

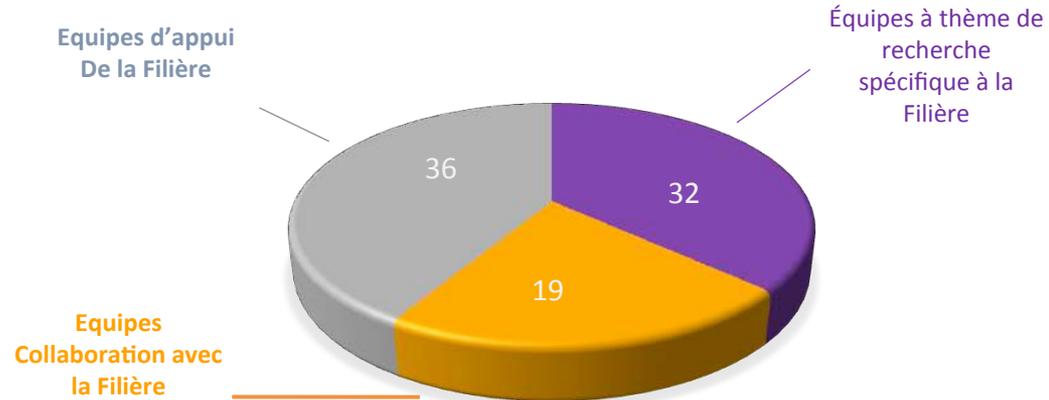
Méthodologie Plateforme Recherche

QT. Analyse quantitative : Fiches à renvoyer à Jessica Chaloyard

- **87 dirigées(ou avec) membres Filière**
 - **51 (32+19)** Thèmes de recherche Filière
 - **36** Equipes d'appui - sujets connexes
 - **12 équipes de collaboration serrée**

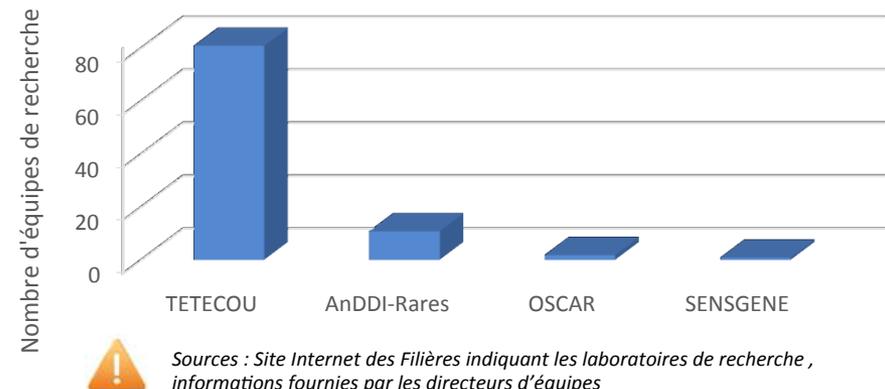
QL. Analyse qualitative à partir des dossiers (CRMR)s à **compléter par bottom-up (CR/CCMRs) avec le soutien de la plateforme**

Chercheurs de la Filière et leurs équipes de recherche *

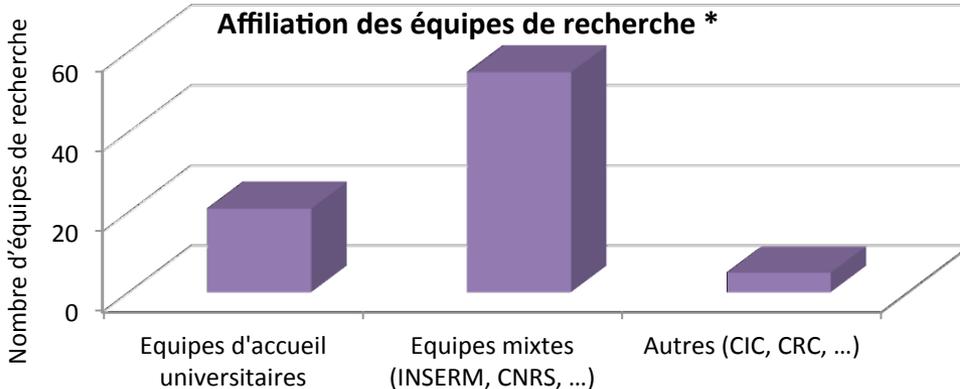


Transversalité inter - Filières des équipes de recherche *

(Parmi les 87 équipes recensées)



Affiliation des équipes de recherche *



* Analyses réalisées sur une liste non exhaustive d'équipes de recherche

Équipes réparties sur tout le territoire ... Réseaux Multinationaux

* Analyses réalisées sur une liste non exhaustive d'équipes de recherche

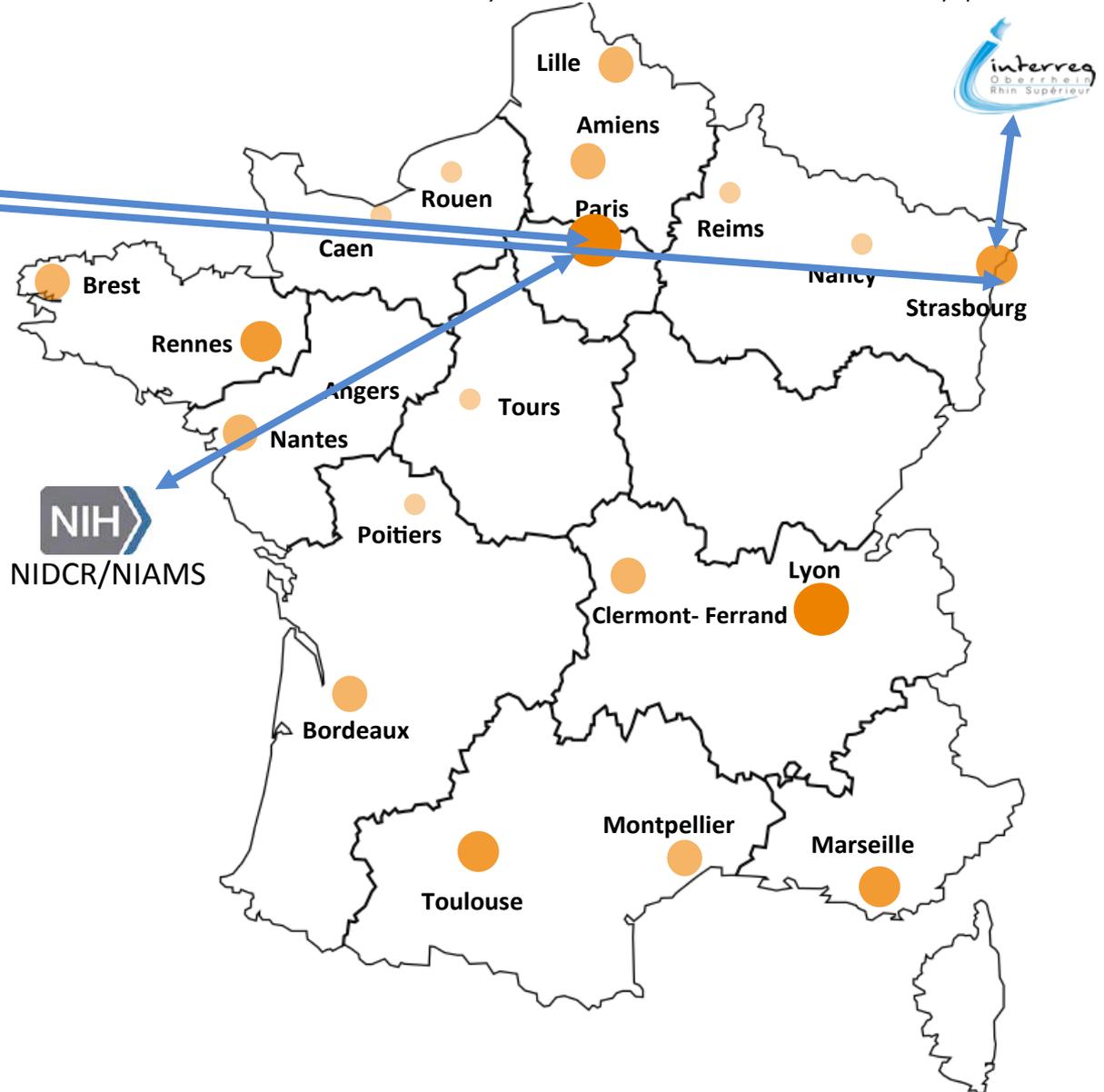


European Reference Network

for rare or low prevalence complex diseases



Network
Craniofacial anomalies and ear, nose and throat disorders (ERN CRANIO)

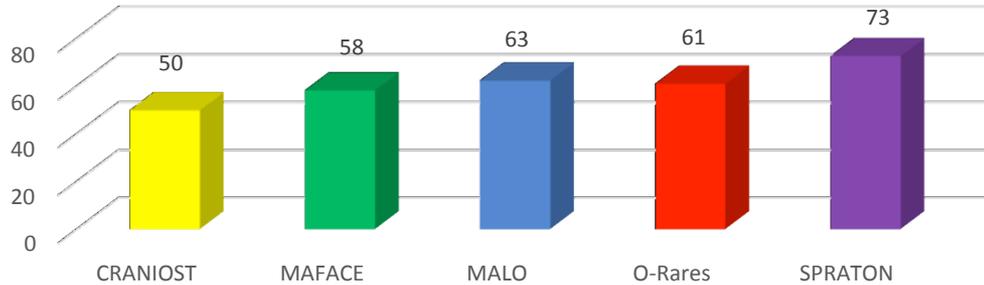


Densité globalement superposable à celles des sites CR/CCMR

- ≥ 10 équipes de recherche
- $5 \leq < 10$ équipes de recherche
- $3 \leq < 5$ équipes de recherche
- < 3 équipes de recherche

* Analyses réalisées sur une liste non exhaustive d'équipes de recherche

Pourcentage de Centres impliqués dans des équipes de recherche*



+ Associations très actives de patients atteints d'une maladie rare spécifique

Quid des Maladies non soutenues par une association ?



Association Française des Syndromes d'Ehlers-Danlos

- Caractérisation du modèle murin du Syndrome d'Elher-Danlos vasculaire (projet financé par l'association).



Association Coline – Syndrome de Francheschetti

- Simulation pré-chirurgicale dans le syndrome de Treacher-Collins – Franceschetti (projet soumis à l'association).



Association microphthalmie France

- Répercussions psychologiques d'une malformation oculaire grave chez les enfants et leurs parents (association collaborant au projet).

* Analyses réalisées sur une liste non exhaustive d'équipes de recherche

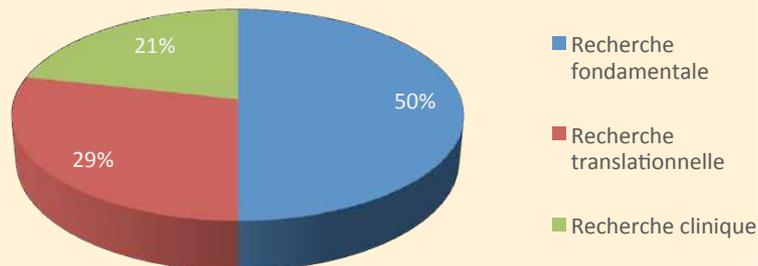
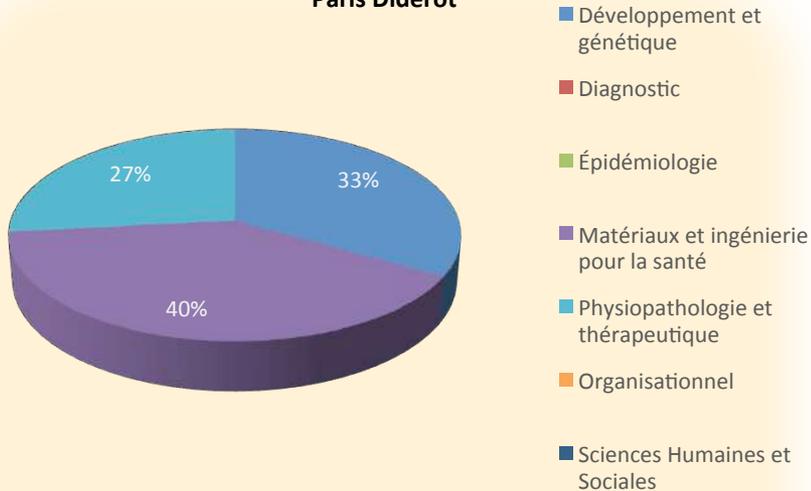
** Plusieurs thèmes et domaines de recherche peuvent être associés à un réseau

CRANIOST * * *

(% parmi 10 équipes de recherche)

CRMR IMAGINE

Collaborations Neurobiologie INSERM-CEA, Os CNRS/inserm
Paris Diderot



PHENOTYPE/GENOTYPE/PHYSIOPATHOLOGIE- MODELES ANIMAUX - COHORTES

[Moyamoya syndrome in children with neurofibromatosis type 1: Italian-French experience](#), Santoro C, *Am J Med Genet A*. 2017

[Craniofacial strategy for syndromic craniosynostosis](#), Arnaud E, P. *Ann Chir Plast Esthet*. 2016

[Meckel's and condylar cartilages anomalies in achondroplasia result in defective development and growth of the mandible](#),

Biosse Duplan M, *Hum Mol Genet*. 2016

[Skull base morphology in fibroblast growth factor receptor type 2-related](#)

[faciocraniosynostosis: a descriptive analysis](#), Coll G, *Neurosurgery*. 2015

[Analysis of transcription factors key for mouse pancreatic development establishes NKX2-2](#)

[and MNX1 mutations as causes of neonatal diabetes in man](#), Flanagan SE, *Cell Metab*. 2014

[Rubinstein-Taybi syndrome predisposing to non-WNT, non-SHH, group 3 medulloblastoma](#),

Bourdeaut F, *Pediatr Blood Cancer*. 2014

[Monocentric study of 112 consecutive patients with childhood onset GH deficiency around and after transition](#), Courtilot C, *Eur J Endocrinol*. 2013....

EXPLORATION FONCTIONNELLES - ESSAIS THERAPEUTIQUES TRANSFERT GENES

[Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia](#), Tenconi R, *Am J Med Genet A*. 2017

[Intracerebral gene therapy in children with mucopolysaccharidosis type IIIB syndrome: an uncontrolled phase 1/2 clinical trial](#), Tardieu M, *Lancet Neurol*. 2017

[Intracerebral administration of adeno-associated viral vector serotype rh.10 carrying human SGSH and SUMF1 cDNAs in children with mucopolysaccharidosis type IIIA disease: results of a phase I/II trial](#), Tardieu M, *Hum Gene Ther*. 2014

[\[Psychomotor education and speech therapy when weaning a child off artificial feeding\]](#),

Malécot-Le Meur G, Soulez-Larivière L, **Abadie V**, Thouvenin B, Rastel C, Chalouhi C.

Soins Pédiatr Pueric. 2016

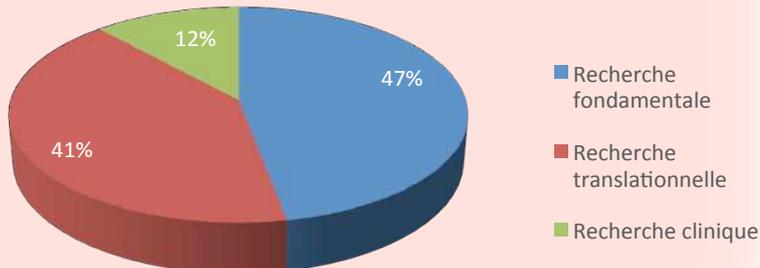
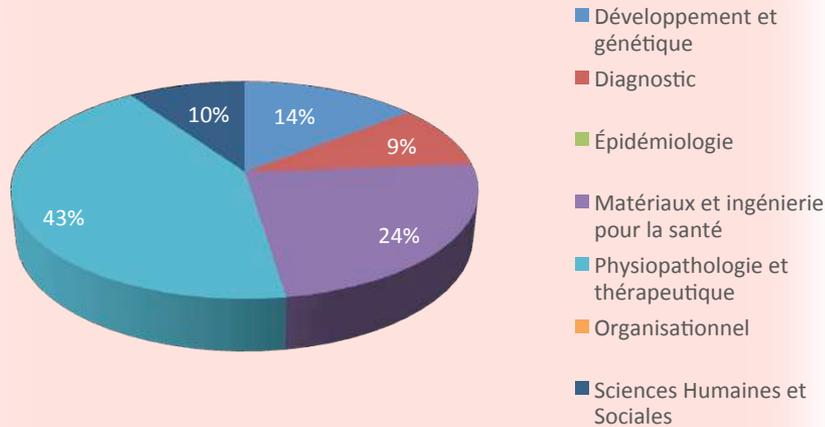
* Analyses réalisées sur une liste non exhaustive d'équipes de recherche

** Plusieurs thèmes et domaines de recherche peuvent être associés à un réseau

MALO* **

(% parmi 11 équipes de recherche)

CRMR : Instituts/IMAGINE - MONDOR - ROBERT DEBRÉ



PHENOTYPAGE MUTATIONS CONNUES

[Choanal Atresia Associated With Tracheoesophageal Fistula: The Spectrum of Carbimazole Embryopathy.](#) Fayoux P, 2011

[SOX10 mutations mimic isolated hearing loss.](#) Pingault V, Clin Genet. 2015

[Molecular diagnosis of genetic deafness.](#) Jonard L, Clin Biochem. 2011

[Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia.](#) Tenconi R, Am J Med Genet A. 2017

[Noonan Syndrome: An Underestimated Cause of Severe to Profound Sensorineural Hearing Impairment. Which Clues to Suspect the Diagnosis?](#)

Ziegler A, Otol Neurotol. 2017

NOUVELLES MUTATIONS INTERFACE NEUROSCIENCE NEUROSENSORIALITE

[CNTN6 mutations are risk factors for abnormal auditory sensory perception in autism spectrum disorders.](#) Mercati O, Mol Psychiatry. 2017

[An Application of NGS for Molecular Investigations in Perrault Syndrome: Study of 14 Families and Review of the Literature.](#) Lerat J, Hum Mutat. 2016

[Mutations in MYT1, encoding the myelin transcription factor 1, are a rare cause of OAVS.](#) Lopez J Med Genet. 2016

[Discovery of a large deletion of KAL1 in 2 deaf brothers.](#) Marlin S. Otol Neurotol. 2013

[Biallelic nonsense mutations in the otogelin-like gene \(OTOGL\) in a child affected by mild to moderate hearing impairment.](#) Bonnet C, Gene. 2013

[Heterogeneity of mutational mechanisms and modes of inheritance in auriculocondylar syndrome.](#) Gordon CT, J Med Genet. 2013

[Phenotype and genotype in females with POU3F4 mutations.](#) Marlin S. Clin Genet. 2009

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES ET RECHERCHE THERAPEUTIQUE TECHNOLOGIQUE

[Place of 3D printing in facial epithesis.](#) Gleizal A, 2017

[Surgical training by simulation,](#) Devauchelle B

[Arterial Spin-Labeling to Discriminate Pediatric Cervicofacial Soft-Tissue Vascular Anomalies.](#) Boulouis G, AJNR Am J Neuroradiol. 2017

[Laryngeal replacement with an artificial larynx after total laryngectomy: the possibility of restoring larynx functionality in the future.](#) Schultz P, 2014

[Using a new otologic operating microscope: unexpected complications.](#) Parodi M, Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015

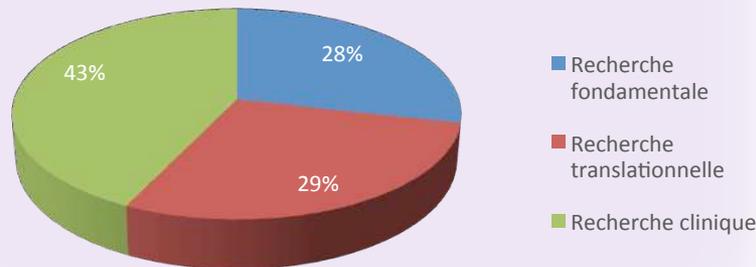
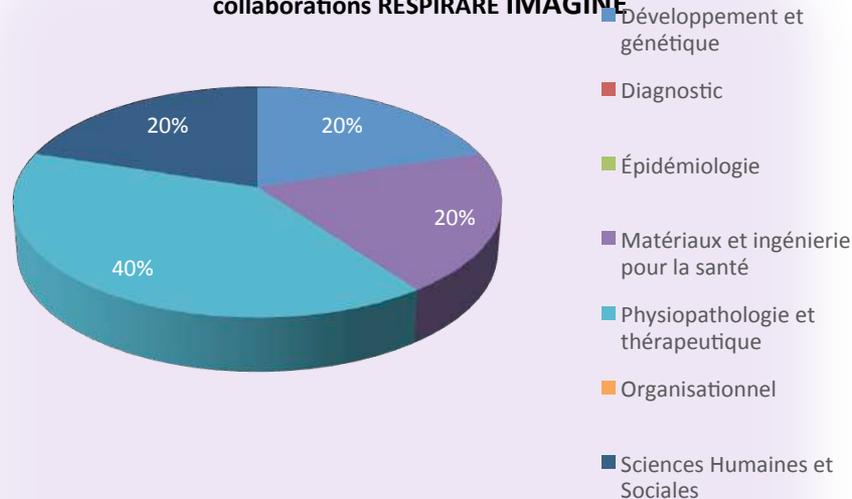
[Continuous Positive Airway Pressure for Upper Airway Obstruction in Infants with Pierre Robin Sequence.](#) Fauroux B; 2016

SPRATON * * *

(% parmi 5 équipes de recherche)

CRMR UMR 1178 - Santé mentale et santé publique

collaborations RESPIRARE IMAGINE



EVALUATION CLINIQUE ET PHENOTYPIQUE

PROGRAMMES

PHRC CHARGE, ADOROBIN, VISIOCHARGE, ORALQUEST

PHYSIOPATHOLOGIE TROUBLES FONCTIONNELS

[Psychomotor education and speech therapy when weaning a child off artificial feeding\].](#)

Malécot-Le Meur G, Soins Pédiatr Pueric. 2016

[Best Practices for the Diagnosis and Evaluation of Infants With Robin](#)

[Sequence: A Clinical Consensus Report. Breugem CC, JAMA Pediatr. 2016](#)

[Prenatal diagnosis of Pierre Robin Sequence: accuracy and ability to predict phenotype and functional severity. Lind K, Prenat Diagn. 2015](#)

[Sigmoid Volvulus: An Underestimated Cause of Intestinal Obstruction in Cornelia de Lange Syndrome. Clermidi P, J Pediatr. 2015](#)

IDENTIFICATION GENETIQUE MOLECULAIRE- MODELES ANIMAUX

[Functional assessment of disease-associated regulatory variants in vivo using a versatile dual colour transgenesis strategy in zebrafish. Bhatia S, PLoS Genet. 2015](#)

[Identification of novel craniofacial regulatory domains located far upstream of SOX9 and disrupted in Pierre Robin sequence. Gordon CT, Hum Mutat. 2014](#)

[Congenital heart defects in patients with deletions upstream of SOX9. Sanchez-Castro M, Hum Mutat. 2013](#)

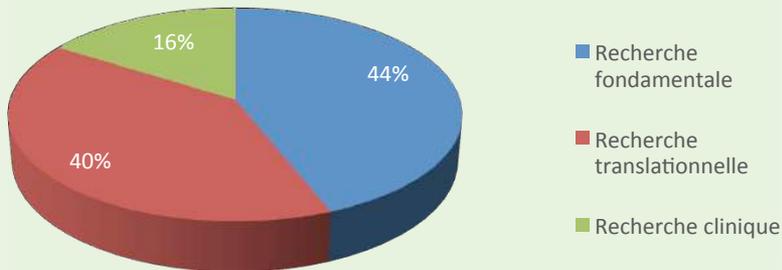
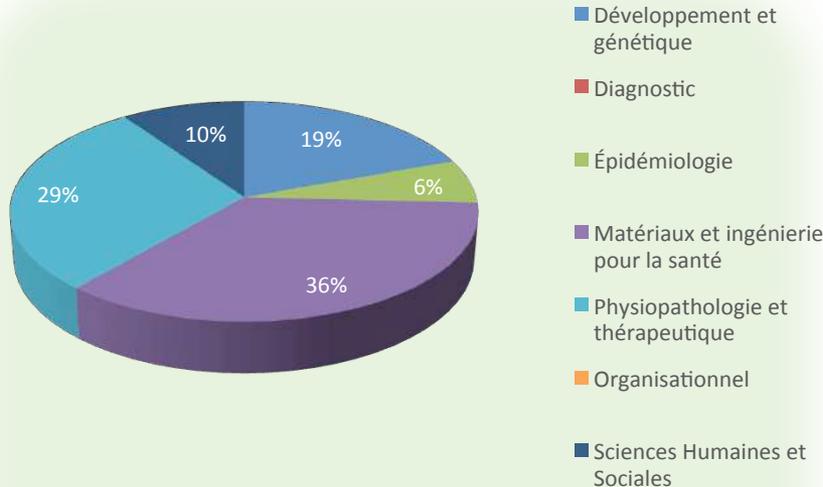
* Analyses réalisées sur une liste non exhaustive d'équipes de recherche

** Plusieurs thèmes et domaines de recherche peuvent être associés à un réseau

MAFACE * **

(% parmi 19 équipes de recherche)

CRMR Inserm U1138, IMAGINE, collaborations U938



PHENOTYPAGE MODELES ANIMAUX

OAVS, Dysostosis, Craniostenosis, Naevi,

[Mutations in MYT1, encoding the myelin transcription factor 1, are a rare cause of OAVS.](#) Lopez E, *J Med Genet.* 2016

[Proliferative Nodules vs Melanoma Arising in Giant Congenital Melanocytic Nevi During Childhood.](#) Vergier B, *JAMA Dermatol.* 2016

[Mutations in the endothelin receptor type A cause mandibulofacial dysostosis with alopecia.](#) Gordon CT, *Am J Hum Genet.* 2015

[NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi.](#) Charbel C, *J Invest Dermatol.* 2014

RECHERCHE CHIRURGIE IMAGERIE

[Modelling human skull growth: a validated computational model.](#) Libby J, *J R Soc Interface.* 2017

[Reproducibility of three-dimensional posterior cranial base angles using low-dose computed tomography.](#) Olszewski *Clin Oral Investig.* 2016

[Fronto-facial advancement and bipartition in Crouzon-Pfeiffer and Apert syndromes: Impact of fronto-facial surgery upon orbital and airway parameters in FGFR2 syndromes.](#) Khonsari RH, *J Craniomaxillofac Surg.* 2016

[Reconstruction of a large calvarial traumatic defect using a custom-made porous hydroxyapatite implant covered by a free latissimus dorsi muscle flap in an 11-year-old patient.](#) Morice A, *J Neurosurg Pediatr.* 2017

RECHERCHE EN PHYSIOPATHOLOGIE ESSAIS CLINIQUES

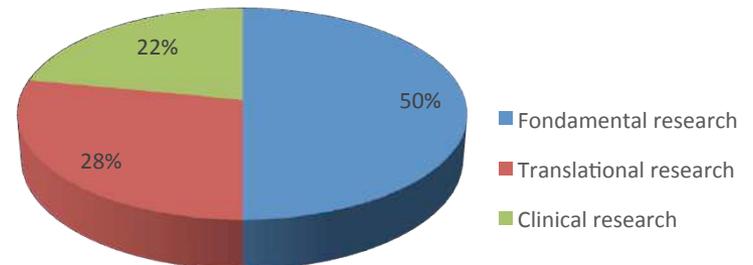
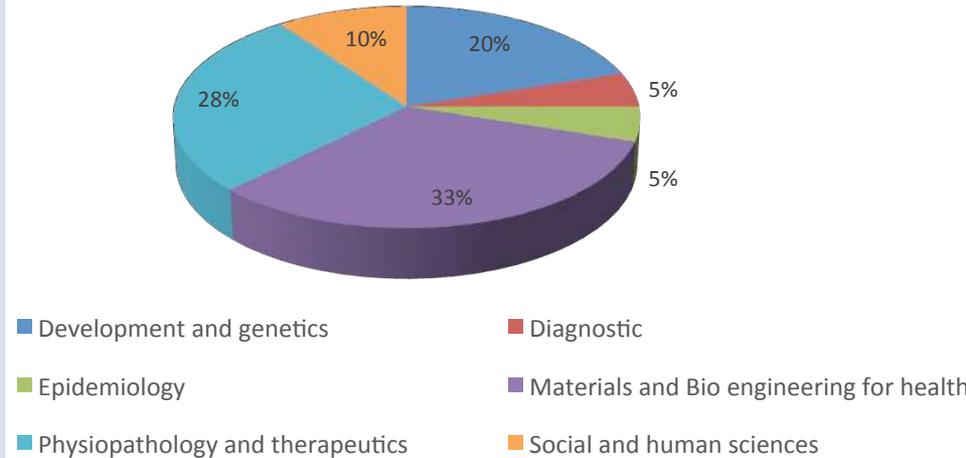
[Defining a new aggressiveness classification and using NFATc1 localization as a prognostic factor in cherubism.](#) Kadlub N, *Hum Pathol.* 2016

[The calcineurin inhibitor tacrolimus as a new therapy in severe cherubism.](#) Kadlub N, *J Bone Miner Res.* 2015

25 Research laboratories

- CNRS UMR 5242 / INRA 1288 - UCBL 1 : Évo-dévo de la denture chez les vertébrés
- CNRS UMR 7268 / Amu : Forensic Anthropology and Growth Standards
- INSERM UMRS 1138 / USPC : Molecular Oral Physiopathology
- INSERM UMR 96 / CNRS UMR 7104 : Developmental biology and stem cells
- INSERM UMR 1026: BIOTIS : Tissue bioengineering
- INSERM UMR 1008 : Controlled Release Drugs and Biomaterials
- CNRS UMR 5615 / UCBL : Team: biomaterials
- EA 4203 : Maxillo-Facial Bioengineering and Stem Cells
- INSERM UMR 1064 / Université de Nantes : Biology of dendritic cells and immune tolerance
- CNRS UMR 8247 / Chimie ParisTech : Structural Metalworking
- CNRS UMR 6226 /UR1 / ENSCR / INSA : Group Biomaterials in bone sites
- EA 1254 / UR1 : Microbiologie : Infectious risks
- INSERM UMR 1109 /UNISTRA : NanoMédecine Régénérative Ostéoarticulaire et Dentaire
-
- Réseaux Européens InterReg, ERN, Financement MAXIBONE
- Amérique Latine COFECUB, EcosNord
- Amérique du Nord NIH NIDCR NIAMS

Domains and types of recherche* **
(among 25 research teams)



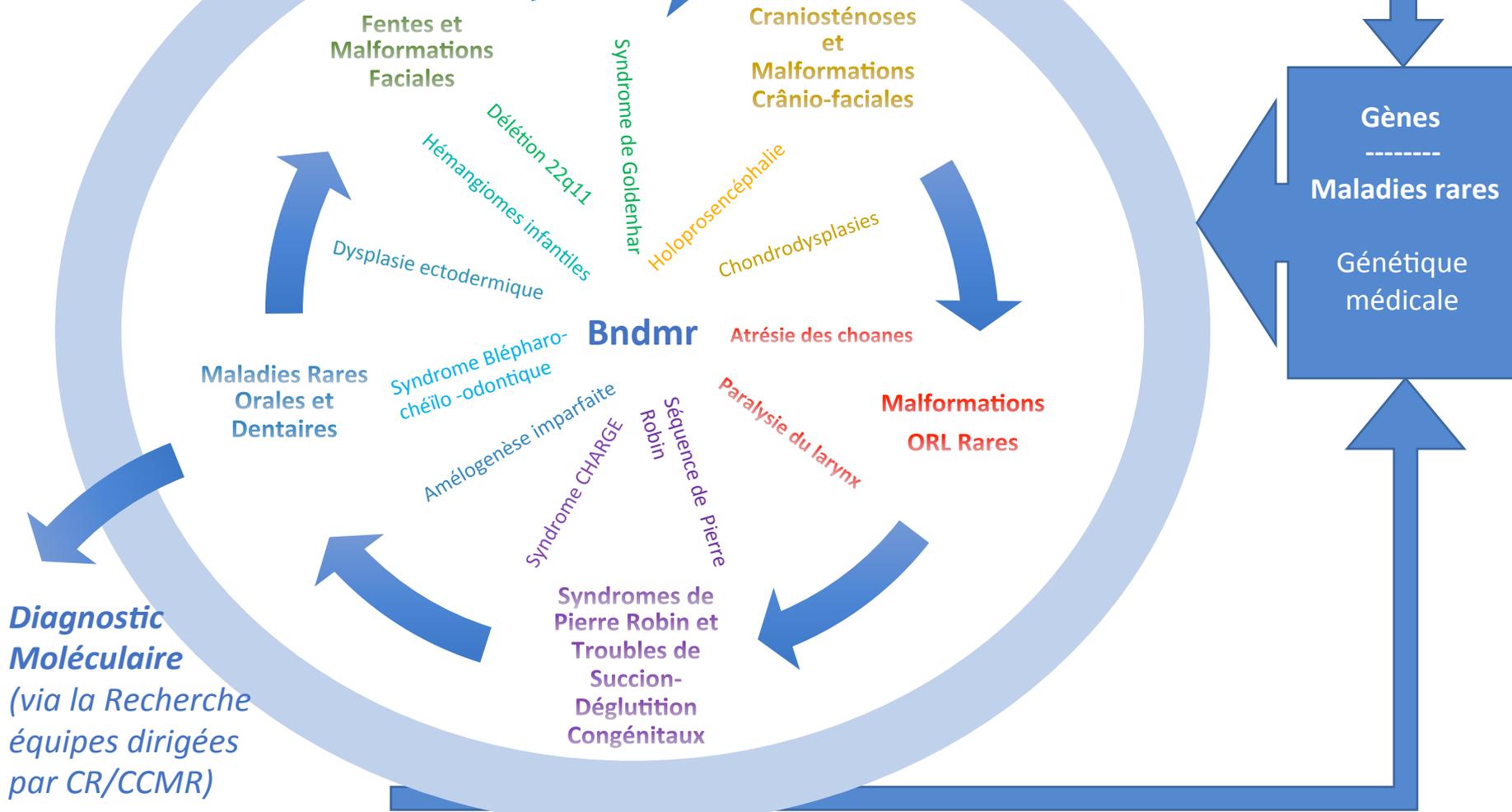
Phénotypage



✓ Réseau

✓ Inter-Réseau

✓ Inter-Filière



Véritable mécanisme = Networks moléculaires des maladies rares ... Omics, Big Data et ... Transhumanité

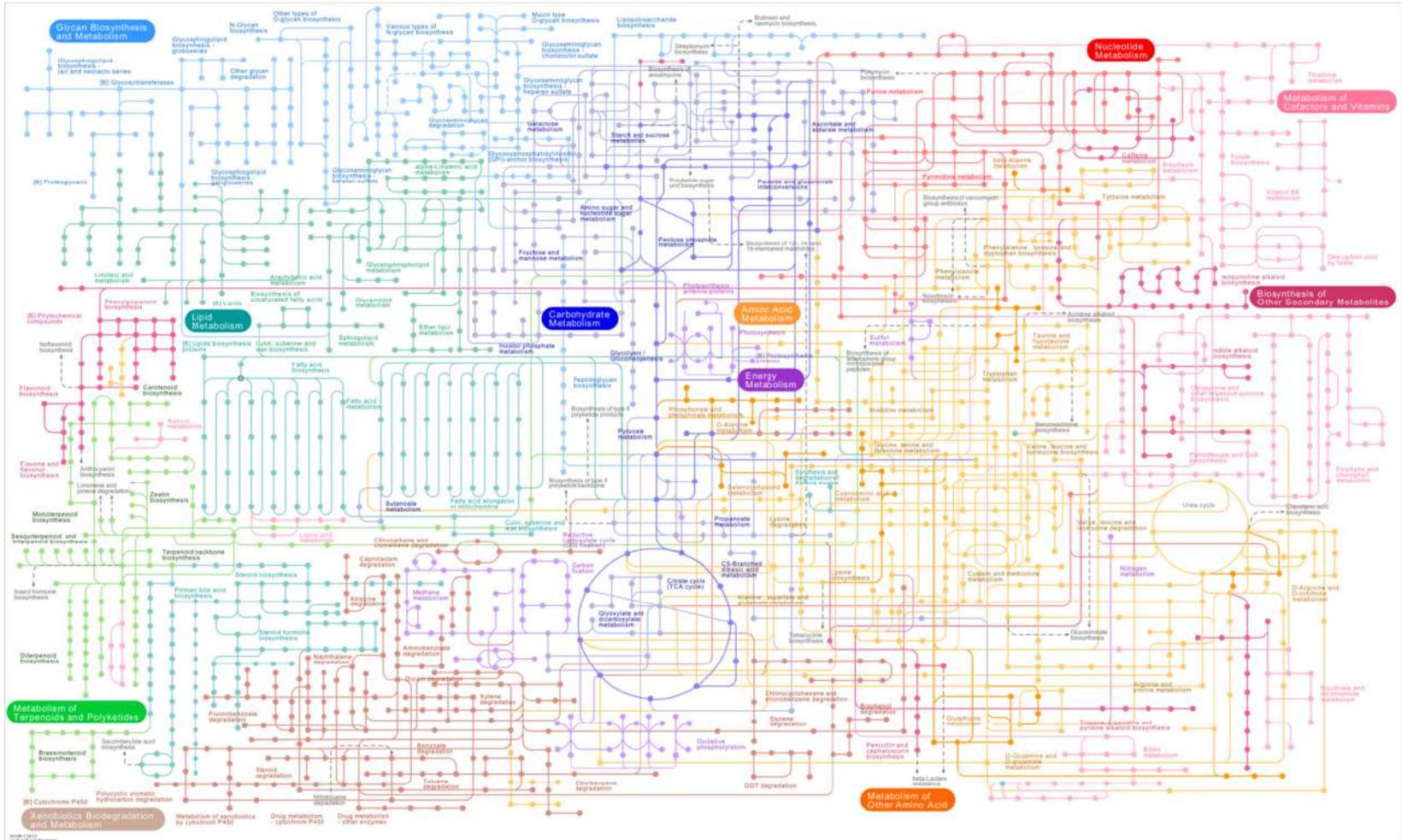
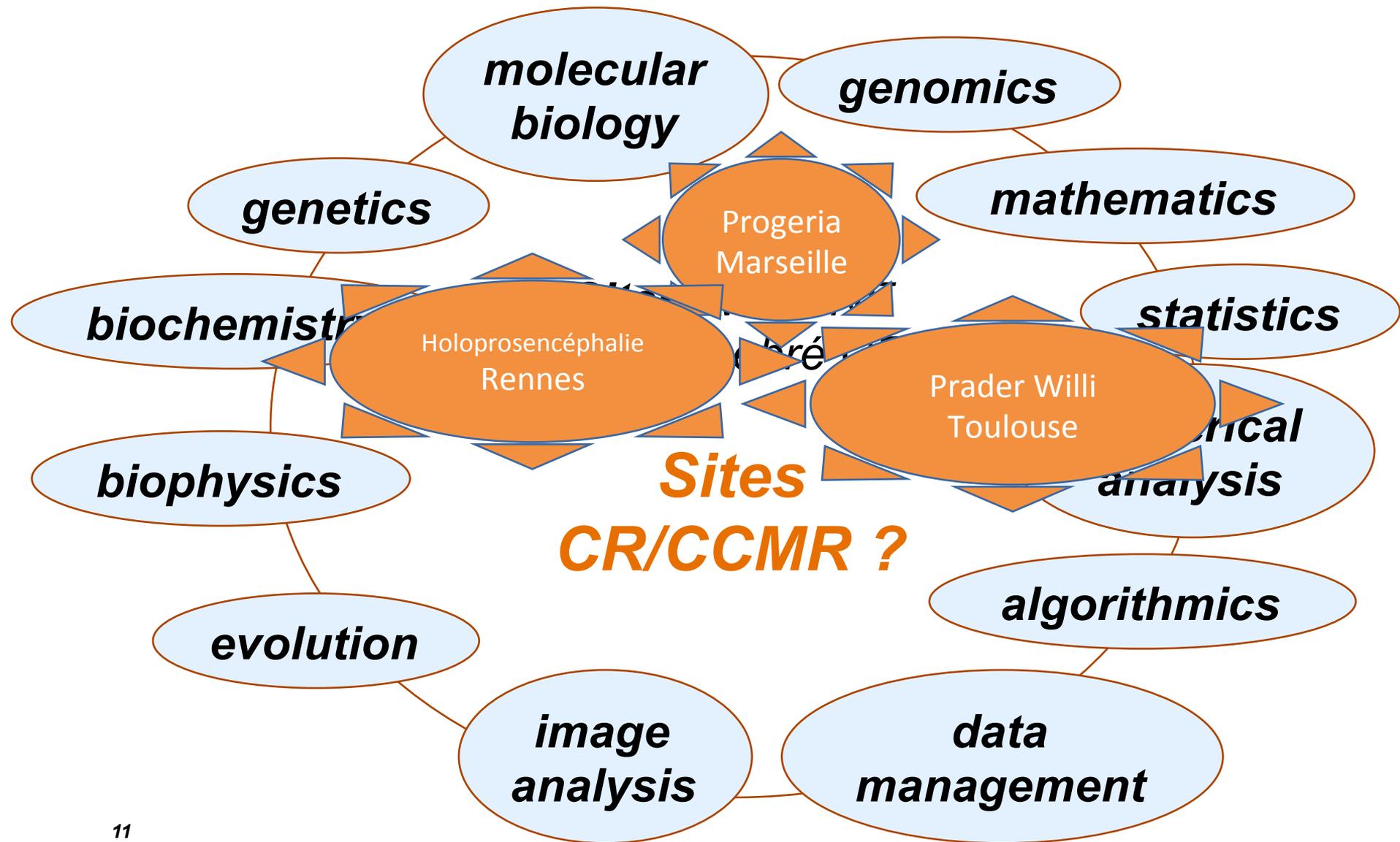
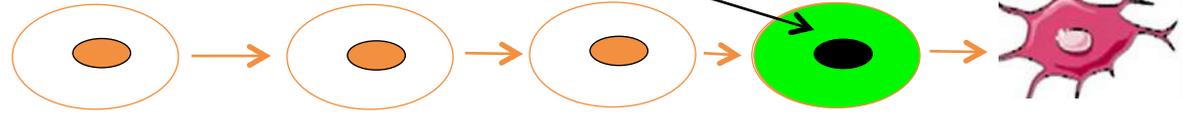
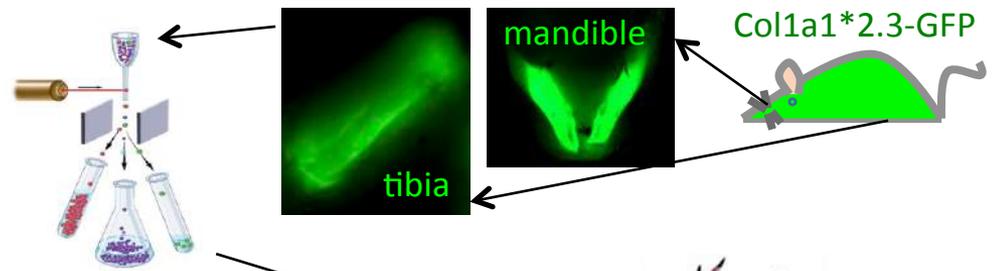


Schéma métabolomique 2017

Omic'Organisationnel *Centres multidisciplinaires*

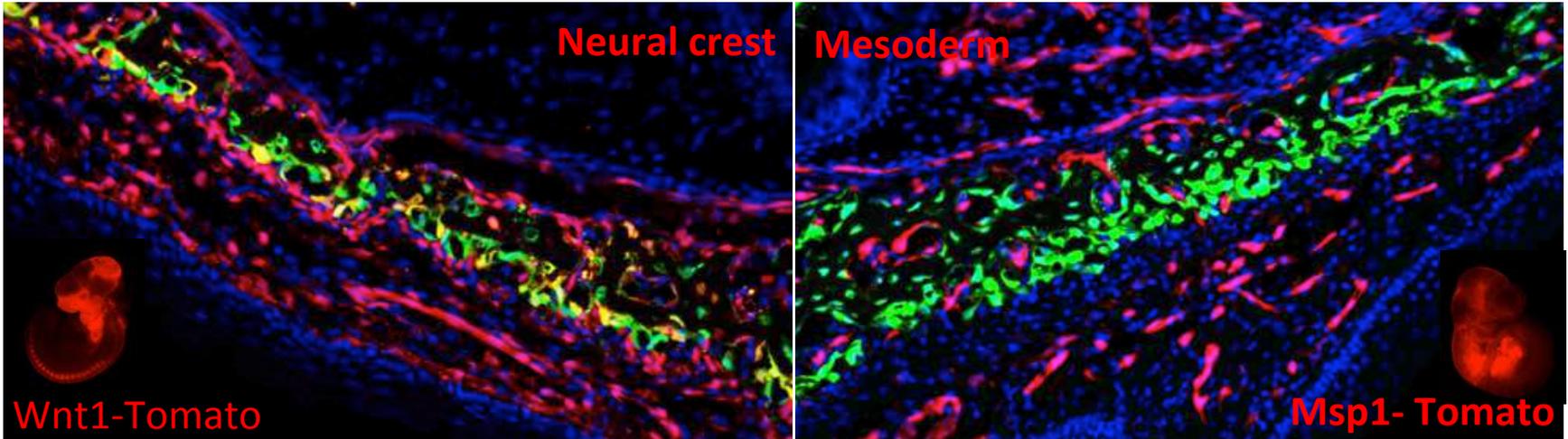


*Equipes internes
Recherche d'amont*



Jaw-specific Osteoblastomic
RNASeq/Proteomics/Phosphoproteomics
Metabolomics...

Col1a1*2.3kb-GFP



Connaissance des laboratoires d'amont de TETECOUC à exploiter : Omics craniofacial

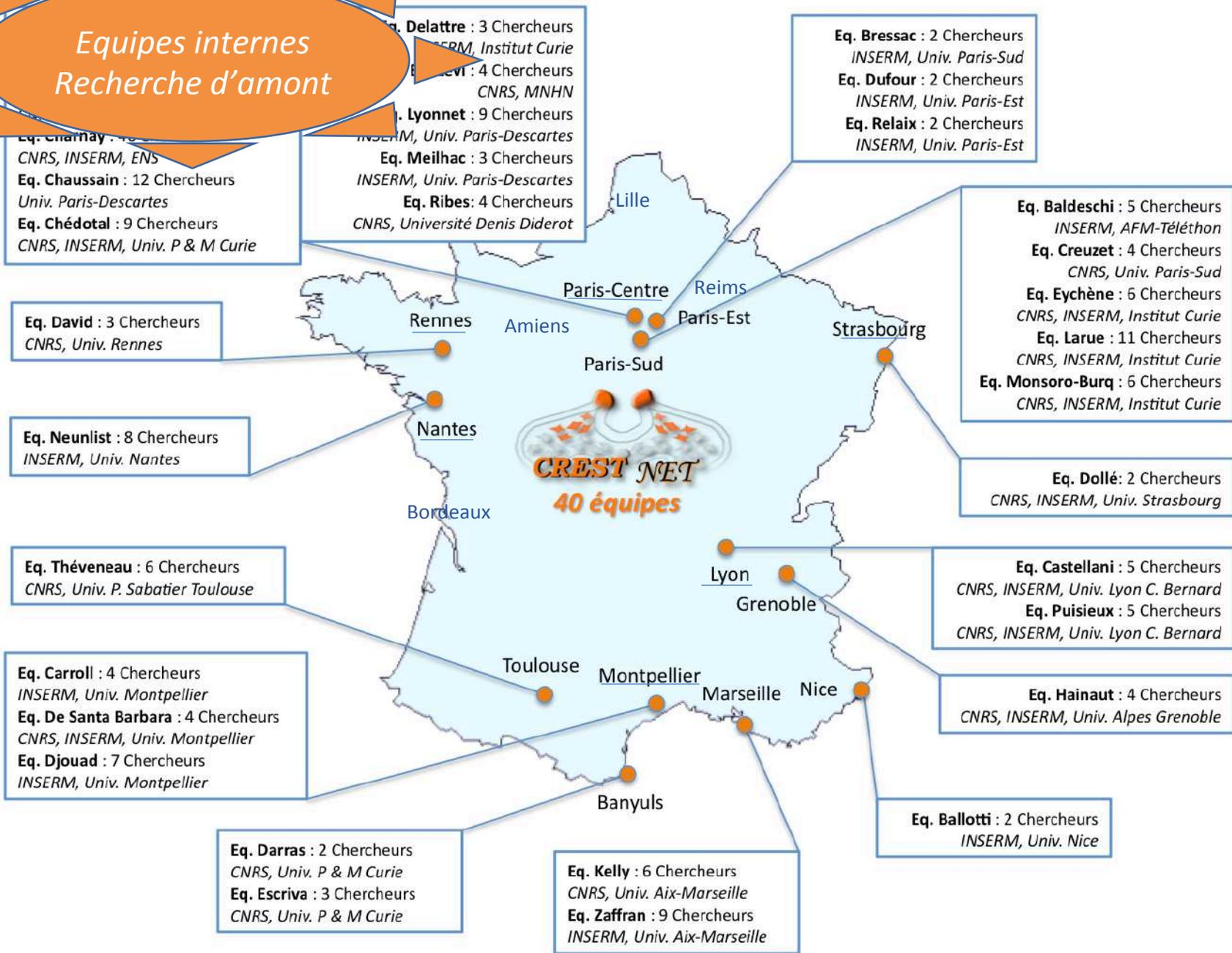
*Equipes d'appui
Recherche d'amont*

Réseau « Biologie du développement & Crêtes neurales »

- ❑ Evolution et développement
- ❑ Génétique humaine & modèles animaux (poulet, xénope, murins...)
- ❑ Génomique
- ❑ Epigénomique
- ❑ Analyse fonctionnelle des régions non codantes
- ❑ Analyse cellulaire, de la nanostructure à l'anatomie
- ❑ Transitions épithélio-mésenchymateuse et mésenchymo-épithéliale
- ❑ Transcriptomique, protéomique, métabolomique...
- ❑ Imagerie Développement
- ❑ Ingénierie tissulaire
- ❑ Cellules souches
- ❑ Chirurgie expérimentale, biothérapies, autogreffes
- ❑ Maladies systémiques, infectieuses et immunitaires
- ❑ Neurosciences
- ❑ Pathophysiologie des maladies rares : malformations
- ❑ Oncologie

Crest-Net et son rôle superposable aux réseaux BioTETECOUE Dispositif / Technologie

*Equipes internes
Recherche d'amont*



Des appels à projets

Actualité sur les appels à projets

15 Mars 2017



Appel à projet Fondation des « Gueules Cassées 2017 » : Pathologies cranio faciales tumorales et traumatiques

9 Mars 2017



Appel à projet – Plan médecine Génomique 2025

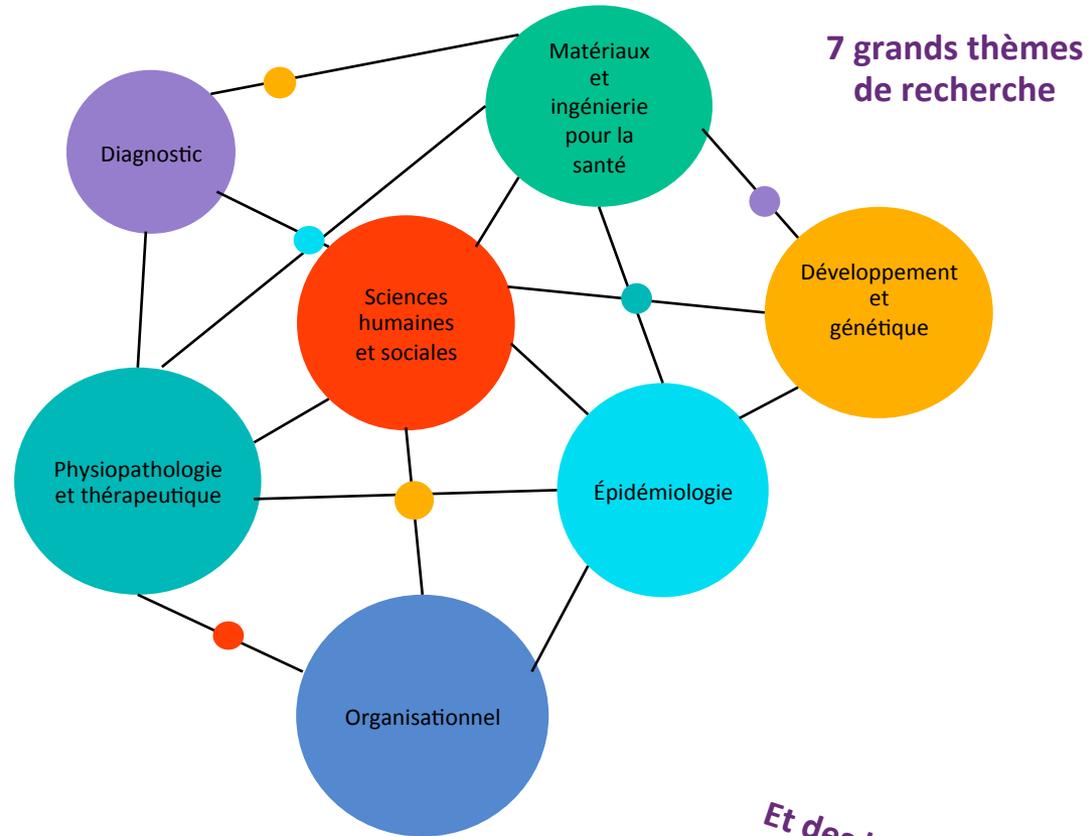
Le Ministère des affaires sociales et de la santé lance un appel à projet afin de sélectionner des dossiers proposant la mise en place du séquençage très haut débit à visée sanitaire pour un grand nombre de patients.

Les dossiers devront proposer :

- La mise en œuvre d'une plateforme de séquençage à très haut débit intégrant l'acquisition des équipements (en particulier des séquenceurs qui seront la propriété de l'établissement porteur).
- Une organisation pilote permettant le séquençage à très haut débit à visée sanitaire pour un grand nombre de patients et répondant aux critères de recevabilité listés dans le paragraphe III.
- Un projet d'évaluation médico-économique de l'organisation proposée.

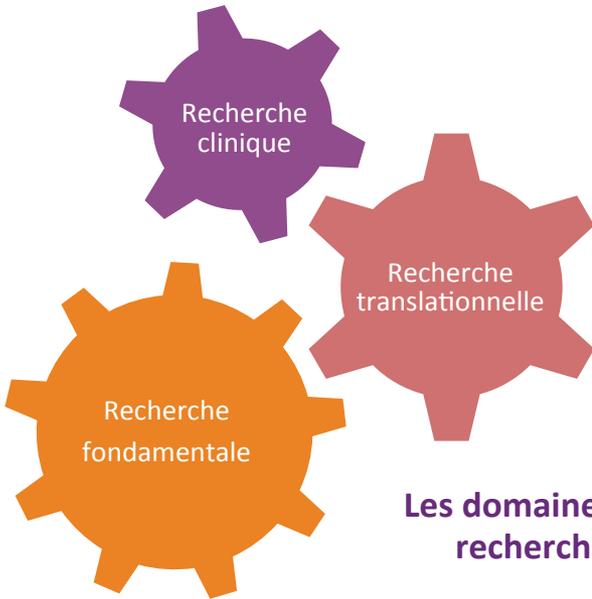
La date limite de dépôt est fixée au 9 Mars 2017 (avant minuit)

[Instruction DGOS relative à l'APP](#)



7 grands thèmes de recherche

Et des laboratoires de recherche



Les domaines de recherche

Génétique et Développement des Malformations Cardiaques

INSERM UMR_S 910
Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle

Catégories : Recherche fondamentale – Développement, physiopathologie

RESPONSABLE :

Dr Stéphane ZAFFRAN

POUR PLUS D'INFORMATIONS :

www.zaffranlab.com

Tel : 04 91 32 49

stephane.zaffran@univ-amu.fr



En quelques mots:

De récentes analyses ont mises en évidence un lien surprenant entre l'évolution des muscles de la tête et du cou avec ceux des chambres cardiaques. Plus précisément, le laboratoire cherche à comprendre l'implication des facteurs de transcription HOX dans la différenciation d'une sous population de cellules souches de la crête neurale en cellules des cavités orales et cardiaques.

Mots clés:

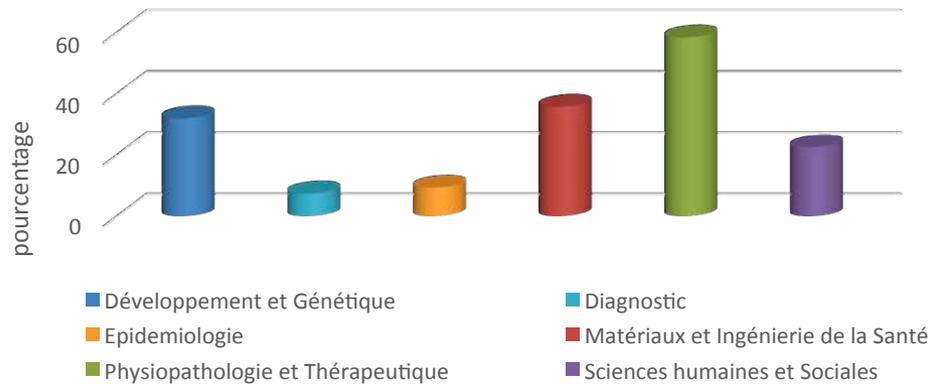
mécanismes moléculaires, malformations cardiaques congénitales, muscles de la tête et du cou, cellules souches de la crête neurale, délétion 22q11.2, facteur de transcription HOX, souris knock-in

* Analyses réalisées sur une liste non exhaustive d'équipes de recherche

** Plusieurs thèmes et domaines de recherche peuvent être associés à une équipe

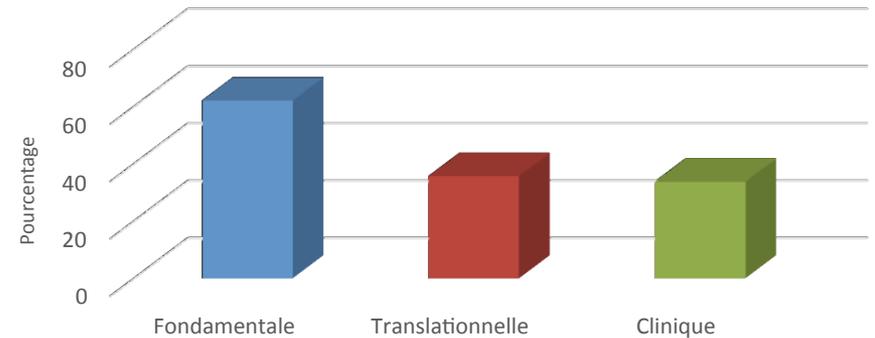
Répartition des équipes en fonction de leurs sujets de recherche (en %)* **

(Parmi les 51 équipes accueillant des membres de la Filière et appartenant à son périmètre)



Répartition des équipes en fonction de leurs types de recherche (en %)* **

(Parmi les 51 équipes accueillant des membres de la Filière et appartenant à son périmètre)



Equipes de recherche par réseau

(Parmi les 51 équipes accueillant des membres de la Filière et appartenant à son périmètre)



Du fait de l'appartenance de certaines équipes de recherche à plusieurs réseaux, la somme des pourcentages est supérieure à 100

Large spectre thématique

Maladies génétiques du cerveau en développement

Mécanismes moléculaires de la croissance, de l'ostéogenèse et de l'ostéolyse, biothérapies

BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET CELLULES SOUCHES

Évo-dévo de la denture chez les vertébrés

Sciences chirurgicales, robotique et microchirurgie

Biomatériaux et Bio ingénierie

INGENIERIE TISSULAIRE OSSEUSE

Endothélium microvasculaire et lésions du cerveau de nouveau-né

HEMOSTASE ET REMODELAGE VASCULAIRE POST ISCHEMIE

Thérapie Génique, Génétique, Epigénétique en Neurologie, Endocrinologie et Développement de l'Enfant

HANDICAP VENTILATOIRE

Physiopathologie Orale Moléculaire

Santé péri et postnatale, Handicap de l'enfant, Comportements de santé et santé des adolescents

Recherche d'amont

- I. **Génétique-Epigénétique**, environnement foeto-maternel, perturbateurs endocriniens, ...
- II. **Bases moléculaires physiopathologie craniofaciale**
Développement, crêtes neurales, voies de signalisation, endocrinologie, neurosensorialité, Omics cellules différenciées, Physicochimie du minéral...
- III. **Sciences dures** Nanomatériaux, Informatique, Imagerie fonctionnelle-Robotique, E-Santé...

Activités translationnelles

- VI. **Technologies pour la santé** Biomatériaux, dispositifs orphelins, chirurgie/pro-orthèses assistées par ordinateur, outils d'exploration fonctionnelle...
- V. **Biothérapies** Essais précliniques Médicaments orphelins, Correction génique, Cellules-souches...

Recherche clinique

- VI. **Essais-Cohortes** Traitement bêta-bloquant-hémangiomes infantiles, Densitométrie-greffon osseux, Colorimétrie dentaire, Exploitation de Big data
- VII. **Santé publique et sciences humaines** Epidémiologie, Economie de santé, Patient-expert...



A network to create synergies and coordinate the actors of rare diseases



Improving patient management

Develop formation and information

**Impulse & Promote
Research**

Bilan - Fiches CR/CCMR

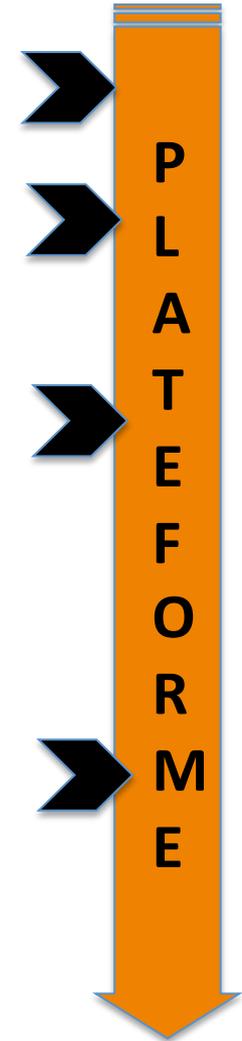
Animations thématiques
(Marseille, Strasbourg, Harrogate-UK, Potsdam...)

Données Intra/Internet

Annuaire chercheurs
Partage données
Cohortes, cellules, modèles animaux

Réseaux appui

CREST-NET
Technologies
Sciences humaines
International/ERN





HEADNECK Member born in CR Cordeliers