

## La vie de la FHU

Bonjour à tous,

Ce début d'année a été marqué par l'évaluation de la FHU par un comité scientifique international présidé par le Pr Stanislas Lyonnet de l'IHU Imagine, accompagné des Dr Heidi Howard (Suède), Valérie Seror (APHM), Dr Jean-Louis Blouin (Suisse), Pr Gert Matthis (Belgique). Cette évaluation a été très positive, et a permis de prendre des conseils avisés pour la préparation à l'ambitieux appel d'offre Recherche Hospitalo-Universitaire en Santé (voir encadré page 2).

La FHU a malheureusement fait face à deux départs au mois de Septembre: Jean-Baptiste Rivière (GAD) a rejoint le Canada en tant que responsable scientifique des activités de Génétique de l'Université de Mc Gill; Céline Souchay (LEAD) a déménagé pour rejoindre une équipe de Neuropsychologie à Grenoble. Yannis Duffourd et Paul Kuentz prennent respectivement la co-responsabilité des axes d'enseignement et de diagnostic génétique à la place de Jean-Baptiste Rivière. Christine Binquet prend la co-responsabilité de l'axe recherche à la place de Céline Souchay.

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



## SOIGNER et INNOVER



### Déménagement du service de génétique

Le service de Génétique Médicale a déménagé courant juin au 3<sup>ème</sup> étage de l'Hôpital d'Enfants, suite aux travaux de restructuration. Ce déménagement temporaire, permet dorénavant et déjà le regroupement des plateformes d'évaluation (Centre de Référence Maladies Rares, Centre DéFI-Bourgogne, Centre Référent pour les Troubles du Langage et des Apprentissages), ce qui facilite les interactions entre ces services. Un effort de décoration a été entrepris afin de pouvoir accueillir les patients dans de meilleures conditions, grâce au soutien de l'association ARGAD.

### Deux journées en faveur des enfants malades

Le samedi 30 Mai, pour la 3<sup>ème</sup> année consécutive, des baptêmes de l'air ont été organisés à l'aérodrome de Darois, par le Kiwanis-Club de Dijon, pour une dizaine de petits malades suivis par le Centre de Génétique.

Le lundi 20 Juillet, ce sont 30 autres enfants du service et leurs familles qui ont vécu une journée inoubliable sur le circuit mythique de Dijon-Prenois. Pendant que les enfants ont eu la joie de faire leur baptême dans une Ferrari conduite successivement par deux pilotes de renom, leurs parents connaissaient des sensations fortes dans une Mitjet conduite par la pilote Cathy Briffa.

Partage, échange, espoir et solidarité résument ces belles aventures.

### Recrutement d'un deuxième psychologue en Génétique

Afin de répondre à la demande croissante de soutien psychologique dans le cadre des consultations de Génétique et de la restructuration du centre DéFI-Bourgogne, un deuxième psychologue va être recruté pour les 2 structures.





## INNOVER et RECHERCHER

### Zoom sur un essai thérapeutique international au sein de la FHU: « Essai thérapeutique pilote non randomisé pour le traitement par Sirolimus de syndromes hypertrophiques reliés à PIK3CA inhibiteur – PROMISE »

L'équipe de la FHU, en particulier le Pr Pierre Vabres et le Dr Jean-Baptiste Rivière, sont des référents internationaux sur les anomalies du développement en mosaïque avec manifestations cutanées, en particulier secondaires aux mutations *PIK3CA*. Les patients développent une hypertrophie localisée progressive, pour laquelle le seul traitement disponible est la chirurgie itérative. Le Sirolimus, inhibiteur de mTOR, représente un espoir thérapeutique pour ces patients.



Devant une accumulation de patients isolés traités en dehors d'un essai thérapeutique, une hétérogénéité clinique marquée et des données pharmacocinétiques non connues, il était urgent d'envisager une étude pilote preuve-de-concept de phase II non randomisée. Une étude multicentrique internationale a été mise en place avec 3 sites coordonnateurs (Pr L. Biesecker, Bethesda, USA; Pr R. Semple, Cambridge, UK; Pr L. Olivier-Faivre, Dijon, France).

L'objectif principal de cet essai est de mesurer l'effet du traitement par Sirolimus à faible dose sur la réduction de l'hypertrophie. Une stabilité ou régression de l'hypertrophie (déterminée par la mesure du pourcentage relatif de réduction de la zone hypertrophiée entre la date d'inclusion et le 6ème mois de traitement par Sirolimus par IRM volumétrique) est attendue.

Cette étude pilote est financée par la Société Française de Dermatologie. Le CIC-P participe à la coordination de l'étude en France et accueille les patients lors de leurs 3 visites à Dijon. Le traitement est fourni par le Laboratoire Pfizer.

14 patients seront inclus d'ici la fin du mois d'octobre, par les 8 centres d'inclusion de France. L'ensemble des imageries est centralisé à Dijon.



### Nouvelles études transdisciplinaires

Un nouvel exemple de transdisciplinarité pourrait bientôt voir le jour, puisque la lettre d'intention soumise par le Pr Christel Thauvin au PRME a été retenue. Il s'agit d'un projet d'« Evaluation médico-économique des différentes stratégies de technologies de séquençage par haut débit dans le diagnostic des patients atteints de déficience intellectuelle », élaboré conjointement avec l'équipe du CIC-EC.

### Les nouveaux financements

La FHU TRANSLAD fait partie des équipes sélectionnées par la région Bourgogne dans son appel à projets Recherche-Innovation / Programmes Transversaux PARI II. Elle s'est vu octroyer la somme de 145.000 euros pour 2014.

Le Dr Julien Thévenon et Mathilde Lefèbre ont vu leur projet « FOETEX - Apport diagnostique du séquençage haut débit d'exome en foetopathologie » retenu au PHRC interrégional. 285.000 euros ont été alloués à cette recherche.

Parmi les 19 projets sélectionnés par l'APJC 2014, l'« Étude pilote diagnostique de la déficience intellectuelle sévère syndromique ou isolée par séquençage haut débit d'exome » du Dr Paul Kuentz a pu être financée à hauteur de 27.410 euros.



Le Pr Patrick Callier a obtenu un

financement auprès de la Fondation Maladies Rares pour son projet intitulé « Identification of the gene for Pai syndrome through whole genome sequencing » (Appel à projets « High throughput sequencing and rare diseases – Exomes et Génomes entiers » - 2015)

## Focus sur l'appel à projet Recherche Hospitalo-Universitaire en Santé

L'appel à projets RHU est mis en place en 2015 pour soutenir des projets de recherche avec un fort potentiel de transfert rapide vers l'industrie ou vers la société. Deux appels à projets ont été annoncés dans le but de faire émerger des projets de recherche portés par un département ou une fédération hospitalo-universitaire (DHU/FHU). L'objet du partenariat académique-entreprise en liens étroits avec les partenaires socio-économiques doit être un marqueur du retour économique ou sociétal fort des projets soutenus. Les projets retenus seront financés pour une durée de 5 ans et pourront bénéficier d'un financement d'un montant de 5 à 10 M€. L'équipe de la FHU TRANSLAD a répondu au 1<sup>er</sup> appel d'offre 2015. Le projet GENODEV n'a pas fait partie des 4 projets retenus sur les 29 soumis. Un nouveau projet sera redéposé au prochain appel d'offre en tenant compte des remarques soulevées par le jury international.



## La FHU au-delà des frontières (Novembre 2014-Août 2015)

### Les dernières publications initiées par la FHU

- Desch L, Marle N, Mosca-Boidron AL, Faivre L, Eliade M, Payet M, Ragon C, Thevenon J, Aral B, Ragot S, Ardalan A, Dhoubi N, Bensignor C, Thauvin-Robinet C, El Chehadeh S, Callier P. **6q16.3q23.3 duplication associated with Prader-Willi-like syndrome.** Mol Cytogenet. 2015
- Bouchany A, Giurgea I, Thevenon J, Goldenberg A, Morin G, Bremond-Gignac D, Paillot C, Lafontaine PO, Thouvenin D, Massy J, Duncombe A, Thauvin-Robinet C, Masurel-Paulet A, Chehadeh SE, Huet F, Bron A, Creuzot-Garcher C, Lyonnet S, Faivre L. **Clinical spectrum of eye malformations in four patients with Mowat-Wilson syndrome.** Am J Med Genet A. 2015
- Thevenon J, Michot C, Bole C, Nitschke P, Nizon M, Faivre L, Munnich A, Lyonnet S, Bonnefont JP, Portes VD, Amiel J. **RPL10 mutation segregating in a family with X-linked syndromic Intellectual Disability.** Am J Med Genet A. 2015
- Lefebvre M, Dufernez F, Bruel AL, Gonzales M, Aral B, Saint-Onge J, Gigot N, Desir J, Daelemans C, Jossic F, Schmitt S, Mangione R, Pelluard F, Vincent-Delorme C, Labaune JM, Bigi N, D'Olne D, Delezoide AL, Toutain A, Blesson S, Cormier-Daire V, Thevenon J, El Chehadeh S, Masurel-Paulet A, Joyé N, Vibert-Guigue C, Rigonnot L, Rousseau T, Vabres P, Hervé P, Lamazière A, Rivière JB, Faivre L, Laurent N, Thauvin-Robinet C. **Severe X-linked chondrodysplasia punctata in nine new female fetuses.** Prenat Diagn. 2015
- Bruno C, Carmignac V, Netchine I, Choux C, Duffourd Y, Faivre L, Thauvin-Robinet C, Le Bouc Y, Sagot P, Bourc'his D, Fauque P. **Germline correction of an epimutation related to Silver-Russell syndrome.** Hum Mol Genet. 2015
- El Chehadeh S, Bonnet C, Callier P, Béri M, Dupré T, Payet M, Ragon C, Mosca-Boidron AL, Marle N, Mugneret F, Masurel-Paulet A, Thevenon J, Seta N, Duplomb L, Jonveaux P, Faivre L, Thauvin-Robinet C. **Homozygous Truncating Intragenic Duplication in TUSC3 Responsible for Rare Autosomal Recessive Nonsyndromic Intellectual Disability with No Clinical or Biochemical Metabolic Markers.** JIMD Rep. 2015
- 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, palmo-plantar keratoderma and skin carcinoma.** Eur J Hum Genet. 2015

### Les participations aux congrès internationaux



#### Communications orales

#### 10 au 13 novembre 2014, Manchester, 16th Manchester Dysmorphology Conference

- Excess of de novo variants in genes involved in chromatin remodeling and regulation of transcription in patients with marfanoid habitus and intellectual disability. Manchester Dysmorphology conference, L. Faivre et al.

#### 06 au 09 juin 2015, Glasgow, ESHG

- STAG1 haploinsufficiency is responsible for a new cohesinopathy with intellectual disability and characteristic facial features in four unrelated individuals, D. Lehalle et al.

#### Communications affichées

#### 29 avril au 01 mai 2015, Cambridge, Genomics of Rare Disease: Beyond the Exome

- Reducing the turnaround times for clinical whole-exome sequencing in families requiring time-effective diagnostics, J. Thevenon et al.
- From gene identification to treatment: a case report of everolimus treatment in mTOR-related overgrowth, L. Faivre et al.

#### 06 au 09 juin 2015, Glasgow, ESHG

- Pathogenic compound heterozygous mutations in the ERCC2 gene in a foetus with severe congenital ichthyosis and dysmorphic features: a case report, M. Miguet, et al.
- Bi-allelic TBX6 variations in a patient with spondylocostal dysostosis, N. Jean-Marçais et al.
- International datasharing of Exome sequencing results for the clinical delineation of extremely rare disorders: example of autosomal recessive mutations in GFER, S. Nambot et al.
- Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: The utility of clinical whole-exome sequencing, J. Thevenon et al.
- The power of next generation sequencing in identifying atypical presentations of known OMIM genes: the example of CUL4B, M. Lefebvre et al.
- A second family with THOC6 mutations and syndromic intellectual disability, A. Masurel-Paulet et al.
- Insulin response dysregulation explains abnormal fat storage and high risks of diabetes mellitus type 2 in Cohen Syndrome, L. Floriane et al.
- Reverse phenotyping of a patient with CRIPT gene mutation and further delineation of the associated phenotype, B. Demeer et al.
- TMEM-107 is anchored to ring-like subdomains of the transition zone (TZ) membrane and organizes the TZ recruitment of ciliopathy transmembrane proteins, A. Bruel et al.
- Reducing diagnostic turnaround times of exome sequencing for families requiring time effective diagnostics, A. Bouchany et al.

# FORMER - HUMANISER

## Deux séminaires internationaux



« **Les questions éthiques soulevées par l'arrivée du séquençage haut débit dans la pratique de soins en génétique** » étaient le thème retenu pour la journée du 15 janvier 2015. Plus d'une centaine de personnes ont assisté aux brillantes présentations de deux experts de ce domaine: Heidi Howard (Suède) et Pascal Borry (Belgique). La réflexion autour de la mise en place de recommandations françaises a pu être abordée en fin de journée.

Le 20 avril dernier, quatre prestigieux orateurs - Thomas Bourgeron de Paris, Brian O'Roak de Portland (USA), Veronica Kinsler de Londres (UK) et Rudolf Happle de Freiburg (Allemagne) - ont développé «**La génomique des anomalies du développement: des formes monogéniques aux traits complexes**» devant un public d'une soixantaine de personnes.



## Un film au service des patients



La FHU TRANSLAD vient de finaliser son film «**DIAGNOSTIC des MALADIES RARES - Comprendre l'apport du séquençage de nouvelle génération**». Cet outil pédagogique d'une dizaine de minutes, réalisé en partenariat avec Eduter à Dijon, a pour vocation d'expliquer les nouvelles technologies en Génétique. Il pourra être une aide précieuse aux médecins généticiens en consultation, puisqu'il est visualisable sur tablettes. Il sera également disponible à tous, puisque téléchargeable à partir du site de la Filière de Santé AnDDI-Rares. Ce film a été financé par l'Université de Bourgogne à hauteur de 21.000 euros. L'équipe de la FHU envisage d'autres films didactiques dans l'avenir.

## Brèves

La FHU a accueilli, à Dijon, le 24 janvier, **l'association AFSMa** (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 TRANSLAD a participé à l'organisation des **2èmes Rencontres Pédiatriques Bourguignonnes** qui se sont tenues le Vendredi 3 Avril 2015 aux Hospices de Beaune. Cette journée a été l'occasion d'aborder les nouveautés en Pédiatrie.

Les avancées du projet FHU seront présentées à la **CME du CHU de Dijon**, le 30 septembre 2015, et au **Conseil de Surveillance** (date à définir en 2015). Une présentation à la **Fondation de Coopération Scientifique** est également envisagée.

## L'agenda de la FHU

- La prochaine **réunion à destination des associations de patients et de leurs membres** se tiendra à Besançon l'après-midi du vendredi 20 novembre. Elle traitera de « **L'annonce diagnostique d'une différence** ».
- A la demande du Club genetEST, la FHU TRANSLAD est chargée d'organiser le prochain **symposium interrégional de Génétique**. La Génétique des anomalies de la face et la Génétique des mouvements anormaux seront développées le 30 novembre prochain, au CHU de Dijon, grâce au soutien du GIRCI Est.
- Un nouveau séminaire international qui abordera **l'organisation du NGS en diagnostic et en recherche dans les autres pays** est prévu en septembre 2016. Heidi Klum (USA) et Kym Boycott (Canada) interviendront à l'occasion de cette journée.

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