

La vie de la FHU

Newsletter n°13 - Décembre 2022

Bonjour à tous,

9 ans de labellisation, de nouvelles présentations se préparent. Le bilan de la FHU sera présenté le 16/12/2022 au CRBSP pour discuter de l'obtention d'un financement INSERM. Le 4^{ème} comité pédagogique de la FHU s'est réuni le 21/10/2022, et les membres ont salué les initiatives réalisées au cours des 2 dernières années et les projets à venir. Le 4^{ème} comité scientifique se tiendra le 13/01/2023.

Parmi les faits marquants en 2022, citons tout particulièrement des avancées dans le domaine des essais thérapeutiques, avec l'obtention d'une désignation médicament orphelin en vue de la mise en place de l'essai thérapeutique ESALIT intitulé : *A controlled open-label evaluation of low dose lithium carbonate in patients with TBR1-related neurocognitive disorders: a 24-month multi-centre pilot study*. Le design du projet a été présenté à l'agence Européenne du médicament (EMA), pour des inclusions qui devraient débuter fin 2023. L'équipe va débuter son essai thérapeutique SESAM, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'Alpelisib chez les patients porteurs d'un syndrome MCAP.

Toute l'équipe de la FHU vous souhaite une très belle année 2023.



SOIGNER et INNOVER

CONSULTATIONS
ORL
POUR LES ENFANTS
ATTEINTS DE
MALADIES RARES

Assurées par le Docteur
Sophie BERNARD, médecin
ORL pédiatrique

Les jeudis après-midi
Dans le service d'ORL du CHU
de Dijon

POUR PRENDRE RDV:
Uniquement par mail
secretariat.ORL@chu-
dijon.fr

PEMR
Plateforme d'Expertise Maladies Rares

CHU
Dijon Bourgogne



Une nouvelle consultation Maladies Rares

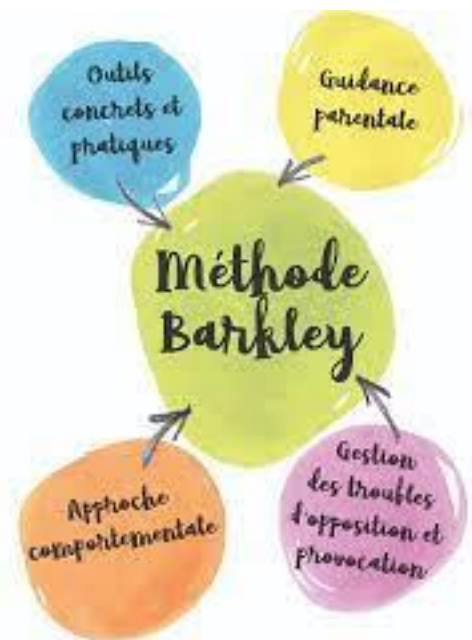
Il existe de nombreuses malformations ORL rares, ainsi que de nombreuses maladies rares entraînant des manifestations sur le plan ORL. Celles-ci nécessitent un suivi spécifique, réalisé par des médecins experts, attentifs aux situations de handicap. Ainsi, la Plateforme d'Expertise Maladies Rares Bourgogne-Franche Comté a mis en place une consultation spécifique « ORL et maladies rares », dédiée aux enfants. Elle est assurée par le Dr Sophie Bernard, dans le service ORL du CHU Dijon-Bourgogne.

Mise en place d'un programme Barkley

La méthode Barkley, vise à réduire les comportements inadaptés tout en améliorant les relations parent/enfant. Il s'agit d'un programme d'entraînement aux habiletés parentales (PEHP) conçu particulièrement pour les parents d'enfants TDAH dont certaines réactions sont particulièrement difficiles à gérer.

Jenny Cornaton, neuropsychologue et Noémie Relin, orthophoniste, ont proposé ce programme, en groupe fermé de parents d'enfants de 3 à 10 ans présentant une anomalie génétique et/ou une déficience intellectuelle, à raison de 7 séances sur le 1^{er} semestre 2022.

Les avantages sont nombreux. Des outils très concrets à appliquer au quotidien sont proposés. Même si la méthode est structurée, le programme se veut interactif et concret vis à vis des situations rencontrées au quotidien. D'autres familles sont présentes, créant ainsi une émulation de groupe, un partage d'expériences. Le fait de savoir que l'on n'est pas seul présente un côté rassurant et stimulant pour les parents.





SOIGNER et INNOVER

Télémédecine

Une convention d'engagement dans un projet de Télémédecine entre le Centre de Génétique et l'Etablissement pour Enfants et Adultes Polyhandicapés « La Rose des Vents » de la Croix-Rouge française de Messigny et Ventoux, a été signée au mois de mai.

Ainsi, les patients et professionnels de la structure peuvent bénéficier de téléconsultations et téléexpertises, pour faciliter leur quotidien et leur pratique.

Les arrivées au sein du service de Génétique

Caroline Racine a retrouvé le service en novembre 2022 en tant que docteur junior en Génétique médicale.

Etienne Viltard est arrivé en tant que TEC chargé de la saisie BaMaRa, en avril 2022.

Johanna Massot a pris un poste d'assistante de service social à mi-temps depuis septembre 2022.

Un point sur la campagne de labellisation des centres maladies rares 2022

Les centres maladies rares (Centres de Référence Maladies Rares (CRMR), Centres de Compétence Maladies Rares (CCMR), Centres de Ressources et de Compétences (CRC)) sont labellisés pour une durée de 5 ans. La dernière campagne de labellisation – qui a eu lieu en 2017 – prendra donc fin en 2023.



Les centres maladies rares, accompagnés par les filières de santé, les plateformes d'expertise maladies rares et les établissements de santé, se sont mobilisés jusqu'au 13 octobre 2022 pour déposer leurs dossiers. La décision de labellisation des CRMR sera prise par la DGOS, en accord avec la DGS et la DGRI. La labellisation sera valable 5 ans. Les conditions de suivi et de labellisation seront assurées par le comité de suivi de labellisation (CSL) réunissant toutes les parties prenantes maladies rares. Les résultats de l'appel à projet seront communiqués, en mars 2023.

1 CRMR coordonnateur, 10 CRMR constitutifs, 3 CRC ont déposé un dossier de demande de (re)labellisation, 54 CCMR ont (re)proposé leur candidature. Ces demandes ont été validées en CME, le 03/10/2022. Cela témoigne d'un engagement très fort du CHU Dijon-Bourgogne pour les maladies rares.

Le service de Génétique a déposé trois dossiers de nouveaux centres de référence constitutifs:

- CRMR Maladies Neurogénétiques - NeuroGène, porté par le Pr Christel Thauvin,
- CRMR Maladies Foetales Rares - Foeto-Rares, porté par le Pr Christel Thauvin,
- CRMR Troubles du comportement dans les maladies du développement - GenoPsy, porté par le Pr Laurence Faivre.

La poursuite du CRMR coordonnateur Anomalies du développement et syndromes malformatifs (CLAD-Est, coordination Pr Laurence Faivre), du CRMR constitutif Déficiences intellectuelles de causes rares (coordination Dr Julien Delanne), du CCMR Syndrome de Marfan et apparentés, maladies aortiques rares (coordination Pr Laurence Faivre), du CCMR surdités génétiques (coordination Dr Sophie Nambot), du CCMR maladies osseuses constitutionnelles (Dr Marie Bournez) et du CCMR syndrome de Prader-Willi et autres syndromes avec troubles du comportement alimentaire (Dr Marie Bournez) ont également été demandées.





SOIGNER et INNOVER

Les prescriptions AURAGEN

La région Bourgogne Franche-Comté dépend du Laboratoire de Biologie Médicale France Médecine Génomique AURAGEN, localisé à Lyon, pour le séquençage génomique à très haut débit dans le cadre des préindications du Plan France Médecine Génomique, mises en place entre 2019 et 2020 particulièrement encadrées. Chaque patient doit être présenté à une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) avant de valider la prescription de génome chez lui.

Léa Gaudillat, conseillère en génétique, a été recrutée à partir du 1er Septembre 2020 pour aider à la prescription des analyses de génome sur le CHU de Dijon-Bourgogne dans le domaine des maladies rares.

Depuis janvier 2021, 641 cas index et 1077 apparentés du CHU Dijon ont pu bénéficier d'une prescription génomique sur AURAGEN, répartis comme suit :

Pré-indication	Nb Prescriptions
Anomalie du développement	341
Déficiência Intellectuelle	94
Dystrophie rétinienne	25
Dystonie	20
Troubles du Spectre Autistique	15
Malformation cérébrale	13
Ataxie	10
Maladie constitutionnelle du globule rouge	9
Myopathie	9
Surdité	8
Paraparésie spastique	7
IOP	6
Maladie rare à expression buccodentaire	6
Néphropathie	6
Cardio	5
Epilepsie	4
Marfan et apparentés	4

Pré-indication	Nb Prescriptions
Maladie Osseuse Constitutionnelle	4
G�nodermatose	3
Malformation oculaire	3
Schizophrénie	3
Anomalie de la différenciation sexuelle	2
Maladies auto-inflammatoires	2
Maladie respiratoire rare	2
Troubles du rythme cardiaque	2
Déficit hypophysaire combiné	1
Diabète néonatal	1
Dysraphisme	1
Entéropathie	1
Leucodystrophie	1
Malformation du cervelet	1
Pathologie rare du métabolisme phospho-calcique	1
Sclérose Latérale Amyotrophique	1
Maladie cérébrovasculaire	1

Mise en place d'une Fédération TND



Des structures de consultations d'expertise dédiées aux Troubles du Neurodéveloppement existent au sein du CHU Dijon-Bourgogne (niveau 3). Il s'agit du CRMR Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, du CRMR Déficiences Intellectuelles de causes rares, du CRA et du CRTLA. La création de la Fédération TND correspond à la volonté de développer une structure pluridisciplinaire facilitant la collaboration entre les équipes et de mettre en commun des moyens destinés à améliorer les parcours et la fil re de soins.

Formations

Afin de proposer une offre qui réponde au mieux aux besoins des patients, plusieurs professionnels de l'équipe prise en charge ont pu bénéficier de formations :

- Communication Augmentée et Alternative, pour proposer et développer des outils de communication aux enfants présentant un trouble sévère de l'utilisation du langage oral,
- Programme d'Entraînement aux Habiletés Parentales (méthode Barkley),
- Batterie d'évaluation Cognitive et Socio- motionnelle (BECS), qui est un outil d'évaluation des capacités cognitives et socio-émotionnelles de l'enfant dont le développement se situe entre 4 et 24 mois,
- Approche d'Intégration Neuro-Sensorielle (INS) qui est basée sur le fait qu'une personne développe ses compétences à partir d'une base sensorielle solide,
- Génogramme qui permet de mieux définir les problématiques relationnelles présentes dans une famille.



Zoom sur le consortium Kosaki

Le consortium « Knowing and treating Kosaki-Penttinen syndrome » s'est réuni à 2 reprises au cours de l'année 2022. Ceci a permis d'identifier encore plus précisément les patients à travers le monde, de connaître les prises en charge proposées, les traitements initiés ainsi que les acteurs de santé impliqués au niveau international. Le consortium s'est enrichi de compétences et d'experts assurant le suivi de patients atteints de cette pathologie ultra-rare.

Les échanges du consortium ont également permis de discuter et valider la pertinence de proposer un suivi standardisé des patients traités ou non traités par Inhibiteur de Tyrosine Kinase.

L'objectif 2023 du consortium sera de finaliser cette standardisation et de mettre à disposition une base de données internationale disponible pour les cliniciens prenant en charge des patients, en y intégrant des données de suivi de qualité de vie. Les démarches administratives nécessaires sont travaillées avec la déléguée de la protection des données du CHU de Dijon-Bourgogne.

Yordi-Michaël Bouhatous (Master Recherche Clinique Sorbonne Universités) débutera son stage sur le projet. La constitution d'un eCRF dédié sera mis en place, ainsi que la mise en place d'une page internet pour faire connaître cette initiative aux patients sur le plan international.



Brèves essais thérapeutiques

- Le CHU Dijon-Bourgogne, avec le service clinique de génétique (Pr L. Faivre et Dr S. Nambot) et l'appui du CIC-P 1432 (Pr M. Bardou et Dr M. Luu), a déposé et obtenu une désignation de médicament orphelin pour le carbonate de lithium dans le traitement des troubles liés à TBR1 (EU/3/22/2632).

- Dans le cadre du projet ESALIT portant sur l'évaluation du carbonate de lithium chez les patients atteints de troubles liés à TBR1, une demande d'avis scientifique auprès de l'agence du médicament européenne (EMA) a été sollicitée. Le « protocole assistance » a permis d'échanger avec des experts internationaux sur la pertinence du design proposé, les critères de jugements et la population à l'étude.

- Le projet portant sur l'évaluation de la sécurité et l'efficacité du carbonate de lithium chez les patients avec des troubles neurocognitifs liés au gène *TBR1* dont l'investigateur coordonnateur est le Dr Sophie NAMBOT, a été accepté au PHRC National pour financement. Le projet est actuellement en cours de préparation pour soumission aux autorités compétentes pour le début d'année 2023.

- L'essai SESAM (NCT05577754) de phase II en double aveugle, multicentrique, contrôlé par placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'Alpelisib chez des patients pédiatriques et adultes atteints du syndrome de mégaloencéphalie-malformation capillaire-polymicrogyrie (MCAP), a reçu l'autorisation de l'ANSM en juillet 2022 et l'avis favorable du CPP en septembre 2022. Les inclusions ont débuté et la première initiation de traitement aura lieu le 11 janvier 2023.

Un point sur les thèses soutenues

Nicolas Bourgon a soutenu sa thèse portant sur l'« Apport du séquençage nouvelle génération dans l'identification des bases moléculaires impliquées dans les anomalies du développement d'expression anténatale », le 17/10/2022.

Le site GAD



Le site web de l'équipe GAD a fait peau neuve en 2022. Pour le consulter: www.gad-bfc.org



GenAccess: Réduire l'errance diagnostique dans les maladies rares : facteurs favorisant ou contraignant l'accès à une expertise génétique en Bourgogne

Le projet GenAccess porté par Aurore Pélissier, maître de conférences au Ledi (uB) et financé par le Pôle de Santé Publique Bourgogne Franche-Comté vient de démarrer. Laure Wallut a été recrutée sur ce projet en temps qu'ingénieure de recherche.

L'errance diagnostique dans les maladies rares est une souffrance pour les patients et leurs familles. Elle induit aussi une mauvaise utilisation des ressources médicales (Cottet 2018 ; Carmichael et al., 2015). Aujourd'hui encore, plus d'un quart des patients attend cinq ans en moyenne avant qu'un diagnostic ne soit posé sur ses symptômes. Réduire l'errance diagnostique des patients atteints des maladies rares est ainsi l'une des priorités du Plan National Maladies Rares 2018-2022 qui fixe l'objectif de débiter la prise en charge au plus tard un an après la consultation avec un spécialiste et d'améliorer la coordination des professionnels autour du patient. La consultation de génétique constitue en effet un moment charnière du parcours des patients dans la quête de son diagnostic. Le projet GenAccess propose donc d'étudier les barrières à l'accès à une expertise génétique pour les patients atteints de maladie rare en se focalisant sur les freins liés à l'offre de soins et à son organisation (Best et al. 2022 ; Le Chaffotec, 2014). Cette étude pilote se concentre sur le territoire bourguignon avec des résultats qui doivent permettre de proposer des pistes d'amélioration fondées sur une évaluation locale des besoins (Best et al., 2022).

Un point sur les avancées du projet SeDeN

Le Projet SeDeN suit son cours. Concernant l'enquête auprès des professionnels de santé, 14 entretiens d'investigation ont été réalisés. Ils ont aidé à construire un questionnaire en ligne, à visée nationale, diffusé par des réseaux et sociétés savantes autour de la périnatalité et de la génétique. Ce questionnaire a été rempli par 1199 généticiens, biologistes, gynécologues, sages-femmes, pédiatres et conseillers en génétique. Les résultats sont en cours d'analyse et de valorisation.

L'enquête auprès des parents a débuté en septembre dernier, suite à un avis favorable du Comité d'Ethique de la Recherche de BFC. Un questionnaire (disponible en ligne et en version papier) a été distribué dans les maternités de Dijon, Clamart et Paris Necker. Les dernières inclusions sont actuellement en cours à la maternité de Vesoul. Actuellement, 406 questionnaires ont été remplis par des parents dans ces 4 maternités. 9 entretiens complémentaires ont également été réalisés afin d'approfondir certains éléments. La prochaine étape de cette partie de l'étude consiste à recruter 1155 parents d'un enfant entre 1 semaine et 3 ans via un institut de sondage.

Arrivée d'un pool d'étudiants SHS

L'expertise SHS acquise par la FHU au cours de ses 9 années d'existence, est un terrain d'étude propice pour les étudiants. Sont accueillis au sein de TRANSLAD :

- Charlène Daval (Master Humanités UBFC) pour un travail portant sur le regard des professionnels sur l'arrivée de l'exome en prénatal
- François Saulnier (Master Humanités UBFC) autour des vulnérabilités induites par la génomique
- Lola Brot (Master 1 Psychologie UBFC) autour d'une étude exploratoire sur les demandes d'exome urgent en néonatal, en partenariat avec 2 nouvelles psychologues de l'équipe Psy Drep.
- Eléonore Viora-Dupont, après son année de Master Humanités UBFC, a pu continuer avec une année recherche en thèse de sciences sur la thématique des données secondaires issues du SHD.

Le financement Blessgène



Ce projet Amorçage UBFC, décroché par Sarah Carvallo, vise à thématiser les formes de vulnérabilités que peut susciter la génomique et à internaliser les possibles conséquences de vulnérabilisation dès le début de l'accompagnement médical. Il s'intègre à l'action Humanités médicales de la MSHE et rassemble des chercheurs en philosophie, génétique, économie de la santé, sociologie et psychologie (INSERM UMR 1231 ; INSERM CIC-EC 1432; PCPP UR 4056). Il est le tremplin vers le montage de plus gros projets sur les vulnérabilités. Une première réunion multidisciplinaire est organisée le 30/05/23 pour amorcer les réflexions vers un ouvrage collectif.



INNOVER et RECHERCHER

Les brèves recherche

- Antonio Vitobello et Christel Thauvin ont soumis un dossier PRC Meth-Prenatome à l'ANR sur la méthylation anténatale.
- Une demande de PHRC-N pour le projet « Valeur du séquençage de génome en trio ultra-rapide (<7 jours) en comparaison à l'association CGH-array et exome en trio rapide (<28 jours) dans le cadre du diagnostic prénatal de syndromes malformatifs (PRENATOME ULTRA) » vient d'être déposée. Illumina a accepté de co-financer les réactifs pour l'analyse du génome.
- Le projet TSLAES (Étude de l'intérêt du séquençage de l'exome en trio dans le bilan étiologique des troubles spécifiques du langage et des apprentissages non syndromiques), coordonné par le Dr Julian Delanne a été retenu au PHRC-I 2022.
- Un projet pilote qui cherche à mettre en évidence l'intérêt du séquençage de l'exome en trio dans les troubles psychiatriques atypiques (PsyGen) vient de débuter (financement FEDER Personalise, coordination Laurence Faivre).
- Les sous-projets FEDER Personalise suivants ont été validés pour 2022:
 - WS-psy (Caractérisation des troubles psychiatriques du syndrome de White-Sutton à partir de la base de données participative Genida et des évaluations des patients)
 - PREPISIGN (Evaluation de la faisabilité et l'intérêt de l'utilisation des épisignatures en anténatal)
 - NEUAPA (Intérêt de l'APA dans la prise en charge des pathologies neurogénétiques)
 - PICTULANG (Intérêt du photolangage dans la prise en charge des pathologies neurogénétiques)
 - ES-EASY (Exome Sequencing in the Etiologic Assessment of Strokes of the Young)
 - AnDDI-PRENATOME 2 (Apport de la réanalyse des données d'exome à l'issue des grossesses et suivi des enfants nés vivants).

Zoom sur le projet DPNI-exome



Le PHRC-I DPNI-exome a actuellement inclus 28 couples sur 70 prévus pour séquençage de l'exome urgent devant des signes d'appels échographiques. Cette étude a pour objectif de comparer l'approche non invasive au séquençage d'exome fœtal. L'étude à l'aveugle de l'exome à partir d'ADN issu du sang maternel, réalisée au CHRU de Strasbourg, sera lancée secondairement.

L'étude ancillaire organisationnelle, visant à étudier les perceptions des couples sur cette innovation en période anténatale, a atteint son objectif de 15 couples pour participer aux entretiens qualitatifs à 3 temps (prescription, résultats et à distance).

Le projet Solve-RD en quelques chiffres

Le projet Solve-RD, prévu pour 5 ans, se termine.

Au total, le centre de Dijon, en collaboration avec d'autres centres Français :



- A uploadé 1522 exomes
- A envoyé 458 échantillons français « Unsolvable » et « Specifics Cohorts »
- A obtenu un financement pour 8 projets RDMM (Rare Diseases Model and Mechanisms)
- A participé à 6 publications issues du projet, dont une avec un membre de la FHU en 1^{er} et dernier auteur, accepté dans *Genetics in Medicine: A Solve-RD ClinVar-based reanalysis of 1,522 index cases from ERN-ITHACA reveals common pitfalls and misinterpretations in exome sequencing*. Denommé-Pichon et al.
- L'équipe d'Economie de la Santé de la FHU a rendu son deliverable pour le WP3.

Présidence du comité scientifique de l'association

Le Pr. Laurence Faivre a été sollicitée et a accepté de présider le Comité Médical et Scientifique de l'association White-Sutton France.



Projet de chaire universitaire

Un appel à candidature pour un projet de chaire universitaire au sein de l'équipe GAD a été lancé autour de la thématique « Nouvelles approches des cellules uniques aux organoïdes pour mieux comprendre l'effet des variants génétiques dans les maladies rares »



La FHU au-delà des frontières (Mars 2022-Novembre 2022)

Les dernières publications initiées par la FHU

- Thomas Q, Morgant MC, Nambot S, Thauvin-Robinet C, Giroud M. **Asymmetric crying facies in an elderly, when a facial asymmetry is not a facial paralysis but a marker of possible congenital malformations: case report and review of the literature.** *Neurol Sci.* 2022 Dec 2.
- Garret P, Chevarin M, Vitobello A, Verdez S, Fournier C, Verloes A, Tisserant E, Vabres P, Prevel O, Philippe C, Denommé-Pichon AS, Bruel AL, Mau-Them FT, Safraou H, Boughalem A, Costa JM, Trost D, Thauvin-Robinet C, Faivre L, Duffourd Y. **A second look at exome sequencing data: detecting mobile elements insertion in a rare disease cohort.** *Eur J Hum Genet.* 2022 Dec 1.
- Colin E, Duffourd Y, Tisserant E, Relator R, Bruel AL, Tran Mau-Them F, Denommé-Pichon AS, Safraou H, Delanne J, Jean-Marçais N, Keren B, Isidor B, Vincent M, Mignot C, Heron D, Afenjar A, Heide S, Faudet A, Charles P, Odent S, Herenger Y, Sorlin A, Moutton S, Kerkhof J, McConkey H, Chevarin M, Poë C, Couturier V, Bourgeois V, Callier P, Boland A, Olaso R, Philippe C, Sadikovic B, Thauvin-Robinet C, Faivre L, Deleuze JF, Vitobello A. **OMIXCARE: OMICS technologies solved about 33% of the patients with heterogeneous rare neuro-developmental disorders and negative exome sequencing results and identified 13% additional candidate variants.** *Front Cell Dev Biol.* 2022 Oct 28;10:1021785.
- Mazel B, Mallet D, Roucher-Boulez F, Signor CB, Bournez M, Darmency V, Bourgeois V, Poe C, El Khabbaz F, Vitobello A, Philippe C, Duffourd Y, Thauvin-Robinet C, Faivre L, Nambot S. **Epileptic encephalopathy as a new feature of the sudden infant death with dysgenesis of the testes syndrome caused by *TSPYL1* variants.** *Am J Med Genet A.* 2022 Dec;188(12):3540-3545.
- Roux-Levy PH, Perrard Y, Mazalovic K, Zabawa C, Meunier-Beillard N, Binquet C, Lejeune C, Faivre L. **The place of general practitioner in the management of patients with rare disease and intellectual disability: A qualitative study.** *Eur J Med Genet.* 2022 Nov;65(11):104604.
- Thomas Q, Motta M, Gautier T, Zaki MS, Cioffi A, Paccaud J, Girodon F, Boespflug-Tanguy O, Besnard T, Kerkhof J, McConkey H, Masson A, Denommé-Pichon AS, Cogné B, Trochu E, Vignard V, El It F, Rodan LH, Alkhateeb MA, Jamra RA, Duplomb L, Tisserant E, Duffourd Y, Bruel AL, Jackson A, Banka S, McEntagart M, Saggat A, Gleeson JG, Sievert D, Bae H, Lee BH, Kwon K, Seo GH, Lee H, Saeed A, Anjum N, Cheema H, Alawbathani S, Khan I, Pinto-Basto J, Teoh J, Wong J, Sahari UBM, Houlden H, Zhelcheska K, Pannetier M, Awad MA, Lesieur-Sebellin M, Barcia G, Amiel J, Delanne J, Philippe C, Faivre L, Odent S, Bertoli-Avella A, Thauvin C, Sadikovic B, Reversade B, Maroofian R, Govin J, Tartaglia M, Vitobello A. **Bi-allelic loss-of-function variants in *TMEM147* cause moderate to profound intellectual disability with facial dysmorphism and pseudo-Pelger-Huët anomaly.** *Am J Hum Genet.* 2022 Oct 6;109(10):1909-1922.
- Verdez S, Chevarin M, Couturier V, Leleu D, Thauvin-Robinet C. Detection of the novel allele, HLA-A*32:165, in a French individual by next-generation sequencing. *HLA.* 2022 Dec;100(6):631-632.
- Vitobello A, Mazel B, Lelianaova VG, Zangrandi A, Petitto E, Suckling J, Salpietro V, Meyer R, Elbracht M, Kurth I, Eggermann T, Benlaouer O, Lall G, Tonevitsky AG, Scott DA, Chan KM, Rosenfeld JA, Nambot S, Safraou H, Bruel AL, Denommé-Pichon AS, Tran Mau-Them F, Philippe C, Duffourd Y, Guo H, Petersen AK, Granger L, Crunk A, Bayat A, Striano P, Zara F, Scala M, Thomas Q, Delahaye A, de Sainte Agathe JM, Buratti J, Kozlov SV, Faivre L, Thauvin-Robinet C, Ushkaryov Y. ***ADGRL1* haploinsufficiency causes a variable spectrum of neurodevelopmental disorders in humans and alters synaptic activity and behavior in a mouse model.** *Am J Hum Genet.* 2022 Aug 4;109(8):1436-1457.
- Verdez S, Thomas Q, Garret P, Verstuyft C, Tisserant E, Vitobello A, Mau-Them FT, Philippe C, Bardou M, Luu M, Bourredjem A, Callier P, Thauvin-Robinet C, Picard N, Faivre L, Duffourd Y. **Exome sequencing allows detection of relevant pharmacogenetic variants in epileptic patients.** *Pharmacogenomics J.* 2022 Dec;22(5-6):258-263.
- Bourgon N, Garde A, Bruel AL, Lefebvre M, Mau-Them FT, Moutton S, Sorlin A, Nambot S, Delanne J, Chevarin M, Poë C, Thevenon J, Lehalle D, Jean-Marçais N, Kuentz P, Lambert L, El Chehadeh S, Schaefer E, Willems M, Laffargue F, Francannet C, Fradin M, Gaillard D, Blesson S, Goldenberg A, Capri Y, Sagot P, Rousseau T, Simon E, Binquet C, Ascencio ML, Duffourd Y, Philippe C, Faivre L, Vitobello A, Thauvin-Robinet C. **Same performance of exome sequencing before and after fetal autopsy for congenital abnormalities: toward a paradigm shift in prenatal diagnosis?** *Eur J Hum Genet.* 2022 Aug;30(8):967-975.
- Lehalle D, Bruel AL, Vitobello A, Denommé-Pichon AS, Duffourd Y, Assoum M, Amiel J, Baujat G, Bessieres B, Bigoni S, Burglen L, Captier G, Dard R, Edery P, Fortunato F, Geneviève D, Goldenberg A, Guibaud L, Héron D, Holder-Espinasse M, Lederer D, Lopez Grondona F, Grotto S, Marlin S, Nadeau G, Picard A, Rossi M, Roume J, Sanlaville D, Saugier-Verber P, Triau S, Valenzuela Palafoll MI, Vanlerberghe C, Van Maldergem L, Vezain M, Vincent-Delorme C, Zivi E, Thevenon J, Vabres P, Thauvin-Robinet C, Callier P, Faivre L. **Toward clinical and molecular dissection of frontonasal dysplasia with facial skin polyps: From Pai syndrome to differential diagnosis through a series of 27 patients.** *Am J Med Genet A.* 2022 Jul;188(7):2036-2047.



La FHU au-delà des frontières (Mars 2022-Novembre 2022)

Les dernières publications initiées par la FHU

- Lejeune C, Robert-Viard C, Meunier-Beillard N, Borel MA, Gourvès L, Staraci S, Soilly AL, Guillemin F, Seror V, Achit H, Bouctot M, Asensio ML, Briffaut AS, Delmas C, Bruel AL, Benoit A, Simon A, Gerard B, Hadj Abdallah H, Lyonnet S, Faivre L, Thauvin-Robinet C, Odent S, Heron D, Sanlaville D, Frebourg T, Muller J, Duffourd Y, Boland A, Deleuze JF, Espérou H, Binquet C, Dollfus H. **The Economic, Medical and Psychosocial Consequences of Whole Genome Sequencing for the Genetic Diagnosis of Patients With Intellectual Disability: The DEFIDIAG Study Protocol.** Front Genet. 2022 Apr 4;13:852472.
- Pélissier A, Wallut L, Giot G, Domenighetti L, Demougeot L, Faivre L. **Access to social services for undiagnosed rare disease patients in France: A pilot study.** Eur J Med Genet. 2022 May;65(5):104494.
- Thomas Q, Nambot S, Béjot Y, Philippe C, Faivre L, Duffourd Y, Thauvin-Robinet C, Dupont G. **A New Presenilin-1 Missense Variant Associated With a Progressive Supranuclear Palsy-like Phenotype.** Alzheimer Dis Assoc Disord. 2022 Mar 30.
- Binquet C, Lejeune C, Faivre L, Bouctot M, Asensio ML, Simon A, Deleuze JF, Boland A, Guillemin F, Seror V, Delmas C, Espérou H, Duffourd Y, Lyonnet S, Odent S, Heron D, Sanlaville D, Frebourg T, Gerard B, Dollfus H. **Genome Sequencing for Genetics Diagnosis of Patients With Intellectual Disability: The DEFIDIAG Study.** Front Genet. 2022 Feb 1;12:766964.
- Tisserant E, Vitobello A, Callegarin D, Verdez S, Bruel AL, Aho Glele LS, Sorlin A, Viora-Dupont E, Konyukh M, Marle N, Nambot S, Moutton S, Racine C, Garde A, Delanne J, Tran-Mau-Them F, Philippe C, Kuentz P, Poulléau M, Payet M, Poe C, Thauvin-Robinet C, Faivre L, Mosca-Boidron AL, Thevenon J, Duffourd Y, Callier P. **Copy number variants calling from WES data through eXome hidden Markov model (XHMM) identifies additional 2.5% pathogenic genomic imbalances smaller than 30 kb undetected by array-CGH.** Ann Hum Genet. 2022 Jul;86(4):171-180.

Les présentations orales aux congrès internationaux

ESHG – Vienne – 11 au 14 juin 2022



- A. Vitobello et al. *ADGRL1* haploinsufficiency causes a variable spectrum of neurodevelopmental disorders in humans and in a mouse model with altered synaptic activity.
- H. Safrrou et al. Solo-RNA sequencing of blood combined with trio-genome sequencing decipher molecular diagnosis of Neurodevelopmental Disorders.
- C. Montillot et al. Neuroanatomical studies identify **VPS13B** as an important regulator of brain architecture and hippocampal formation.
- F. Tran Mau-Them et al. AnDDI-prenatome - the French national project of prenatal trio exome sequencing: 43% of diagnostic yield in 28 days with 80% pregnancy care changes.

ERN-ITHACA WG Research Meeting – en ligne - 14 septembre 2022



- A. Vitobello et al. Antenatal DNA methylation profiling. ERN-ITHACA WG Research Meeting.
- L. Faivre et al. Improving knowledge of the natural history of patients with Kosaki and Penttinen syndromes. ERN-ITHACA WG Research Meeting.

ASHG – Los Angeles – 25 au 29 octobre 2022



- A. Masson et al. *PTBP1* cytoplasmic retention is associated with osteochondrodysplasia and variable neurodevelopmental anomalies.
- Q. Thomas et al. Bi-allelic pathogenic variants in **TMEM147** cause moderate to profound intellectual disability with dysmorphic facial features.

Publication d'un ouvrage collectif

L'ouvrage collectif qui a fait suite à la journée sur la valeur des données génétiques, en particulier dans le contexte d'innovation technologique, le 16 juin 2021 a été publié en juillet 2022, dans la revue de Médecine et Philosophie: <https://medecine-philosophie.com/index.php/category/valeurs-des-donnees-genetiques-7-2022/>





FORMER - HUMANISER



« L'Odyssée Artistique des Enfants »

La FHU TRANSLAD est mobilisée pour la journée internationale des maladies rares 2023 organisée par la filière AnDDI-Rares, autour d'un projet artistique national «L'Odyssée Artistique des Enfants», le 5 Octobre 2022. Pensé pour les enfants, ce projet prend la forme d'une itinérance à travers la France (10 villes). Les enfants, guidés par des artistes, seront invités à créer des œuvres d'art collectives et individuelles. Chaque CHU présentera lors d'une exposition dédiée, la collection issue de ce travail commun, et le 28 Février 2023, l'ensemble des œuvres seront rassemblées et exposées à la Galerie Ground Effect de Paris, lors d'une soirée vernissage/débat.



Brèves

Charlotte Montillot a représenté l'équipe GAD à la « kermesse » de la dernière Nuit Européenne des Chercheurs qui se tenait le 30/09/2022 sur le thème de l'imprévu.

Les membres du Comité Pédagogique TRANSLAD ont salué les initiatives réalisées au cours des 2 dernières années et les projets à venir lors du Comité du 21/10/2022.

L'équipe du centre de Génétique est intervenue à la journée annuelle Valentin APAC, le 25/06/2022.

La FHU a accueilli, à Dijon, le 19 octobre 2022, l'association Marfans (Association Française des Syndromes de Marfan et Apparentés) et les familles de Bourgogne et Franche-Comté pour une journée de formation et d'échanges.

La FHU a été sollicitée par la Fondation Ipsen pour l'édition d'un livre abécédaire des maladies rares pour sensibiliser le grand public.

La formation à l'Europe

L'équipe de la FHU a été sollicitée par l'ERN ITHACA pour écrire le Chapitre *Médecine génomique* du Moodle Apogée, qui devra être livré en 2023.

Après sa création du MOOC *Diagnosing rare diseases* dans le cadre de *l'European Joint Programme on Rare Diseases*, l'équipe de la FHU a débuté la production d'un nouveau film animé pour mieux expliquer les Omics, en collaboration avec Eduter, qui sera disponible en Français et en Anglais.



Ma thèse en 180s

Ma thèse en 180 secondes permet aux doctorants de présenter leur sujet de recherche, en français et en termes simples, à un auditoire profane et diversifié. Chaque étudiant ou étudiante doit faire, en trois minutes, un exposé clair, concis et néanmoins convaincant sur son projet de recherche. Le tout avec l'appui d'une seule diapositive ! Charlotte Montillot a brillé dans l'exercice puisqu'elle faisait partie des 16 finalistes nationaux. Elle avait reçu auparavant le 1^{er} prix du jury régional ainsi que le prix du public.

Elle a présenté son travail sur l'identification du rôle de VPS13B dans le système nerveux central.



La 2ème promotion de la formation patients partenaires formateurs



L'équipe a organisé pour la 2^{ème} fois la formation patients partenaires formateurs (5-6 décembre), mise en place avec un objectif de co-construction de formation entre patients et professionnels de santé. Elle accueille cette année exclusivement des représentants de patients concernés directement ou non par une maladie rare. Cette initiative s'inscrit dans un objectif porté par plusieurs universités en France, mais il s'agit là de la seule formation avec cet objectif de formation.



FORMER - HUMANISER



La journée internationale des maladies rares 2022

La FHU a participé au projet national, « (CO)ERRANCE, Une histoire de diagnostic », dans le cadre de la journée internationale des maladies rares 2022.

Il s'agissait d'une exposition photographique créée par l'artiste-autrice Djamilia BELDJOUUDI-CALIN, qui mettait en image le sentiment d'errance diagnostique vécue et ressentie par des personnes touchées par une maladie rare et leurs proches, à travers 11 diptyques.

Un vernissage de l'exposition qui était présente dans le Hall du CHU Dijon Bourgogne pendant plusieurs mois, a eu lieu en présence de la directrice, des associations de patients et des professionnels, le 04/03/2022.



Portes-ouvertes au laboratoire GAD

Vendredi 8 avril, le laboratoire de génétique des anomalies du développement (GAD) a ouvert ses portes à une centaine d'élèves cote-d'oriens, de la 3^{ème} à la terminale, dans le but de leur faire découvrir les métiers de la génétique.

Les élèves ont eu la chance de participer à une visite du laboratoire, des ateliers de pipetage et dosage de protéines et une observation de cellules au microscope.

Ils ont enfin pu échanger avec les professionnels de l'équipe de recherche et du service de génétique clinique, à l'occasion d'un speed-jobbing.

Une exposition Inserm sur la génétique concluait l'évènement.

Cette journée a été très appréciée des élèves et de leurs enseignants.



Participation à une exposition artistique



Dans le cadre de la préparation de l'exposition « Prendre soin : restaurer, réparer, de la Renaissance à nos jours », le Musée des Beaux-Arts de Dole a noué des liens avec le Centre de Génétique du CHU Dijon Bourgogne, sous l'impulsion de Sarah Carvalho.

Jusqu'au 12 mars 2023, le Musée des Beaux-Arts de Dole présente sa nouvelle exposition « Prendre soin : restaurer, réparer, de la Renaissance à nos jours », qui s'interroge sur la manière dont les soins sont pratiqués et perçus. Une problématique qui s'ancre dans le vécu des années covid et qui se raccroche aussi au parcours de Louis Pasteur, dont on célèbre le bicentenaire de la naissance, cette année.

Des échanges entre le musée de Dole et le Centre de Génétique du CHU Dijon Bourgogne, est née l'idée d'un partenariat entre les deux structures. En effet, des discussions menées entre les commissaires de l'exposition et l'équipe du Pr Faivre, responsable du Centre de Génétique, est ressorti clairement le fait que les généticiens sont plongés dans une tension entre une scientification extrême de la médecine et un questionnement sur le soin et la confiance : comment préserver un équilibre entre la scientificité et le soin ? Cette question, qui irrigue l'ensemble des activités du CHU, est posée de façon particulièrement aigüe aux équipes du Centre de Génétique, et c'est justement celle qui est au cœur du projet d'exposition du musée de Dole.

Hélène Sfeir, psychologue au Centre de Génétique, et Sarah Carvalho se sont investies pour interroger ces concepts au sein de leur pratique professionnelle. Leurs écrits sont parties intégrantes du catalogue de l'exposition, « Prendre soin : restaurer, réparer, de la Renaissance à nos jours », eds. Mare et Martin, 2022.



FORMER - HUMANISER

Un Escape Game proposé par l'équipe GAD pour le Téléthon



Sur sollicitation de la Ville de Dijon, l'équipe GAD s'est mobilisée pour le Téléthon en concevant et proposant, au grand public, un Escape Game sur la thématique de la génétique et de la différence, samedi 03/12/2022, au lycée Simone Weil. Le défi était de taille puisqu'il fallait répondre aux 10 énigmes du jeu et ce, en moins d'une heure. Les participants ont été ravis de relever ce défi!

Une réédition de la collection de livres pour enfants



La collection de livres « Les enfants de la Génétique », écrite par Sonia Georger, a été repérée par la Fondation Ipsen qui rend la science accessible à tous et à toutes, avec un focus sur les maladies rares, l'inclusion et le handicap. A terme, tous les livres de la 1^{ère} édition seront réédités avec de nouvelles illustrations. De nouvelles histoires sont venues enrichir la collection qui a vocation à s'étoffer au fil du temps.

Les livres sont diffusés gratuitement dans de nombreux pays et dans différentes langues.

Sont disponibles dès maintenant: Milou, le petit Loup / Arnaud, le petit moineau / Hugo et Chloé, les ainés de la famille sanglier / Marie, la toute petite souris / Merlin, le petit félin / Sacha, le petit chat.

L'agenda de la FHU

- Le prochain comité scientifique TRANSLAD est prévu le 13 janvier 2023.
- Vendredi 13 mars 2023, la FHU organise sa 3^{ème} journée régionale consacrée aux troubles du développement intellectuel.
- TRANSLAD est partenaire de la journée familles, cliniciens, chercheurs autour du gène *TBR1* prévue en ligne le 17 mars 2023.
- Sarah Carvallo a proposé une nouvelle journée d'étude sur les vulnérabilités induites par la génomique, le 30 mai 2023, dans le but de produire un nouvel ouvrage collectif.
- Vendredi 16 juin 2023 est prévue une journée consacrée au Diagnostic pré-symptomatique des mineurs, soutenue par TRANSLAD.
- Les membres SHS de TRANSLAD se mobilisent pour organiser en juin 2023, à Dijon, la 2^{ème} édition des rencontres Sciences Humaines et Sociales et Médecine Génomique (PFMG).

Brèves

Une dizaine de familles ont pu participer à l'initiative RareMène Ta Science, consacrée aux troubles du neurodéveloppement, le 29/06/2022, au laboratoire GAD. Elles ont pu découvrir le travail de chercheurs qui s'intéressent aux troubles de leur proche.

La FHU TRANSLAD a participé aux réunions Patients-Familles-Soignants de la PEMR BFC:

- ✓ Troubles du comportement chez les patients atteints de maladies rares (07/06/2022),
- ✓ L'APA, quel apport pour les patients atteints de maladies rares (17/10/2022)?

La FHU a contribué à l'organisation de la première réunion dédiée aux professionnels hospitaliers et libéraux de la région, le 22/06/2022, autour des maladies neurogénomiques. Cette initiative sera renouvelée régulièrement.

L'institut GIMI organisait, en partenariat avec la FHU TRANSLAD, une conférence intitulée « Au-delà de l'exome: quelles approches génomiques pour le soin? » animée par Antonio Vitobello, le 31/05/2022.

Les membres SHS de la FHU TRANSLAD ont participé activement à la 1^{ère} rencontre Sciences Humaines et Sociales et Médecine Génomique (PFMG) qui s'est tenue à Paris les 30/06 et 01/07/2022. Ils sont intervenus dans 2 tables rondes et des communications affichées.