

## La vie de la FHU

La FHU arrive à la fin de sa première année de fonctionnement. Cette année a été très riche, par l'ouverture vers une collaboration transdisciplinaire. L'équipe a vécu de nombreux moments forts, que nous détaillons dans cette newsletter. Dans ses missions de soin, les éléments majeurs ont été l'implantation de l'exome en diagnostic et la mise en place de la coordination de la filière de santé nationale AnDDI-Rares à Dijon. L'équipe continue à mettre en place des initiatives originales pour les familles, avec la publication de 2 nouveaux livres pour les enfants et l'organisation d'un spectacle d'improvisation autour du handicap généré par les maladies génétiques. En recherche, l'équipe GAD a eu l'honneur de voir ses résultats de recherche dans 2 prestigieux journaux de génétique, qui ont fait la Une du Bien public cet été. L'équipe a également vécu un déménagement au sein d'un nouveau bâtiment de recherche. Pour la formation, l'organisation du 2<sup>ème</sup> séminaire international sur le thème de la neurocognition, a été un véritable succès. L'équipe de la FHU se prépare prochainement à accueillir son premier comité scientifique à Dijon le 16 Janvier 2014. Cela sera l'occasion de faire le point sur les avancées de cette première année, ainsi que les prévisions pour la 2<sup>ème</sup> année.

*Pr Laurence Olivier-Faivre*



## SOIGNER et INNOVER

### Suivi de l'exome en diagnostic au CHU de Dijon

L'équipe TRANSLAD poursuit son engagement dans l'aide au diagnostic des patients atteints de maladies rares pris en charge au sein de la FHU. Une série de 94 patients a été envoyée dans un but diagnostique, après la série test de 20 patients. Une stratégie d'exome « Fast » a également été engagée, visant à répondre en moins d'un mois, en cas de grossesse en cours, ou nécessité d'obtenir une réponse rapide pour des nouveaux nés pris en charge en réanimation.

### Réflexion autour la mise en place de remédiation cognitive

L'équipe de soins de la FHU TRANSLAD a reçu le Dr Caroline Demilly, responsable du centre de référence des maladies psychiatriques d'origine génétique, pour une matinée de travail lors de sa venue pour le 2<sup>ème</sup> séminaire international neurocognition. Elle met à profit les techniques de remédiation cognitive dans la prise en charge de nombreuses pathologies génétiques à expression psychiatrique, et en particulier certains syndromes microdélétionnels. Cette approche paraît intéressante, en particulier pour rééduquer la cognition sociale chez les adolescents et jeunes adultes. Deux membres de l'équipe vont suivre, sur l'année 2014-2015 le DIU de remédiation cognitive, coordonné par le Pr Franck à Lyon.

### Une nouvelle activité de coordination de soins : La filière ANDDI-Rares

Le Pr OLIVIER-FAIVRE et le Pr THAUVIN ont obtenu la coordination nationale de la filière de santé sur les anomalies du développement et déficience intellectuelle de causes rares. Ce projet sera très en lien avec celui porté par la FHU, à une échelle nationale, puisqu'il coordonne les centres de référence, les centres de compétence, les laboratoires de diagnostic, les services de foetopathologie et les associations de patients travaillant sur la thématique. Le défi de l'arrivée du séquençage haut débit sera également au cœur de la thématique.



### Une nouvelle initiative pour les familles : Un spectacle d'improvisation

Lorraine Joly, psychologue, et Emilie Schmitt, assistante sociale, ont envie de sortir des sentiers battus en invitant les adultes seuls ou en couple, concernés dans leur famille par une maladie rare chez l'un d'eux ou chez l'un de leurs enfants à un spectacle d'improvisation, le Mercredi 26 Novembre 2014, à 20H30 au petit Théâtre des Prairies à QUETIGNY. L'idée est de se retrouver en dehors du CHU pour évoquer des situations vécues autour du handicap dans tous les secteurs de la vie, avec cette possibilité de les voir autrement à travers les différentes improvisations de comédiens professionnels.



## INNOVER et RECHERCHER

**Zoom sur les résultats scientifiques:** *Découvertes génétiques majeures ayant mené à la publication de 2 articles dans des journaux de rang A, dont le prestigieux journal Nature Genetics, avec la description de deux nouvelles maladies orphelines et de leur cause génétique.*



### **Encéphalopathies épileptiques néonatales: le gène *SLC13A5* responsable d'une forme sévère**

Les épilepsies sévères du nouveau-né sont des maladies graves associant une épilepsie résistante aux traitements, un handicap lourd et de nombreuses complications. Une meilleure compréhension des causes de ces maladies est un enjeu majeur, d'abord pour donner une explication aux familles, mais aussi pour leurs proches afin d'estimer le risque de récurrence. Dans le cadre d'une étude nationale, l'équipe a identifié des mutations du gène *SLC13A5* responsables de la maladie de 7 patients issus de 3 familles. L'espoir est que la découverte de l'implication de ce gène, qui joue un rôle important dans l'équilibre énergétique des neurones, permettra un jour d'améliorer l'efficacité des traitements pour ces patients.

*Thevenon et al. Am J Hum Genet 2014, ePub.*

### **Syndromes OFD : le gène *C2CD3* impliqué dans la croissance centriolaire**

Les syndromes oro-faciaux-digitaux (OFD) regroupent plusieurs maladies associant notamment anomalies de la bouche, du visage et des extrémités. Le Pr Christel Thauvin-Robinet porte des projets de recherche dans le domaine depuis une dizaine d'années sur un groupe international de patients. Ses travaux, financés par un certain nombre d'initiatives locales et nationales, ont récemment mené à l'identification de mutations du gène *C2CD3* à l'origine d'un nouveau syndrome OFD. Une collaboration étroite avec l'équipe du Pr Maxence Nachury à l'Université de Stanford (Californie) a permis de découvrir le rôle central de ce gène au niveau du cil primaire, sorte d'antenne à la surface de la quasi-totalité des cellules de l'organisme. Ces résultats, en plus de donner une explication aux familles atteintes, permettent de mieux comprendre une fonction universelle mais encore méconnue de la cellule pendant le développement de l'embryon.

*Thauvin-Robinet et al. Nat Genet 2014.*

### **Nouvelles études transdisciplinaires**

- Une étude médico-économique a été menée chez les patients atteints d'encéphalopathie pour lesquels une analyse d'exome a été réalisée. Les résultats sont très en faveur de l'utilisation de l'exome en 2<sup>ème</sup> intention, si l'étude en CGH-array s'est avérée normale.
- Céline Souchay propose une nouvelle étude multicentrique destinée à étudier la relation entre métacognition et cognition sociale chez les patientes de 10 ans et plus, avec un syndrome de Turner.
- Le projet SEQUAPRE « Préférences et représentations face aux technologies de séquençage à haut débit pour la pratique de la génétique médicale » a été retenu à l'appel à projet SHS de la Fondation Maladies Rares. Une première réunion de travail à Dijon vient d'avoir lieu avec les différentes équipes du projet. Le projet a été approuvé par le CPP, et les premiers patients vont être inclus à partir du mois de Janvier 2015, tant pour l'étude quantitative que qualitative.

### **Les nouveaux financements**



Le Pr Patrick Callier a obtenu un

financement de 26000 euros auprès de la Fondation Maladies Rares pour son projet intitulé « Unraveling the genetic basis of frontonasal dysostosis. » (Appel à projets 'High throughput sequencing and Rare Diseases' 2014)



### **Déménagement au sein du bâtiment B3**

**L'équipe de recherche GAD est désormais réunie depuis le mois de Septembre au sein du nouveau bâtiment universitaire nommé B3, dans la continuité du plateau technique de Biologie.** Ce bâtiment a été financé grâce au soutien du conseil régional de Bourgogne. Les nouvelles installations et le rassemblement de l'équipe devraient grandement faciliter son travail. Un projet d'aménagement personnalisé des bureaux est en cours.



## La FHU au-delà des frontières (Avril-Octobre 2014)

### Les dernières publications initiées par la FHU

- Courcet JB, Elalaoui SC, Duplomb L, Tajir M, Rivière JB, Thevenon J, Gigot N, Marle N, Aral B, Duffourd Y, Sarasin A, Naim V, Courcet-Degrolard E, Aubriot-Lorton MH, Martin L, Abrid JE, Thauvin C, Sefiani A, Vabres P, Faivre L. **Autosomal-recessive SASH1 variants associated with a new genodermatosis with pigmentation defects, palmoplantar keratoderma and skin carcinoma.** Eur J Hum Genet. 2014
- Thevenon J, Monnier N, Callier P, Dieterich K, Francoise M, Montgomery T, Kjaergaard S, Neas K, Dixon J, Dahm TL, Huet F, Ragon C, Mosca-Boidron AL, Marle N, Duplomb L, Aubriot-Lorton MH, Mugneret F, Vokes SA, Tucker HW, Lunardi J, Faivre L, Jouk PS, Thauvin-Robinet C. **Delineation of the 3p14.1p13 microdeletion associated with syndromic distal limb contractures.** Am J Med Genet A. 2014
- Thauvin-Robinet C, Lee JS, Lopez E, Herranz-Pérez V, Shida T, Franco B, Jegu L, Ye F, Pasquier L, Loget P, Gigot N, Aral B, Lopes CA, St-Onge J, Bruel AL, Thevenon J, González-Granero S, Alby C, Munnich A, Vekemans M, Huet F, Fry AM, Saunier S, Rivière JB, Attié-Bitach T, Garcia-Verdugo JM, Faivre L, Mégarbané A, Nachury MV. **The oral-facial-digital syndrome gene C2CD3 encodes a positive regulator of centriole elongation.** Nat Genet. 2014
- Thevenon J, Milh M, Feillet F, St-Onge J, Duffourd Y, Jugé C, Roubertie A, Héron D, Mignot C, Raffo E, Isidor B, Wahlen S, Sanlaville D, Villeneuve N, Darmency-Stamboul V, Toutain A, Lefebvre M, Chouchane M, Huet F, Lafon A, de Saint Martin A, Lesca G, El Chehadeh S, Thauvin-Robinet C, Masurel-Paulet A, Odent S, Villard L, Philippe C, Faivre L, Rivière JB. **Mutations in SLC13A5 cause autosomal-recessive epileptic encephalopathy with seizure onset in the first days of life.** Am J Hum Genet. 2014
- Callier P, Calvel P, Matevossian A, Makrythanasis P, Bernard P, Kurosaka H, Vannier A, Thauvin-Robinet C, Borel C, Mazaud-Guittot S, Rolland A, Desdoits-Lethimonier C, Guipponi M, Zimmermann C, Stévant I, Kuhne F, Conne B, Santoni F, Lambert S, Huet F, Mugneret F, Jaruzelska J, Faivre L, Wilhelm D, Jégou B, Trainor PA, Resh MD, Antonarakis SE, Nef S. **Loss of function mutation in the palmitoyl-transferase HHAT leads to syndromic 46,XY disorder of sex development by impeding Hedgehog protein palmitoylation and signaling.** PLoS Genet. 2014
- Kinsler VA, Krengel S, Riviere JB, Waelchli R, Chapusot C, Al-Olabi L, Faivre L, Haenssle HA, Weibel L, Jeudy G, Vabres P. **Next-Generation Sequencing of Nevus Spilus-Type Congenital Melanocytic Nevus: Exquisite Genotype-Phenotype Correlation in Mosaic RASopathies.** J Invest Dermatol. 2014
- Marle N, Martinet D, Aboura A, Joly-Helas G, Andrieux J, Flori E, Puechberty J, Vialard F, Sanlaville D, Fert Ferrer S, Bourrouillou G, Tabet AC, Quilichini B, Simon-Bouy B, Bazin A, Becker M, Stora H, Amblard S, Doco-Fenzy M, Molina Gomes D, Girard-Lemaire F, Cordier MP, Satre V, Schneider A, Lemeur N, Chambon P, Jacquemont S, Fellmann F, Vigouroux-Castera A, Mollignier R, Delaye A, Pipiras E, Liquier A, Rousseau T, Mosca AL, Kremer V, Payet M, Rangon C, Mugneret F, Aho S, Faivre L, Callier P. **Molecular characterization of 39 de novo SMC: contribution to prognosis and genetic counselling, a prospective study.** Clin Genet. 2014

### Les participations aux congrès internationaux

#### Communications orales

##### 31 mai au 3 juin 2014, Milan, ESHG

- Genetic studies of mosaic birth defects affecting the skin by next-generation DNA sequencing, JB. Rivière
- Homozygous FIBP truncating mutation in a new multiple congenital anomalies syndrome with overgrowth, macrocephaly, Iris coloboma, and learning disabilities, C. Thauvin-Robinet

##### 18 au 22 octobre 2014, San Diego, ASHG

- 9q33.3q34.11 microdeletion: delineation of a new contiguous gene syndrome including the STXBP1, LMX1B and ENG genes using reverse phenotyping, L. Faivre

#### Communications affichées

##### 31 mai au 3 juin 2014, Milan, ESHG

- Prenatal diagnosis of severe X-linked chondrodysplasia punctuata in 8 female fetuses, M. Lefebvre et al.
- Clinical reappraisal of SHORT syndrome at the light of the PIK3R1 gene discovery, M. Avila et al.
- MECP2 duplication in France: delineation of brain MRI abnormalities in 30 affected patients, S. El Chehadeh et al.
- The power of Next Generation Sequencing in identifying mutations in non-specific ASD-ID phenotypes: the example of SHANK3, H. Poquet et al.
- Exome sequencing reveals mutations of a solute carrier gene in an autosomal recessive form of epileptic encephalopathy of the first days of life, J. Thevenon et al.
- Cohen syndrome is associated with major glycosylation defects, L. Duplomb et al.
- SNP arrays in the diagnostic strategy of corpus callosum agenesis associated with intellectual disability, B. Keren et al.
- Somaticaller: a somatic and post-zygotic mutation detection software from DNA-seq data, Y. Duffourd et al.

##### 18 au 22 octobre 2014, San Diego, ASHG

- Heterozygous PKHD1 variants cause the whole spectrum of ductal plate malformations, JB. Courcet et al.
- Further evidence for DLGAP2 as strong ASD/ID candidate gene, H. Poquet et al.
- Cross talk for clinical genomics: a decision-making process model for diagnosis5c whole exome sequencing, J. Thevenon et al.
- Excess of de novo variants in genes involved in chromatin remodeling and regulation of transcription in patients with Marfanoid Habitus and Intellectual Disability, L. Faivre et al.
- Ethical implications of incidental findings found by array-CGH in a routine clinical population, M. Lefebvre et al.
- First case of homozygous deletion in the ABAT gene leading to GABA-T deficiency and severe neonatal neurologic disease, AL. Mosca-Boidron



# FORMER - HUMANISER

## 2ème Séminaire international

Le 06 octobre 2014, la FHU TRANSLAD, en association avec le LEAD, a organisé à la Maison des Sciences de l'Homme à Dijon son deuxième séminaire international. Annette Karmiloff-Smith (GB), Maude Schneider (Suisse), Steve Majerus (Belgique), Caroline Demilly (Fr) et Alastair Smith (GB) nous ont fait le plaisir de développer les approches neurologiques et psychiatriques dans le cadre de maladies génétiques neuro-développementales. Une soixantaine de personnes a pu assister à ces présentations.



## Brèves

Une **Assemblée Générale** de la FHU TRANSLAD s'est tenue à **Besançon** le 10 juin dernier. Le projet général a été présenté par le Dr Daniel Amsellem et le Pr Laurence Faivre. Cet après-midi a permis aux invités bisontins de mieux appréhender les 5 axes de la FHU, et de pouvoir s'y intégrer.

La FHU TRANSLAD a décroché un financement de 21000 euros, auprès de l'UB, pour la réalisation d'un film destiné à expliquer les nouvelles technologies en génétique. Le travail avec Eduter est en cours.

Une désignation de médicament orphelin a été déposée pour le Sirolimus en vue d'un dépôt de dossier d'essai thérapeutique dans les maladies du développement en mosaïque par mutation *PIK3CA* dans le cadre de l'appel à projet H2020.

Le Pr Laurence Faivre animera une cession intitulée « le généticien clinicien face aux nouvelles technologies » en janvier 2015 à St Malo, et a été invitée pour transmettre l'avis du généticien clinicien au séminaire co-organisé par l'ANPGM et 3BG à Paris en Novembre 2014.

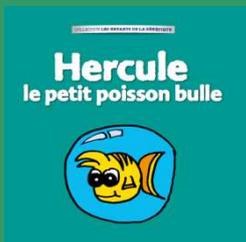
La 2ème session du DU Séquençage haut débit et maladies génétiques a débuté à la rentrée.

Laurence Jego et le Dr Julien Thevenon ont représenté l'équipe GAD à l'occasion de la Nuit des chercheurs, le 26 septembre dernier, au speedsearching.

Le Pr Patrick Callier a mis en place une UE génétique qui débutera en janvier 2015. Elle sera un complément à la PC3.

Le Dr Julien Thevenon a décroché auprès de la Fondation Jérôme Lejeune, le prix Jeune Chercheur pour sa thèse intitulée « Bases moléculaires et physiopathologiques de syndromes avec anomalies du développement et déficience intellectuelle ».

## Des livres au service des enfants



Sonia GOERGER accueille les patients qui viennent consulter au Centre de Génétique et au Centre de Référence maladies rares du CHU. Après « William, le petit hippopotame », elle nous invite à entrer dans la bulle d'« **Hercule le petit poisson bulle** », autour de l'autisme. Ce livre a été financé par le Rotary Club de Dijon.



Lorraine Joly est psychologue dans le service de génétique du CHU de Dijon. Les enfants qu'elle y a rencontrés lui ont inspiré le livre « **Voyage au cœur de la cellule** ». Mais tous les petits curieux, pas forcément directement concernés par les maladies génétiques, sont les bienvenus pour partager cette aventure et se laisser prendre au plaisir de la découverte du monde encore inconnu de la génétique. Il s'adresse aussi à tous les parents qui trouveront dans cet ouvrage un moyen de partager en famille un sujet pour lequel les mots ne sont pas toujours faciles à trouver.

## Labkey

Toute personne intéressée par les documents partagés de la FHU TRANSLAD (publications, protocoles) est invitée à se faire connaître pour envoi de la procédure de connexion à suivre auprès de: [elodie.gautier@chu-dijon.fr](mailto:elodie.gautier@chu-dijon.fr)

## L'agenda de la FHU

- Une première réunion à destination des associations de patients et de leurs membres se tiendra à Besançon l'après-midi du vendredi 28 novembre. 4 tables rondes sont prévues.
- Un nouveau séminaire international qui abordera les questions éthiques soulevées par l'arrivée du séquençage haut débit dans la pratique de soins en génétique aura lieu jeudi 15 janvier 2015. Heidi Howard (Suède) et Pascal Borry (Belgique) interviendront à l'occasion de ce séminaire.
- Le comité scientifique de la FHU TRANSLAD, présidé par le Pr Stanislas Lyonnet, se réunira le vendredi 16 janvier 2015. Cette journée sera l'occasion d'évaluer les projets en cours et à venir.

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

