

Qui sommes nous ?

Editorial

Numéro 1,
Décembre 2009

Sommaire :

Page 1:

Editorial

Qui sommes nous?

Page 2:

Événementiel

Page 3:

Actualités scientifiques

Page 4:

Agenda scientifique
Nos publications 2009

Page 5:

Mises au point
MoHuMuDa
Orphanet

Page 6:

Nos prestations



Le département de génétique médicale, situé au cœur de l'Institut National d'Hygiène de Rabat, est le premier centre intégré de génétique médicale au Maroc. Il mène depuis sa création en 1989, une politique active pour développer, les trois composantes de la génétique médicale (clinique, cytogénétique et moléculaire). En plus de son activité hospitalière de routine, l'équipe du département est engagée dans des travaux de recherche sur les maladies génétiques, dans le transfert de technologies et dans la formation et l'encadrement des jeunes étudiants. Le département de génétique médicale de l'Institut National d'Hygiène est depuis 2008 un laboratoire international associé à l'INSERM, Il assure des activités variées qui comprennent:

Pratique hospitalière :

- ◆ **Consultations de dysmorphologie et de conseil génétique**
- ◆ **Tests de cytogénétique classique et moléculaire:**
 - Caryotype postnatal constitutionnel
 - Caryotype hématologique
 - Cytogénétique moléculaire du syndrome de Williams
 - Cytogénétique moléculaire du syndrome de Di-George
 - Diagnostic prénatal de la trisomie 21 par FISH
 - Diagnostic prénatal du sexe par FISH
 - Recherche des cassures chromosomiques
- ◆ **Diagnostic moléculaire par analyse de l'ADN**
 - Myopathie de Duchenne et de Becker
 - Gamma-sarcoglycanopathie
 - Amyotrophie spinale
 - Fièvre méditerranéenne familiale
 - Surdités génétiques
 - Béta thalassémies
 - Infertilité masculine avec des spermatozoïdes macrocéphales.
 - Facteur V de Leiden

Expertise dans les maladies rares et les handicaps génétiques

Recherche sur les maladies génétiques au Maroc:

- ◆ **Mutations à l'origine des maladies génétiques au Maroc.**
- ◆ **Nouveaux gènes et nouvelles formes génétiques de maladies.**
- ◆ **Épidémiologie moléculaire.**

Formation et Encadrement

- ◆ **Diplôme national de spécialité en génétique.**
- ◆ **Thèses et Masters**

Il y'a vingt ans déjà, nous avons créé le département de génétique médicale, en concertation avec les responsables de l'Institut National d'Hygiène. Si l'utilité d'un tel centre paraît aujourd'hui évidente et en phase avec les avancées fulgurantes de la génétique et ses nombreuses applications en médecine, rares ceux à l'époque qui voyaient la portée et l'apport d'une telle structure à notre système de santé. Depuis, tous ceux qui nous ont rejoint, techniciens, ingénieurs, docteurs en sciences ou médecins, partagent avec nous une formidable aventure. Nous nous sommes ainsi engagés et malgré des moyens limités, à mettre à la disposition du patient marocain, qui est au cœur de nos préoccupations, de nouveaux outils diagnostiques. Nous avons œuvré modestement à la promotion de la recherche sur les maladies génétiques dans notre pays avec la satisfaction de voir aujourd'hui nos publications contribuer à une recherche scientifique nationale de qualité. Nous avons également, et dans le souci d'assurer la relève, mis notre centre à la disposition de nos universités pour la formation de leurs jeunes chercheurs et médecins spécialistes en génétique. Malgré nos nombreuses réalisations, nous sommes conscients que le transfert de nouvelles technologies basées sur la génomique nécessitera encore plus d'efforts et de moyens. Et dans vingt ans, lorsque le diagnostic d'une maladie, le choix d'une thérapeutique ou la réponse à un médicament, sera définitivement tributaire d'une analyse de l'ADN et que plusieurs laboratoires de génétique marocains pourront offrir ce type de prestations, ce jour là peut être, nul ne pourrait contester un choix que nous aurions fait quarante ans auparavant.

Pr. Abdelaziz Sefiani

Événementiel

Thèses et masters réalisés dans notre département

- ◆ La fièvre méditerranéenne familiale: Recherche des variations génétiques de l'exon 2 du gène *MEFV*. L. Rkiouak (*Master Sciences Biologiques, Faculté de Sciences de Rabat*).
- ◆ Mutation par insertion dans le promoteur du gène *UGT1A1* : Syndrome de Gilbert et conséquences pharmacogénétiques. I. Hama (*Master Neurobiologie Pharmacologie Génétique, Faculté de Sciences de Kénitra*).
- ◆ Recherche de la mutation récurrente c.387delC du gène *GUCY2D* dans l'amaurose congénitale de Leber : A propos de 7 familles. A. Regragui (*Master Sciences Biologiques, Faculté de Sciences de Rabat*).

Stages et formations dans notre département

- ◆ Mlle Shenela Lakhani, conseillère en génétique de l'Université de Montréal, a effectué un stage d'un mois dans notre département.
- ◆ Mme Roukhaya Ndiaye Diallo, enseignante à la Faculté de Pharmacie de Dakar, a effectué une formation de 15 jours, en cytogénétique constitutionnelle, dans notre département.
- ◆ Mlles Ihsane Othmani et Hassna Hamdaoui, deux techniciennes du CHU de Fès, ont effectué un stage de 6 mois au sein du département de génétique médicale de Rabat, dans le cadre de la mise en marche de l'unité de génétique médicale du CHU Hassan II de Fès.

Nos stages et missions à l'Étranger

- ◆ Mlle Fatimazahra Laarabi, doctorante de la faculté de sciences de Kénitra, a effectué un stage de 2 mois au sein du service de Génétique, unité de génétique Moléculaire, faculté de Médecine et de pharmacie de Rouen. Thématique de recherche « Cancers colorectaux ».
- ◆ Le docteur Laila Rifai, médecin généticienne, a effectué un stage de 3 mois au sein de l'unité de biologie moléculaire à l'hôpital Necker enfants malades à Paris. Thématique de recherche « Retard mental d'origine génétique ».
- ◆ Le Professeur Abdelaziz Sefiani a participé à un atelier « MIRA Health workshop » organisé du 4 au 5 Juin 2009 à Malte. L'objectif de cet atelier a été de discuter les priorités de recherche sur les maladies rares entre les pays européens et les partenaires du sud de la Méditerranée.
- ◆ Le Professeur Abdelaziz Sefiani et le Docteur Imane Cherkaoui du département, ont participé à la 2^{ème} conférence scientifique méditerranéenne « Science and health in the mediterranean countries: genes, pathogens and the environment » qui a eu lieu du 12 au 14 octobre

2009 à Rome.

Durant cette réunion inter-académique, trois thèmes ont été traités : (i) Maladies génétiques ; (ii) Environnement et santé ; (iii) Epidémiologie des maladies infectieuses et émergentes.

Dix sept grandes académies du monde méditerranéen, dont l'académie des sciences et techniques Hassan II, se sont réunies pour le partage scientifique et technique, favorable au développement scientifique de la région méditerranéenne.

Nos staffs et séminaires

- ◆ Le département de génétique médicale organise des staffs mensuels multidisciplinaires pour la discussion de dossiers cliniques et l'échange d'informations scientifiques entre généticiens et cliniciens.
- ◆ Notre département a organisé un séminaire sur les maladies métaboliques d'origine génétique, les 16 et 17 Février 2009. Ce séminaire a été animé par le Professeur Pascale de Lonlay, médecin métabolicienne et Mme Sandrine Dubois, diététicienne, du Centre de Référence des maladies métaboliques de l'enfant et de l'adulte – Hôpital Necker Enfants Malades.

Nos collaborations

Les collaborations nationales :

- ◆ **Collaboration avec la fondation Mohamed V :**

Conception d'un module de génétique destiné aux pédiatres et généralistes dans le cadre du programme de formation des acteurs de l'éducation des enfants handicapés, sous le thème : « Prévention de l'handicap par l'information et le conseil » avec animation de 4 sessions de formation au profit des acteurs de l'intégration scolaire des enfants handicapés.

Les collaborations internationales :

- ◆ **Collaboration avec l'INSERM :**

Notre département est, depuis janvier 2008, un Laboratoire international associé INSERM, dans le cadre de la convention Institut National d'Hygiène (INH), le Centre National de Recherche Scientifique et Technique (CNRST) et l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM).

- ◆ **Collaboration avec Orphanet :**

Notre département est le partenaire marocain dans le réseau européen des maladies rares orphanet Europe. Il veille à la mise sur le net des informations spécifiques au Maroc, après leur validation. Ces informations concernent les consultations spécialisées, les laboratoires de diagnostiques, les associations de malades et les programmes de recherche.

Actualités scientifiques

Le Nobel de médecine 2009 récompense des recherches sur la télomérase



Elizabeth H. Blackburn



Carol W. Greider



Jack W. Szostak

Le prix Nobel de Médecine 2009 a été attribué à 3 chercheurs américains pour leurs travaux sur les télomères et la télomérase. Il s'agit d'une Australo-américaine, Elizabeth Blackburn née en 1949 et travaillant à l'Université de Californie, à San Francisco, de Carol Greider, née en 1961 responsable du laboratoire de biologie moléculaire et de génétique de l'Université Johns Hopkins de Baltimore et de Jack Szostak né en 1952, professeur

de génétique au Massachusetts General Hospital de Boston. Les travaux des trois chercheurs ont montré que télomère et télomérase jouaient un rôle essentiel dans la transmission correcte de l'information génétique d'une génération cellulaire à l'autre. Dans des pathologies génétiques rares (comme des aplasies médullaires congénitales ou des ectodermies dysplasiques), une mutation du gène de la télomérase entraîne l'apparition d'anomalies cellulaires, l'activité de la télomérase est élevée au cours du cancer et diminuée lors du vieillissement cellulaire. Il s'agit donc d'un mécanisme fondamental de la multiplication cellulaire dont la compréhension ouvre d'importantes perspectives thérapeutiques. On conçoit en effet qu'agir dans un sens ou dans l'autre sur l'activité télomérase pourrait avoir des conséquences sur la sénescence et sur la vitesse de multiplication des cellules cancéreuses.

Amaurose congénitale de Leber : Une thérapie génique prometteuse

Une nouvelle alternative thérapeutique pourrait être proposée aux patients atteints de l'amaurose congénitale de Leber. Le principe est de remplacer à l'intérieur des cellules de la rétine le gène manquant ou malade par une copie saine afin de redonner ses fonctions normales à l'œil. Le chercheur américain Jean Bennet et son équipe ont travaillé sur le gène *RPE 65* qui joue un rôle capital dans la fabrication des pigments sensibles à la lumière. Pour cet essai, un adénovirus rendu inoffensif a servi de

vecteur pour le transport d'une copie saine du gène. Le tout a été injecté directement à travers l'œil, dans les cellules rétinienne.

En 2006, l'équipe Inserm de Fabienne Rolling avait réussi à rendre la vue, avec la même thérapie génique, à sept chiens aveugles atteints de la même maladie. C'est ce qui a permis de lancer cet essai humain.

Nouveaux gènes

Gène clé impliqué dans les cancers

Des chercheurs britanniques de l'université de Cambridge viennent de publier leurs travaux sur un gène qui serait impliqué dans la genèse des cancers. Il s'agit du gène *NRG1*, dont l'anomalie serait retrouvée dans un cancer du sein sur deux. Cette publication, dans la revue spécialisée *Oncogene*, a suscité plusieurs réserves de la part de plusieurs spécialistes vu que le rôle de ce gène n'est pas complètement élucidé. Les biomarqueurs des cancers du sein étaient au cœur des débats des 31èmes Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), du 11 au 13 novembre à Lyon.

Gène impliqué dans la goutte

Une mutation responsable de la goutte vient d'être identifiée par des chercheurs américains à Baltimore. Les généticiens de la John Hopkins Medical Institution ont utilisé les moyens les plus modernes. Ils ont passé au crible le génome de milliers d'individus pour déceler un lien entre de très petites variations réparties sur leur ADN, appelées SNP (Single Nucleotide Polymorphism), et des taux élevés d'acide urique dans leur sang. Cette étude d'association génétique sur génome entier a permis de repérer un gène nommé *ABCG2* sur le chromosome 4 portant une variation plus fréquente chez les personnes malades. Grâce à des études d'expression, les auteurs ont montré que cette mutation cause une diminution de l'excrétion d'acide urique par les reins.

Agenda scientifique

- **Séminaire sur la génétique de population, animé par Pr. Jaziri Hassan de la faculté des sciences de Rabat.**
14, 15 et 16 Janvier 2010, Institut National d'Hygiène, Rabat.
- **5èmes Assises de Génétique, humaine et médicale**
28-30 Janvier 2010, Strasbourg, France.
- **Conférence 2010 sur les maladies neuromusculaires: vers un avenir meilleur**
26-27 Février 2010, Sydney, Australie.
- **2nd Pan-European Conference on Haemoglobinopathies**
13 et 14 mars 2010, Berlin, Allemagne
- **XIe congrès international de l'Association Internationale de Recherche scientifique en faveur des personnes Handicapées Mentales**
7 au 9 Avril 2010, Mons, Belgique
- **5th European Conference on Rare Diseases 2010**
13-15 Mai 2010, Cracovie, Poland
- **European Human Genetic Conference 2010**
12-15 Juin 2010, Gothenburg, Sweden
- **Men 2010: 12th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia**
16 au 18 septembre 2010 Viareggio, Italie

Nos publications en 2009

- **Hellemans J, Simon M, Dheedene A, Alanay Y, Mihci E, Rifai L, Sefiani A, van Bever Y, Meradji M, Superti Furga A, Mortier G. Homozygous inactivating mutations in the NKX3-2 gene result in spondylo-megaepiphyseal metaphyseal dysplasia. Am.J.Hum.Genet. Décembre 2009; 85: 916-922**

La dysplasie Spondylo-megaepiphyseal métaphysaire (SMMD) est une dysplasie osseuse rare avec seulement quelques cas rapportés dans la littérature. Les individus atteints ont une petite taille disproportionnée avec un cou court et un tronc raide. Les membres semblent relativement longs avec une contracture en flexion des articulations distales. La cartographie du génome par homozygotie suivie par une approche de gène candidat a permis de montrer que des mutations du gène NKX3-2 sont à l'origine de cette pathologie chez deux des trois familles consanguines dont une marocaine atteinte de SMMD.

- **Chafai Elalaoui S, Ratbi I, Cherkaoui Deqaqi S, Ouldin K, Sefiani A. Microdélétion 22q11.2 révélée par une hypocalcémie néonatale avec une dysmorphie faciale mineure. Revue francophone des laboratoires. 2009; 409: 83-85.**

Ce cas clinique montre l'intérêt de la recherche par FISH des délétions 22q11 chez les patients atteints d'hypocalcémie néonatale même en l'absence de cardiopathie.

- **Ratbi I, Borcciadi R, Regragui A, Ravazzolo R, Sefiani A. Rarely occurring mutation of ACVR1 gene in Moroccan patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Rheumatol. Octobre 2009**

La fibrodysplasie ossifiante progressive, ou myosite ossifiante est une forme extrêmement rare de maladie du tissu conjonctif ; sa transmission est autosomique dominante. Elle est caractérisée par une malformation congénitale des gros orteils et une ostéogénèse hétérotopique invalidante progressant selon un mode anatomique précis. Récemment, la FOP a été associée à une mutation du gène ACVR1. Les auteurs rapportent ici le cas d'un patient marocain présentant une FOP avec une mutation rare du gène ACVR1.

- **Jaouad IC, Elalaoui SC, Sbiti A, Elkerch F, Belmahi L, Sefiani A. Consanguineous marriages in morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders. J Biosoc Sci. 2009;12:1-7.**

D'après cette étude, le taux de consanguinité au Maroc est de 15.25 %. Ce taux est de 59.09 % chez les couples avec enfants atteints de maladies autosomiques récessives. Ces résultats placent le Maroc parmi les pays à taux élevé de consanguinité. Cette étude pourra définir les risques liés à la consanguinité, ce qui impose la mise en place de stratégies éducatives pour le public et les professionnels de santé, dans le but de diminuer l'impact de la consanguinité sur la morbidité et la mortalité.

- **Dieterich K et al. The Aurora Kinase C c.144delC mutation causes meiosis I arrest in men and is frequent in the North African population. Hum Mol Genet. 2009;18:1301-1309.**

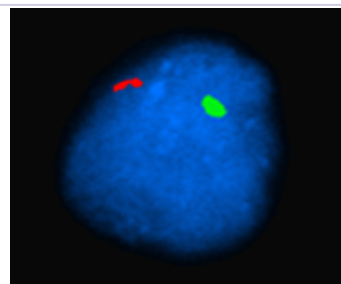
Cette étude, en collaboration avec l'équipe du Département de Génétique et Procréation au CHU de Grenoble a montré que la mutation c.144delC du gène AURKC est à l'origine d'une infertilité masculine associée à des spermatozoïdes à tête large, polyloïdes, multiflagellaires. Les auteurs concluent que cette mutation est relativement fréquente dans la population maghrébine et démontrent que la protéine AURKC est nécessaire pour la méiose chez l'homme, tandis que chez la femme elle n'est pas impliquée dans l'ovogénèse.

- **Laarabi FZ, Cherkaoui Jaouad I, Elkerch F, Sefiani A. MYH associated polyposis with p.Thy165Cys mutation in a Moroccan patient. Balkan Journal of Medical Genetics, sous presse.**

Des mutations du gène MYH impliqué dans le système de base-excision-réparation de l'ADN ont été récemment décrites dans les polyposes recto-coliques atténuées avec une transmission autosomique récessive. Dans cette étude, les auteurs rapportent la première observation marocaine d'un patient porteur de la mutation p.Thyr165Cys à l'état homozygote. Ce résultat nous a permis de prodiguer un conseil génétique adéquat et d'établir un suivi et une surveillance régulière de ce patient et sa famille.

Nouvelles mises au point dans notre laboratoire

- Mise au point de la technique FISH pour le diagnostic du Syndrome de Williams et de la délétion 22q11 dans les malformations cardiaques congénitales. Ce test peut être réalisé sur noyaux interphasiques, sur chromosomes métaphasiques et sur frottis buccal.
- Mise au point du diagnostic prénatal par FISH. Cette analyse réalisée sur amniocytes (prélèvement de 2 ml à partir de la 14^{ème} semaine d'aménorrhée) permet d'avoir une réponse en 48 heures. Les principales indications de ce test sont le diagnostic de sexe et la recherche d'une trisomie 21.



MoHuMuDa, la base de données des mutations marocaines, a été conçue dans le but de fournir aux chercheurs et aux professionnels de santé des informations actualisées sur les mutations décrites chez les patients marocains, afin de faciliter la recherche sur les maladies génétiques et leurs diagnostics moléculaires. Nous invitons les médecins et les chercheurs à contribuer à l'enrichissement de cette base de données par les mutations identifiées chez leurs patients.

Mo Hu Mu Da
Moroccan Human Mutation Database

<http://www.sante.gov.ma/Departements/INH/MoHuMuDa/index.htm>



Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins



Orphanet est un serveur d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins, pour tous publics. Son but est de contribuer à améliorer le diagnostic, la prise en charge et le traitement des maladies rares.

Orphanet est constitué d'une encyclopédie en ligne écrite par des experts et supervisée par un comité éditorial international, et d'un répertoire des services spécialisés à destination des malades et des professionnels. Ce répertoire inclut des informations sur les consultations expertes, les laboratoires de diagnostic,

les projets de recherche en cours et les associations de malades.

Pour plus d'informations, contactez Dr Imane Cherkaoui au 00 212 (05) 37 77 19 02 / Fax 00 212 (05) 37 77 20 67

E-mail: secretariatdgm@yahoo.fr.

Visitez www.orpha.net

et

Enregistrez votre activité en ligne

Nos prestations

Le département de génétique médicale offre des prestations de service dans le cadre de la génétique médicale. Ces prestations concernent des analyses de cytogénétique classique et de cytogénétique moléculaire, des analyses de l'ADN et une consultation d'information et de conseil génétique. Le tableau ci-dessous indique la liste des examens réalisés par notre laboratoire.

Analyse	Indications	Délai	Prix
Caryotype constitutionnel postnatal	Indications du caryotype	4 semaines	800 Dh
Caryotype hématologique	Leucémies	2 semaines	1200 Dh
Recherche d'instabilité chromosomique	Anémie de Fanconi et maladies cassantes	4 semaines	1200 Dh
Recherche postnatale des microdélétions par FISH	Syndromes microdélétionnels : Williams et 22q11	2 semaines	1200 Dh
Recherche de mosaïcisme par FISH	Aneuploidies en mosaïque : X, Y et 21	2 semaines	1200 Dh
Diagnostic prénatal de la trisomie 21 sur 2 ml de LA	Risque élevé de trisomie 21	3 jours	1200 Dh
Recherche des mutations majoritaires du gène <i>MEFV</i>	Fièvre méditerranéenne familiale	4 semaines	1200 Dh
Recherche de la délétion de l'exon 7 du gène <i>SMN</i>	Amyotrophie spinale et hypotonies congénitales	4 semaines	800 Dh
Recherche de délétions du gène de la dystrophine	Myopathie de Duchenne et de Becker	4 semaines	1200 Dh
Recherche de la mutation 525delT du gène <i>LGMD2C</i>	Dystrophies musculaires autosomiques récessives	4 semaines	1200 Dh
Recherche de la mutation 35delG de la Connexine 26	Surdités autosomiques récessives	4 semaines	1200 Dh
Recherche de la mutation c.144delC du gène <i>AURKC</i>	Infertilité masculine, spermatozoïdes macrocéphales	4 semaines	1200 Dh
Recherche de Facteur Vde Leiden	Maladies thromboemboliques—Maladie abortive	4 semaines	1200 Dh
Recherche des mutations majoritaires du gène <i>HBB</i>	Bêta thalassémies	4 semaines	1200 Dh
Recherche des mutations de l'exon 10 du gène <i>CFTR</i>	Mucoviscidose	4 semaines	1200 Dh
Recherche des mutations majoritaires du gène <i>MYH</i>	Cancer du colon sur polypose atténuée : MAP	4 semaines	1200 Dh
Recherche sur demande d'une mutation connue	Familles avec mutation identifiée	10-12 sem	Nous contacter
Conseil génétique et dysmorphologie (Hôpital)	Maladies génétiques et syndromes polymalformatifs		60 Dh

Pour nous contacter



27, avenue Ibn Batouta, BP 769 Rabat - Maroc

Téléphone +212.(05)37.77.19.02 / +212.(05)37.77.19.65
Poste 348

Télécopie +212.(05)37.77.20.67 / +212.(05)37.68.16.53

E-mail : secretariatdgm@yahoo.fr

Site : <http://www.sante.gov.ma/Departements/INH>

Plan d'accès de l'INH

