

Numéro 10,
Juin 2014

Séminaire de cytogénétique moléculaire

Le Centre de génomique humaine de la Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V Souissi et le Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène en collaboration avec la Société Marocaine de Génétique Médicale, ont organisé le 09 Mai 2014, un séminaire animé par le Professeur Thomas Liehr, éminent cytogénéticien de l'Université de Jena en Allemagne, sur « Les actualités en cytogénétique moléculaire».



La génétique médicale marocaine présentée aux pédiatres d'Alger: L'expérience du département de génétique médicale de l'INH, dans la prise en charge des maladies génétiques, a été présentée par le Professeur Sefiani, lors d'un séminaire sur la dysmorphologie organisé le 20 juin 2014 à Alger par l'Association des Pédiatres Libéraux d'Alger.

Collaboration Euro-Méditerranéenne en génétique

Six membres de notre équipe ont participé, les 10 et 11 Juin 2014 à Marseille, au colloque scientifique sur les maladies rares «Challenges and Advances in rare Genetic diseases: Impact on EU-Mediterranean cooperation». Ce colloque qui a été organisé par l'université Aix Marseille, dans le cadre du projet LEB'IN, a pour objectif de développer la recherche dans le domaine de la santé et de promouvoir la collaboration Euro-méditerranéenne notamment en génomique humaine.



Editorial

La consanguinité au Maroc : faire de l'enseignement des sciences un moyen de prévention des handicaps et des maladies génétiques

Les conséquences sur la morbidité et la mortalité infantile des mariages consanguins sont une préoccupation majeure de santé publique. Ce type d'union constitue le plus important facteur de risque dans la survenue des maladies génétiques. Dans les pays, comme le Maroc, où le taux de consanguinité est élevé, toutes les tentatives pour décourager les couples de contracter ce type de mariages sont restées sans résultats palpables. La raison en est, une forte croyance en des avantages socioculturels de ces mariages, et des campagnes de sensibilisation inadaptées et trop tardives, car ciblant des couples mariés, ou des adultes déjà engagés dans des relations sentimentales. La solution se trouve certainement dans une action plus en amont, et l'enseignement de la génétique au baccalauréat est certainement un moment idéal pour agir. D'abord parce que plusieurs heures sont consacrées à l'enseignement de cette matière à des milliers de lycéens scientifiques, et que ces derniers sont généralement trop jeunes sans projet de mariage sérieux. Ces jeunes lycéens peuvent également être un relai et sensibiliser à travers eux des milliers de foyers. Un cours simplifié de calcul de probabilité, qui fait partie d'ailleurs du programme du bac, avec des objectifs bien assimilés par les enseignants, et ciblant les conséquences de la consanguinité sur la descendance, pourraient contribuer à la diminution de la prévalence des handicaps dans notre population. Une telle action, illustrée par des études de cas tirées de la réalité marocaine, une fois bien encrée dans l'esprit de nos jeunes élèves, pourrait, à moyen et long terme, économiser des millions de dirhams à notre système de santé et épargner à nos élèves les exemples actuels d'applications de la génétique humaine, sans grand intérêt, voir même inutiles, car trop éloignés de leurs préoccupations quotidiennes.

Pr. A. Sefiani

Sommaire :

Page 1:

Editorial
Séminaires

Page 2:

Événementiel

Page 3:

Nouveaux tests
Stratégies diagnostiques

Page 4:

Nos publications 2014

Page 5:

Agenda scientifique
Collaborations nationales

Page 6:

Nos prestations

Néoplasies myéloprolifératives: Le premier cas marocain de thrombocytémie essentielle avec mutation *CALR* diagnostiqué par notre équipe (voir page 3)

Les 7èmes Assises de Génétique Humaine et Médicale se sont déroulées cette année à Bordeaux, au Palais des congrès, du 29 au 31 Janvier 2014. Cet événement scientifique majeur réunit tous les 2 ans les généticiens Franco-phones partageant un enthousiasme commun pour la génétique humaine et médicale. Plus de 1200 généticiens ont participé à ces assises. Notre équipe a contribué à cet événement par ses derniers travaux traitant de domaines variés de la génétique et de la biologie moléculaire.

Stages et Formations dans notre département

- ◆ L'étudiante Meriem Baziz, doctorante à l'université des sciences et de la technologie Houari Boumedienne d'Alger a effectué une formation de trois mois en cytogénétique constitutionnelle dans notre département.
- ◆ Les étudiants Abbad Anass et Noujoud Chahine, de la faculté des Sciences et Techniques de Tanger, ont effectué un stage de fin d'études, au département de génétique médicale de l'INH dans le cadre de leur licence. Ce stage s'est déroulé durant le mois de Mai 2014, sous le thème «Etude de méthylation dans les syndromes d'Angelman et de Prader-Willi».
- ◆ L'étudiante en médecine Hanane Merhni, interne en deuxième année d'internat a entamé, le 10 juin, un stage de désiratat de 6 mois au département de génétique médicale de l'INH.

Nos stages à l'étranger

Monsieur Hicham Filali, Docteur en sciences, a décroché un stage post-doctoral à l'Institut des Maladies Génétiques (IMAGIN, INSERM U-781), à l'hôpital Necker Enfants Malades de Paris. Ce stage qui entre dans le cadre du projet LIA-NSERM de notre équipe, porte sur l'identification de nouveaux gènes impliqués dans les syndromes malformatifs et maladies rares, par le séquençage de l'exome humain.

Promotion et diplômes

Au terme de sa formation au département de génétique médicale, le docteur Afaf Lamzouri, a obtenu son diplôme de spécialité en génétique. Lauréate de la 14ème promotion des médecins spécialistes de l'Université Mohamed V, son diplôme lui a été remis lors de la cérémonie organisée par la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat le 18 Juin 2014.

Nos staffs et séminaires

Le Centre de Génomique Humaine de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat et l'Equipe de Recherche en Epidémiologie et Santé oro-Faciale (ERESOF) de la Faculté de Médecine Dentaire de Rabat ont organisé un séminaire sous le thème «La



prise en charge d'une maladie rare: l'affaire d'une équipe multidisciplinaire». Ce séminaire, organisé le 18 et 19 Mars 2014, à la Faculté de Médecine Dentaire de Rabat, a été animé par les professeurs D. Griffiths et D. Lacombe de la Faculté de médecine de Bordeaux.

Honoration

Les efforts déployés par le département de génétique, en faveur des malades marocains atteints de maladies héréditaires, ont été reconnus et récompensés par un prix d'encouragement offert par la Direction de l'Institut National d'Hygiène, à l'occasion de la cérémonie, organisée le 10 avril 2014, en hommage au personnel de l'institut.



Nouveau test diagnostique dans notre laboratoire

Dans le cadre du bilan étiologique des néoplasies myéloprolifératives, notre laboratoire offre un nouveau test diagnostique: la recherche des mutations del/ins du gène *CALR*. En effet, le séquençage de l'exome humain a permis de distinguer récemment une nouvelle entité de néoplasies myéloprolifératives sans mutations du gène *JAK2*, mais avec la présence de mutations, type insertion ou délétion, au niveau du gène *CALR*. Les mutations de ce nouveau gène, qui code pour la calréticuline, ont été principalement retrouvées chez les patients atteints de thrombocytémie essentielle et de myélofibrose sans mutation *JAK2*. L'individualisation de cette nouvelle entité de néoplasies myéloprolifératives, permettra une meilleure précision des diagnostics avec des conséquences sur l'évaluation du pronostic et le développement de nouvelles thérapeutiques ciblées. Ce test génétique est proposé actuellement aux patients Marocains suivis par les généticiens de notre laboratoire dans un cadre de recherche.

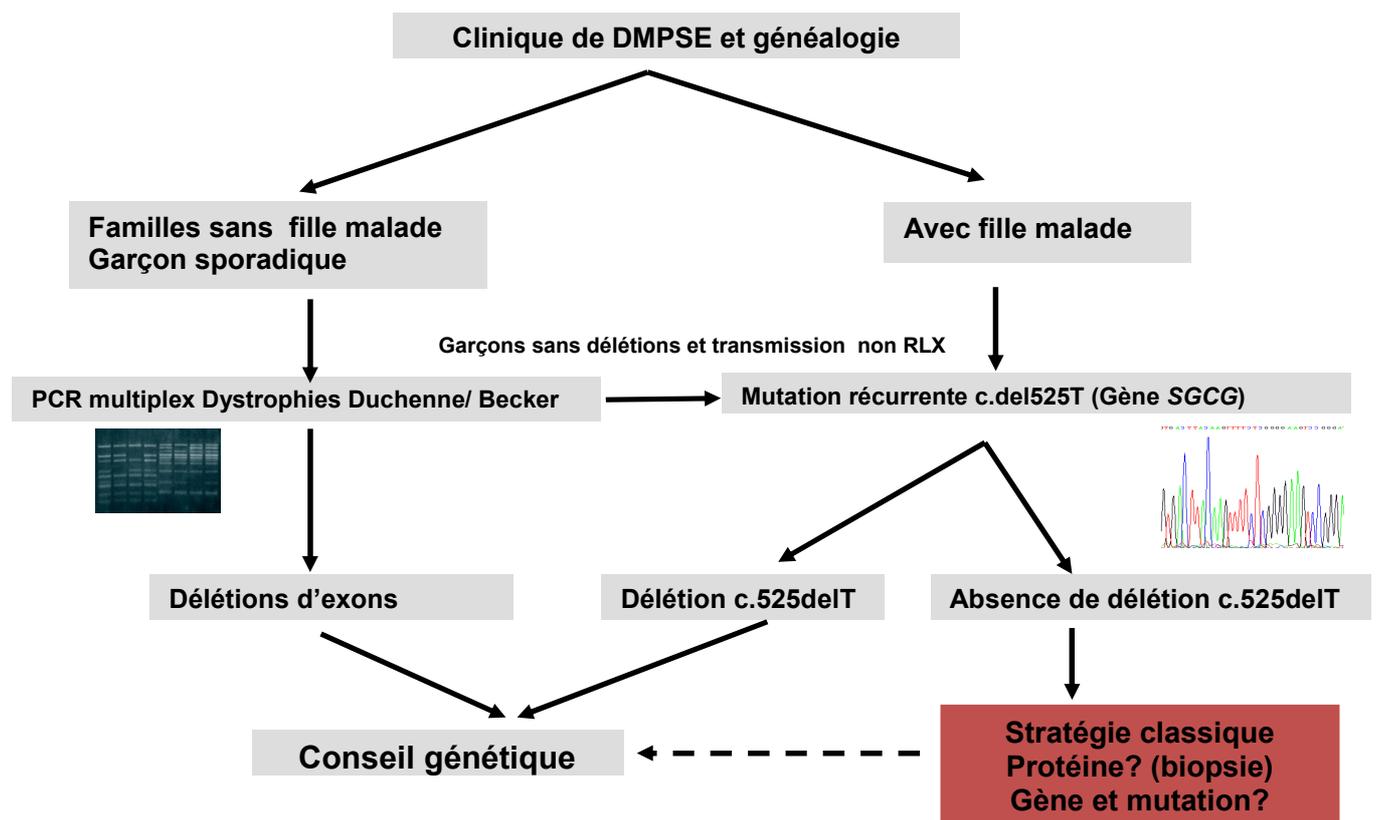
W. Smaili et Y. Doubaj

Stratégies diagnostiques pour une bonne application de la génétique moléculaire en santé publique

Deux tests génétiques simples, proposés par notre laboratoire, permettent un diagnostic étiologique précis et évitent des investigations inutiles chez 50% des enfants atteints de dystrophies musculaires progressives sévères de l'enfant (DMPSE)

Les dystrophies musculaires progressives sévères de l'enfant, sont un groupe de maladies musculaires très hétérogènes. Elles regroupent des formes liées au chromosome X (Duchenne et Becker) et des formes autosomiques, dont la plus fréquente au Maroc est le déficit en gamma-sarcoglycane. Le diagnostic précis de ces myopathies est indispensable pour une bonne prise en charge des malades et pour le conseil génétique des familles. Ce diagnostic nécessite des études d'immunohistochimie, sur biopsie, des protéines musculaires, qui orientent vers l'étude du gène impliqué. Ces investigations ne sont pas toujours disponibles. La PCR multiplex du gène de la Dystrophine et la recherche de la délétion d'une base T du gène de la Gamma-Sarcoglycane, deux tests génétiques proposés par notre laboratoire, permettent de faire l'économie d'une biopsie musculaire, non appréciée par les enfants, et d'établir un diagnostic moléculaire précis, chez plus de la moitié des enfants myopathes marocains. La stratégie ainsi proposée par notre laboratoire (voir ci-dessous) permet en plus de réaliser des économies de santé.

A. Sbiti et F. El Kerch



Nos publications en 2014

- **Piard JElAlaoui SC et al. Search for RECQL4 mutations in 39 patients genotyped for suspected Rothmund-Thomson/Baller-Gerold syndromes. Clin Genet 2014. Clin Genet. 2014 Feb 14. [Epub ahead of print]**

Le syndrome de Rothmund-Thomson (RTS), le syndrome Baller-Gerold (BGS) et le syndrome de RAPADILINO, sont des géodermatoses à phénotype clinique différent, liées à des mutations du gène RECQL4. Les auteurs essayent de déterminer les principales indications d'étude moléculaire du gène RECQL4 chez une série de patients RTS et BGS. Des mutations RECQL4 ont été trouvées chez uniquement 10/27 patients avec RTS. Aucune mutation RECQL4 n'a été trouvée dans le groupe BGS sans poikilodermie. Les auteurs soulèvent l'intérêt de penser aux diagnostics différentiels avant la prescription du séquençage RECQL4. Une révision des critères cliniques de ces entités et les nouvelles techniques de séquençage (NGS) permettront d'identifier de nouvelles bases moléculaires dans les syndromes avec poikilodermie ainsi que le BGS sans poikilodermie.

- **Natiq A, Elalaoui SC, Miesch S, Bonnet C, Jonveaux P, Amzazi S. A new case of de novo 19p13.2p13.12 deletion in a girl with overgrowth and severe developmental delay. Mol Cytogenet 2014;7:40.**

Les auteurs rapportent la caractérisation clinique et cytogénétique moléculaire d'une petite fille de 2 ans avec une rare microdéletion 19p13.2p13.12 et comparent ses caractéristiques cliniques avec celles de trois autres patients déjà rapportés. La plus petite région de chevauchement entre les quatre cas rapportés est d'environ 300 kb et s'étend sur seulement deux gènes: NFIX et CACNA1A. Leur haploinsuffisance pourrait être la base de la corrélation phénotype-génotype.

- **Natiq A, Elalaoui SC, Liehr T, Amzazi S, Sefiani A. Characterization of a rare short arm heteromorphism of chromosome 22 in a girl with down-syndrome like facies. Indian J Hum Genet 2014;20:89-91**

Les auteurs rapportent le cas d'une patiente avec des signes cliniques discrets de trisomie 21 et porteuse d'une anomalie chromosomique du chromosome 22. Il s'agit d'un bras court du chromosome 22 anormalement long. L'hybridation in situ fluorescente avec une sonde spécifique de tous les chromosomes acrocentriques a montré que cette anomalie correspond à de l'hétérochromatine. Le caryotype des parents a montré qu'il s'agit d'un hétéromorphisme d'origine maternelle.

- **Marsman RF, Barc J, Beekman L, Alders M, Dooijes D, van den Wijngaard A, Ratbi I, Sefiani A, Bhuiyan ZA, Wilde AA, Bezzina CR. A mutation in CALM1 encoding calmodulin in familial idiopathic ventricular fibrillation in childhood and adolescence. J Am Coll Cardiol. 2014;63:259-266.**

Les auteurs rapportent le cas d'une famille avec fibrillation ventriculaire idiopathique. Cette maladie arythmogène sévère d'origine génétique se manifeste par une syncope ou une mort subite. La mutation p.Phe90Leu du gène CALM1 a été identifiée par exome sequencing chez deux enfants de cette famille marocaine. La mutation était présente chez la mère et un frère, tous deux

asymptomatiques, mais affichant un intervalle QT prolongé pendant l'effort. Les auteurs soulèvent ici l'importance de l'exome sequencing dans l'identification de l'anomalie moléculaire chez des familles avec un nombre réduit de malades.

- **Papadopoulos P, Viennas E, Gkantouna V, Pavlidis C, Bartsakoulia M, Ioannou ZM, Ratbi I, Sefiani A, Tsaknakis J, Poulas K, Tzimas G, Patrinos GP. Developments in FINDbase worldwide database for clinically relevant genomic variation allele frequencies. Nucleic Acids Res. 2014;42(Database issue):D1020-6**

FINDbase est une base de données qui a pour objectif de collecter les fréquences des mutations, des variations génomiques et des marqueurs pharmacogénétiques dans le monde. Les données concernent la population, l'ethnie ou la région géographique, la maladie et le gène responsable avec des liens vers les bases de données connexes. Les auteurs rapportent ici les nouveaux outils d'interrogation et de visualisation de données, avec un module rendant possible la soumission de données sur FINDbase.

- **Elalaoui SC, Garin I, Sefiani A, Perez de Nanclares G. Maternal Hypomethylation of KvDMR in a Monozygotic Male Twin Pair Discordant for Beckwith-Wiedemann Syndrome. Mol Syndromol. 2014;5:41-46**

Le syndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) est caractérisé par une croissance excessive, une prédisposition tumorale et des malformations congénitales. Le SBW est dû à des altérations épigénétiques et/ou génétiques qui dérèglent l'empreinte parentale des gènes de la région 11p15.5. Une discordance clinique de BWS a été rapportée chez de nombreux jumeaux identiques. Dans ce travail, les auteurs rapportent de cas de jumeaux monozygotes, de sexe masculin, discordants pour le phénotype BWS. L'étude de méthylation des deux domaines d'empreinte en 11p15.5 (H19DMR et KvDMR) a été réalisée sur l'ADN extrait des cellules sanguines et sur l'ADN extrait du frottis buccal. Une hypométhylation du domaine KvDMR a été identifiée chez les deux jumeaux dans les deux types cellulaires; et uniquement dans les cellules sanguines chez le frère sain.

- **El Kerch F, Ratbi I, Sbiti A, Laarabi FZ, Barkat A, Sefiani A. Carrier frequency of the c.525delT mutation in the SGCG gene and estimated prevalence of limb girdle muscular dystrophy type 2C among the Moroccan population. Genet Test Mol Biomarkers. 2014;18:253-256**

La LGMD type 2C ou γ -sarcoglycanopathie, est le type le plus fréquent des dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives (AR - LGMD), dans les populations d'Afrique du Nord avec une mutation à effet fondateur du gène SGCG (c.525delT). Dans ce travail, les auteurs estiment, par des méthodes d'épidémiologie moléculaire, la prévalence de la LGMD type 2C au Maroc. Ils concluent que cette prévalence, sous l'hypothèse d'équilibre de Hardy-Weinberg et en tenant compte du coefficient de consanguinité, est de 1/20.492. Par ailleurs, la mutation c.525delT du gène SGCG représente 65% des mutations retrouvées chez les patients avec une AR - LGMD. Ces résultats permettent, selon les auteurs, la mise en place de tests génétiques peu onéreux et en première intention, avant même la biopsie musculaire, pour le diagnostic précis de ces pathologies.

Agenda scientifique

- **Séminaire à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat sur les surdités génétiques.**

Le Centre de génomique humaine de la Faculté de médecine et pharmacie, Université Mohammed V Souissi Rabat et le Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène Rabat en collaboration avec la Société Marocaine de Génétique Médicale, organisent **Le Vendredi 19 Septembre 2014** à 09H à la Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat **un Séminaire sur les Surdités génétiques** avec la participation du **Pr. Guy VAN CAMP** de l'Université d'Antwerp, Belgique. Pour toute information: Contacter Pr I. Ratbi. e-mail: i.ratbi@um5s.net.ma

- **2014 Golden Helix Summer School "Pharmacogenomics and Genomic Medicine - Bridging research and the clinic** » 11-15 Septembre 2014, Aegina island, Grèce
- **International Summer School: Rare diseases and orphan drug registries** 15-19 Septembre 2014, Rome, Italie
- **Dysmorphology and radiology of inborn Errors of metabolism** 16-17 Octobre 2014, Manchester, UK

Les collaborations nationales de notre équipe

Le centre de génomique humaine de l'université Mohamed V Souissi et le département de génétique médicale de l'Institut National d'Hygiène ont noué, depuis leur création, des liens de coopération et de collaboration scientifique avec plusieurs services et équipes de recherche marocaines. Cette collaboration multidisciplinaire, axée sur des études génétiques et moléculaires, a concerné plusieurs domaines et spécialités médicochirurgicales. Le centre de génomique humaine et le département de génétique médicale ont réussi à faire aboutir, avec les chercheurs marocains impliqués dans cette coopération, plusieurs travaux de recherche et qui ont été valorisés par des publications internationales, le tableaux ci-dessous liste le nombre d'articles déjà publiés dans ce cadre, et comme attendu, le plus grand nombre de publications concerne la coopération avec les pédiatres sur les maladies génétiques de l'enfant.

Structure	Publications internationales
Services de pédiatrie, Hôpital d'Enfants de Rabat	10
Service de Radiothérapie, Institut National d'Oncologie Rabat	2
Service de chirurgie plastique, Hôpital d'Enfants de Rabat	2
Service de néphrologie, Hôpital Ibn Sina Rabat	1
Service de néphrologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V Rabat	1
Service de gastroentérologie, Médecine B, Hôpital Ibn Sina Rabat	1
Service d'hépatogastroentérologie, EFD, Hôpital Ibn Sina Rabat	1
Laboratoire d'anatomie pathologique, Hôpital d'Enfants de Rabat	1
Service de chirurgie, Institut National d'Oncologie Rabat	1
Service de chirurgie cardiovasculaire, Hôpital Ibn Sina, Rabat	1
Service d'ophtalmologie B, Hôpital des Spécialités, Rabat	1
Service de pédodontie, Faculté de Médecine Dentaire, Rabat	1
Service de dermatologie, Hôpital Militaire d'Instructions Mohamed V Rabat	1
Service de gastroentérologie, CHU Hassan II, Fès	1
Centres de médecine libérale de gynécologie obstétrique	1
Centres de médecine libérale de pédiatrie	1
Entreprise privée, Génome Biotechnologies	1

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. Ci-dessous la liste non exhaustive des tests génétiques réalisés par notre équipe.

Analyse	Indications	Délai	Prix
Caryotype constitutionnel postnatal	Indications du caryotype	4 semaines	800 Dh
Caryotype hématologique	Leucémies	2 semaines	1200 Dh
Recherche de la mutation V617F du gène <i>JAK2</i>	Syndromes myéloprolifératifs non LMC	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
Recherche d'instabilité chromosomique	Anémie de Fanconi et maladies cassantes	4 semaines	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	800 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 V de 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 de la mutation c.3233C>G du gène <i>IDUA</i>	Maladie de Hurler	4 semaines	1200 Dh
Recherche des mutation c.1643_1644delTG du gène <i>XPC</i>	Xeroderma Pigmentosum	4 semaines	1200 Dh
Recherche de la mutation p.Ile244Thr du gène <i>AGXT</i>	Hyperoxalurie primitive type I	4 semaines	1200 Dh
Recherche des mutations G380R et N540K du gène <i>FGFR3</i>	Achondroplasie / Hypochondroplasie	4 semaines	1200 Dh
Recherche sur demande d'une mutation connue	Familles avec mutation identifiée	10-12 sem	Nous contacter
Génotypage IL28B (rs12979860)	Hépatite virale C	1-2 sem	600 Dh
Recherche des mutations C187G et G845A du gène <i>HFE2</i>	Hémochromatose	4 semaines	1200 Dh
Etude de l'empreinte parentale de la région 15q11.13	Syndrome de Prader Willi et syndrome d'Angelman	4 semaines	800 Dh
Conseil génétique et dysmorphologie (Hôpital)	Maladies génétiques et syndromes polymalformatifs		60 Dh

27, avenue Ibn Batouta, BP 769 Rabat - Maroc

Tél : +212. 0537.77.19.02 / +212.0537.77.19.65

Fax : +212.0537.77.20.67 / +212.0537.68.16.53

www.sante.gov.ma/Departements/PNH

Courriel: secretariatdgm@yahoo.fr