

La vie de la FHU

Newsletter n° 7 - Septembre 2017

Bonjour à tous,

La rentrée 2017-2018 a été marquée par le passage de 1 à 5 centres de références labellisés pour les maladies rares au CHU de Dijon. Ce résultat est le fruit d'une dynamique très positive dans le domaine des maladies rares au sein de l'établissement. Soulignons également le financement pour la participation au projet européen H2020 Solved-RD, fruit de la visibilité de l'équipe de la FHU dans l'engagement dans l'identification de nouveaux gènes responsables d'anomalies du développement, et le lancement de l'essai thérapeutique Européen Totem, coordonné par l'équipe de la FHU.

Ces différents points sont développés dans les encadrés. Bonne lecture.



SOIGNER et INNOVER

La labellisation des centres de référence maladies rares au sein des CHU

Cet été, **5 Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) ont été labellisés** par la DGOS au sein de du CHU de Dijon pour la période 2017-2022. Ces structures de recours sont reconnues pour leur **expertise dans la prise en charge des personnes atteintes d'une maladie rare et pour leur engagement dans la recherche et la formation**. Lancée en décembre 2016, la procédure d'actualisation des CRMR anticipe l'une des priorités du 3^{ème} Plan National Maladies Rares. Aujourd'hui, le **CHU Dijon Bourgogne compte 46 Centres de Compétences** ainsi que les **5 Centres de Référence Maladies Rares** suivants:

- CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs, reconduit en tant que site coordonnateur, dirigé par le Pr. Faivre
- CRMR des maladies pulmonaires rares de l'adulte, site constitutif, dirigé par le Pr. Bonniaud, en lien avec le site coordonnateur de Lyon
- CRMR des maladies dermatologiques en mosaïque, site constitutif, dirigé par le Pr. Vabres, en lien avec le site coordonnateur de Paris-Necker
- CRMR des cytopénies auto-immunes de l'adulte, site constitutif, dirigé par le Pr. Bonnotte, en lien avec le site coordonnateur de Paris-Cochin
- CRMR des déficiences intellectuelles de causes rares, site constitutif, dirigé par le Pr. Thauvin, en lien avec le site coordonnateur de Paris-Salpêtrière

Le **CHU de Besançon** compte désormais **51 Centres de Compétences**.

Cette décision vient récompenser l'investissement des équipes des CHU et représente une excellente nouvelle pour les patients atteints de maladies rares, dans la région et au-delà.



Une nouvelle consultation pluridisciplinaire

Soucieuse de pouvoir offrir à ses patients une offre de consultations la plus complète possible, TRANSLAD propose désormais une nouvelle consultation pluridisciplinaire: **Odontologie**, avec le Dr Victorin Ahoosi - 1 fois par mois. Ceci vient s'ajouter aux dix consultations pluridisciplinaires déjà en place.

Les arrivées au sein du service de Génétique

Meriem Yousfi a intégré l'équipe en avril 2017, en tant qu'e TEC, dédiée au projet TOTEM. **Marion Robert** renforce l'équipe des conseillers en Génétique depuis la rentrée de septembre, avec la mise en place de l'étude FIND.



SOIGNER et INNOVER

Zoom sur la démarche qualité initiée au sein du service de Génétique selon la méthode du patient traceur



Quelle est cette méthode ?

► Une nouvelle méthode centrée sur le patient, visant à améliorer :



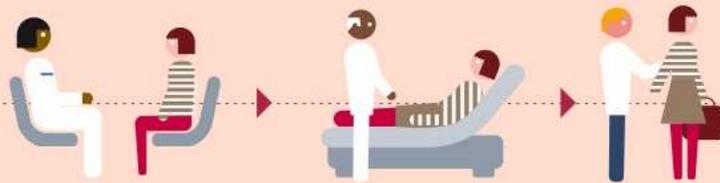
► la qualité et la sécurité de la prise en charge dans les hôpitaux et cliniques

► la collaboration entre les professionnels

L'expérience du patient au cœur de la démarche

ÉTAPE 1

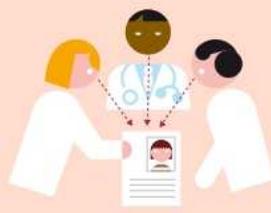
► Un patient « traceur » est choisi pour mener une analyse de chaque étape de son parcours :



ÉTAPE 2 Cette analyse comprend :



► la rencontre du patient et de son entourage pour recueillir leur expérience



► la rencontre des professionnels impliqués dans la prise en charge du patient

Quel bénéfice ?

Pour les patients :

► être écoutés et impliqués dans l'amélioration des prises en charge

Pour les professionnels :

► analyser les pratiques à partir de cas concrets et mettre en oeuvre des actions d'amélioration

Le Centre de Génétique a demandé à la cellule Qualité du CHU de Dijon, un audit selon la méthode du patient traceur pour améliorer ses pratiques et ainsi mieux répondre aux demandes des familles. Ce type de démarche qualité est attendue dans le cadre du statut de « healthcare provider » du réseau Européen de référence ITHACA.

Cet audit s'est déroulé le 07 juillet dernier autour d'un petit patient qui venait consulter en Génétique dans une démarche de demande diagnostique.

Après la consultation, les parents de l'enfant ont été interrogés par Mesdames Ferreux, Bentrari et Mossé-Henry. A la suite de cet entretien, le service Qualité a animé une concertation pluridisciplinaire des acteurs concernés dans le parcours de cette famille (responsable du bureau des entrées, secrétaire, infirmières, médecin Généticien, cadre de santé).

Une synthèse avec les points positifs et les axes d'amélioration des pratiques a ainsi pu être établie. Une organisation plus efficiente a été mise en place avec le bureau des entrées, ainsi que le lien avec l'équipe infirmière de Pédiatrie. Un travail sur les démarches de prescription a été optimisé. Un bilan à 6 mois sera réalisé pour refaire un point de cette expérience très enrichissante.



Les sorties des groupes « fratrie » rendues possibles grâce au soutien de la fondation Groupama « Vaincre les maladies rares »

Grace aux fonds récoltés, à l'occasion des balades solidaires organisées cette année à Mont-St-Jean, le 04 juin 2017, les enfants des groupes fratrie ont pu se voir offrir une journée de sortie de fin d'année, dont ils étaient très demandeurs.

Le **groupe des 8-12 ans** s'est réuni le 10 juillet 2017, pour un temps de **découverte de la science et de la génétique** au sein du laboratoire GAD. Après avoir déjeuné tous ensemble au restaurant, ils ont assisté à un spectacle de **théâtre d'improvisation** mené par des comédiens professionnels, où des thèmes intimes et compliqués à verbaliser, liés à leur histoire familiale ont pu être abordés. Les enfants qui le souhaitaient étaient invités à monter sur scène en fin d'après-midi.

Le **groupe des petits (4-7 ans)** a, quant à lui, participé à un après-midi « poney », le 11 juillet, au centre équestre de l'Etrier de Bourgogne, durant lequel ils ont pu faire une visite du centre, une balade à poney, de l'hippologie et de la voltige.



Ciné-club pour les familles

Grâce au soutien de la Fondation Groupama « Vaincre les maladies rares », un 2ème **ciné-débat pour les patients et leurs familles** était organisé à l'Eldorado, le 16 mai. La projection du film « **La Guerre est déclarée** », de **Valérie Donzelli** était suivie d'un débat, animé par la psychologue L. Joly, les pédiatres N. Jean et C. Briandet, ainsi que M.T.

Thunot (association Coup d'Pouce), autour des questions suscitées par le film.



Un nouveau groupe fratrie

Suite à de nombreuses demandes, Lorraine Joly a décidé de constituer un **nouveau groupe de parole pour les adolescents de 13 à 16 ans**, dont un frère ou une sœur est porteur d'une particularité génétique. Ce projet s'inscrit dans la continuité du groupe de parole pour des enfants de 8 à 12 ans mis en place dans le service depuis plusieurs années.

Course solidaire du 02 avril 2017 à Dijon

Pour la 2ème année consécutive, les étudiants de Science Po Dijon se sont mobilisés via leur association « Les Athlées Solidaires », en organisant une **course** au Parc de la Colomnière, en

faveur des personnes atteintes de maladies rares. Les fonds récoltés sont reversés au Centre de Génétique pour l'aménagement d'une salle d'attente pour enfants.



Baptêmes de l'air, de side-car et de bateau

8 petits patients du service de Génétique ont eu la chance de vivre une journée riche en découvertes et en émotions, le 27 mai 2017, grâce à l'association « Un avion, un enfant, un rêve ». **Baptêmes de l'air, de side-car et de bateau** étaient au programme. En fin de journée, largage de parachutes, démonstration de paramoteur, de voltige et d'hélicoptère ont clos les festivités.



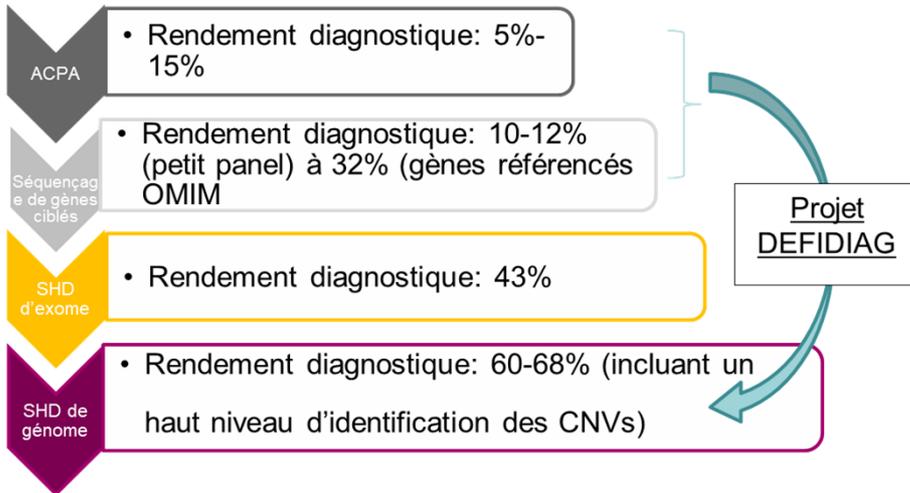
INNOVER et RECHERCHER

Zoom sur un nouveau projet: *Le pilote DI-Génome: DEFIDIAG*

De part son expérience reconnue, grâce au projet DISSEQ, notamment, TRANSLAD a été sélectionné par AVIESAN pour participer à l'élaboration d'un projet pilote du plan France Médecine Génomique « DEFIDIAG », en collaboration avec d'autres équipes françaises, dont le CIC-EC de Dijon (CIC1432).

Son **objectif principal** est de **comparer** le pourcentage de **diagnostic** causal identifié chez les patients adultes ou enfants avec **déficience intellectuelle (DI)**, associée ou non à des malformations majeures, sans diagnostic clinique évident et pour lesquels il est possible d'obtenir un échantillon de sang chez leurs 2 parents biologiques, en utilisant:

- une analyse de **SHD de génome**
- vs la **stratégie de référence** de l'ANPGM (X-fra + ACPA + panel DI44 insilico).



1200 patients doivent être inclus dans cette étude multicentrique prospective. **6 laboratoires de diagnostic et 12 centres de références** pour la DI (filiales de santé AnDDi-Rares et DEFISCIENCE), participeront à l'inclusion des patients.

En tant qu'étude pilote, DEFIDIAG, ouvrira la voie à la **mise en œuvre du séquençage haut débit (SHD) de génome en tant qu'outil de diagnostic de toutes les maladies génétiques rares en France** en tenant compte de l'organisation nationale de soins pour les maladies rares.

Un budget prévisionnel à 8.4M€ est prévu pour l'étude.

Un point sur les projets en cours :

RÉGION
BOURGOGNE
FRANCHE
COMTE

Les données secondaires (DS) issues du séquençage pangénomique : un premier pas vers la médecine génomique

Cette étude consiste en une **revue de la littérature** de toutes les enquêtes concernant les DS et leurs utilisations afin de dégager les attentes principales des patients, des professionnels de santé et de la société vis-à-vis des perspectives offertes par leur exploitation, ainsi que les principales problématiques posées par la gestion de ces données.

Au total, **un consensus se dégage quant au rendu des données secondaires lorsque les patients en sont demandeurs**. Néanmoins, le problème réside dans la **liste des gènes actionnables**.

C'est dans ce but qu'a été créée la société française de médecine personnalisée et prédictive. La notion du « choix du patient » est primordiale, voir « des choix » du patient, ceux-ci étant susceptibles d'évoluer dans le temps, en faveur du nouveau concept de « **consentement dynamique** », qui reste difficile à mettre en œuvre. Concernant les études sur les **mineurs**, il apparaît **plus difficile de trouver des consensus** tant il est difficile de concilier choix des parents, prévention de la famille au sens large et respect des choix du futur adulte.

L'équipe pluridisciplinaire de la FHU reste engagée sur la thématique, par la mise en place de différents travaux de recherche en sciences humaines et sociales.

Les brèves

- Les **inclusions ont pu débuter cet été** dans le projet médico-économique **DISSEQ** (« Evaluation médico-économique des différentes stratégies de technologies de séquençage par haut débit (SHD) dans le diagnostic des patients atteints de déficience intellectuelle - DISSEQ»), porté par le Pr Christel Thauvin.
- Le projet « **Unraveling the genetic basis of mutation-negative mosaic overgrowth syndromes through deep whole exome sequencing** », porté par Virginie Carmignac a été retenu à l'appel à projets 'Genomics' de la Fondation Maladies Rares
- Un nouveau projet SHS pourrait bientôt voir le jour, puisque la lettre d'intention déposée pour le projet "En piste" du Pr P. Vabres, qui s'intéresse aux patients porteurs d'un naevus congénital géant a été retenue à l'appel d'offre SHS de la Fondation Maladies Rares.



INNOVER et RECHERCHER

La FHU au-delà des frontières (Avril 2017- Septembre 2017)

Les dernières publications initiées par la FHU



- Bouchany A, Thauvin-Robinet C, Lehalle D, Bruel A-L, Masurel-Paulet A, Jean N, Nambot S, Willems M, Lambert L, El Chehaddeh-Djebbar S, Schaefer E, Jaquette A, St-Onge J, Poe C, Jouan T, Chevarin M, Callier P, Mosca-Boidron A-L, Laurent N, Lefebvre M, Huet F, Houcinat N, Moutton S, Philippe C, Tran-Mau-Them F, Vitobello A, Kuentz P, Duffourd Y, Rivière J-B, Thevenon J, Faivre L. **Reducing diagnostic turnaround times of exome sequencing for families requiring timely diagnoses.** Eur J Med Genet. 2017 Nov;60(11):595-604
- Thevenon J, Laurent G, Ader F, Laforêt P, Klug D, Duva Pentiah A, Gouya L, Maurage CA, Kacet S, Eicher J-C, Albuissou J, Desnos M, Bieth E, Duboc D, Martin L, Réant P, Picard F, Bonithon-Kopp C, Gautier E, Binquet C, Thauvin-Robinet C, Faivre L, Bouvagnet P, Charron P, Richard P. **High prevalence of arrhythmic and myocardial complications in patients with cardiac glycogenesis due to PRKAG2 mutations.** Europace. 2017 Apr 1;19(4):651-659
- Sorlin A, Maruani A, Aubriot-Lorton MH, Kuentz P, Duffourd Y, Teysseire S, Carmignac V, St-Onge J, Chevarin M, Jouan T, Thauvin-Robinet C, Thevenon J, Faivre L, Rivière JB, Vabres P. **Mosaicism for a KITLG Mutation in Linear and Whorled Nevoid Hypermelanosis.** J Invest Dermatol. 2017 Jul;137(7):1575-1578.
- Nambot S, Gavrillov D, Thevenon J, Bruel AL, Bainbridge M, Rio M, Goizet C, Rötig A, Jaeken J, Niu N, Xia F, Vital A, Houcinat N, Mochel F, Kuentz P, Lehalle D, Duffourd Y, Rivière JB, Thauvin-Robinet C, Beaudet AL, Faivre L. **Further delineation of a rare recessive encephalomyopathy linked to mutations in GFER thanks to data sharing of whole exome sequencing data.** Clin Genet. 2017 Aug;92(2):188-198.

Les participations aux congrès internationaux

3 Communications orales au prestigieux congrès européen de génétique, une belle lisibilité pour la FHU



27 au 30 mai 2017, Copenhague, ESHG

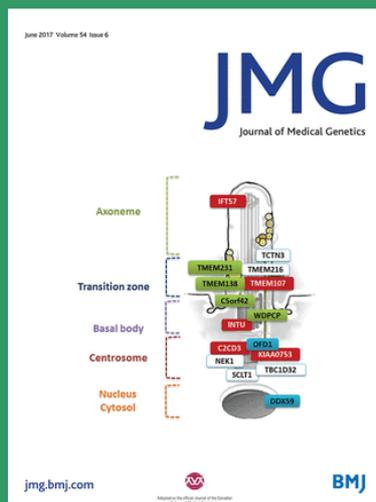
- Secondary actionable findings identified by whole-exome sequencing from 693 consecutive tests: implications for organization of care and patients? C. Thauvin-Robinet et al.
- SEQUAPRE: Preferences and representations from patients and parents with regard to the use of Next-Generation Sequencing technologies in medical genetics. The case of development anomalies, A. Chassagne et al.
- Genotype-phenotype correlation in Jeune thoracic dysplasia/short rib-polydactyly type III: review of 130 cases, C. Michot et al.



Et un prix décerné à Arthur Sorlin pour son poster «Postzygotique dominant-négative mutations of RHOA cause a mosaic neuroectodermal syndrome»

Un article en couverture du JMG de juin 2017: une reconnaissance de tout le travail de thèse d'Ange-Line Bruel

Bruel A-L, Franco B, Duffourd Y, Thevenon J, Jegou L, Lopez E, Deleuze J-F, Doummar D, Giles RH, Johnson CA, Huynen MA, Chevrier V, Burglen L, Morleo M, Desguettes I, Pierquin G, Doray B, Gilbert-Dussardier B, Reversade B, Steichen-Gersdorf E, Baumann C, Panigrahi I, Fargeot-Espaliat A, Dieux A, David A, Goldenberg A, Bongers E, Gaillard D, Argente J, Aral B, Gigot N, St-Onge J, Birnbaum D, Phadke SR, Cormier-Daire V, Eguether T, Pazour GJ, Herranz-Pérez V, Goldstein JS, Pasquier L, Loget P, Saunier S, Mégarbané A, Rosnet O, Leroux MR, Wallingford JB, Blacque OE, Nachury MV, Attie-Bitach T, Rivière J-B, Faivre L, Thauvin-Robinet C. **Fifteen years of research on oral-facial-digital syndromes: from 1 to 16 causal genes.** J Med Genet. juin 2017;54(6):371-80.



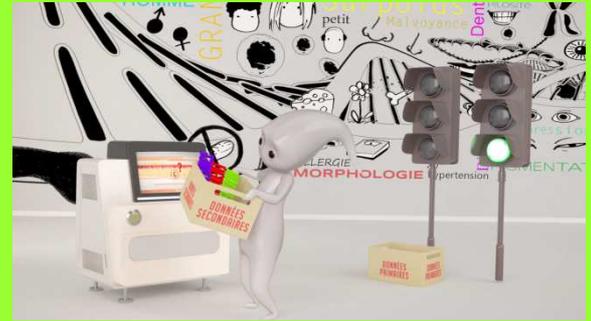
Les arrivées et changements au sein de l'équipe GAD

- Vincent Lhussiez, PhD encadré par Laurence Jegou et Romain Da Costa
- Arthur Sorlin, AHU, en thèse de sciences encadré par le Pr Pierre Vabres
- Morgane Bordessoules, Technicienne de laboratoire



TRANSLAD enrichit sa production cinématographique

Le besoin d'un film pour faire comprendre les données issues d'un SHD est né de la difficulté des médecins à les expliquer facilement sans support dédié, alors que ces technologies sont en phase de révolutionner le diagnostic génétique des maladies rares. Avec la généralisation attendue de ces nouvelles technologies dans le cadre de la mise en place du **Plan France Médecine Génomique 2025**, il est important de mettre en place des outils pour **faciliter la compréhension des patients et de leur famille**, en particulier pour qu'un patient (ou sa famille) puisse faire un choix le plus éclairé possible concernant l'accès ou non à ses données secondaires (DS).



On retrouve ici le même personnage (**Bobby**) que dans le film d'animation « Diagnostic des maladies rares : l'apport du séquençage nouvelle génération ». A partir d'une consultation médicale dans laquelle il s'engouffre, le personnage nous conduit avec lui dans sa soif de comprendre. Il observe alors un séquenceur à partir duquel on comprend qu'il existe deux catégories de données possibles dans le cadre d'une analyse de SHD: les **données primaires**, raison pour laquelle un séquençage a été demandé ; et les **DS** - résultat auquel le patient aura choisi d'accéder - qui sont des facteurs de risques génétiques pour certaines maladies qui seront susceptibles de se développer plus tard au cours de la vie, sans rapport avec la maladie initiale. Au travers d'un focus sur les DS, le personnage va nous apprendre que **seuls les résultats concernant des maladies accessibles à des mesures de surveillance, de prévention ou de traitement peuvent être rendus**. On appelle ces résultats des données actionnables, et avoir une variation dans l'un des gènes étudiés concerne environ **2% des patients**.

Le film se termine par une consultation auprès d'un généticien qui reprend les avantages et les inconvénients d'accéder à ces DS et insiste sur le fait que le **patient** (ou ses parents, le cas échéant) **prend lui-même la décision d'accéder à ses DS**.

Ce film a été financé par la Société Française de Médecine Prédictive (SFMP), et co-produit par la Fédération Hospitalo-Universitaire TRANSLAD et la Filière de Santé maladies rares Anomalies du Développement et Déficience Intellectuelle de causes Rares (AnDDI-Rares), en collaboration avec Eduter à Dijon. Il est téléchargeable à partir du site de la FHU: www.translad.org.

La 1ère édition des portes ouvertes du laboratoire GAD: un gros succès



La première édition des portes ouvertes du laboratoire GAD (UMR1231) a connu un véritable engouement du public, les vendredi 7 et samedi 8 avril 2017 de 10h à 18h.

Durant la première journée, **4 établissements scolaires** se sont déplacés jusqu'au laboratoire. Les élèves aux niveaux variés (CP/CE1, 3^{ème}, 2^{nde}) se sont succédés tout au long de la journée.

Le samedi, plus de **600 visiteurs** se sont pressés pour découvrir le monde de la génétique à travers des visites guidées du laboratoire riches en découvertes qui ont plu aux petits comme aux grands.

Au cours de la visite d'environ 45min, le public a eu la possibilité de se mettre dans la peau d'un chercheur, en participant à des **ateliers ludiques** : Extraire, voir (et ramener à la maison) son propre ADN / Visualiser des cellules humaines au microscope / Mener une enquête pour trouver des mutations / Trier, classer, compter les chromosomes.



Sixième séminaire international



La FHU TRANSLAD organisait le 20 avril dernier, à Paris, son 6ème séminaire international «**Building the foundation for genomic medicine for patients with rare diseases**», en collaboration avec la filière de santé **AnDDI-Rares, l'AFGC et l'Institut Imagine**. Kim Boycott (Canada), Heidi Rehm (Etats-Unis) et Hill Clayton-Smith (UK) étaient les invitées prestigieuses de cette journée très attendue. 230 personnes ont assisté aux conférences. Cette conférence a permis de suivre la dynamique mise en place dans ces pays précurseurs dans la mise en place du séquençage haut débit dans le monde, en particulier dans le contexte de la mise en place du plan FMG 2025.

Sacha le petit chat

« Sacha, le petit chat » vient enrichir la collection « Les enfants de la Génétique ». Sonia Georger, secrétaire au sein du service de Génétique du CHU de Dijon, s'est intéressée, dans ce 4ème album aux **maladies neuromusculaires** qui sont très nombreuses et variées. Une **cause génétique** est souvent à l'origine de ces maladies et de nombreux patients du service en sont atteints. Il était donc important pour l'auteur, d'écrire un texte qui en **parle et qui évoque les difficultés que les patients sont amenés à rencontrer**. Toujours avec un personnage attachant et des mots simples, ce livre permet aux enfants de découvrir et de comprendre les maladies neuromusculaires.

Il permet également aux enfants directement touchés par ces maladies de s'identifier à Sacha et de savoir qu'ils ne sont pas seuls à vivre cela. Le livre est comme **toujours est disponible gratuitement en ligne** sur le site internet de la FHU.



Brèves

L'équipe GAD a été présente à la **12ème édition de la Nuit des Chercheurs**, le 29/09/2017 où elle a animé un atelier de speedsearching. Ange-Line Bruel a animé un atelier sur le cil primaire, et Philippine Garet sur la mitochondrie.



L'équipe de la FHU a participé aux présentations de la **première rencontre de l'association sans diagnostic et unique (ASDU)** le vendredi 25 Septembre à Paris. En particulier un enseignement sur le séquençage haut débit et un atelier sur la recherche après un résultat négatif.



Un module d'enseignement très attendu

La deuxième édition du module « **annonce diagnostique d'une maladie et relation médecin/patient** » a de nouveau connu un vif succès. Ce module d'enseignement inédit et pourtant capital, s'est déroulé sur 2 jours en mai 2017 devant presque **60 étudiants de 3ème année de médecine** qui se sont dits très satisfaits (96%) de cet **enseignement original** : témoignages de patients/parents, mises en situation, filmographie, enseignements théoriques et pratiques. Devant le succès de cette expérience pilote, qui vise à **orienter la médecine de demain vers une médecine plus protectrice et plus humaine**, cet enseignement cherche à être reconduit en 2018.

L'agenda de la FHU

La prochaine **Assemblée Générale** de la FHU TRANSLAD aura lieu, à Dijon, au 1^{er} trimestre 2018, à l'issue de la réunion de la fédération maladies rares du CHU de Dijon.

Comité de rédaction : Mme E. Gautier, Mme L. Joly, Pr C. Thauvin-Robinet, Pr L. Olivier-Faivre