

La vie de la FHU

Newsletter n° 9 - Avril 2019

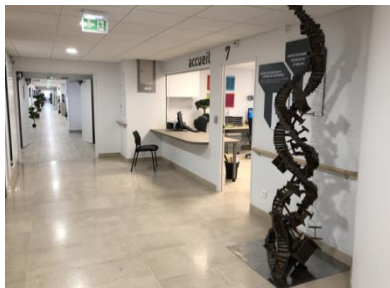
Bonjour à tous,

Le comité scientifique de la FHU TRANSLAD s'est réuni pour la 3^{ème} fois en Décembre 2018. Il s'agissait d'une évaluation importante à 5 ans. Le comité scientifique a félicité la FHU sur le travail réalisé, et les établissements ont ainsi décidé de prolonger le financement de la FHU. Plusieurs événements marquants sont relatés dans cette newsletter: la réorganisation dans de nouveaux locaux (p1), l'accueil de son premier chercheur INSERM, Binnaz Yalcin (p3), d'être sélectionnée pour participer à un nouvel essai thérapeutique (p3), de voir avancer très vite les inclusions dans les projets emblématiques sur le séquençage haut débit (p3), et de voir accepté une publication dans Nature Genetics (p4).

Bonne lecture, l'équipe de coordination.



SOIGNER et INNOVER



Un nouveau service clinique

Dans le cadre du projet du **nouvel hôpital d'enfants** du CHU de Dijon, le service clinique de Génétique a intégré en fin d'année de **nouveaux locaux** au **7^{ème} étage**, avec le Centre Référent des Troubles du Langage et des Apprentissages. Une inauguration officielle a eu lieu le 18 décembre.

L'équipe a maintenant pris ses marques dans un nouvel environnement qui se veut chaleureux et faire oublier autant que possible l'environnement hospitalier aux patients.

Ce déménagement a été l'occasion de repenser l'organisation du service pour offrir davantage de satisfaction aux patients et aux professionnels du service.

Un projet de télémédecine avec l'ARS

La **télémédecine** rassemble les actes médicaux, réalisés à distance, au moyen d'un dispositif utilisant les technologies de l'information et de la communication. Depuis 2012, l'ARS de Bourgogne Franche-Comté soutient et pilote des projets de télémédecine

en région en accompagnant les porteurs de projets et en finançant une grande partie des coûts liés à la télémédecine. Relèvent de la télémédecine les **actes médicaux, réalisés à distance, au moyen d'un dispositif utilisant les technologies de l'information et de la communication**. Elle est vivement **encouragée dans le Plan National Maladies Rares 3**.

A ce jour sont discutées pour une mise en place en Génétique:

- La téléconsultation, qui a pour objet de permettre à un professionnel médical de donner une consultation à distance à un patient. Cette expérience sera menée dans un 1er temps pour les consultations de rendu de résultat négatif avec connexion au domicile du patient, car il est nécessaire d'avoir déjà vu un patient en présentiel une première fois.
- La téléexpertise, qui a pour objet de permettre à un professionnel médical de solliciter à distance l'avis d'un ou de plusieurs professionnels médicaux en raison de leurs formations ou de leurs compétences particulières, sur la base des informations médicales liées à la prise en charge d'un patient. La téléexpertise se prête bien eux activités des centres de références maladies rares.





SOIGNER et INNOVER

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 de **Génétique Cardiovasculaire menée par le Dr Juliette Albuison**, 1 fois par semaine.

Son expertise est reconnue puisqu'elle a travaillé pendant plusieurs années au centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares de l'HEGP à Paris.



Les arrivées au sein du service de Génétique

Le **Dr Marie Bournez**, pédiatre, a rejoint l'équipe en novembre 2018, pour assurer le suivi des maladies génétiques.

Le Dr **Sophie Nambot**, assistant spécialiste en Génétique a pris ses fonctions en novembre 2018. Son activité s'oriente autour de l'oncogénétique et de la Génétique des adultes.

Céline Bernard et **Nadia Mekahli**, TEC, sont arrivées respectivement en octobre 2018 et janvier 2019 pour étoffer le groupe d'aide à l'investigation.



TRANSLAD Family



La différence fait grandir... thématique de la journée maladies rares 2019

La Journée Internationale des Maladies Rares se déroulait le 28 février dans le monde entier. Cette année, la Filière Nationale de Santé AnDDI-Rares rééditait une tournée dans toute la France de spectacles-débats gratuits pour le grand-public. L'objectif est d'inviter chacun à **ouvrir les yeux sur les maladies rares dans une démarche bienveillante.**

A Dijon, le théâtre-débat « **Mon nom est Nemo** » était proposé, le 26 février en soirée, à plus de 160 personnes, en partenariat avec les centres de références maladies rares. Il était question d'un père, au chevet de son fils hospitalisé. Pour tromper l'ennui, il décide de raconter à son fils une histoire : la saga familiale. Cette odyssée sillonne l'Europe, traverse les époques et passionne le fils au point qu'il en oublie de mourir. Ce spectacle plein de tendresse et d'humour est le premier, seul en scène, de Marko Meyerl.

« Mon nom est Nemo »
Création : Inédit Théâtre - Écriture : Marco Mayerl - Mise en scène : Keith Hitchcock

Avec Marko Meyerl

26/02 à 20h00 *Dijon*

Spectacle gratuit & inédit

Journée Internationale des Maladies Rares 2019

Sur inscription et dans la limite des places disponibles sur bit.ly/jimr2019 ou 03 80 28 14 12

Suivi d'un débat « pour mettre la lumière sur les Maladies Rares »

Th : Tre des Feuillants
9 Rue Condorcet - 21000 DIJON

[Tout public à partir de 12 ans] #Differencefaitgrandir

Licence entrepreneur du spectacle - 2.100264
Tous © Charlotte Aillet

NE PAS ÊTRE DANS LA VOIE D'ÉVÉNEMENT

TRANSLAD, SANOFI GÉNÉRIQUE, Dijon, CMC, Parc Bourgeois, etc.

La pièce très émouvante était suivie d'un temps d'échanges avec l'acteur, le Pr Christel Thauvin et le philosophe Pierre Ancet. Des questions autour des héritages familiaux que nous voulons / pouvons / devons accepter ou refuser ont pu être abordées et la soirée fut l'occasion pour chacun de **prendre le temps de regarder dans la valise que chaque génération transmet à la suivante pour prendre un peu de recul, et pourquoi pas vivre sa vie à soi.**





Les arrivées au sein de l'équipe GAD



• Binnaz Yalcin a obtenu son Doctorat à l'Université d'Oxford en génétique humaine, puis de 2007 à 2011, a effectué son post-doctorat au WTCHG (Oxford) en collaboration avec l'Institut Sanger (Cambridge) où elle a travaillé sur l'architecture des génomes de la souris.

En 2011, elle a rejoint le CIG (Lausanne) où elle a été nommée Maître Assistante Ambizione, puis en Octobre 2016 a répondu à une offre de chef d'équipe à l'IGBMC dans le cadre d'une chaire d'excellence pour y travailler sur les causes génétiques des maladies du neuro-développement en s'appuyant sur le modèle souris.

Binnaz Yalcin rejoint aujourd'hui le laboratoire GAD en tant que chercheure statutaire INSERM pour y développer les modèles in vivo murins des anomalies rares du développement du cerveau.

• Un nouveau technicien est arrivé pour renforcer le pool en activité. Il s'agit de **Victor Couturier**.

Une sélection pour un nouvel essai thérapeutique



L'équipe coordinatrice de TRANSLAD-Treat a été sollicitée, compte tenu de son expertise dans le domaine, pour **participer à un essai thérapeutique de phase I/II visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'un médicament nommé ARQ 092 chez des patients atteints d'hypertrophie segmentaire liée à PIK3CA ou de syndrome de Protée**. Cette nouvelle molécule, en cours d'investigation, conçue par le laboratoire ArQule, bloque la protéine AKT impliquée dans les voies de signalisation de ces pathologies. En l'absence d'un traitement curatif sur le marché, cette éventuelle voie thérapeutique pourrait ralentir la progression de ces syndromes et améliorer la qualité de vie des patients. L'équipe coordinatrice est engagée sur le sujet depuis plusieurs années, il s'agira du 3ème essai thérapeutique mené sur ce groupe de pathologies.

Le CHU de Dijon sera le seul centre ouvert en Europe à participer à cet essai et inclura une dizaine de patients. Les dossiers des demandes d'autorisations sont en cours de soumission auprès des autorités de santé. Un début d'inclusion des patients est prévu au dernier trimestre 2019.



Brèves recherche

- Les inclusions dans le PREPS FIND, concernant les données secondaires issues du séquençage de l'exome, coordonné par le Pr Faivre, **sont closes**. L'étude se poursuit avec le rendu des résultats et le suivi longitudinal des patients avec données secondaires 6 mois et 12 mois après le rendu des résultats. Une exploitation des causes de refus d'accéder aux données secondaires est en cours par Mme Françoise Houdayer, psychologue, en thèse de sciences sur l'étude.

- Les inclusions des 55 patients attendus 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 sont closes après quelques mois. Un beau succès!

- Dans le projet pilote Discovery/FastGen, qui a pour objectif d'évaluer la faisabilité d'un circuit rapide de séquençage de génome (WGS) en néonatal pour les situations où un diagnostic est requis dans la prise en charge réanimatoire, **11 trios sur 15 sont inclus**. Il sera poursuivi par un PHRC-I, porté par le Dr Arthur Sorlin et accepté au dernier appel à projet.

- L'équipe de coordination et le CHU Dijon Bourgogne, promoteur, ont décidé **l'arrêt définitif de l'étude TOTEM**, après la déclaration de deux effets indésirables graves inattendus, comme le prévoyait le protocole. Au vu de ces éléments, la laboratoire Roche ne poursuivra pas le développement de son médicament. **Les résultats qui gardent leur importance malgré l'interruption de l'étude, seront publiés compte tenu du signal positif que cela peut donner sur la place des antiPIK3CA pour le traitement des patients atteints d'un syndrome CLOVES.**

- Les inclusions dans le PRME DISSEQ sont terminées depuis la fin d'année 2018. Les RCP de concertation Exome / Panel sont en cours pour le rendu des résultats aux patients



INNOVER et RECHERCHER

Les présentations orales aux congrès nationaux et internationaux

16 au 20 octobre 2018, San Diego, ASHG 2018



- Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum: An open-label study in adults and children. L. Faivre et al.
- Whole exome sequencing as a tool for the diagnosis of inborn errors of metabolism in cohort of 550 patients with ID and developmental defect. J. Delanne et al.



1 novembre 2018, Paris, La Société Française De dermatologie : 4 Saisons de la Dermatologie

- Analyse moléculaire par séquençage à haut débit des anomalies cutanées du développement en mosaïque. V. Carmignac et al.
- Essai thérapeutique pilote non randomisé pour le traitement par Sirolimus de syndromes hypertrophiques liés à PIK3CA (PROMISE). P. Vabres et al.
- Faible risque de cancer embryonnaire dans le spectre hypertrophique lié aux mutations PIK3CA en mosaïque : conséquence sur les recommandations de dépistage. J-C. Crepin et al.
- Spectre phénotypique et mutationnel des naevus épidermiques syndromiques avec mutation RAS en mosaïque. A. Fournier et al.

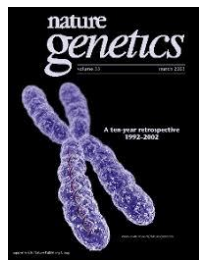
31 janvier 2019, Séminaire de Génétique Clinique



- Point sur les études TOTEM et PROMISE. P. Vabres et al

Une nouvelle publication dans Nature Genetics !

La découverte du gène RhoA a été l'une des découvertes majeure de l'équipe mosaïque de l'équipe GAD. L'article vient d'être accepté dans le prestigieux journal Nature Genetics: "**Postzygotic inactivating mutations of RHOA cause a mosaic neuroectodermal syndrome**". Le Pr Rudy Happle a proposé que le syndrome soit nommé Vabres syndrome.



Le travail de thèse du Dr Sophie Nambot « **Le séquençage d'exome dans le diagnostic des maladies rares avec anomalies du développement : intérêt de la réanalyse des données annuelle prospective** »

a été récompensé puisqu'elle a reçu le **1er prix de thèse 2017 de l'UFR des Sciences de santé de Dijon** (ex-aequo)



Une publication majeure pour l'équipe d'économie de la santé et la FHU



Une bonne nouvelle pour l'équipe d'économie de la santé et au delà pour les projets communs avec la FHU!

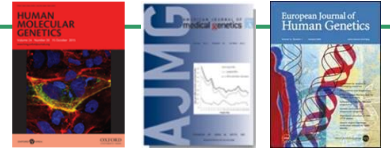
Une soumission a été acceptée dans **Social Science & Medicine**, revue

référéncée dans la section HCERES sciences économiques sur l'étude SEQUAPRE, menée par la méthodologie des choix discrets.



La FHU au-delà des frontières (septembre 2018-Mars 2019)

Les dernières publications initiées par la FHU



- Parker VER, Keppler-Noreuil KM, Faivre L, Luu M, Oden NL, De Silva L, Sapp JC, Andrews K, Bardou M, Chen KY, Darling TN, Gautier E, Goldspiel BR, Hadj-Rabia S, Harris J, Kounidas G, Kumar P, Lindhurst MJ, Loffroy R, Martin L, Phan A, Rother KI, Widemann BC, Wolters PL, Coubes C, Pinson L, Willems M, Vincent-Delorme C, PROMISE Working Group, Vabres P, Semple RK, Biesecker LG. **Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum.** Genet Med. 1 oct 2018;
- Piard J, Hawkes L, Milh M, Villard L, Borgatti R, Romaniello R, Fradin M, Capri Y, Héron D, Nougues M-C, Nava C, Arsene OT, Shears D, Taylor J, Pagnamenta A, Taylor JC, Sogawa Y, Johnson D, Firth H, Vasudevan P, Jones G, Nguyen-Morel M-A, Busa T, Roubertie A, van den Born M, Brischoux-Boucher E, Koenig M, Mignot C, DDD Study, Kini U, Philippe C. **The phenotypic spectrum of WWOX-related disorders: 20 additional cases of WOREE syndrome and review of the literature.** Genet Med. 25 oct 2018;
- Peyron C, Pélissier A, Béjean S. **Preference heterogeneity with respect to whole genome sequencing. A discrete choice experiment among parents of children with rare genetic diseases.** Soc Sci Med. oct 2018;214:125-32;
- Assoum M, Lines MA, Elpeleg O, Darmency V, Whiting S, Edvardson S, Devinsky O, Heinzen E, Hernan RR, Antignac C, Deleuze J-F, Des Portes V, Bertholet-Thomas A, Belot A, Geller E, Lemesle M, Duffourd Y, Thauvin-Robinet C, Thevenon J, Chung W, Lowenstein DH, Faivre L. **Further delineation of the clinical spectrum of de novo TRIM8 truncating mutations.** Am J Med Genet A. nov 2018;176(11):2470-8;
- Lefebvre M, Beaufriere A-M, Francannet C, Laurichesse H, Poe C, Jouan T, Troude B, Dechelotte P, Vabres P, Briard M, Mosca-Boidron A-L, Duffourd Y, Faivre L, Thevenon J, Thauvin-Robinet C. **Extending the ALDH18A1 clinical spectrum to severe autosomal recessive fetal cutis laxa with corpus callosum agenesis.** Am J Med Genet A. nov 2018;176(11):2509-12;
- Lehalle D, Altunoglu U, Bruel A-L, Assoum M, Duffourd Y, Masurel A, Baujat G, Bessieres B, Captier G, Edery P, Elçiöğlü NH, Geneviève D, Goldenberg A, Héron D, Grotto S, Marlin S, Putoux A, Rossi M, Saugier-Verber P, Triaux S, Cabrol C, Vézain M, Vincent-Delorme C, Thauvin-Robinet C, Thevenon J, Vabres P, Callier P, Kayserili H, Faivre L. **The oculoauriculofrontonasal syndrome: Further clinical characterization and additional evidence suggesting a nontraditional mode of inheritance.** Am J Med Genet A. déc 2018;176(12):2740-50;
- Bruel A-L, Vitobello A, Mau-Them FT, Nambot S, Duffourd Y, Quéré V, Kuentz P, Garret P, Thevenon J, Moutton S, Lehalle D, Jean-Marçais N, Orphanomix Physicians' Group, Garde A, Delanne J, Lefebvre M, Lecoquierre F, Trost D, Cho M, Begtrup A, Telegrafi A, Vabres P, Mosca-Boidron A-L, Callier P, Philippe C, Faivre L, Thauvin-Robinet C. **2.5 years' experience of GeneMatcher data-sharing: a powerful tool for identifying new genes responsible for rare diseases.** Genet Med. 19 déc 2018;
- Bourgon N, Lefebvre M, Kuentz P, Thevenon J, Jouan T, Duffourd Y, Philippe C, Tran Mau-Them F, Durand C, Harizay F, Laurent N, Rousseau T, Faivre L, Thauvin-Robinet C. **Prenatal presentation of Aicardi-Goutières syndrome: Nonspecific phenotype necessitates exome sequencing for definitive diagnosis.** Prenat Diagn. 25 janv 2019;
- Chassagne A, Pélissier A, Houdayer F, Cretin E, Gautier E, Salvi D, Kidri S, Godard A, Thauvin-Robinet C, Masurel A, Lehalle D, Jean-Marçais N, Thevenon J, Lesca G, Putoux A, Cordier M-P, Dupuis-Girod S, Till M, Duffourd Y, Rivière J-B, Joly L, Juif C, Putois O, Ancet P, Lapointe A-S, Morin P, Edery P, Rossi M, Sanlaville D, Béjean S, Peyron C, Faivre L. **Exome sequencing in clinical settings: preferences and experiences of parents of children with rare diseases (SEQUAPRE study).** Eur J Hum Genet. 1 févr 2019;
- Duplomb L, Rivière J, Jegou G, Da Costa R, Hammann A, Racine J, Schmitt A, Droin N, Capron C, Gougerot-Pocidallo M-A, Dubrez L, Aral B, Lafon A, Edery P, Ghoumid J, Blair E, El Chehadeh-Djebbar S, Carmignac V, Thevenon J, Guy J, Girodon F, Bastie J-N, Delva L, Faivre L, Thauvin-Robinet C, Solary E. **Serpin B1 defect and increased apoptosis of neutrophils in Cohen syndrome neutropenia.** J Mol Med. 7 mars 2019.

Les séminaires internationaux



Le 06 décembre 2018, devant plus d'une centaine de participants, le **séminaire international TRANSLAD consacré à l'éthique** avait lieu au Centre des Sciences du Goût. Les présentations se sont succédées autour de « **La mise en place de la médecine génomique : quels enjeux éthiques d'un changement majeur du système de santé en France?** » Deux invités d'honneur, **Pascal Borry et Samantha Leonard**, étaient présents pour cette journée. La place des données secondaires, les changements liés aux Etats Généraux de la bioéthique, les changements organisationnels liés à la mise en place du plan France Médecine Génomique, les nouvelles applications du NGS et les questions éthiques posées par la médecine génomique ont rythmés le séminaire.

Jeudi 21 février, Christel Thauvin et Antonio Vitobello **organisaient un 3ème jeudi « ARN et multi-omics »**, à l'hôpital Necker, à Paris, avec la présence du Pr Alexandre Reymond (CIG-Unil, Lausanne, Suisse), Dr Michael Stadler (FMI, Bâle, Suisse), Dr Holger Prokisch (HZM – München, Allemagne), Dr Mikaël Menager (Institut Imagine, Paris, France). Cet événement scientifique a remporté un franc succès avec la présence de plus de 150 généticiens médicaux, cliniciens et biologistes.



La réunion de l'association « MarfanS »

Les réunions des associations de patients sont des moments privilégiés, plébiscités par leurs membres, pour faire un point sur la pathologie avec les experts de leur région et un moment de rencontre. Samedi 23 mars, avait lieu à Dijon, **la réunion de l'association « MarfanS », au CHU de Dijon**. Les dernières avancées, une mise au point cardiologique et chirurgicale, ainsi que l'annonce ont été abordées en matinée, devant une cinquantaine de personnes. Un temps était ensuite organisé au déjeuner et l'après midi pour des échanges au sein des familles.

Des conférences-débats pour les familles

Le cycle de soirées « **discussion-débat** » mises en place à destination des **familles de patients atteints de déficience intellectuelle**, se poursuit.

M. Misserey, notaire honoraire, a pu présenter le 31 janvier dernier, la **protection juridique et la gestion de patrimoine** des personnes de plus de 16 ans avec DI. Lors de cette soirée, différents thèmes ont pu être abordés et des explications ont pu être apportées aux familles concernant, par exemple, l'aide sociale, l'habilitation familiale ou la distinction entre tutelle et curatelle. La question plus générale concernant l'avenir de leur enfant a été traitée (Qui va s'occuper de notre enfant ?, Peut-on lui laisser un petit héritage ?, Quelles seront ses ressources ?).

Les familles sont régulièrement sollicitées pour connaître leurs souhaits pour les prochaines réunions.



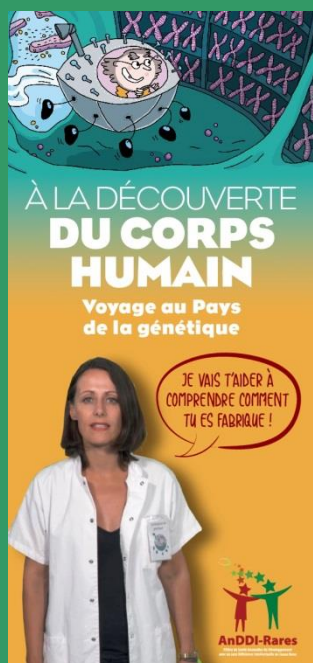
La réunion d'échanges « Sans Diag »



Le 15 mars 2019, une cinquantaine de personnes (professionnels, associations, familles) de Bourgogne étaient présentes pour une **réunion d'échanges autour de « l'accompagnement des personnes vivant avec une maladie rare du développement sans diagnostic »**. La problématique des personnes sans diagnostic est une thématique particulièrement développée par le ministère de la santé dans le cadre du plan maladie rare 3. Fédérer les MDPH, les structures et les associations était particulièrement important pour avancer ensemble sur la question. Cette initiative est organisée à travers différentes régions de France via la filière AnDDI-Rares.

Voyage au pays de la Génétique

Grâce à cette vidéo de dix minutes, Lorraine Joly explique aux **enfants** comment nous sommes **fabriqués**, pourquoi nous sommes tous **différents** et nous plonge à l'intérieur de nos **cellules** et plus particulièrement à la découverte de nos **livres-chromosomes**, qui font de nous des êtres uniques mais dont les changements d'écriture peuvent parfois provoquer des **maladies génétiques**:



https://www.youtube.com/watch?v=s1_I2xLVjks

Brèves formation

- Le module « **Annonce d'un diagnostic et relation médecin-patient** » évolue pour sa **4^{ème} année**. Pour répondre aux attentes des futurs médecins, une troisième journée sera ajoutée à la prochaine session de mai 2019. Les mises en situations seront multipliées avec la présence de patients experts. Un film de promotion du module est disponible:



<https://youtu.be/uHr1qCxjucg>

- Le **workshop EcoGen sur la médecine génomique, la diffusion et l'évaluation des tests génétiques par séquençage haut débit**, organisé le 5 octobre 2018 par l'équipe d'Economie de la santé du LEDI à Dijon, a permis de réunir 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 les 28 et 29 Mai 2020 à Dijon.

L'agenda de la FHU

- Une **journée annuelle de la Déficience Intellectuelle en Bourgogne** est organisée le 05 avril prochain. Elle fait suite aux Etats Généraux de la déficience intellectuelle tenus en janvier 2018, à Paris.
- Le laboratoire **GAD ouvre ses portes à des collégiens et lycéens** le 12 avril pour des visites de laboratoire, une présentation de bio-informatique et un speed-jobing avec l'équipe clinique et le laboratoire.
- Les Pr Helen Firth et Pr David Fitzpatrick nous font l'honneur d'intervenir le 16 mai pour le **9^{ème} séminaire international FHU TRANSLAD / AnDDI-Rares** : what can we learn of the DDD study?
- Le prochain **Dej' Maladies Rares sera consacré aux maladies vasculaires rares**. Il est prévu le 28 mai 2019.
- Jean-François Deleuze nous fait le plaisir de nous présenter mardi 04 juin 2019, une Conférence d'actualité commune avec l'Institut GIMI: **Séquençage haut débit, médecine personnalisée et plan France Médecine Génomique 2025**.
- Sous l'impulsion de l'équipe locale, le **Festival International du Film sur le Handicap (FIFH)** sera de nouveau présent à Dijon. Deux demi-journées de projections de courts métrages suivies de débats seront proposées à un public de collégiens et de lycéens les 08 et 10 octobre 2019.

