

Organisme	Titre	Description
<b>5096</b> FFGH Fédération Française de Génétique Humaine	Nouvelles Thérapeutiques dans Les Maladies Génétiques	<b>Action</b> : Formation continue <b>Type</b> : Mono professionnelle <b>Format</b> : Présentiel <b>Participants max</b> : 50
<b>Référence Agence DPC de l'action de DPC</b> : 50962000001		<b>Concepteur</b> : Professeur (Mme) TOUTAIN Annick <b>Coût</b> : 0 €

**Catégorie(s) professionnelle(s) et spécialité(s) :**

**Médecin**

Génétique médicale

**Mode(s) d'exercice des  
participants :**

Libéral

Salariés en centres de santé  
conventionnés

Salariés des établissements de  
santé et/ou des établissements  
médico-sociaux

Autre salariés

**Objectif / résumé de l'action :**

Cette formation DPC est destinée aux médecins généticiens qui souhaitent approfondir leurs connaissances dans les approches thérapeutiques de certaines pathologies génétiques. Cette formation sera assurée par des médecins chercheurs et des médecins cliniciens

Contexte : Jusqu'à une époque récente, en dehors de quelques pathologies pouvant faire l'objet de traitements ciblés (type enzymothérapie substitutive dans les maladies métaboliques ou administration de facteur VIII recombinant dans l'hémophilie A), la quasi-totalité des maladies génétiques ne disposait d'aucun traitement curatif. L'extraordinaire développement des connaissances survenu au cours de la dernière décennie, avec identification d'un très grand nombre de gènes et surtout la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents, permet maintenant d'envisager des traitements efficaces qui devraient révolutionner la prise en charge des patients et de leurs familles. Les approches innovantes qui sont actuellement développées dans ce domaine reposent principalement sur les progrès en matière de thérapie génique avec l'identification de nouveaux vecteurs viraux et les techniques d'édition du génome d'une part, et sur le développement d'approches pharmacologiques ciblées grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie et l'identification de voies cellulaires et moléculaires impliquées dans les pathologies d'autre part. L'objectif de cette session DPC est donc d'informer les médecins généticiens sur l'apparition de ces nouveaux traitements qui vont profondément bouleverser le parcours de soins du patient, modifier la pratique du conseil génétique et du diagnostic prénatal, en évitant en particulier le recours systématique à l'interruption médicale de grossesse, et qui soulèvent la question d'un dépistage néonatal

précoce pour certaines pathologies. Contenu : Cette session visera à donner des informations qui permettent d'approfondir des connaissances dans les approches thérapeutiques. ?

Nouvelles approches thérapeutiques dans les maladies osseuses constitutionnelles par Pr. Valérie CORMIER-DAIRE Coordinateur du Centre de Référence MOC APHP - Hôpital Necker Enfants Malades Paris, responsable de l'équipe de recherche Inserm UMR\_S1163 - IHU Imagine - Institut des maladies génétiques - Université Paris Descartes Cet exposé a pour objectif d'expliquer les différentes approches thérapeutiques dans les maladies osseuses constitutionnelles en insistant sur le développement de molécules ciblant spécifiquement les voies moléculaires et cellulaires impliquées. Le développement de ce type de traitement est permis par les avancées dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques. Pour illustrer ce propos l'exemple pris sera l'achondroplasie qui est secondaire à une mutation activatrice du gène FGFR3 stimulant la voie RAS-MAPK et inhibant l'ossification enchondrale. La compréhension de cette voie moléculaire a permis de développer un analogue du peptide natriurétique de type C, inhibiteur de cette voie. Cet analogue, le Vosorotide, administré par injection sous-cutanée, fait l'objet d'un essai de phase 3 et a déjà montré un impact important sur la croissance des patients traités. L'aboutissement d'un traitement efficace permettant une amélioration du pronostic statural devrait ainsi contribuer à améliorer le pronostic fonctionnel et la qualité de vie des patients. ?

Maladies de Menkès, du dépistage néonatal au traitement par Dr. Stephen KALER Investigateur Principal Translational Neuroscience, Molecular Med. Program National Institute of Health (NIH), Bethesda, USA Cet exposé a pour objectif d'expliquer les perspectives thérapeutiques actuelles dans la maladie de Menkes. Il retrace tout d'abord l'efficacité partielle démontrée de l'histidinate de cuivre par voie sous-cutanée, sous réserve qu'il soit administré précocement, avant l'apparition des symptômes, soit dans le premier mois de vie. Cette action est d'autant plus nette que la mutation causale laisse persister une activité partielle du transporteur du cuivre ATP7A. Dans un deuxième temps est présentée l'efficacité remarquable chez le modèle murin de la maladie, d'un traitement associant administration de cuivre et thérapie génique avec un virus recombinant de type AAV (sérotype 9) administré dans le liquide céphalorachidien. Cette nouvelle approche thérapeutique, si elle est validée chez l'homme, sera susceptible de modifier nos pratiques en termes de conseil génétique et de diagnostic prénatal dans la maladie de Menkes, et soulève par ailleurs la question de l'intérêt de la mise en place d'un dépistage néonatal systématique dans la population générale. ?

Progrès et perspectives dans les thérapies géniques des hémoglobinopathies par Pr. Marina CAVAZZANA APHP - Hôpital Necker Enfants Malades Paris Unité d'Immunologie, d'Hématologie et de Rhumatologie Pédiatriques, co-directrice du laboratoire de Lymphohématopoïèse humaine Inserm à l'Institut des maladies génétiques Imagine. Cet exposé a pour objectif de faire le point sur les essais thérapeutiques encourageants dans les hémoglobinopathies, principalement Béta-thalassémie et drépanocytose, grâce à d'importants progrès survenus en matière de thérapie génie dans ces pathologies. Il s'agit principalement de la mise au point de nouveaux vecteurs lentiviraux capables de contenir des fragments d'ADN de grande taille comportant notamment une région régulatrice importante pour l'expression des gènes du locus Béta-globine. Les autres approches

thérapeutiques visent à augmenter le niveau d'expression de l'hémoglobine fœtale, ce qui permet d'atténuer la sévérité de la maladie, en inactivant l'enhancer érythroïde BCL11A, soit par la technique d'édition du génome (CRISPR-Cas9) soit par utilisation d'endonucléases ou d'une approche shRNA/miRNA. ? Correction prénatale des dysplasies ectodermiques liées à l'X par Pr. Holm SCHNEIDER Université d'Erlangen-Nuremberg Allemagne. Cet exposé a pour objectif d'illustrer le traitement in utero des fœtus atteints de dysplasie ectodermique anhidrotique liée à l'X, par mutation du gène EDA. L'approche utilisée est originale à double titre. D'une part, elle est basée sur l'utilisation d'une protéine recombinante de fusion correspondant à l'association du domaine constant de l'IgG1 et du domaine receptor-binding de EDA. D'autre part, la voie d'administration utilisée est intra-amniotique permettant l'absorption intestinale chez le fœtus. Cette thérapeutique a prouvé son efficacité, maintenue à long terme en postnatal, sur le développement des glandes sudoripares, avec un impact plus ou moins marqué sur le développement des bourgeons dentaires et des glandes de Meibomius. Ce traitement est susceptible de changer notablement le conseil génétique dans cette affection, et de modifier radicalement la pratique et l'objectif du diagnostic prénatal, en évitant notamment le recours habituel à l'interruption médicale de grossesse. ? Table ronde « Avancées Thérapeutiques » par Pr. Annick TOUTAIN Coordinateur du Centre de Référence Constitutif des Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Ouest Service de Génétique CHU de Tours Résumé Objectifs : ? Montrer le lien entre la physiopathologie et le développement thérapeutique ? Montrer que le diagnostic et le traitement précoce améliorent le pronostic de la maladie ? Montrer les progrès et le potentiel de la thérapie génique dans les hémoglobinopathies ? Montrer l'intérêt de la thérapie génique in utero ? Discuter en quoi les avancées thérapeutiques vont modifier les pratiques des généticiens aussi bien dans la coordination du parcours de soins du patient que dans le conseil génétique de la famille dans son ensemble et dans le diagnostic pré-natal.

---

**Pré-requis :**

Les participants doivent travailler au sein d'équipes de Génétique

**Orientation(s) :**

- 86. Orientations thérapeutiques dans les pathologies avec déterminisme génétique