

La vie de la FHU

Bonjour à tous,

La fin de l'année universitaire a été marquée par la sortie très attendue du plan France Médecine Génomique 2025, auquel certains membres de la FHU ont pu contribuer. Ce plan sera un enjeu majeur pour les patients, en particulier les patients en errance diagnostique. L'équipe de TRANSLAD s'investira dans le suivi de la mise en place du plan. L'annonce officielle de l'écriture d'un plan maladies rares 3 est également une très bonne nouvelle.

L'équipe GAD de la FHU a eu le plaisir d'obtenir une labellisation INSERM, et rejoindra l'UMR 866 en tant qu'équipe 6. Une étape majeure pour la vie de l'équipe.

Bonne lecture.

Newsletter n° 5 - Septembre
2016



SOIGNER et INNOVER

La mise en place d'une consultation de médecine génomique

Toujours dans une même démarche d'améliorer l'offre de soins pour les patients, l'équipe clinique de la FHU a formalisé une consultation de médecine génomique pour les patients: accès au séquençage haut débit d'exome pour diagnostic primaire, et possibilité de connaître des résultats non en lien avec le diagnostic primaire, qui pourraient avoir un intérêt pour la santé. Cette nouvelle offre de consultation sera présentée dans la prochaine newsletter.

TRANSLAD-Age



La FHU TRANSLAD s'attache à faciliter la transition enfant-adultes, via son projet TRANSLAD-Age. Dans ce cadre, de nouvelles consultations pluridisciplinaires ont pu être mises en place au sein du service de Génétique. Il s'agit des consultations de rhumatologie et de neurologie, qui viennent s'ajouter à l'offre déjà existante de dermatologie, cardiologie, et médecine interne. Des hôpitaux de jour axés sur la transition peuvent être ainsi organisés.

Un nouveau groupe fratrie pour les petits

Devant le succès du groupe fratrie, mis en place au sein du service depuis 2014, le manque d'une initiative similaire pour les plus petits s'est fait ressentir. Christine Juif et Lorraine Joly, psychologues, ont imaginé un nouveau groupe pour les plus jeunes (4 à 7 ans). Il s'agit de leur permettre de rencontrer d'autres enfants concernés par les mêmes questions et d'en discuter à partir de supports adaptés (contes, jeux de rôle, marionnettes, dessins ...) hors du cercle familial, dans un climat bienveillant qui facilite la prise de parole. Ces frères et sœurs apprécient de reconnaître chez d'autres enfants du même âge, de manière instantanée, des interrogations qu'ils pensaient être seuls à porter.

Les séances auront lieu lors de chaque période de vacances scolaires, à partir de la Toussaint.

TRANSLAD Family ou les initiatives à destination des patients



Le service de Génétique a à cœur de pouvoir offrir des moments privilégiés à ses patients. Grâce à ses nombreux partenaires, les enfants du service ont eu la chance de faire des baptêmes de l'air, de voiture de course. De nouveaux projets sont en cours: spectacle d'improvisation pour enfants autour du handicap et de la différence, baptêmes de montgolfière, ciné-club, sortie en bibliothèque... Ces bulles d'oxygène, au-delà de l'émerveillement de l'enfant, permettent de recréer du lien au sein des familles souvent déstabilisées par la maladie.



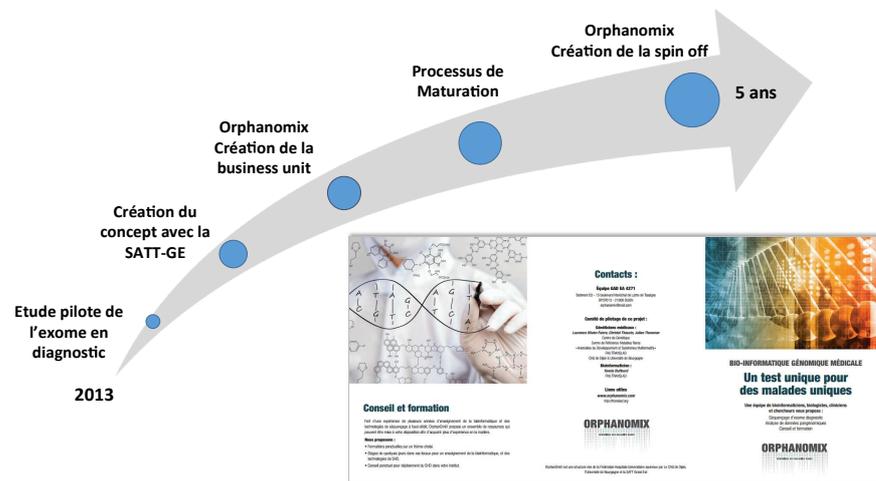
INNOVER et RECHERCHER

Zoom sur le projet de valorisation de la FHU TRANSLAD : Orphanomix « Génomique des maladies rares »

Le séquençage haut débit d'exome (SHD-E) représente aujourd'hui le meilleur outil diagnostique de maladies rares d'origine génétique sans orientation étiologique après un examen clinique spécialisé. La complexité du processus de séquençage, d'analyse bioinformatique et d'interprétation clinico-biologique requiert l'expérience d'une équipe multidisciplinaire pour être appliquée en routine diagnostique.

Fort de ces expériences, est née en janvier 2015 la transfert-unit OrphanOmix afin de proposer le SHD-E clinique pour le diagnostic des anomalies du développement à l'ensemble des patients Français. Cette structure, développée en collaboration avec la SATT-Grand Est, est la seule en France à proposer une analyse d'exome diagnostique du prélèvement sanguin au résultat. Alors que les diagnostics positifs sont rendus aux cliniciens référents, l'analyse en recherche des données de séquençage est systématiquement proposée et réalisée par l'équipe de recherche EA4271, GAD, créée par l'équipe de génétique du CHU de Dijon. Au cours des 18 premiers mois, plus de 70 résultats ont été rendus à différents cliniciens issus de toute la France.

Orphanomix propose également un accompagnement bio-informatique spécialisé pour les établissements qui souhaitent développer le SHD en diagnostic ou en recherche sur les maladies rares.



Un point sur les projets en cours : Foetex

« Etude de l'apport du séquençage haut-débit d'exome dans les syndromes polymalformatifs non étiquetés en fœtopathologie » - PHRC-IR 2015



L'étude FOETEX se poursuit. 5 nouveaux centres ont été ouverts pour dynamiser les inclusions. A ce jour, 67 inclusions - sur les 100 prévues - ont été réalisées.

39 exomes ont déjà pu être interprétés. Parmi ceux-ci, 15 diagnostics ont pu être portés, alors qu'ils n'avaient pas pu être posés cliniquement. Une vraie valeur ajoutée pour le conseil génétique.

Les résultats de l'étude ont été acceptés en communication orale à l'ASHG Vancouver en Octobre 2016. Ils ont également été présentés à la Société Française de Foetopathologie par Mathilde Lefebvre, interne en Génétique, actuellement en Master 2 recherche sur le sujet.

Lettre d'intention retenue

Les équipes de Sciences Humaines et Sociales travaillent activement à la préparation d'un nouveau projet relatif aux données non sollicitées (DNS) et dont la lettre d'intention a été retenue à l'appel d'offre PREPS. FIND ou « Les données non sollicitées produites par SHD en diagnostic : du besoin des patients aux modalités organisationnelles », allie une méthode quantitative et qualitative pour apporter des éléments en termes de : 1/ fréquence des DNS, 2/ faisabilité de leur recherche du point de vue du laboratoire, 3/ compréhension des attentes des patients en amont, 4/ évaluation de l'impact psycho-sociologique et éthique lié à la connaissance des DNS en aval, 5/ impact sur le recours aux soins et les comportements préventifs, 6/ surcoûts et réorganisation des services hospitaliers partie prenante de cette diffusion. Le dossier complet sera soumis début Septembre 2016.





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

Les dernières publications initiées par la FHU



- Masurel-Paulet A, Piton A, Chancenotte S, Redin C, Thauvin-Robinet C, Henrenger Y, Minot D, Creppy A, Rumer-Bourdet M, Thevenon J, Kuentz P, Lehalle D, Curie A, Blanchard G, Ghosn E, Bonnet M, Archimbaud-Devilliers M, Huet F, Perret O, Philip N, Mandel J-L, Faivre L. **A new family with an SLC9A6 mutation expanding the phenotypic spectrum of Christianson syndrome.** *Am J Med Genet A*. août 2016;170(8):2103-10.
- Saunier C, Støve SI, Popp B, Gérard B, Blenski M, AhMew N, de Bie C, Goldenberg P, Isidor B, Keren B, Leheup B, Lampert L, Mignot C, Tezcan K, Mancini GMS, Nava C, Wasserstein M, Bruel A-L, Thevenon J, Masurel A, Duffourd Y, Kuentz P, Huet F, Rivière J-B, van Slegtenhorst M, Faivre L, Piton A, Reis A, Arnesen T, Thauvin-Robinet C, Zweier C. **Expanding the Phenotype Associated with NAA10-Related N-Terminal Acetylation Deficiency.** *Hum Mutat*. août 2016;37(8):755-64.
- Bruno C, Dudkiewicz-Sibony C, Berthaut I, Weil E, Brunet L, Fortier C, Pfeffer J, Ravel C, Fauque P, Mathieu E, Antoine JM, Kotti S, Mandelbaum J. **Survey of 243 ART patients having made a final disposition decision about their surplus cryopreserved embryos: the crucial role of symbolic embryo representation.** *Hum Reprod*. juill 2016;31(7):1508-14.
- Thevenon J, Duffourd Y, Masurel-Paulet A, Lefebvre M, Feillet F, Chehadeh-Djebbar S El, 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: toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test.** *Clin Genet*. juin 2016;89(6):700-7.
- Thevenon J, Laurent G, Ader F, Laforêt P, Klug D, Duva Pentiah A, Gouya L, Maurage CA, Kacet S, Eicher J-C, Albuissou J, Desnos M, Bieth E, Duboc D, Martin L, Réant P, Picard F, Bonithon-Kopp C, Gautier E, Binquet C, Thauvin-Robinet C, Faivre L, Bouvagnet P, Charron P, Richard P. **High prevalence of arrhythmic and myocardial complications in patients with cardiac glycogenosis due to PRKAG2 mutations.** *Europace*. 17 mai 2016;
- Thauvin-Robinet C, Duplomb-Jego L, Limoge F, Picot D, Masurel A, Terriat B, Champilou C, Minot D, St-Onge J, Kuentz P, Duffourd Y, Thevenon J, Rivière J-B, Faivre L. **Homozygous FIBP nonsense variant responsible of syndromic overgrowth, with overgrowth, macrocephaly, retinal coloboma and learning disabilities.** *Clin Genet*. mai 2016;89(5):e1-4.
- Kuentz P, Mignot C, St-Onge J, Duffourd Y, Bonniaud B, Faivre L, Rivière J-B, Vabres P. **Postzygotic BRAF p.Lys601Asn Mutation in Phacomatosis Pigmentokeratotica with Woolly Hair Nevus and Focal Cortical Dysplasia.** *J Invest Dermatol*. mai 2016;136(5):1060-2.
- Bruel A-L, Masurel-Paulet A, Rivière J-B, Duffourd Y, Lehalle D, Bensignor C, Huet F, Borgnon J, Roucher F, Kuentz P, Deleuze J-F, Thauvin-Robinet C, Faivre L, Thevenon J. **Autosomal recessive truncating MAB21L1 mutation associated with a syndromic scrotal agenesis.** *Clin Genet*. 22 avr 2016;
- Kuentz P, Freitag S, Gonzales M, Dhombres F, St-Onge J, Duffourd Y, Joyé N, Jouannic J-M, Picard A, Marle N, Thevenon J, Thauvin C, Faivre L, Rivière J-B, Vabres P. **Mosaic Activating FGFR2 Mutation in Two Foetuses with Papillomatous Pedunculated Sebaceous Naevus.** *Br J Dermatol*. 20 avr 2016;
- Thevenon J, Duplomb L, Phadke S, Eguether T, Saunier A, Avila M, Carmignac V, Bruel A-L, St-Onge J, Duffourd Y, Pazour GJ, Franco B, Attie-Bitach T, Masurel-Paulet A, Rivière J-B, Cormier-Daire V, Philippe C, Faivre L, Thauvin-Robinet C. **Autosomal recessive IFT57 hypomorphic mutation cause ciliary transport defect in unclassified oral-facial-digital syndrome with short stature and brachymesophalangia.** *Clin Genet*. 7 avr 2016;
- Chevrier V, Bruel A-L, Van Dam TJP, Franco B, Scalzo M Lo, Lembo F, Audebert S, Baudalet E, Isnardon D, Bole A, Borg J-P, Kuentz P, Thevenon J, Burglen L, Faivre L, Rivière J-B, 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*. 1 févr 2016;25(3):497-513.
- Franco B, Thauvin-Robinet C. **Update on oral-facial-digital syndromes (OFDS).** *Cilia*. 2016;5:12.
- Bouillon C, Léandri R, Desch L, Ernst A, Bruno C, Cerf C, Chiron A, Souchay C, Burguet A, Jimenez C, Sagot P, Fauque P. **Does Embryo Culture Medium Influence the Health and Development of Children Born after In Vitro Fertilization?** *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0150857.

Les participations aux congrès internationaux

3 Communications orales au prestigieux congrès européen de génétique, une belle visibilité pour la FHU

21 au 24 mai 2016, Barcelone, ESHG



- De novo mutations MSL3 gene cause a new recognizable syndrome, Thevenon J. et al.
- The « genotype-first » approach and international matchmaking: An efficient approach for disease-causing gene identification in undiagnosed disorders with developmental anomalies, Bruel AL et al.
- Autosomal recessive mutations of the neuron specific β 3B subunit of clathrin-associated adaptor protein complex 3 (AP3B2) cause an early onset epileptic encephalopathy with optic atrophy, Assoum M. et al.



FORMER - HUMANISER

Deux assemblées générales « nouveau format »



Un nouveau format pour les **Assemblées Générales de la FHU TRANSLAD** a été imaginé, dans le but de fédérer un plus large public autour des maladies rares. Aussi bien à Dijon, le 1^{er} avril 2016, qu'à Besançon, le 20 juin dernier, les Centres de Référence et de Compétences Maladies Rares des CHU se sont succédés pour présenter leurs « take-home messages ». Le format **Journées maladies rares** sera reconduit pour les prochaines Assemblées Générales.

Un nouveau DIU de Médecine Personnalisée

Un **nouveau DIU de Médecine Personnalisée** a été créé pour répondre à des besoins de formation dans le contexte d'une **médecine prédictive et personnalisée en plein essor**. Le développement et l'accès de plus en plus aisé au génome personnel ou tumoral ont bouleversé ces dernières années le paysage médical.



L'objectif de ce DIU est de **répondre aux questions que pose cette nouvelle innovation qui va transformer la génétique et la médecine**, sur des aspects multidisciplinaires médicaux, techniques, économiques, éthiques. Il sera co-dirigé et co-organisé par les Universités de **Montpellier, Dijon et Lyon**. La 1^{ère} session aura lieu durant **l'année universitaire 2016-2017**. L'équipe de la FHU animera la semaine de Dijon qui aura lieu en Juin 2017, en tirant profit de son équipe pluridisciplinaire.



L'agenda de la FHU

Les **comités pédagogique et scientifique** de la FHU se tiendront respectivement les **04 octobre** et **02 décembre** prochains.

La FHU TRANSLAD renouvelle son **séminaire éthique, le 05 décembre 2016**, au Centre du Goût, en collaboration avec l'équipe Trajectoires d'innovations en santé: enjeux bioéthiques et impact en santé publique et la plateforme sociétale de Genotoul (UMR 1027, Toulouse) ainsi que la SFMPP. **Heidi Howard et Pascal Borry** reviendront pour une journée intitulée « **Vers une médecine génomique: un changement majeur du système de santé** ».

Brèves

5 communications orales sélectionnées à la **Société Américaine de Génétique Humaine** qui aura lieu à Vancouver en octobre 2016: une grande reconnaissance pour l'équipe GAD.

L'équipe **GAD** sera présente à la prochaine édition de la **Nuit des Chercheurs**, le 30 septembre 2016, pour faire découvrir ses activités de recherche au grand public.



La prochaine **Journée Internationale Maladies Rares** se tiendra à Dijon l'après-midi du **28 février**. Destinée au grand public, le projet est de faire découvrir les maladies rares grâce à un "village des Maladies rares". Les associations, petites et grandes, s'uniront à d'autres acteurs de l'univers des maladies rares, en particulier associatif, pour **communiquer, informer, intéresser, s'intégrer, et se montrer unies avec une même identité**.



Devant le succès du film « **Diagnostic des maladies rares** », une projection grand public à l'occasion des **écrans du planétarium** est prévue le soir du **08 décembre 2016**. La soirée intitulée « **Tous différents, c'est dû aux gènes?** » débutera par la projection du film Gabrielle de Louise Archambault (2013) et sera suivie par la projection de notre film et d'un débat autour de la différence et de la Génétique.

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

