

Les résumés CONFÉRENCES ET POSTERS

Journée Recherche et Innovation

8 MARS 2024

CONFÉRENCES



POSTERS



Journée 2024
Recherche et Innovation

PROGRAMME

Journée Recherche et Innovation 2024



9h Introduction

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

9h15 KEYNOTE - FaceBase and the Study of Dental, Oral, Craniofacial Disorders

Pr Yang CHAI - *FaceBase, Center for Craniofacial Molecular Biology, University of Southern California, USA*

10h15 Etude volumétrique cérébrale de patients souffrant des syndromes de Crouzon et Apert

Mme Omblin DELASSUS - *Institut Imagine, Laboratoire Forme et croissance du Crâne, Université Paris-Saclay, Neurospin, CEA, CNRS*

10h30 Modèles 3D récapitulant le développement dentaire pour une médecine personnalisée et la réduction de l'errance diagnostique dans les maladies rares à expressions orales

Dr Varvara GRIBOVA - *IGBMC, INSERM U1258, CNRS UMR7104, Université de Strasbourg*

11h Croissance morphologique de l'endocaste dans les faciocraniosténoses bicoronales liées au syndrome de Crouzon

Mme Eline GROENENBOOM - *Laboratoire Forme et Croissance du Crâne, Hôpital Necker-Enfants malades, Erasmus Medical Hospital, Rotterdam*

11h15 KEYNOTE - Approches intersectorielles en recherche: l'expérience du RiSBOD au Québec

Pr Christophe BEDOS - *Réseau de recherche en santé buccodentaire et osseuse (RSBO) du Québec, Université de McGill, Canada*

12h15

DÉJEUNER ET SESSION POSTERS

RÉSUMÉS

Journée Recherche et Innovation 2024

Les Conférences



Journée 2024
Recherche et Innovation

LES CONFÉRENCES

Journée Recherche et Innovation 2024



KEYNOTE : FACEBASE AND THE STUDY OF DENTAL, ORAL, CRANIOFACIAL DISORDERS

Depuis le début de sa carrière, le Pr Yang Chai s'intéresse au développement cranio-maxillo-facial et aux malformations qui peuvent en résulter, et plus particulièrement à la reconstruction des fentes palatines et des craniosténoses. Dans ce domaine, ses travaux portent actuellement sur la régénération osseuse par utilisation de matrices imprimées en 3Densemencées de cellules souches. En 2009, il co-fonde FaceBase, un consortium de recherche collaborative dédié à la compréhension du développement cranio-maxillo-facial et dentaire, de leurs mécanismes moléculaires et des malformations engendrées par leurs dysfonctionnements. Il en est aujourd'hui le principal investigateur. Facebase est un réseau connectant des chercheurs et des cliniciens de diverses expertises, afin d'accélérer la recherche et ses applications cliniques. Pour ce faire, ils ont construit une base de données remarquable incluant des informations cliniques, génomiques, épigénétiques, transcriptomiques et d'imagerie humaines et de différentes espèces animales, normales et pathologiques. Ces données sont consultables librement sur Internet (www.facebase.org) pour toutes les personnes intéressées, et chacun peut y contribuer. FaceBase comprend plus de mille jeux de données et 45 000 images ; près de 3000 projets de recherche les exploitent actuellement. L'un de ces projets de recherche, mené par le Pr Chai et son équipe, concerne la compréhension de la régulation du développement craniofacial par les cellules progénitrices dérivées des crêtes neurales, au niveau des sutures crâniennes affectées dans les craniosténoses. Leurs travaux montrent comment l'interaction entre les sutures, les méninges et le cerveau influence le fonctionnement neurocognitif, pourquoi celui-ci peut être affecté chez les patients porteurs de craniosténoses, et comment rétablir des interactions correctes par régénération osseuse.

Pr Yang CHAI

Facebase, Center for Craniofacial Molecular Biology, University of Southern California, Etats-Unis

Mots clés :
Développement, régénération, craniofacial, base de données, craniosténose

LES CONFÉRENCES

Journée Recherche et Innovation 2024

ETUDE VOLUMÉTRIQUE CÉRÉBRALE DE PATIENTS SOUFFRANT DES SYNDROMES DE CROUZON ET APERT

L'atteinte neurologique dans les syndromes de Crouzon (CS) et d'Apert (AS) est un problème clinique complexe mais peu d'études quantitatives ont été réalisées jusqu'à présent sur l'anatomie du cerveau. Nous proposons un aperçu quantitatif des volumes intracérébraux dans ces syndromes. Des patients non opérés et un groupe contrôles âgés de 1.5 à 18ans ont été recrutés à l'hôpital Necker-Enfants Malades. Des IRM 3D pondérées en T1 ont été réalisées à 1,5T ou 3T (3 scanners, 4 séquences IR-prep ultrafast GE) et rééchantillonnées à une résolution isotropique millimétrique. La base de données comprenait 75 témoins (2-18ans, moyenne 10ans, 36 garçons), 14 patients CS (1,5-16ans, moyenne 4.14ans, 7 garçons), 7 patients AS (3-21ans, moyenne 13ans, 3 garçons). La segmentation cérébrale, permettant de déterminer les volumes est obtenue en couplant deux segmentations : AssemblyNet et Morphologist (BrainVISA). Les analyses statistiques comprenaient une régression linéaire multiple OLS (âge, sexe, séquence et effet de groupe) et une analyse normative basée sur la modélisation de von Bertalanffy de la croissance chez les témoins pour positionner les patients AS et CS. Nous proposons une première comparaison des volumes du cerveau chez des patients souffrant de AS ou CS avec des témoins. Les patients Crouzon présentaient des volumes similaires à ceux des témoins, à l'exception des ventricules latéraux qui sont plus volumineux. Nos patients atteints du AS avaient des volumes intracrâniens, du liquide céphalo-rachidien, cérébelleux, des ventricules latéraux et de la substance grise plus importants que les témoins. Une analyse sur les volumes lobaires est en cours et sera présentée lors de la journée Recherche. Bien que petit et hétérogène, notre jeu de données nous permettra d'analyser plus précisément l'anatomie du cerveau dans ces deux syndromes rares et de présenter un aperçu de l'implication mal comprise, mais importante, du développement du cerveau dans le pronostic cognitif.

Ombline DELASSUS^{1,2,3}, Lucas Chollet^{1,3}, Jeremy Sadoine⁴, Giovanna Paternoster^{5,6}, Nathalie Boddaert^{7,8}, Jean-François Mangin², Roman Hossein Khonsari^{8,6}, David Germanaud^{4,10,11}.

- 1. Institut Imagine, Paris France*
- 2. Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Neurospin, Gif-sur-Yvette, France*
- 3. Laboratoire Forme et Croissance du Crâne, Paris, France*
- 4. CEA Paris-Saclay, Institut Frederic Joliot, NeuroSpin, UNIACT, Gif-sur-Yvette, France*
- 5. Hôpital Necker-Enfants Malades, Neurochirurgie pédiatrique, Paris, France*
- 6. Université Paris Cité, Paris, France*
- 7. Hôpital Necker-Enfants Malades, Radiologie, Paris, France*
- 8. Hôpital Necker-Enfants Malades, Chirurgie maxillo-faciale et chirurgie plastique pédiatrique, Paris, France*
- 9. Laboratoire Forme et Croissance du Crâne, Paris, France*
- 10. Université Paris Cité, Inserm, NeuroDiderot, inDEV, Paris, France*
- 11. Service de génétique (CRM R DI-TND), AP-HP Hôpital Robert-Debré, Paris, France*

Mots clés :
Craniosténoses syndromiques, neurodéveloppement, IRM, croissance

LES CONFÉRENCES

Journée Recherche et Innovation 2024



MODÈLES 3D RÉCAPITULANT LE DÉVELOPPEMENT DENTAIRE POUR UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE ET LA RÉDUCTION DE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE DANS LES MALADIES RARES À EXPRESSIONS ORALES

Les professionnels de santé, les chercheurs, les patients et leurs familles concernés par les maladies rares font face à de nombreuses difficultés lors du diagnostic. Une étude ciblée sur les maladies rares à expressions bucco-dentaires, utilisant les technologies de séquençage à haut débit (NGS), a été développée par le Centre de Référence des Maladies Rares Orales et Dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Un panel NGS ciblé GenoDENT a permis l'identification de 88 variants pathogènes impliqués dans les amélogénèses imparfaites (AI) et de 21 variants de signification inconnu (VUS) dans une cohorte de 221 patients, dont 115 cas index (Bloch-Zupan et al., 2023). Les VUS, ne permettant pas la mise en adéquation certaine les mutations détectées avec le phénotype, compliquent la remise d'un diagnostic génétique conforté débouchant sur le conseil génétique. Nous développons des modèles 3D, in vitro, avec des lignées cellulaires d'améloblastes et d'odontoblastes, en mimant l'odontogenèse. Les premières modèles 3D créés, les organoïdes, ont été efficaces pour les cellules murines, avec une bonne distinction entre les deux types cellulaires utilisées et une bonne stabilité des modèles dans le temps. Cependant, la formation des organoïdes à partir de cellules humaines étant moins performante, le projet 3DBioDENT (ANR-23-CE17-0048-011) se propose de lever ces verrous en associant les cellules à des biomatériaux constitués de molécules issues de la matrice extracellulaire. Plusieurs approches telles que la culture dans les hydrogels, l'impression 3D ou encore le recouvrement de cellules avec une matrice artificielle biomimétique, sont évaluées. Dans un deuxième temps, des lignées cellulaires mutantes créées par CRISPR/Cas9 seront étudiées dans un environnement 3D, afin d'évaluer le phénotype et la morphologie des modèles. Ces modèles nous permettront d'analyser les effets des VUS identifiés par le panel GenoDENT et d'explorer l'effet de nouveaux gènes.

Varvara GRIBOVA¹, Isaac Maximiliano Bugueno^{1,2}, Eve Suss¹, Gaétan Caravello^{3,4}, Marzena Kawczynski^{1,3}, Youri Arntz^{5,6}, Agnès Bloch-Zupan^{1,3,6}

- 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, CRMRO-Rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Filière de santé 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 UMRS 1121, Strasbourg, France*
- 6. Faculté de Chirurgie Dentaire, Université de Strasbourg, Strasbourg, France.*

Mots clés :

Maladies rares à expressions orales, odontogenèse, variants de signification inconnu, organoïdes, modèles 3D

LES CONFÉRENCES

Journée Recherche et Innovation 2024

CROISSANCE MORPHOLOGIQUE DE L'ENDOCASTE DANS LES FACIOCRANIOSTÉNOSES BICORONALES LIÉES À FGFR2

Contexte : Le syndrome de Crouzon est un syndrome autosomique dominant qui affecte le récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes, entraînant une fermeture prématurée typique des sutures crâniennes et des synchondroses. Celles-ci peuvent engendrer des malformations crâniofaciales majeures, mais la façon dont évolue l'espace disponible pour la croissance du cerveau est encore mal comprise. Nous proposons ici d'évaluer comment la croissance de l'endocaste est affectée dans le syndrome de Crouzon.

Méthodes : Des patients Crouzon présentant au moins une fusion bicoronale (n=53) et des témoins sains (n=56) âgés de 0 à 48 mois reçus à l'Hôpital Necker ont été inclus rétrospectivement. Les endocastes ont été numérisés à partir d'un CT-scan préopératoire chez les patients Crouzon, et dans le contexte d'un traumatisme ou d'une infection bénins chez les témoins. Les endocastes ont été annotés avec 31 repères anatomiques, 307 semi-landmarks de courbure, et 390 semi-landmarks de surface qui étaient ensuite projetés sur la structure. Les patrons de fermeture des sutures de la voûte ont été évalués sur les reconstructions tomодensitométriques en 3D. Des analyses en composantes principales a été réalisée pour déterminer les principaux changements de forme entre et au sein des deux groupes. Des régressions 2b-PLS ont permis d'extraire la variation de forme associée à l'âge, tandis que des MANCOVA ont servi à déterminer l'influence de la fermeture des sutures sur la croissance.

Résultats : Bien que les analyses finales soient en cours de finalisation, un travail préliminaire portant sur 22 patients et 26 témoins suggère que les patients Crouzon présentent un endocaste raccourci dans la dimension antéropostérieure, notamment en raison d'un taux de croissance réduit de la fosse cérébelleuse. La population Crouzon présentait une plus grande variance morphologique, indiquant une croissance moins prévisible que les sujets sains.

E. GROENENBOOM^{1,2}, F. Steup^{1,2}, O. Delassus¹, G. Paternoster³, L. van de Lande², RH. Khonsari^{1,4}, M. Taverne¹.

1. Laboratoire Forme et Croissance du Crâne, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

2. Erasmus Medical Hospital, Rotterdam

3. Département de Neurochirurgie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

4. Département de Chirurgie Maxillofaciale Pédiatrique et de Chirurgie Plastique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

Mots clés :
Morphométrie géométrique, sutures, syndrome de Crouzon, volume intracrânien

LES CONFÉRENCES

Journée Recherche et Innovation 2024



KEYNOTE : APPROCHES INTERSECTORIELLES EN RECHERCHE : L'EXPÉRIENCE DU RISBO_D AU QUÉBEC

Le Pr Christophe Bedos, chirurgien-dentiste spécialisé en santé publique, consacre ses travaux de recherche à la santé orale et plus particulièrement en termes de santé publique : les liens entre santé orale et la problématique environnementale, les causes sociales des maladies bucco-dentaires, l'accès aux soins pour toutes les personnes et notamment les plus défavorisées. Il est le directeur du Réseau de recherche en santé buccodentaire et osseuse du Québec (RSBO, www.rsbo.ca), dédié aux maladies bucco-dentaires, craniofaciales et osseuses. Le RSBO regroupe des chercheurs de diverses disciplines, des cliniciens, des étudiants, des représentants des agences de santé et des patients. L'objectif principal de ce réseau est de décloisonner la recherche, que ce soit entre les différents types de recherche (fondamentale, clinique, en sciences humaines et sociales), entre les chercheurs et les cliniciens, avec les patients, avec le reste de la société.

Pour cela, ils mènent des actions stimulant les collaborations, financent des projets de recherche multidisciplinaires, développent la formation et l'information, ... Ils sont à l'origine d'initiatives particulièrement innovantes, telles que la formation des différents acteurs à se parler et se comprendre, le concours de vidéos de présentations de travaux de recherche, ou encore le développement de projets combinant art et science.

Après plus de vingt ans de fonctionnement, le réseau vient tout juste d'obtenir la reconduction de son financement par le gouvernement québécois pour les 8 prochaines années, sous le nom « Réseau québécois de recherche intersectorielle en santé buccodentaire osseuse et durable » (RISBO_d).

Pr Christophe BEDOS

Réseau de recherche en santé buccodentaire et osseuse (RSBO) du Québec, Université de McGill, Canada

Mots clés :
Santé orale, maladies osseuses, sciences humaines et sociales, santé publique, réseau

EFFET DES MASQUES DE VENTILATION NON-INVASIVE SUR LA RÉTRUSION MÉDIOFACIALE CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE FACIOCRANIOSTÉNOSE

Les enfants atteints de craniosténoses syndromiques liées au gène FGFR (SCS) peuvent nécessiter une ventilation non-invasive par pression positive continue (PPC) en cas de syndrome d'apnées obstructives du sommeil sévère (SAOS). Les patients SCS présentent habituellement une rétrusion maxillaire plus ou moins importante qui peut expliquer en partie la survenue du SAOS. Les masques nasaux présentent un risque d'aggravation de la rétrusion maxillaire, bien que cela reste encore à démontrer. L'objectif de notre étude était donc de quantifier l'impact du masque de PPC sur le maxillaire des patients SCS. Des patients SCS traités par PPC avant l'âge de 2 ans (groupe SCS+PPC, n=15) ou sans PPC (n=13), et des enfants sains (n=15) ont été inclus dans l'étude. Des données tomographiques longitudinales ont été rétrospectivement sélectionnées, à l'état de base (avant le début de PPC) et avant la chirurgie d'avancement fronto-facial (AFF) pour chaque patient SCS, et à des âges similaires pour les enfants sains. L'évaluation et la comparaison de l'évolution du phénotype crâniofacial entre les groupes ont été réalisées par céphalométrie et morphométrie géométrique 3D. À l'état de base, les patients SCS des deux groupes présentaient une rétrusion maxillaire de magnitude similaire, ce qui n'était pas le cas chez les enfants sains. Avant l'AFF, on retrouvait par contre une rétrusion médiofaciale plus prononcée chez les patients SCS-PPC. L'aggravation concernait le squelette facial ainsi que les tissus mous sus-jacents, mais elle ne semblait pas impacter la base antérieure du crâne. Les effets morphologiques du masque de PPC étaient plus importants chez les patients plus jeunes au début du traitement, et en cas de traitement prolongé. Notre étude plaide pour une prise en compte du compromis « âge au début du traitement par PPC » / « durée du traitement » / « sévérité de l'aggravation », dans la planification de l'agenda chirurgical (en particulier pour l'AFF) des patients SCS.

Yehong Zhong^{1,2}, Sonia Khirani^{3,4}, Ombline Delassus², Lucie Griffon^{4,5}, Giovanna Paternoster⁶, Eric Arnaud^{6,7}, Corinne Collet MD⁸, Brigitte Fauroux^{4,5}, Roman H Khonsari^{2,9,10}, Maxime Taverne².

Présentée par Margaux NTRIBUZA¹

1. Department of Craniomaxillofacial Surgery and Digital Technology Center, Plastic Surgery Hospital, Peking Union Medical College, and Chinese Academy of Medical Science, Beijing, China.

2. Laboratoire 'Forme et Croissance du Crâne', Faculté de Médecine, Hôpital Necker-Enfants malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Cité, Paris, France.

3. ASV Santé, Gennevilliers, France.

4. Pediatric noninvasive ventilation and sleep unit, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France.

5. VIFASOM, University of Paris Cité, Paris, France.

6. Department of Pediatric Neurosurgery, Hôpital Necker-Enfants malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

7. Clinique Marcel Sembat, Ramsay Générale de Santé, Boulogne Billancourt, France

8. Service de génétique, Hôpital Necker-Enfants malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

9. Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Plastique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, ; Faculté de Médecine, Université de Paris Cité, Paris, France.

10. Imagine Institute, INSERM UMR1163, Paris, France.

Mots clés :
Céphalométrie, facteurs de risque, FGFR, morphométrie géométrique, PPC

LES CONFÉRENCES

Journée Recherche et Innovation 2024

L'ENFANT PORTEUR DE FENTE LABIO-PALATINE : INTRICATIONS SOMATO-PSYCHOLOGIQUES DANS L'ÉVOLUTION D'UNE COHORTE DE PATIENTS DEVENUS PRÉ ADOLESCENTS. IMAGE DE SOI ET VÉCU DU REGARD DE L'AUTRE.

Certains pré-adolescents porteurs de fentes labio palatines, sont en difficulté à l'entrée au collège, avec leur image d'eux-mêmes, et le regard des autres. Deux précédentes recherches publiées, ont été menées sur 73 enfants porteurs de FLP en 2010 (la dépression parentale aux 4 mois de l'enfant était plus élevée que dans la population générale) et 54 enfants de cette même cohorte en 2017 (30% d'entre eux seulement étaient capables à 5/7 ans d'expliquer aux autres leur cicatrice, et leur capacité narrative était reliée à la qualité de la transmission orale parentale de leur histoire, et à leur image de soi). Ils ont aujourd'hui 12/14 ans. L'objectif est désormais d'étudier l'image de soi intégrant la fente et son parcours de soin, et ses liens avec leur vécu du regard de l'autre. Les données seront comparées avec celles issues des deux précédentes recherches. Méthodologie mixte: Nous associerons un entretien individuel semi directif, analysé grâce au logiciel NVivo, un dessin d'autoportrait et 3 planches du TSEA (Test projectif de Socialisation de l'Enfant et de l'Adolescent) de VM-Touma, à l'utilisation de questionnaires validés en langue française: Self Perception Profile de S.Harter, Strength and Difficulties Questionnaire de R.Goodman et le Leibowitz Social Anxiety Scale. Au moins l'un des deux parents, remplira le SDQ et un questionnaire ad hoc. Le recrutement des participants se fera auprès des 54 patients qui ont participé aux deux recherches en 2010 et 2017. Nous espérons recruter entre 25 et 30 participants. Type d'étude : Étude non interventionnelle, monocentrique et longitudinale Résultats attendus: Une meilleure compréhension de l'image de soi à l'entrée dans l'adolescence ainsi que certains facteurs prédictifs de sa qualité, et son lien avec le vécu du regard de l'autre, apporteront un nouvel éclairage dans la prise en charge des enfants porteurs de fentes labio palatines ou de différences visibles en général.

Pascale GAVELLE¹, Arnaud Picard¹, Manuella De Luca²

1. Service de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie plastique, Hôpital Necker, APHP, Paris, France

2. Université Paris Cité, ED261, Laboratoire PCPP, France

Mots clés :
Fente labio-palatine, adolescence, corps, image de soi, regard de l'autre

FAM20C, FIBROSE GINGIVALE ET CALCIFICATION ECTOPIQUE

Le syndrome de Raine (RNS, OMIM #259775) est une dysplasie squelettique rare causée par des variants récessifs du gène FAM20C, caractérisée par une augmentation de densité osseuse néonatale (dysplasie ostéosclérotique), une amélogenèse imparfaite, un accroissement gingival avec des calcifications et des anomalies d'éruption dentaire. La plupart des cas entraînent un décès néonatal. Cependant, quelques cas de RS non mortels ont été rapportés, dans lesquels des patients survivent jusqu'à l'âge adulte et présentent un phénotype clinique hétérogène. Le rôle des altérations de FAM20C dans les tissus osseux et dentaires a été étudié chez la souris. Son implication dans le phénotype gingival des patients reste à analyser. Le projet de recherche actuel s'articule autour de deux objectifs distincts : i) analyse morphologique de la gencive de deux patients RS non létaux porteurs d'une mutation distincte sur le gène FAM20C ii)-caractérisation du mécanisme pathogénique : Les patients RS présentent une fibrose gingivale et des modifications indiscutables dans la composition de la matrice extracellulaire. Une analyse protéomique et transcriptomique de fibroblastes gingivaux a été réalisée afin de mettre en lumière leur profil protéique. Nous avons trouvé que la voie TGFβ avec la voie Hippo jouent un rôle critique dans la fibrogenèse chez les patients Raine.. Nous envisageons à explorer la voie wnt/caténine qui est une voie fibrotique et qui fonctionne en synergie avec la voie TGFβ et la voie Hippo dans la génération des réponses fibrotiques et d'étudier la voie BMP qui est une voie connue dans l'induction des calcifications ectopiques et qui a été augmentée dans les ostéoblastes des souris KO FAM20C.

Amina BAKER¹

*1. Centre de recherche des cordeliers UMRS 1138 Eq 5: physiologie
Orale Moléculaire*

Mots clés :
**Syndrome de Raine, FAM20C, fibrose,
calcification ectopique**

LES CONFÉRENCES

Journée Recherche et Innovation 2024

REPLACEMENT TRACHÉAL PÉDIATRIQUE : DÉVELOPPEMENT D'UNE MATRICE TRACHÉALE DÉCELLULARISÉE PAR INGÉNIERIE TISSULAIRE ET ÉVALUATION DE LA BIOCOMPATIBILITÉ DANS UN MODÈLE PORCIN

La mise au point d'un substitut trachéal permettant des remplacements circonférentiels étendus de la trachée reste un des plus grands défis de la chirurgie des voies aériennes. Chez l'enfant, plusieurs pathologies trachéales congénitales non tumorales en échec de traitement pourraient bénéficier d'un remplacement trachéal circonférentiel étendu. Il n'y a pas de consensus clinique sur la stratégie à adopter entre les différents substituts proposés. La décellularisation trachéale est une technique d'ingénierie tissulaire qui élimine les cellules pour obtenir une matrice biocompatible et faiblement immunogène, en préservant les propriétés biochimiques et biomécaniques de la matrice extracellulaire. Nous avons développé un processus de fabrication de matrice trachéale partiellement décellularisée (MTD) à partir d'une trachée porcine. La caractérisation de la MTD obtenue a démontré qu'elle était effectivement décellularisée. A la fin du protocole de décellularisation, qui inclut une phase de détoxification, la MTD ne relargait aucun agent cytotoxique. In vitro, nous avons montré que des cellules épithéliales pouvaient proliférer sur la MTD. Ces résultats démontraient l'efficacité de la décellularisation et l'absence de cytotoxicité résiduelle. De plus, toutes les MTD étaient stériles après décellularisation et cryopréservation. Les tests biomécaniques objectifs ont montré que les caractéristiques des MTD étaient similaires à celles de trachées natives. Enfin, les MTD ont été implantées in vivo dans un modèle porcine. Les résultats de cette phase de maturation ont montré une néovascularisation efficace et une colonisation cellulaire sans rejet. En conclusion, nos résultats montrent que les MTD sont biocompatibles in vivo, et qu'elles n'entraînent pas de rejet de greffe. Ces études de la qualité et de la conformité des MTD après un processus d'ingénierie tissulaire représentent des étapes décisives en vue d'une application chez l'homme.

Briac THIERRY¹, Lousineh Arakelian²

1. *ORL pédiatrique, Necker APHP et U976, Hôpital Saint Louis*
2. *Ingénieur de recherche, U976, Hôpital Saint Louis*

Mots clés :
Ingénierie tissulaire, décellularisation partielle, grade clinique, biointégration, vascularisation, réponse immunitaire

LES CONFÉRENCES

Journée Recherche et Innovation 2024

EUROPEAN COLLABORATION TO IMPROVE CARE FOR PATIENTS WITH A CRANIOFACIAL ANOMALY

Chirurgienne plasticienne, le Pr Irene Mathijssen s'est spécialisée dans la prise en charge des malformations craniofaciales. Elle dirige le département de chirurgie plastique et reconstructrice de l'hôpital Erasmus MC de Rotterdam, et coordonne le réseau européen de référence « Craniofacial anomalies and ENT disorders » (ERN CRANIO, www.ern-cranio.eu).

En 2017, l'Union Européenne finance la mise en place de 24 réseaux européens de référence thématiques pour des maladies rares ou complexes, parmi lesquels l'ERN CRANIO dédié aux malformations faciales, craniofaciales, ORL, aux anomalies dentaires et aux surdités génétiques.

Regroupant des cliniciens experts des différents pays de l'union européenne, des sociétés savantes et des associations de patients, les ERN ont pour missions de coordonner un réseau d'experts référents, d'améliorer la qualité de la prise en charge, d'élaborer des recommandations de bonne pratique, de stimuler la recherche et l'innovation, de développer la formation des professionnels et de diffuser l'information en Europe et au-delà.

L'ERN CRANIO est constitué de 35 équipes cliniques expertes, de 7 équipes affiliées, de 4 partenaires et de 8 représentants de patients dans 21 pays européens. Il est organisé en 3 grands axes thématiques : les malformations maxillo- et cranio-faciales, les pathologies ORL, et les fentes labiales et/ou palatines et les anomalies dentaires.

Parmi ses réalisations majeures : l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques, la révision de la nomenclature d'Orphanet, la mise en place de registres européens, le soutien aux séjours de formation entre les cliniciens des différents pays, l'organisation de webinaires éducatifs pour les professionnels, la réalisation d'animations expliquant les différentes techniques chirurgicales, la production de vidéos éducatives pour les patients et les familles, ou encore le projet artistique « Face me ».

Pr Irene MATHIJSEN

European Reference Network for rare craniofacial anomalies and ENT disorders (CRANIO), Erasmus MC, Pays-Bas

Mots clés :
Réseau, Europe, malformations cranio-maxillo-faciales, malformations ORL, anomalies dentaires

RÉSUMÉS

Journée Recherche et Innovation 2024

Les Posters



Journée 2024
Recherche et Innovation

L'IMPLICATION DU GÈNE **DLX3** DANS LES AMÉLOGENÈSES IMPARFAITES ISOLÉES OU SYNDROMIQUES

L'amélogénèse imparfaite (AI) regroupe un ensemble hétérogène de maladies génétiques rares affectant le développement de l'émail. Les phénotypes cliniques de l'émail peuvent être décrits comme (1) hypoplasiques avec un défaut quantitatif de l'émail qui apparaît alors plus mince, piqué ou strié, allant jusqu'à l'agénésie de l'émail ; (2) hypominéralisés avec une sous-minéralisation rendant l'émail plus mou, rugueux, et coloré ; ou enfin (3) hypomatures avec un émail relativement dur mais non translucide voire coloré. L'AI peut-être isolée ou bien associée à d'autres symptômes dans le cadre de syndromes. Actuellement, plus de 100 gènes responsables ont été identifiés, dont le gène **DLX3**. Celui-ci est impliqué dans deux entités distinctes de transmission autosomique dominante : une AI hypomature avec taurodontisme non syndromique dite de type IV et le syndrome tricho-dento-osseux (TDO). Cliniquement l'émail est hypoplasique, fin avec parfois la présence de puits ; les molaires présentent une anomalie morphologique radicaire observée sur les radiographies et appelée le taurodontisme. Un panel NGS GenoDENT et le séquençage d'exome ont été développés spécifiquement pour les maladies rares à expressions bucco-dentaires avec plus de 500 individus séquencés. Parmi eux, six variations ont été identifiées (faux-sens et petite délétion) dans 4 familles avec un phénotype d'AI hypoplasique isolée ainsi que dans 2 familles avec un phénotype d'AI syndromique. L'utilisation des outils de diagnostic en biologie moléculaire a permis d'identifier des nouveaux variants génétiques impliqués dans ces AI hypoplasiques liées à **DLX3** et donc d'améliorer la prise en charge des patients. L'AI avec taurodontisme et le TDO pourraient être deux maladies alléliques. Enfin, si des variants de signification inconnue (VSI) sont identifiés, ils pourraient être étudiés en recherche en culture de cellules et/ou d'organoïdes dans l'optique de déterminer leur impact et éventuellement de les reclasser comme pathogène.

Gaétan CARAVELLO^{1,2}, Marzena Kawczynski², Tristan Rey^{1,2,3}, Isaac Maximiliano Bugueno^{2,3,4}, Virginie Laugel-Haushalter^{1,3,4}, Manuela Antin¹, Serena Lopez⁵, Jean-Jacques Morrier⁶, Laeticia Dallmann-Raidot⁷, Bénédicte Gérard¹, Aurélie Gouronc¹, Caroline Schluth-Bolard¹, Agnès Bloch-Zupan^{2,3,4}

1. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Laboratoires de diagnostic génétique, 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 TETECO ; ERN CRANIO

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

4. Université de Strasbourg, Faculté de Chirurgie Dentaire

5. Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Centre de compétence des maladies rares orales et dentaires, CCMR, Nantes, France

6. Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, Centre de compétence des maladies rares orales et dentaires, CCMR, Lyon, France

7. GHR Mulhouse Sud Alsace, Mulhouse, France

Mots clés :

Amélogénèse imparfaite, hypomature, émail, syndrome, DLX3

LE RÔLE DU RÉCEPTEUR DE LA VITAMINE D DANS LES ANOMALIES DENTAIRES ET CRANIOFACIALES

La vitamine D est un régulateur endocrinien essentiel de l'absorption des minéraux. Elle est indispensable à la formation du squelette et des dents. La signalisation par la vitamine D peut être ligand-dépendante ou ligand-indépendante en fonction du gène-cible. Les cibles essentielles du récepteur de la vitamine D sont des régulateurs de l'homéostasie de l'absorption des minéraux, assurant la croissance des os d'une manière structurellement intégrée. Chez les rongeurs, la minéralisation anormale due à une déficience en vitamine D modifie de façon permanente la composition de la dentine et de l'émail et peut altérer la morphologie de la dent. Les mutants «conventionnels» VDR-/- (VDR-null) ont été utilisés pour comprendre comment les cibles moléculaires de la signalisation par la vitamine D régulent la minéralisation du squelette et des dents.

Pour mieux comprendre la signalisation VDR et son rôle pendant le développement des dents et de l'os, nous avons analysé deux modèles de signalisation VDR-déficiente, à savoir les lignées de souris mutantes VDR-null et VDRgem. Les souris VDRgem expriment un VDR muté (VDRgem pour gemini) qui ne répond pas à la vitamine D [1,25(OH)2D3] endogène. Ce mutant peut donc être utilisé pour distinguer sélectivement les défauts du VDR qui dépendent du ligand (comme la minéralisation osseuse) et les phénotypes dus à l'absence de VDR non «ligandé», comme l'alopécie due à une anomalie des follicules pileux. Dans l'ensemble, les défauts dentaires et squelettiques sont plus graves chez les souris VDRgem que chez les souris VDR-null. Ces souris présentent une densité osseuse alvéolaire réduite, une morphologie anormale de la racine et de la pulpe, et une hypocalcification sévère de l'os alvéolaire et de la dentine. La vitamine D, agissant par l'intermédiaire de son récepteur, permet à l'os et à la dent d'accumuler suffisamment de calcium et de phosphore pour assurer leur intégrité structurelle.

Alexandra JIMENEZ-ARMIJO^{1,2}, Naji Kharouf^{3,4}, Supawich Morkmued^{1,5}, Valérie Fraulob¹, Daniel Metzger¹, Karen Niederreither^{1,4}, Ariane Berdal^{6,7,8}, Gilles Laverny¹, Agnès Bloch-Zupan^{1,2,4,9}

1. Université de Strasbourg, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS- UMR7104, Illkirch, France.
2. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-dentaires, Hôpital Civil, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, O-Rares, Filière Santé Maladies rares TETE COU, European Reference Network ERN CRANIO, Strasbourg, France.
3. Université de Strasbourg, Laboratoire de Biomatériaux et Bioingénierie, Inserm UMRS 1121, Strasbourg, France.
4. Université de Strasbourg, Faculté de Chirurgie Dentaire, Strasbourg, France.
5. Faculty of Dentistry, Pediatrics Division, Department of Preventive Dentistry, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand
6. Université Paris Cité, Dental Faculty, Department of Oral Biology, Paris, France
7. Centre de Recherche des Cordeliers, Université de Paris, Sorbonne Université, Inserm, Laboratory of Molecular Oral Pathophysiology, Paris, France
8. AP-HP, Reference Center for Dental Rare Diseases, Rothschild Hospital (ORARES), Paris, France.
9. Université de Strasbourg, Institut d'études avancées (USIAS), Strasbourg, France.

Mots clés :
Récepteur de la vitamine D,
minéralisation, dent, os alvéolaire

DESCRIPTION ET DURABILITÉ DES DIFFÉRENTES TECHNIQUES DE RESTAURATION INDIRECTE DES DENTS ATTEINTES DE MIH : UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

L'hypominéralisation molaire-incisive (MIH) est un défaut qualitatif structurel de l'émail. Les restaurations dentaires indirectes représentent dans la population générale les réhabilitations les plus pérennes. Cette revue systématique vise à déterminer la faisabilité des restaurations indirectes chez des patients atteints de MIH.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Une revue systématique a été réalisée selon les directives PRISMA sur trois bases de données (PubMed, Science Direct et Google Scholar) en avril 2023. Les articles inclus devaient rapporter des cas cliniques ou les résultats d'études cliniques portant sur des patients présentant une MIH et ayant bénéficié de restaurations indirectes. Aucune limite de date n'a été retenue pour la sélection des articles.

RÉSULTATS : Au total, 10 articles répondaient aux critères. Seuls deux articles ont fait état de l'utilisation de technologies de design et de fabrication numériques (CFAO), tandis que les huit autres préféraient l'enregistrement conventionnel et la stratification manuelle pour la céramique. Toutes les restaurations indirectes collées en résines composites ou en céramique ont présenté d'excellents taux de succès. Le taux de survie moyen des restaurations indirectes était de 95 % après 5 ans de suivi. Les principales complications étaient le décollement, la fracture et la sensibilité post-opératoire. Les facteurs influençant le succès des restaurations étaient le type de matériau, la technique de collage et le degré de MIH. Il n'y a pas de consensus clair sur le conditionnement des tissus avant le collage. Selon les articles, la période de suivi s'étendait de 2 mois à 6 ans.

CONCLUSIONS : Les restaurations indirectes sont des solutions thérapeutiques efficaces et peu invasives pour les patients présentant une MIH. Les technologies CFAO offrent des avantages en termes de précision et de rapidité, mais nécessitent des études complémentaires pour confirmer leur supériorité par rapport aux techniques conventionnelles.

Alison PROSPER^{1,2}, Mathieu Marty^{3,2}, Emmanuelle Noirrit⁴, Thibault Canceill^{1,2}

1. InCOMM(IntestineClinicOmicsMicrobiota & Metabolism) UMR1297 Inserm/Université Toulouse III, French Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases (i2MC), Toulouse, France
2. CHU de Toulouse
3. LIRDEF (Laboratoire Interdisciplinaire de Recherche en Didactique Education et Formation, Université Paul Valéry Montpellier 3
4. UMR n°7268 ADES EFS CNRS, Marseille, France.

Mots clés :
Hypominéralisation, MIH, CFAO,
restaurations dentaires indirectes,
inlay-onlay

MINÉRALISATIONS ECTOPIQUES ET DÉFAUTS D'ÉRUPTION DENTAIRE ASSOCIÉS AUX MUTATIONS DU GÈNE **FAM20A/FAM20A**

Introduction : Notre but est de définir l'histoire naturelle d'une malformation rare dento-parodontale (OMIM #204690) qui aboutit à des prises en charge lourdes et difficiles chez le jeune adulte (Mauprivez, Quintessence Int 2018). Secondaire aux mutations de FAM20A (Nitavayardhana, Molecular Genetics Genomics 2020), ce syndrome cumule défaut d'éruption dentaire, amélogénèse imparfaite hypoplasique (Lignon, Frontiers Physiol 2017), fibromatose gingivale, minéralisation des tissus mous, associés de façon inconstante à une néphrocalcinose (De la Dure-Molla, Orphanet J Rare Diseases 2014).
Méthodes : L'ultrastructure de l'incisive à croissance continue de la souris Fam20a-KO (Vogel, Vet Pathol. 2012) est étudiée en microscopie électronique à transmission, permettant de retracer la cinétique de différenciation et de minéralisation amélaire et périodentaire. L'étude confronte ces données expérimentales aux paramètres cliniques et radiographiques des patients du Centre de Référence.

Résultats : Nos résultats chez la souris Fam20a-KO montrent un arrêt du processus d'amélogénèse secondaire à une désorganisation complète de l'organe de l'émail. Cette pathologie cellulaire met en contact direct la surface de l'émail avec les cellules mésenchymateuses périodentaires. Celles-ci se différencient et produisent un tissu collagénique minéralisé ancré à l'émail. Cette liaison physique couronne-os périodentaire est aussi retracée sur les radiographies des patients atteints.

Discussion : L'hypothèse émergeant de cette étude est que la liaison couronne-parodontale constitue un déterminant des défauts d'éruption. Retracer la cinétique malformative dans la cohorte du centre de référence O-Rares et le modèle animal d'inactivation du gène FAM20A (souris FAM20A-KO) permettra de définir l'histoire naturelle de la maladie, non décrite à ce jour. Notre objectif est de poser les bases d'une stratégie d'interception dans la dynamique collective de réseau Maladies Rares.

Sabaa SAHI^{1,2,3,4}, Margot Riou^{1,2,3}, Rufino Felizardo¹, Mélodie Clerc^{1,2,5}, Benjamin Fournier^{1,2,3}, Luc Laurencena², Nunthawan Nawwarote², Mary MacDougall⁶, Muriel de la Dure-Molla^{1,3,4}, Ariane Berdal^{1,2,3,4}

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, Physiopathologie Orale Moléculaire, Paris, France
3. Université Paris Cité, Faculté d'Odontologie, Paris, France
4. Centre de Référence des dysplasies squelettiques, INSERM URM1163, Institut Imagine, Hôpital Necker, Paris, France
5. Diplôme Universitaire Clinique de Parodontie, Département d'Odontologie, Hôpital Rothschild, APHP, Paris, France
6. Department Oral Biology and Genetics, University British Columbia, B-Vancouver, Canada

Mots clés :
Email gencive, os, éruption dentaire, minéralisation

DÉVELOPPEMENT D'UN MODÈLE 3D PAR SEGMENTATION POUR LE TRAITEMENT DES DENTS INCLUSES DANS LE SYNDROME EMAIL REIN-FIBROMATOSE GINGIVALE ASSOCIÉS À LA MUTATION DU GÈNE FAM20A

Le syndrome Email-Rein-fibromatose gingivale (OMIM #204690) se caractérise par la présence d'une fibromatose gingivale associée à une amélogénèse imparfaite (AI) et une méphrocalcinoze, inconstante. Ce syndrome entraîne également des défauts d'éruption, qui seraient associés à un ancrage du tissu gingival fibrotique à la couronne dentaire. La conception et la fabrication assistées par ordinateur ont trouvé de nombreuses applications en dentisterie pour la conception numérique de prothèses ou de plans chirurgicaux. L'objectif est de protéger les dents altérées et incluses avec des couronnes imprimées en 3D en amont la chirurgie afin de faciliter leur éruption en limitant les connexions entre parodonte et couronne dentaire. En raison de l'impossibilité d'accéder aux dents incluses avant l'opération, il n'est pas possible d'utiliser des empreintes optiques. C'est pourquoi la tomographie à faisceau conique (CBCT) a été utilisée pour créer un modèle 3D utilisable par segmentation. Le logiciel a permis la création de couronnes virtuelles sur des modèles générés à partir de la segmentation CBCT et de l'extraction virtuelle de dents de lait. Par la suite, des couronnes en résine ont été imprimées par stéréolithographie. Lors de la chirurgie, les dents temporaires encore présentes ont été retirées et une ostéoectomie a été réalisée si nécessaire. Puis, les couronnes provisoires ont été mises en place et scellées avec un ciment verre ionomère et le lambeau a été suturé apicalement à la couronne. Le suivi a été effectué après 2 semaines puis une fois par mois pour ajuster le profil des couronnes, maintenir les dents en inoclusion et leur permettre de continuer à faire éruption. La présence de ces couronnes provisoires permet aussi d'aider les enfants à contrôler l'inflammation autour des dents couronnées par rapport aux dents naturelles altérées.

Mélodie CLERC^{1,2,5}, Margot Riou^{1,2,3}, Benjamin Fournier^{1,2,3}, Ariane Berdal^{1,2,3,4}, Muriel de la Dure-Molla^{1,3,4}

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, Physiopathologie Orale Moléculaire, Paris, France
3. Université Paris Cité, Faculté d'Odontologie, Paris, France
4. Centre de Référence des dysplasies squelettiques, INSERM URM1163, Institut Imagine, Hôpital Necker, Paris, France
5. Diplôme Universitaire Clinique de Parodontie, Département d'Odontologie, Hôpital Rothschild, APHP, Paris, France

Mots clés :
Syndrome Email-Rein, segmentation, dents incluses, dentisterie, amélogénèse imparfaite

PHÉNOTYPAGE FACIAL 3D COMME AIDE AU DÉPISTAGE DES MALADIES RARES : APPLICATION AU SYNDROME DE STICKLER

Le syndrome de Stickler (SS) est une maladie rare, due à des mutations dans les gènes codant le collagène. Il concerne 20% des cas de séquence de Pierre Robin à la naissance. Son expressivité très variable rend son diagnostic tardif, souvent évoqué à l'occasion d'une complication ophtalmologique grave (détachement de rétine), pouvant entraîner de sévères séquelles visuelles chez des sujets souvent très jeunes. Les anomalies maxillo-faciales présentées par les patients atteints du SS leur confèrent un faciès particulier qui pourrait permettre de les dépister plus précocement. Nos travaux portent sur l'étude morphologique de la face de patients présentant un syndrome de Stickler (photographies 3D étudiées par morphométrie géométrique – 11 patients) en comparaison avec une population témoin (segmentations de faces de TDM contrôles – 14 patients) afin de caractériser la dysmorphose faciale propre au SS et d'évaluer son pouvoir discriminant pour le dépistage de ces patients (utilisation d'un modèle de classification d'intelligence artificielle – support vector machine). Les dynamiques de croissance sont aussi étudiées dans ces populations. Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre la morphologie faciale des patients atteints du SS et celle des témoins. La région faciale porteuse de cette information phénotypique caractéristique se situe essentiellement dans l'aire orbito-nasale (exophtalmie, angle fronto-nasal plus aigu). Le modèle de classification a une efficacité de 96% pour distinguer les contrôles des patients Stickler à partir de la face totale et de 98% avec focalisation sur l'aire orbito-nasale. Certains syndromes se caractérisent par des dysmorphoses faciales discrètes, qui peuvent avoir un rôle majeur dans le diagnostic. La dysmorphose du SS en est un excellent exemple. Cette étude préliminaire ouvre des pistes prometteuses dans la mise au point de méthodes de dépistage des maladies rares fondées sur le phénotype facial.

Adèle ROHÉE-TRAORÉ^{1,2,3}, Maxime Taverne^{2,3},
Pierre-Raphaël^{4,5,6,7}, Jean-Daniel Kün-Darbois^{1,8,9},
Dominique Bremond-Gignac^{10,11,12,13}, Alejandra
Daruich-Matet^{7,10,11,13}, Roman-Hossein Khonsari^{2,14}

1. Service de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale, CHU Angers
2. Laboratoire Forme et Croissance du Crâne, Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
3. Université d'Angers
4. Rothschild OphtalmoPôle de Paris, Hôpital Cochin, 8 rue Méchain 75014 Paris
5. INSERM, UMRS1138, Team 17, From Physiopathology of Ocular Diseases to Clinical Development
6. Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité,
7. Centre de Recherche des Cordeliers, 15 rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris, France
8. Groupe Etudes Remodelage Osseux et bioMatériaux, GEROM, LabCom nextBone, SFR-4208, Univ-Angers,
9. IRIS-IBS Institut de Biologie en Santé, CHU-Angers Université d'Angers
10. Service d'ophtalmologie de l'hôpital universitaire Necker Enfants-Malades, APHP,
11. Centre de maladies rares OPHTARA1, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France
12. Faculté de Médecine, université de Paris, Paris 75015, France
13. Unité Inserm UMRS 1138, équipe 17 Université Paris V Sorbonne Paris Cité, Paris, France
14. Service de chirurgie maxillo-faciale et plastique pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades.

Mots clés :
Artificial intelligence, Stickler syndrome, geometric morphometrics, retinal detachment

EFFETS DE LA THÉRAPIE NAM SUR LA SYMÉTRIE FACIALE ET IMPACTS SUR LA QUALITÉ DE VIE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE FENTE LABIALE UNILATÉRALE ET UNE FENTE PALATINE

INTRODUCTION : La fente labiale et la fente palatine sont des anomalies craniofaciales courantes, affectant 1 naissance vivante sur 700 dans le monde en raison d'un échec de fusion embryonnaire entre la 4e et la 12e semaine de gestation. La préorthopédie préchirurgicale par moulage naso-alvéolaire (NAM) vise à améliorer les résultats postopératoires sur le plan esthétique et fonctionnel. **OBJECTIF :** Cette étude évalue les effets adjacents de la thérapie NAM sur les paramètres de symétrie faciale post-chéiloplastie et son impact psychosocial par le biais du questionnaire FIS. **MÉTHODOLOGIE :** 26 patients présentant une fente labiale unilatérale et une fente palatine (FLP) suivant une thérapie NAM ont été comparés à 12 nourrissons FLP non traités subissant une chéiloplastie. Des photos pré- et post-chéiloplastie ont été prises, et des analyses statistiques ont été réalisées. Des corrélations positives entre les paramètres faciaux ont été notées, le groupe NAM montrant une réduction du rapport largeur nasale/distance intercanthale post-traitement. L'évaluation du questionnaire FIS a révélé des différences significatives, avec des scores émotionnels parentaux initialement plus élevés. **RÉSULTATS :** Le groupe NAM a présenté une réduction du rapport largeur nasale/distance intercanthale post-thérapie NAM et chéiloplastie par rapport au prétraitement. La largeur de la bouche/distance interpupillaire et l'angle de la columelle augmentée ont également montré des changements significatifs dans le groupe NAM post-chirurgie. Cependant, aucune différence dans la zone des narines du côté non fente n'a été observée, mais une réduction du côté fente de la narine a été notée après le traitement NAM. En ce qui concerne l'évaluation du questionnaire FIS, les enfants de sexe masculin (61,8 %) étaient prédominants par rapport aux femmes (38,2 %). La plupart des aidants avaient terminé leurs études secondaires (41,9 %) ou possédaient un diplôme universitaire (25,8 %). Tout au long du suivi, des disparités significatives ont été notées dans les émotions parentales (PE) et les scores FIS globaux, avec des scores de PE à T1 nettement plus élevés qu'à T2, et des scores FIS globaux à T1 dépassant significativement ceux à T2. **CONCLUSION :** La thérapie NAM bénéficie du traitement de la FLP, avec des améliorations notables dans les résultats post-chéiloplastie et l'impact familial. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les effets à long terme et la variabilité clinique.

Beatriz Rezende Bergo¹, Tarcília APARECIDA DA SILVA^{2,6}, Tânia Mara de Souza³, Kamila Rodrigues Junqueira Carvalho⁴, Benjamin P.J. Fournier^{5,6,7}, Saul de Paiva Martins⁸, Renato da Silva Freitas⁹, Lucas Guimarães Abreu⁸, Soraia Macari¹⁰.

- 1. Department of Restorative Dentistry, Faculty of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.*
- 2. Department of Oral Surgery, Pathology and Clinical Dentistry, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.*
- 3. Department of Restorative Dentistry, Faculty of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil*
- 4. Department of Child's and Adolescent's Oral Health, Faculty of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil*
- 5. Department of Oral Biology, Université de Paris, Dental Faculty, France*
- 6. Centre de Recherche des Cordeliers, Université de Paris, Sorbonne Université, Inserm, Laboratory of Molecular Oral Pathophysiology, France*
- 7. AP-HP, Reference Center for Dental Rare Diseases, Rothschild Hospital (ORARES), Paris, France*
- 8. Department of Child's and Adolescent's Oral Health, Faculty of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil*
- 9. Plastic Surgery Unit, Department of Surgery, School of Medicine, Federal University of Parana (UFPR), Curitiba, Brazil*
- 10. Department of Restorative Dentistry, Faculty of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil*

IN-DEPTH CLINICAL AND GENETIC INVESTIGATIONS OF BRANCHIAL ARCH SYNDROMES IN A CONSANGUINEOUS POPULATION: SPORADIC AND FAMILIAL CASES WITH GOLDENHAR AND MÖBIUS SYNDROMES

Branchial arch syndromes encompass a group of congenital disorders, such as Goldenhar (GS) and Möbius syndromes (MBS), characterized by anomalies in the development of craniofacial structures derived from the branchial arches. Both syndromes are marked by variable expressivity and most patients remain without a genetic etiology. However, a genetic underlying cause is supported by the description of familial forms along with the identification of several variants in genes belonging to different pathways, mainly related to embryological development such as MYT1, EYA3, ZIC3, ROBO1, GATA, and HOX genes. Notably, both syndromes share common clinical features, mostly craniofacial, ocular, and skeletal anomalies highly suggesting a shared genetic interplay during embryonic development. Thus, we intend to expand the case series of two rare entities of branchial arch syndromes by reporting clinical and genetic data from a comprehensive genetic characterization of patients with GS and MBS. Our cohort consists of 7 patients with GS (including a trio) and 2 cases with MBS (including one family; both parents and one sibling) totaling 14 samples. Five cases were born to consanguineous parents and three cases have heart defects; tetralogy of Fallot, atrial septal defect, and mitral regurgitation. We aim to precisely describe the clinical features of the cases and characterize their genetic landscape by identifying common and specific alleles associated with GS and MBS. Another specific goal of this project is to investigate the association with cardiovascular pathways and whether specific genetic variants contribute to the cardiac defects observed in some GS and MBS patients. To do so, genes implicated in embryological cardiogenesis such as ZIC3 and HOX genes will be specifically screened to assess their implication in our-case cohort. Finally, in silico, in vitro, and in vivo approaches will be used to functionally validate our results.

Hager JAOUADI¹, Lilia Kraoua², Faouzi Maazoul²,
Ridha Mrad², Stéphane Zaffran¹

1. Aix Marseille Univ, INSERM, Marseille Medical Genetics, U1251, Marseille, France.

2. Department of Congenital and Hereditary Diseases, Charles Nicolle Hospital, Tunis, Tunisia.

Mots clés :
Goldenhar, Möbius, oculoauriculovertébral spectrum, first and second branchial arch, whole-exome sequencing

DÉVELOPPEMENT D'UN MODÈLE MURIN D'ÉTUDE DE L'OSTÉOINTÉGRATION IMPLANTAIRE DANS LES OLIGODONTIES WNT10A : LA SOURIS K14-CRE-LOX-Wnt10A -/-

Les Oligodonties WNT10A correspondent à des tableaux phénotypiques sévères d'oligodontie et d'atrophie osseuse, avec atteintes dermatologiques et ectodermiques associées représentant une proportion importante des oligodonties isolées et syndromiques sur le plan épidémiologique. La prise en charge se base sur des réhabilitations implanto-prothétique extensives avec fréquentes procédures de chirurgies pré-implantaires à type de greffes osseuses autogènes ou allogènes, étant donné la prévalence élevée d'atrophie osseuse intégrée au tableau phénotypique. Ainsi, un modèle murin expérimental reproduisant le phénotype des oligodonties WNT10A observées chez l'Homme, apparaît pertinent, ce qui permettra une analyse approfondie des processus de cicatrisation osseuse en post-opératoire de greffe, ainsi que des caractéristiques de l'ostéointégration implantaire dans le contexte de la mutation WNT10A. L'hypothèse expérimentale est l'existence d'anomalies métaboliques et structurales osseuses associées aux mutations WNT10A à l'origine de complications de l'ostéointégration implantaire ou de prise des greffes osseuses. La voie de signalisation Wnt10a étant impliquée dans les processus d'ostéogenèse et de régulation du métabolisme osseux. L'ostéogenèse péri-implantaire peut être étudiée par des techniques de micro-imagerie de type micro-CT HR ou nano-CT et d'histologie/immunohistochimie (expression des molécules matricielles osseuses OC, ON, OPN, APL).

La lignée murine Wnt10a -/- est obtenue par croisements basée sur la technologie cre-lox avec inactivation conditionnelle épithéliale de Wnt10a sous contrôle du promoteur du gène Kératine-14. La procédure implantaire micro-chirurgicale in-vivo est réalisée sous AH, avec mise en place d'un micro-implant dans la zone maxillaire diastémale.

Ce travail a permis d'apporter la preuve de concept de la possibilité de développement d'un modèle murin d'étude de l'ostéointégration implantaire dans le contexte des maladies rares, avec le développement de Lignée murine K14-cre-lox-Wnt10a -/-, qui constitue un modèle expérimental isomorphique reproduisant le phénotype dentaire. Les anomalies de l'ostéointégration implantaire associées au modèle Wnt10a -/- ont consisté en une réduction de la cinétique de l'ostéogenèse péri-implantaire et du paramètre micro-CT BIC

François CLAUSS^{1,2,3}, Elise Perennes³, Guillaume Conzatti³, Nadia Jesse³, Marie-Cécile Manière^{1,2,3}

1. *Faculté de Chirurgie Dentaire Robert Frank, Université de Strasbourg, France*

2. *Centre de Référence Maladies Rares Orales et Dentaires O-RARES, Strasbourg, France*

3. *UMR INSERM 1260, Nanomedicine Régénérative, Strasbourg, France*

Mots clés :
Modèle murin knock-out cre-lox Wnt10a -/- , oligodontie, ostéointégration

Les résumés CONFÉRENCES ET POSTERS

Journée Recherche et Innovation

8 MARS 2024

www.tete-cou.fr



Retrouvez-nous sur



Journée 2024
Recherche et Innovation