

## La vie de la FHU

Bonjour à tous,

La FHU TRANSLAD, dont les missions sont principalement tournées vers l'introduction du séquençage haut débit dans le soin, se réjouit des évolutions qui ont marqué la France ces derniers mois. En effet, le Premier ministre a confié à Aviesan le 17 avril 2015, une lettre de mission visant à évaluer les capacités françaises en séquençage de nouvelle génération (NGS). Plusieurs groupes de travail ont été constitués pour la mise en place de projets pilotes d'analyse du génome dans le soin, et l'équipe dijonnaise a été sollicitée pour participer à un de ces groupes de travail. Un déploiement pour les patients sur l'ensemble du territoire est à prévoir pour l'horizon 2020.

Les équipes pluridisciplinaires de la FHU TRANSLAD se sont particulièrement investies dans les champs insuffisamment explorés comme l'évaluation médicoéconomique des différentes offres méthodologiques de NGS (obtention d'un financement PRME sur le sujet), et les découvertes non sollicités (dépôt d'une lettre d'intention à l'appel d'offre PREPS).

Les différents projets mis en place sont présentés dans cette newsletter.

Bonne lecture.

Newsletter n°4 - Mars 2016



## SOIGNER et INNOVER

### TRANSLAD-Age ou la formalisation de la Transition enfants-adultes

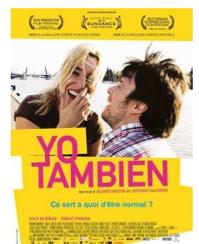


La transition et le transfert des adolescents et jeunes adultes suivis en service pédiatrique pour une maladie rare vers un service adulte sont un sujet majeur pour la FHU TRANSLAD. En effet, cela représente un défi pour les patients et leur entourage, mais également pour les équipes soignantes, alors que le parcours de soins est souvent multidisciplinaire, parfois complexe. L'espérance de vie des enfants avec des maladies rares, pour la plupart d'origine génétique, s'est considérablement prolongée grâce aux progrès médicaux mais la qualité de vie reste encore altérée pour nombre d'entre eux, compromettant leur projection dans un projet de vie au-delà de l'enfance ou de l'adolescence. La FHU TRANSLAD a décidé de s'attacher à faciliter cette étape, via son projet TRANSLAD-Age.

### Une initiative cinéma

18 janvier, Isabelle Gueneau et Lorraine Joly proposaient au groupe parents la projection du film Yo, Tambièn au cinéma Eldorado. Ce film aborde le thème de la différence avec subtilité, humour et émotion à travers son héros porteur de la trisomie 21. Le spectateur partage les questionnements existentiels de Daniel Sanz sur l'amitié, la sexualité, l'amour, la liberté, la vie et chacun retrouve, grâce à lui, son propre cheminement d'être humain.

Un film dont on sort grandi!



### LE SÉQUENÇAGE HAUT DÉBIT DE L'EXOME

Les syndromes avec anomalies du développement regroupent des pathologies hétérogènes et fréquemment, majoritairement d'origine génétique. Malgré la combinaison d'approches clinico-biologiques, plus de la moitié des familles restent sans diagnostic étiologique après de longues odyssées diagnostiques. Le séquençage haut débit d'exome représente aujourd'hui le meilleur outil diagnostique pour les syndromes avec anomalies du développement sans orientation étiologique après un examen spécialisé.



### Une notice d'information illustrée du séquençage haut débit d'exome

Suite à la mise en place du séquençage haut débit d'exome en diagnostic, les équipes de génétique ont souhaité mettre en place une notice d'information à destination des patients pour expliquer ces nouvelles technologies et permettre un consentement le plus éclairé possible. Cette notice rappelle comment avoir accès au film également dédié à cet effet. Cette notice d'information a été déployée au niveau national, pour un bénéfice plus large aux patients.



# INNOVER et RECHERCHER

## Zoom sur un projet de recherche médico-économique (PRME) transdisciplinaire au sein de la FHU: « Evaluation médico-économique des différentes stratégies de technologies de séquençage par haut débit (SHD) dans le diagnostic des patients atteints de déficience intellectuelle - DISSEQ »

Actuellement, en France, le diagnostic de la Déficience Intellectuelle (DI) repose sur l'expertise clinique, la CGH-Array, la recherche du syndrome X-fragile et, si nécessaire l'étude de gènes ciblés, au prix parfois de nombreux examens biologiques répétés, longs et coûteux.

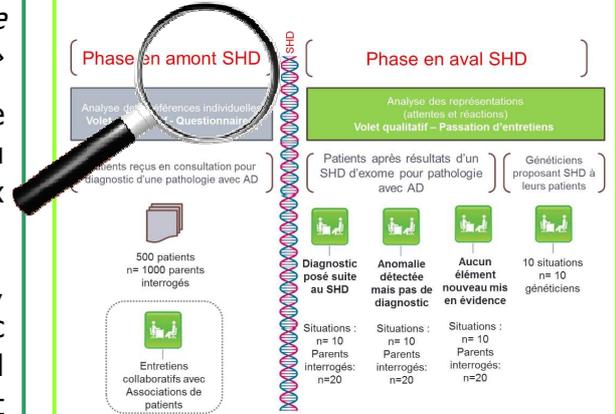
Deux types de panels de gènes ciblés sont développés en France, pour la déficience intellectuelle: DI44 (petit panel de 44 gènes avec un taux diagnostique de 10% et un coût faible) et DI459 (grand panel de 459 gènes avec un taux diagnostique de 25% et un coût plus élevé). En parallèle, il existe le SHD d'exome avec un taux diagnostique et un coût plus élevés, mais il peut permettre d'éviter la réalisation d'autres investigations paracliniques coûteuses, et de réanalyser les données génomiques au fur et à mesure du temps et des nouvelles connaissances médicales et scientifiques.

Devant l'arrivée de ces nouvelles techniques diagnostiques de séquençage, il s'avérait indispensable de comparer les rapports coût-efficacité des trois stratégies possibles afin de définir laquelle serait la plus adaptée à déployer en France :

Stratégie de référence	Stratégie d'intérêt 1	Stratégie d'intérêt 2
ACPA		
Syndrome de l'X fragile		
+/- analyse(s) de gène(s) ciblé(s) +/- examen(s) paraclinique(s)	DI459	SHD-E

330 patients doivent être inclus par les 10 centres d'inclusion de France. Ce projet est financé à hauteur de 1 700 000 euros. Il bénéficie du soutien méthodologique de plusieurs économistes de la santé (Dr C. Lejeune, AC. Bertaux et Pr S. Béjean) et des CIC-EC de Dijon (Pr C. Binquet) et Nancy (Pr F. Guillemin).

## Un point sur les projets en cours : SEQUAPRE – QUANTI : fin de l'enquête auprès de 528 répondants !



Porté par l'Équipe d'Économie de la Santé du Laboratoire d'Économie de Dijon (LEDi, Université de Bourgogne, CNRS UMR 6307, INSERM U1200), le volet quantitatif vise à « révéler » les préférences des parents de patients atteints d'anomalies du développement et/ou DI vis-vis de la diffusion des résultats issus du SHD (nature des résultats transmis, possibilité de ré-analyse, accompagnement des familles,...).

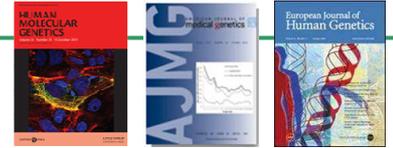
Une enquête a permis de solliciter le point de vue de 528 répondants entre février et décembre 2015 : 277 pris en charge dans le centre de génétique du CHU de Dijon et 251 dans celui du CHU de Lyon. Deux enquêtrices ont ainsi fait passer des questionnaires auprès des parents d'enfants venant consulter. L'étude entre dans une nouvelle phase avec l'exploitation statistique et économétrique des réponses.

Les résultats permettront de montrer la convergence ou l'hétérogénéité des attentes des familles face à la communication des résultats d'un SHD. Ils pourront ensuite être intégrés dans les prises en charge pour un accompagnement optimal des patients atteints de maladies rares et leurs familles.

### Les arrivées au sein de l'équipe GAD (septembre 2015-mars 2016)

- Martin Chevarin, technicien de recherche.
- Mirna Assoum et Romain Da Costa, post-doctorants
- Daphné Lehalle, doctorante
- Arthur Sorlin et Mathilde Lefebvre, masters





## La FHU au-delà des frontières (Septembre 2015-Mars 2016)

### Les dernières publications initiées par la FHU

- Bruel AL, Lambacher NJ, van Dam TJ, Szymańska K, Slaats GG, Kuhns S, McManus GJ, Kennedy JE, Gaff K, Wu KM, van der Lee R, Burglen L, Doummar D, Rivière JB, Faivre L, Attié-Bitach T, Saunier S, Curd A, Peckham M, Giles RH, Johnson CA, Huynen MA, Thauvin-Robinet C, Blacque OE. **TMEM107 recruits ciliopathy proteins to subdomains of the ciliary transition zone and causes Joubert syndrome.** Nat Cell Biol. 2016
- Thomas AC, Zeng Z, Rivière JB, O'Shaughnessy R, Al-Olabi L, St-Onge J, Atherton DJ, Aubert H, Bagazgoitia L, Barbarot S, Bourrat E, Chiaverini C, Chong WK, Duffourd Y, Glover M, Groesser L, Hadj-Rabia S, Hamm H, Happle R, Mushtaq I, Lacour JP, Waelchli R, Wobser M, Vabres P, Patton EE, Kinsler VA. **Mosaic Activating Mutations in GNA11 and GNAQ Are Associated with Phacomatosis Pigmentovascularis and Extensive Dermal Melanocytosis.** J Invest Dermatol. 2016
- Kuentz P, Mignot C, St-Onge J, Duffourd Y, Bonniaud B, Faivre L, Rivière JB, Vabres P. **Postzygotic BRAF p.Lys601Asn Mutation in Phacomatosis Pigmentokeratocytica with Woolly Hair Nevus and Focal Cortical Dysplasia.** J Invest Dermatol. 2016
- Thevenon J, Duffourd Y, Masurel-Paulet A, Lefebvre M, Feillet F, El Chehadeh-Djebbar S, St-Onge J, Steinmetz A, Huet F, Chouchane M, Darmency-Stamboul V, Callier P, Thauvin-Robinet C, Faivre L, Rivière JB. **Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: Towards clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test.** Clin Genet. 2016
- Thauvin-Robinet C, Duplomb-Jego L, Limoge F, Picot D, Masurel A, Terriat B, Champilou C, Minot D, St-Onge J, Duffourd Y, Thevenon J, Rivière JB, Faivre L. **Homozygous FIBP nonsense variant responsible of syndromic overgrowth, with overgrowth, macrocephaly, retinal coloboma and learning disabilities.** Clin Genet. 2015
- Bruel AL, Chevrier V, Van Dam TJ, Franco B, Lo Scalzo M, Lembo F, Audebert S, Baudelet E, Isnardon D, Bole A, Borg JP, Kuentz P, Thevenon J, Burglen L, Faivre L, Rivière JB, Huynen MA, Birnbaum D, Rosnet O, Thauvin-Robinet C. **OFIP/KIAA0753 forms a complex with OFD1 and FOR20 at pericentriolar satellites and centrosomes and is mutated in one individual with oral-facial-digital syndrome.** Hum Mol Genet. 2015
- Lefebvre M, Sanlaville D, Marle N, Thauvin-Robinet C, Gautier E, El Chehadeh S, Mosca-Boidron AL, Thevenon J, Edery P, Alex-Cordier MP, Till M, Lyonnet S, Cormier-Daire V, Amiel J, Philippe A, Romana S, Malan V, Afenjar A, Marlin S, Chantot-Bastaraud S, Bitoun P, Heron B, Piparas E, Morice-Picard F, Moutton S, Chassaing N, Vigouroux-Castera A, Lespinasse J, Manouvrier-Hanu S, Boute-Benejean O, Vincent-Delorme C, Petit F, Le Meur N, Marti-Dramard M, Guerrot AM, Goldenberg A, Redon S, Ferrec C, Odent S, Le Caignec C, Mercier S, Gilbert-Dussardier B, Toutain A, Arpin S, Blesson S, Mortemousque I, Schaefer E, Martin D, Philip N, Sigaudy S, Busa T, Missirian C, Giuliano F, Benaïly HK, Van Kien PK, Leheup B, Benneteau C, Lambert L, Caumes R, Kuentz P, François I, Heron D, Keren B, Cretin E, Callier P, Julia S, Faivre L. **Genetic counselling difficulties and ethical implications of incidental findings from array-CGH: A 7-year national survey.** Clin Genet. 2015
- Avila M, Dymont DA, Sagen JV, St-Onge J, Moog U, Chung BH, Mansour S, Albanese A, Garcia S, Ortiz Martin D, Lopez AA, Claudi T, König R, White SM, Sawyer SL, Bernstein JA, Slattery L, Jobling RK, Yoon G, Curry CJ, Le Merrer M, Le Luyer B, Héron D, Mathieu-Dramard M, Bitoun P, Odent S, Amiel J, Kuentz P, Thevenon J, Laville M, Reznik Y, Fagour C, Nunes ML, Delesalle D, Manouvrier S, Lascols O, Huet F, Binquet C, Faivre L, Rivière JB, Vigouroux C, Njølstad PR, Innes AM, Thauvin-Robinet C. **Clinical reappraisal of SHORT syndrome with PIK3R1 mutations: towards recommendation for molecular testing and management.** Clin Genet. 2015
- Thevenon J, Souchay C, Seabold GK, Dygai-Cochet I, Callier P, Gay S, Corbin L, Duplomb L, Thauvin-Robinet C, Masurel-Paulet A, El Chehadeh S, Avila M, Minot D, Guedj E, Chancenotte S, Bonnet M, Lehalle D, Wang YX, Kuentz P, Huet F, Mosca-Boidron AL, Marle N, Petralia RS, Faivre L. **Heterozygous deletion of the LRFN2 gene is associated with working memory deficits.** Eur J Hum Genet. 2015
- Mosca-Boidron AL, Gueneau L, Huguet G, Goldenberg A, Henry C, Gigot N, Pallesi-Pocachard E, Falace A, Duplomb L, Thevenon J, Duffourd Y, St-Onge J, Chambon P, Rivière JB, Thauvin-Robinet C, Callier P, Marle N, Payet M, Ragon C, Goubran Botros H, Buratti J, Calderari S, Dumas G, Delorme R, Lagarde N, Pinoit JM, Rosier A, Masurel-Paulet A, Cardoso C, Mugneret F, Saugier-veber P, Campion D, Faivre L, Bourgeron T. **A de novo microdeletion of SEMA5A in a boy with autism spectrum disorder and intellectual disability.** Eur J Hum Genet. 2015
- Nambot S, Masurel A, El Chehadeh S, Mosca-Boidron AL, Thauvin-Robinet C, Lefebvre M, Marle N, Thevenon J, Perez-Martin S, Dulieu V, Huet F, Plessis G, Andrieux J, Jouk PS, Billy-Lopez G, Coutton C, Morice-Picard F, Delrue MA, Heron D, Rooryck C, Goldenberg A, Saugier-veber P, Joly-Hélas G, Calenda P, Kuentz P, Manouvrier-Hanu S, Dupuis-Girod S, Callier P, Faivre L. **9q33.3q34.11 microdeletion: new contiguous gene syndrome encompassing STXBP1, LMX1B and ENG genes assessed using reverse phenotyping.** Eur J Hum Genet. 2015
- Courcet JB, Minello A, Prieur F, Morisse L, Phelip JM, Beurdeley A, Meynard D, Massenet D, Lacassin F, Duffourd Y, Gigot N, St-Onge J, Hillon P, Vanlemmens C, Mousson C, Cerceuil JP, Guiu B, Thevenon J, Thauvin-Robinet C, Jacquemin E, Rivière JB, Michel-Calemard L, Faivre L. **Compound heterozygous PKHD1 variants cause a wide spectrum of ductal plate malformations.** Am J Med Genet A. 2015



# INNOVER et RECHERCHER

- Limoge F, Faivre L, Gautier T, Petit JM, Gautier E, Masson D, Jego G, El Chehadeh-Djebbar S, Marle N, Carmignac V, Deckert V, Brindisi MC, Edery P, Ghomid J, Blair E, Lagrost L, Thauvin-Robinet C, Duplomb L. **Insulin response dysregulation explains abnormal fat storage and increased risk of diabetes mellitus type 2 in Cohen Syndrome.** Hum Mol Genet. 2015

## Les participations aux congrès internationaux

### Communications orales

#### 06 au 10 octobre 2015, Baltimore, ASHG



- A new ciliopathy protein complex directing assembly of the IFT machinery is implicated in OFD syndrome and other ciliopathies, Thauvin-Robinet C. et al.



#### 03 au 05 février 2016, Lyon, Assises de Génétique Médicale et Humaine

- Le séquençage haut débit en pratique clinique : des préférences des patients au consentement informé, Péliissier A. et al
- Les mutations tronquantes du gène MSL3 causent un nouveau syndrome reconnaissable, Bruel AL et al.
- Excès de variants de novo dans des gènes impliqués dans le remodelage de la chromatine et la régulation de la transcription chez des patients avec habitus marfanoïde et déficience intellectuelle, Faivre L et al.
- Retour d'expérience sur 340 patients ayant eu un séquençage d'exome en solo pour le diagnostic d'une anomalie du développement ou déficience intellectuelle, Nambot S. et al.
- L'approche « Genotype first » et partage international de données: une approche efficace pour identifier de nouveaux gènes responsables d'anomalies du développement sans diagnostic, Faivre L. et al.
- Mutations activatrices de mTOR en mosaïque dans l'hypomélanose d'Itô avec mégalencéphalie, Vabres P. et al.
- Enjeux éthiques et psychosociaux de l'annonce de résultat d'un examen par séquençage à haut débit : les attentes des parents d'enfants atteints de maladies du développement, Chassagne A. et al.
- Révision clinique du syndrome SHORT associé à des mutations du gène PIK3R1: recommandation pour la recherche génétique et le suivi, Avila M et al.

### Workshops

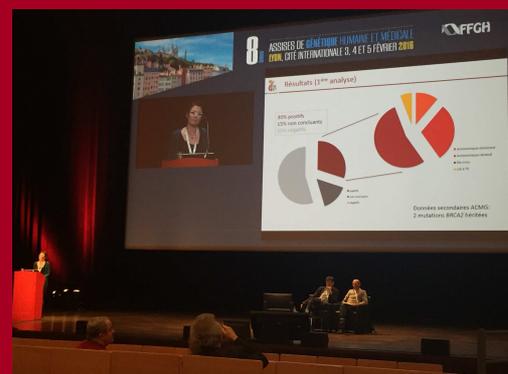
#### 03 au 05 février 2016, Lyon, Assises de Génétique Médicale et Humaine

- Session éducation bioinformatique pour tous, Thevenon J. et Duffourd Y.
- Apport du Whole Exome Sequencing en recherche translationnelle: stratégie et exemples, Thevenon J.



## Succès de l'équipe dijonnaise aux Assises de Génétique Médicale et Humaine

Les 3, 4 et 5 février 2016 avait lieu à la Cité Internationale de Lyon, la 8ème édition des Assises de Génétique Médicale et Humaine, qui a regroupé plus de 1300 participants de toute la France. Parmi les 80 communications orales, 8 étaient à l'initiative de l'équipe de Dijon, 30 posters dijonnais ont été affichés et 2 workshop ont été animés par l'équipe, à la demande des organisateurs.



# FORMER - HUMANISER

## Trois séminaires interrégionaux ou nationaux



A la demande du Club genetEST, la FHU TRANSLAD, en collaboration avec le GIRCI-Est, a organisé le dernier **symposium interrégional de Génétique**, dans la nouvelle salle des événements du CHU, le 30 novembre 2015. La Génétique des anomalies de la face était le thème développé le matin. L'après-midi était consacré à des présentations libres. Cette journée, qui a réuni une soixantaine de personnes de toute l'interrégion, rentrait dans le cadre de la formation DPC.



L'EREBFC a organisé le 9 décembre 2015 une conférence débat, à la Commanderie à Dole sur le thème "Les enjeux éthiques du diagnostic génétique des maladies rares", présentée par Laurence FAIVRE et Aline CHASSAGNE, au titre de la FHU.



La FHU TRANSLAD était représentée les 03 et 04 décembre 2015 aux 37<sup>ème</sup> Journées des Economistes de la Santé Français, organisées par le LEDi, à Dijon.

## Un blog au service des patients



LE BLOG DU  
**PROFESSEUR  
FOLK**

Vivre avec une maladie  
génétique rare

[www.blog.maladie-genetique-rare.fr](http://www.blog.maladie-genetique-rare.fr)

Expliquer le progrès, centraliser et partager l'information fiable, répondre aux demandes des patients et des familles, donner la parole aux associations... La filière de santé AnDDI-Rares vient de lancer « **Le blog du Professeur Folk – Vivre avec une maladie génétique rare** » <http://blog.maladie-genetique-rare.fr> ; un lien direct et interactif avec les malades et leurs proches.

La ligne éditoriale est principalement centrée sur les anomalies du développement avec ou sans déficience intellectuelle de causes rares. Les articles décryptent la génétique, les nouvelles recherches, les techniques de soins, les démarches administratives, les réseaux européens. Il s'agit de faciliter la vie au quotidien des patients en leur fournissant des renseignements clairs et concis. Il est organisé en 7 rubriques: « A lire, à voir », « (In)formez-vous », « Trucs et astuces », « Le coin des associations », « Evènements et Loisirs », « Le coin des régions » et « Bon à savoir ».

Rappelez-vous, le professeur Folk est le chercheur en génétique farfelu et génial de l'album illustré pour enfants «Voyage au centre de la cellule», de Lorraine Joly!

## Brèves

Devant le succès du film « **Diagnostic des maladies rares** » (plus de 3350 vues sur Youtube en 3 mois), il est envisagé une version en anglais, pour encore plus de visibilité.

Les 13 et 14 novembre 2015, le centre de Génétique s'est mobilisé autour de son association ARGAD, à l'occasion de la **prestigieuse course de Beaune**. Coureurs, pâtisseries, animateurs du stand... ont permis la réussite de ces journées. Un don de 7000 euros a été versé par l'organisation des foulées beaunoises, grâce aux bénéfices de la célèbre vente des vins aux enchères.

Une nouvelle **Unité Fonctionnelle d'Innovation en Diagnostic Génétique des Maladies Rares (UF 6254)** vient de voir le jour dans le laboratoire de cytogénétique et génétique moléculaire du CHU de Dijon. Elle est co-dirigée par le Pr Christel Thauvin-Robinet et le Dr Anne-Laure Mosca-Boidron. Son but est d'apporter une visibilité aux examens de séquençage à haut débit d'exome diagnostiques.

## L'agenda de la FHU

- La Journée Internationale Maladies Rares s'est tenue pour la 1<sup>ère</sup> fois à Dijon le 04 mars à partir de 16h, à la salle Devosge. Destinée au grand public, elle a réuni une soixantaine de personnes.
- Les Assemblées Générales de la FHU à Dijon puis à Besançon se tiendront respectivement les 1<sup>er</sup> avril et 20 juin prochains, à l'issue des journées maladies rares 2016.



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