

Les résumés CONFÉRENCES ET POSTERS

Journée "Recherche et Innovation"

7 MARS 2025

CONFÉRENCES



POSTERS



Journée 2025
Recherche et Innovation
7 Mars 2025

PROGRAMME

Journée "Recherche et Innovation" 2025

8h30 ACCUEIL ET PETIT-DÉJEUNER

9h **Introduction**

Pr Nicolas LEBOULANGER et **Pr Ariane BERDAL** - Coordonnateur et Référente Recherche de la Filière

9h15 **Présentations flash d'équipes de recherche partenaires**

Genetics of developmental disorders - **Dr Laurence LEGEAI-MALLET**, **Pr Jeanne AMIEL**

Centre de recherche en odontologie clinique (CROC) - **Pr Pierre Yves COUSSON**

Génétique des pathologies du développement du neurectoderme - **Dr Valérie DUPÉ**

Biologie, bioingénierie et bioimagerie ostéoarticulaires (B3OA) - **Dr Hervé PETITE**

Chirurgie, imagerie et régénératin tissulaire de l'extrémité céphalique (CHIMERE)
- **Pr Bernard DEVAUCHELLE**

9h45 **CONFÉRENCE KEYNOTE - Les maladies osseuses constitutionnelles et la FSMR Tête et Cou**

Pr Valérie CORMIER-DAIRE - Institut Imagine, Hôpital Necker, Université Paris Cité, Paris

10h45 **Stratégie personnalisée en médecine régénératrice maxillo-faciale : applications au traitement des fentes labio-palatines chez le chiot**

Pr Olivier GAUTHIER - Regenerative medicine and skeleton, Oniris, Université de Nantes, Nantes

PROGRAMME

Journée "Recherche et Innovation" 2025

- 11h **Comment l'amélogénèse et la dentinogénèse imparfaites affectent-elles les adolescents sur le plan psychosocial ?**
Dr Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN - Centre de Référence O-Rares, Marseille
- 11h15 **Partenariat de recherche avec les patients, vers de nouveaux traitements pour les RASopathies sur le développement neuronal**
M Ioël DETTON - Infirmier, président de l'Association Noonan, membre du Patient Board du consortium EURAS
- 11h30 **Origines embryonnaires de la tête et du cou : incidence pour la compréhension de certaines malformations congénitales humaines**
Dr Eglantine HEUDE - Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon, Ecole Normale Supérieure, Lyon
- 11h50 **AIDY : l'intelligence artificielle au service de la dysmorphologie**
Pr Roman Hossein KHONSARI - Laboratoire Forme et Croissance du Crâne, Institut Imagine, CRM R MAFACE, CRM R CRANIOST, Hôpital Necker, Université Paris Cité, Paris
Mme Amandine BAN - CRM R MAFACE, Hôpital Necker, Paris

12h05 **DÉJEUNER ET SESSION POSTERS**

PROGRAMME

Journée "Recherche et Innovation" 2025

14h **APRÈS-MIDI**

14h **Remise des prix des meilleurs posters**

14h15 **Présentations flash d'équipes de recherche partenaires**

Cicatrisation / régénération orale, ingénierie tissulaire - Pr Benjamin FOURNIER

Biologie de l'os et du cartilage (Bioscar) - Dr Amélie COUDERT

Genetics of cardiac diseases - Dr Stéphane ZAFFRAN

Développement, adaptation et handicap (DevAH) - Dr Irène STELLA

14h45 **Analysis of the human craniofacial phenotypes in FAM20A mutations: from clinical to cellular perspectives in the enamel-renal syndrome**

Dr Nunthawan NOWWAROTE - Institut Imagine, Hôpital Necker, Université Paris Cité, Paris

15h **Investigation des difficultés alimentaires du jeune enfant : validation d'un questionnaire original - ORALQUEST**

Pr Véronique ABADIE - Centre de Référence SPRATON, Hôpital Necker, Université Paris Cité, Paris

Les troubles alimentaires pédiatriques chez les enfants porteurs de fentes labio-palatines et palatines

Mme Pascale GAVELLE - Centre de Référence MAFACE, Hôpital Necker, Université Paris Cité, Paris

PROGRAMME

Journée "Recherche et Innovation" 2025

15h20 **Automatisation de la reconstruction tri-dimensionnelle de la trachée par combinaison d'IA et d'analyse d'images**

Dr Eric MOREDDU - Centre de Référence MALO Marseille

Dr Raphaël ABELÉ - Laboratoire d'Informatique et Systèmes, Marseille

15h35 **Nanodoped electrospun biofunctionalized polycaprolactone scaffold development for bone tissue engineering in case bone defect WNT10A rare disease**

Mme Elise PERENNES - Nanomédecine Régénérative, INSERM, Université de Strasbourg, CRMR O-Rares, Strasbourg

15h50 **Etablissement et étude d'épisignatures dans les chromatinopathies : le cas particulier du syndrome de Snijders Blok-Campeau (CHD3)**

Dr Maud DE DIEULEVEULT - Institut Imagine, Paris

16h10 **CONFÉRENCE KEYNOTE - Vascular malformations: from genetic causes, to preclinical models and clinical trials**

Pr Miikka VIKKULA - Institut de Duve, Université de Louvain, Bruxelles, Belgique

17h10

FIN DE LA JOURNÉE

Les Conférences



Journée 2025
Recherche et Innovation
7 Mars 2025

LES CONFÉRENCES

Journée "Recherche et Innovation" 2025



GENETICS OF DEVELOPMENTAL DISORDERS

Notre programme de recherche vise à identifier les gènes, les altérations génomiques non codantes ou les modifications post-transcriptionnelles responsables de malformations, à comprendre les mécanismes physiopathologiques responsables de ces anomalies et à répondre à des questions importantes en clinique, en biologie et en génétique du développement. En collaboration avec de nombreux Centres de Référence Maladies Rares sur le campus de l'hôpital Necker, nous avons développé des projets de recherche sur les malformations cranofaciales (dysostoses mandibulofaciales et les craniosténoses en particulier). Nous étudions les pathologies craniofaciales et des membres par dérégulation de la voie de signalisation des FGFs sur des modèles cellulaires et animaux (poisson-zèbre et souris). Nous avons plusieurs essais précliniques en cours pour les ostéochondrodysplasies (craniosténose et chondrodysplasie).

Dr Laurence LEGEAI-MALLET¹, Pr Jeanne AMIEL¹

1. Institut Imagine, Hôpital Necker, Université Paris Cité, Paris

Mots clés : génétique, malformations craniofaciales, FGF

CENTRE DE RECHERCHE EN ODONTOLOGIE CLINIQUE

L'équipe est composée d'odontologues, enseignants-chercheurs et praticiens hospitaliers qui argumentent scientifiquement les problématiques cliniques spécifiques à l'odontologie, se fondant sur une approche individuelle et/ou collective.

C'est une recherche appliquée, directement utile aux patients, qui a un impact sur les pratiques professionnelles en odontologie mais qui influence aussi les autres domaines de santé liés à la santé orale.

Les recherches de l'équipe se concentrent autour de 2 thématiques principales qui ciblent respectivement l'étude des liens entre santé orale et mastication et l'étude des paramètres psychosociaux de la santé orale.

La première thématique vise principalement à déterminer l'impact de la physiologie de la mastication sur le comportement alimentaire de la population.

La seconde s'oriente vers des études cliniques pour valider les pratiques de soins et des études épidémiologiques pour comprendre les facteurs biopsychosociaux de la santé orale.

Pr Pierre-Yves COUSSON¹

1. Centre de recherche en odontologie clinique, UFR Odontologie, Université de Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

Mots clés : parcours de soin, qualité des soins

GÉNÉTIQUE DES PATHOLOGIES DU DÉVELOPPEMENT DU NEURECTODERME

L'holoprosencéphalie, ou HPE, provoque de sévères anomalies cérébrales et crânio-faciales ; elle est la forme la plus sévère d'un groupe de pathologies liées à un déficit de la voie de signalisation Sonic Hedgehog (SHH-D). L'ensemble des troubles SHH-D constitue un continuum syndromique, de la forme la plus sévère, l'HPE, à des formes plus modérées (microformes). Ces dernières, souvent sous diagnostiquées, ne montrent pas de sévères malformations cérébrales mais présentent des degrés variables de troubles des apprentissages associés à des anomalies de la ligne médiane telles que des malformations labiales ou palatine, une incisive médiane unique, un hypotélorisme ou des troubles hypothalamo-hypophysaires. Parmi les gènes impliqués dans ces pathologies, le gène SHH pour un morphogène qui agit selon un gradient de concentration. Ce gradient doit être finement régulé pour un développement normal du cerveau et de la région crânio-faciale. Les 18 gènes décrits à ce jour dans cette pathologie sont tous impliqués dans la régulation de la concentration de SHH. Cependant, des variants causatifs ne peuvent être identifiés que dans 30% des patients, laissant ainsi de nombreuses familles sans diagnostic moléculaire. L'objectif principal de notre projet est d'améliorer le conseil génétique chez les patients atteints de troubles SHH-D en recherchant des biomarqueurs ou des combinaisons de biomarqueurs spécifiques de ces anomalies.

Dr Valérie DUPE¹

1. Institut Génétique & Développement de Rennes, UMR6290 CNRS, Rennes, France

**Mots clés : Crête neurale,
développement craniofacial**

BIOLOGIE, BIOINGÉNIERIE ET BIOIMAGERIE OSTÉOARTICULAIRES

Les cellules mésenchymateuses/stromales de la moelle (MSC) sont des candidates prometteuses pour la médecine régénérative. En effet, elles sont capables de se différencier en ostéoblastes, en chondrocytes, en adipocytes et peuvent potentiellement induire un microenvironnement régénératif en sécrétant des composants chimiques bioactifs. Cependant, contrairement aux thérapies utilisant des cellules souches hématopoïétiques (HSC) ou épithéliales qui sont des stratégies qui fonctionnent très bien en clinique, les thérapies utilisant les MSC en sont encore au stade de la «preuve de concept» et ne sont pas encore utilisées en clinique dû à la mort des MSC après implantation. Une des hypothèses actuelle pour expliquer la faible survie des MSC in vivo est l'environnement ischémique après l'implantation. Notre objectif est de donc de tenter de résoudre cet obstacle à la survie des MSC.

En parallèle, nous travaillons sur la régénération de défauts osseux cranio-faciaux en utilisant de nouveaux biomatériaux biomimétiques, la réponse des cellules souches mésenchymateuses aux stimulations mécaniques provenant de donneurs sains ou présentant des pathologies génétiques, le comportement biomécanique des tissus provenant de patients souffrant d'ostéogénèse imparfaite.

Hervé Petite¹

1. B3OA UMR CNRS 7052 INSERM 1271, Paris, France

**Mots clés : cellules
mésenchymateuses, biomatériaux,
ostéogénèse imparfaite**

CHIRURGIE, IMAGERIE ET RÉGÉNÉRATION TISSULAIRE DE L'EXTREMITÉ CÉPHALIQUE

Au sein de l'institut Faire Faces, la recherche est déployée sous 6 grandes thématiques (avec des croisements possibles entre elles) :

L'étude des sciences chirurgicales et robotiques dont le but est d'optimiser le geste chirurgical à l'aide de techniques et technologies chirurgicales innovantes ;

L'étude des sciences humaines et sociales dont le but est d'analyser et comprendre l'impact de la défiguration sur l'identité ;

L'étude des fonctions et les mouvements dont le but est de modéliser la biomécanique du visage afin de personnaliser les traitements ;

L'étude des sciences morphologiques et l'imagerie ;

L'étude de la biologie et des matériaux dont le but est de développer des biomatériaux à usage clinique pouvant suppléer des pertes de tissus de la face ;

Le ciblage thérapeutique dont l'objectif est d'identifier des biomarqueurs prédictifs de succès ou d'échec de traitement par analyse de données «multi-omics» dans les tumeurs de la tête et du cou.

Pr Bernard Devauchelle¹

1. Unité CHIMERE UR7516, Institut Faire Faces, Amiens, France

Mots clés : malformations faciales, chirurgie, biomécanique, biomatériaux, thérapies

KEYNOTE : LES MALADIES OSSEUSES CONSTITUTIONNELLES ET LA FSMR TÊTE ET COU

Valérie Cormier-Daire est professeur de génétique à l'Université Paris Cité. Elle est la responsable du Centre de Référence des maladies osseuses constitutionnelles à l'Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades. En parallèle de ses activités cliniques, elle est la cheffe de l'équipe « Bases physiopathologiques des dysplasies squelettiques » à l'Institut Imagine.

Elle s'intéresse aux bases moléculaires et physiopathologiques des dysplasies squelettiques et au développement de nouvelles approches thérapeutiques. Ses travaux ont notamment porté sur le rôle des glycosaminoglycanes dans les dysplasies squelettiques, la caractérisation moléculaire du syndrome d'Ellis-van Creveld, ainsi que l'implication des protéases de la famille des ADAMTS dans les dysplasies acroméliques.

Sa proximité avec les patients combinée à ses qualités de chercheuse lui ont permis de remporter :

- le prix Rose Lamarca de la Fondation pour la Recherche Médicale
- le prix Mémain-Pelletier de la Fondation de l'Institut de France

et tout récemment :

- le 8^e Prix International Pasteur-Weizmann en 2025, la récompensant pour ses travaux sur le traitement des anomalies osseuses rares de l'enfant.

Pr Valérie CORMIER-DAIRE¹

1. Institut Imagine, Hôpital Necker, Université Paris Cité, Paris

Mots clés :
maladies osseuses, dysplasies
squelettiques, génétique

LES CONFÉRENCES

Journée "Recherche et Innovation" 2025



STRATÉGIE PERSONNALISÉE EN MÉDECINE RÉGÉNÉRATRICE MAXILLO-FACIALE : APPLICATIONS AU TRAITEMENT DES FENTES LABIO-PALATINES CHEZ LE CHIOT

La reconstruction des défauts maxillaires lors de la correction des fentes labio-palatines repose actuellement sur l'utilisation d'un greffon d'os spongieux autologue. Bien que prometteuse, l'utilisation de biomatériaux synthétiques n'a pas encore atteint des résultats équivalents. Cependant, l'impression 3D ouvre de nouvelles perspectives. Cette étude vise à évaluer l'efficacité d'un implant phosphocalcique personnalisé pour la reconstruction des fentes labio-alvéolaires chez le chiot comme modèle de pathologie spontanée.

L'étude a comporté deux phases. La phase 1, (6 chiots, 2 cas de fentes bilatérales) effectuée en seul temps opératoire, a montré une implantation techniquement maîtrisée, mais des déhiscences alvéolaires dans 5 fentes sur 8, entraînant une perte partielle ou totale de l'implant et nécessitant un ajustement du protocole. La phase 2 (6 chiots) a introduit une reconstruction en deux temps (cheilo-rhinoplastie puis convalescence avant implantation), réduisant significativement les déhiscences post-reconstruction. Toutefois, une perte partielle de l'implant a été observée à 3 reprises par déhiscence partielle de la plaie orale.

Les examens tomodontométriques à 3 et 6 mois postopératoires ont mis en évidence un comblement osseux progressif, une ostéointégration satisfaisante du biomatériau dès 3 mois et un pontage complet du défaut alvéolaire à 6 mois. Une résorption partielle de l'implant a été constatée dès 3 mois, pouvant atteindre 90% à 6 mois. Les analyses μ CT et histologiques de biopsies effectuées à 6 mois postopératoires ont confirmé la formation d'un os lamellaire intégrant des fragments résiduels du biomatériau.

Ces résultats préliminaires valident la pertinence du modèle spontané chez le chiot pour l'évaluation des stratégies de comblement osseux lors de fentes labio-alvéolaires. L'implant phosphocalcique semble permettre le comblement de la fente par un os lamellaire mature soulignant l'intérêt de ce biomatériau pour une approche personnalisée.

Pierre MAITRE^{1,2}, Baptiste CHARBONNIER¹, Justine LOIN³, Pierre WEISS¹, Olivier GAUTHIER^{1,2}, Pierre CORRE^{1,3}

Présenté par le Pr Olivier GAUTHIER.

1. UMR Inserm U1229 - RMeS/Oniris/Université de Nantes et Angers
2. Unité de Chirurgie-Anesthésie- Oniris, École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique
3. Service de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, CHU de Nantes

Mots clés :
fente labiale, fente alvéolaire, médecine régénératrice, chirurgie maxillo-faciale, chien

LES CONFÉRENCES

Journée "Recherche et Innovation" 2025



COMMENT L'AMÉLOGÉNÈSE ET LA DENTINOGENÈSE IMPARFAITES AFFECTENT-ELLES LES ADOLESCENTS SUR LE PLAN PSYCHOSOCIAL ?

AiDiBull est une étude transversale multicentrique, financée par la filière Tête Cou. Elle avait pour objectif d'évaluer l'impact de l'amélogénèse (AI) et de la dentinogénèse imparfaite (DI) sur la qualité de vie orale (OHRqoL), l'exposition au harcèlement et l'anxiété dentaire dans une population de jeunes âgés de 10 à 18 ans suivis dans sept CCMR ou CRMR pour les maladies orales rares. Nous avons inclus 86 patients et comparé les résultats des 78 dossiers complets avec un groupe contrôle de 41 adolescents ayant consulté pour un contrôle MTdents. Nous n'avons pas observé de différence de niveau d'anxiété liée aux soins dentaires entre les deux groupes. Les jeunes du groupe AI avaient une perception négative de leur sourire et souffraient d'hypersensibilité dentaire. Les scores COHIP et P-CPQ ont confirmé l'impact négatif de la pathologie sur leur qualité de vie orale, selon les jeunes et leurs parents. Les filles rapportaient être plus souvent harcelées que les garçons dans les deux groupes (AI DI et contrôle). Les jeunes atteints d'anomalie dentaire n'étaient pas plus harcelés mais étaient significativement plus exposés aux moqueries ; ces moqueries ciblaient plus les dents et avaient lieu majoritairement en face à face, plus rarement par les réseaux sociaux.

Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN¹, Julia ESTIVALS², Marie-Cécile MANIERE³, Muriel DELADURE MOLLA⁴, Serena LOPEZ

Présenté par le Dr Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN.

1. CRMR O-RARES Marseille, France
2. Service de médecine bucco-dentaire, CHU de Bordeaux, France
3. CRMR O-RARES Strasbourg, France
4. CRMR O-RARES, Hôpital Rothschild, Paris, France
5. Service d'odontologie conservatrice et pédiatrique, CHU de Nantes, France.

Mots clés :
Amélogénèse imparfaite,
dentinogénèse imparfaite,
harcèlement, qualité de vie orale.

LES CONFÉRENCES

Journée "Recherche et Innovation" 2025



PARTENARIAT DE RECHERCHE AVEC LES PATIENTS, VERS DE NOUVEAUX TRAITEMENTS POUR LES RASOPATHIES SUR LE DÉVELOPPEMENT NEURONAL

EURAS est un projet européen de collaboration financé par l'UE pour lutter contre les RASopathies neurodéveloppementales. Le point de vue des patients est au cœur d'EURAS. Le projet a été lancé par des parents engagés dont les enfants vivent avec des RASopathies. Aujourd'hui, EURAS rassemble 1 200 familles touchées par les RASopathies neurodéveloppementales, établissant un réseau transnational de soutien, d'échange et de sensibilisation.

En créant un registre PATRAS (PATient registry of RASopathies), l'EURAS aura accès à des ensembles de données importants et, jusqu'à présent, uniques, provenant de cohortes de patients. Il s'agit d'une formidable opportunité pour les cliniciens, les bio-informaticiens et les chercheurs d'accéder à des données provenant d'un grand nombre de participants. Elle permettra de générer de nouveaux modèles de maladies afin d'en découvrir les mécanismes et de mettre au point des méthodes innovantes d'administration de médicaments au cerveau.

M Ioël DETTON¹

1. Infirmier, président de l'association Noonan, membre du Patient Board du consortium EURAS

Mots clés : RASopathies, données, neurodéveloppement, traitements.

ORIGINES EMBRYONNAIRES DE LA TÊTE ET DU COU : INCIDENCE POUR LA COMPRÉHENSION DE CERTAINES MALFORMATIONS CONGÉNITALES HUMAINES

Chez les vertébrés, les systèmes musculosquelettiques de la tête, du tronc et des membres ont des origines embryonnaires différentes et leur formation dépend de mécanismes moléculaires distincts. Au niveau du tronc et des membres, les composants musculosquelettiques proviennent du mésoderme somitique et de la plaque latérale. Au niveau de la tête, les os et le tissu conjonctif proviennent principalement de la crête neurale céphalique, tandis que les muscles associés proviennent du mésoderme cardiopharyngé. Le cou constitue une zone de transition d'origine embryonnaire hybride à l'interface de la tête, du tronc et des membres. Bien que les origines embryonnaires des composants de la région cranio-cervicale soient désormais bien caractérisées, les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine d'une tête et d'un cou fonctionnel restent encore à élucider.

Nos recherches visent à comprendre les acteurs morphogénétiques impliqués dans la formation précoce des structures musculosquelettiques de la tête et du cou par approche de génomique fonctionnelle sur modèle murin, de transcriptomique haut-débit et d'imagerie haute résolution. Nous nous focalisons actuellement sur le rôle de la voie de signalisation TGF- β ans les précurseurs du tissu conjonctif, qui ont un rôle instructeur dans l'assemblage musculosquelettique au cours de l'organogenèse. Plusieurs études ont rapporté des mutations touchant des acteurs génétiques de la voie TGF- β chez les patients atteints de syndrome de Klippel-Feil ou de Loeyes-Dietz, qui présentent un éventail de malformations crâniofaciales et/ou cervicales. Nous espérons que nos recherches fondamentales sur modèle animal murin apporteront de nouvelles données pour une meilleure compréhension de l'étiologie de malformations du système musculosquelettique de la tête et du cou et pour l'amélioration du diagnostic et du suivi pédiatrique des patients.

Dr Eglantine HEUDE¹

1. IGFL - ENS de Lyon, CNRS UMR5242

Mots clés :
Modèle souris, origine embryonnaire, région cranio-cervicale, crête neurale, mésoderme

AIDY : L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE AU SERVICE DE LA DYSMORPHOLOGIE

Le projet AIDY vise à révolutionner le diagnostic des maladies génétiques rares présentant des anomalies craniofaciales (30 à 40% de ces maladies) grâce à l'intelligence artificielle. Utilisant une vaste base de données de photographies 2D, le projet développe des outils de reconnaissance faciale pour identifier rapidement ces syndromes et orienter les patients vers les soins appropriés.

Le projet, porté par le Pr Hossein Roman Khonsari, se concentre principalement sur le développement d'une application mobile, qui sera disponible gratuitement pour les professionnels de santé, utilisant des photos 2D (face, profil) pour guider les diagnostics initiaux. Cette application tirera parti d'une base existante de l'APHP, riche de 22 000 patients et d'un million de photographies. À la suite de travaux de thèse, nous avons montré que la technologie de reconnaissance faciale 2D est à ce jour mature, et que la clé des performances résidera dans la qualification des données d'entraînement des algorithmes ainsi que dans la bonne utilisation de ces algorithmes à l'état de l'art. Une attention particulière sera donnée aux biais des données ethniques.

La collaboration avec des centres de référence, et un conseil scientifique et technique nous garantira une approche fondée sur l'expertise et l'innovation.

Une valeur ajoutée supplémentaire sera la génération de visage syndromique synthétique (patient type), afin d'aider les praticiens avec une aide visuelle complémentaire au résultat algorithmique.

Enfin on vous propose au cours de notre présentation un focus sur le métier de photographe médicale, un élément primordial dans le projet AIDY, illustrée par quelques exemples à travers le monde - notamment dans les pays anglo-saxons -, suivi par un état des lieux de la profession à l'AP-HP, l'usage de la photographie dans le service de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie plastique de l'hôpital Necker-Enfants malades.

Roman Hossein KHONSARI^{1,2,3}, Quentin HENNOQ^{1,4}, Nicolas GARCELON⁵

Présenté par Pr Roman Hossein KHONSARI et Mme Amandine BAN².

- 1. Laboratoire Forme et Croissance du crâne, Institut Imagine, Paris, France*
- 2. CRMR MAFACE, Hôpital Necker, Paris, France.*
- 3. CRMR CRANIOST, Hôpital Necker, Paris, France.*
- 4. Hôpital Pitié-Salpêtrière - Charles Foix, France.*
- 5. Plateforme DataSciences, Institut Imagine, Paris, France.*

Mots clés :
Intelligence artificielle, maladies rares, dysmorphologie, errance diagnostique

CICATRISATION/RÉGÉNÉRATION ORALE, INGÉNIERIE TISSULAIRE

L'UMR Santé Orale s'intéresse à la cicatrisation, la régénération des tissus, l'impact des polluants sur la qualité de l'émail dentaire, les nouveaux matériaux et dispositifs médicaux pour la réparation dentaire ainsi que certaines maladies rares (amélogénèse et dentinogénèse imparfaites, hypophosphatasie, ostéogénèse imparfaite et oligodontie). Toutes ces thématiques sont primordiales pour une meilleure compréhension et une meilleure prise en charge des pathologies de la Filière TETECOUCO.

Pr Benjamin Fournier¹

Le premier groupe nommé « cicatrisation/régénération orale, ingénierie tissulaire » (dirigé par Benjamin Fournier) s'intéresse aux cellules souches mésenchymateuses et aux fibroblastes dérivés de la crête neurale, provenant de la gencive, de l'os ou de la pulpe dentaire. Ces cellules conjonctives possèdent des propriétés particulières et participent fortement à la régénération et à la cicatrisation grâce à leur sécrétome (chimiotaxie, immunomodulation) ainsi qu'au remodelage et la production de matrice extracellulaire. Grâce à ces connaissances et son intérêt pour l'ingénierie tissulaire, ce groupe de recherche répond à des attentes cliniques urgentes (ingénierie osseuse des grands défauts des maxillaires, ingénierie de la pulpe dentaire, traumatisme de la face, régénération des cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes cutanées).

1. UMR Santé Orale, Montrouge, France

Mots clés :
Cicatrisation, cellules souches,
ingénierie tissulaire

BIOLOGIE DE L'OS ET DU CARTILAGE

Au sein de l'unité INSERM U1132-BIOSCAR, nous nous intéressons à une maladie génétique osseuse rare appelée le chérubisme (OMIM 118400), causé par des mutations du gène SH3BP2. Elle apparaît en général entre 3 et 5 ans et régresse spontanément à la puberté. Ce qui déclenche la maladie et permet sa régression n'est pour l'instant pas connu. Cette maladie est caractérisée par une ostéolyse parfois massive des mâchoires. L'os des mâchoires est alors remplacé par un tissu fibreux contenant des cellules géantes multinucléées osteoclast-like appelé granulome.

Après avoir proposé le premier traitement efficace pour le chérubisme sévère, avoir identifié un marqueur de sévérité et caractérisé les populations cellulaires présentes dans le granulome, avoir décrit pour la première fois un phénotype osseux systémique caractérisé par une diminution de la densité osseuse chez un patient, nous poursuivons plusieurs objectifs dont les 2 principaux sont de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et d'identifier un traitement qui non seulement arrêterait l'ostéolyse des mâchoires mais stimulerait la formation osseuse le plus tôt possible pour limiter les séquelles osseuses et dentaires dues au chérubisme.

Dr Amélie COUDERT¹

1. Laboratoire BIOSCAR INSERM U1132, Paris, France.

Mots clés :
Chérubisme, traitement, marqueur, physiopathologie

GENETICS OF CARDIAC DISEASES

Pour mieux comprendre l'étiologie des malformations cardiaques congénitales, notre équipe étudie le développement précoce du cœur dans des modèles *in vivo* et *in vitro*. Nous analysons les mécanismes moléculaires contrôlant la spécification et la différenciation des cellules progénitrices formant le cœur. Des travaux récents ont révélé un lien surprenant entre l'évolution des muscles de la tête, du cou et le cœur, issus du mésoderme cardio-pharyngé des embryons de vertébrés. Le syndrome de délétion 22q11.2 associe des anomalies musculaires cardiaques et craniofaciales.

De nombreuses myopathies affectent des sous-ensembles de muscles, tout comme des malformations vasculaires touchent des sous-populations de la crête neurale cardio-pharyngée. Nous postulons que ces maladies sont liées à l'histoire embryonnaire de leurs tissus composants. Ainsi, l'étude du développement du cœur et des progéniteurs mésenchymateux de la zone cardio-pharyngée permettra de mieux comprendre les liens entre anomalies cardiovasculaires et celles des muscles, vaisseaux et autres tissus.

Depuis peu, nous utilisons un modèle organoïde appelé gastruloïde qui mime le développement embryonnaire précoce et particulièrement celui du mésoderme cardio-pharyngé. Ce modèle nous permettra d'étudier la relation des progéniteurs du cœur et des muscles de la face avec leur environnement.

Stéphane ZAFFRAN¹

1. Marseille Medical Genetics (MMG), Marseille, France

Mots clés :
Malformations cardiaques
congénitales, muscles, craniofacial

DÉVELOPPEMENT, ADAPTATION ET HANDICAP

L'activité de recherche s'articule autour de trois axes thématiques :

- origines développementales de la santé (études sur le sommeil et conséquences de ses troubles chez l'enfant, santé respiratoire, santé précoce et devenir à long terme)
- adaptation et handicap (individu et environnement, troubles cognitifs et moteurs)
- activité physique et prévention (activité physique adaptée, optimisation de la performance, mesures de prévention et interventions).

Actuellement, nous menons un projet d'intérêt pour la Filière intitulé «La vidéo-polygraphie ventilatoire pour le diagnostic du syndrome d'apnées obstructives du sommeil chez l'enfant» : montrer que l'index d'apnée-hypopnée obstructive (IAHO) obtenu par vPG est significativement corrélé à l'IAHO obtenu par la polysomnographie (PSG).

Dr Irene Stella¹

1. Unité de recherche DevAH Développement, adaptation et Handicap, Université de Lorraine, Nancy, France.

Mots clés : développement, handicap, apnées du sommeil

ANALYSIS OF THE HUMAN CRANIOFACIAL PHENOTYPES IN FAM20A MUTATIONS: FROM CLINICAL TO CELLULAR PERSPECTIVES IN THE ENAMEL-RENAL SYNDROME

FAM20A is essential for enamel development and maintaining mineral balance in soft tissues. Mutations in FAM20A disrupt protein secretion and signaling, causing conditions like amelogenesis imperfecta (AI), gingival fibromatosis, and ectopic mineralization in Enamel-Renal Syndrome (ERS). The cellular and clinical aspects of ERS, however, remain poorly understood.

This study investigated craniofacial morphogenesis and bone cell behavior in ERS, analyzing 22 patients and controls of varying ages treated at CRMR (Rothschild Hospital) and using the ORCELL biobank under ethical approval. Disease severity was assessed using a dental inclusion score on 47 panoramic radiographs and compared to Al Qahtani's reference data.

Jawbone cells were derived from one FAM20A-mutated patient (c.915_918del; p.Phe305Leufs*76) and three controls. Cellular characteristics were studied through culture, immunofluorescence, osteogenic differentiation, CFU assays, and gene expression analysis. Cephalometric analyses evaluated craniofacial features via profile and frontal radiographs of affected individuals.

Radiographs indicated ERS progression variability, typically manifesting by 12 years. ERS patient-derived bone cells showed reduced stress fiber expression, proliferation, CFU formation, and cytokinesis capacity. Impaired osteogenic differentiation and mineralization were accompanied by cytoskeletal abnormalities. Cephalometric analysis highlighted a hyperdivergent facial pattern with posterior rotational growth, maxillary and mandibular retrusion, skeletal Class II malocclusion, and reduced jaw widths, indicative of brachymandibuly and brachymaxilly.

This study extends FAM20A's known role beyond enamel and dentin biomineralization to bone. It facilitates osteoblast proliferation and mineralization in bone and suppresses soft tissue mineralization. Dysfunctional osteoblast activity and ectopic mineralization likely underlie the craniofacial anomalies in ERS.

Nunthawan Nowwarote^{1,2}, Léa Amzallag^{3,5}, Sabaa Sahi¹, Mélodie Clerc^{3,4}, Margot Riou^{3,4}, Brigitte Vi-Fane^{3,5}, Valérie Cormier-Daire¹, Ariane Berdal^{1,2,3} and Muriel de la Dure-Molla^{1,2,3}

1. Pathophysiological basis of skeletal dysplasias, INSERM UMR1163, Institut Imagine, Necker Hospital, Université Paris Cité, Paris, FRANCE

2. Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, Université Paris Cité, Paris, FRANCE

3. Reference Center for Oral and Dental Rare Diseases, APHP, ORARES, Rothschild Hospital, Paris, FRANCE

4. UMR 1333, INSERM, Université Paris Cité, Montrouge, FRANCE

5. Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, Université Paris Cité and Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, FRANCE

Mots clés :

Dentistry, genetic disorder, enamel-renal syndrome, FAM20A, primary bone cell

INVESTIGATION DES DIFFICULTÉS ALIMENTAIRES DU JEUNE ENFANT : VALIDATION D'UN QUESTIONNAIRE ORIGINAL - ORALQUEST

Nous avons créé une échelle d'évaluation des difficultés alimentaires du jeune enfant quadridimensionnelle (comportement alimentaire-oro-motricité-sensibilité sensorielle orale et tactile-stratégies familiales) qui a fait l'objet d'une analyse préliminaire puis d'une étude de validation dans une population d'enfants à risque de difficultés alimentaires: enfants de 9 mois à 6 ans vus à la consultation des troubles de l'oralité alimentaire de Necker ou suivis pour une pathologie congénitale: atrésie de l'œsophage, cardiopathie congénitale, fente labiopalatine, séquence de Robin, TSA, anomalie chromosomique, allogreffe de moelle.

338 enfants ont été inclus. Les analyses statistiques de validité de face, de structure et de consistance interne ont permis de modifier quelques items du questionnaire initial pour l'améliorer et rendre les corrélations et calculs tous satisfaisants et aboutit à une échelle finale qualitative et quantitative robuste. Le score global est calculé sur 40 items. Afin de contrôler le nombre différent de questions par bloc, une moyenne pondérée sur 100 est calculée pour chaque sous-score, le score global est la moyenne des 4 sous-scores.

Le scree plot confirme la nature quadridimensionnelle de l'échelle. L'analyse factorielle confirme que chaque item charge bien sur sa dimension. Le coefficient de corrélation de chaque item avec sa propre sous-échelle, va dans le même sens que l'analyse factorielle. La consistance interne est excellente, α de Cronbach 0.91 IC95%(0.89-0.92). La validité inter-concept est bonne ($r=0.80$). L'épreuve test-retest est bonne avec un coefficient de corrélation intraclasse (ICC) à 0.93 IC95% (0.88 - 0.96).

L'estimation de la sensibilité et de la spécificité a été calculée à partir des données d'une échelle de dépistage des troubles alimentaires, l'avis des parents et de l'investigateur. Un seuil de cut-off (≥ 27) a été identifié aboutissant à une sensibilité de 0.81 IC95% (0.73-0.86) et une spécificité de 0.88 IC95% (0.83-0.93).

Ces résultats sont en cours de confirmation en population générale.

Béatrice THOUVENIN¹, Liss OUSS², Aurélie ROYER¹, Giulia DISNAN³, Pascale GAVELLE⁴, Clémence BEGO⁵, Caroline BARRY⁶, Véronique ABADIE¹

Présenté par le Pr Véronique ABADIE

1. Centre de référence pour les syndromes de Pierre Robin et Troubles de succion-déglutition congénitaux APHP, SPRATON, Hôpital Necker, FRANCE
2. APHP Hôpital Necker Enfants Malades, FRANCE
3. Service de chirurgie viscérale, APHP Hôpital Necker Enfants Malades, FRANCE
4. Service de chirurgie maxillo-faciale, APHP Hôpital Necker Enfants Malades, FRANCE
5. Service de gastroentérologie et nutrition, APHP Hôpital Necker Enfants Malades, FRANCE
6. Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, Unité U1018, INSERM, FRANCE

Mots clés :
Trouble alimentaire pédiatrique,
oralité alimentaire de l'enfant, échelle
d'évaluation, questionnaire

LES CONFÉRENCES

Journée "Recherche et Innovation" 2025

LES TROUBLES ALIMENTAIRES PÉDIATRIQUES CHEZ LES ENFANTS PORTEURS DE FENTES LABIO-PALATINES ET PALATINES

Les fentes touchent, toutes formes cliniques confondues, environ 1 naissance sur 700 en France. Les fentes vélo palatines, moins diagnostiquées en anténatal, présentent souvent une séquence de Pierre Robin associant rétrognathisme, glossoptose et difficultés respiratoires. Dans les deux cas un syndrome génétique ou malformatif peut être associé. Les parents sont souvent en état de choc suite au diagnostic qui touche la bouche et/ou le visage de leur bébé et doivent cheminer quant à cette réalité. Le nouveau-né, quant à lui, se trouve à la naissance, face à un défi pour s'alimenter. Sa capacité à le relever demande beaucoup d'ajustement à sa mère (ou caregiver), qui va devoir nécessairement se « mettre à sa place », et observer attentivement les petits signaux qu'il lui envoie. Ensuite, les changements induits par la chirurgie primaire, avant d'apporter du confort, vont venir momentanément ébranler l'équilibre rudement atteint par le bébé sur le plan alimentaire. Enfin, même si le traitement de la douleur est constant, certains nourrissons vont vivre cet inconfort de manière très vive et sensible. Bien sûr les bras qui contiennent et bercent, la voix et les mots du parent qui accompagnent, nomment et rassurent, sont essentiels, mais l'alimentation de ces enfants peut potentiellement être imprégnée de toutes ces expériences.

Après ces premiers temps de vie la plupart des enfants montrent beaucoup de résilience là où d'autres demeurent très sensibles lorsqu'il faut accéder à leur bouche en consultation ou envisager un appareillage orthodontique. Nous avons donc mené une étude sur l'alimentation de 116 enfants porteurs de fentes (65 fentes vélo-palatines incluses à une SPR, 51 fentes labio-alvéolaires ou labio-palatines), grâce à un hétéro-questionnaire ORALQUEST, afin d'avoir une idée plus précise des répercussions et traces résiduelles de ce parcours sur le plan de leur oralité. Nous présenterons donc les résultats de cette étude, et les facteurs qui peuvent les influencer.

Pascale GAVELLE¹, Béatrice THOUVENIN²,
Véronique ABADIE²

Présenté par Mme Pascale GAVELLE.

1. Service de chirurgie maxillo-faciale, APHP Hôpital Necker Enfants Malades, FRANCE

2. Centre de référence pour les syndromes de Pierre Robin et Troubles de succion-déglutition congénitaux APHP, SPRATON, Hôpital Necker, FRANCE

Mots clés :
**Trouble alimentaire pédiatrique, oralité,
fentes labio-palatines, Pierre-Robin**

AUTOMATISATION DE LA RECONSTRUCTION TRI-DIMENSIONNELLE DE LA TRACHÉE PAR COMBINAISON D'IA ET ANALYSE D'IMAGES

Ce projet s'inscrit dans le cadre de l'aide au diagnostic et de l'amélioration de la prise en charge de la sténose trachéale chez l'enfant. Le diagnostic de cette pathologie nécessite l'étude approfondie des CT scans et, dans certains cas, la reconstruction tri-dimensionnelle de la trachée à partir de ces scans. De nos jours, cette reconstruction tri-dimensionnelle est faite de façon semi-automatisée. Une tâche rendue fastidieuse par la qualité réduite des scans dû à la minimisation de l'exposition de l'enfant lors des acquisitions.

Dans ce travail, nous proposons d'automatiser cette reconstruction pour permettre un gain de temps et de reproductibilité. Pour cela, nous proposons une approche en deux temps. Dans un premier temps, nous proposons un pipeline de segmentation des CT scans composés de deux modules : un module de segmentation par apprentissage profond utilisé pour l'initialisation de la segmentation de la trachée, et un module de traitement d'images classique utilisé pour l'affinement de cette segmentation. Dans un deuxième temps, une fois les segmentation affinées, nous utilisons un algorithme d'alignement permettant de permettant de créer le modèle 3D du système respiratoire et d'en extraire la trachée.

Nous avons évalué les reconstruction de notre pipeline de plusieurs façons, par rapport à des reconstructions semi-automatisées faites par des experts. Une première comparaison image par image de la segmentation montre un taux de correspondance de 92%. Une deuxième comparaison montre la correspondance topologique exacte entre notre modèle 3D et le modèle témoin avec une tolérance de 0.2 millimètres.

Ces résultats montrent une grande fidélité de notre approche par rapport aux données d'experts. Notre méthode se positionne ainsi comme solide point de départ pour l'accélération du processus de diagnostic des pathologies de la trachée.

Raphaël ABELE¹, Rabah IGUERNAISSI¹, Eric MOREDDU²,

Présenté par le Dr Eric Moreddu et le Dr Raphaël ABELE.

1. Laboratoire d'informatique et des systèmes, UMR7020, Marseille, FRANCE

2. Institut Universitaire des Systèmes Thermiques Industriels (IUSTI), UMR7343, Marseille, FRANCE

Mots clés :
Sténose trachéale, reconstruction 3D, CT scans, automatisation

NANODOPED ELECTROSPUNNED BIOFUNCTIONNALIZED POLYCAPROLACTONE SCAFFOLD DEVELOPMENT FOR BONE TISSUE ENGINEERING IN CASE BONE DEFECT WNT10A RARE DISEASE

Tissue engineering requires scaffolds for body regeneration. While synthetic polymers show promise as customizable supports, they lack inherent biological activity. To improve scaffolds with biofunctionality, we elaborated a two-step electrospun composite process, integrating protein-loaded nanoparticles into fibers with an encapsulation efficiency of nearly 99%. Our method preserves the structural integrity of nanoparticles and proteins, resulting in a control release of BSA over a 14-day period. Demonstrating support for human stem cell proliferation, our scaffold presents a approach to biomaterial synthesis, capable of mimicking diverse biological environments.

The developed biomaterial holds universal potential for seamlessly incorporating various biomolecules. This innovative bioactive support could significantly aid in the treatment of various pathological conditions. Notably, our research aligns with the treatment of WNT10A-associated oligodontia, showcasing promising avenues for clinical application.

Elise PERENNES^{1,2}, François CLAUSS^{1,2}, Ysia IDOUX-GILLET¹, Rana SMAÏD^{1,4}, Anton Nicolas^{1,3}, Thierry VANDAMME^{1,3}, Nadia BENKIRANE-JESSEL^{1,3}, Guillaume CONZATTI^{1,3}

Présenté par Mme Elise PERENNES.

- 1. Regenerative Nanomedecine UMR 1260, INSERM/University of Strasbourg, CRBS, 67000 Strasbourg*
- 2. Faculty of Dental Surgery, University of Strasbourg, 67000 Strasbourg*
- 3. Faculty of Pharmacy, University of Strasbourg, 67400 Illkirch Graffenstaden*
- 4. Lamina Therapeutics, CRBS, 67000 Strasbourg*

Mots clés :
Oligodontie, maladie rare WNT10A, régénération osseuse, supports nanodopés

ÉTABLISSEMENT ET ETUDES D'ÉPISIGNATURES DANS LES CHROMATINOPATHIES : LE CAS PARTICULIER DU SYNDROME DE SNIJDERS BLOK-CAMPEAU (CHD3)

Les récentes avancées technologiques en matière de séquençage ont permis d'améliorer le diagnostic des patients. Malheureusement, pour un nombre important de patients, les mutations causales restent inconnues en raison de la méconnaissance de certains variants ou séquences régulatrices. Afin d'accélérer le diagnostic et de faciliter l'identification des pathologies, de nouvelles technologies et approches sont développées. Ces dernières années, pour un certain nombre de pathologies, le paysage épigénétique a été investigué. Plus particulièrement, la cartographie de la méthylation de l'ADN, marque épigénétique très stable et qui reste la plus explorée, est possible grâce à de nombreux outils d'études déjà développés et facilement accessibles. Sa répartition sur le génome spécifique à chaque maladie appelée épisignature en a fait un marqueur de choix pour déterminer une carte d'identité pour chaque pathologie. Les pathologies liées à des mutations sur des régulateurs de la machinerie épigénétique -souvent associées à des troubles de la croissance et une déficience intellectuelle et une dysmorphie faciale- sont des modèles de pathologies pertinentes pour caractériser des épisignatures spécifiques. Parmi ces pathologies, le syndrome de Sniijders Blok-Campeau causé par des variants pathologiques dans le gène CHD3 reste encore inexploré. Une nouvelle cohorte européenne de 30 patients dont l'ADN est disponible au laboratoire a été analysée sur puce EPIC Illumina. Cette analyse permet d'identifier des régions différenciellement méthylées spécifiques du syndrome. Cette épisignature servira d'une part aide au diagnostic pour des patients en impasse diagnostique ou pour l'identification de variants de signification inconnue et d'autre part à l'identification de régions dérégulées et permettra de proposer de voies de signalisation dérégulées dans ce syndrome.

Amandine SANTINI¹, Angelo TOGNON², Guillaume VELASCO, Gilles PHAN, Fabien MAURY², Pauline MARZIN, Caroline MICHOT, Adela CHIRITAMANDI, Jorge M. SARAIVA, Maria Juliana BALLESTA-MARTINEZ, Stanislas LYONNET, Ivona SANSOVIC, T.S. BARAKAT, Perinne BRUNELLE, Jamal GHOUMID, Xavier LE GUILLOU, Pauline LE TANNO, Marjorie Willems, Martin ZENKER, Ina SCHANZE, Stéphanie MOORTGAT, Bertrand ISIDOR, Aurélie COUSSEMEN, Yvan HERENGER, Matthieu DEFRANCE, Valérie CORMIER-DAIRE², Camille CHARBONNIER¹, Maud DE DIEULEVEULT²

Présenté par Dr Maud DE DIEULEVEULT.

1. *Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, Inserm U1245, Rouen, France*
2. *INSERM U1163, Université de Paris, Imagine Institute, Paris, France*

Mots clés :
Chromatinopathies, épigénétique, épisignatures

LES CONFÉRENCES

Journée "Recherche et Innovation" 2025

KEYNOTE : VASCULAR MALFORMATIONS: FROM GENETIC CAUSES TO PRECLINICAL MODELS AND CLINICAL TRIALS

Miikka Vikkula est professeur de génétique à l'Université Catholique de Louvain. Il est également co-directeur de l'Institut de Duve et chef de l'équipe « Genes & Health ».

Pr Miikka VIKKULA¹

Ses sujets de prédilection portent sur la compréhension et le développement de thérapies pour les maladies rares, telles que les anomalies vasculaires, les malformations lymphatiques, les fentes labiales et palatines.

En collaboration avec le Pr Boon, ils ont découvert l'implication du gène TIE2 dans les malformations veineuses familiales et ont montré que des mutations somatiques pouvaient expliquer certaines anomalies vasculaires sporadiques. Ils ont également été impliqués dans la génération du premier modèle animal pour étudier les malformations veineuses, leur ayant ainsi permis de démontrer l'intérêt de la rapamycine pour les traiter.

1. Institut de Duve, Université de Louvain, Bruxelles, Belgique

Jusqu'en 2024, son expertise lui a valu d'être coordonnateur du projet européen V.A Cure, ayant pour objectif de développer de nouvelles thérapies dans les anomalies vasculaires.

Ses recherches lui valent de nombreux prix et honneurs :

- membre titulaire de l'Académie Royale de Médecine de Belgique
- commandeur de l'Ordre de Léopold
- prix international Gagna & Van Heck pour les maladies incurables
- prix d'honneur international Gustav Born de la Société Européenne de médecine vasculaire

et tout récemment :

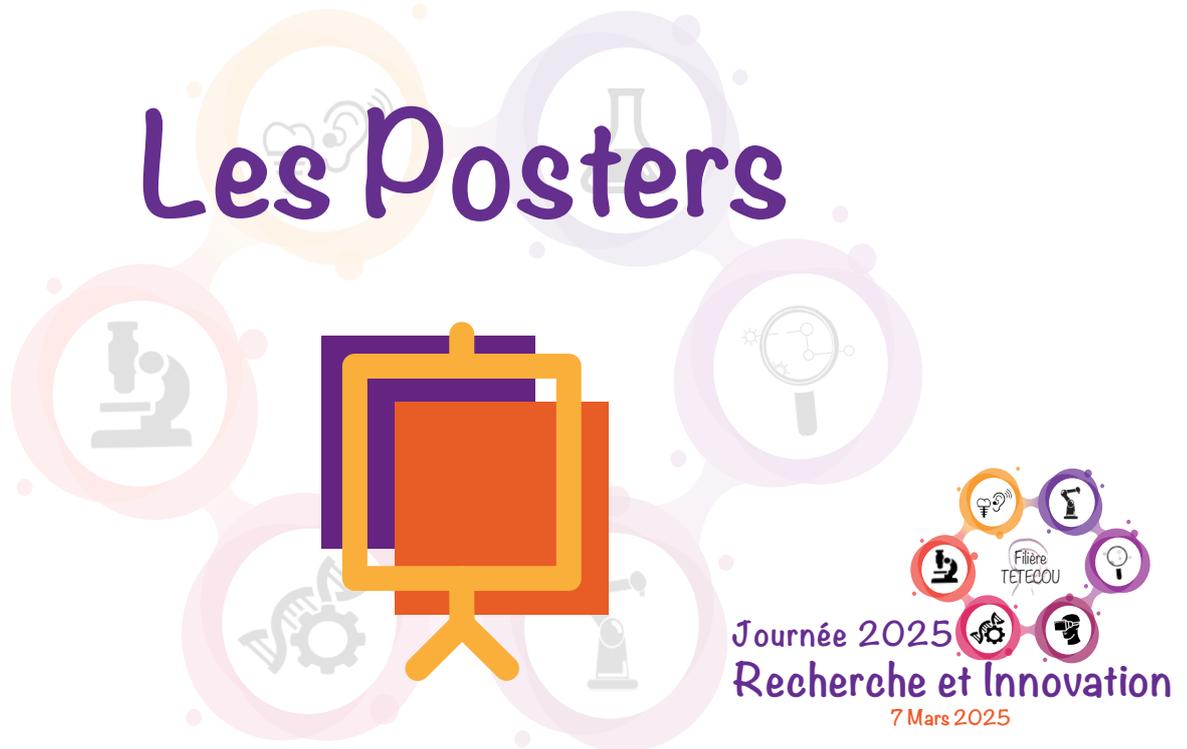
- prix scientifique d'EURORDIS (Black Pearl Award) pour l'ensemble de sa carrière.

Mots clés :
Malformations vasculaires, génétique, essais cliniques

RÉSUMÉS

Journée "Recherche et Innovation" 2025

Les Posters



LES POSTERS

Journée "Recherche et Innovation" 2025

IDENTIFICATION DE NOUVEAUX VARIANTES ERF RESPONSABLES DE CRANIOSTÉNOSES : PATHOGÈNES OU NON TELLE EST LA QUESTION ?

Les craniosynostoses (CS), se caractérisent par une fusion prématurée des sutures crâniennes, entraînant des déformations du crâne. Environ 3 % des cas de CS sont liés à des mutations de l'inhibiteur de transcription ETS2 Repressor Factor (ERF), régulé par ERK1/2 phosphorylé dont la fixation entraîne l'export d'ERF du noyau vers le cytoplasme. Récemment, deux nouvelles mutations ERFR386C et ERFP458H, situées entre le domaine d'interaction avec la protéine ERK1/2 et le domaine répresseur, ont été identifiées chez des patients atteints de CS, l'objectif de ce projet est de déterminer la pathogénicité de ces variants. L'impact des mutations ERFR386C et ERFP458H sur l'interaction ERF/ERK1/2 a été évalué en transfectant des cellules HEK293T avec des plasmides ERFwt-GFP, ERFR386C-GFP ou ERFP458H-GFP et en analysant la localisation cellulaire de la GFP lorsque ERK1/2 est phosphorylé ou non. Les résultats révèlent une légère augmentation de la localisation cytoplasmique de ERF chez les mutants par rapport aux contrôles.

L'impact des mutations sur l'activité de ERF a été évalué grâce à la réalisation d'un test luciférase permettant d'étudier l'inhibition de la transcription du gène ETS2 en présence d'ERF sauvage ou mutée. Les résultats obtenus ont montré que les mutations d'intérêts n'affectent pas l'activité répressive d'ERF.

Actuellement, nous mettons en place un protocole de différenciation ostéoblastique à partir de biopsie de peau de patients afin de tester l'impact de ces mutations sur l'ostéogénèse.

En conclusion, bien que les mutations ERFR386C et ERFP458H semblent affecter sensiblement l'interaction d'ERF avec ERK1/2, elles n'ont pas montré d'impact sur son activité transcriptionnelle. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou non leur pathogénicité.

Yvan MARC¹, Lucie PEYRAT¹, Mila JOVANOVIĆ¹,
Assia AMAZIT¹, Corinne COLLET¹, Giovanna
PATERNOSTER², Laurence LEGÉAI-MALLET¹,
Emilie DAMBROISE¹

Présenté par Dr Emilie DAMBROISE.

*1. Laboratoire bases moléculaires et physiopathologiques des
osteocondrodysplasies, Université Paris Cité, INSERM UMR
1163, Institut Imagine, Paris*

*2. Service de neurochirurgie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants
Malades.*

Mots clés :
**Craniosténoses, ERF, modèle, variant,
ostéogénèse**

ETUDE DE L'ARN ISSU DE SUTURES NORMALES ET PRÉMATURÉMENT FUSIONNÉES D'ENFANTS AVEC UNE CRANIOSTÉNOSE MONOSUTURAIRE

Context : Craniosynostosis are a pathologic craniofacial disorder with an heterogeneous origin. Besides genetic factors, epigenetic factors like microRNAs also play important roles in suture fusion.

RNA sequencing is a very potent approach to provide a full picture of transcriptional activity at a specific tissue site, including mRNA, miRNA, and non-coding RNA.

Objectives : Aim of this project is to sequence RNA obtained from a normal suture and a fused suture in children with single suture synostosis

Methodology : mRNA bulk extraction will be performed from residual surgical bone fragments from pathological and normal sutures collected from patients displaying negative genotype for typical craniosynostosis related mutations on somatic DNA. NextSeq high out put sequencing will be run. The hierarchical clustering data matrix will be then analyzed through Gene Ontology enrichment process.

Expexcted results: The analysis of the differentially expressed genes between normal and pathological suture will provide hierarchical clustering of average expression of hundreds of genes allowing to draw robust assembled gene regulatory network controlling human mesenchymal and early osteoblastic cells fate and activity. This study should provide profound enrichment of our knowledge of genetic and epigenetic factors involved in the transition of normal to pathological fused sutures in children.

Sofia GUERNOUCHE¹, Irma MACHUCA-GAYET², Justine BACCHETTA^{1,2}, Federico DI ROCCO^{1,2,3}

Présenté par Mme Sofia GUERNOUCHE.

1. Hospices civils de Lyon, CHU Lyon, France

2. LYOS, INSERM 1033, Research Unit on bone and phosphate/Ca metabolism, Lyon, France

3. CRMR CRANIOST, Lyon, France

Mots clés :
RNASeq, premature calvarial suture, pediatric, gene expression regulatory network, craniosynostosis

HISTOIRE NATURELLE DU SYNDROME ÉMAIL-REIN

Le syndrome émail-rein (ERS, OMIM #204690) est une pathologie rare associée à une amélogénèse imparfaite, une fibromatose gingivale, des minéralisations ectopiques et des troubles d'éruption dentaire entraînant un handicap nécessitant des chirurgies complexes chez l'adulte. L'ERS est lié à des mutations du gène FAM20A, qui code pour une pseudokinase activant FAM20C, une kinase impliquée dans la biominéralisation et la phosphorylation des protéines sécrétoires. L'objectif étant d'explorer la physiopathologie ERS.

Méthodes: Retracer la cinétique ERS chez 22 patients et le modèle animal permet de décrire cette maladie. Un score de blocage d'éruption dentaire est mesuré et comparé aux référentiels de normalité. Les tissus de patients ERS et contrôles (Biobanque ORCELL) sont étudiés (histologie, immunofluorescence), confrontées au modèle de la souris Fam20a^{-/-} et Fam20a^{+/+}.

Résultats: La souris Fam20a^{-/-} montre un arrêt de l'amélogénèse suite à une désorganisation de l'organe de l'émail avec une sécrétion ectopique des protéines de l'émail dans le mésenchyme. Chez les patients ERS, des zones d'ancrage de l'os péri-dentaire à la couronne sont observées. L'analyse du sac folliculaire et de la gencive montre des amas cellulaires épithéliaux et d'amélogénines, entourés de minéral ectopique. Au contact des amélogénines, les cellules mésenchymateuses présentent un phénotype ostéoblastique, produisant une matrice collagénique minéralisée contenant de l'ostéopontine.

Perspectives: La description de l'histoire ERS dessine les bases d'une stratégie d'interception dans le CRMR O-Rares Paris-Rothschild et MAFACE Paris-Necker à discuter dans la dynamique collective du réseau TETECO. L'ankylose dentaire dans les mâchoires par un tissu hybride énamo-osseux relierait deux phénotypes ERS aujourd'hui considérés distincts, l'amélogénèse hypoplasique et les défauts d'éruption. Le mécanisme sous-jacent en serait l'induction de différenciation ostéogénique des cellules mésenchymateuses au contact des amélogénines ectopiques, à tester in vitro.

Sabaa SAHI^{1,2,3,4}, Nunthawan NOWWAROTE^{2,3,4},
Rufino FELIZARDO^{1,3,5}, Mélodie M.CLERC^{1,2}, Mary
MACDOUGALL⁶

Présenté par Dr Sabaa SAHI.

1. Centre de Référence des Maladies Rares Orales et Dentaires, Département d'Odontologie, Hôpital Rothschild, APHP, Paris, France

2. Centre de Recherche des Cordeliers, Université Paris Cité, Sorbonne Université, INSERM UMRs 1138, Equipe « Physiopathologie Orale Moléculaire », Paris, France

3. Université Paris Cité, UFR d'Odontologie, Paris, France

4. Equipe « Bases moléculaires et physiopathologiques des ostéochondrodysplasies », Institut Imagine, Hôpital Necker, Paris, France

5. Laboratoire Babel CNRS UMR 8045 - Institut Médico-Légal de Paris

6. University of British Columbia, Vancouver, Canada

Mots clés : syndrome émail-rein, défaut d'éruption dentaire, fibromatose gingivale, amélogénèse imparfaite, protéines de l'émail

DÉVELOPPEMENT D'UN MODÈLE D'ORGANOÏDE DENTAIRE PERMETTANT LA CARACTÉRISATION DE VARIANTS DE SIGNIFICATION INCONNUE (VSI) IMPLIQUÉS DANS DES MALADIES RARES BUCCO-DENTAIRES

L'errance diagnostique représente un véritable défi dans la prise en charge des patients atteints de maladies génétiques rares. Dans le cas des maladies rares à expressions bucco-dentaires, les anomalies de nombre, de la forme/taille ou de la structure des dents peuvent survenir de manière isolée ou comme un des éléments du tableau clinique d'un syndrome. Afin de faciliter le diagnostic de ces conditions, un panel de séquençage nouvelle-génération, GenoDENT, a été développé. Ce panel a été utilisé pour analyser une cohorte de patients atteints d'amélogénèse imparfaite, un groupe de maladies rares altérant le développement de l'émail dentaire, et a permis d'identifier de nombreuses variations génétiques dans des gènes liés à l'amélogénèse, incluant des Variants de Signification Inconnue (VSI). La caractérisation de ces variants est nécessaire pour un diagnostic précis. Dans cette optique, notre projet vise à créer un modèle d'organoïde dentaire fiable et reproductible à partir de lignées cellulaires modifiées via CRISPR/Cas9 pour exprimer ces VSI. Deux techniques sont évaluées : l'accumulation cellulaire, qui consiste à enrober les cellules dans une matrice extracellulaire artificielle, et la bio-impression. L'accumulation cellulaire s'est avérée efficace pour la viabilité et la différenciation cellulaire, tandis que la bio-impression est encore en phase d'optimisation. En parallèle, les premiers résultats de génération de lignées cellulaires modifiées sont encourageants mais doivent être confirmés. Ces lignées serviront à produire des organoïdes via les techniques précitées afin d'évaluer le modèle le plus performant en termes de viabilité, de rapidité, de génération, de différenciation cellulaire et de reproductibilité. L'objectif final étant la réduction de l'errance diagnostique et la contribution au développement d'une médecine personnalisée plus efficace pour les patients atteints de maladies rares bucco-dentaires.

Eve Suss¹, Isaac Maximiliano Bugueno^{1,2}, Varvara Gribova¹, Gaétan Caravello^{3,4}, Marzena Kawczynski^{1,3}, Alexandra Jimenez-Armijo^{1,3}, Youri Arntz^{5,6}, Agnès Bloch-Zupan^{1,3,6}

Présenté par Mme Eve SUSS.

1. Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS- UMR7104, Université de Strasbourg, Illkirch, France
2. Orofacial Development & Regeneration Unit, ZZM, Faculty of Medicine, University of Zurich, Plattenstrasse 11, Zurich CH-8032, Switzerland
3. Centre de Référence des maladies rares orales et dentaires, CRMR-O-Rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Filière de santé maladies rares TETECOUCO, ERN CRANIO
4. Laboratoires de diagnostic génétique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
5. Laboratoire de Biomatériaux et Bioingénierie, Inserm UMR_S 1121, Strasbourg, France
6. Faculté de Chirurgie Dentaire, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clés : maladies rares bucco-dentaires, organoïdes, CRISPR/Cas9, bio-impression, médecine personnalisée

LES POSTERS

Journée "Recherche et Innovation" 2025

D_IA_GNO_DENT : LA DENT, UN MARQUEUR D'ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT UTILES AU DIAGNOSTIC DES MALADIES RARES

Les anomalies dentaires du développement (de nombre, forme, taille, structure des tissus minéralisés, de l'éruption) sont souvent l'expression de maladies génétiques et ont un caractère diagnostique, voire prédictif. Parmi les 7000 maladies rares, 900 ont une composante dento/oro/faciale. Il existe des signes cliniques qui permettent d'établir des «signatures» reconnues par des experts du domaine.

Les données des personnes atteintes de maladies rares orales et dentaires et de leurs apparentés sont recueillies après information et consentements par le Centre de référence des maladies rares orales et dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) et le réseau O-Rares. La Base Nationale de Données Maladies Rares, BNDMR, via l'application BaMaRa, est un projet prioritaire du Plan National Maladies Rares 2. Elle vise à doter la France d'une collection homogène de données sur la base d'un set de données minimum (SDM) pour documenter la prise en charge et l'état de santé des patients atteints de maladies rares dans les centres experts français. La base de données internationale, D4/phenodent, ciblée sur le phénotypage de la cavité buccale et le recueil systématisé des anomalies du développement oral et dentaire dans le contexte des maladies rares réunit des données textuelles, des mots clés, les ontologies ORPHANET et HPO, des photographies, de l'imagerie. Elle est hébergée par les HUS et comporte plus de 8000 dossiers pour 250 maladies rares. Ces données phénotypiques sont complétées par les données génétiques obtenues notamment grâce au panel NGS GenoDENT, de 676 gènes (diagnostic moléculaire).

Ces données sont utilisées dans différents projets de recherche et pour l'élaboration de guides de bonne-pratique visant à réduire l'errance et l'impasse diagnostiques : corrélations phénotypes/génotype, nouveaux gènes, rétro-phénotypage, création d'un expert virtuel d'aide au diagnostic (DIAGNODENT) via des algorithmes d'intelligence artificielle.

Marzena Kawczynski^{1,2}, Gaétan Caravello^{1,3},
Alexandra Jimenez Armijo^{1,2}, Agnès Bloch Zupan^{1,2,3,4}

Présenté par Mme Marzena Kawczynski

- 1. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Pôle de médecine et chirurgie bucco dentaires, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, CRMR O Rares, Strasbourg, Filière TETECOUCO ; ERN CRANIO*
- 2. Université de Strasbourg, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), CNRS UMR7104, INSERM U1258, Illkirch Graffenstaden, France*
- 3. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Laboratoires de diagnostic génétique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Strasbourg, France*
- 4. Université de Strasbourg, Faculté de Chirurgie Dentaire Robert Frank*

Mots clés : base de données, maladies rares, dents, génétique, intelligence artificielle

LES POSTERS

Journée "Recherche et Innovation" 2025

DES DÉFAUTS PRIMAIRES D'ÉRUPTION AU DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE ET CLINIQUE DU SYNDROME DE NOONAN

L'utilisation des outils de diagnostic en biologie moléculaire pour étudier les anomalies orales et dentaires a permis d'identifier une variation génétique responsable d'une maladie rare syndromique impliquant des atteintes dentaires. Le syndrome de Noonan est un syndrome génétique rare multisystémique ayant une expressivité clinique variable. Ce syndrome est souvent identifié par des traits faciaux distinctifs, tels qu'un front large, des yeux largement espacés (hypertélorisme) et des oreilles bas implantées et tournées vers l'arrière. Les individus atteints peuvent également présenter des malformations cardiaques, un retard de croissance, des troubles de la coagulation et des anomalies squelettiques.

Sur le plan génétique, les principaux gènes responsables du syndrome de Noonan sont PTPN11, SOS1, RAF1, et RIT1. Ces gènes jouent un rôle crucial dans la voie de signalisation RAS/MAPK, qui est impliquée dans la croissance et le développement cellulaires.

Le diagnostic de ce syndrome repose sur l'observation clinique et peut être confirmé par des tests génétiques. La prise en charge des patients atteints du syndrome de Noonan est multidisciplinaire, impliquant des cardiologues, des généticiens, des endocrinologues, des chirurgiens-dentistes et d'autres spécialistes pour traiter les divers aspects de la maladie.

Un panel NGS GenoDENT (676 gènes) a été développé spécifiquement pour les maladies rares à expressions bucco-dentaires avec plus de 700 individus séquencés à ce jour. Parmi eux, nous avons identifié une variation pathogène dans le gène PTPN11 chez une patiente présentant des signes cliniques incluant des défauts primaires d'éruption (DPE) associés à une dysmorphie faciale (oreilles basses, une implantation de cheveux haute, des sourcils épars, un hypertélorisme). Ce résultat a permis de revisiter le phénotype avec l'IGMA et de poser pour la patiente le diagnostic de syndrome de Noonan.

Gaétan Caravello^{1,2}, Marzena Kawczynski^{1,2}, Aurélie Gouronc¹, Salima El Chehadeh⁵, Marion Strub^{2,4}, Caroline Schluth-Bolard¹, Agnès Bloch-Zupan^{2,3,4}

Présenté par Mme Marzena Kawczynski.

1. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Laboratoires de diagnostic g. ététique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Strasbourg, France

2. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, Strasbourg, Filière TETECOUC ; ERN CRANIO

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

4. Université de Strasbourg, Faculté de Chirurgie Dentaire

5. Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg (CRBS), Strasbourg, France

Mots clés : syndrome de Noonan, défauts primaires d'éruption, séquençage, diagnostic, dents

LES POSTERS

Journée "Recherche et Innovation" 2025

LA RÉPARATION OSSEUSE MANDIBULAIRE PERTURBÉE DANS LE MODÈLE MURIN D'HYPOCHONDROPLASIE EST CORRIGÉE PAR DES ANTAGONISTES DES FGFRS

Les mutations gain de fonction dans les gènes FGFRs (Fibroblast Growth Factor Receptors) sont à l'origine de chondrodysplasies et craniosténoses.

Nous avons analysé la réparation osseuse endochondrale après réalisation de fractures mandibulaires non stabilisées dans le modèle murin d'hypochondroplasie, Fgfr3N534K/+ (Hch). Des défauts de consolidation de type pseudarthrose étaient souvent observés chez les souris Hch. Afin de mieux définir l'impact de la mutation Fgfr3N534K/+ sur l'expression des gènes exprimés dans les cals de réparation, des analyses transcriptomiques spatiales ont été réalisées au sein du cartilage et de l'os néoformés. Les analyses transcriptomiques ont révélé une modification significative de l'expression de plus de 500 gènes au sein du cartilage et de l'os néoformé. Dans la partie cartilagineuse du cal, une expression anormalement faible des gènes Col11, Col1a, Dmp1, marqueurs des chondrocytes matures, a été retrouvée, traduisant l'impact de la mutation Hch au cours de la différenciation chondrocytaire. Au sein de l'os néoformé, l'expression des gènes impliqués dans l'autophagie et l'apoptose (Smad1, Comp, Birc2) était significativement perturbée, corroborant le défaut d'apoptose des chondrocytes hypertrophiques. Les gènes Dusp3 (cartilage), Dusp9 et Socs3 (cal osseux) étaient surexprimés, traduisant la suractivation la voie des MAPKinases par la mutation Fgfr3N534K/+. Nous avons confirmé que cette voie des MAPKinases était une voie majeure puisque les traitements spécifiques avec un inhibiteur des tyrosines kinases (infigratinib) ou avec un analogue du C-Natriuretic Peptide (vosoritide) permettaient de corriger le processus de réparation osseuse perturbée chez les souris Hch. En conclusion, nos résultats ouvrent des perspectives thérapeutiques intéressantes pour les patients atteints d'ostéochondrodysplasies.

Anne Morice¹, Amélie de la Seiglière¹, Alexia Kany¹, Roman H Khonsari¹, Morad Bensidhoum², Maria-Emilia Puig-Lombardi³, Laurence Legeai-Mallet¹

Présenté par Dr Anne Morice.

1. Université de Paris Cité, Imagine Institute, Laboratory of Molecular and Physiopathological Bases of Osteochondrodysplasia, INSERM UMR 1163, Paris

2. B3OA UMR CNRS 7052, Université Paris Cité, Paris

3. Bioinformatics Core Platform, Imagine Institute, INSERM UMR1163 and Structure Fédérative de Recherche Necker, INSERM US24/CNRS UAR3633, Université Paris Cité, Paris

Mots clés : chondrodysplasies, FGFR3, réparation osseuse, pseudarthrose

Les résumés CONFÉRENCES ET POSTERS

Journée "Recherche et Innovation"

7 MARS 2025

www.tete-cou.fr



Retrouvez-nous sur



Journée 2025
Recherche et Innovation

7 Mars 2025