes, et ce avec des résultats peu convaincants du fait des troubles génétiques pour les patients WNT10A. La difficulté est encore supplémentaire pour le traitement chez les patients jeunes du fait de leur croissance et de leur volume osseux déjà diminué par la pathologie.

Nous proposons une stratégie efficace utilisant une membrane bioactive pour remplacer les greffes osseuses afin de régénérer l'os au niveau de la mâchoire pour une population souffrant de sévères atrophies osseuses dans le cadre de la pathologie WNT10A. En particulier, la pathologie WNT10A affecte, au niveau des oligodonties, souvent un public jeune : l'objectif principal est ainsi de répondre au besoin de réhabilitation orale, notamment pour la reconstruction de la mâchoire, via une procédure légère et peu traumatique pour ces patients, que ce soit au niveau psychologique ou physique, avec des complications et une douleur postopératoire largement diminuée par rapport aux standards actuels.

Dr Nadège CALMELS

Responsable de l'unité de génétique moléculaire, Laboratoire de diagnostic génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

BILAN À UN AN ET DEMI DU PROJET NATIONAL DE DÉPISTAGE NÉONATAL DE L'AMYOTROPHIE SPINALE EN FRANCE

Introduction. Nous rapportons l'expérience du programme français de dépistage néonatal de la SMA, DEPISMA, qui a débuté fin 2022. L'objectif est de tester l'acceptabilité et la faisabilité de ce dépistage. Méthodes. DEPISMA s'adresse à tous les bébés nés en Grand Est et en Nouvelle-Aquitaine, après consentement des parents. Le test moléculaire détecte la délétion homozygote du gène SMN1. Les cas positifs sont examinés par une commission multidisciplinaire nationale afin de discuter des options thérapeutiques. Les principaux critères d'évaluation du projet sont l'exhaustivité du dépistage et le délai de traitement. Résultats au 24/04/2024 : 83 069 nouveau-nés ont été dépistés, représentant un taux d'exhaustivité de 93,3% des naissances et un taux de refus par les parents de 1,5%. Sept cas positifs ont été identifiés (incidence de 1/11 867) dont cinq ont été traités par thérapie génique entre 20 et 27 jours de vie. Tous les cas positifs ont été discutés dans le cadre de la procédure nationale et inclus dans le registre national pour un suivi systématique. Conclusions. L'acceptation à ce premier DNN par biologie moléculaire en première intention est très bonne. Ce projet devrait ouvrir la voie au déploiement rapide d'un programme national de dépistage de l'amyotrophie spinale.