



COLLOQUE SCIENTIFIQUE
DE LA FONDATION MALADIES RARES 2025

**RECHERCHE ET PROGRÈS
: VERS DE NOUVELLES
VOIES POUR LES
MALADIES RARES**

PROGRAMME

15 mai 2025

**Campus des
Cordeliers
Paris 6ème**

MERCI !

Nous tenons à exprimer notre plus sincère gratitude à toutes les personnes et organisations qui ont contribué à la réussite de cette nouvelle édition du colloque "Recherche et Progrès : Vers de Nouvelles Voies pour les Maladies Rares".

Merci à nos intervenants et modérateurs pour la qualité de leurs présentations et de leurs échanges, qui ont nourri la réflexion collective et ouvert de nouvelles perspectives pour la recherche sur les maladies rares.

Nous adressons également nos remerciements les plus chaleureux à nos partenaires et sponsors, dont le soutien indéfectible a permis de donner vie à cet événement. Leur engagement en faveur de la recherche et de l'innovation est essentiel pour faire progresser notre compréhension et notre capacité d'action face à ces pathologies complexes.

Un immense merci à nos bénévoles pour leur implication et leur énergie, sans lesquels cette journée n'aurait pu se dérouler dans de si bonnes conditions.

Enfin, nous remercions vivement l'ensemble des participants pour leur présence, leur intérêt et leur engagement. Votre mobilisation continue nous inspire et nous pousse à poursuivre nos efforts pour faire avancer la cause des maladies rares.

Cette édition est également dédiée à la mémoire du Professeur Michel GOOSSENS, Trésorier et Membre du Conseil d'Administration de la Fondation Maladies Rares, disparu en 2024. Son engagement, son exigence scientifique et son humanité exemplaire ont profondément marqué la Fondation et l'ensemble de la communauté de la recherche sur les maladies rares.

Avec toute notre reconnaissance,

L'équipe de Fondation Maladies Rares



8h30



CAFÉ DE BIENVENUE

9h00



OUVERTURE DU COLLOQUE

9h10



KEYNOTE LECTURE

Pr Anna JANSEN

Chef de service de neurologie pédiatrique de l'Hôpital Universitaire d'Anvers - Translational Neurosciences Research Group à l'Université d'Anvers - Neurogenetics and Mental Health and Wellbeing Research Groups à la Vrije Universiteit Brussel (VUB).

Identification et prise en charge des troubles neuropsychiatriques associés à la sclérose tubéreuse de Bourneville

9h40



NOUVELLES PERSPECTIVES POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES RARES

Dr Nicolas GILLES

CEA, Université Paris-Saclay, Institut Joliot des Sciences du Vivant, Co-fondateur et Directeur Scientifique de V4Cure

Une toxine de serpent pour le traitement des polykystoses rénales

Dr Bertrand BEUCHER

Plateforme de Vectorologie de Montpellier (PVM), Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier

CAV-2 : une nouvelle plateforme de thérapie génique

Mme Laura ZARIKIAN

UNIV Angers, INSERM 1066, CNRS 6021, MINT, Angers

Nanocapsules lipidiques chargées en ARNm : une approche innovante pour traiter le Pseudoxanthome élastique (PXE)

10h40



ERDERA: OPPORTUNITÉS DE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RARES

Dr Florence GUILLOT

*Coordinatrice scientifique internationale « maladies rares » – département biologie santé de l'ANR
Co-leader du pilier « Financement de la recherche sur les maladies rares » au sein d'ERDERA*

10h50



PAUSE - VISITE DES STANDS & DES POSTERS

11h20



RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES : DE NOUVEAUX HORIZONS POUR LES MALADIES RARES

Pr Jean-Philippe COBBAUT

Centre d'Ethique Médicale de l'Université Catholique de Lille

Évaluation des implications éthiques de l'utilisation de la télémédecine pour soutenir les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) à un stade avancé

M Marc FOURDRIGNIER

Centre d'Etudes et de Recherches sur les Emplois et les Professionnalisations, Université de Reims Champagne-Ardenne

Rendre visible l'invisible. La situation des mères aidantes

Dr Christelle DUPREZ

Univ. Lille, CNRS, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, Lille

Gestion des émotions chez les patients adultes atteints d'angioedème héréditaire : d'un constat clinique à un projet de recherche multi-méthodes

12h20



HOMMAGE : MICHEL GOOSSENS, UNE VIE AU SERVICE DE LA GÉNÉTIQUE ET DES MALADIES RARES

12h30

PAUSE DÉJEUNER - VISITE DES STANDS & DES POSTERS

14h00

TABLE RONDE

« IA, DATA, E-SANTÉ AU SERVICE DES MALADIES RARES »

Dr Pierre Espinoza

Expert en télémédecine, chair E-Santé au sein de la FMR

Dr Emmanuelle Génin

Inserm, Directrice de l'Institut Thématique Génétique, Génomique et Bioinformatique

Pr Lina Williatte

Avocate, professeur en Droit de la Santé et de la Responsabilité Médicale - Université Catholique de Lille

Dr Ségolène Aymé

Fondatrice d'Orphanet et directrice de recherche INSERM honoraire. Référente Maladies Rares au Health Data Hub.

Mme Virginie Lasserre

Directrice des affaires externes J&J Innovative medicine et co-pilote du cas d'usage IA et Maladies Rares du Comité stratégique de Filière IA & Maladies Rares

Dr Anne Sophie Jannot

Directrice médicale - MCU-PH · Banque Nationale de Données Maladies Rares - AP-HP

14h45

LES PROJETS LAURÉATS DES PRIX & BOURSES DE RECHERCHE



Bourse "Amélioration de la qualité de vie des patients atteints de drépanocytose" - Novo Nordisk



Prix "Recherche de nouvelles cibles d'anticorps pour les maladies rares neuromusculaires et/ou auto-immunes" - argenx



Prix "ARN Interférent et maladies" rares" - ALNYLAM



Prix "maladies rares et douleur" - APICIL

15h15

EXPLORER ET DIAGNOSTIQUER : VERS UNE MEILLEURE COMPRÉHENSION DES MALADIES RARES

Dr Guy LENAERS

PREMMi - CHU d'Angers

La métabolomique appliquée aux Maladies Rares, exemple d'une pathologie mitochondriale cécitante.

Pr Francis COUTURAUD

UMR U1304 -GETBO - Département de médecine interne, médecine vasculaire et pneumologie - CHRU Brest

Extension de l'identification de nouvelles thrombophilies héréditaires dans des familles sélectionnées

Dr Aurélie DE THONEL

Unité Epigénétique et Destin Cellulaire - Université Paris Diderot

Dérégulation de la voie de réponse au stress dans les troubles du neurodéveloppement

Mme Rasha FARAJ

Inserm UMR1078, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Bretagne Occidentale, Brest

Cellular functional tests of ARX gene variants provide further insights into a better understanding of genotype-phenotype correlations in both male and female patients

16h30

POT DE CLOTURE - NETWORKING

17h30

CLÔTURE DU COLLOQUE

LES INTERVENTIONS EN DÉTAIL

KEYNOTE LECTURE

Pr Anna JANSEN

Chef de service de neurologie pédiatrique de l'Hôpital Universitaire d'Anvers - Translational Neurosciences Research Group à l'Université d'Anvers - Neurogenetics and Mental Health and Wellbeing Research Groups à la Vrije Universiteit Brussel (VUB).

UNE EXPLORATION DES TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES ASSOCIÉS À LA SCLÉROSE TUBÉREUSE À TRAVERS LA RECHERCHE PARTICIPATIVE.

Je propose de mettre l'accent de ma présentation sur l'impact des troubles neuropsychiatriques tels que l'anxiété, la dépression, et les troubles du comportement associés à la STB. La recherche participative, qui implique directement les patients et leurs familles, ouvre la voie à une meilleure compréhension et à des solutions plus adaptées – philosophie que j'essaierai d'illustrer par les résultats du projet de recherche 'TANDEM'.

NOUVELLES PERSPECTIVES POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES RARES

Pr Nicolas GILLES

CEA, Université Paris-Saclay, Institut Joliot des Sciences du Vivant, Co-fondateur et Directeur Scientifique de V4Cure

UNE TOXINE DE SERPENT POUR LE TRAITEMENT DES POLYKYSTOSES RÉNALES

Le rein est un organe d'une grande complexité, jouant de multiples rôles physiologiques essentiels. Parmi eux, la régulation de l'homéostasie hydrique est primordiale, assurée par le récepteur de la vasopressine de type 2 (V2R) situé dans le tubule collecteur. Activé par l'hormone antidiurétique, le V2R déclenche la production d'AMP cyclique (cAMP) qui module la concentration urinaire selon les besoins de l'organisme. Plusieurs affections, dont la Polykystose Rénale Autosomique Dominante, sont traitées par inhibition du V2R. Depuis les années 1980, des molécules appelées « vaptans » ont été développées pour bloquer ce récepteur. Toutefois, la plupart présentent des risques d'hépatotoxicité, et seul le tolvaptan (Otsuka Pharma) a été commercialisé malgré des inquiétudes, laissant des millions de patients sans traitement adéquat. Un criblage des venins ciblant le V2R a permis d'identifier un nouveau groupe de toxines de type Kunitz. Parmi elles, la toxine MQ1 s'est distinguée par ses remarquables propriétés pharmacologiques. Des améliorations ont réduit son immunogénicité et accru son affinité, donnant naissance à la MQ232, dotée d'une marge thérapeutique supérieure à 100. Douée de qualités innovantes, la MQ232 est prometteuse pour combler les besoins non satisfaits des polykystoses rénales. La startup V4Cure soutient la validation clinique de la MQ232.

Dr Bertrand BEUCHER

Plateforme de Vectorologie de Montpellier (PVM), Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier

CAV-2 : UNE NOUVELLE PLATEFORME DE THÉRAPIE GÉNIQUE

Les vecteurs viraux sont des outils de choix en thérapie génique. Les vecteurs adénovirus humains ont été parmi les premiers utilisés en thérapie génique mais l'immunité préexistante contre ces virus a freiné leur développement. Les vecteurs adénovirus canins de type 2 (CAV-2) ont été développés pour s'affranchir de ce problème. Ils ont une capacité d'insertion sept fois plus grande que les vecteurs viraux les plus communs, ciblent préférentiellement les neurones et sont transportés de manière rétrograde de l'axone jusqu'au corps cellulaire d'un neurone. Nous avons utilisé toutes ces propriétés pour développer une thérapie génique pour le syndrome de Dravet, une maladie provoquant des graves crises d'épilepsie chez l'enfant, ainsi que des retards moteurs et cognitifs sévères. Cette maladie est dû à une mutation du gène SCN1A sur un des deux allèles. Il n'existe à l'heure actuelle que des traitements ciblant principalement les crises d'épilepsie, et souvent inefficaces avec de nombreux effets secondaires. Nous avons fait la preuve de concept et d'efficacité sur modèle animal et avons montré une baisse significative du nombre de mort subite, des crises d'épilepsie et une amélioration des capacités cognitives. Notre programme ouvre la voie à l'utilisation des vecteurs CAV-2 comme outils de thérapie génique pour d'autres pathologies.

Mme Laura Zarikian

UNIV Angers, INSERM 1066, CNRS 6021, MINT, Angers, France

MRNA-LOADED LIPID NANOCAPSULES: AN INNOVATIVE APPROACH TO TREAT PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM (PXE)

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is a rare genetic disorder characterized by progressive ectopic calcification, which is caused by mutations in the ABCC6 gene. PXE predominantly affects the elastic fibers of the skin, Bruch's membrane in the retina and the cardiovascular system. Unfortunately, no curative treatment exists. To compensate the deficiency of the protein normally expressed in hepatocytes, the delivery of the corresponding mRNA has emerged as a promising therapeutic strategy. However, this approach requires a nanocarrier to cross the cell membrane, protect the mRNA, and ensure delivery to the target tissues. During the Covid-19 pandemic, lipid nanoparticles (LNP) highlighted the huge potential of nanomedicines, which have successfully demonstrated their ability to protect and deliver mRNA. Among these, lipid nanocapsules (LNC) were designed and patented in 2014 by the MINT laboratory (patent FR 3026009 (A1)) with the goal of protecting genetic material such as DNA, siRNA, and miRNA.

The objective of this project is to formulate and characterize LNC loaded with mRNA, assessing their in vitro toxicity using the hepatocyte cell lines HepG2 and SNU-387, as well as tracking their behavior in vivo on mice.

As a model to validate the system, mRNA encoding Enhanced Green Fluorescent Protein (EGFP) was initially used. In parallel, a total of 948.2 µg of ABCC6 mRNA was produced in Prof. Pichon's laboratory. Both ABCC6 and EGFP mRNA-loaded LNC were fully characterized. Afterwards dose-dependent cytotoxicity was observed through MTT and LDH assays, with an IC50 of 1 mg/mL.

Cell internalization studies using flow cytometry revealed efficient uptake of DiD-labeled EGFP mRNA loaded LNC over time, with time points at 30 minutes, 1 hour, 4 hours, 8 hours, 24 hours and 48 hours, which showed parallel mRNA translation.

Finally, in vivo studies were conducted by intravenously injecting DiD-labeled LNC into healthy mice. The results demonstrated significant accumulation of LNC in the liver 24 hours post-injection, which is the primary target site as ABCC6 is predominantly expressed in the liver. Encouragingly, hepatic mRNA expression was also observed 6h post injection, offering promising prospects for future therapeutic applications in PXE.

ERDERA: OPPORTUNITÉS DE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RARES

Dr Florence GUILLOT

*Coordinatrice scientifique internationale « maladies rares » – département biologie santé de l'ANR
Co-leader du pilier « Financement de la recherche sur les maladies rares » au sein d'ERDERA*

L'Alliance Européenne de Recherche sur les Maladies Rares (ERDERA), soutenue par plus de 180 organisations et portée par l'Union européenne et ses États membres, succède à l'EJP RD avec l'ambition de faire de l'Europe un leader mondial de la recherche et de l'innovation dans le domaine des maladies rares. En réunissant les efforts des agences de financement nationales et régionales, de la Commission européenne et du secteur privé, ERDERA vise à générer des avancées concrètes en matière de prévention, de diagnostic et de traitement au bénéfice des patients.

Les opportunités de financement d'ERDERA repose sur une diversité d'appels à projets adaptés aux besoins identifiés de la communauté des maladies rares. Elle comprend :

- les Appels Transnationaux Conjoints, favorisant la recherche collaborative internationale,
- les Appels pour essais cliniques, ciblant le développement de traitements,
- le Networking Support Scheme, destiné à soutenir la création de réseaux et le partage d'expertise.

Les thématiques de ces appels sont définies à partir d'analyses de lacunes, fondées sur les recommandations des organes consultatifs et de gouvernance d'ERDERA. Cette approche coordonnée permet de répondre au mieux aux priorités des patients et des chercheurs.

RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES : DE NOUVEAUX HORIZONS POUR LES MALADIES RARES

Pr Jean-Philippe COBBAUT

Centre d'Ethique Médicale de l'Université Catholique de Lille

ÉVALUATION DES IMPLICATIONS ÉTHIQUES DE L'UTILISATION DE LA TÉLÉMÉDECINE POUR SOUTENIR LES PATIENTS ATTEINTS DE SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA) À UN STADE AVANCÉ

La phase avancée de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une période critique avec un risque élevé de symptômes complexes, mal contrôlés, d'hospitalisations parfois difficiles à vivre et d'épuisement des aidants. Dans un tel contexte, la téléconsultation (TLC) peut améliorer la qualité des soins dans les stades avancés jusqu'au décès, en limitant les hospitalisations, en prévenant les complications et l'épuisement des soignants, et en permettant l'accès aux soins palliatifs. Bien que peu nombreuses, des études existent donc dans la littérature et proposent des premières formes d'évaluation médicale de la TLC (Van De Rijn et al. 2018) (Geronimo et al. 2017) (Selkirk et al. 2017) (Nijeweme-d'Hollosy et al. 2006). Cependant, l'intervention à domicile par des professionnels hospitaliers du Centre SLA via la télémédecine soulève de nombreuses questions éthiques qui ont été peu abordées dans la littérature.

Cette présentation explorera ces questions éthiques, en se concentrant sur la façon dont la télémédecine transforme l'environnement des soins de santé.

M Marc FOURDRIGNIER

Centre d'Etudes et de Recherches sur les Emplois et les Professionnalisations, Université de Reims Champagne Ardenne

RENDRE VISIBLE L'INVISIBLE. LA SITUATION DES MÈRES AIDANTES

Cette communication repose sur une recherche cofinancée par la Fondation Maladies Rares et l'IRESP. Son objet porte sur l'analyse de l'aide apportée par les parents d'enfants concernés par une maladie rare et/ou un handicap rare et ses répercussions sur la vie professionnelle. La recherche est pluridisciplinaire et participative. La méthodologie – mixte séquentielle – comporte trois phases : « qualitative exploratoire » (18 entretiens), « quantitative d'investigation » (292 réponses à un questionnaire en ligne), « qualitative d'approfondissement » (19 entretiens).

L'aide informelle apportée par les parents, et plus spécifiquement les mères, est variée : activités quotidiennes, surveillance, parcours de soins, déplacements, stimulation médicoéducative, démarches administratives et coordination. Les parents endossent de nombreux rôles, notamment celui de taxi et de coordinateur. Ils rencontrent des difficultés accrues à se faire remplacer, notamment, lorsque l'enfant souffre d'épilepsie, mais cette possibilité est améliorée s'ils sont en couple, vivent à proximité de leurs parents ou reçoivent de l'aide de professionnels. Les répercussions de ces situations sur les trajectoires professionnelles des mères sont importantes et variables selon les milieux sociaux. L'alternative n'est pas tant dans le renoncement à l'emploi que dans le renoncement à une carrière qui aurait pu être possible.

Dr Christelle DUPREZ

Univ. Lille, CNRS, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, Lille

PLA GESTION DES EMOTIONS CHEZ LES PATIENTS ADULTES ATTEINTS D'ANGIOEDEME HEREDITAIRE : D'UN CONSTAT CLINIQUE A UN PROJET DE RECHERCHE MULTI METHODES

Les patients atteints d'angioedème héréditaire (AOH) peuvent ressentir une détresse émotionnelle (anxiété, dépression) et une qualité de vie dégradée. Même si les récentes avancées thérapeutiques (berotralstat, lanadelumab) ont fortement amélioré la qualité de vie des patients, les émotions restent à la fois une cause et une conséquence des crises dans cette maladie. Il est donc important de mieux comprendre le vécu émotionnel des patients qui en souffrent, et en particulier les liens entre les troubles de l'humeur (e.g. anxiété et dépression), et les stratégies de régulation émotionnelle (i.e. capacité à gérer nos émotions positives ou négatives). Cette régulation émotionnelle s'acquiert au cours du développement (par exemple, par observation par l'enfant des stratégies de régulation émotionnelle de son parent). Partant du constat clinique que les patients atteints d'AOH semblent réagir différemment face aux émotions que les patients atteints d'autres types de maladies chroniques, une collaboration de recherche entre médecins, chercheurs en psychologie et représentant de patients atteints d'AOH a vu le jour en 2019.

Il s'agissait de déterminer si le fait de paraître minimiser la sévérité de la maladie est le signe d'un "déficit" dans la façon de gérer les émotions (e.g. alexithymie) ou est au contraire une stratégie adaptative (i.e., avoir vu leur parent atteint de la maladie avoir des crises causées par les émotions aurait permis aux patients d'apprendre à mieux gérer leurs propres émotions pour éviter les crises d'AOH). Trois méthodologies de recherche complémentaires ont été mises en œuvre pour évaluer les émotions et leur régulation chez les patients atteints d'AOH : le recueil via des entretiens semi-directifs du vécu émotionnel des patients (méthode qualitative, 18 patients), le recueil de mesures autorapportées par questionnaires (méthode quantitative, 39 patients), et le recueil de mesures physiologiques (conductance cutanée et variabilité de la fréquence cardiaque, 13 patients). A travers cette présentation orale nous présenterons les résultats de ces trois volets et leurs implications en termes de prise en charge clinique des patients.

TABLE RONDE – « IA, DATA, E-SANTE AU SERVICE DES MALADIES RARES »

La discussion portera sur la place qu'a déjà et continuera d'avoir la e-santé et l'intelligence artificielle dans les maladies rares, notamment sur la lutte contre l'errance diagnostique, l'utilisation des données et l'innovation thérapeutique. Afin de couvrir le plus de champs possibles sur le domaine de la e-santé, la Fondation vous invite à écouter et à échanger avec différents intervenants experts des données de santé, de l'e-santé et de l'intelligence artificielle

Dr Pierre Espinoza

Expert en télémédecine, chair E-Santé au sein de la FMR

Dr Emmanuelle Génin

Inserm, Directrice de l'Institut Thématique Génétique, Génomique et Bioinformatique

Pr Lina Williatte

Avocate, professeur en Droit de la Santé et de la Responsabilité Médicale, et notamment Droit et Santé numérique. Université Catholique de Lille.

Dr Ségolène Aymé

Fondatrice d'Orphanet et directrice de recherche INSERM honoraire. Référente Maladies Rares au Health Data Hub.

Mme Virginie Lasserre

Directrice des affaires externes J&J Innovative medicine et co-pilote du cas d'usage IA et Maladies Rares du Comité stratégique de Filière IA & Maladies Rares

Dr Anne Sophie Jannot

Directrice médicale - MCU-PH · Banque Nationale de Données Maladies Rares - AP-HP

LES PROJETS LAURÉATS DES PRIX & BOURSES DE RECHERCHE

Bourse "Amélioration de la qualité de vie des patients atteints de drépanocytose" - Novo Nordisk

Dr Fiona GEDEON ACHI "Prévenir la douleur et améliorer le bien-être : l'expérience de la maladie pour les enfants atteints de drépanocytose et leur famille "

Université de Bordeaux

Prix "Recherche de nouvelles cibles d'anticorps pour les maladies rares neuromusculaires et/ou auto-immunes" - argenx

Dr Rozen LE PANSE "Blocking Interleukin 23 ameliorates thymic defects in Autoimmune myasthenia gravis: Identification of treatment monitoring blood biomarkers "

Inserm DR PARIS IDF Centre Est, Centre de Recherche en Myologie

Prix "ARN Interférent et maladies" rares" - ALNYLAM

Pr Loïc GARÇON "Use of an interfering RNA approach in congenital sideroblastic anemia"

EA4666 HEMATIM, CHU Amiens

Prix "maladies rares et douleur" - APICIL

Pr Yves BOUCHER "Burning Mouth Syndrome – creation of an animal model"

Laboratoire de Neurobiologie Orofaciale, Université Paris Cité

EXPLORER ET DIAGNOSTIQUER : VERS UNE MEILLEURE COMPRÉHENSION DES MALADIES RARES

Dr Guy LENAERS

PREMMi - CHU d'Angers

LA MÉTABOLOMIQUE APPLIQUÉE AUX MALADIES RARES, EXEMPLE D'UNE PATHOLOGIE MITOCHONDRIALE CÉCITANTE

La métabolomique est une approche descriptive sans a priori du métabolisme d'un échantillon représentatif d'une pathologie ou d'une condition physiologique particulière. Cette OMIque, du fait de l'intégration combinée du génome et de l'exposome d'un patient, fournit le meilleur reflet possible de l'état physiologique d'un individu. Cette technologie, basée sur la spectrométrie de masse et appliquée aux maladies rares, permet d'identifier les voies métaboliques spécifiques perturbées par les variants pathologiques d'un gène ou de plusieurs responsables d'une pathologie, et d'en définir une signature, sur la base de laquelle une approche de micro-nutrition peut être définie pour proposer un éventuel traitement. L'application de la Métabolomique à l'Atrophie Optique Dominante sera présentée, avec un regard croisé vers d'autres pathologies héréditaires ou communes affectant le nerf optique.

Pr Francis COUTURAUD

UMR U1304 -GETBO - Département de médecine interne, médecine vasculaire et pneumologie - CHRU Brest

EXTENSION DE L'IDENTIFICATION DE NOUVELLES THROMBOPHILIES HÉRÉDITAIRES DANS DES FAMILLES SÉLECTIONNÉES

Dr Aurélie DE THONEL

Unité Epigénétique et Destin Cellulaire - Université Paris Diderot

DÉRÉGULATION DE LA VOIE DE RÉPONSE AU STRESS DANS LES TROUBLES DU NEURODÉVELOPPEMENT

Les troubles neurodéveloppementaux (TND) touchent 10 % des enfants, entraînant des problèmes cognitifs et comportementaux permanents. La variabilité clinique des NDD complique la recherche de traitements efficaces. Notre projet cible une caractéristique commune aux NDD: la perturbation des voies de réponse au stress, en particulier celles impliquant les Heat Shock Factors (HSFs). HSF2, qui régule la protéostasie en situation de stress, joue également un rôle clé dans le développement cérébral en conditions normales. En utilisant deux modèles d'iPSC dérivés de patients atteints de NDDs—présentant tous deux une dysrégulation de HSF2—ainsi que leurs modèles isogéniques avec HSF2 restauré, nous visons à identifier le rôle spécifique de la voie HSF dans les NDD. Grâce à des analyses avancées en cellule unique appliquées à des organoïdes cérébraux dérivés de ces modèles, nous identifierons les gènes, voies et populations cellulaires dépendants de HSF. Ces découvertes seront validées par des approches indépendantes et serviront de "clé de lecture" pour de futurs criblages pharmacologiques.

Mme Rasha FARAJ

Inserm UMR1078, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Bretagne Occidentale, Brest

CELLULAR FUNCTIONAL TESTS OF ARX GENE VARIANTS PROVIDE FURTHER INSIGHTS INTO A BETTER UNDERSTANDING OF GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS IN BOTH MALE AND FEMALE PATIENTS

Intellectual disability (ID) is a major neurodevelopmental challenge, frequently linked to X-linked ARX mutations. ARX, a master regulator of brain development, encodes a transcription factor essential for GABAergic neuron function. ARX variants cause a broad clinical spectrum, from asymptomatic females to severe neurodevelopmental disorders (NDDs) in both sexes.

This study investigates 15 ARX variants, including likely pathogenic and novel de novo cases with atypical presentations, such as sudden infant death. Missense and frameshift variants were transiently expressed in N2a cells, and functional assays—including Luciferase reporter, Western blot, Immunofluorescence, and RT-qPCR—assessed protein expression, localization, corepressor

interactions (TLE1, CtBP1), and transcriptional activity. All variants tested disrupted transcriptional regulation, often linked to altered expression or localization. Notably, some variants exert dominant-negative effects, offering a possible explanation for skewed X-inactivation and unexpectedly severe female phenotypes. These findings enhance our understanding of ARX-related NDDs and their phenotypic diversity. A comprehensive review of published ARX variants aims to establish genotype-phenotype correlations based on mutation type (frameshift/missense), localization, and patient sex.

LES POSTERS

P1 DREAMS: DRUG REPURPOSING FOR MUSCULAR DISORDERS : PRESENTATION DU PROGRAMME ET ETAT D'AVANCEMENT DE NOS RECHERCHES

Xavier NISSAN

P2 INFLAMMATORY AND GLIAL RESPONSES IN FRIEDRICH'S ATAXIA

Cendra AGULHON

Friedreich ataxia (FA) is a rare neurodegenerative disease characterized by pathological changes occurring first in the peripheral dorsal root ganglia (DRG), with loss of the sensory proprioceptive neurons, leading to ganglionopathy and proprioceptive deficits. FA is caused by a mutation in frataxin gene, leading to reduced expression of frataxin protein (FXN), an essential ubiquitous mitochondrial protein. Most research has focused on proprioceptors, but neuroinflammation is increasingly recognized as a critical contributor in FA pathogenesis. Moreover, it has also been shown a primary reactivity of satellite glial cells (SGCs; glia tightly enwrapping proprioceptor cell bodies), suggesting that inflammation and SGC responses contribute to proprioceptor destruction in FA. However, the role of increased DRG macrophage response and/or SGC reactivity in FA phenotype remains unclear. Here, we use a mouse model, RNA profiling, bioinformatics, immunohistochemistry, electron microscopy, and behavioral experiments to reveal genes, signaling pathways, and ultrastructural alterations in macrophages and SGCs that may serve as potential biomarkers.

P3 DISCOVERY OF NEW DRUG CANDIDATE TO TARGET LIPOSARCOMA – FROM COMPOUND SCREENING TO LEAD OPTIMIZATION

Samar BOU ZEID, Benjamin FRANÇOIS, Quoc-Tuan DO, Marie-Louise JUNG

Drug discovery is a time-consuming, high-cost and high-risk process with a low success rate. Thus, it has become an urgent matter to find new strategies to overcome these challenges. Among the different approaches, drug repurposing or repositioning has gained a lot of interest over the past years. Also known as old drugs for new use, it is an efficient, smart, cost-effective and fast way to identify new applications for old drugs. Several angles and a range of valuable tools have been developed to achieve this strategy and accelerate lead discovery. Among these tools, highly relevant and smart chemical screening libraries have been designed to ensure screening performance. In a recent study, a virtual screening was conducted using these datasets of compounds with the aim to tackle the biological target included in liposarcoma, a rare type of lipoblasts tumour. The screening resulted in the selection of twenty potential hits, chosen according to high affinity score and low logP values. In vitro cytotoxicity evaluation, revealed two interesting hits among the twenty compounds, showing same potency as reference X, the conventional standard treatment. Based on these findings and in order to enhance the obtained activity, further relevant analogues around these hits were provided for QSAR studies and lead optimization process. The analysis paved the way to the custom synthesis of thirty original new compounds designed according to several structure-based criteria. Upon screening of these molecules, a new chemical entity was discovered with enhanced affinity and drug-like properties. The new compound showed an activity eight times higher than reference X, along with better solubility and higher metabolic stability. In the drug discovery process, starting with relevant screening compounds increases hit quality and the probability of obtaining safe, soluble and oral bioavailable leads. In addition, the know how in design, chemo-informatics and medicinal chemistry paved the way to discover a NCE with higher potency and stability and enhanced physicochemical properties

P4 LE PARCOURS PATIENT ATTEINT D'UNE MALADIE RARE

Association MNT Mon Poumon Mon Air – Justine HAMAÏDE

Afin d'aider les patients et leur entourage (proches, aidants), l'association MNT Mon Poumon Mon Air a été créée en février 2023 par une patiente, Justine, et son aidante, Cécile. La maladie pulmonaire à MNT Mycobactéries Non Tuberculeuses est une maladie très rare qui atteint environ 6 personnes sur 100 000 en France. Il est difficile de vivre avec cette maladie car les MNT sont partout dans l'environnement : l'eau, l'air, la terre, la poussière ... pas possible de les éviter. Du fait de la rareté de la maladie, les patients MNT se retrouvent isolés voire démunis ainsi que leurs familles et/ou aidants. Jusqu'à présent il n'y a pas de CRMR, ni de PNDS pour cette maladie donc le parcours de soins est compliqué pour les patients et la prise en charge peut s'avérer difficile pour les professionnels de santé car ils ne peuvent pas forcément s'appuyer sur un réseau de centres de soins. L'Association et son Comité Scientifique œuvrent pour qu'il y ait un PNDS pour cette maladie pulmonaire très rare à MNT et pour contribuer à faire avancer la recherche. Ensemble on est plus forts.

P5 L'ENFANT AVEC UN TROUBLE DE LA CONTINENCE D'ORIGINE MALFORMATIVE : ENJEUX PSYCHIQUES DE L'ACCES A LA PROPRETE.

Giulia Disnan

L'équipe multidisciplinaire du Centre de référence MAREP prend en charge des enfants souffrant de séquelles de malformations anorectales opérées et de la maladie de Hirschsprung. Les enjeux psychiques de l'incontinence fécale d'origine malformative ont été très peu étudiés scientifiquement, tant chez l'adulte que chez l'enfant. L'expérience singulière du corps induite par ces atteintes et leurs traitements médico-chirurgicaux est susceptible d'avoir un impact important sur le développement de l'enfant et sur sa relation avec ses figures tutélaires. Ces questions font l'objet d'une recherche doctorale en psychologie actuellement en cours. Il s'agit d'explorer ces troubles de la continence, ces fuites de selles aussi en tant que symptômes psychiques, susceptibles de traduire quelque chose du traitement (ou du non traitement) psychique de cette problématique somatique. Par le biais d'une clinique extra-ordinaire, l'enjeu est de comprendre de quoi relève sur le plan psychique l'accès à la propreté, y compris dans le développement ordinaire.

P6 DEPISTAGE GENETIQUE DE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE I DANS UNE POPULATION TUNISIENNE

Amira MOUSSA, Yassine KHALIJ, Sameh MABROUK, Salsabil NOUIR, Wissal SAHTOUT, Lilia BEN FATMA, Med Karim ZOUAGHI, Sabra Aloui, Dorsaf ZELLAMA, Ali BOUSLAMA, Sophie VASSEUR, Cécile ACQUAVIVA, Asma OMEZZINE

Introduction : L'hyperoxalurie primitive(HP) est une maladie génétique rare liée à des mutations du gène AGXT«Alanine Glyoxylate Aminotransferase», entraînant des dépôts d'oxalate. Nous visons à confirmer le diagnostic moléculaire de l'HP I,II ou III chez des patients suspectés.

Patients et Méthodes : 186 patients suspectés d'HP, ont été adressés de trois CHU tunisiens (Sahloul,La Rabta et Monastir). Le génotypage a été réalisé au début par PCR-RFLP pour les quatre mutations les plus fréquentes I244T"rs121908525",33-34insC"rs180177201",G190R"rs180177239" et R360Q"rs730880415" et puis par séquençage NGS pour ceux non étiquetés.

Résultats : Le diagnostic moléculaire de l'HP a été confirmé dans 35,16 % des cas, avec une prédominance de la mutation I244T(13,6 %), suivie par la G190R(10,5 %) et 33-34insC(9,8 %). L'étude par NGS pour 48 Patients (28 cas index) a révélé la présence d'une nouvelle mutation exonique non décrite dans la littérature associée à l'HP mais semble être pathogène donc des études de prédiction plus poussées sont prévues pour confirmer son association avec la pathologie.

Conclusion : Le dépistage ciblé des mutations AGXT constitue une stratégie efficace pour diagnostiquer l'HP. Les mutations I244T et G190R sont les plus fréquentes dans notre cohorte. Elles permettent d'orienter le diagnostic prénatal, le conseil génétique et le dépistage précoce dans les familles concernées.

P7 TARGETING B4GALT7 TO REDUCE GLYCOSAMINOGLYCAN ACCUMULATION IN MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Sandrine GULBERTI

Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of inherited lysosomal storage diseases that leads to abnormal accumulation of glycosaminoglycans and to cellular damages. Substrate Reduction Therapy (SRT), using small molecules able to inhibit GAG biosynthesis to reduce their accumulation, represents a suitable alternative in MPS treatment.

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, we have identified a series of β 4GalT7 inhibitory candidates. These hits have been further tested in cellulose for their capacity to inhibit GAG synthesis and will be the starting point for the development of inhibitory analogues and hit optimization.

We hope that this project will provide original molecules that could help treating both the somatic and neurologic symptoms of MPS. This will open avenues to new therapeutic strategies for MPS by positioning glycosyltransferases (like β 4GalT7) as potential therapeutic targets.

P8 ENQUETE UTILISATEUR POUR UNE APPLICATION MOBILE D'ACCOMPAGNEMENT DES TROUBLES ALIMENTAIRES PEDIATRIQUES

PEREIRA DE MOURA Charlotte, DAVID Ariane, PAMART Rachel

Un Trouble Alimentaire Pédiatrique (TAP) se caractérise par des difficultés alimentaires d'origine multifactorielle. Un TAP impacte l'aspect vital de l'alimentation (croissance) mais aussi la dynamique familiale. Ce trouble est source d'inquiétude pour les parents et les repas peuvent devenir des moments de tension. Cette enquête concerne les parents d'enfants présentant des troubles de l'oralité / troubles alimentaires pédiatriques. Elle s'inscrit dans un projet de création d'une application mobile de soutien parental, complémentaire à la prise en soin. Il s'agit de faire un état des lieux des besoins parentaux et d'évaluer la pertinence d'une telle application mobile.

Les différentes rubriques de l'application ont été imaginées grâce à un travail pluridisciplinaire réunissant plusieurs professionnels de santé. L'enquête en ligne a été lancée le 10 février 2022. 260 réponses ont été recueillies sur une période de 5 mois. Les répondants étaient parents d'un enfant concerné par un TAP, âgé de 2 à 10 ans. Ils devaient noter les rubriques envisagées de 1 (pas utile) à 10 (très utile). Pour toutes les rubriques, plus de 50% des parents ont noté 10/10. L'intérêt des parents ayant des enfants présentant un Trouble Alimentaire Pédiatrique, pour l'application mobile est très fort. L'enthousiasme des professionnels et des parents a encouragé la filière de santé maladie rare à porter ce projet et à développer la première application mobile dédiée aux Troubles Alimentaires Pédiatriques et aux parents, grâce au soutien de plusieurs fondations d'entreprise.

P9 ORPHANET ET LES COLLABORATIONS AVEC LES RESEAUX EUROPEENS DE REFERENCE MALADIES RARES

Marta Fructuoso, Aysegül Dilisozoglu Senol, Mickael De Carvalho, Emilie Gaillard, Riddhi Jani, Seed Mihic, Mariana Tannoury, Charlotte Rodwel, Sylvie Maiella, Caterina Lucano, Ana Rath

Les Réseaux Européens de Référence (European Reference Network, ERN) des maladies rares (MR) sont des réseaux virtuels qui rassemblent les centres experts européens MR et complexes pour améliorer le diagnostic, le suivi et la prise en charge des patients atteints des MR. Orphanet est une base de connaissances qui propose une nomenclature actualisée des MR (ORPHAcodes) permettant un codage précis dans les systèmes d'information en santé et de recherche. Depuis 2021, dans le cadre des projets européens OD4RD/OD4RD2, un effort collaboratif entre Orphanet et les ERNs a été mis en place pour intégrer les connaissances cliniques les plus récentes dans la nomenclature et la classification Orphanet. À ce jour, Orphanet a finalisé neuf projets de révision avec ERN-BOND, VASCERN, ERN-TransplantChild, ERN-EYE, ERN-ITHACA, ERNICA, and ERN-EuroBloodNet. Quinze collaborations sont aussi en cours, impliquant également d'autres ERNs comme ERN-EpiCARE, ERN-MetabERN, ERN-EURO-NMD, ERN-RND and ERN-PaedCan. Fruit de ces collaborations, 104 nouveaux ORPHAcodes ont été créés et 91 inactivés, 76 termes existants ont été mis à jour, et 47 entités ont été repositionnées dans les classifications Orphanet des MR. Ce poster présentera la méthodologie des collaborations et des exemples des améliorations apportées à la Nomenclature Orphanet, qui permettent un meilleur codage des MR.

P10 ENCEPHALOPATHIE NEONATALE PRECOCE AVEC TRACE DE « SUPPRESSION-BURST » : CAS CLINIQUE

Hakima BELHAOUES

Le tracé électroencéphalographique dit de « suppression burst » est fréquent dans les encéphalopathies néonatales hypoxo_ischémique ou il est transitoire et stable dans deux syndromes très rares d'encéphalopathie âge-dépendante ; le syndrome d'Ohtahara et l'encéphalopathie myoclonique. Nous rapportons le cas d'un nouveau-né de 25 j adressé à notre service pour un examen électroencéphalographique suite à des crises convulsives débutant 48 heures après la naissance à type de crises multifocales motrices et des spasmes toniques et de myoclonies résistants aux anticonvulsifs habituels L'électroencéphalogramme objective une activité de fond mal structuré,surchargée de bouffées de polypointes généralisées alternant avec des périodes de silence électrique réalisant un aspect de suppression -burst typique.

Après une batterie d'explorations biologique et radiologiques revenant sans anomalies et devant le regroupement syndromique qu'on fait en collaboration avec l'équipe de pédiatrie et avec le tracé typique qu'on a obtenu en EEG, on a pu retenir le diagnostic de l'encéphalopathie myoclonique précoce.

P11 ROLE DE LA PSEUDOURIDYLATION SUR L'EXPRESSION PROTEIQUE DANS LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1

El Cheima Mhamedi, Zoheir Ziriati, Dina Kari, Bruno Da Silva, Clément Carré, Laure Teyssset, Gwenaël Badis, Florent Hubé

Depuis la découverte de la coiffe des ARNm, les modifications post-transcriptionnelles ont été reconnues comme des régulateurs clés de l'expression des gènes. Nous avons identifié une pseudouridylation (Ψ) sur un ARNm cible, la Cycline D3 (CCND3), spécifiquement induite par des snoRNAs dont l'expression est altérée dans les cellules de patients atteints de dystrophie myotonique type 1 (DMI). La mesure par ePAT de la taille des queues poly(A) de l'ARNm CCND3 montre des queues poly(A) raccourcies dans les cellules d'individus malades suggérant que cette modification pourrait jouer un rôle essentiel dans la régulation de l'expression de la protéine CCND3 (stabilité de l'ARNm et/ou traduction). Afin de mesurer son impact fonctionnel, nous proposons une étude comparative du transcriptome par séquençage d'ARN Direct (Nanopore) et en particulier de l'ARNm CCND3 (queues poly(A) et modifications).

P12 ERRANCE DIAGNOSTIQUE DANS LA DMD ETUDIEE DANS LE CADRE D'UNE REFLEXION SUR LE DEPISTAGE NEONATAL

Hervé Nabarette, Julie Lejeune, Marcela Gargiulo

L'identification et la quantification de l'errance diagnostique apparaissent comme des indicateurs clés pour éclairer les décisions de santé publique concernant l'instauration d'un dépistage néonatal (DNN) de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), maladie neuromusculaire rare à début précoce.

Objectif : Mesurer l'errance diagnostique dans la DMD en France, sa variabilité et son évolution depuis les années 2000.

Méthode : Exploitation du registre dystrophinopathies (DYS), utilisé par les praticiens des centres de référence de la filière de santé maladies rares FILNEMUS. Ce registre compile la date de diagnostic génétique, l'âge aux premiers symptômes, l'année de diagnostic clinique.

Résultats : Au 25 février 2025, 760 patients ayant reçu un diagnostic génétique de DMD, à partir de l'année 2000, ont été inclus dans le registre. Les données suivantes ont été analysées sur la période 2000-2024 : i) l'âge moyen au diagnostic génétique de 6.0 ans ($\pm 4,1$) ; l'âge moyen au diagnostic clinique de 4.9 ans ($\pm 2,6$) ; l'âge moyen d'apparition des premiers symptômes de 3.6 ans ($\pm 2,1$). Le délai moyen entre les premiers signes et le diagnostic génétique est de 2.2 ans ($\pm 3,7$) ; entre les premiers signes et le diagnostic clinique, de 1,2 an ($\pm 2,1$) ; et entre le diagnostic clinique et le diagnostic génétique, de 1,1 an ($\pm 3,5$). Aucune variation significative de ces indicateurs n'a été observée au fil du temps.

Discussion : Les résultats révèlent une inertie des délais diagnostiques depuis le début des années 2000, une tendance également observée dans d'autres pays. L'errance diagnostique, souvent marquée par la multiplicité des consultations médicales, constitue une source majeure de souffrance pour l'enfant et sa famille. Cet argument et d'autres facteurs (accès précoce aux soins, organisation familiale, conseil génétique), nourrissent la réflexion en cours sur l'introduction d'un dépistage néonatal de la DMD. Ce travail s'inscrit dans le cadre des discussions menées par un groupe de travail réunissant des professionnels de la filière Filnemus et l'AFM-Téléthon.

P13 CHARACTERISATION OF PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS IN FRANCE: A CLUSTER ANALYSIS OF PATIENTS FROM THE SPOON STUDY

Myriam GEHCHAN

P14 INSERM – ASSOCIATION DES ANCIENS, ALUMNI ET AMIS DE L'INSERM

Jean Imbert, Dominique Duménil, Jeanne Etiemble, Hélène Espérou

Créée en 2024 par d'anciens membres de l'Inserm, l'association 4A-Inserm rassemble des scientifiques issus de la recherche biomédicale et en santé, ainsi que des personnels d'appui à la recherche, retraités ou en fin de carrière, souhaitant rester engagés dans une dynamique d'ouverture vers la société. Cette initiative est née dans la continuité du réseau ScienSAs, qui a su rapprocher chercheurs et associations de patients autour de la diffusion des avancées scientifiques et de l'émergence de nouvelles problématiques de recherche, construites avec les usagers eux-mêmes. L'association 4A-Inserm entend poursuivre et enrichir cette démarche en collaborant avec les associations de patients et d'usagers, afin de renforcer leur implication dans les processus de recherche. Elle souhaite également contribuer à la diffusion de la culture scientifique, au développement de l'esprit critique, et au goût pour la recherche, notamment auprès des jeunes générations.

L'association est représentée au sein du Groupe de Réflexion avec les Associations de Malades (GRAM) et collabore avec le service Science et Société de l'Inserm. Toutes les propositions de partenariats ou de collaborations avec des associations, fondation ou autres acteurs engagés dans la recherche sont les bienvenues.

P15 LA RECHERCHE SUR LES MALFORMATIONS DE LA TÊTE, DU COU ET DES DENTS : DES OUTILS DE DIFFUSION ET DE VULGARISATION

Claire Scheffges, Alexandra Jimenez-Armijo, Sonia Pavan, Donia Zaidi, Fanny Rollin, Antonin Verdié, Ariane Berdal, Nicolas Leboulanger et Myriam de Chalendar

La Filière de Santé Maladies Rares des malformations de la tête, du cou et des dents (TETECOUCO) diffuse les travaux et résultats de recherche relatifs à son périmètre d'expertise, qu'il s'agisse de recherche fondamentale, translationnelle, clinique ou en sciences humaines et sociales.

Elle porte une attention particulière à les rendre accessibles à toutes les personnes intéressées : chercheurs, professionnels de santé, personnes malades et leurs familles. Pour ce faire, elle propose différents supports, vulgarise le contenu, propose des formats ludiques. Nous avons développé différents vecteurs de transmission de l'information : séminaires scientifiques (Journées Recherche et Innovation) ; podcasts « Mots de Têtes » avec une porte d'entrée par pathologie ; webinaires « La Recherche en Tête » d'échanges entre trois chercheurs sur une thématique donnée ; newsletter « Tête à tête avec la recherche » sous le prisme d'une interview d'un chercheur ; site Internet comprenant notamment un descriptif détaillé de chaque équipe de recherche partenaire et un portail « La recherche communique » ; communication sur les réseaux sociaux... Nous poursuivons ainsi notre objectif de favoriser les collaborations entre chercheurs, cliniciens et personnes malades, avec un accent sur l'implication des patients dans la recherche.

P16 LE STRESS DES MERES D'ENFANTS ATTEINTS DE SYNDROME DE DRAVET (SD)

T. Léonova, P. Le Goff

L'éducation d'un enfant au développement atypique confronte les parents à un stress parental (SP) important. Les recherches suggèrent que la santé des mères d'enfants souffrant de maladie chronique et de maladie rare est plus fragile que celle des mères d'enfants en bonne santé. Le SD est une épilepsie pédiatrique rare qui se manifeste pendant la première année de vie et conduit à un handicap. Les études ont mis en évidence un fardeau économique et humain important relatif à la prise en charge de ces enfants (Sullivan et al., 2022).

Notre objectif est d'explorer le SP des mères d'enfants SD. 61 parents ont rempli le questionnaire de l'indice de SP (Abidin, 1983). Les résultats obtenus suggèrent que les mères d'enfants SD présentent des scores de SP global et de SP domaine enfant plus élevés que ceux des parents d'enfants au développement typique. 68% de mères SD souffrent d'un niveau SP clinique domaine enfant contre 23% du groupe contrôle. Les résultats obtenus suggèrent que les mères d'enfants avec un SD représentent le groupe à risque face au SP clinique.

P17 IA-ROD, UN CAS D'USAGE DANS LES MALADIES RARES OPHTALMIQUES

Association IAROD – Mounia CHABANE

IAROD (International Association For Rare Ophthalmic Diseases) est une association dédiée aux maladies rares ophtalmiques qui défend l'importance d'un diagnostic précoce et précis et d'une action collective dans le but d'améliorer la vie des patients souffrant de maladies rares ophtalmiques.

Les retards de diagnostic en moyenne de 5 à 8 ans nuisent à la qualité de vie des patients. IAROD collabore avec différents centres français et internationaux dans le but de promouvoir des programmes internationaux de recherche et d'obtenir des résultats de haute qualité scientifique grâce à ces projets collaboratifs public-privé.

Un des programmes de recherche de l'association est IAROD1 ayant deux volets : un premier visant à décrire l'histoire naturelle des maladies, l'épidémiologie et l'évaluation du coût de l'errance diagnostique et un second visant à co-développer et co-déployer un algorithme d'aide au diagnostic.

Les aires thérapeutiques identifiées pour ce programme de recherche sont : La Neurofibromatose de type 1, le gliome du nerf optique, l'ectropion congénital de l'épithélium pigmenté de l'iris, le glaucome congénital et glaucome juvénile et la vasculopathie rétinienne avec leucoencéphalopathie cérébrale et manifestations systémiques.

De nouvelles techniques de détection des maladies rares ophtalmiques permettent un suivi précoce et une détection précise des modifications de l'évolution de la maladie.

P18 IAROD, AN INNOVATIVE INITIATIVE IN THE FIGHT AGAINST DIAGNOSTIC ODYSSEY IN RARE OPHTHALMIC DISEASES.

Association IAROD – Mounia CHABANE

L'« odyssee diagnostique » est un terme utilisé pour décrire le long et difficile parcours que de nombreux patients atteints de maladies rares et leurs familles entreprennent pour recevoir un diagnostic précis – un parcours qui prend en moyenne 5,6 ans.

IAROD (International Association For Rare Ophthalmic Diseases) est une association dédiée aux maladies rares ophtalmiques qui défend l'importance d'un diagnostic précoce et précis et d'une action collective dans le but d'améliorer la vie des patients souffrant de maladies rares ophtalmiques.

IAROD porte plusieurs missions :

- Permettre un diagnostic précis des maladies rares ophtalmologiques par des médecins experts dans ces pathologies.
- Définir et diffuser des protocoles de prise en charge à l'attention des ophtalmologistes, des pédiatres et des médecins traitants.
- Développer des programmes de recherche, épidémiologique, sur l'histoire naturelle de la maladie, des études cliniques et médico-économiques dans les maladies rares ophtalmiques.
- Informer les patients et les familles.

Il est essentiel de renforcer les liens entre les acteurs publics, privés et associations de patients pour stimuler la recherche et explorer de nouvelles voies qui permettront de découvrir de nouvelles solutions et de nouveaux traitements prometteurs dont les soignants et les patients ont besoin

P19 INNOVATION DANS LA COLLECTE DE DONNEES POUR UN REGISTRE NATIONAL DE PATIENTS ATTEINTS D'ANGIOEDEME HEREDITAIRE : PREMIERE PHASE DE MISE EN PLACE DU REGISTRE DYNAMIQUE HARPE (ORALE) – DANS QUELLE SESSION ?

Alexis Bocquet, Trevor Stanbury, Carole Requillard, Isabelle Boccon-Gibod, Mélanie Arnaud, Lisa Chutoo, Alette Poplu, Pierre Rolland, Benoit Bouquillon, Franck Le Ouay, Laurence Bouillet

Les données de vie réelle probantes dans les maladies rares restent à ce jour une exception. Nécessitant de continuelles mises à jour, la collecte de données, issue du dossier médical des patients, demeure longue et coûteuse en temps humain. Pour ces raisons, le centre national de référence des angioœdèmes (CREAK) a mis en place HARPE, un registre dynamique de l'angioœdème héréditaire (AOH). HARPE recueille et structure les données des dossiers médicaux grâce à Lifem DataLab, une solution basée sur l'IA. Lifem DataLab met à jour en continu les données des nouveaux patients et de l'actualisation des dossiers médicaux. Dans un premier temps, Lifem DataLab a recueilli des données sur les patients traités au Centre national du CHU de Grenoble Alpes avant de se déployer en France dans les autres centres du réseau CREAK. Une application patient, prochainement disponible, apportera des données sur les traitements, les crises et la qualité de vie. Ce registre novateur et dynamique est une solution permettant de recueillir des données de vie réelle instantanément pour améliorer les résultats thérapeutiques et la qualité de vie des patients, homogénéiser les pratiques et développer la recherche scientifique et médicale.

P20 EXOME-BASED GENOTYPE-FIRST REVERSE PHENOTYPING IDENTIFIES NOVEL SERPINA1 VARIANTS ASSOCIATED WITH LIVER MARKERS AND DEMONSTRATES A DOMINANT EFFECT FOR SPECIFIC VARIANTS ON LIVER PHENOTYPE.

Maël Silva Rodriguez, Margaux Mulot, Céline Chéry, Mouni Bensenane, Rosa-Maria Guéant-Rodriguez, Roland Jaussaud, Aurélie Cobat, François Feillet, Jean-Pierre Bronowicki, Fares Namour, Jean-Louis Guéant, Abderrahim Oussalah

Aim: While several SERPINA1 genetic variants have been reported for their pathogenicity to induce liver disorders through phenotype-driven approaches, data regarding genotype-driven approaches of the SERPINA1 locus remains unavailable. This study aimed to characterize the clinical and liver biological profiles of patients harboring nonbenign SERPINA1 variants.

Methods: We performed an exome-based genotype-first reverse phenotyping study of consecutive patients from January 1, 2015, to January 31, 2022, employing frequentist and Bayesian analyses with validation using UK Biobank data.

Results: Among 1377 patients analyzed, 15 SERPINA1 variants classified as nonbenign were identified in 217 (15.7%) patients. Data were available for 126 patients (median age 41.5 years; 52.4% male). Liver disease, hyperferritinemia, and pulmonary emphysema were observed in 32.5% (41/126), 23% (29/126), and 5.6% (7/126) of the patients, respectively. The median follow-up duration was 1.3 years and encompassed 1085 biological observations. We confirmed associations with well-documented variants of SERPINA1 (p.Glu366Lys, p.Pro393Ser, p.Ala308Ser, p.Glu288Val, and p.Phe76Del). We identified three novel genetic associations with liver markers: c.*10G>A, c.1065+10C>T, and p.Arg63Cys. The UK Biobank data confirmed significant gene and variant-level associations, notably for the variants identified in our study, which ranked in the top decile of statistical associations. Conclusions: This study demonstrates the utility of a genotype-first approach in uncovering the clinical and biological landscape of patients with nonbenign SERPINA1 variants. By identifying novel associations between specific SERPINA1 variants and liver biomarkers, our findings enhance the understanding of A1ATD-related hepatic alterations and highlight the potential for earlier diagnosis and improved disease management.

P21 IDENTIFICATION DE VARIANTES GENETIQUES POTENTIELLEMENT PATHOGENES DANS UNE COHORTE D'HEPATITE AUTO-IMMUNE PEDIATRIQUE.

Léa-Philippine Gaigne, Caroline Besnard, Oriane Debeauvais, Artem Degtiar, Simona Lezzi, Duong Ho Nhat, Marie-Claude Stolzenberg, Fatou Camara, Olivier Pellé, Emmanuel Gonzales, Eléonora De Martin, Jean-Charles Duclos-Vallée, Peter D. Arkwright, Florence Lacaille, Frédéric Rieux-Laucat, Emmanuel Jacquemin, Aude Magéus

Introduction : L'hépatite auto-immune pédiatrique (HAI) est une maladie inflammatoire rare du foie. Des gènes de susceptibilité ont été décrits, mais l'hypothèse de causes monogéniques reste peu explorée. Notre étude vise à identifier des variants génétiques rares et à étudier leur impact potentiel dans le développement de l'HAI.

Méthode : Étude rétrospective multicentrique incluant 98 enfants atteints d'HAI. Séquençage de type whole exome (n=78 patients) ou whole genome (n=20), suivi d'une analyse non supervisée, puis ciblée sur 661 gènes liés aux déficits immunitaires primitifs, au lupus, ou affectant les voies RAS/MAPK et mTOR. Les variants ont été sélectionnés selon leur rareté (gnomAD), leur caractérisation (ClinVar, HGMD) et des scores prédictifs (CADD, SIFT, PolyPhen2).

Résultats : Au total, 55 variants rares ont été identifiés chez 39 patients dans 41 gènes, incluant RTEL1, PLCG2, RRAGC, PRKAG1, PTPN11 et LZTR1. Les porteurs de variants présentaient plus de comorbidités auto-immunes et une tendance accrue à la fibrose/stéatose. La réponse au traitement était comparable, avec un taux élevé de rechutes (50 %).

Conclusion : Des variants rares dans les voies RAS/MAPK et mTOR sont fréquents dans l'HAI pédiatrique et suggèrent des cibles de diagnostic et de traitement personnalisés.



Partenaires de cet
événement



La Fondation Maladies Rares
bénéficie du soutien
déterminant de

