



## CONGRÈS DES RENCONTRES RARE 2021 - E-POSTERS

### ETUDES CLINIQUES ET PRÉCLINIQUES

#### **POSTER 14 - APRES UNE MORT SUBITE RECUPEREE, QUEL TRAUMATISME POUR LE PATIENT ET SES PROCHES ? TEMPO**

Adeline Banos,

*Centre de Référence des Maladies Rythmique Héritaires du CHU de Bordeaux*

Malgré les avancées thérapeutiques, la mort subite d'origine cardiaque reste une maladie fréquente (60000/an en France) et souvent mortelle (5 % de survie) (Bougoin W et al. Intensive Care Med 2014). Parce qu'il est par définition inattendu, l'impact psychologique sur les patients réanimés et sur leurs proches peut être important. Cependant, peu d'études l'ont évalué. Les patients qui développent plus tard un trouble de stress post-traumatique (TSPT) présentent généralement un trouble de stress aigu. Chez les patients en mort subite d'origine cardiaque réanimés, une détresse psychologique aiguë est fréquente (Schaff et al, 2012) et un TSPT a été identifié chez 40 % des patients (Zimmerli, 2014). Concernant les proches, Haywood (2018) les appelle les « patients oubliés » pour souligner l'absence de reconnaissance de leur traumatisme psychologique. Le TSPT était plus fréquent chez les personnes témoins de la mort subite récupérée que chez celles qui n'y étaient pas. Hofland et al (2018) ont montré que les personnes présentes lors des manoeuvres de réanimation avaient un stress plus aigu que les autres. Cette étude évaluera l'état de stress aigu avec l'échelle SASRQ chez les patients réanimés d'une mort subite cardiaque et leur proche juste après l'événement. À 3 mois, la présence d'un TSPT sera évaluée avec PCL-5 et LEC-5 chez les patients et et leurs proches.

Objectif principal : nombre de patients et de proches atteints d'un TSPT à 3 mois après la réanimation de leur mort subite d'origine cardiaque.

Objectifs secondaires : nombre de patients souffrant d'un trouble de stress aigu, de patients ayant des antécédents de TSPT.

Conception de l'étude : étude prospective descriptive, monocentrique

**POSTER 15 : INDICATIONS THERAPEUTIQUES ET EFFETS METABOLIQUES DE LA METRELEPTINE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LIPODYSTROPHIE : DONNEES DE VIE REELLE DU REGISTRE FRANÇAIS**

H.Mosbah<sup>1,2</sup>, MC.Vantghem<sup>3</sup>, A.Guilleux<sup>4</sup>, F.Andreelli<sup>5</sup>, F.Archambeaud<sup>6</sup>, E.Bismuth<sup>7</sup>, C.Briet<sup>8</sup>, M.Cartigny<sup>9</sup>, B.Donadille<sup>1,2</sup>, A.Dagueneil<sup>10</sup>, M.Fichet<sup>11</sup>, JF. Gautier<sup>12</sup>, S.Janmaat<sup>1,2</sup>, I.Jéru<sup>1,2</sup>, C.Legagneur<sup>13</sup>, J.Maitre<sup>14</sup>, E.Mongeois<sup>14</sup>, E.Nobécourt<sup>4</sup>, C.Poitou<sup>15</sup>, E.Renard<sup>16</sup>, Y.Reznik<sup>17</sup>, A.Spiteri<sup>18</sup>, F.Travert<sup>19</sup>, B.Vergès<sup>20</sup>, J.Zammouri<sup>2,7</sup>, C.Vigouroux<sup>1,2</sup>, C.Vatier<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>AP-HP, Centre de référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS), Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaires et Service d'Endocrinologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris

<sup>2</sup>Centre de Recherche Saint-Antoine, Inserm UMRS 938, équipe B. Fève « Lipodystrophies, adaptations métaboliques et hormonales, et vieillissement », Faculté de médecine Sorbonne Université, Paris

<sup>3</sup>Service d'Endocrinologie et Métabolisme, Hôpital Huriez, CHU Lille. Inserm U1190, Lille.

<sup>4</sup>Service d'Endocrinologie, Métabolisme et Nutrition. CHU La Réunion.

<sup>5</sup>Service de Diabétologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris. Sorbonne Université, INSERM, Nutrition et Obésité : Approches Systémiques « NutriOmics », Paris.

<sup>6</sup>Service d'Endocrinologie Diabétologie Maladies métaboliques, CHU Dupuytren, Limoges

<sup>7</sup>Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, AP-HP Nord Robert-Debré. Université de Paris, Paris.

<sup>8</sup>Département d'Endocrinologie-diabétologie nutrition, CHU Angers, Laboratoire MITOVASC, UMR CNRS 6015, INSERM 1083, Angers

<sup>9</sup>Centre de Référence du développement génital DEVGEN, Unité d'Endocrinologie, Diabétologie et Gynécologie Pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille

<sup>10</sup>Service Pharmacie, AP-HP Hôpital Saint Antoine, Paris

<sup>11</sup>Service d'endocrinologie diabétologie-nutrition. CHU Hôpital Sud, Rennes

<sup>12</sup>Service de Diabétologie, Endocrinologie, Nutrition Centre Universitaire du Diabète et de ses Complications, AP-HP Hôpital Lariboisière, Paris.

<sup>13</sup>Unité de Diabétologie Endocrinologie Obésité pédiatriques. CHRU Bravais-Vandoeuvre lès Nancy.

<sup>14</sup>Service Pédiatrie et Service Diabétologie-Endocrinologie-Nutrition. CHR d'Orléans.

<sup>15</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centre de référence Maladies Rares PRADORT. Service de Nutrition, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris. Sorbonne Université, INSERM, Nutrition et Obésité : Approches Systémiques « NutriOmics », Paris.

<sup>16</sup>Département d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition. Hôpital Lapeyronie, Centre d'Investigation Clinique INSERM1411. CHU de Montpellier.

<sup>17</sup>Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, CHU Côte de Nacre, Caen.

<sup>18</sup>Service d'Endocrinologie Diabétologie. CHU Grenoble.

<sup>19</sup>Service de Diabétologie, AP-HP Hôpital Bichat, Paris

<sup>20</sup>Service Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, Hôpital du Bocage, Dijon

Objectif(s): Décrire les patients atteints de lipodystrophie traités par métréleptine en France, et évaluer leur réponse métabolique au traitement.

Patients et Méthodes : Les données cliniques et métaboliques des patients traités par métréleptine ont été recueillies rétrospectivement, à l'initiation, après 1 an, et à la dernière visite sous traitement.

Résultats : Quarante-sept patients atteints de lipodystrophie, généralisée (GLD, n=28) ou partielle (PLD, n=19), dont 35 femmes, ont débuté un traitement par métréleptine entre 2009 et 2020. A l'initiation thérapeutique (moyenne±écart-type : âge 32,1±18,2 ans ; IMC 23,6±3,7 ; leptinémie 4.3±5.6 ng/mL), 89% patients avaient un diabète (62% sous insuline ; 2,8±2,9 unités/kg/jour), 53% une hypertension artérielle, 87% une dyslipidémie. La métréleptine a été administrée pendant 50,8±48,1 mois. Huit patients l'ont arrêtée de leur propre chef. L'IMC a significativement diminué après 1 an de traitement (22,6±3,8,  $p < 3.10^{-3}$  vs baseline). Chez les GLD, l'HbA1c et les triglycérides ont significativement diminué à 1 an (8,4±2,3 vs 6,7±1,4 %,  $p < 10^{-4}$  et 5,5±5,5 vs 3,3±3,7 mmol/L,  $p = 2.10^{-3}$  respectivement), sans modification significative à la dernière visite. Chez les PLD, l'HbA1c n'a pas significativement diminué à 1 an (8,3±1,5 vs 8.3±1,5%,  $p = 0,55$ ), et la baisse des triglycérides (6,9±6,8 vs 3,5±3,8 mmol/L,  $p = 0,02$ ) ne s'est pas maintenue à la dernière visite (6,1±6,0 mmol/L). Les transaminases n'ont significativement diminué que chez les GLD.

Discussion : Dans cette étude en vie réelle, la métréleptine corrige de façon significative les anomalies métaboliques dans les GLD. Il est nécessaire de définir les facteurs prédictifs de réponse pour préciser ses indications dans les PLD.

## **POSTER 16 : LA FILIERE DE SANTE MALADIES RARES FAVA-MULTI SOUTIENT ET FINANCE LA RECHERCHE SUR LES MALADIES VASCULAIRES RARES**

Julie CHASSAGNE

*Filière de santé maladies rares FAVA MULTI*

La filière de santé maladies rares FAVA-Multi finance et soutient la recherche sur les maladies vasculaires rares à atteinte multi-systémique à travers des appels à projets annuels. Grâce à ces financements, plusieurs études cliniques sont en cours:

- L'étude CoGRare5 dont l'objectif est d'améliorer la prise en charge au cours de la grossesse des patientes atteintes d'une maladie vasculaire rare et de mieux informer des complications maternelles obstétricales, fœtales et pédiatriques en lien avec l'anomalie vasculaire pour laquelle elles sont suivies. Cette étude a pour but de décrire l'évolution obstétricale et pédiatrique des femmes concernées par cinq maladies vasculaires rares.
- L'étude ComPaRe Marfan, dont l'objectif, par l'intermédiaire de questionnaires en ligne, est de mieux connaître la qualité de vie des patients atteints du Syndrome de Marfan et le retentissement sur leur vie familiale, sociale et professionnelle des douleurs chroniques invalidantes qu'ils supportent, dans un contexte de meilleur diagnostic et d'allongement de l'espérance de vie des patients.
- L'étude CAERO dont l'objectif est de constituer une collection biologique de cellules endothéliales porteuses de la mutation ACVRL1, codant pour le récepteur ALK1, en vue d'identifier les gènes différenciellement régulés par l'addition de BMP9 (ligand du récepteur ALK1 et de son corécepteur ENG) par rapport à des cellules saines et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques dans la maladie de Rendu-Osler

## **POSTER 17: THERAPIE PAR NUSINERSEN CHEZ L'ADULTE SMA TYPE III : ETUDE DE 2 CAS UNIQUES.**

Massier M<sup>1</sup>, Pineau C (MD)<sup>2</sup>, Benoit C (MD)<sup>2</sup>, Poitou T (MSc)<sup>2</sup>, Rapin A (MSc, MD)<sup>2</sup>, Ferte JB (MD)<sup>2</sup>, Boyer FC (Phd, MD)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Service de Génétique, Hôpital Américain, CHU de Reims, Université Reims Champagne-Ardennes.

<sup>2</sup>Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires, Service de MPR, Hôpital Sébastopol, CHU de Reims, Université Reims Champagne-Ardennes, EA3797.

L'oligonucléotide antisens nusinersen est le traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans l'amyotrophie spinale proximale (SMA) 5q type I, II et III. À ce jour, son efficacité est encore en cours d'évaluation chez les personnes adultes SMA de type III. Dans ce travail préliminaire, le suivi régulier de deux adultes SMA durant 10 mois de traitement par nusinersen est comparé au suivi mensuel de 10 mois sans traitement.

Lors de cette étude rétrospective réalisée à Reims, la fonction motrice de deux patients SMA type III a été mesurée avec l'échelle Mesure de Fonction Motrice 32 (MFM). Le score maximal de 96 points correspond à la meilleure fonction motrice. D'avril 2019 à septembre 2020, 10 à 11 mesures ont été réalisées en pré-thérapeutique. De septembre 2020 à juillet 2021, les patients ont reçu 6 doses de nusinersen et 8 évaluations ont été réalisées.

Parmi ces deux patients, une femme de 45 ans est capable de marcher mais avec un périmètre de marche restreint. Un homme de 21 ans est dépendant d'un fauteuil roulant et se plaint de perte de fonction motrice des membres supérieurs. Les deux patients ont une ligne de base de scores MFM stable, avec une amélioration cliniquement significative de la moyenne du score respectivement de 10 points et de 5 points, après le début du traitement.

Les mesures répétées et rigoureuses de la MFM ont permis d'établir une évaluation significative de la fonction motrice pré-thérapeutique. Ces lignes de base personnalisées sont utilisées comme référence pour l'évaluation de l'effet du nusinersen chez ces deux adultes SMA type III. Le suivi clinique en vie réelle se poursuit afin d'évaluer le maintien de l'effet sur la fonction motrice à long terme de l'effet du nusinersen.

**POSTER 18 : UN MODELE CANIN POUR LES FEMMES PORTEUSES DE LA MYOPATHIE DE DUCHENNE.**

Auteurs : Inès Barthélémy<sup>1</sup>, Jean-Marc Boisserie<sup>2</sup>, Nicolas Blanchard-Gutton<sup>1</sup>, Julien Le Louër<sup>2</sup>, Xavier Cauchois<sup>1</sup>, Harmen Reyngoudt<sup>2</sup>, Benjamin Marty<sup>2</sup>, Stéphane Blot<sup>1</sup>, Yves Fromes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univ Paris Est Creteil, INSERM, EnvA, IMRB, F-94000 Maisons-Alfort, France

<sup>2</sup> AIM & CEA NMR Laboratory, Neuromuscular Investigation Center, Institute of Myology, Paris, France

Des cas symptomatiques de femmes porteuses de myopathies de Duchenne (DMD) ou Becker sont rapportés de longue date. La généralisation récente de l'IRM cardiaque a permis de révéler qu'une proportion importante de ces femmes porteuses présente une fibrose myocardique. Un suivi cardiologique de ces patientes est désormais recommandé. Parmi les modèles de DMD, le chien GRMD (Golden retriever muscular dystrophy) montre de fortes analogies phénotypiques avec les patients, ce qui, avec sa grande taille, en fait un modèle de choix pour les étapes ultimes de validation thérapeutique. L'objectif de cette étude était de déterminer si un phénotype pouvait être identifié chez des femelles porteuses de la mutation GRMD.

Dix-huit chiennes hétérozygotes GRMD adultes (1.7 à 7.6 ans) ont été incluses dans une étude transversale. L'IRM cardiaque a révélé une dyssynchronie segmentaire et une élévation du T1 évoquant une fibrose myocardique. L'imagerie du muscle strié squelettique n'a pas mis en évidence d'anomalie. L'enregistrement holter de l'ECG a montré la survenue d'arythmies ventriculaires chez toutes les femelles, allant d'extrasystoles polymorphes à des salves de tachycardie ventriculaire sur 7 d'entre elles. Une élévation modérée des CK a été identifiée chez 4 femelles, de la TpnI chez 8 femelles et du NT-proBNP chez 14 femelles. L'examen nécropsique a révélé une infiltration fibreuse du myocarde chez toutes les chiennes, confirmée par l'analyse histologique.

Ces résultats montrent qu'un phénotype cardiaque est présent et quantifiable chez les chiennes porteuses de la mutation GRMD. Ces animaux représentent un modèle pertinent pour les femmes porteuses de DMD, BMD et, plus largement, pour les patients atteints de fibrose myocardique

**POSTER 19 : ÉTUDE INTERNATIONALE DE L'HISTOIRE NATURELLE (NHS - NATURAL HISTORY STUDY - NCT02322255) DE LA FIBRODYSPLASIE OSSIFIANTE PROGRESSIVE (FOP) : RESULTATS A 36 MOIS CHEZ LES PATIENTS AGES DE MOINS DE 25 ANS.**

Robert J. Pignolo,<sup>1</sup> Geneviève Baujat,<sup>2</sup> Matthew A. Brown,<sup>3</sup> Carmen De Cunto,<sup>4</sup> Edward C. Hsiao,<sup>5</sup> Richard Keen,<sup>6</sup> Mona Al Mukaddam,<sup>7</sup> Kim-Hanh Le Quan Sang,<sup>2</sup> Rose Marino,<sup>8</sup> Géraldine Lepage,<sup>9</sup> Aude Houchard,<sup>9</sup> Frederick S. Kaplan<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; <sup>2</sup>Département de Génétique, Institut IMAGINE and Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris, France; <sup>3</sup>Guy's and Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London NIHR Biomedical Research Centre, London, UK; <sup>4</sup>Pediatric Rheumatology Section, Department of Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; <sup>5</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, the UCSF Metabolic Bone Clinic, the Institute of Human Genetics, and the UCSF Program in Craniofacial Biology, Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA; <sup>6</sup>Centre for Metabolic Bone Disease, Royal National Orthopaedic Hospital, Stanmore, UK; <sup>7</sup>Departments of Orthopaedic Surgery and Medicine, The Center for Research in FOP and Related Disorders, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; <sup>8</sup>Ipsen, Newton, MA, USA; <sup>9</sup>Ipsen, Boulogne-Billancourt, France.

Contexte: Nous décrivons les données finales chez les patients atteints de FOP <25ans dans le cadre de l'étude NHS.

Méthode: Les patients  $\leq 65$ ans atteints de FOP avec mutation  $ACVR1^{R206H}$  ont été inclus. L'analyse a porté sur les variations du volume d'ossification hétérotopique (OH) et des scores du CAJIS et FOP-PFQ chez les patients <25ans sur 36mois (36M).

Résultats: Sur les 87 patients <25ans à l'inclusion, 32 ont des données disponibles sur le volume d'OH : à 36M, 87,5% des patients présentaient des nouvelles OH. La variation moyenne totale ([ET]) du volume d'OH sur 36M était plus élevée chez les 8 à <15ans ( $88.28 \times 10^3 [109.77 \times 10^3] \text{mm}^3$ ; n=13) et les 15 à <25ans ( $92.48 \times 10^3 [164.12 \times 10^3] \text{mm}^3$ ) vs les 2 à <8ans ( $52.54 \times 10^3 [39.98 \times 10^3] \text{mm}^3$ ; n=7). Le nombre moyen de régions du corps avec nouvelle OH à 36M était: 2 à <8ans, 3,6[2,6]; 8 à <15ans, 2,9[1,7]; 15 à <25ans, 2,5[2,0]. Le nombre moyen de poussées en patient-mois était respectivement de 0,1[0,1], 0,1[0,2] et 0,1[0,1]. La variation moyenne à 36M des scores du CAJIS et FOP-PFQ était faible dans tous les groupes d'âge (CAJIS: 0,9-1,6(n=34); FOP-PFQ: 2,4%-10,3%(n=29)).

Conclusion: Le volume total d'OH a augmenté sur 36M, confirmant la nature progressive de la FOP. Les patients âgés de 2 à <8 ans ont signalé le nombre moyen de poussées le plus élevé et avaient plus de régions du corps avec nouvelles OH par rapport aux patients de 8 à <25 ans, malgré des volumes de nouvelles OH plus faibles. Le CAJIS et le FOP-PFQ n'étaient pas suffisamment sensibles pour évaluer la progression sur 36M.

Catégorie : Os, cartilage de croissance et métabolisme minéral

Financement : Cette étude est sponsorisée par Ipsen.

Liens d'intérêt : RJP: Investigateur de recherche: Clementia/Ipsen, Regeneron; Comité consultatif: Président de l'International Clinical Council on FOP; GB: Comité consultatif: Clementia/Ipsen, FOP European Consortium, International Clinical Council on FOP; Orateur: Clementia/Ipsen; MAB: Comité consultatif: AbbVie, Janssen, Pfizer, UCB Pharma, Novartis; Bourse financière: AbbVie; Investigateur de recherche: AbbVie, Clementia/Ipsen, Janssen, Novartis, Pathios, Regeneron; Orateur: AbbVie, Janssen, Novartis, Pfizer, Regeneron, UCB Pharma; CDC: Investigateur de recherche: Clementia/Ipsen; Orateur: Biogen; ECH: Comité consultatif (tous bénévoles): Fibrous Dysplasia Foundation, IFOPA Registry medical advisory board, International Clinical Council on FOP; Aide à la recherche: Clementia/Ipsen, Neurocrine Biosciences, Inc., Regeneron; Investigateur de recherche: Clementia/Ipsen; RK: Investigateur de recherche: Ipsen/Clementia, Kyowa Kirin, Regeneron; Comité consultatif: IFOPA FOP Registry Medical Advisory Board, International Clinical Council on FOP; MAM: Aide à la recherche: Clementia/Ipsen, Regeneron; Consultant non rémunéré: Biocryst, Blueprint, Daiichi Sankyo, Keros; Comité consultatif (tous bénévoles): IFOPA Registry Medical Advisory Board, Incyte, International Clinical Council on FOP; K-HLQS: Coordinateur du programme FOP d'Ipsen et de l'étude MO; RM, GL, AH: Employés Ipsen; FSK: Investigateur de recherche: Clementia/Ipsen, Regeneron; Comité consultatif: IFOPA Medical Advisory Board; Fondateur et Président sortant de l'International Clinical Council (ICC) on FOP; Président du Comité des publications de l'ICC sur la FOP. En avril 2019, Ipsen a fait l'acquisition de Clementia Pharmaceuticals.