

La vie de la FHU

Newsletter n°11 - Octobre 2020

Bonjour à tous,

Malgré l'épidémie qui frappe la France, l'équipe de la FHU s'est organisée pour continuer ses missions de soins, d'enseignement et de recherche. Sur le plan du soin, la téléconsultation a été largement déployée, avec plus de 800 consultations réalisées par les équipes de génétique. Sur le plan de la recherche, un accent a été mis sur le développement d'essais thérapeutiques dans des pathologies du neurodéveloppement, et l'accueil d'une nouvelle thématique sur le dépistage néonatal. Sur le plan de la formation, une formation patients-partenaires-formateurs est en cours de déploiement, tout comme un DIU sur les essais thérapeutiques en maladies rares.

Parmi les projets de développement, le projet de Plateforme d'Expertise Maladies Rares Bourgogne Franche-Comté (PEMR BFC) a été retenu suite à un appel à projet de la DGOS. Cette plateforme aura des liens très forts avec la FHU TRANSLAD, la FHU proposant des projets pilotes d'innovation sur la thématique des anomalies du développement, dont l'objectif est ensuite de les transposer aux autres équipes maladies rares des établissements. Plusieurs projets communs seront présentés dans cette newsletter.

Toute l'équipe de la FHU vous souhaite une bonne rentrée.



SOIGNER et INNOVER



La mise en place de la Plateforme d'Expertise Maladies Rares (PEMR) BFC

La PEMR BFC est opérationnelle depuis Juin 2020. Cette plateforme a pour but la mutualisation des connaissances, des compétences et des ressources à un échelon loco-régional dans le champ des maladies rares. Le recrutement d'un chef de projet (Elodie Gautier), d'une assistante administrative à mi-temps à Dijon (Sonia Goerger), et d'une TEC à mi temps à Besançon (Julie Gucciardi), va aider les responsables de centres de référence et de compétence maladies rares, à la mise en place de projets. A l'issue des deux premières années, les CHU Dijon-Bourgogne et CHU Besançon se sont engagés à poursuivre le financement du personnel. Les locaux sont situés au 7ème étage de l'Hôpital d'Enfants.



Numéro d'information PEMR :
03.80.28.14.78
Site internet: www.pemr-bfc.fr

L'essor de la télémédecine pour les consultations de Génétique

Le confinement lié à la crise sanitaire du COVID-19 a permis la mise en place très rapide de systèmes de téléconsultations au niveau des établissements de santé afin de continuer à assurer la prise en charge des patients, tout comme la reconnaissance des consultations téléphoniques pour les personnes non équipées. L'outil Telmi est utilisé au sein du CHU Dijon-Bourgogne.

Il nous semble pertinent de pouvoir maintenir ces possibilités de consultations à distance, pour éviter les déplacements au sein des établissements, dans les situations qui ne nécessitent pas de présence physique.

Afin de savoir si ce mode de consultation est adapté aux personnes adressées en consultation de génétique sur le long terme, et dans une optique d'amélioration des pratiques professionnelles, les services de Génétique de quatre villes de l'Interrégion Est (Dijon, Nancy, Strasbourg, Besançon et Reims) ont lancé une enquête auprès de leurs patients concernant la ou les consultation(s) de génétique par visioconférence ou téléphone dont ils ont bénéficié depuis la période de confinement. Les résultats préliminaires montrent que les patients sont très satisfaits de ces nouvelles modalités de consultations (trajets évités, informations reçues de qualité...).

Des améliorations sont en cours avec l'ARS BFC, le GRADeS BFC, la DSI du CHU Dijon-Bourgogne, notamment en terme de facturation, de gestion des salles d'attente virtuelles, de prises de rendez-vous directement dans l'outil Telmi. La création d'une plateforme en ligne permettant le téléchargement des documents administratifs directement par le patient.

Par ailleurs, les activités de téléexpertise de niveau 1 (entre professionnels de santé) pourront désormais être valorisées financièrement.

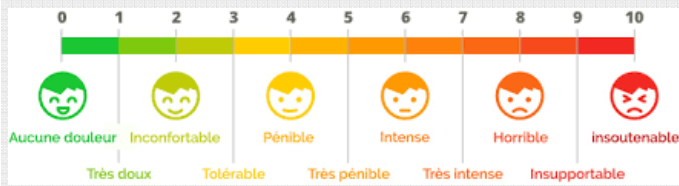




SOIGNER et INNOVER

Une nouvelle consultation « Douleur et Maladies Rares »

Tous les 2^{èmes} jeudis du mois, des consultations spécialisées en lien avec la douleur et les maladies rares sont organisées au sein du service de génétique, depuis octobre. Elles sont assurées par le Docteur Philippe Rault, du centre anti-douleur. Il s'agit de la première consultation spécifique dédiée en France.



Les arrivées au sein du service de Génétique

Léa Gaudillat, conseillère en Génétique, est l'assistante de prescription des CHU Dijon-Bourgogne et Besançon, pour la PEMR BFC depuis le mois de septembre 2020.

Barbara Lextreyt, TEC, est arrivée en octobre 2020. Elle est en charge la plupart des études à promotion externes maladies rares et oncologie.

Aurore Garde, est de retour dans l'équipe en tant que Docteur Junior. Ce nouveau statut permet à des étudiants en dernière année d'internat de pouvoir consulter de façon autonome.

Un projet commun FHU – PEMR: l'accueil d'un étudiant en Activité Physique Adaptée (APA)

Les équipes de coordination sont certaines que les patients atteints de maladies rares ont besoin de conseils spécifiques en APA. Une convention est en cours de mise en place avec la filière STAPS, pour l'accueil d'un étudiant en 2020-2021, qui aura en charge trois projets pilotes: adolescents et adultes avec déficience intellectuelle, avec obésité syndromique, adultes avec pathologies pulmonaires rares. Il aura en charge une activité d'évaluation, de conseil, et de mise en pratique sur le plateau de rééducation fonctionnelle, sous la supervision de Laurent Demougeot.

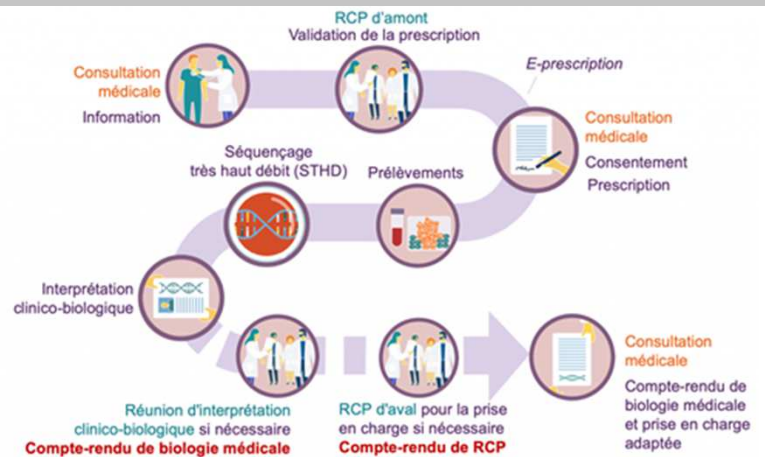
L'arrivée d'une assistante de prescription

La recherche d'un diagnostic est une étape cruciale pour les patients atteints de maladies rares. Les maladies rares étant nombreuses et mal connues, cette phase de recherche diagnostique peut être particulièrement prolongée, jusqu'à plusieurs années, et aboutir à des situations d'errance, voire d'impasse diagnostique. Sortir d'une impasse diagnostique peut nécessiter d'avoir recours aux nouvelles technologies de séquençage comme le séquençage complet du génome.

Dans le cadre du **Plan France Médecine Génomique** déployé en France et piloté par AVIESAN, les deux premiers laboratoires de Biologie Médicale (SeqOIA et AURAGEN) de séquençage du génome à visée diagnostique et de suivi thérapeutique dans le domaine des maladies rares et de l'oncologie se sont mis en place depuis 2019. La région Bourgogne Franche-Comté est affiliée au laboratoire **AURAGEN** localisé à Lyon.

Les préindications, mises en place en 2019, se sont élargies en 2020. Le dossier médical de chaque patient candidat doit être présenté à une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire pour valider la prescription de séquençage de génome chez lui. La prescription doit ensuite se faire, au terme d'une consultation spécifique, par un logiciel dédié. Ce parcours est schématisé ci-contre.

Compte tenu de la lourdeur des démarches, la DGOS a déployé 24 assistants de prescription pour une durée d'un an, dans le but de former les équipes à ces démarches. Léa Gaudillat, conseillère en génétique, a rejoint les équipes sur cette mission. Un délai d'environ 6 à 9 mois est annoncé pour 2 obtenir un résultat.





SOIGNER et INNOVER

Le début du programme d'ETP « les 4 fantastiques »

Après acceptation du dossier par l'ARS BFC le 19/06/2020, les premières séances des programmes d'ETP « les 4 fantastiques » vont bientôt débuter:



16/11/2020 pour le parcours « En route vers l'autonomie »



19/04/2021 pour le parcours « 22 façons d'avancer »



09/02/2021 pour le parcours « E...change de regard »



04/11/2020 pour le parcours « Sens%Diag »

Une mallette d'information post-diagnostic

A la lumière des résultats de l'enquête Maladies Rares Info Services - Observatoire des maladies rares 2012, le constat peut être fait que, globalement, l'annonce diagnostique se passe dans de bonnes conditions pour une majorité de personnes. Toutefois, des difficultés existent. Elles résident principalement dans le manque d'informations reçues lors du diagnostic.

Aussi, pour répondre à ce manque récurrent d'informations soulevé par les patients, l'équipe du centre de Génétique de Dijon a souhaité prendre en considération cette demande et a imaginé pouvoir mettre en place des **mallettes d'information post-diagnostic remises et expliquées par le médecin à son patient** au moment de l'annonce diagnostique ou dans la période post-annonce.

Le contenu de cette mallette a été réfléchi dans un groupe de travail et comprend de l'information généraliste et spécifique (plaquettes, flyers, livres...).

Participation au groupe de travail données additionnelles de l'agence de la Biomédecine

De part son implication autour de la question des données additionnelles, le Pr Laurence Olivier-Faivre a été sollicitée pour les 3 sessions du groupe de travail. Le document est maintenant disponible en ligne: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20200107_rbp_donnees_a_dditionnelles_dv.pdf

Transposition au sein de la FHU des initiatives des filières de santé maladies rares: exemple de l'atelier pour la prise en charge de l'ostéogénèse imparfaite



Le Dr Marie Bournez a co-coordonné un **atelier de prise en charge précoce de la douleur dans les fractures d'enfants avec os fragiles**, le 16 septembre 2020, au Plateau Technique de Rééducation à l'HE, à destination des enfants concernés et de leurs parents.

Après un temps d'accueil, puis un partage du vécu, la vidéo tutoriel «Immobilisation "maison" d'une fracture chez l'enfant avec une ostéogénèse imparfaite» (filière Oscar) a été visionnée. L'atelier pratique a ensuite compris la confection des attelles, leur mise en place, les techniques d'immobilisation. Les projets d'accompagnement individuels (PAI) ont été rédigés, et les documents et ordonnances pour matériel et médicaments de la trousse d'urgence ont été remis. Les parents étaient très satisfaits de cette mise en pratique.





INNOVER et RECHERCHER

Les essais thérapeutiques au sein de la FHU: des mosaïques à expression dermatologique aux syndromes avec troubles neurocognitifs

L'équipe TRANSLAD-Treat a maintenant acquis une **expérience reconnue dans le champ des essais thérapeutiques** dans les maladies liées au gène *PIK3CA* à expression dermatologiques, par la coordination de l'essai PROMISE et TOTEM en particulier.

Compte tenu de leur expertise dans les maladies du neurodéveloppement, les équipes souhaitent maintenant mettre à profit cette expérience de coordination pour développer des essais thérapeutiques dans certaines pathologies du neurodéveloppement:

- Tout d'abord dans le **syndrome MCAP** lié au gène *PIK3CA*: A Phase II double-blind multi-center, placebo-controlled trial, to assess the efficacy and safety of alpelisib (BYL719) in pediatric and adult patients with Megalencephaly-Capillary malformation Polymicrogyria syndrome (MCAP), demande de financement en cours par le laboratoire Novartis
- Mais aussi dans le **syndrome lié au gène *TBR1***, suite à la publication reconnue du Dr Nambot: An open-label evaluation of low dose carbonate lithium in patients with *TBR1* neurocognitive related disorders: a multi-center pilot study, demande de financement prévue au PHRC national 2021.

Bientôt une nouvelle étude transdisciplinaire?



La lettre d'intention soumise par le Dr Sophie Nambot au PHRC-I a été retenue. Il s'agit d'un projet de «Comparaison de l'approche non invasive et du séquençage d'exome fœtal en diagnostic prénatal lors de la découverte de signes échographiques fœtaux». **DPNI-Exome**, a été élaboré conjointement avec les équipes du CIC-EC et du Laboratoire de Génétique moléculaire du CHRU Strasbourg, et vient dans la continuité des projets de développement de la FHU.

Les nouvelles du projet SeDeN

La **phase exploratoire de l'étude SeDeN** (Utilisation du séquençage haut débit dans le dépistage néonatal : débats, perspectives, et points de vue dans le système de santé français) **a débutée**. Dans cette 1ère phase, Camille Level, doctorante au sein de la FHU-GAD, va étudier la cohérence des politiques nationales et internationales sur la thématique, le point de vue des professionnels et réaliser les études de faisabilité des enquêtes à venir auprès des familles et des décideurs et groupes influents. Cette phase ouvre de nouvelles perspectives de collaboration avec le laboratoire des sciences de la communication de l'Université de Bourgogne.

Focus sur l'appel à projet Errance et Impasse Diagnostiques



La lettre d'engagement pour le **projet Errance et Impasse Diagnostiques** (actions 1.4 et 1.7 du PNMR 3), avec un budget global de 200 000 euros, **a été acceptée**.

Le projet proposé par la filière AnDDI-Rares, sous l'impulsion de la FHU TRANSLAD, s'articule en 3 points :

- 1. Optimisation du codage BAMARA** (guide, contrôles qualité, formation) permettant d'aboutir à une homogénéité de codage, avec mise en place d'un webinar
- 2. Mise en place d'un cartouche génomique** afin de faciliter le repérage des patients en errance et impasse diagnostique, entraînant une évolution du set de données minimales, qui sera utile pour l'ensemble des filières de santé.
- 3. Trois projets de recherche ciblés rétrospectifs**, pour identifier les patients candidats à la reprise des investigations, en collaboration avec les sociétés savantes :

Projet 1 : Etude rétrospective sur les situations d'impasse diagnostique et l'intérêt des nouvelles technologies, à partir de l'analyse rétrospective des dossiers de tous les CRMR/CCMR sur une semaine de 2012, tirée au sort

Projet 2 : Réévaluation des variations du nombre de copies (CNV) de signification inconnue sporadiques ou des CNV de signification inconnue de grande taille hérités, en partenariat avec le réseau AChroPuce

Projet 3 : Sortir de l'errance moléculaire, pour les patients avec syndrome clinique certain mais étude moléculaire négative, en partenariat avec l'ANPGM (Association Nationale des Praticiens en Génétique Moléculaire)

Le financement de 200 000 euros par an est renouvelé 3 ans (soumis à évaluation annuelle). Il permettra le recrutement d'un mi-temps TEC au sein de la FHU, pour les besoins de l'interrégion Est, et au sein de chacun des autres CRMR coordonnateurs de la filière (soit 6 mi-temps).

Ce projet sera d'importance dans les objectifs du PNMR3.



Zoom sur la participation au RDMM-Europe Solve-RD



Un réseau européen des modèles et mécanismes de maladies rares (RDMM-Europe) a été créé par Solve-RD, L'objectif général est de stimuler la recherche sur les maladies rares, de découvrir de nouveaux gènes responsables de maladies et d'obtenir des preuves de la pathogénicité par la validation fonctionnelle. Le réseau RDMM-Europe permettra de tirer parti des avantages des collaborations entre les chercheurs d'organismes modèles et les cliniciens pour les patients atteints de maladies rares.

Le fonctionnement est le suivant:

Phase 1
Les cliniciens/chercheurs de Solve-RD ont la possibilité de proposer à Solve-RD leurs gènes candidats (pas encore décrits en pathologie humaine ou déjà associés mais à une pathologie différente), pas encore publiés pour lesquels des tests fonctionnels dans un organisme modèle ou des iPS seraient indispensables pour en montrer la causalité.

Phase 2
Le gène passe une phase de sélection pour savoir si l'on a assez d'évidence clinique pour être sûrs qu'il soit un bon candidat. Si cela est le cas, les scientifiques qui se sont enregistrés dans le système RDMM sont informés qu'un nouveau gène est disponible pour recevoir des propositions de projet. Les scientifiques qui le souhaitent vont donc proposer un "Seeding Grant" expliquant leur stratégie pour valider ce gène dans leur animal/système modèle. Un comité juge de l'éligibilité d'un Seeding Grant.

Phase 3
Le porteur du projet est mis en relation avec l(es) investigateur(s) RDMM retenus. C'est lui qui va prendre la décision du laboratoire RDMM qui va être le bénéficiaire du financement (20K EUR).

La FHU TRANSLAD a proposé 5 gènes au RDMM-Europe dont 4 ont été acceptés :

- *TCF4* (RDMM Michela Ori Université de Pise Italie - Xenopus + Poisson Zèbre)
- *EIF4A1* (RDMM Howard Lipshtiz Université de Toronto - Drosophile)
- *FEM1B* (RDMM Ype Elgersma Erasmus University Medical Center - Souris)
- *SRSF1* (RDMM en cours de sélection Drosophile ou Poisson Zèbre)

Brèves recherche

- Le **PHRC-I FASTGEN** « Etude de l'intérêt diagnostique de l'analyse "rapide" de séquençage haut débit de génome en situation d'urgence diagnostique », qui a suivi le projet pilote **Discovery/ FastGen**, a inclus ses premiers patients en juillet 2020.

- Les 63 inclusions dans le projet pilote national **ANDDI-PRENATOME** dont l'objectif est d'étudier la faisabilité d'une analyse "rapide" de séquençage haut débit pangénomique ont été effectuées en moins de 15 mois, par les 13 centres d'inclusion ouverts en France. Devant le succès de cette étude coordonnée par le Pr Christel Thauvin, une augmentation du nombre d'inclusions jusqu'à 100 patients a été accordée par la filière. Les résultats très encourageants ont d'ores et déjà permis de proposer cet examen dans le cadre du soin au CHU Dijon-Bourgogne.

- Plus d'un tiers des patients ont été inclus dans l'étude pilote des différentes stratégies de séquençage haut débit du génome pour le diagnostic génétique des patients atteints de déficience intellectuelle, **DEFIDIAG**. Une étude ancillaire s'intéressant aux données secondaires devrait venir compléter cette étude en fin d'année 2020, coordonnée par le Pr Laurence Olivier-Faivre.

- Le CPP a accordé l'amendement permettant de suivre l'impact des données secondaires sur le long terme pour le patient ou ses parents, sur une durée de 10 ans et non 12 mois comme précédemment prévu dans l'étude **FIND**. En effet, les investigateurs ont estimé que cette durée initiale ne suffirait pas pour mesurer réellement l'impact des données secondaires sur le long terme.

- A ce jour, 51 patients/parents ont été inclus dans l'étude européenne **AnDDI-Solve-RD**, dans les «specifcs cohorts» et «unsolvables». L'équipe TRANSLAD/GAD est également très impliquée dans la réanalyse des patients déjà investigués puisqu'elle a uploadés 850 patients. 5 patients dijonnais ont pu bénéficier d'un diagnostic suite à la 1ere réanalyse.



La FHU au-delà des frontières (Avril 2020-Septembre 2020)

Les dernières publications initiées par la FHU

- Roux-Levy PH, Bournez M, Masurel A, Jean N, Chancenotte S, Bordes M, Debomy F, Minot D, Schmitt E, Vinault S, Gautier E, Lacombe D, Odent S, Mikaty M, Manouvrier S, Ghomid J, Geneviève D, Lehman N, Philip N, Edery P, Cornaton J, Gallard J, Héron D, Rastel C, Huet F, Thauvin-Robinet C, Verloes A, Binquet C, Tauber M, Lejeune C, Faivre L. **Associations between cognitive performance and the rehabilitation, medical care and social support provided to French children with Prader-Willi syndrome.** Eur J Med Genet. 2020 Sep 27;104064. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.104064. Online ahead of print.
- Lhussiez V, Dubus E, Cesar Q, Acar N, Nandrot EF, Simonutti M, Audo I, Lizé E, Nguyen S, Geissler A, Bouchot A, Ansar M, Picaud S, Thauvin-Robinet C, Olivier-Faivre L, Duplomb L, Da Costa R. **Cohen Syndrome-Associated Cataract Is Explained by VPS13B Functions in Lens Homeostasis and Is Modified by Additional Genetic Factors.** Invest Ophthalmol Vis Sci. 2020 Sep 1;61(11):18. doi: 10.1167/iops.61.11.18.
- Hadouiri N, Darmency V, Guibaud L, Arzimanoglou A, Sorlin A, Carmignac V, Rivière JB, Huet F, Luu M, Bardou M, Thauvin-Robinet C, Vabres P, Faivre L. **Compassionate use of everolimus for refractory epilepsy in a patient with MTOR mosaic mutation.** Eur J Med Genet. 2020 Nov;63(11):104036. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.104036. Epub 2020 Aug 14.
- Lefebvre M, Bruel AL, Tisserant E, Bourgon N, Duffourd Y, Collardeau-Frachon S, Attie-Bitach T, Kuentz P, Assoum M, Schaefer E, El Chehadeh S, Antal MC, Kremer V, Girard-Lemaitre F, Mandel JL, Lehalle D, Nambot S, Jean-Marçais N, Houcinat N, Moutton S, Marle N, Lambert L, Jonveaux P, Foliguet B, Mazutti JP, Gaillard D, Alanio E, Poirisier C, Lebre AS, Aubert-Lenoir M, Arbez-Gindre F, Odent S, Quélin C, Loget P, Fradin M, Willems M, Bigi N, Perez MJ, Blesson S, Francannet C, Beaufrere AM, Patrier-Sallebert S, Guerrot AM, Goldenberg A, Brehin AC, Lespinasse J, Touraine R, Capri Y, Saint-Frison MH, Laurent N, Philippe C, Tran Mau-Them F, Thevenon J, Faivre L, Thauvin-Robinet C, Vitobello A. **Genotype-first in a cohort of 95 fetuses with multiple congenital abnormalities: when exome sequencing reveals unexpected fetal phenotype-genotype correlations.** J Med Genet. 2020 Jul 30;jmedgenet-2020-106867. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-106867. Online ahead of print.
- Da Costa R, De Almeida S, Chevarin M, Hadj-Rabia S, Leclerc-Mercier S, Thauvin-Robinet C, Garrido C, Faivre L, Vabres P, Duplomb L, Jego G. **Neutralization of HSF1 in cells from PIK3CA-related overgrowth spectrum patients blocks abnormal proliferation.** Biochem Biophys Res Commun. 2020 Sep 24;530(3):520-526. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.04.146. Epub 2020 Jun 30.
- Lehalle D, Vabres P, Sorlin A, Bierhals T, Avila M, Carmignac V, Chevarin M, Torti E, Abe Y, Bartolomeus T, Clayton-Smith J, Cogné B, Cusco I, Duplomb L, De Bont E, Duffourd Y, Duijkers F, Elpeleg O, Fattal A, Geneviève D, Guillen Sacoto MJ, Guimier A, Harris DJ, Hempel M, Isidor B, Jouan T, Kuentz P, Koshimizu E, Lichtenbelt K, Loik Ramey V, Maik M, Miyakata S, Murakami Y, Pasquier L, Pedro H, Simone L, Sondergaard-Schatz K, St-Onge J, Thevenon J, Valenzuela I, Abou Jamra R, van Gassen K, van Haelst MM, van Koningsbruggen S, Verdura E, Whelan Habela C, Zacher P, Rivière JB, Thauvin-Robinet C, Betschinger J, Faivre L. **De novo mutations in the X-linked TFE3 gene cause intellectual disability with pigmentary mosaicism and storage disorder-like features.** J Med Genet. 2020 May 14;jmedgenet-2019-106508. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106508. Online ahead of print.
- Tran Mau-Them F, Moutton S, Racine C, Vitobello A, Bruel AL, Nambot S, Kushner SA, de Vrij FMS, Lehalle D, Jean-Marçais N, Lecoquierre F, Delanne J, Thevenon J, Poe C, Jouan T, Chevarin M, Geneviève D, Willems M, Coubes C, Houcinat N, Masurel-Paulet A, Mosca-Boidron AL, Tisserant E, Callier P, Sorlin A, Duffourd Y, Faivre L, Philippe C, Thauvin-Robinet C. **Second-tier trio exome sequencing after negative solo clinical exome sequencing: an efficient strategy to increase diagnostic yield and decipher molecular bases in undiagnosed developmental disorders.** Hum Genet. 2020 Nov;139(11):1381-1390. doi: 10.1007/s00439-020-02178-8. Epub 2020 May 12.
- Bruel AL, Vitobello A, Tran Mau-Them F, Nambot S, Sorlin A, Denommé-Pichon AS, Delanne J, Moutton S, Callier P, Duffourd Y, Philippe C, Faivre L, Thauvin-Robinet C. **Next-generation sequencing approaches and challenges in the diagnosis of developmental anomalies and intellectual disability.** Clin Genet. 2020 Apr 26. doi: 10.1111/cge.13764. Online ahead of print.
- Foster A, Chalot B, Antoniadi T, Schaefer E, Keelagher R, Ryan G, Thomas Q, Philippe C, Bruel AL, Sorlin A, Thauvin-Robinet C, Bardou M, Luu M, Quenardelle V, Wolff V, Woodley J, Vabres P, Lim D, Igbokwe R, Joseph A, Walker H, Jester A, Ellenbogen J, Johnson D, Rooke B, Moss C, Cole T, Faivre L. **Kosaki overgrowth syndrome: A novel pathogenic variant in PDGFRB and expansion of the phenotype including cerebrovascular complications.** Clin Genet. 2020 Jul;98(1):19-31. doi: 10.1111/cge.13752. Epub 2020 May 4.
- Carmignac V, Nambot S, Lehalle D, Callier P, Moortgat S, Benoit V, Ghomid J, Delobel B, Smol T, Thuillier C, Zordan C, Naudion S, Bienvenu T, Touraine R, Ramond F, Zweier C, Reis A, Kraus C, Nizon M, Cogné B, Verloes A, Tran Mau-Them F, Sorlin A, Jouan T, Duffourd Y, Tisserant E, Philippe C, Vitobello A, Thevenon J, Faivre L, Thauvin-Robinet C. **Further delineation of the female phenotype with KDM5C disease causing variants: 19 new individuals and review of the literature.** Clin Genet. 2020 Jul;98(1):43-55. doi: 10.1111/cge.13755. Epub 2020 May 29.

La FHU au-delà des frontières (Avril 2020-Septembre 2020)

Les dernières publications initiées par la FHU

- Chevarin M, Duffourd Y, A Barnard R, Moutton S, Lecoquierre F, Daoud F, Kuentz P, Cabret C, Thevenon J, Gautier E, Callier P, St-Onge J, Jouan T, Lacombe D, Delrue MA, Goizet C, Morice-Picard F, Van-Gils J, Munnich A, Lyonnet S, Cormier-Daire V, Baujat G, Holder M, Petit F, Leheup B, Odent S, Jouk PS, Lopez G, Geneviève D, Collignon P, Martin-Coignard D, Jacqueline A, Perrin L, Putoux A, Sarrazin E, Amarof K, Missotte I, Coubes C, Jagadeesh S, Lapi E, Demurger F, Goldenberg A, Doco-Fenzy M, Mignot C, Héron D, Jean-Marçais N, Masurel A, El Chehadeh S, Marle N, Huet F, Binquet C, Collod-Beroud G, Arnaud P, Hanna N, Boileau C, Jondeau G, Olasso R, Lechner D, Poe C, Assoum M, Carmignac V, Duplomb L, Tran Mau-Them F, Philippe C, Vitobello A, Bruel AL, Boland A, Deleuze JF, Thauvin-Robinet C, Rivière JB, O'Roak BJ, Faivre L. **Excess of de novo variants in genes involved in chromatin remodelling in patients with marfanoid habitus and intellectual disability.** J Med Genet. 2020 Jul;57(7):466-474. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106425. Epub 2020 Apr 10.



Les présentations orales aux congrès internationaux

06 au 09 juin 2020, Berlin, ESHG

- A. Vitobello, F. Tran Mau-Them, A. L. Bruel, Y. Duffourd, T. Jouan, P. Tisserant, P. Callier, S. Moutton, S. Nambot, D. Lehalle, N. Jean-Marçais, J. Delanne, C. Racine, J. Thevenon, C. Poe, T. Jouan, M. Chevarin, M. Willems, C. Coubes, D. Geneviève, N. Houcinat, A. Masurel-Paulet, A. Mosca-Boidron, A. Sorlin, B. Isidor, S. Heide, A. Afenjar, D. Rodriguez, C. Mignot, D. Heron, M. Vincent, P. Charles, S. Odent, C. Dubourg, A. Faudet, B. Keren, B. Cogné, A. Boland, R. Olasso, C. Philippe, J. F. Deleuze, L. Faivre, C. Thauvin-Robinet. Integrated genome and transcriptome analyses solves about one third of the patients with rare developmental disorders and negative first-line molecular investigations. ESHG (Berlin, juin 2020).
- J. den Hoed, E. de Boer, N. Voisin, N. Guex, L. Snijders Blok, J. Chrast, The DDD study, L. Manwaring, M. Willing, A. Waheeb, M. Osmond, K. McWalter, A. Vitobello, F. Demurger, A. Lavillaureix, S. Odent, B. Mazel, L. Faivre, I. Thiffault, C. Schwager, S. M. Amudhavalli, J. A. Rosenfeld, K. Radtke, E. Preiksaitiene, E. Ranza, C. Depienne, A. Kuechler, S. Mohammed, Y. Hamzavi Abedi, V. R. Bonagura, B. Zuccarelli, B. Horist, V. Krishnamurthy, A. A. Kattentidt-Mouravieva, L. Granger, A. Petersen, K. L. Jones, M. Sinnema, A. P. A. Stegmann, R. Newbury-Ecob, U. Kini, D. F. Newbury, C. Gilissen, H. Brunner, T. Kleefstra, A. Reymond, L. E. L. M. Vissers, S. E. Fisher. Mutation-specific pathophysiological mechanisms in a new SATB1-associated neurodevelopmental disorder. ESHG (Berlin, juin 2020).
- N. Chatron, G. Giannuzzi, P. Rollat-Farnier, F. Diguët, E. Porcu, T. Yammine, K. UGUEN5, Z. Bellil, J. Lauer Zillhardt, A. Sorlin, F. Ader, A. Afenjar, J. Andrieux, C. Bardel, E. Calpena, S. Chantot-Bastaraud, P. Callier, N. Chelloug, E. Chopin, M. Cordier, C. Dubourg, L. Faivre, F. Girard, S. Heide, Y. Herenger, S. Jaillard, B. Keren, S. J. L. Knight, J. Lespinasse, L. Lohmann, N. Marle, R. Maroofian, A. Masurel-Paulet, M. Mathieu-Dramard, C. Metay, A. T. Pagnamenta, M. Portnoï, F. Prieur, M. Rio, J. Siffroi, S. Valence, J. C. Taylor, A. O. M. Wilkie, P. Edery, A. Reymond, D. Sanlaville, C. Schluth-Bolard. The enrichment of breakpoints in late-replicating chromatin provides novel insights into chromoanagenesis mechanisms. ESHG (Berlin, juin 2020).
- R. Duclaux-Loras, F. Charbit-Henrion, C. Lebreton, O. Nicolle, M. Rabant, C. Guerrero, A. Fabre, L. Faivre, G. Michaux, H. Ulich, F. Ruemmele, N. Cerf-Bensussan, M. Parlato. Loss of UNC45A causes microvillus inclusion disease-like by impairing myosin-dependent epithelial morphogenesis. ESHG (Berlin, juin 2020).

Les arrivées au sein de l'équipe GAD

- **Camille Level** a débuté en sept. 2020, une thèse en économie de la santé autour de l'extension du dépistage néonatal et l'utilisation du séquençage haut débit dans ce dépistage. Elle est co-encadrée par le Pr Laurence Olivier-Faivre et Christine Peyron.
- **Estelle Colin** a rejoint l'équipe pour une année de post-doc, de septembre 2020 à août 2021. Elle travaille particulièrement sur des projets post-exome sous la supervision du Dr Antonio Vitobello.
- **Aymeric Masson** a débuté sa thèse «Explorations multi-omiques des anomalies chromosomiques de structure dans les maladies rares du développement» sous l'encadrement d'Antonio Vitobello.
- **Julien Paccaud** est technicien de laboratoire et étudiant EPHE autour du projet «Stratégies innovantes pour l'étude des variations impliquées dans les maladies rares du neuro-développement» (encadrement A. Vitobello).
- **Kuan-Hua Artignan** vient de commencer son stage M1 autour du «Développement et implémentation de bases de données innovantes pour le stockage massif de données», sous la responsabilité de Yannis Duffourd.

Les nouveaux financements

La FHU TRANSLAD fait partie des équipes sélectionnées par la région Bourgogne-Franche-Comté dans son dernier appel à projets ISITE. Son projet Personalise a été sélectionné, ce qui a permis de faire une demande au FEDER.

Le PFMG a acté son financement de l'étude ancillaire DefiDiag-DS.

Le laboratoire Sanofi-Genzyme a financé l'étude exploratoire du projet SeDeN à hauteur de 30.000 euros. Une demande de financement complémentaire a été déposée aux entreprises du LEEM pour la suite de la recherche.



INNOVER et RECHERCHER

La mise en place d'une RCP thérapeutique et maladies rares

A l'initiative de la FHU (TRANSLAD-Treat) et la PEMR BFC, une **nouvelle RCP thérapeutique et maladies rares** se met en place pour discuter de la prescription de thérapeutiques hors AMM dans les maladies rares. En effet, les généticiens sont de plus en plus confrontés à la disponibilité de publications rapportant un repositionnement de molécule sur un rationnel scientifique, avec un succès clinique plus ou moins évident chez un patient ou plusieurs patients, dans des pathologies ultra-rares, ne permettant pas la mise en place d'un essai thérapeutique. La 1^{ère} RCP est prévue le 05/11/2020. Marc Bardou et Maxime Luu interviendront en tant que référents CIC et pharmacologie, Pierre Vabres en tant que représentant maladies rares adulte, Marie Bournez en tant que représentante maladies rares enfant, Camille Fleck en tant que référente pharmacovigilance, Amélie Cransac en tant que référente Pharmacie, Jean Pierre Quenot en tant que référent des aspects éthiques et réglementaires. Cette RCP sera un apport essentiel pour la prise en charge des patients complexes, et pourra être réunie au cas par cas par les centres de références et de compétences des CHU de Dijon et de Besançon.



FORMER - HUMANISER



La participation au projet Piwi-Coeur

Le Docteur Marie Bournez a participé, avec d'autres membres du CHU Dijon-Bourgogne, mais également d'autres professionnels d'autres centres ou établissements, à l'initiative **Piwi-Cœur**, un projet mis en œuvre par la maman d'un enfant vivant avec un syndrome de Prader Willi et une cardiopathie congénitale. Elle a apporté son expérience concernant l'hypotonie chez un Prader-Willi : causes et conséquences / prises en charges et pistes thérapeutiques.

Un joli éclairage sur la première année d'un enfant différent, avec plusieurs regards et points de vue, et un « dialogue » entre différents professionnels, parents... avec l'enfant au cœur de ce projet, qui a débouché sur la parution d'un livre et qui a vocation à se poursuivre.

Un immense MERCI à vous tous qui avez offert votre temps, votre expérience, vos connaissances, pour que cette revue puisse exister !!!

Les aventures de Piwi Cœur : la revue

12 thèmes – 52 contributions

Un support inédit de partage sur la première année d'un enfant né malade !



Une nouvelle formation « Patients partenaires » en 2021



Le PNMR3 prévoit une coopération grandissante entre les centres de référence et de compétence maladies rares, les filières de santé maladies rares, et les associations de patients. Le statut de « patients partenaires » se met en place dans plusieurs domaines, par le biais de formations spécifiques, à l'accompagnement et à l'éducation thérapeutique par exemple.

La FHU TRANSLAD, conjointement avec la filière AnDDI-Rares et l'Unité Mixte de Développement Professionnel Continu de l'Université de Bourgogne, a souhaité proposer une **nouvelle formation complémentaire pour les représentants des patients qui souhaiteraient co-animer des formations avec le personnel soignant.**

L'objectif de cette formation est de permettre de co-construire une formation avec des professionnels de santé enseignants, utiliser différentes techniques pédagogiques à disposition, co-animer une séance pédagogique auprès du grand public, des étudiants et des professionnels de santé.

Une enquête a été diffusée en avril et mai 2020, afin de savoir si cette initiative correspond à une attente des représentants des patients et des équipes médicales.

Un programme avec 3 jours de présentiel et une partie complémentaire en e-learning est en cours de finalisation. La première session sera proposée pour l'année universitaire 2021-2022, et pourra accueillir un public national.



FORMER - HUMANISER

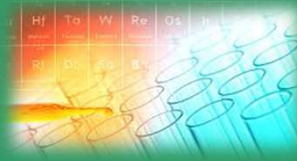
Le séminaire Pierre Royer



La FHU TRANSLAD et la filière AnDDI-Rares ont activement participé à l'organisation du séminaire **Pierre Royer** qui s'est finalement tenu les 17 et 18 septembre 2020, autour de la thématique des Sans Diagnostic. La seconde journée était axée SHS. Environ 200 participants ont été connectés à cette formule mixte présentielle depuis l'Institut Imagine et en ligne.

Un nouveau DIU en cours de déploiement

La FHU TRANSLAD et la filière AnDDI-Rares sont à l'initiative de la création d'un nouveau **DIU Essais thérapeutiques et Maladies Rares**: vers la conception et la conduite d'un essai thérapeutique.



Celui-ci doit débiter sur l'année universitaire 2021-2022 en inter-universitaire (dont UBFC). Il vise un public de médecins, pharmaciens, internes, scientifiques, métiers de la recherche, représentants des autorités de régulation, représentants d'associations, journalistes médicaux. Il alternera des modules en e-learning et des modules en présentiel.

Il abordera :

- le contexte général des maladies rares et les différentes approches thérapeutiques dans les maladies,
- la recherche translationnelle: du développement pré-clinique aux essais cliniques,
- les bases réglementaires spécifiques aux essais thérapeutiques en maladies rares,
- les potentiels et stratégies médico-économiques,
- la conception et la conduite d'un essai thérapeutique via des retours d'expérience,
- les enjeux éthiques, économiques et sociétaux.

Brèves

Un **projet d'exposition photos de patients atteints de maladies rares « Haut-Delà des clichés »** est en cours de préparation pour la Journée Internationale Maladies Rares 2021, en partenariat avec la mairie de Dijon.

Par ailleurs, en partenariat avec la filière de santé AnDDI-Rares, la pièce de théâtre qui devait être jouée à destination des lycéens durant une tournée nationale en février et mars 2021, va être adaptée dans un petit film qui sera diffusé en ligne sous forme de **ciné-débat, à destination du grand public le 28/02/2021 et à destination des lycéens à une date à définir**. L'équipe de Génétique clinique du CHU Dijon-Bourgogne sera impliquée dans les débats.

Les conférences de la FHU

• La **1^{ère} Réunion Patients-Familles-Soignants de la Plateforme d'Expertise Maladies Rares BFC** est prévue en visio-conférence, le 09/11/2020 à 17h. Cette conférence-débat animée par Lorraine JOLY, psychologue, abordera le thème « Comment parler de sa maladie rare à son entourage? ».

• Une conférence autour du consentement dans les espaces du soin, de l'intimité et de l'affectivité aura lieu les 19 et 20 novembre 2020, à la MSH, organisé par Jean-Philippe Pierron, équipe LIR3S.

• Compte-tenu de la crise sanitaire le traditionnel **séminaire international d'éthique** prévu le jeudi 03 décembre 2020 est remplacé par une conférence en ligne autour des nouvelles lois de Bioéthique le jeudi 14 janvier 2020.

• Le European Conference on the diffusion of Genomic Medicine organisé par l'équipe du LEDI dans le cadre du projet Solve-RD est repositionné les 27 et 28 mai 2020.

L'agenda de la FHU

Le Comité Pédagogique TRANSLAD est prévu jeudi 05 novembre 2020, le Comité Scientifique aura lieu le mercredi 02 décembre 2020.

Comité de rédaction : Pr Christel Thauvin-Robinet, Mme Elodie Gautier, Pr Laurence Olivier-Faivre