

La vie de la FHU

Newsletter n° 10 - Mars 2020

Bonjour à tous,

Comme à son habitude, cette 10^{ème} newsletter va permettre de présenter les derniers projets mis en place ou prévus au sein de la FHU TRANSLAD. La FHU s'est vue grandir par de nouvelles compétences en philosophie, par les arrivées en septembre 2019 du Pr Sarah Carvalho (EA 2274 Logiques de l'Agir, Université de Besançon, et du Pr Jean Philippe Pierron (Laboratoire Interdisciplinaire "Sociétés, Sensibilités, Soins", UMR7366 CNRS-uB). La FHU a également eu le plaisir de voir la nomination du Pr Christel Thauvin au poste de directrice adjointe de l'ITMO génétique, génomique et bioinformatique de l'Inserm et co-pilote du Plan France Médecine Génomique.

Bonne lecture, l'équipe de coordination.



SOIGNER et INNOVER

L'ETP au service des patients atteints de maladies rares

Le programme d'éducation thérapeutique « **les 4 fantastiques** » dédié aux maladies rares vient d'être déposé à l'ARS de Bourgogne Franche-Comté. La mise en place de programmes d'éducation thérapeutique maladies rares est un **axe majeur du plan national maladies rares 3**. Via la filière nationale de santé AnDDI-Rares, un programme de formation massif des équipes de génétique françaises à l'éducation thérapeutique a été mis en place, en particulier avec des formations-actions autour de 4 axes :

- La transition enfant-adulte : **Le parcours « En route vers l'autonomie »** s'adresse aux adolescents et jeunes adultes avec déficience intellectuelle légère, afin de les aider à prendre en charge leur parcours de soins.
- Le regard de l'autre : **Le parcours « E...change de regard »** a pour but d'aider les enfants âgés de 9 à 13 ans à mieux vivre avec le regard de l'autre.
- La microdélétion 22q11 : **Le parcours « 22 façons d'avancer »** s'adresse aux adolescents et jeunes adultes avec microdélétion 22q11, dans le but de mieux faire appréhender leur parcours santé aux grands adolescents et jeunes adultes.
- Les patients sans diagnostic : **Le parcours « Sens%Diag »** s'adresse aux aidants, parents d'enfants sans diagnostic, compte tenu de la difficulté à mettre en place un projet de soins en l'absence de diagnostic, afin d'améliorer le parcours de vie de ces familles.

Ces programmes, co-développés par différents membres des centres de référence maladies rares de la filière AnDDI-Rares, ont **vocation à être déployés au niveau national** au sein des villes qui souhaiteraient s'en saisir. L'équipe locale a été particulièrement impliquée dans la conception et l'élaboration de ces parcours.

Localement, ces programmes d'éducation thérapeutique devraient pouvoir être proposés aux **patients issus de la région Bourgogne Franche Comté**, mais également des départements limitrophes, à partir de la rentrée universitaire 2020, après validation par l'ARS. Trois des quatre parcours sont dédiés aux enfants, adolescents, et jeunes adultes. Le Dr Marie Bournez, pédiatre du CRMR Anomalies du Développement, est en charge de la mise en place des programmes.





SOIGNER et INNOVER

Le succès des hôpitaux de jour transition enfant-adulte

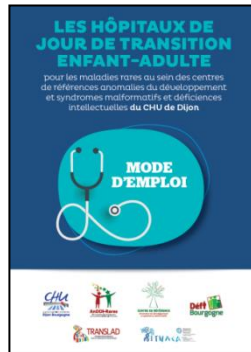
TRANSITION

ENFANT - ADULTE

MALADIES RARES



Cette consultation s'adresse à toutes les personnes avec une maladie rare du développement, avec ou sans déficience intellectuelle, entrant dans le processus de transition enfant-adulte. Bien qu'elle se déroule habituellement entre 16 et 20 ans, aucun critère d'âge strict n'est établi.



La **transition enfant-adulte est un processus progressif entourant le transfert du jeune patient d'un service de soins pédiatrique vers un service adulte**. Elle est un moyen d'offrir une prise en charge plus adaptée aux manifestations de la maladie à l'âge adulte et de rendre le patient plus actif dans la prise en charge de sa maladie pour lui permettre d'acquérir plus d'autonomie. Cet hôpital de jour est l'occasion de marquer la symbolique de ce passage, évoquer les difficultés rencontrées, faciliter l'identification de nouveaux interlocuteurs, anticiper l'accès aux droits à l'âge adulte et s'appuyer sur les ressources locales.

Une **équipe pluridisciplinaire** a été constituée comprenant pédiatres, généticiens, médecin interniste, gynécologue, psychologues, spécialiste de conseil et d'écoute à la vie affective et intime, assistante sociale, infirmière. Ces **hôpitaux de jour** sont organisés le jeudi sur un rythme trimestriel, pour répondre à la forte demande. Les patients sont accompagnés ou non de leurs parents.

Une démarche de patient-traceur est en cours pour améliorer encore le déroulement de ces journées, pour les patients et leur famille.

Les arrivées au sein du service de Génétique

Marie-Myriam Arnout-Rolle, assistante sociale, a rejoint l'équipe en mars 2019. Elle intervient ponctuellement ou dans le cadre d'un accompagnement visant à informer les patients et leurs proches, rechercher les solutions les plus adaptées à chaque situation, et faciliter l'accès aux droits. Elle assure également des missions de coordination à hauteur de 30% de son temps plein.

Hélène Sfeir, psychologue à mi-temps, est venue en remplacement de Murielle Paulin, qui a rejoint le pôle personnes âgées, en décembre 2019.

Aurore Petiot, TEC, est arrivée en décembre 2019. Elle a en charge la plupart des études à promotion externes ainsi que le suivi de l'activité du service.

Margaux Jaffiol, a pris ses fonctions de neuropsychologue dans le service en mars 2020 au sein du projet de recherche DEFIDIAG.

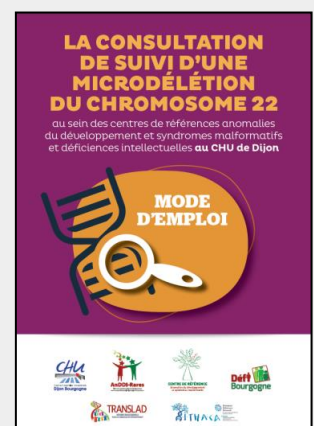
Deux nouvelles consultations de suivi pour les patients formalisés

Deux consultations de suivi de patients porteurs d'une microdélétion 22q11 ou d'une trisomie 21 viennent d'être formalisées.

Le service propose un suivi annuel ou tous les 2 ans, en collaboration avec les intervenants médicaux déjà en place.

Ce suivi a pour but d'assurer une prise en charge optimale des co-morbidités potentiellement liées au syndrome, en accord avec les recommandations nationales (PNDS).

Des plaquettes ont été éditées pour les patients et leur famille.





SOIGNER et INNOVER

L'accès aux plateformes du Plan France Médecine Génomique (PFMG) 2025

Suite à une première vague de préindication très restreinte, une **nouvelle vague de préindications plus large** pouvant faire l'objet de l'envoi de prélèvements pour analyse de génome sur les plateformes PFMG2025 a été validée en fin d'année 2019. Dans le périmètre de la FHU, des correspondants ont été identifiés pour chacune des préindications..

La **préindication syndromes malformatifs présentée par la filière AnDDI-Rares a été validée et deux RCP pathologies malformatives ont été mises en place aux CHU de Dijon-Bourgogne et de Besançon.** Ces RCP auront pour vocation de devenir des RCP de génomique pouvant accueillir, à l'avenir, les pré-indications d'autres filières.

Les premiers patients ont été envoyés fin 2019.

Labellisation d'une plateforme d'expertise maladies rares BFC

Le CHU de Dijon-Bourgogne en partenariat avec le CHU de Besançon a vu sa candidature sélectionnée par le Ministère de la santé pour la mise en place d'une **plateforme d'expertise maladies rares (MR).**

Cette plateforme aura pour principales missions :

- L'information et la communication sur les maladies rares, afin d'accroître la lisibilité des MR
- Le soin et l'identification de parcours adaptés (augmentation de l'offre de consultations spécialisées, coordination de projets d'éducation thérapeutique, accès à l'innovation diagnostique)
- La formation et l'information des professionnels de santé et des patients experts
- Le soutien à la recherche sur les maladies rares
- L'orientation vers l'accompagnement médico-social et le soutien des patients et des familles.

Elle sera localisée au 7^{ème} étage de l'hôpital d'enfants et coordonnée par le Pr Laurence Faivre, avec le soutien d'un chef de projet Samantha Lima Pinhero et d'un mi-temps administratif sur Dijon (Sonia Georger) et sur Besançon (à recruter).



TRANSLAD Family



Un avion, un enfant, un rêve...

L'association « Un avion, un enfant, un rêve » organisait samedi 18 mai 2019, sa journée baptême de l'air, sur l'Aéroport de Champforgeuil. Une journée festive, qui a permis à quatre petits patients du service de Génétique, de vivre les joies de l'aviation, du bateau et de la moto,

Si l'aviation a été la découverte la plus spectaculaire, pour les participants, la journée leur a offert de nombreux jolis moments, Sur les pistes de l'aéroport, outre les 3 avions et leurs pilotes pour les baptêmes, les jeunes et leurs familles ont pu échanger, avec les gendarmes de la section aérienne de Dijon venus avec leur hélicoptère, avec 2 championnes de voltige aérienne, avec des officiers de l'équipe de voltige de l'Armée de l'air. Des démonstrations des pilotes de voltige et des parachutistes de l'armée de l'air, ont clôturé ce bel après-midi de partage et d'émotion.



10 enfants du centre de Génétique ont pu prendre leur envol, samedi 25 mai 2019.

Ils ont pu participer aux baptêmes de l'air proposés par le Kiwanis, à l'aéroport de Darois, pour leur plus grand bonheur.



Course « Les Athlés Solidaires » pour les maladies génétiques et rares.

Depuis 2016, les Athlés Solidaires organisent une course annuelle gratuite dédiée aux maladies génétiques et rares. Les éditions précédentes ont permis de récolter la somme de 10 000 euros pour l'aménagement du Centre de Génétique au 7^{ème} étage de l'hôpital d'enfants, permettant de rendre plus agréable le séjour des enfants et des familles.

La dernière course a eu lieu le dimanche 7 avril 2019 au Parc de la Colombière.

Toutes les heures, à partir de 14h, un départ de course était lancé et pendant tout l'après-midi de nombreuses animations ont été proposées.



Une deuxième édition du Festival International du Film sur le Handicap – FIFH tour Dijon

Les 8 et 10 octobre 2019, des professionnels du centre de génétique et des familles ont accueilli des collégiens et lycéens de Côte d'Or au cinéma Cap Vert à Quetigny pour visionner une série de courts-métrages traitant du handicap et pour en débattre tous ensemble.

Le concept d'inclusion dans notre société n'a de sens que si on le met à l'épreuve de la réalité. Il s'agissait d'interpeler les élèves sur ces sujets pour qu'ils se sentent concernés en impulsant, avec ces échanges, une dynamique positive. L'enjeu est essentiel pour faire avancer les mentalités sur la place faite aux personnes porteuses d'un handicap dans notre société... ou comment la rendre plus humaniste !

Plus de 450 jeunes ont pu participer au Festival avec leurs enseignants.



Un Noël avec les rugbyens du stade dijonnais.

Le 29 janvier 2020, le service de Génétique en partenariat avec le stade Dijonnais organisait un après-midi de partage, d'échanges et de convivialité pour les patients, leurs frères et sœurs et leurs parents. A cette occasion, tous les enfants présents ont été gâtés puisque les rugbyens leur ont distribué les jouets qu'ils avaient collectés en décembre durant 2 matchs à domicile. Pendant que les enfants étaient occupés à faire des passes avec les joueurs ou à se faire maquiller, les parents ont profité de ce temps pour échanger.



Un nouveau format pour la Journée Internationale des Maladies Rares, le 10 mars 2020, très apprécié

Cette année, cette journée visait un public de collégiens. Organisée dans le cadre de la tournée originale de spectacles-débats de la filière de Santé AnDDI-Rares, deux temps forts ont rythmés cette initiative à Dijon. Une centaine d'élèves se sont déplacés au gymnase de la Fontaine d'Ouche pour participer à des ateliers: foot-fauteuil, extraction d'ADN, quiz maladies rares, ateliers sensoriels, handi'chiens. Ils ont été rejoints par 100 autres élèves après le déjeuner, pour un théâtre-débat autour de la pièce « Samuel. Moi? J'ai pas de problème », au théâtre de la Fontaine d'Ouche. Les échanges qui ont suivi la pièce, d'une grande qualité, ont été très riches. Cette pièce a été jouée dans 9 autres villes en France.



L'ouverture du projet DEFIDIAG

Le **projet DEFIDIAG**, visant à étudier différentes stratégies de séquençage haut débit du génome pour le diagnostic génétique des patients atteints de Déficience Intellectuelle (DI), est une **étude pilote du Plan France Médecine Génomique**, coordonnée par le Pr Hélène Dollfus (Strasbourg).

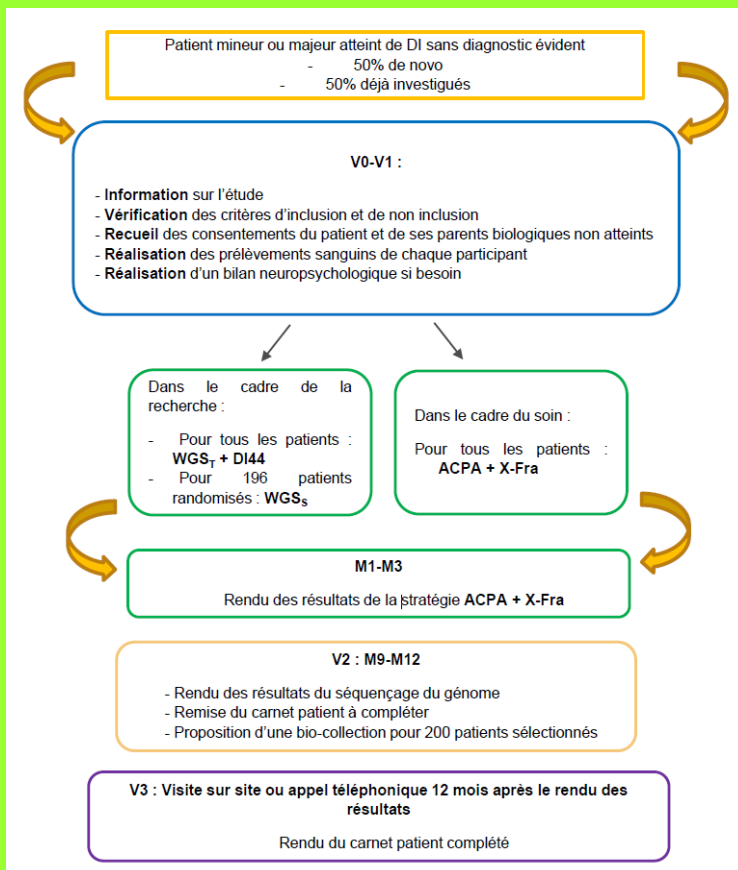
Ce projet prévoit d'inclure **1275 enfants ou adultes atteints de DI sans diagnostic clinique/génétique évident ainsi que leurs deux parents biologiques**, soit un total de 3825 participants. Tous les patients et leurs parents bénéficieront de nouveaux prélèvements pour l'étude du **génome en trio**. Un bilan neuropsychologique sera également réalisé dans le cadre du projet si aucune évaluation antérieure n'est disponible.

50 % de ces patients seront des patients *de novo*, c'est à dire n'ayant pas bénéficié de bilan génétique préalable, et 50 % seront des patients déjà investigués, c'est à dire ayant déjà bénéficié d'explorations génétiques dont les résultats sont non concluants. Chaque famille sera suivie pendant 24 mois et toutes les données des patients seront saisies dans un cahier d'observation électronique.

12 centres d'inclusion ont été ouverts (Bordeaux, Dijon, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Paris Necker, Paris Pitié Salpêtrière, Rennes, Rouen, Strasbourg) et 6 laboratoires participeront aux analyses pangénomiques (Dijon, Lyon, Paris Necker, Paris Pitié Salpêtrière, Rouen, Strasbourg). Une première inclusion a été réalisée avant la fermeture des inclusions compte tenu de la crise sanitaire.

Le CIC-EC de Dijon (CIE 1432) est chargé de la méthodologie de cette étude.

L'équipe de la FHU a proposé une **étude ancillaire sur la question des données secondaires issues du séquençage du génome (DEFIDIAG-DS)** à l'appel d'offre Agence de la Biomédecine 2019.



Un nouvel axe de recherche: le dépistage néonatal (DNN)

La FHU, et en particulier l'équipe d'économie de la santé, en collaboration avec le Pr Huet, président de la Société Française du Dépistage Néonatal, souhaite anticiper la question des **progrès technologiques dans le dépistage néonatal**. C'est dans ce cadre qu'un nouveau projet SEDEN est en préparation, et sera soumis à financement industriel: L'utilisation du séquençage haut débit (SHD) dans le DNN : perspectives, débats et points de vue dans le système de santé français. En effet, la baisse progressive du coût du SHD a entraîné ces dernières années des réflexions et la mise en place de projets sur la place du SHD dans le futur du DNN au niveau international.

Dans ce contexte, il est important de pouvoir **explorer le point de vue et les attentes des praticiens et du public** en France. Cette question fera l'objet de la thèse de sciences de Camille Level, ingénieure en économie de la santé, sous l'encadrement du Dr Christine Peyron et du Pr Laurence Faivre.

Une 1^{ère} thèse en philosophie au sein de la FHU

Sabine Jobez, sous la direction de Sarah Carvallo et Laurence Faivre a débuté en Septembre 2019 une **thèse de philosophie, Philogène**, autour de la question des transformations du concept et des pratiques de soin par la médecine génomique, en travaillant sur les enjeux épistémiques, philosophiques, thérapeutiques, démocratiques.

Ouverture de l'essai thérapeutique PROS CBYL719F12201


Ce projet visant à proposer un **traitement par Alpelisib dans les syndromes PROS** débutera en Novembre 2020, et sera coordonné localement par le Pr Vabres, avec l'aide du CIC-P.



Les arrivées au sein de l'équipe GAD

- Deux nouveaux techniciens de recherche sont arrivés. Il s'agit de **Valentin Bourgeois** et **Sylvie Nguyen**.
- **Hana Safraou**, médecin, en renfort de l'équipe en charge de l'interprétation des analyses d'exome et de génome.
- **Anne-Sophie Briffaut** en tant que Data-Manager.

La participation au projet européen AnDDI-Solve-RD

La FHU prend une part très active dans le  projet de recherche européen **SOLVE-RD** (<http://solve-rd.eu/>), ayant pour principaux objectifs d'améliorer le diagnostic des patients atteints de maladies rares fondé sur **le partage des connaissances sur les gènes**, et pour les patients sans diagnostic, de **résoudre un grand nombre de maladies rares** dont la cause génétique n'est pas encore connue.

Ce projet implique **21 équipes de recherche européennes** et est financé par l'Union Européenne. Dans le cadre de notre participation à ce projet, les données de plus de 1000 patients sans diagnostic sont transférées, après non opposition, en rétrospectif et prospectif sur la **plateforme RD-Connect** (Barcelone) commune aux équipes concernées par le projet. Ainsi, une **méta-analyse**, c'est-à-dire un nouveau traitement informatique commun des données issues d'un séquençage à haut débit déjà réalisé, pourra permettre d'identifier de nouvelles pistes diagnostiques. Une première réanalyse des données avec le pipeline bioinformatique dédié, a permis d'identifier un nouveau diagnostic dans 2.5% des patients.

Une **sous-étude « AnDDI-Solve-RD »**, promue par le CHU de Dijon, a été déployée en France dans 12 centres pour pouvoir étudier via de nouveaux prélèvements et de nouvelles analyses (génomique +/- transcriptome, métabolome, protéome et épigénome) de patients présentant des syndromes dit irrésolubles (Hallerman Streiff, Gomez Lopez Hernandez, Aicardi, OAFNS, Pai) ou autres cohortes (Moebius / Poland, MURCS, Goldenhar, VACTERL, Primary microcephalic dwarfisms, Wildervanck, RASopathies, Baraitser Winter). L'équipe FHU est en charge des patients OAFNS, Pai et Wildervanck.



Brèves recherche (suite)

- 62 patients ont finalement été inclus **dans le PHRC-I DIWA** (Apport du séquençage haut débit de l'ARN combiné au séquençage de génomes entiers dans le diagnostic **de la déficience intellectuelle**), porté par le Dr Tran Mau-Them.

- Dans le projet pilote **Discovery/FastGen**, qui a pour objectif d'évaluer la faisabilité d'un circuit rapide de séquençage de génome néonatal pour les situations où un diagnostic est requis dans la prise en charge réanimatoire, 36 trios ont été inclus. Les **résultats sont très encourageants** puisque le délai pour accéder à un diagnostic a été raccourci jusqu'à 38 jours contre 1 an en moyenne actuellement. Grâce à cette analyse rapide du génome entier, le diagnostic apporté chez 2/3 des enfants inclus dans ce projet a permis une **prise en charge plus rapide et mieux adaptée chez un tiers d'entre eux**. Un PHRC-I, porté par le Dr Arthur Sorlin, est sur le point de débiter, pour aller plus loin.

- Les projets **MASCOT-DM** (Mécanismes cellulaires impliqués dans le Syndrome de Cohen et recherche des cibles Thérapeutiques: Diabète et Métabolisme), coordonnée par Laurence Jego, **INTEGRA** (Analyse génomique et transcriptomique intégrée du rôle des variations génomiques non codantes dans les anomalies rares du développement d'origine génétique, coordonné par Antonio Vitobello et **GNPI** (Etude de faisabilité d'une analyse de séquençage haut débit de génome foetal en diagnostic prénatal non-invasif sur sang maternel), coordonné par Nicolas Bourgon, ont été retenus à l'Appel à projet Région Bourgogne Franche-Comté, Envergure 2019. Celui de Virginie Carmignac, **GERONIMO** (Analyse GEnomique des séquences Régulatrices et Non-codantes dans les dyschromies en Mosaïque) vient d'être retenu au même APP 2020.

- Les inclusions ont démarré dans le projet pilote **ANDDI-PRENATOME** dont l'objectif est d'étudier la faisabilité d'une analyse "rapide" de séquençage haut débit pangénomique. 13 centres d'inclusion ont été ouverts en France. A ce jour, cette étude coordonnée par le Pr Christel Thauvin a déjà permis à 34 fœtus et leurs parents de bénéficier d'un exome en trio.



INNOVER et RECHERCHER

Les présentations orales aux congrès internationaux

15 au 18 juin 2019, Gotheberg, ESHG 2019



- D. Lehalle, P. Vabres, T. Bierhals, M. T. Cho, B. Cogne, M. Avila, V. Carmignac, L. Duplomb-Jego, E. De Bont, Y. Duffourd, F. Duijkers, O. Elpeleg, A. Fattal-Valevski, D. Genevieve, A. Guimier, D. Harris, M. Hempel, B. Isidor, T. Jouan, P. Kuentz, K. Lichtenbelt, V. Loik Ramey, L. Pasquier, J. St-Onge, A. Sorlin, J. Thevenon, E. Torti, K. Van Gassen, M. Van Haelst, S. van Koningsbruggen, J. Riviere, C. Thauvin, J. Betschinger, L. Faivre. De novo missense mutations in the X-linked TFE3 gene cause intellectual disability with pigmentary mosaicism and storage disorder-like features. ESHG (Gothenburg, Juin 2019). C05.6
- L. Snijders Blok, T. Kleefstra, H. Venselaar, S. Maas, H. Y. Kroes, A. M. A. Lachmeijer, K. L. I. van Gassen, H. V. Firth, S. Tomkins, S. Bodek, t. DDD study, K. Ōunap, M. Wojcik, C. Cunniff, K. Bergstrom, Z. Powis, S. Tang, D. N. Shinde, C. Au, A. D. Iglesias, K. Izumi, J. Leonard, A. A. Tayyoun, S. W. Baker, M. Tartaglia, M. Niceta, M. L. Dentici, N. Okamoto, N. Miyake, N. Matsumoto, A. Vitobello, L. Faivre, C. Philippe, C. Gilissen, L. van de Wiel, R. Pfundt, P. Deriziotis, H. G. Brunner, S. E. Fisher. De novo variants disturbing the transactivation capacity of POU3F3 cause a characteristic neurodevelopmental disorder. ESHG (Gothenburg, Juin 2019). C12.3
- F. Houdayer, A. Chassagne, A. Pélissier, C. Peyron, S. Staraci, D. Sanlaville, P. Edery, M. Rossi, G. Lesca, A. Putoux, L. Pons, A. Cadenes, A. Baurand, C. Sawka, G. Bertolone, M. Spentchian, M. Yousfi, D. Salvi, E. Gautier, A. Vitobello, A. Dénommé-Pichon, A. Faudet, B. Keren, A. Labalme, N. Chatron, C. Abel, S. Dupuis-Girod, A. Poisson, J. Buratti, C. Mignot, A. Afenjar, S. Whalen, P. Charles, S. Heide, L. Mouthon, C. Thauvin-Robinet, C. Philippe, F. Tran Mau-Them, S. Moutton, A. Sorlin, S. Nambot, C. Binquet, D. Héron, M. Gargiulo, L. Faivre. The French FIND study (preliminary results). Psychological effects of actionable secondary findings obtained from exome sequencing in patients/families with undiagnosed rare diseases. ESHG (Gothenburg, Juin 2019). C22.4
- A. Sorlin, V. Carmignac, P. Kuentz, É. Tisserant, Y. Duffourd, M.U.S.T.A.R.D. cohort's investigators, J. Rivière, P. Callier, C. Philippe, C. Thauvin, L. Faivre, P. Vabres. Genetic basis of mosaic pigmentary disorders of the skin and how to detect them: the M.U.S.T.A.R.D. cohort's experience. ESHG (Gothenburg, Juin 2019). C24.5

18 au 20 juillet 2019, Buxton, The PI3K/PTEN pathway: from basic science to clinical translation

- G. Jego et al. Neutralization of HSF1 in cells from segmental overgrowth spectrum patients blocks abnormal proliferation. The PI3K/PTEN pathway: from basic science to clinical translation (Buxton, July 2019)

12 septembre 2019, Brussels, European Society for Pigment Cell Research

- A. Sorlin et al. Genetic basis of mosaic pigmentary disorders of the skin and how to detect them: the M.U.S.T.A.R.D. cohort's experience. European Society for Pigment Cell Research (Brussels, sept 2019)
- V. Carmignac et al. mTOR-related hypomelanosis of Ito: phenotypic spectrum. European Society for Pigment Cell Research (Brussels, sept 2019)

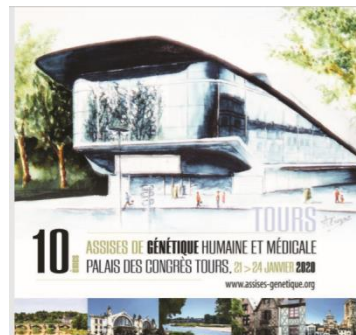


Prix

Le poster **Solving the unsolved: Integrated analysis of genome and transcriptome sequencing data identifies structural variants responsible for rare developmental delay syndromes**, d'Antonio Vitobello, a été primé Top 10 à l'ASHG de San Diego en octobre 2019.

Arthur Sorlin a reçu, quand à lui, le prix young investigator, à l'ESHG, qui se tenait en juin 2019, à Gotheberg, en Suède, pour sa communication orale « **Genetic basis of mosaic pigmentary disorders of the skin and how to detect them: the M.U.S.T.A.R.D. cohort's experience.** »

Une présence et participation majeure aux Assises de Génétique



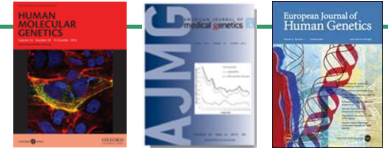
Les Assises de Génétique Humaine et Médicale se déroulaient au Palais des Congrès de Tours du 21 au 24 janvier 2020. Congrès national bisannuel, ce **rendez-vous est incontournable** pour

tous les professionnels concernés. Ce ne sont pas moins de **18 communications orales issues des travaux de l'équipe et 33 posters qui ont pu y être présentés**. Les résultats de la FHU y sont particulièrement valorisés, y compris dans le secteur SHS.



La FHU au-delà des frontières (Avril 2019 – Mars 2020)

Les dernières publications initiées par la FHU

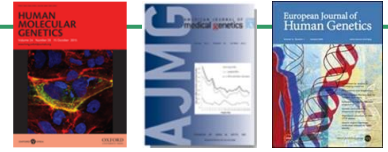


- Tran Mau-Them F, Guibaud L, Duplomb L, Keren B, Lindstrom K, Marey I, Mochel F, van den Boogaard MJ, Oegema R, Nava C, Masurel A, Jouan T, Jansen FE, Au M, Chen AH, Cho M, Duffourd Y, Lozier E, Konovalov F, Sharkov A, Korostelev S, Urteaga B, Dickson P, Vera M, Martínez-Agosto JA, Begemann A, Zweier M, Schmitt-Mechelke T, Rauch A, Philippe C, van Gassen K, Nelson S, Graham JM, Friedman J, Faivre L, Lin HJ, Thauvin-Robinet C, Vitobello A. **De novo truncating variants in the intronless IRF2BPL are responsible for developmental epileptic encephalopathy.** Genet Med. 2019;21(4):1008-14.
- Lehalle D, Colombo R, O'Grady M, Héron B, Houcinat N, Kuentz P, Moutton S, Sorlin A, Thevenon J, Delanne J, Gay S, Racine C, Garde A, Tran Mau-Them F, Philippe C, Vitobello A, Nambot S, Huet F, Duffourd Y, Feillet F, Thauvin-Robinet C, Marlin S, Faivre L. **Hearing impairment as an early sign of alpha-mannosidosis in children with a mild phenotype: Report of seven new cases.** Am J Med Genet A. 2019;179(9):1756-63.
- Vabres P, Sorlin A, Kholmanskikh SS, Demeer B, St-Onge J, Duffourd Y, Kuentz P, Courcet J-B, Carmignac V, Garret P, Bessis D, Boute O, Bron A, Captier G, Carmi E, Devauchelle B, Geneviève D, Gondry-Jouet C, Guibaud L, Lafon A, Mathieu-Dramard M, Thevenon J, Dobyns WB, Bernard G, Polubothu S, Faravelli F, Kinsler VA, Thauvin C, Faivre L, Ross ME, Rivière J-B. **Postzygotic inactivating mutations of RHOA cause a mosaic neuroectodermal syndrome.** Nat Genet. 2019;51(10):1438-41.
- Lecoquierre F, Duffourd Y, Vitobello A, Bruel A-L, Urteaga B, Coubes C, Garret P, Nambot S, Chevarin M, Jouan T, Moutton S, Orphanomix Physician's Group, Tran-Mau-Them F, Philippe C, Sorlin A, Faivre L, Thauvin-Robinet C. **Variant recurrence in neurodevelopmental disorders: the use of publicly available genomic data identifies clinically relevant pathogenic missense variants.** Genet Med. 2019;21(11):2504-11.
- Garret P, Bris C, Procaccio V, Amati-Bonneau P, Vabres P, Houcinat N, Tisserant E, Feillet F, Bruel A-L, Quéré V, Philippe C, Sorlin A, Tran Mau-Them F, Vitobello A, Costa J-M, Boughalem A, Trost D, Faivre L, Thauvin-Robinet C, Duffourd Y. **Deciphering exome sequencing data: Bringing mitochondrial DNA variants to light.** Hum Mutat. 2019;40(12):2430-43.
- Delanne J, Nambot S, Chassagne A, Putois O, Pelissier A, Peyron C, Gautier E, Thevenon J, Cretin E, Bruel AL, Goussot V, Ghiringhelli F, Boidot R, Tran Mau-Them F, Philippe C, Vitobello A, Demougeot L, Vernin C, Lapointe AS, Bardou M, Luu M, Biquet C, Lejeune C, Joly L, Juif C, Baurand A, Sawka C, Bertolone G, Duffourd Y, Sanlaville D, Pujol P, Geneviève D, Houdayer F, Thauvin-Robinet C, Faivre L. **Secondary findings from whole-exome/genome sequencing evaluating stakeholder perspectives. A review of the literature.** Eur J Med Genet. juin 2019;62(6):103529.
- Thauvin-Robinet C, Thevenon J, Nambot S, Delanne J, Kuentz P, Bruel A-L, Chassagne A, Cretin E, Pelissier A, Peyron C, Gautier E, Lehalle D, Jean-Marçais N, Callier P, Mosca-Boidron A-L, Vitobello A, Sorlin A, Tran Mau-Them F, Philippe C, Vabres P, Demougeot L, Poé C, Jouan T, Chevarin M, Lefebvre M, Bardou M, Tisserant E, Luu M, Biquet C, Deleuze J-F, Verstuyft C, Duffourd Y, Faivre L. **Secondary actionable findings identified by exome sequencing: expected impact on the organisation of care from the study of 700 consecutive tests.** Eur J Hum Genet. août 2019;27(8):1197-214.
- Bruel A-L, Nambot S, Quéré V, Vitobello A, Thevenon J, Assoum M, Moutton S, Houcinat N, Lehalle D, Jean-Marçais N, Orphanomix Physician's Group, Chevarin M, Jouan T, Poé C, Callier P, Tisserant E, Philippe C, Them FTM, Duffourd Y, Faivre L, Thauvin-Robinet C. **Increased diagnostic and new genes identification outcome using research reanalysis of singleton exome sequencing.** Eur J Hum Genet. oct 2019;27(10):1519-31.
- Houdayer F, Putois O, Babonneau ML, Chaumet H, Joly L, Juif C, Michon CC, Staraci S, Cretin E, Delanoue S, Charron P, Chassagne A, Edery P, Gautier E, Lapointe AS, Thauvin-Robinet C, Sanlaville D, Gargiulo M, Faivre L. **Secondary findings from next generation sequencing: Psychological and ethical issues. Family and patient perspectives.** Eur J Med Genet. oct 2019;62(10):103711.



La FHU au-delà des frontières (Avril 2019 – Mars 2020)

Les dernières publications initiées par la FHU



- Assoum M, Bruel A-L, Crenshaw ML, Delanne J, Wentzensen IM, McWalter K, Dent KM, Vitobello A, Kuentz P, Thevenon J, Duffourd Y, Thauvin-Robinet C, Faivre L. **Novel KIAA1033/WASHC4 mutations in three patients with syndromic intellectual disability and a review of the literature.** Am J Med Genet A. 18 janv 2020;
- Delplancq G, Tarris G, Vitobello A, Nambot S, Sorlin A, Philippe C, Carmignac V, Duffourd Y, Denis C, Eicher JC, Chevarin M, Millat G, Khallouk B, Rousseau T, Falcon-Eicher S, Vasiljevic A, Harizay FT, Thauvin-Robinet C, Faivre L, Kuentz P. **Cardiomyopathy due to PRDM16 mutation: First description of a fetal presentation, with possible modifier genes.** Am J Med Genet C Semin Med Genet. 22 janv 2020;
- Arnaud P, Racine C, Hanna N, Thevenon J, Alessandri J-L, Bonneau D, Clayton-Smith J, Coubes C, Delobel B, Dupuis-Girod S, Gouya L, Odent S, Carmignac V, Thauvin-Robinet C, Le Goff C, Jondeau G, Boileau C, Faivre L. **A new mutational hotspot in the SKI gene in the context of MFS/TAA molecular diagnosis.** Hum Genet. 24 janv 2020;
- Garret P, Ebstein F, Delplancq G, Dozieres-Puyravel B, Boughalem A, Auvin S, Duffourd Y, Klafack S, Zieba BA, Mahmoudi S, Singh KK, Duplomb L, Thauvin-Robinet C, Costa J-M, Krüger E, Trost D, Verloes A, Faivre L, Vitobello A. **Report of the first patient with a homozygous OTUD7A variant responsible for epileptic encephalopathy and related proteasome dysfunction.** Clin Genet. 29 janv 2020;
- Da Costa R, Bordessoules M, Guilleman M, Carmignac V, Lhussiez V, Courrot H, Bataille A, Chlémaire A, Bruno C, Fauque P, Thauvin C, Faivre L, Duplomb L. **Vps13b is required for acrosome biogenesis through functions in Golgi dynamic and membrane trafficking.** Cell Mol Life Sci. févr 2020;77(3):511-29.
- Juven A, Nambot S, Piton A, Jean-Marçais N, Masurel A, Callier P, Marle N, Mosca-Boidron A-L, Kuentz P, Philippe C, Chevarin M, Duffourd Y, Gautier E, Munnich A, Rio M, Rondeau S, El Chehadeh S, Schaefer É, Gérard B, Bouquillon S, Delorme CV, Francannet C, Laffargue F, Gouas L, Isidor B, Vincent M, Blesson S, Giuliano F, Pichon O, Le Caignec C, Journal H, Perrin-Sabourin L, Fabre-Teste J, Martin D, Vieville G, Dieterich K, Lacombe D, Denommé-Pichon A-S, Thauvin-Robinet C, Faivre L. **Primrose syndrome: a phenotypic comparison of patients with a ZBTB20 missense variant versus a 3q13.31 microdeletion including ZBTB20.** Eur J Hum Genet. 18 févr 2020;

Focus sur une publication et ses retombées

Nambot S, Faivre L, Mirzaa G, Thevenon J, Bruel A-L, Mosca-Boidron A-L, Masurel-Paulet A, Goldenberg A, Le Meur N, Charollais A, Mignot C, Petit F, Rossi M, Metreau J, Layet V, Amram D, Boute-Bénéjean O, Bhoj E, Cousin MA, Kruisselbrink TM, Lanpher BC, Klee EW, Fiala E, Grange DK, Meschino WS, Hiatt SM, Cooper GM, Olivé H, Smith WE, Dumas M, Lehman A, CAUSES Study, Inglese C, Nizon M, Guerrini R, Vetro A, Kaplan ES, Miramar D, Van Gils J, Fergelot P, Bodamer O, Herkert JC, Pajusalu S, Ōunap K, Filiano JJ, Smol T, Piton A, Gérard B, Chantot-Bastarand S, Bienvenu T, Li D, Juusola J, Devriendt K, Bilan F, Poé C, Chevarin M, Jouan T, Tisserant E, Rivière J-B, Tran Mau-Them F, Philippe C, Duffourd Y, Dobyns WB, Hevner R, Thauvin-Robinet. **De novo TBR1 variants cause a neurocognitive phenotype with ID and autistic traits: report of 25 new individuals and review of the literature.** Eur J Hum Genet. 31 janv 2020;

Ce travail, issu d'une collaboration internationale favorisée par l'initiative **GeneMatcher**, a permis de mettre en commun 25 patients atteints, et ainsi retenir ce gène comme important chez les patients avec déficience intellectuelle et troubles du spectre autistiques.

Plusieurs retombées ont déjà été notées:

- La proposition de mise en place d'un essai thérapeutique par le lithium, compte tenu des résultats de l'équipe du Dr. Rubenstein, University of California, San Francisco
- La demande d'écriture d'un document pour les patients (Pr Firth, pour l'initiative Unique)



Les séminaires internationaux



16 Mai 2019 – What can we learn from the DDD project?

Le projet Deciphering Developmental Disorders (DDD) est un projet de recherche emblématique européen, réalisé au Royaume Uni, dans le but de progresser la démarche diagnostique chez les enfants atteints de troubles du développement, par la prescription systématique du séquençage haut débit d'exome en trio. En parallèle, le projet s'intéresse aux nouveaux défis éthiques soulevés. Les inclusions dans ce projet sont terminées depuis plus de 3 ans, 13.600 familles ont été incluses avec un taux diagnostique de 35 à 40%, et des démarches de recherche pour avancer progressivement vers une augmentation du taux de diagnostic chez les patients négatifs.

A l'aube de la mise en place des projets pilotes et des plateformes pilotes du plan France Médecine Génomique 2025, l'AFGC, en partenariat avec la FHU TRANSLAD et la filière de santé AnDDI-Rares, a proposé **d'inviter les Dr Helen Firth et Pr David Fitzpatrick, acteurs majeurs du projet DDD**, pour nous dresser un bilan du projet, et répondre aux questions posées par l'audience.

Cette journée s'est tenue à Institut Imagine, à Paris, et a réuni 200 personnes.



06 juin 2019 - La médecine génomique: What's up? What's next?

Jean-Baptiste Rivière (Montréal) nous a fait le plaisir de revenir à Dijon, pour une conférence autour des **actualités de la Médecine Génomique à travers le monde**, en juin 2019, dans le cadre du DIU de Médecine Personnalisée.



10 décembre 2019 - Architecture du génome et maladies : le paradigme 16p11.2

Directeur du Centre intégratif de génomique (CIG) de la Faculté de biologie et de médecine de l'UNIL à Lausanne, le **Pr Alexandre Reymond** a été élu Président de la Société européenne de génétique humaine le 16 juin 2019 à Göteborg, en Suède.

Avec les membres de son laboratoire, il étudie l'architecture du génome et comment celle-ci influence le phénotype. Il s'intéresse plus particulièrement aux changements génomiques qui influencent la cognition et sont associés à une déficience intellectuelle et à l'autisme. Alexandre Reymond a participé à la description de plusieurs maladies génétiques rares. Le 10 décembre 2019, nous avons l'honneur de l'accueillir à Dijon autour du **paradigme 16p11.2**, pour une conférence GIMI.



La Journée annuelle de la Déficience Intellectuelle en Bourgogne Franche-Comté

Vendredi 5 avril 2019, ce ne sont pas moins de 200 professionnels médicaux et paramédicaux des établissements de toute la région qui sont venues écouter et échanger autour des diverses présentations qui ont rythmées la **première journée régionale consacrée à la Déficience Intellectuelle**. Cet événement a eu lieu au CHU de Dijon et était initié par le centre de référence DéFI-Bourgogne.

Les participants hospitaliers, médico-sociaux, MDPH et associatifs ont plébiscité cet événement qui sera reconduit annuellement.

Le second Déj' Maladies Rares



Le 28 mai 2019, plus de 60 professionnels de santé se sont réunis le temps du déjeuner pour un enchaînement de topos concernant les **anomalies cardiovasculaires**, au CHU de Dijon. Avec l'accueil de plusieurs CRMR et CCMR, l'idée était faire un état des lieux des connaissances dans ce domaine.

La conférence de Jean-Francois Deleuze - 7^{ème} conférence GIMI

Jean-François Deleuze, est le directeur du CNRGH, le centre national de recherche français qui permet de répondre aux questions scientifiques nécessitant des besoins de séquençage et de génotypage à haut débit grâce au développement et à la mise en œuvre de technologies innovantes et intégrées. Le 04 juin 2019, il intervenait pour une conférence GIMI, au CHU de Dijon, intitulée « **Séquençage haut débit, médecine personnalisée et plan France Médecine Génomique 2025** » devant une salle des événements bien remplie.



Initiation à la Génétique et à ses métiers

Le 12 avril 2019, le laboratoire GAD a **ouvert ses portes à des collégiens et lycéens**. Ceux-ci ont pu visiter le laboratoire, découvrir la bio-informatique et participer à un speed-jobing avec l'équipe clinique et le laboratoire. Cette journée a rencontré un vif succès.



Les 13 et 14 janvier 2020, les équipes cliniques et biologiques, ainsi que des représentants d'associations se sont déplacés à **l'école du Buisson Rond à Chevigny Saint Sauveur**, pour faire découvrir la Génétique et la différence à toutes classes de l'école primaire. Des interventions dans les classes, puis des ateliers pratiques et ludiques (extraction d'ADN, ateliers sensoriels) ont séduit les élèves et les enseignants de l'école.

Brèves formation

- Le module « **Annnonce d'un diagnostic et relation médecin-patient** » a encore évolué pour sa 4^{ème} année. Pour répondre aux attentes des futurs médecins, une troisième journée a été ajoutée à la session de mai 2019. Les mises en situations ont été multipliées avec la présence de patients experts. Pour la saison 5, des acteurs enrichiront les mises en situation du jour 3 pour plus d'homogénéité entre les groupes.
- **Le 2^{ème} workshop EcoGen sur la médecine génomique, la diffusion et l'évaluation des tests génétiques par séquençage haut débit**, avait lieu le 5 novembre 2019. Organisé par l'équipe d'Economie de la santé du LEDI à Dijon, il a réuni des professionnels de la France entière. La prochaine session sera organisée sous la forme d'un congrès européen dans le cadre du projet Solve-RD fin 2020.
- Une nouvelle soirée des écrans du Planétarium a eu lieu le 13 février 2020, à Dijon, pour les familles. Cette soirée cherchait à expliquer **pourquoi il est difficile de traiter les maladies avec Déficience Intellectuelle** grâce au support de 3 petits films documentaires suivis d'un débat.

L'agenda de la FHU

- Compte-tenu de la crise sanitaire COVID-19, **plusieurs événements seront reprogrammés** à une date ultérieure: Déjeuner Maladies Rares avec mise à l'honneur des Centres Ressources, Conférence FHU-GIMI de la psychologue M. Gargiulo sur la thématique « Incertitude et anticipation en lien avec la médecine génomique », European Conference on the diffusion of Genomic Medicine organisé par l'équipe du LEDI dans le cadre du projet Solve-RD, journée annuelle de la Déficience Intellectuelle en Bourgogne, 3^{ème} année du DIU de Médecine Personnalisée.
- Le traditionnel **séminaire international d'éthique** est prévu le jeudi 03 décembre 2020 au CSGA.
- 2020 est l'année des comités d'évaluation pour la FHU TRANSLAD: le **Comité Pédagogique est prévu jeudi 05 novembre 2020, le Comité Scientifique aura lieu le mercredi 02 décembre 2020.**



On parle de TRANSLAD!

LE BIEN PUBLIC

Lundi 17 février 2020

Maladies rares : bientôt une plateforme d'expertise au CHU Dijon

L'été dernier, le ministère de la Santé lançait un appel à projet d'expertise maladies rares. La candidature du CHU de Dijon a été retenue, selon un communiqué de l'hôpital dijonnais.



Photo d'illustration Humberto OLIVEIRA

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

