



Journée 2023
Recherche et Innovation



Résumés des conférences et des posters

Journée Recherche et Innovation de la Filière TETECOU

10 Mars 2023

Accueil - Mot d'introduction par les **Pr Nicolas LEBOULANGER** et **Ariane BERDAL** - *Coordonnateur et représentante de la Recherche de la Filière TETECO*

Keynote : Targeting pyrophosphate dysregulation to treat soft bones and soft-tissue calcification disorders

Pr Jose Luis MILLÁN - *Human Genetics Program - Sanford Children's Health Research Center*

Syndrome de Keutel et calcification trachéale

Dr Hervé KEMPF - *UMR 7365 CNRS, Université de Lorraine*

FGFR3, un gardien de l'intégrité de l'homéostasie des sutures crâniennes : étude d'un modèle poisson zèbre perte de fonction de *fgfr3*

Dr Emilie DAMBROISE - *UMR 1163, Institut Imagine*

Le syndrome émail-rein

Mme Rym CHALGHOUMI - *UMR_S 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Université Paris Cité*

Manifestations anatomiques et fonctionnelles bucco-dentaires de la trisomie 21 et stabilité mandibulaire

Dr Rose MBEDE NGA MVONDO - *Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé, Info Maladie Rare*

Corrélations morphologiques entre la base du crâne et les orbites dans la plagiocéphalie antérieure

Dr Hanna LIF - *Chirurgie plastique et maxillo-faciale, Hôpital académique d'Uppsala, Université d'Uppsala*

Keynote

Pr Guillaume CANAUD - *Hôpital Necker-Enfants malades, APHP, Université de Paris*

Quels liens anatomiques entre les craniosynostoses syndromiques et l'obstruction des voies aériennes supérieures ?

Dr Floriane REMY - *CNRS, MC, PACEA, UMR 5199, Université de Bordeaux*

Caractérisation morphologique de la dentine chez un patient présentant une dentinogenèse imparfaite associée à une ostéogenèse imparfaite

Dr Margot RIOU - *CRM O-Rares, Hôpital Rothschild, APHP, INSERM UMR S_1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Université Paris Cité*

Les mutations activatrices dans le gène FGFR2 sont à l'origine d'anomalies de formation et de réparation osseuse

Dr Anne MORICE, UMR 1163, Institut Imagine

Annonce diagnostique d'une oligodontie au cabinet dentaire : quelles difficultés pour les chirurgiens-dentistes et orthodontistes ?

Dr Isabelle BLANCHET - *CCMR O-Rares, AP-HM Timone, ADES UMR 7268, CNRS, EFS, Aix-Marseille Université*

Keynote : Developmental cues as a foundation for therapies for rare diseases

Pr Ophir KLEIN - *Executive Director of Cedars-Sinai Guerin Children's, Vice Dean for Children's Services, The David and Meredith Kaplan Distinguished Chair in Children's Health*



CONFÉRENCES

TARGETING PYROPHOSPHATE DYSREGULATION TO TREAT SOFT BONES AND SOFT-TISSUE CALCIFICATION DISORDERS

Depuis plus de 30 ans, le Pr José Luis Millán et son équipe se consacrent à la compréhension des mécanismes contrôlant la minéralisation osseuse et dentaire normale, et leur dérégulation conduisant à des maladies osseuses et des calcifications tissulaires.

Leurs efforts se sont notamment consacrés à élucider le rôle des phosphatases alcalines (PA) dans les différents tissus dans lesquelles elles s'expriment, au moyen de techniques immunologiques (cartographie tissulaire), biophysiques (structure 3D des différentes isoenzymes), de biologie moléculaire (clonage des gènes humains et murins), cellulaire et développementale (création et caractérisation de modèles murins). Ils ont ainsi été à même de définir l'expression de chaque type de PA et les conséquences in vivo de leurs déficits ou surexpressions, mimant des maladies rares ou plus fréquentes.

Leurs travaux ont permis par exemple d'élucider le rôle de la PA non spécifique du tissu (TNAP) dans la minéralisation du squelette et de la dent, normale et pathologique, ou de la PA intestinale dans le syndrome métabolique et d'autres maladies intestinales.

Ces recherches les ont menés à mettre en place une stratégie pour prévenir et traiter les manifestations osseuses et dentaires de l'hypophosphatasie, maladie génétique rare causée par un déficit en TNAP, par thérapie de substitution enzymatique (asfotase alpha), dont la mise sur le marché a été approuvée en 2015. Une seconde thérapie de substitution par la PA intestinale est à l'étude. En collaboration avec une équipe japonaise, ils développent actuellement une thérapie génique, qui se montre très efficace chez la souris. A l'inverse, le développement d'un inhibiteur de la TNAP leur a permis de conduire des essais cliniques pour le traitement de maladies causées par une surexpression de la PA et conduisant à des calcifications ectopiques : calcification artérielle généralisée infantile, pseudoxanthome élastique, calcification artérielle due à un déficit en CD73, insuffisance rénale chronique.

Pr José Luis MILLÁN

Human Genetics Program - Sanford Children's Health Research Center, La Jolla, California

Mots clés : minéralisation, calcification, phosphatase alcaline, hypophosphatasie

SYNDROME DE KEUTEL ET CALCIFICATION TRACHÉALE

Hervé KEMPF

*Physiopathologie Articulaire (IMoPA), UMR 7365 CNRS,
Université de Lorraine*

Mots clés: trachée, calcification, mgp, Keutel syndrome, vieillissement

Le syndrome de Keutel (KS) est une maladie génétique autosomale récessive rare, identifiée pour la première fois en 1971 et, près de 30 ans plus tard, attribuée à des mutations perte de fonction du gène codant pour la protéine matricielle Gla ou MGP. Seuls 43 cas ont été rapportés dans la littérature et 8 mutations différentes ont été mises en évidence chez quelques familles avec une pénétrance variable et une variabilité intrafamiliale.

Les patients KS présentent des signes cliniques variés incluant des malformations squelettiques liées à des calcifications aberrantes de leurs tissus cartilagineux (dysplasie faciale, raccourcissements des phalanges), des anomalies cardiovasculaires (sténose artérielle pulmonaire périphérique, calcification artérielle) et une atteinte de leur fonction respiratoire (dyspnée, infections).

Les études sur les souris déficientes en MGP (Mgp^{-/-}), modèle murin du KS, démontrent que les calcifications ectopiques dans les tissus vasculaires, squelettiques et trachéaux sont à l'origine de ces anomalies. Cependant, les mécanismes par lesquels la déficience en MGP conduit à une calcification anormale, restent encore mal compris.

Cette communication présentera l'état actuel des connaissances physiopathologiques et moléculaires sur cette maladie rare encore méconnue et présentera notamment les données obtenues sur le processus de calcification trachéale dans le modèle souris et les patients Keutel.



FGFR3, UN GARDIEN DE L'INTÉGRITÉ DE L'HOMÉOSTASIE DES SUTURES CRÂNIENNES: ÉTUDE D'UN MODÈLE POISSON ZÈBRE PERTE DE FONCTION DE FGFR3

Les mutations gain de fonction du fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) sont responsables de craniosynostoses. Nous avons étudié le rôle de Fgfr3 au cours de la formation des sutures grâce à un modèle de poisson zèbre Fgfr3 perte de fonction (fgfr3lof), premier modèle animal perte de fonction présentant des anomalies des sutures.

Les analyses de la voûte crânienne révèlent une absence de suture entre les os frontaux (F) qui sont séparés par une épaisse couche de cellules. Une diminution importante du nombre d'ostéoblastes (OB) matures entre les os F chez les poissons fgfr3lof (fgfr3+ : 53 % ; fgfr3lof : 2,4 %) associée à une modification de la morphologie des OB immatures est observée. Contrairement aux OB situés à la périphérie qui ne sont pas affectés. Une augmentation de l'apoptose entre les os F chez les fgfr3lof est observée (fgfr3+ : 0,58, fgfr3lof : 9,15%). Ces résultats montrent le rôle localisé de Fgfr3 lors de l'ostéogénèse au niveau des sutures. Étonnement, les os F des fgfr3lof deviennent progressivement plus épais que ceux des fgfr3+ (6 mois : fgfr3+ : 17,6µm, fgfr3lof : 38,7µm). L'absence de Fgfr3 est donc également responsable d'une modification du sens de la formation osseuse. Enfin, les fibres de collagène de type 1 des os F ont été analysées par microscopie de seconde harmonique, révélant une désorganisation des fibres de Col1 chez les fgfr3lof.

Nos résultats montrent que Fgfr3 est non seulement un régulateur de la différenciation ostéoblastique mais également un gardien de l'intégrité de l'homéostasie des sutures. Des études sont en cours pour identifier les mécanismes moléculaires sous-jacents. L'ensemble de nos travaux permettront une meilleure compréhension de la physiopathologie des craniosynostoses liées à FGFR3.

Rachel PEREUR¹, Marie-Claire SCHANNE-KLEIN²,
Laurence LEGEAI-MALLET¹, **Emilie DAMBROISE¹**

1 UMR1163-Institut Imagine

2 Ecole Polytechnique - CNRS UMR 7645 - INSERM

Mots clés : FGFR3, sutures crâniennes, ostéogénèse, poisson zèbre

LE SYNDROME ÉMAIL- REIN

Rym CHALGHOUMI

*UMR_S 1138, Centre de Recherche des Cordeliers,
Université Paris Cité*

**Mots clés : Syndrome émail-rein,
FAM20A, fibromatose gingivale,
TGF β**

Le syndrome émail-rein (ERS) est une pathologie autosomique récessive rare, caractérisée par une amélogénèse imparfaite, une fibromatose gingivale ainsi qu'une néphrocalcinose. Le gène à l'origine de l'ERS code pour la protéine FAM20A (Family with sequence similarity 20A), impliquée dans la voie de sécrétion des protéines de la matrice extracellulaire. FAM20A est une pseudokinase dont le rôle serait d'agir comme activateur allostérique de la protéine kinase du Golgi, FAM20C. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à l'ERS restent, à ce jour encore mal connus. Le but de notre projet est de comprendre le rôle de FAM20A dans la fibromatose gingivale affichée par les patients ERS. Nous avons analysé par spectrométrie de masse le sécrétome de fibroblastes gingivaux (GF) normaux et porteurs de mutations ERS. L'analyse bio-informatique des résultats nous a permis d'obtenir un ensemble de protéines dérégulées spécifique aux mutations ERS. Dans cet ensemble nous avons identifié un interactome centré sur l'activation du facteur pro-fibrotique, TGF- β 2. In vitro et in vivo, nous confirmons que les GFs de patients ERS présentent une activation endogène de la voie canonique du TGF β via la localisation nucléaire de phospho-Smad3 et de l'expression augmentée de ses cibles de la matrice extracellulaire, comme le collagène de type I, de type V ou de la Périostine. En conclusion, nos données suggèrent fortement que les mutations de FAM20A modifient la composition de la matrice extracellulaire en favorisant l'expression de marqueurs pro-fibrotiques induits par l'activation de la voie TGF β . Ce mécanisme pourrait expliquer l'apparition de la fibromatose gingivale pathognomonique de l'ERS.

MANIFESTATIONS ANATOMIQUES ET FONCTIONNELLES BUCCO DENTAIRES DE LA TRISOMIE 21 ET STABILITÉ MANDIBULAIRE

Introduction : Le syndrome de Down, concerne 9,2/10 000 naissances au Cameroun et présente un syndrome bucco-facial, auquel s'associent souvent des troubles psychoaffectifs. Nous décrivons, les manifestations anatomiques et fonctionnelles buccales pouvant affecter la stabilité mandibulaire chez des trisomiques camerounais.

Méthodologie : Sur une durée de près de trois ans, des études transversale descriptive clinique et analytique des moulages, imagerie médicale et génétique ont été menées dans deux hôpitaux et deux laboratoires sur 40 patients porteurs de trisomie 21. Le seuil de significativité était considéré pour $p < 0,05$.

Résultats : Les patients âgés de 14 mois à 15 ans étaient de genre masculin à 52,5 %. Anatomiquement, on relevait, une anomalie de nombre de dents (85 %), la microdontie (55 %), classe III d'Angle (90 %), l'infraclusion (80 %), un palais étroit (80 %), une langue plicaturée (62,5 %), macroglossie relative (67,5 %). Au niveau fonctionnel, les patients présentaient une ventilation mixte (82,5 %), Le bruxisme (50%), une dysphonie (97,5 %), Une déglutition atypique (65 %).

Le bilan paraclinique d'un patient de 11 ans, génétiquement diagnostiqué lors de notre étude, a mis en exergue le syndrome buccal spécifique à la trisomie 21. En radiographie (un prognatisme mandibulaire, l'oligodontie, courbes de Spee et Wilson planes), sur moulages mandibulo-maxillaires (discontinuité dentaire, non parabolique, encombrement dentaire, cuspides plates et arrondies).

Conclusion : Les manifestations orales, anatomo-fonctionnelles de la trisomie 21 sont multiples et affecteraient la stabilité mandibulaire.

Rose MBEDE NGA MVONDO^{1,2,*}, Hubert Désiré MBASSI AWA^{1,3}, Salomon ZING^{1,4}, Amaria Bayik LY-LEUK², Charles BENGONDO MESSANGA^{1,5}, Agnès BLOCH ZUPAN^{6,7}

1 Faculté de médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé 1

2 Info Maladie Rare

3 Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya

4 Ecole Privée Supérieure de Médecine Dentaire

5 Centre Hospitalier Universitaire de Yaoundé

6 Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Strasbourg

7 Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Mots clés : Manifestations anatomiques fonctionnelles buccales trisomie

CORRÉLATIONS MORPHOLOGIQUES ENTRE LA BASE DU CRÂNE ET LES ORBITES DANS LA PLAGIOCÉPHALIE ANTÉRIEURE

Hanna LIF¹, Johan NYSJÖ¹, Daniel NOWINSKI¹, Maxime TAVERNE², Maya GEOFFROY², Roman KHONSARI²

1Chirurgie plastique et maxillo-faciale, Hôpital académique d'Uppsala, Université d'Uppsala

2 Service de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie plastique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Laboratoire 'Forme et Croissance du Crâne', Paris

Mots clés : craniosynostose non syndromique, plagiocéphalie antérieure, morphométrie géométrique, la modélisation statistique de la forme, la base du crâne

Les atteintes ophtalmologiques sont un problème récurrent pour les patients atteints de plagiocéphalie antérieure. Ces anomalies semblent corrélés à la forme orbitaire, dont les modifications après avancée fronto-orbitaire sont mal comprises. Une hypothèse est que l'origine de la plagiocéphalie pourrait être liée à des anomalies de la base du crâne. L'objectif de cette étude est d'élucider les corrélations entre la morphologie de la base du crâne et les orbites et d'étudier comment la forme et la croissance de la base du crâne diffère entre les patients avec plagiocéphalie et les contrôles sains.

Une cohorte de tomodensitométries pré-opératoires effectués entre 2006 et 2021 chez des patients avec plagiocéphalie antérieure non syndromique (Hôpital Necker-Enfants Malades, Hôpital Universitaire d'Uppsala) (n = 135, âge moyen = 244 jours, latéralisation droite = 88, latéralisation gauche = 47), et chez des contrôles sains appariés des deux centres (n = 98) a été constituée. BoneSplit a été utilisé pour la segmentation de la base du crâne, et OrbSeg pour segmenter les orbites. Stratovan Checkpoint a été utilisé pour placer cinquante-quatre points de repère anatomiques et quatorze courbes sur la base du crâne. La mise en miroir suivie de la superposition Procrustes a été effectuée dans R. L'analyse en composantes principales (ACP) et 2BPLS ont été utilisées pour l'analyse par morphométrie géométrique sur semi-landmarks dans R. De plus, un modèle de croissance incluant 2BPLS a été construit sur des points repères alignés. Pour d'analyse orbitaire, la modélisation statistique de la forme a été utilisée.

Les résultats sont en cours de formalisation à l'écriture de ce résumé et seront présentés à la journée scientifique dans leur intégralité.

SYNDROME DE CLOVES ET SYNDROMES APPARENTÉS: DU GÈNE AU TRAITEMENT

Le Pr Guillaume Canaud dédie sa pratique clinique et ses travaux de recherche au syndrome de surcroissance dysharmonieuse : syndrome CLOVES et autres syndromes hypertrophiques et anomalies vasculaires liés à la voie RAS/PIK3CA/AKT/mTOR (PIK3CA-Related Overgrowth Syndrome, PROS).

Il prend en charge des enfants et adultes atteints de ces maladies rares et, avec son équipe de recherche, travaille à la physiopathologie de ces anomalies et à l'identification de traitements potentiels.

Néphrologue, le Pr Canaud travaillait de longue date sur la voie de signalisation RAS/PIK3CA/AKT/mTOR dans le cadre de maladies rénales.

Fin 2015, il reçoit un patient de 29 ans porteur du syndrome CLOVES dont le pronostic vital est engagé. Il obtint l'autorisation de l'ANSM de traiter ce patient, à titre expérimental, avec le BYL719 (alpelisib), un inhibiteur de PIK3CA en cours d'essai thérapeutique en oncologie. Dès les premiers jours, un effet positif est constaté sur l'ensemble des manifestations : diminution des masses vasculaires et des excroissances, amélioration majeure de sa qualité de vie.

18 autres patients, enfants et adultes, ont été traités depuis avec les mêmes résultats spectaculaires, et très peu d'effets secondaires.

Trois essais cliniques ont été lancés depuis 2019, et ont abouti à l'autorisation américaine de mise sur le marché de l'alpelisib pour les patients atteints de PROS de plus de 2 ans en avril 2022.

Les travaux de recherche du Pr Canaud et de son équipe se concentrent depuis sur ces pathologies, la compréhension de leur progression et la mise en place de nouvelles thérapies : développement de modèles murins, identification de biomarqueurs et du rôle des mutations de PIK3CA dans le devenir de différents tissus.

Le Pr Canaud a reçu de nombreux prix pour ses travaux : prix Jean-Pierre Lecocq de l'Académie des Sciences (2018), prix Eloi Collery de l'Académie de Médecine, prix Jean Hamburger de la ville de Paris (2019), prix Gagna A. & Ch. Van Heck pour les maladies incurables (2021), prix Robert Schobinger et prix Galien (2022).

Pr Guillaume CANAUD

Hôpital Necker-Enfants malades, APHP, Université de Paris

Laboratoire de médecine translationnelle et personnalisée, Institut Necker-Enfants Malades

Mots-clés : syndrome de surcroissance dysharmonieuse, PIK3CA, alpelisib



QUELS LIENS ANATOMIQUES ENTRE LES CRANIOSYNOSTOSES SYNDROMIQUES ET L'OBSTRUCTION DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES ?

Floriane REMY¹, Anne MORICE^{2,3}, Maxime TAVERNE⁴, Laurence LEGEAI-MALLET², Brigitte FAUROUX⁵, Roman Hossein KHONSARI^{2,3,4}, Neus MARTINEZ ABADIAS⁶, Yann HEUZE¹

1 : Univ. Bordeaux, CNRS, MC, PACEA, UMR 5199, 33615, Pessac, France

2 : Université de Paris, Institut Imagine, INSERM UMR1163, Paris, France

3 : Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Plastique, Hôpital Necker-Enfants Malades, A.P.-H.P., Centre de Référence Maladies Rares Fentes et Malformations Faciales MAFACE, Filière Maladies Rares TeteCou, Université de Paris, Paris, France

4 : Laboratoire 'Forme et Croissance du Crâne', Hôpital Necker-Enfants Malades, A.P.-H.P., Paris, France

5 : Unité de Ventilation Noninvasive et du Sommeil, hôpital Necker-enfants-malades, A.P.-H.P. et Université de Paris EA 7330 VIFASOM, Paris, France

6 : Departament de Biologia Evolutiva, Ecologia i Ciències Ambientals (BEECA), Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Espagne

Mots clés : Craniosynostose, Trouble respiratoire obstructif, Morphométrie, Anatomie crâniofaciale

La craniosynostose est une malformation congénitale se caractérisant par la fusion prématurée d'une ou plusieurs sutures crâniennes, perturbant le schéma de croissance craniofacial. Les formes syndromiques (ex. syndromes d'Apert, Crouzon, Pfeiffer) sont fréquemment associées à un trouble respiratoire obstructif du sommeil (TROS), lié – notamment – à une dysmorphie des voies aériennes supérieures (VAS). La plupart de ces craniosynostoses syndromiques sont causées par différentes mutations génétiques activatrices dans les récepteurs de croissance des fibroblastes (FGFRs). L'objectif de cette étude est de déterminer si ces anomalies génétiques affectent de manière similaire les patients, indépendamment de leur syndrome. Ainsi, nous allons quantifier la variation et la co-variation entre les structures osseuses (étages supérieurs et moyens de la face, mandibule, base crânienne, os hyoïde) et les tissus mous associés (palais mou, pharynx, langue), et caractériser leur rôle dans l'obstruction des VAS. En d'autres termes : est-il possible d'identifier des biomarqueurs associés aux TROS pour aider au diagnostic et suivi clinique ? Des scanners craniofaciaux et enregistrements du sommeil de patients porteurs d'une forme de craniosynostose syndromique confirmée et d'un TROS seront collectés. Via une méthode d'analyse morphométrique et une analyse statistique multivariée, nous rechercherons les différences entre ces deux groupes, ainsi que les liens entre syndrome et TROS. Ces résultats permettront de mieux comprendre les interactions entre la fonction (ici respiratoire) et l'anatomie craniofaciale de sorte à améliorer la prise en charge des patients, que ce soit dans le diagnostic, le traitement ou le suivi médical.

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

Introduction : La dent, tissu le plus dur du corps humain, est majoritairement composé de dentine, qui confère à la dent ses propriétés biomécaniques. La dentinogenèse imparfaite (DI) est une maladie génétique rare caractérisée par une hypominéralisation se traduisant par une teinte brune et une usure prématurée de toutes les dents. L'objectif de notre travail est de caractériser la morphologie de la dentine affectée par la DI.

Matériels et méthodes : Une analyse de la microstructure d'une dent atteinte de DI associée à une ostéogenèse imparfaite a été réalisée et comparée à une dent saine. Ces échantillons ont été analysés en microscope électronique à balayage (MEB), en microscope électronique à transmission (MET) grâce à la technologie du MEB-FIB.

Résultats : Au MEB, la structure de la dentine atteinte diffère de la dentine saine : la densité tubulaire est plus faible, des striations concentriques de la jonction amélo-dentinaire à la chambre pulpaire sont observées, avec une alternance de bandes électro-opaques et électro-claires. La dentine présente une structure inhomogène et des variabilités de densité sont observables. Au MET, la dentine atteinte présente moins de fibres de collagène, avec des zones afibrillaires très minéralisées. Certaines fibres de collagène pourraient avoir une minéralisation post-fibrillaire plus importantes que celles de la dentine saine.

Conclusion : Nos résultats confirment une organisation structurelle de la dentine affectée très différente de la dentine saine. Des investigations approfondies sont encore nécessaires pour caractériser le lien structure-propriétés de ce tissu.

Remerciements : Les auteurs remercient la Filière TETECO (Financement Impulsion Recherche, Projet UltraDents, 2021).

Margot RIOU^{a,b,c}, Benjamin FOURNIER^{a,b,c}, Elsa VENNAT^d et Muriel DE LA DURE-MOLLA^{a,b,e}

a Université Paris-Cité, Faculté d'Odontologie, Paris, France ;

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

c Centre de Recherche des Cordeliers, Université Paris-Cité, Sorbonne Université, INSERM UMR S_1138, Physiopathologie Orale Moléculaire, Paris, France ;

d Université Paris-Saclay, CentraleSupélec, ENS Paris-Saclay, CNRS, LMPS – Laboratoire de Mécanique Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette, France

e Bases moléculaires et physiopathologiques des ostéochondrodysplasies, INSERM UMR_S1163, IHU Imagine, Paris, France

Mots clés : Dentine - Dentinogenèse imparfaite - Ultrastructure

LES MUTATIONS ACTIVATRICES DANS LE GÈNE **FGFR2** SONT À L'ORIGINE D'ANOMALIES DE FORMATION ET DE RÉPARATION OSSEUSE

Anne MORICE, Amélie DE LA SEIGLIÈRE,
Laurence LEGEAI-MALLET

UMR1163, Institut Imagine

Mots clés : FGFR2, Crouzon, Formation, Réparation osseuse

Des mutations activatrices localisées dans le gène FGFR2 (Fibroblast Growth Factor Receptor) sont responsables de craniosynostoses syndromiques. Le syndrome de Crouzon est la craniosynostose liée à FGFR2 la plus fréquente. Les patients présentent des craniosynostoses coronales, une hypoplasie de l'étage moyen de la face et un proptosis. Récemment, des défauts de croissance staturale ont été observés chez les patients porteurs de craniosynostoses FGFR2. A ce jour, l'impact des mutations activatrices FGFR2 au cours de la formation et de la réparation osseuse reste à préciser. Pour répondre à ces questions, nous avons mené des études expérimentales à partir du modèle murin de Crouzon Fgfr2C342Y/+ mimant la pathologie humaine. Après fracture non stabilisée mandibulaire, les cals de réparation ont été étudiés à J14 et J28 post fracture. Les analyses morphométriques des cals de réparation Fgfr2C342Y/+ ont montré une augmentation significative du BV/TV (+7.15 % ; $p < 0.01$) par rapport aux contrôles (J28 post fracture), en rapport avec une minéralisation osseuse augmentée au sein des cals osseux chez les souris Fgfr2C342Y/+. Nos analyses histomorphométriques n'ont montré aucun impact significatif de la mutation Fgfr2C342Y/+ sur la prolifération et la différenciation chondrocytaire, montrant que la mutation Fgfr2C342Y/+ perturbe préférentiellement la lignée ostéoblastique. Bien que la minéralisation osseuse soit accrue chez les souris Fgfr2C342Y/+, nous n'avons pas observé d'accélération significative du remodelage du cal osseux. Enfin, nous avons montré une diminution significative de la longueur naso-anale (-6,2% ; $p < 0,05$) et une longueur réduite des tibias (-2,93% ; $p < 0,05$) à P21 chez les souris Fgfr2C342Y/+. En conclusion, nos résultats montrent que FGFR2, principalement exprimé dans les ostéoblastes, contrôle le processus d'élongation et de réparation osseuse. À l'avenir, cette meilleure compréhension de l'impact des mutations activatrices FGFR2 sur la croissance et la réparation osseuse permettra une meilleure prise en charge médicale et chirurgicale de ces patients.

ANNONCE DIAGNOSTIQUE D'UNE OLIGODONTIE AU CABINET DENTAIRE : QUELLES DIFFICULTÉS POUR LES CHIRURGIENS-DENTISTES ET ORTHODONTISTES ?

L'oligodontie est une anomalie rare du développement dentaire chez l'Homme caractérisée par l'agénésie d'au moins six dents. Elle a d'importantes répercussions sur le plan esthétique, social et développemental. Elle peut dans certains cas, être un symptôme révélateur d'une pathologie générale dans le cadre de syndrome, avec des causes génétiques possibles. En pratique, les chirurgiens-dentistes et les orthodontistes sont en première ligne pour en faire le diagnostic et donc l'annonce du diagnostic.

Problématique : L'annonce de ce diagnostic est-elle difficile pour ces praticiens ? Quelles sont les perceptions et le ressenti des praticiens lors de l'annonce ?

Matériel et méthode : Entretiens collectifs auprès de chirurgiens-dentistes et orthodontistes libéraux et experts membres du réseau O-Rares.

Résultats : Les 24 participants ressentent certaines difficultés lors de cette consultation d'annonce relatives à l'organisation de la consultation, au contenu et limites du discours à délivrer, à l'explication de la prise en charge buccodentaire et aux aides possibles et dans la relation humaine et la communication avec les différents interlocuteurs.

Conclusion : Bien que faisant pleinement partie de leur compétences, l'annonce de ce diagnostic est un moment relativement inconfortable pour le chirurgien-dentiste et l'orthodontiste.

Isabelle BLANCHET, Fabrice MICHEL, Corinne TARDIEU, Ariane CAMOIN

a. Hôpital de la Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

b. Faculté des sciences médicales et paramédicales, Aix Marseille Université, Marseille, France

c. Laboratoire ADES CNRS EFS UMR 7268, Aix Marseille Université, Marseille, France.

Mots clés : annonce diagnostique, oligodontie, chirurgien-dentiste, communication



DEVELOPMENTAL CUES AS A FOUNDATION FOR THERAPIES FOR RARE DISEASES

Pr Ophir KLEIN

*Executive Director of Cedars-Sinai Guerin Children's, Vice
Dean for Children's Services,
The David and Meredith Kaplan Distinguished Chair in
Children's Health*

**Mots-clés : développement,
régénération, craniofacial,
épithélium intestinal, maladies rares**

Le Pr Ophir Klein et son équipe étudient le développement et la régénération craniofaciales et intestinales des mammifères sur des modèles de souris et des organoïdes.

Ils s'intéressent plus particulièrement aux mécanismes responsables du développement des dents, des papilles linguales et du squelette facial et à la fonction des cellules souche dans ces organes. L'objectif est d'identifier les processus sous-jacents au développement et à la régénération craniofaciaux normaux et de comprendre ceux à l'origine des anomalies dentaires et malformations craniofaciales. Cela permettra de développer de nouveaux traitements, en particulier via l'emploi de cellules souche pour la régénération des organes et la création d'organes de substitution.

Un autre champ de recherche concerne l'épithélium gastro-intestinal et la compréhension de son étonnante capacité de régénération.

Ils cherchent par ailleurs à mieux comprendre les voies de signalisation responsables de la formation des dents, des papilles gustatives, de la muqueuse orale et d'autres tissus et organes, et leur dérégulation dans les cancers.

Enfin, ils développent de nouvelles approches morphométriques pour l'analyse des syndromes à partir de leurs cohortes de patients.

Le Pr Klein présentera quelques exemples des découvertes issus de leurs travaux :

- traitement de la dysplasie ectodermique hypohidrotique par l'ectodysplasine
- voie HRAS et formation de l'émail dans le syndrome de Costello
- compréhension des mécanismes de réparation de la muqueuse orale et maladies rares
- réparation des cellules souches intestinales



POSTERS

Session Posters 12h-14h

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

Nicolas Dupré^{1,2,3,4}, Benjamin PJ Fournier^{1,2,3,4},
Orianne Gondel^{1,5}, Margot C Riou^{1,2,3,4}, Juliane
Isaac^{1,3}, Pascal Garrec^{1,2,6}, Brigitte Vi-Fane^{1,2,6},
Samia Kribel^{2,4}, Muriel de La Dure-Molla^{1,2,4,7}, Clotilde
Carra Maria^{1,4,8}, Rufino Felizardo^{1,2,4,9}, Stéphane P
Kerner^{1,2,3,4,10}

1 Université Paris Cité, Faculty of Odontology, departments of Periodontology, Oral Biology, Pediatric Dentistry, Orthodontics and Imaging, Paris, France

2 Reference Center for Oral and Dental Rare Diseases, ORARES, Rothschild Hospital, AP-HP, Paris, France

3 Centre de Recherche des Cordeliers, Université Paris Cité, Sorbonne Université, INSERM U1138, Laboratory of Molecular Oral Pathophysiology, Paris, France

4 APHP, Rothschild Hospital, Service of Odontology, Paris, France

5 APHP, Charles Foix Hospital, France

6 APHP, Pitié Salpêtrière Hospital, Department of Orthodontics, Paris, France

7 INSERM UMR_S1163 Bases moléculaires et physiopathologiques des ostéochondrodysplasies, Institut Imagine, Necker, Paris

8 INSERM, UMS 011, Population-based Epidemiologic Cohorts Unit, Villejuif, France

9 CNRS, UMR 8045, BABEL, Université Paris Cité, France

10 Department of Periodontics, School of Dentistry, Loma Linda, University, Loma Linda, CA, US

L'oligodontie (OD) est une anomalie rare du développement dentaire caractérisée par l'agénésie d'au moins six dents permanentes. Les patients affectés nécessitent une réhabilitation fonctionnelle et esthétique souvent complexe. La réhabilitation par prothèses implanto-portées est une solution de choix mais la chirurgie implantaire peut être difficile en raison de la morphologie particulière de l'os alvéolaire.

L'objectif de cette étude rétrospective est de déterminer si le volume osseux est modifié chez les patients atteints d'OD par rapport aux patients témoins. Les CBCT de 53 patients adultes atteints d'OD ont été analysés et comparés à ceux de 82 témoins appariés selon l'âge et le sexe. La hauteur et l'épaisseur de l'os alvéolaire ont été évaluées sur chaque site dentaire à 3, 6, 9 et 12 mm de profondeur.

Chez les patients OD, sur les sites des dents permanentes, l'épaisseur osseuse est réduite en antérieur et postérieur et la hauteur en antérieur uniquement. Les sites édentés des patients OD présentent une hauteur osseuse réduite dans la région antérieure maxillaire et une épaisseur réduite dans les premiers millimètres des zones prémolaires et molaires.

Dans le groupe oligodontie, l'épaisseur de l'os est significativement réduite lorsqu'une dent est absente comparée aux sites présentant une dent temporaire ou permanente et la hauteur osseuse est diminuée par rapport aux sites des dents temporaires antérieures et des sites des dents permanentes maxillaires.

Les patients atteints d'OD ont un volume osseux réduit. L'absence de dents chez les patients OD pouvant conduire à un déficit de volume osseux, il est recommandé de conserver des dents temporaires fonctionnelles pour limiter la résorption de l'os alvéolaire.

Mots clés : Agénésie, CBCT, Os

MODÉLISATION DES VOIES AÉRIENNES ET IMPRESSION 3D

L'objectif de notre recherche est la réalisation en impression 3D de modèles de voies aériennes pédiatriques fidèles à la taille des voies aériennes à différents âges de la vie, utilisables à visée pédagogique pour les familles ou pour les équipes médicales.

Nous avons développé différentes applications :

- Mise au point d'un simulateur chirurgical de trachée pédiatrique pour la trachéotomie et pour les trachéoplasties de glissement. Plusieurs étapes ont été essentielles à la bonne réalisation du modèle : (1) la mise au point d'une encre imprimable ayant les caractéristiques biomécaniques identiques à celle du cartilage pour la vraisemblance du modèle et la réalisation des sutures. La validation des encres a été réalisée par des chirurgiens experts lors de séances de simulation d'opération chirurgicales par voie externe et endoscopique ; (2) la modélisation de différentes pathologies trachéales (sténose segmentaire acquise ou sténose congénitale étendue) soit ex nihilo, soit à partir de scanner de patients. Les modèles personnalisés sont en cours de validation pour l'aide à la décision médicale lors des réunions de concertation pluridisciplinaire et pour l'aide à la préparation des interventions chirurgicales.

- Mise au point et évaluation d'un modèle pédagogique simplifié du larynx utilisé pour l'information aux familles et pour les cours généraux aux équipes médicales et paramédicales. Nous avons mis au point des modèles imprimés en taille agrandie des différents cartilages laryngés. Ils sont également en cours de validation tant pour les familles (explications des pathologies laryngées pédiatriques en consultation) que pour les cours dédiés aux pathologies rares.

Briac THIERRY^{1,2}, Hossein KHONSARI^{1,3}

1 Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades APHP

2 UMR 976 Université de Paris;

3 Laboratoire 'Forme et Croissance du Crâne

Mots clés : Voies aériennes, Impression 3D, Pédagogie, Médecine personnalisée

MISE EN PLACE ET ÉVALUATION D'UN PROGRAMME DE RENFORCEMENT DE L'HYGIÈNE BUCCO-DENTAIRE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE FENTE LABIO-PALATINE

**Camille BOEFFARD¹, Tony PRUD'HOMME^{2*},
Pierre CORRE^{2*}**

1 Nantes Université, CHU Nantes, F-44000 Nantes, France

2 Nantes Université, Oniris, CHU Nantes, INSERM, Regenerative Medicine and Skeleton, RMeS, UMR 1229, F-44000 Nantes, France 3Nantes Université, CHU Nantes, Unité d'Investigation Clinique en Odontologie, UIC 11, F-44000 Nantes, France

**Both authors contributed equally to the project*

Mots clés : hygiène bucco-dentaire, fente labiale, fente palatine, suivi dentaire

L'étude HBD-Fentes est un projet établi conjointement entre le Centre de Soins Dentaire et le Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie de Nantes qui a pour objectif principal d'évaluer l'apport d'un programme personnalisé à l'Hygiène Bucco-Dentaire et un suivi dentaire régulier d'enfants porteurs de fentes. Ce projet est un essai clinique, prospectif, contrôlé, randomisé, monocentrique.

Pour cette étude les enfants seront divisés en deux groupes grâce à la randomisation, un groupe test et un groupe contrôle. Le groupe contrôle ne verra pas de modification de sa prise en charge habituelle (consultation annuelle dans le service de chirurgie maxillo-faciale avec le chirurgien et l'orthodontiste). Le groupe test aura, une consultation dentaire ajoutée tous les 6 mois pendant laquelle seront réalisés : une motivation à l'hygiène bucco-dentaire, des actes de prophylaxie et les soins si nécessaires. Pour le groupe test, sera également mis en place des téléconsultations tous les deux mois afin de réitérer les messages essentiels de l'hygiène bucco-dentaire. Le critère de jugement principal sera l'évolution de l'indice dentaire (CAOD/caod). Il sera relevé pour tous les patients le jour de l'inclusion, à 1 an et à 1 an après la fin de l'étude.



UNE MUTATION DU GÈNE **ROGDI** DANS UN MODÈLE MURIN REPRODUIT LE PHÉNOTYPE DU SYNDROME DE **KOHLSCHÜTTER-TÖNZ**

Le syndrome de Kohlschütter-Tönz (KTS) est une maladie autosomique récessive rare qui affecte le développement neurologique (épilepsie précoce, régression psychomotrice, autisme) et dentaire (amélogénèse imparfaite, AI). Il est causé par des variants du gène **ROGDI**. Ce gène code pour la protéine **ROGDI**, protéine basique essentielle, hautement conservée chez les métazoaires mais dont la fonction reste inconnue. L'expression de la protéine **ROGDI** n'est pas détectée chez les individus atteints du KTS, suggérant ainsi que la perte de fonction de **ROGDI** pourrait être impliquée de la pathogénèse du KTS.

Chez les patients atteints de KTS, l'émail est très fin, mou, rugueux et taché des différentes nuances de brun. Ces caractéristiques se traduisent cliniquement par un aspect inesthétique, une hypersensibilité, des propriétés mécaniques moindres de l'émail et une susceptibilité augmentée aux lésions carieuses. L'amélogénèse est un processus hautement contrôlé comprenant trois étapes : pré-sécrétoire, sécrétoire et de maturation. L'AI dans le KTS associé à **ROGDI** se caractérise par une hypominéralisation et des défauts de maturation survenant pendant l'amélogénèse.

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

Alexandra JIMÉNEZ-ARMIGO^{1,3}, Supawich MORKMUED⁴, Virginie LAUGEL-HAUSHALTER¹, Naji KHAROUF^{2,5}, Eric MATHIEU⁵, Joseph HEMMERLÉ⁵, Agnès BLOCH-ZUPAN^{1,2,6,7}

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

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

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

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

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

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

Mots clés : Maladie rare, Syndrome de Kohlschütter-Tönz, Rogdi, modèle murin, amélogénèse

ANALYSE DU PHÉNOTYPE CRÂNIOFACIAL DES MODÈLES MURINS DE TRISOMIE 21

José AHUMADA^{1*}, Marion PELLEN¹, Damien MARÉCHAL¹, Agnès BLOCH-ZUPAN^{1,2,3}, Yann HÉRAULT¹

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

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

3. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-Dentaires, 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.

Mots clés : Trisomie 21, crâniofacial, modèles murins

La trisomie 21 (T21) est l'un des syndromes les plus fréquents dans le monde. Les altérations les plus courantes et les plus caractéristiques de la T21 sont les troubles de l'apprentissage et la dysmorphie cranio-faciale, mais les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le phénotype cranio-facial spécifique restent inconnus. L'objectif de cette étude est de comprendre les voies et les gènes qui sont modifiés au cours du développement des anomalies craniofaciales chez la T21. Avec l'utilisation d'un nouveau modèle murin modifié génétiquement (avec des duplications segmentaires sur les chromosomes 11 et 20 du rat) et de nouveaux modèles de souris avec différentes duplications segmentaires, une analyse morphométrique 3D comparative (effectuant une analyse de la distance euclidienne et une analyse procruste générale) a été utilisée pour évaluer les structures osseuses craniofaciales de ces modèles, en les corrélant avec le phénotype humain de T21 et les modèles murins précédemment connus. Des différences significatives ont été constatées dans les crânes et les mandibules des modèles présentant une duplication du chromosome 11 du rat. Des différences similaires ont été constatées dans de nouveaux modèles de souris portant des duplications segmentaires sur le chromosome 16 de la souris. Ces phénotypes sont en corrélation avec le phénotype humain de la T21 et avec des modèles murins connus. Ces résultats nous amènent à définir une région chromosomique (et des gènes sensibles à la dose) comme responsable des malformations craniofaciales dans la T21. Grâce à ces informations, des études moléculaires seront menées pour comprendre pleinement ces altérations.

RÔLE DE FAM20C DANS LA PHYSIOLOGIE GINGIVALE

Le syndrome de Raine (RNS), ou dysplasie osseuse ostéosclérotique, est une maladie rare caractérisée par des anomalies craniofaciales, avec notamment une fibromatose gingivale. Le RNS est causé par des mutations bi-alléliques du gène codant pour la protéine kinase FAM20C impliquée dans la voie de sécrétion des protéines de la matrice extracellulaire. La façon dont les variants de FAM20C modifient l'homéostasie du tissu conjonctif gingival est actuellement inconnue. Nous avons analysé par spectrométrie de masse les sécrétomes de fibroblastes gingivaux (FG) normaux et de patients RNS. Nous avons identifié un ensemble de 41 protéines dérégulées dans les patients RNS avec 14 protéines augmentées et 27 protéines diminuées. Cet ensemble définit deux interactomes, un centré sur l'augmentation de protéines pro-fibrotiques et l'autre sur l'adhésion de la membrane basale. Pour la plupart des protéines surexprimées, l'analyse quantitative par RT-PCR a montré des niveaux de transcription accrus in vitro. Nous avons confirmé in vivo sur coupes l'expression augmentée de ces cibles comme la Périostine ou le collagène de type V. L'interactome « membrane basale » est centré sur la Fibronectine et les Laminines suggérant des défauts de migration cellulaire. Nos études préliminaires indiquent que les FG des patients RNS migrent plus lentement que les FG normaux dans le « scratch assay ». Des analyses supplémentaires sont nécessaires pour montrer un comportement migratoire différent des GF des patients RNS. En conclusion, nos données suggèrent fortement que les variants de FAM20C modifient la composition de la matrice extracellulaire en favorisant l'expression de marqueurs pro-fibrotiques.

Claudio REZENDE RODRIGUES^{1,2†}, Rym CHALGHOUMI[†], Clément GUILLOU^{3,4†}, Amina BAKER[†], Victor SIMANCAS ESCORCIA¹, Lilia ABBAD⁵, Paulo YAMAGUTI², Vidjea CANNAYA¹, Mourad BENASSAROU⁶, Christos CHATZIANTONIOU⁵, Pascal COSETTE^{3,4†}, **Olivier CASES^{1†}**, Ana Carolina ACEVEDO^{2†}, Renata KOZYRAKI^{1,7†}

1- Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, INSERM, Université de Paris, Oral Molecular Pathophysiology, F-75006, France. / 2- Oral Center for Inherited Diseases, University Hospital of Brasília, Oral Histopathology Laboratory, Department of Dentistry, Health Sciences Faculty, University of Brasília (UnB), Brasília, Brazil. / 3- Normandie Université, PISSARO Proteomic Facility, Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), F-76821 Mont-Saint-Aignan, France. / 4- Normandie Université, UMR670 CNRS, F-76821 Mont-Saint-Aignan, France. / 5- UMR51155, INSERM, Sorbonne Université, F-75020, France. / 6- Service de Chirurgie Maxillo-faciale et Stomatologie, Hôpital De la Pitié Salpêtrière, Sorbonne Université, F-75006, France. / 7- CRMR O-RARES, Hôpital Rothschild, UFR d'Odontologie-Garancière, Université de Paris, F-75012, France. / †These authors have contributed equally to this work and share first authorship.

‡ These authors share senior authorship.

Mots clés : FAM20C, fibrose, fibromatose gingivale, sécrétome, matrice extracellulaire

CARACTÉRISATION DES ANOMALIES BUCCO-DENTAIRES CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS D'UNE PATHOLOGIE RÉNALE D'ORIGINE GÉNÉTIQUE : ÉTUDE EXPLORATOIRE

Julie RIBEAU¹, Marie-Laure BOY-LEFÈVRE¹,
Renata KOZYRAKI¹

CRMR O-RARES, Hôpital Rothschild, UFR d'Odontologie-Garancière, Université de Paris Cité, F-75012, France

Mots clés : syndrome néphrotique, CAKUT, émail, développement, hypominéralisation

Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant et les anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (CAKUT) sont des pathologies de pronostic rénal variable pouvant conduire à la maladie rénale chronique et/ou l'insuffisance rénale chronique. L'état bucco-dentaire des patients avec une maladie rénale chronique a fait l'objet de plusieurs études qui ont mis en évidence une corrélation entre la maladie rénale et les maladies carieuse ou parodontale mais aussi avec les défauts du développement de l'émail (DDE). Les manifestations orales peuvent être secondaires au traitement administré, à une hygiène dentaire négligée et/ou représenter des défauts primitifs associées au phénotype rénal.

Bien que les DDE, notamment l'hypoplasie de l'émail, soient bien décrites dans la littérature, les données sur les autres anomalies du développement dentaire, à savoir les anomalies de forme, de nombre et d'éruption sont très peu nombreuses.

L'objectif de notre étude a été d'identifier les anomalies bucco-dentaires dans le contexte de CAKUT, du syndrome néphrotique et d'autres maladies monogéniques rares. Cette étude monocentrique a été réalisée au CRMR de Rothschild sur 26 patients, âgés de 6-18 ans et sur une durée de 6 mois. Les données ont été recueillies lors d'une consultation. Des anomalies de nombre (4/26), d'éruption (2/26), de forme (4/26) et de structure (4/26) ont été observées. Des défauts de minéralisation de type MIH ont été identifiées chez 8 patients. Cette étude constitue une première étape d'une initiative de recherche translationnelle dédiée à la compréhension des mécanismes physiopathologiques communs entre les pathologies rénales et dentaires.



ANOMALIES DENTAIRES CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME DE PARRY-ROMBERG

Cette étude examine les anomalies de la couronne et de la racine chez les patients atteints du syndrome de Parry-Romberg (SPR), une maladie caractérisée par une atrophie hémifaciale progressive.

Il s'agit d'une revue rétrospective de patients atteints du SPR qui ont été évalués au Boston Children's Hospital de 1980 à 2020. C'est la plus grande étude sur les anomalies dentaires dans des cas de SPR rapportée à ce jour. Un autre objectif de cette étude est d'apporter des éclaircissements sur les soins pluridisciplinaires pour cette population de patients.

17 patients atteints du SPR ont eu une évaluation dentaire et toutes les anomalies dentaires ont été documentées. Les anomalies ont été évaluées à l'aide de radiographies panoramiques et de cone beam (CBCT) pour évaluer les dimensions bucco-linguales, mésio-distales, et axiales des dents hypoplasiques, qui ont été comparées à celles des dents controlatérales.

Les résultats comprenaient des agénésies (29 %, n = 5), des racines hypoplasiques (29 %, n = 5), des éruptions canines retardées (24 %, n = 4) et des molaires de mûrier (12 %, n = 2). La longueur axiale était toujours plus courte dans les dents hypoplasiques par rapport aux dents controlatérales, avec des différences allant de 1,2 à 9,2 mm. Les différences de taille de couronne des dents hypoplasiques par rapport aux dents controlatérales étaient imprévisibles mais toujours présentes.

Une orientation du patient vers une équipe craniofaciale y compris un orthodontiste est importante pour identifier les dents à haut risque qui peuvent être préservées avec des soins appropriés. Les anomalies dentaires spécifiques d'un patient influenceront leur planification de traitement et la prise en charge.

Ariana ARAM¹, Alex CAPPITELLI², Ingrid GANSKE², Richard BRUUN²

1 Harvard School of Dental Medicine, Boston USA,

2 Department of Plastic & Oral Surgery, Boston Children's Hospital,

Mots clés : Syndrome de Parry-Romberg, atrophie hémifaciale, racines hypoplasiques, soins pluridisciplinaires

LA FONDATION MALADIES RARES. ACCÉLÈRE LA RECHERCHE SUR TOUTES LES MALADIES RARES !

Céline BORDET

*Responsable régionale Ile de France, Tours et Orléans.
Référente Filières de Santé Maladies Rares pour la Fondation.
Fondation Maladies Rares 96 rue Didot, 75014 Paris.*

**Mots clés : Fondation, recherche
fondamentale, recherche
pré-clinique, appels à projets**

Mesure phare de l'axe « recherche » du PNMR2, la Fondation Maladies Rares (FMR) a été créée en février 2012 par décret du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. La FMR est une fondation de coopération scientifique, personne morale de droit privé à but non lucratif. Elle est née de la volonté conjointe de tous les acteurs impliqués dans la recherche et la prise en charge des maladies rares (AFM téléthon, Alliance Maladies Rares, INSERM, Conférence des directeurs de CHU, Conférence des présidents des universités).

Si chaque maladie rare touche peu de personnes, il en existe plus de 7000 différentes. Dans leur globalité, ces maladies concernent ainsi plus de 3 millions de français, soit une 1 personne sur 20. Handicapantes, graves, difficiles à diagnostiquer et à traiter, ces maladies représentent un véritable défi médical et humain.

La FMR porte une mission d'intérêt général : accélérer la recherche sur toutes les maladies rares et a pour ambition de contribuer à l'identification des causes de chaque maladie, à l'émergence de candidats médicaments et à l'amélioration du parcours de vie des personnes concernées. Ces actions se déclinent au travers de 5 axes : financer des projets de recherche scientifique, accompagner les chercheurs et cliniciens, soutenir les associations de patients, communiquer et former sur les maladies rares et représenter les maladies rares à l'international.

La FMR accompagne les équipes de recherche gratuitement et sans partage de propriété intellectuelle.



TYMPANO-TRAIN : ENSEIGNER L'OTOSCOPIE À L'AIDE DE LA TECHNOLOGIE DE L'IMPRESSION 3D

Introduction : L'enseignement de l'otoscopie est difficile, car il y a une grande variété de pathologies à connaître qui doivent être interprétées en trois dimensions. L'objectif de cette étude était de développer et de valider un simulateur d'otoscopie utilisant l'impression 3D.

Méthodes : Les images d'un scanner d'os temporal normal ont été anonymisées et segmentées. Plusieurs membranes tympaniques pathologiques (30) ont été conçues à partir de photos réelles de membranes tympaniques : les textures ont été appliquées sur les membranes tympaniques et les reliefs ont été créés. Une imprimante 3D Polyjet a permis d'utiliser différents matériaux et textures. Le réalisme du simulateur a été validé en analysant les retours d'expérience d'otologues, de pédiatres et d'étudiants en médecine. Le simulateur a également été utilisé à grande échelle pour l'évaluation en examen ECOS. Des questionnaires de satisfaction ont été envoyés.

Résultats : Le score de Likert pour le réalisme était de 4/5, 4/5 et 4/5 pour les otologues, les pédiatres et les étudiants, respectivement. Le score pour la facilité d'utilisation était de 5/5, 4/5 et 5/5 ; le score pour la robustesse était de 4/5, 5/5 et 5/5. A la question «ce simulateur est-il adapté à l'enseignement de l'otoscopie», les scores étaient respectivement de 5/5, 5/5 et 5/5.

Lors de l'ECOS, 145 réponses au questionnaire de satisfaction ont été recueillies. Les étudiants ont évalué la facilité d'utilisation à 3,5/5 et les évaluateurs à 4,6/5. La robustesse à 3,9/5 et 4,8/5.

Conclusion : Le simulateur d'otoscopie représente correctement la réalité de l'examen de la membrane tympanique. Les évaluateurs étaient en faveur d'une généralisation du dispositif pour l'enseignement et l'évaluation.

François SIMON¹, Juliette PREBOT², Françoise DENOYELLE¹

1: Université Paris Cité, Service d'ORL Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP

2: Plateforme d'impression 3D de l'AP-HP

Mots clés : impression 3D, otologie, os temporal, chirurgie





Journée 2023 Recherche et Innovation



Journée Recherche et Innovation de la Filière TETECOU

10 Mars 2023

www.tete-cou.fr

Retrouvez-nous sur

