

La vie de la FHU

Bonjour à tous,

La FHU a reçu pour la deuxième fois son comité scientifique en Janvier 2017. L'évaluation est très positive. De nouvelles informations sont disponibles concernant la poursuite des labellisations au-delà des 5 premières années (Pr Levy, AVIESAN). Des évaluations seront mises en place par l'HCERES.

L'équipe de la FHU a été fortement mobilisée au 1^{er} trimestre 2017 par la réponse à l'appel à projet plateforme du plan France Médecine Génomique, et dans la participation au projet H2020 « Solving the unsolved ». Les résultats de la campagne de relabellisation des centres de référence devraient être disponibles très prochainement. L'équipe GAD a fêté son passage à l'INSERM en Janvier 2017.

Bonne lecture.

Newsletter n° 6 - Mars 2017



SOIGNER et INNOVER

Les nouvelles consultations pluridisciplinaires

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

Les départs et les arrivées au sein du service de Génétique

Suite au départ de notre neuropédiatre Alice Masurel, Nolwenn Jean-Marçais a repris le poste de suivi des enfants du service. Sébastien Moutton et Nada Houcinat ont rejoint l'équipe de soin en tant que Généticiens après une formation au centre de référence de Bordeaux. Flavie Piegelin remplace Charline Cerf en tant que neuropsychologue sur la structure DefI. Frédéric Tran-Mau-Them a remplacé Julien Thévenon au poste d'AHU et Daphné Lehalle a pris un temps en recherche au sein de l'équipe GAD.

Les personnes ressources au sein du centre de référence



Les praticiens des centres de références et les associations de patients ont identifié le besoin d'avoir des **personnes ressources qui peuvent participer à l'accompagnement des patients et de leur famille.**

Ce contact peut permettre :

- un partage avec des personnes qui ont vécu une situation similaire et peuvent transmettre leur expérience,
- des échanges de façon plus informelle qu'avec le monde médical. Les circonstances peuvent être diverses, et peuvent comprendre la quête diagnostique, l'annonce du diagnostic et le suivi.

Les personnes ressources ont suivi une formation à l'écoute et l'accompagnement.

Cette **initiative pilote** est actuellement menée avec une **convention** de partenariat pour Elizabeth Cudry (association VML)

Une nouvelle plaquette d'offre de soins

TRANSLAD a conçu une **nouvelle plaquette** destinée à détailler toutes les offres de soins au sein du service de Génétique: consultations du Centre de Référence, consultations pluridisciplinaires, consultation de médecine génomique, transition enfant/adulte.



FOCUS SUR LA CONSULTATION DE MÉDECINE GÉNOMIQUE

LA TRANSITION ENFANT/ADULTE

L'OFFRE DE CONSULTATIONS



Zoom sur la consultation de médecine génomique

Comme annoncé dans la dernière newsletter, l'équipe clinique de la FHU a formalisé une consultation de médecine génomique pour les patients sans diagnostic.

Pour qui?

La consultation de médecine génomique est destinée aux patients de Bourgogne présentant une suspicion de maladie monogénique.

Comment?

La consultation de médecine génomique pré-test :
La consultation génomique se déroule en 2 étapes. Lors d'un premier entretien, le Généticien évalue les symptômes et explique au patient de façon détaillée en quoi consiste l'analyse de Séquençage à Haut Débit (SHD) et comment interpréter les résultats. Le patient est invité à poser toutes ses questions avant de donner son accord.

Le consentement éclairé doit ensuite être complété par le patient. Dans ce document, il mentionne s'il souhaite avoir accès aux données secondaires, c'est-à-dire pouvant avoir une importance en termes de prévention et de traitement, mais sans lien avec le diagnostic primaire. Il peut changer d'avis à tout moment.

Le prélèvement sanguin:

Il permet l'extraction d'ADN pour analyse par SHD.

Les résultats

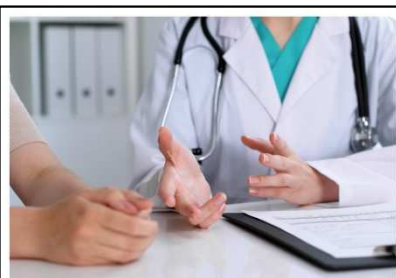
Trois types de résultats peuvent être reçus:

- *positif* (la cause de la maladie est identifiée),
- *incertain* (un gène fortement candidat est identifié mais les conséquences ne sont pas clairement déterminées en l'état actuel des connaissances),
- *négatif* (la cause n'a pas été identifiée mais une réanalyse annuelle peut être demandée).

Les résultats seront commentés en consultation, environ 6 mois après la prise de sang initiale.

En cas de résultats positifs, il sera expliqué au patient et à sa famille les conséquences en termes de prise en charge multidisciplinaire et personnalisée, et de conseil génétique. En cas de résultat secondaire, le patient sera adressé dans la filière de soins adéquate.

Une consultation pluridisciplinaire post-rendu est proposée à distance pour permettre de rencontrer l'équipe pluridisciplinaire du centre de référence et répondre aux nouvelles questions.

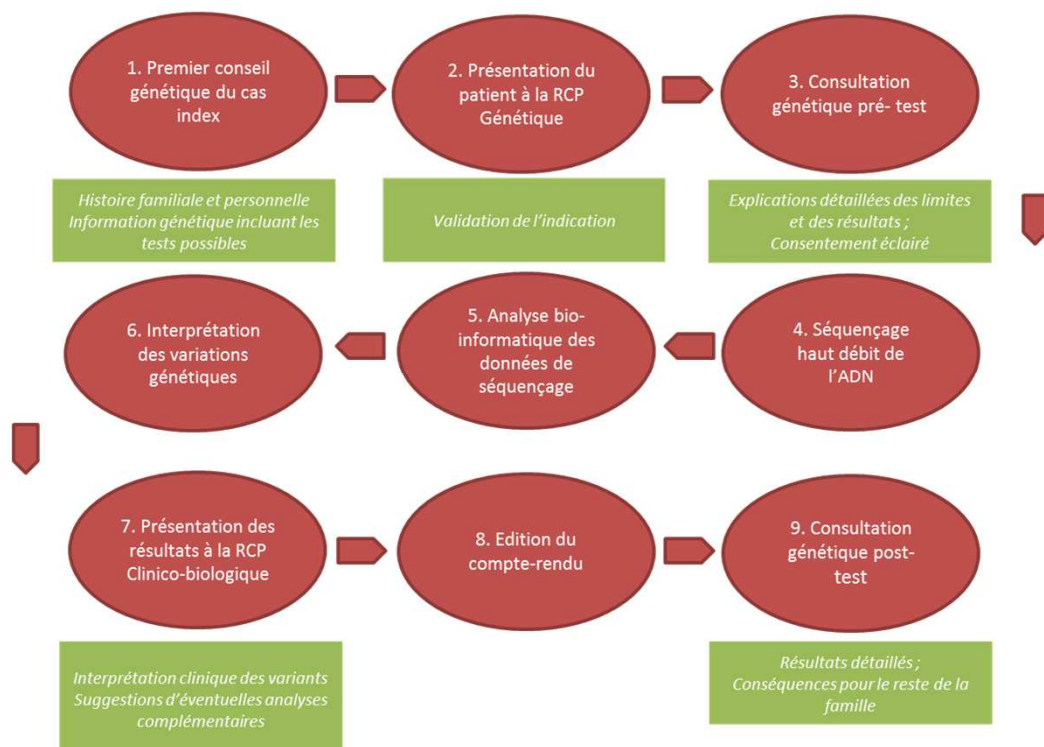


Guide de la consultation de médecine génomique

(Prescription et annonce diagnostique de résultats obtenus par séquençage haut débit pangénomique dans les maladies rares)



Plaquette, à destination des professionnels disponible en ligne: <http://www.gimi-institute.org/assets/files/guide-consultation-medecine-genomique-maladies-rares.pdf>



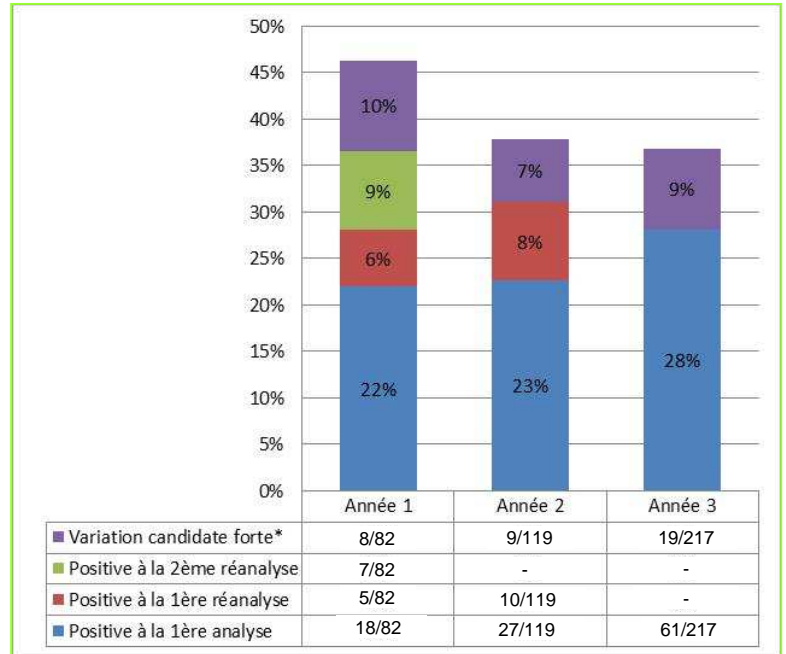


SOIGNER et INNOVER

Retour sur une expérience unique en France: 717 exomes diagnostics réalisés par TRANSLAD

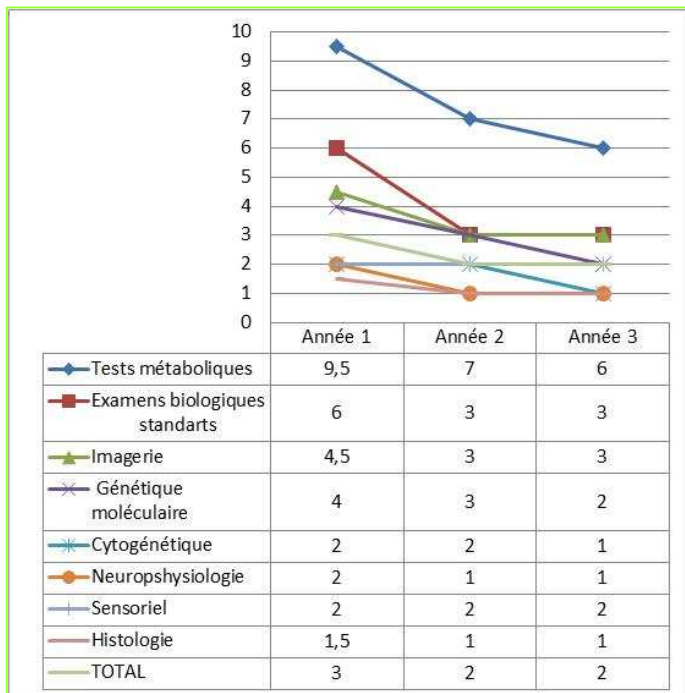
Pour **démontrer l'efficacité du séquençage d'exome dans le diagnostic de la déficience intellectuelle et des anomalies du développement**, nous avons collecté les résultats de 418 patients ayant bénéficié de cette avancée technologique au sein du Centre de Référence du CHU de Dijon au cours des trois dernières années.

Une **première lecture** des données a permis d'établir un **diagnostic chez 25%** des patients. Pour ceux avec un résultat négatif ou non concluant, les données informatiques ont été réanalysées et réinterprétées de manière prospective et annuelle, après une mise à jour du pipeline bioinformatique et de la littérature scientifique. La **première réanalyse** a ainsi permis d'établir un **diagnostic chez 15 patients supplémentaires**, et la **seconde chez 7 patients**. Cette stratégie, peu coûteuse sur le plan technique et non invasive pour le patient (aucun prélèvement supplémentaire n'est nécessaire), a donc permis une augmentation du taux diagnostique de 8% par an en moyenne, pour un **taux diagnostique final global de 31%**.



Evolution du taux diagnostique au cours des réanalyses

* Gènes candidats restants après 2 réanalyses



Nombre médian d'exams par an

Ces résultats sont liés à **l'explosion récente des connaissances** dans le domaine des maladies rares d'origine génétique et sont **porteurs d'espoir pour les patients n'ayant pas encore reçu de diagnostic étiologique**. Cette étude a aussi permis de montrer que la réalisation précoce du séquençage d'exome dans la démarche diagnostique permet de réduire le délai d'errance diagnostique et le nombre d'exams complémentaires de manière significative. Cela signifie **moins d'exams invasifs pour le patient, et moins de dépenses en terme de santé publique**.

Dans cette cohorte, **6 patients étaient porteurs de mutations dans des gènes actionnables**, c'est-à-dire sujets à une prévention ou un traitement. Ces données secondaires concernaient des gènes de prédisposition aux **cancers** et à des **cardiopathies**. Les résultats ont été transmis aux patients, permettant une prise en charge personnalisée et une enquête familiale chez les autres membres de la famille.





SOIGNER et INNOVER

L'institut GIMI « Genomic and Immunotherapy Medical Institute »



Les **équipes spécialisées en génomique autour des maladies rares et du cancer** de la région **Bourgogne Franche – Comté** (FHU TRANSLAD – Prs Laurence Faivre et Christel Thauvin , Centre intégré de médecine personnalisée en cancérologie du CGFL – François Ghiringhelli, équipe Thérapeutique Immuno Moléculaire des Cancers (TIM-C) du CHU de Besançon et de l'EFS Bourgogne Franche-Comté - Prs Olivier Adotevi et Christophe Borg) ont montré un véritable dynamisme dans le développement de **projets innovants d'envergure nationale et internationale**, aussi bien dans le domaine du **soin** que de la **recherche**, se démarquant ces dernières années comme des **leaders** nationaux dans le **développement** des nouvelles technologies de **séquençage à haut débit** pangénomique.

Ces équipes ont souhaité ainsi se **réunir autour d'un projet structurant, l'institut GIMI**, visant à promouvoir un Institut de Médecine Génomique pour **faire face à l'arrivée de la médecine génomique** dans les maladies rares et le cancer et permettre son accès au plus grand nombre. Cet institut regroupe également des **forces locales en immunothérapie**, domaine où les besoins de définir les patients devant bénéficier de ces thérapies sur des critères génomiques est crucial compte tenu du coût de ces thérapies.

Un **Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS)** a été signé par les différents établissements porteurs du projet de la région Bourgogne Franche-Comté (CHU de Dijon, Centre de lutte contre le cancer Georges François Leclerc, CHRU de Besançon, Etablissement Français du Sang Bourgogne Franche Comté).

L'institut GIMI s'appuie sur des **plateformes et ressources technologiques locales de génomique et de bioinformatique** : plateformes de génétique moléculaire des CHU de Dijon, CHRU de Besançon, CGFL et EFS Bourgogne Franche-Comté; plateforme mixte très performante d'analyse bioinformatique de l'UBFC, le centre de calcul de l'UBFC (CCUB) et Centre de Ressources Biologiques (CRB) Ferdinand Cabanne.

Les différents objectifs de l'institut GIMI sont de **déployer la médecine génomique** pour les maladies rares et le cancer dans l'ensemble des établissements, de permettre un **meilleur accès** à

la médecine génomique pour les patients français, de **favoriser les projets de recherche** structurants en génomique, et de mettre en commun des **programmes d'enseignement** en médecine génomique et le transfert des connaissances.

Dans ce cadre, GIMI a répondu à l'**appel à projet plateforme pilote** du Plan France Médecine Génomique 2025.

Journée de présentation de l'Institut de médecine génomique et immunologique personnalisée en Bourgogne-Franche-Comté

Le mardi 20 septembre 2016, s'est tenue au PTB, une journée dédiée aux grands enjeux de la médecine génomique et immunologique ou comment s'organiser pour répondre aux défis des 5 prochaines années (invité: Pr Eric Solary, IGR).





Rare comme tout le monde, la journée internationale des maladies rares à Dijon

En s'unissant, les **associations** des maladies rares locales, en partenariat avec le service de génétique ont souhaité montrer que, au-delà de leurs spécificités et de toutes leurs différences, elles font parties d'une **même famille** avec des problématiques, des énergies et des espoirs communs. A travers un **"village des maladies rares"**, ces associations, petites et grandes, se sont unies à d'autres acteurs de l'univers des maladies rares, pour communiquer, informer, intéresser, s'intégrer, et se montrer unies dans une même identité, le mardi 28 février 2017 de 14h à 17h, Place Darcy à Dijon: ateliers sensoriels, parcours fauteuil, handi'chien, zoothérapie, maquillage, shiatsu, musicothérapie, voyage au centre des gènes, attrapes-rêves... étaient au rendez-vous de l'après-midi festif « Rare comme tout le monde ». Une conférence puis une table ronde avec les différents acteurs médico-sociaux des maladies rares a clos la journée, salle Devosge, autour de la thématique « **Quelle prise en charge pour les personnes atteinte de maladies rares demain?** » devant plus de 70 personnes.



Ciné-club pour les familles

Grâce au soutien de la Fondation Groupama « Vaincre les maladies rares », un **ciné-débat pour les patients et leurs familles** était organisé à l'Eldorado, le 11 octobre. La projection du film **HASTA LA VISTA** de Geoffrey Enthoven était suivie d'un débat, animé par le philosophe P. Ancet, la psychologue L. Joly et la Généticienne C. Thauvin, autour des questions suscitées par le film.



Rencontres à la bibliothèque



La maman d'un enfant que nous accompagnons en Génétique a mis l'équipe de prise en charge en lien avec la **bibliothèque** du centre-ville jeunesse de Dijon considérant à juste titre, qu'il y avait certainement plein de projets à imaginer en commun autour des livres. De ces rencontres sont nées une envie de travailler ensemble dans un réel **partenariat**.

Des familles, pour lesquelles un enfant était directement concerné par une maladie rare, se sont donc retrouvées à la bibliothèque lors de deux séances en fin d'après-midi en février et mai 2016 au cours desquelles Mme Ballandras, bibliothécaire, a présenté plusieurs ouvrages. Elle a ensuite lu les livres choisis tous en commun. Nous avons partagé un temps d'échange sur ce que ces histoires illustrées nous faisaient éprouver, ressentir.

Ces rencontres à la bibliothèque se poursuivent en 2017.

Vols en ballons

4 petits patients du service ont eu la chance de pouvoir prendre de la hauteur et découvrir un espace de liberté infini, en septembre dernier, grâce au soutien à l'association CHU-LA-HAUT. Au-delà du vol en lui-même, les enfants ont participé à la préparation de la **montgolfière**: installation du matériel, gonflage du ballon, et bien sûr rangement du matériel. Ils sont devenus acteurs de cette **expérience unique**. Ces moments, propices à l'échange, concourent à rompre l'isolement inhérent à la maladie et à penser à autre chose, aussi bien pour les enfants participants que pour leurs parents accompagnants. Cette rencontre en dehors des murs de l'hôpital est toujours très appréciée.





INNOVER et RECHERCHER

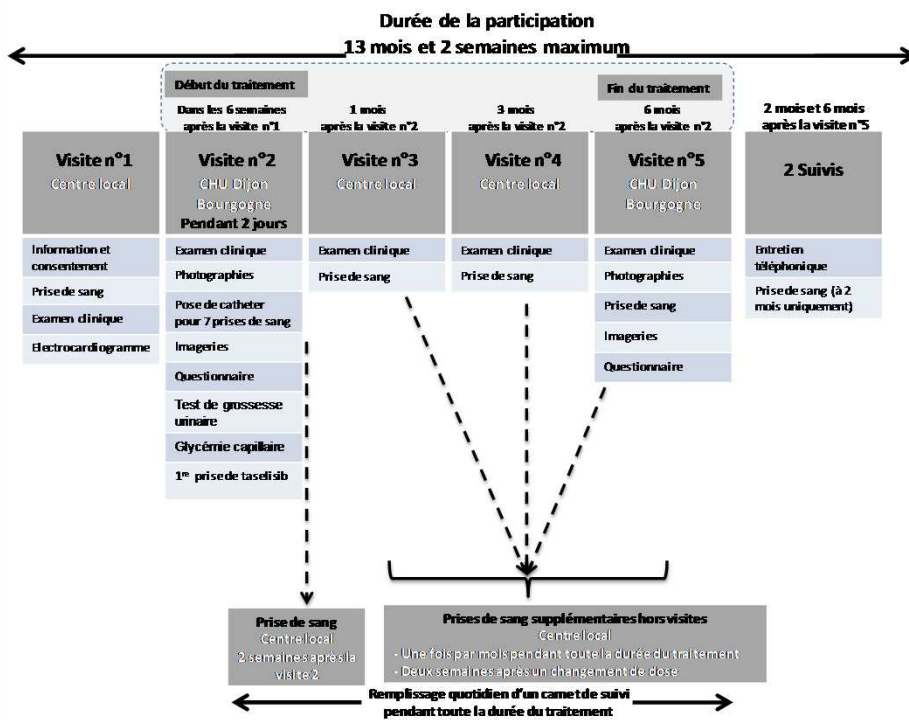
Zoom sur un nouvel essai thérapeutique : **TOTEM**



TRANSLAD est fortement impliquée dans la mise en place d'essais thérapeutiques sur la thématique des syndromes hypertrophiques en mosaïque. A ce titre, les Prs Laurence Faivre et Pierre Vabres coordonnent une nouvelle étude **multicentrique, ouverte, de phase Ib/IIa**, testant le taselisib dans le cadre des **syndromes hypertrophiques liés à PIK3CA**. Cette étude, à terme **internationale**, est la 1ère de ce type promue par le CHU de Dijon.

Son objectif principal est de déterminer la **tolérance au taselisib** dans le cadre d'un traitement de 6 mois chez des patients atteints de syndromes hypertrophiques reliés à PIK3CA. Les données pharmacocinétiques du traitement obtenues et les effets cliniques préliminaires seront étudiés en critères secondaires.

30 patients seront inclus. 6 participants recevront 1 mg de Taselisib par jour, puis 24 autres participants recevront 2 mg par jour. Les doses pourront être ajustées, augmentées ou diminuées, selon les données pharmacocinétiques et de tolérance.



Cet essai est financé par le laboratoire Roche. Le **CIC-P (1432)** participe à la coordination de l'étude en France et accueillera les patients lors de leurs 2 visites à Dijon. Les inclusions seront réalisées par les 15 centres d'inclusion français, puis en Grande-Bretagne et en Irlande.

Un point sur les projets en cours :

Caractérisation phénotypique et moléculaire des dysplasies fronto-nasales (DFN) (Dr D. Lehalle, Pr P. Callier, Pr L. Faivre)

REGION
BOURGOGNE
FRANCHE
COMTE



Les **DFN** sont des **malformations rares de la face** qui associent à des degrés divers un hypertélorisme, une fente faciale, et des anomalies nasales.

70 individus ont été inclus à ce jour dans cette cohorte, recrutés à l'aide d'une **collaboration nationale**.

Ce projet vise à mieux caractériser les syndromes avec DFN, pour lesquels l'existence d'une grande hétérogénéité clinique et génétique est bien connue. Il a permis jusqu'à présent, d'une part de **poser des diagnostics de syndromes connus** mais rares, permettant une meilleure caractérisation de ces entités et un conseil génétique pour les familles; d'autre part, de **décrire phénotypiquement ou moléculairement un nouveau syndrome**; et enfin, d'**identifier de nouveaux gènes candidats** dont le rôle dans le développement de la face est en cours d'étude en utilisant le séquençage d'exome ou de génome.

Néanmoins, une grande partie de ces analyses reste négative. L'existence de **mutations en mosaïque**, est une piste évoquée pour rendre compte de l'échec des techniques innovantes dans plusieurs entités de DFN. Des analyses sur tissus sont prévues.

Ces projets ont été financés par la Fondation Maladies Rares et le Conseil Régional de Bourgogne.

3 nouveaux projets financés

- **Les données non sollicitées produites par SHD en diagnostic : du besoin des patients aux modalités organisationnelles (FIND)**. PREPS 2016. Investigateur principal: Pr L. Faivre.
- **Identification of new genes implicated in undiagnosed developmental anomalies following a genotype-first approach using genome sequencing, in trio-exome-negative patients**. Appel d'offre Genomics. Fondation maladies rares 2016. Investigateur principal: Pr C. Thauvin-Robinet.
- **Identification of new genes implicated in oral-facial-digital syndromes, in exome-negative patients**. Appel d'offre Genomics. Fondation maladies rares 2016. Investigateur principal: Dr AL Bruel.



La FHU au-delà des frontières (Octobre 2016-Mars 2017)

Les dernières publications initiées par la FHU



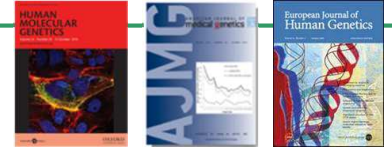
- Bruel A-L, Franco B, Duffourd Y, Thevenon J, Jego L, Lopez E, Deleuze J-F, Doummar D, Giles RH, Johnson CA, Huynen MA, Chevrier V, Burglen L, Morleo M, Desguerres I, Pierquin G, Doray B, Gilbert-Dussardier B, Reversade B, Steichen-Gersdorf E, Baumann C, Panigrahi I, Fargeot-Espaliat A, Dieux A, David A, Goldenberg A, Bongers E, Gaillard D, Argente J, Aral B, Gigot N, St-Onge J, Birnbaum D, Phadke SR, Cormier-Daire V, Eguether T, Pazour GJ, Herranz-Pérez V, Goldstein JS, Pasquier L, Loget P, Saunier S, Mégarbané A, Rosnet O, Leroux MR, Wallingford JB, Blacque OE, Nachury MV, Attie-Bitach T, Rivière J-B, Faivre L, Thauvin-Robinet C. **Fifteen years of research on oral-facial-digital syndromes: from 1 to 16 causal genes.** J Med Genet. 13 mars 2017;
- Sorlin A, Maruani A, Aubriot-Lorton M-H, Kuentz P, Duffourd Y, Teyssie S, Carmignac V, St-Onge J, Chevarin M, Jouan T, Thauvin-Robinet C, Thevenon J, Faivre L, Rivière J-B, Vabres P. **Mosaicism for a KITLG mutation in linear and whorled nevoid hypermelanosis.** J Invest Dermatol. 28 févr 2017;
- Nambot S, Gavrillov D, Thevenon J, Bruel AL, Bainbridge M, Rio M, Goizet C, Rötig A, Jaeken J, Niu N, Xia F, Vital A, Houcinat N, Mochel F, Kuentz P, Lehalle D, Duffourd Y, Rivière JB, Thauvin-Robinet C, Beaudet AL, Faivre L. **Further delineation of a rare recessive encephalomyopathy linked to mutations in GFER thanks to data sharing of whole exome sequencing data.** Clin Genet. 2 févr 2017;
- Kuentz P, St-Onge J, Duffourd Y, Courcet J-B, Carmignac V, Jouan T, Sorlin A, Abasq-Thomas C, Albuissou J, Amiel J, Amram D, Arpin S, Attie-Bitach T, Bahi-Buisson N, Barbarot S, Baujat G, Bessis D, Boccara O, Bonnière M, Boute O, Bursztejn A-C, Chiaverini C, Cormier-Daire V, Coubes C, Delobel B, Edery P, Chehadeh SE, Francannet C, Geneviève D, Goldenberg A, Haye D, Isidor B, Jacquemont M-L, Khau Van Kien P, Lacombe D, Martin L, Martinovic J, Maruani A, Mathieu-Dramard M, Mazereeuw-Hautier J, Michot C, Mignot C, Miquel J, Morice-Picard F, Petit F, Phan A, Rossi M, Touraine R, Verloes A, Vincent M, Vincent-Delorme C, Whalen S, Willems M, Marle N, Lehalle D, Thevenon J, Thauvin-Robinet C, Hadj-Rabia S, Faivre L, Vabres P, Rivière J-B. **Molecular diagnosis of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) in 162 patients and recommendations for genetic testing.** Genet Med. 2 févr 2017;
- Bruel A-L, Masurel-Paulet A, Rivière J-B, Duffourd Y, Lehalle D, Bensignor C, Huet F, Borgnon J, Roucher F, Kuentz P, Deleuze J-F, Thauvin-Robinet C, Faivre L, Thevenon J. **Autosomal recessive truncating MAB21L1 mutation associated with a syndromic scrotal agenesis.** Clin Genet. févr 2017;91(2):333-8.
- Baurand A, Falcon-Eicher S, Laurent G, Villain E, Bonnet C, Thauvin-Robinet C, Jacquot C, Eicher J-C, Gourraud J-B, Schmitt S, Bézieau S, Giraud M, Dumont S, Kuentz P, Probst V, Burguet A, Kyndt F, Faivre L. **Incomplete Timothy syndrome secondary to a mosaic mutation of the CACNA1C gene diagnosed using next-generation sequencing.** Am J Med Genet A. févr 2017;173(2):531-6.
- Lehalle D, Mosca-Boidron A-L, Begtrup A, Boute-Benejean O, Charles P, Cho MT, Clarkson A, Devinsky O, Duffourd Y, Duplomb-Jego L, Gérard B, Jacqueline A, Kuentz P, Masurel-Paulet A, McDougall C, Moutton S, Olivé H, Park S-M, Rauch A, Revencu N, Rivière J-B, Rubin K, Simonic I, Shears DJ, Smol T, Taylor Tavares AL, Terhal P, Thevenon J, Van Gassen K, Vincent-Delorme C, Willemsen MH, Wilson GN, Zackai E, Zweier C, Callier P, Thauvin-Robinet C, Faivre L. **STAG1 mutations cause a novel cohesinopathy characterised by unspecific syndromic intellectual disability.** J Med Genet. 24 janv 2017;
- Kuentz P, Fraitag S, Gonzales M, Dhombres F, St-Onge J, Duffourd Y, Joyé N, Jouannic J-M, Picard A, Marle N, Thevenon J, Thauvin-Robinet C, Faivre L, Rivière J-B, Vabres P. **Mosaic-activating FGFR2 mutation in two fetuses with papillomatous pedunculated sebaceous naevus.** Br J Dermatol. janv 2017;176(1):204-8.
- Gauthier-Vasserot A, Thauvin-Robinet C, Bruel A-L, Duffourd Y, St-Onge J, Jouan T, Rivière J-B, Heron D, Donadieu J, Bellanné-Chantelot C, Briandet C, Huet F, Kuentz P, Lehalle D, Duplomb-Jego L, Gautier E, Maystadt I, Pinson L, Amram D, Chehadeh S El, Melki J, Julia S, Faivre L, Thevenon J. **Application of whole-exome sequencing to unravel the molecular basis of undiagnosed syndromic congenital neutropenia with intellectual disability.** Am J Med Genet A. janv 2017;173(1):62-71.
- Assoum M, Philippe C, Isidor B, Perrin L, Makrythanasis P, Sondheimer N, Paris C, Douglas J, Lesca G, Antonarakis S, Hamamy H, Jouan T, Duffourd Y, Auvin S, Saunier A, Begtrup A, Nowak C, Chatron N, Ville D, Mireskandari K, Milani P, Jonveaux P, Lemeur G, Milh M, Amamoto M, Kato M, Nakashima M, Miyake N, Matsumoto N, Masri A, Thauvin-Robinet C, Rivière J-B, Faivre L, Thevenon J. **Autosomal-Recessive Mutations in AP3B2, Adaptor-Related Protein Complex 3 Beta 2 Subunit, Cause an Early-Onset Epileptic Encephalopathy with Optic Atrophy.** Am J Hum Genet. 1 déc 2016;99(6):1368-76.
- Thevenon J, Duplomb L, Phadke S, Eguether T, Saunier A, Avila M, Carmignac V, Bruel A-L, St-Onge J, Duffourd Y, Pazour GJ, Franco B, Attie-Bitach T, Masurel-Paulet A, Rivière J-B, Cormier-Daire V, Philippe C, Faivre L, Thauvin-Robinet C. **Autosomal recessive IFT57 hypomorphic mutation cause ciliary transport defect in unclassified oral-facial-digital syndrome with short stature and brachymesophalangia.** Clin Genet. déc 2016;90(6):509-17.



INNOVER et RECHERCHER

La FHU au-delà des frontières (Octobre 2016-Mars 2017)

Les dernières publications initiées par la FHU (suite)



- Lefebvre M, Duffourd Y, Jouan T, Poe C, Jean-Marçais N, Verloes A, St-Onge J, Riviere J-B, Petit F, Pierquin G, Demeer B, Callier P, Thauvin-Robinet C, Faivre L, Thevenon J. **Autosomal recessive variations of TBX6, from congenital scoliosis to spondylocostal dysostosis.** Clin Genet. 8 nov 2016;
- Bou-Assi E, Bonniaud B, Grimaldi M, Faivre L, Vabres P. **Neonatal Cutis Laxa and Hypertrichosis Lanuginosa in Sotos Syndrome.** Pediatr Dermatol. nov 2016;33(6):e351-2.
- Chehadeh S El, Touraine R, Prieur F, Reardon W, Bienvenu T, Chantot-Bastaraud S, Doco-Fenzy M, Landais E, Philippe C, Marle N, Callier P, Mosca-Boidron A-L, Mugneret F, Le Meur N, Goldenberg A, Guerrot A-M, Chambon P, Satre V, Coutton C, Jouk P-S, Devillard F, Dieterich K, Afenjar A, Burglen L, Moutard M-L, Addor M-C, Lebon S, Martinet D, Alessandri J-L, Doray B, Miguet M, Devys D, Saugier-Veber P, Drunat S, Aral B, Kremer V, Rondeau S, Tabet A-C, Thevenon J, Thauvin-Robinet C, Perretton N, Des Portes V, Faivre L. **Xq28 duplication including MECP2 in six unreported affected females: what can we learn for diagnosis and genetic counselling?** Clin Genet. 19 oct 2016;
- Gandon C, Bonniaud B, Collet E, Dalac S, Jeudy G, Vabres P. **A Typical Vascular and Pigmentary Dermoscopic Pattern of Capillary Malformations in Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome: Report of Four Cases.** Pediatr Dermatol. sept 2016;33(5):e337-41.
- Pélissier A, Peyron C, Béjean S. **Next-generation sequencing in clinical practice: from the patients' preferences to the informed consent process.** Public Health. sept 2016;138:157-9.

Les participations aux congrès internationaux

6 Communications orales par les plus jeunes de l'équipe au prestigieux congrès américain de génétique, une belle reconnaissance pour la FHU

18 au 22 octobre 2016, Vancouver, ASHG



- **Reanalyzing yearly whole-exome sequencing results: An 8% increase in diagnostic yield,** Thevenon J. et al.
- **A genotype-first approach identifies gain-of-function mutations of TFE3 in a novel syndrome with intellectual disability, seizures, facial dysmorphism, short stature and obesity,** Lehalle D. et al.
- **Identification of 5 new genes and characterization of 3 ciliary modules implicated in oro-facial-digital syndromes,** Bruel A-L. et al.
- **PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS) molecular spectrum and recommendations for testing among a novel series of 205 patients,** Kuentz P. et al.
- **Identification of new genes responsible for syndromic developmental abnormalities using whole exome sequencing,** Lefebvre M. et al.
- **GNA11 and GNAQ post-zygotic mosaicism cause an overlapping spectrum of neurocutaneous disorders,** Kinsler V-A. et al.



Labellisation Inserm de l'équipe GAD



L'équipe GAD avait été évaluée par l'AERES en 2010 et créée comme équipe émergente de l'Université de Bourgogne en Janvier 2011 dans le cadre du rapport quadriennal 2012-2016. Après une nouvelle évaluation très positive en 2016, **l'équipe a intégré le Centre de Recherche Inserm (CRI) UMR 1231,** le 1er janvier 2017. Les efforts de l'équipe de recherche sont récompensés.



Les arrivées et changements au sein de l'équipe GAD

- Christophe Philippe, MCU-PH
- Angeline Bruel et Antonio Vitobello, Ingénieurs de recherche
- Vincent Lhussiez et Nicolas Bourgon, Masters 2 Recherche
- Frédéric Tran-Mau-Them, Sébastien Moutton, Mathilde Lefebvre, Philippine Garret, doctorants ès sciences 2016-2019



FORMER - HUMANISER



L'ERN ITHACA « Rare Intellectual Disability, Telehealth and Malformation Syndromes »

Le réseau de soins européen ITHACA, dirigé par le Pr Jill Clayton Smith, auquel participe le Centre de Référence « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs » de Dijon vient d'être labellisé par l'Union Européenne. Le Pr Laurence Faivre s'est vu confié la **coordination des centres français et du groupe de travail « Teaching and Training »** d'ITHACA.



La Nuit Européenne des Chercheur-e-s

L'équipe GAD a animé le stand « **Voyage au cœur des gènes** » à la dernière édition du 30 septembre dernier. Extraction d'ADN, initiation à la bioinformatique... ont été très **appréciés** par les petits et les grands au cours de cette soirée interactive, ludique, originale et foisonnante. L'équipe apprécie de pouvoir faire découvrir la Génétique autrement.



L'Innovation au cœur de la Santé

Le Pr Faivre a été sollicitée, par le service « Espace Entreprises » de l'Université de



Bourgogne pour présenter devant plus de **400 personnes**, ses activités de soin et de recherche, à l'occasion de la dernière Assemblée Générale du Crédit Agricole du 08 mars 2016. Une **occasion unique de faire découvrir au grand public les dernières avancées en Génétique.**

Deux nouvelles plaquettes à destination des patients et des médecins généralistes

Deux nouvelles plaquettes visant à **mieux faire connaître les maladies du développement aux patients et aux médecins généralistes** ont été créées par la FHU TRANSLAD et généralisées au niveau national par la filière de santé AnDDI-Rares. Ces documents indiquent aux médecins et aux patients **comment préparer au mieux leur consultation en Génétique** et recensent les **outils** mis à leur disposition concernant les Anomalies du Développement (sites internet, blogs...). Un encart a été édité dans le **bulletin de l'Ordre des Médecins** de Côte d'Or de Janvier 2017 pour faire connaître ces outils. L'initiative de diffusion de l'information via le Conseil de l'Ordre va être élargie aux différents départements français. Les plaquettes sont disponibles en ligne sur le site internet de la Filière de Santé Anddi-Rares:

- <http://www.anddi-rares.org/assets/files/preparer-sa-consultation-de-genetque-medecins.pdf>
- <http://www.anddi-rares.org/assets/files/preparer-sa-consultation-de-genetque-patients.pdf>





FORMER - HUMANISER



Deuxième session du séminaire international consacré à l'éthique



La FHU TRANSLAD **renouvelait son séminaire éthique**, le 05 décembre 2016, au Centre du Goût, en collaboration avec l'équipe « Trajectoires d'innovations en santé: enjeux bioéthiques et impact en santé publique » et la plateforme sociétale de Genotoul (UMR 1027, Toulouse), la Société Française de Médecine Personnalisée et Prédictive (SFMP) et la filière de santé AnDDI-Rares. **Heidi Howard et Pascal Borry** nous ont fait l'honneur de revenir pour une journée labélisée DPC et intitulée « **Vers une médecine génomique: un changement majeur du système de santé** ». Plus de 120 personnes ont assisté aux présentations.



Un projet pilote de sensibilisation dans les écoles primaires

Suite aux observations des membres des associations du Comité Pédagogique TRANSLAD, un **projet pilote de sensibilisation à la**



généétique et à la différence a vu le jour en ce début d'année 2017. Les enfants étant les ambassadeurs dans les familles, ils contribuent au changement de regard des parents. Ainsi, deux **écoles** (Les Cèdres à Quetigny et Anne-Lamblin Parisot à Asnières Les Dijon) ont participé à ce projet. Des interventions expliquant la génétique par les professionnels du service clinique ou de l'équipe de recherche, une sensibilisation à la différence par les associations de patients et des expériences ont été proposées aux élèves de différents niveaux (CP à CM2). Ces interventions ont rencontré un **vif succès** auprès des élèves et des enseignants. Deux autres écoles doivent encore participer. Reste à définir les modalités de ces interventions pour qu'elles puissent bénéficier au plus grand nombre. Un film est en préparation.

Brèves

Les **conclusions** des derniers **Comités Pédagogiques et Scientifiques** sont consultables **en ligne** : www.translad.org/actions.html

Afin d'augmenter la **visibilité du film pédagogique** sur l'apport du séquençage haut débit dans le diagnostic des maladies rares, 3 nouvelles versions ont été réalisées : **anglaise** pour une diffusion hors francophonie, **sous-titrée français** et **sous-titrée anglais**, pour le public sourd et malentendant, et une diffusion silencieuse dans les espaces publiques (<http://blog.maladie-genetique-rare.fr/3-nouvelles-versions-du-film-sur-lapport-du-shd-dans-le-diagnostic-des-maladies-rares/>).

Un nouveau **film de vulgarisation autour des données secondaires** devrait prochainement voir le jour grâce au soutien financier de la Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (SFMP).

En partenariat avec l'association « Tous chercheurs », l'AFA, OrphanDev, la FHU TRANSLAD propose au grand public, le 13 avril 2017, la projection du documentaire « **Explique-moi les essais cliniques, les malades en parlent** ». Des spécialistes des essais cliniques répondront aux questions de la salle, à l'issue du film.



L'agenda de la FHU

L'équipe **GAD ouvre ses portes** aux scolaires le 07 avril et au grand public le 08 avril 2017. Ils invitent les intéressés à venir marcher « en vrai » dans les pas des chercheurs et de leur mascotte, Raphaël, lors d'une **visite guidée du laboratoire**, au cours de laquelle le public pourra participer à des ateliers.

La FHU TRANSLAD organise le 20 avril prochain, à l'Institut Imagine à Paris, son 6ème séminaire international « **Building the foundation for genomic medicine for patients with rare diseases** ». Kim Boycott (Canada) et Heidi Rehm (Etats-Unis) sont les invitées prestigieuses de cette journée très attendue.

Comité de rédaction : Mme E. Gautier, Mme L. Joly, Dr S. Nambot, Dr D. Lehalle, Pr C. Thauvin-Robinet, Pr L. Olivier-Faivre

