



Le Centre de Génomique Humaine de la Faculté de Médecine et de Pharmacie - Université Mohamed V Souissi - Rabat & Le Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène

Numéro 3,
Janvier 2011

Les 2^{èmes} Journées de Génétique Médicale

Génétique médicale : Pratique hospitalière, recherche et santé publique

Au Centre National pour la Recherche Scientifique et Technique - Rabat, les 16, 17 et 18 Décembre 2010



Sommaire :

Page 1:

2^{èmes} journées de génétique médicale

Editorial

Page 2:

Événementiel

Agenda scientifique

Page 3:

Événementiel

Page 4:

Nos publications 2010

Page 5:

Nos publications 2010

Organigramme fonctionnel du département

Page 6:

Nos prestations

Editorial

Le Centre de Génomique Humaine de la Faculté de Médecine et de Pharmacie et le Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène ont organisé leurs deuxièmes journées de génétique médicale, cinq ans après les premières journées organisées en 2005. Ces journées, qui ont vu la participation d'un nombre important de médecins, de chercheurs et d'étudiants en thèse marocains, ont été l'occasion d'une nouvelle mise au point sur les progrès réalisés en génétique humaine et médicale dans notre pays. La qualité des travaux présentés lors de cette manifestation par les différentes équipes marocaines a reflété les efforts fournis par nous tous pour promouvoir cette discipline. Les prestations génétiques, proposées aujourd'hui par nos médecins généticiens, et leurs apports en santé ont été également discutés lors de ces journées. Différents participants ont présenté des travaux montrant la place qu'occupent certains tests génétiques dans la biologie et la médecine marocaine modernes. Lors de ces journées des résultats de recherches réalisées en génétique humaine par nos collègues des facultés des sciences ont été discutées. L'espoir est de voir les retombées de cette recherche améliorer les approches diagnostiques et prédictives des maladies génétiques dans nos centres hospitaliers. Ailleurs, au pays du nord, les technologies et les recherches en génomique évoluent avec une vitesse prodigieuse avec des perspectives d'une médecine de plus en plus personnalisée. Pour s'enquérir davantage des conséquences de ces avancées sur la génétique médicale, plusieurs conférenciers étrangers nous ont fait l'honneur d'animer des conférences et des sessions thématiques.

Au nom du comité d'organisation, nous remercions vivement tous les participants à ces deuxièmes journées, qui de l'avis de tous, ont connu un franc succès. Nous espérons faire mieux lors de nos 3^{èmes} journées et nous vous donnons rendez-vous en 2013.

Pr. Abdelaziz Sefiani



Les 2èmes Journées de Génétique Médicale se sont déroulées à Rabat, les 16, 17 et 18 Décembre 2010 sous le thème «**Génétique médicale: pratique hospitalière, recherche et santé publique**» Cet important événement, qui a réuni plus de 120 participants: médecins et chercheurs impliqués dans les différents aspects de la génétique humaine et médicale, a connu un franc succès. La génétique humaine est, depuis 25 ans, une discipline biomédicale en pleine explosion des connaissances

et des technologies. Ces Journées de Génétique Médicale, organisées par le Centre de génomique humaine de la Faculté de Médecine et de Pharmacie et par Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène, ont été l'occasion d'échanges fructueux entre différents intervenants marocains impliqués dans les prestations de service et la recherche en génétique humaine: services cliniques, laboratoires et unités de recherche.

Le programme scientifique de ces journées a été particulièrement riche et varié avec plusieurs conférences plénières. La conférence d'inauguration sur les «Applications de la Génétique Médicale pour le patient au XXI^{ème} siècle » a été animée par le Professeur Didier Lacombe du service de Génétique Médicale du CHU de Bordeaux. Des conférences ont été également présentées par le Professeur Ségolène Aymé de la plateforme Orphanet Paris, par le Professeur Angela Cox de l'université de Sheffield en Angleterre et par le Professeur Daniel Grinberg de l'université de Barcelone. Lors de ces journées, 28 communications orales et plus de 70 communications affichées ont été présentées dans des sessions consacrées à la génétique clinique et chromosomique, la génétique moléculaire, la génétique des populations et l'oncogénétique. Notre département a contribué à cette manifestation scientifique par des travaux traitant de différents domaines la génétique médicale et issus de l'expérience de notre équipe dans la prise en charge et la recherche sur les maladies héréditaires dans notre pays. Après le succès de ces deuxièmes journées de génétique médicale, les différents participants se sont donnés rendez-vous pour les 3^{èmes} journées que nous espérons organiser en 2013.



Agenda scientifique

- **2nd Annual Commercialisation & Market Access Strategies for Orphan & Ultra-Orphan Drugs**
17 Février 2011, Barcelona, Spain
- **Genetic Diseases of Children...Advancing Research & Care**
7-9 Mars 2011, New-York, USA
- **Biobanking: principles, practices and controversies**
10-11 Mars 2011, London, Angleterre
- **HUGO Human Genome Meeting 2011**
14-17 Mars 2011, Dubai, UAE

Événementiel

Visite officielle

Visite du directeur général de l'INSERM, Professeur André SYROTA, le 27 octobre 2010.

En marge de la visite officielle à Rabat du Directeur général de l'INSERM pour la célébration du 10^{ème} anniversaire de la convention signée entre le Centre National de Recherche Scientifique et Technique et l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale de France, notre département, qui est depuis 2008 un Laboratoire International Associé à l'INSERM, a reçu la visite de Monsieur le Professeur André SYROTA, accompagné de Monsieur le Professeur Claude GRISCELLI, qui a été à l'origine de la mise en place de cette coopération du temps où il était directeur général de l'INSERM.



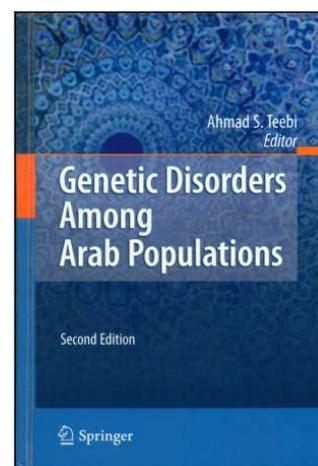
Nos stages et missions à l'Étranger

- ♦ Monsieur Abdelhafid NATIQ a participé en tant que membre de l'Association des Techniciens en Cytogénétique au colloque annuel de l'ATC organisé en association avec l'Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF), les 20 et 21 Septembre 2010 au centre des Congrès à Aix En Provence.
- ♦ Le docteur Mariam TAJIR a effectué un stage de trois mois en génétique moléculaire dans le cadre des mobilités de l'Agence Universitaire de la Francophonie, du 1er Septembre au 30 Novembre 2010 au service de génétique médicale du CHU de Bordeaux, sous la responsabilité du Professeur Didier Lacombe. L'objectif du stage était d'étudier par différentes méthodes d'analyse moléculaire, le syndrome de Rubinstein-Taybi et le syndrome de Costello chez des patients préalablement diagnostiqués cliniquement à la consultation de génétique médicale de Rabat au Maroc.

Vient de paraître...

Sur le plan génétique, les pays arabes se caractérisent par une diversité de leurs populations, un taux élevé de la consanguinité et une taille plutôt grande des familles. Ces facteurs favorisent l'émergence d'affections génétiques, en particulier celles de transmission autosomiques récessives. Le présent **ouvrage « Genetic disorders among arab populations »** de 600 pages est le fruit

d'une collaboration entre généticiens de différents pays arabes, dont le chapitre 15 consacré aux maladies génétiques dans la population marocaine a été rédigé par le Professeur Abdelaziz Sefiani. Ce livre comprend 5 parties qui traitent différents aspects en rapport avec la structure génétique des populations dans le monde arabe, de la démographie et des services génétiques dans ces pays et des troubles génétiques qui y sont les plus fréquents. Il présente également une revue actualisée des maladies génétiques dans les différentes régions géographiques arabes. Il met l'accent sur le groupe des maladies monogéniques en insistant sur les affections autosomiques récessives. Ce livre comprend en outre des données épidémiologiques, cliniques ainsi que génétiques (mutations, polymorphismes et haplotypes). Il présente la diversité ethnique dans certains pays et les aspects en rapport avec la pratique du conseil génétique, la recherche scientifique et la prévention des troubles génétiques. Ce livre est destiné aux généticiens, aux conseillers en génétique, aux biologistes chercheurs, aux médecins pratiquant dans des pays arabes ou traitant des patients arabes.



Condoléance

إنا لله وإنا إليه راجعون



C'est avec une grande tristesse que nous avons appris le décès du **Docteur Alae-eddine GATI**, notre collègue biologiste à l'Institut National d'Hygiène. Alae-eddine nous a quitté le 22 décembre 2010 à Rabat, à l'âge de 45 ans. Le défunt était très apprécié par l'ensemble des ses collègues pour son amour pour le travail et nous garderons de lui un souvenir impérissable. Alae-eddine était le webmaster de notre base de données MoHuMuDa. Ses efforts dans la conception du site et sa mise à jour étaient considérables. Alae.. Que Dieu te prenne en sa grande miséricorde et aie ton âme dans son Paradis céleste. Le personnel du Département de Génétique Médicale présente à la famille du défunt ses sincères condoléances et prie Dieu de l'aider à traverser cette douloureuse épreuve. Nous sommes à Dieu, et à Lui nous retournons.

Nos publications en 2010

- **Ratbi I, Borcciadi R, Reragui A, Ravazzolo R, Sefiani A. Rarely occurring mutation of ACVR1 gene in Moroccan patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Rheumatol. 2010; 29:119-21.**

La fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) est une affection rare à transmission autosomique dominante, caractérisée par une ossification hétérotopique progressive postnatale du tissu conjonctif et une malformation congénitale des gros orteils. Récemment, la FOP a été associée à une mutation spécifique du gène ACVR1. Nous rapportons le cas d'un patient marocain qui présente une FOP due à une mutation rare du gène ACVR1.

- **Chafai Elalaoui S, Kraoua L, Liger C, Ratbi I, Cavé H, Sefiani A. Germinal Mosaicism in Noonan Syndrome: A Family With Two Affected Siblings of Normal Parents. Am J Med Genet A. 2010; 152A(11):2850-3.**

Le syndrome de Noonan (SN) est une affection autosomique dominante caractérisée par une expression clinique variable et une hétérogénéité génétique. Le tableau clinique comporte une dysmorphie faciale caractéristique, une petite taille et des anomalies cardiaques congénitales. Des mutations dans le gène PTPN11, sont retrouvées dans environ la moitié des cas de SN. Nous rapportons une famille marocaine avec deux enfants avec SN et des parents qui sont sains. L'étude moléculaire a mis en évidence la mutation c.922A>G du gène PTPN11 à l'état hétérozygote chez les deux enfants atteints. Cette mutation est absente chez les parents et le frère aîné sain sur les cellules hématologiques. La mutation était également absente dans les cellules épithéliales buccales et les ongles des deux parents. A notre connaissance, il s'agit du premier cas rapporté de la mosaïcisme germinale et nous suggérons un risque empirique de récurrence inférieur à 1%.

- **Barth M, Ottolenghi C, Hubert L, Chrétien D, Serre V, Gobin S, Romano S, Vassault A, Sefiani A, Ricquier D, Boddaert N, Brivet M, de Keyzer Y, Munnich A, Duran M, Rabier D, Valayannopoulos V, de Lonlay P. Multiple sources of metabolic disturbance in ETHE1-related ethylmalonic encephalopathy. J Inher Metab Dis. 2010**

Les auteurs rapportent le cas d'un garçon de 15 mois atteint d'encéphalopathie éthylmalonique et portant une mutation homozygote du gène ETHE1. Cette maladie autosomique récessive, est définie par une excrétion anormalement élevée d'acide éthylmalonique (AEM). Les auteurs suggèrent, à travers ces cas, que de multiples voies métaboliques pourraient moduler les niveaux de l'AEM. Ainsi, des stratégies thérapeutiques auxiliaires pourraient être proposées, notamment une restriction alimentaire en acide gras et en méthionine.

- **Laarabi FZ, Jaouad IC, Benazzouz A, Squalli D, Sefiani A. Prevalence of MYH Associated Polyposis related to three recurrent mutations in Morocco. Ann Hum Biol. 2010**

Des mutations du gène MYH impliqué dans le système de base-excision-réparation de l'ADN ont été récemment décrites dans la polypose adénomateuse liée au gène MYH (MAP). C'est une polypose recto-colique atténuée avec une

transmission autosomique récessive. Les mutations les plus fréquemment décrites dans la population caucasienne sont la Y165C et la G382D qui représentent à elles seules 80 % des mutations alors que la mutation 1186_1187insGG a été rapportée chez trois patients maghrébins.

Dans ce travail, les auteurs estiment, par des méthodes d'épidémiologie moléculaire, la prévalence de la MAP liée à ces trois mutations dans la population marocaine. Ils concluent que la prévalence de la MAP liée à ces trois mutations, sous l'hypothèse d'équilibre de Hardy-Weinberg et en tenant compte du coefficient de consanguinité, est de 1/10000.

- **Canals I, Elalaoui SC, Pineda M, Delgado V, Szlago M, Jaouad IC, Sefiani A, Chab'as A, Coll MJ, Grinberg D, Vilageliu L. Molecular analysis of Sanfilippo syndrome type C in Spain: seven novel HGSNAT mutations and characterization of the mutant alleles. Clin Genet 2010.**

- **Gasche C, Reinisch W, Huber WD, Leshinsky-Silver E, Levine A, Abdul-Baki H, Sharara AI, Ajlouni Y, Sefiani A. IL-10RA truncation mutations and semite populations. Inflamm Bowel Dis. 2010**

- **Chafai Elalaoui S, Ratbi I, Malih M, Bounasse M Sefiani A. Severe form of hypoglossia hypodactylia syndrome associated with complex cardiopathy. Int J Ped Otorhinolaryngology. 2010, 74: 1092-1094**

L'hypoglossie est une anomalie congénitale rare et souvent associée à des anomalies des membres. En 1971, Hall a employé le terme syndrome hypoglossie-hypodactylia pour la classification des syndromes hypogénèse oromandibulaire et des membres. Ce syndrome est caractérisé par une hypoglossie, une macrognathie, des malformations variables des membres, des anomalies gingivales et l'absence des incisives mandibulaires. Nous décrivons un cas inhabituel de syndrome hypoglossie-hypodactylia qui présente en plus de l'hypoglossie et des malformations des membres, une cardiopathie congénitale complexe, qui n'a jamais été rapportée jusqu'à ce jour comme étant associée à ce syndrome.

- **Ratbi I, Chafai Elalaoui S, Sefiani A. Two infants with Beckwith-Wiedemann syndrome. BJMG. 2010, 13: 49-53**

Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS; OMIM 130650) is an overgrowth disorder characterized by macrosomia, macroglossia, organomegaly and developmental abnormalities (in particular abdominal wall defects with exomphalos) and a multi genetic disorder caused by dysregulation of genes expressed in the imprinted 11p15 chromosomal region. We report two unrelated male Moroccan firstborn infants who were hospitalized for macroglossia with breathing difficulties associated with other malformations indicative of BWS.

- **Ratbi I, Sefiani A. La mucoviscidose au Maroc, mais où sont passés les malades? RMGH 2010, 1:45-46**

La mucoviscidose est la maladie autosomique récessive grave la plus fréquente dans les populations caucasiennes. Elle se caractérise par une grande variabilité clinique. Plus de 1500

mutations du gène *CFTR* sont décrites avec des variations géographiques et ethniques de la distribution et de la fréquence des mutations. Les profils clinique et mutationnel de la mucoviscidose de la population marocaine native sont méconnus. Les seules études existantes concernent des patients d'origine marocaine vivant en Europe et en Israël. Nous discutons les résultats d'un travail récent dans lequel nous avons estimé que la prévalence de la mucoviscidose dans la population marocaine native serait comprise entre 1/1680 et 1/4150.

• Jaouad IC, Cherkaoui Deqaqi S, Sbiti A, Natiq A, Elkerch F, Sefiani A. Cytogenetic and epidemiological profiles of Down syndrome in a Moroccan population: a report of 852 cases. *Singapore Med J.* 2010 Feb;51:133-6

Cette étude rétrospective a été réalisée au département de génétique médicale à Rabat et a porté sur 852 enfants présentant une trisomie 21 confirmée sur caryotype. L'âge moyen des mères des enfants trisomiques est de 35.39 ans. Sur le plan cytogénétique ; parmi les 852 enfants trisomiques, 820 ont une trisomie libre et homogène (96,24%); 27 ont une trisomie 21 par translocation robertsonienne et 5 ont une trisomie libre en mosaïque.

Cette étude a permis de connaître le profil épidémiologique et cytogénétique de la trisomie 21 au Maroc et de rappeler l'importance du caryotype pour la confirmation du diagnostic et l'établissement d'un conseil génétique adéquat.

• Chafai Elalaoui S, Cherkaoui Jaouad I, Rifai L, Sefiani A. Autosomal Dominant Microtia. *Eur J Med Genet* 2010; 53:100-103

La Microtie est une malformation congénitale qui survient dans 1/8000-10000 naissances. Elle est caractérisée par des anomalies du pavillon et du conduit auditif externe de l'oreille. La microtie est souvent associée à une atrésie du conduit auditif externe. La microtie familiale avec une atrésie

du conduit auditif externe a été décrite avec une transmission autosomique dominante ou récessive, ce qui rend le conseil génétique difficile dans des cas sporadiques. Dans cet article, les auteurs rapportent le cas d'une famille avec microtie congénitale associée à une surdité transmises sur deux générations, ce qui suggère une transmission autosomique dominante à expression variable et pénétrance incomplète.

• Aboussair N, Berahou A, Perrault I, Elalaoui SC, Megzari A, Rozet JM, Kaplan J, Sefiani A. First North African observation of Leber congenital amaurosis secondary to CEP290 gene mutation. *J Fr Ophtalmol.* 2010; 33:1-5.

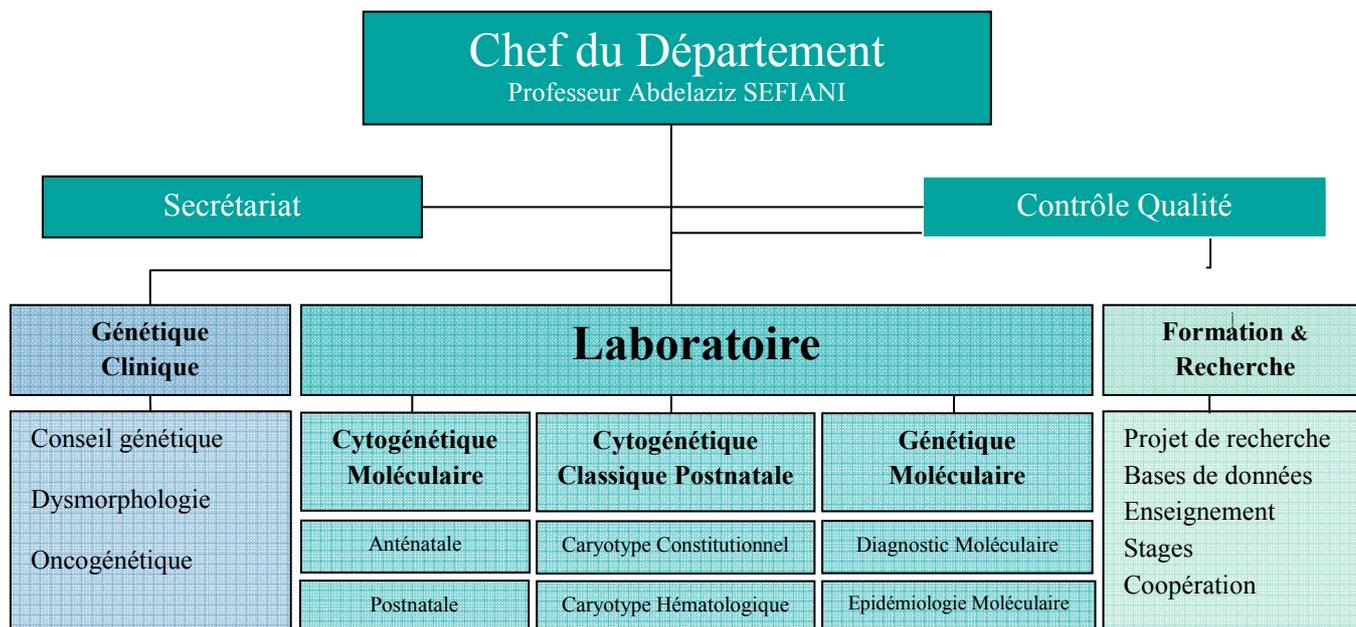
L'amaurose congénitale de Leber est une dystrophie et/ou une dysplasie rétinienne congénitale précoce. Elle constitue l'une des principales causes de cécité chez l'enfant puisqu'elle est retrouvée chez environ 10 à 20% des enfants aveugles.

Cette maladie est caractérisée par une hétérogénéité génétique. À ce jour, 11 gènes ont été cartographiés, dont dix ont été identifiés. Le gène CEP290 a été montré impliqué dans le syndrome de Joubert et le syndrome de Senior-Loken et d'être une cause fréquente d'amaurose congénitale de Leber non syndromique. Nous rapportons ici le premier patient arabe, né de parents consanguins, avec amaurose congénitale de Leber due à une mutation du gène CEP290.

• Ratbi I, Chafai Elalaoui S, Moizard MP, Raynaud M, Sefiani A. Novel nonsense mutation of GPC3 gene in a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2010;52(5):525-8

Les auteurs rapportent une nouvelle mutation du gène GPC3 chez un patient atteint du syndrome de Simpson-Golabi-Behmel, fait d'une avance staturo-pondérale, une dysmorphie faciale et des malformations viscérales et squelettiques.

Organigramme Fonctionnel de notre département



Nos prestations

Le département de génétique médicale offre des prestations de service dans le domaine de la génétique médicale. Ces prestations concernent des analyses de cytogénétique classique et moléculaire, des analyses de l'ADN et une consultation de conseil génétique et de dysmorphologie. 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, 22q11, Prader Willi, Angelman	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 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 mutations récurrentes de <i>XPC</i> et <i>XPA</i>	Xeroderma Pigmentosum	4 semaines	1200 Dh
Recherche de la mutation V617F du gène <i>JAK2</i>	Syndromes myéloprolifératifs non LMC	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

Institut National d'Hygiène

27, avenue Ibn Batouta, BP 769 Rabat - Maroc

www.sante.gov.ma/Departements/INH

Tél : +212.(05)37.77.19.02 / +212.(05)37.77.19.65
Poste 348

Fax : +212.(05)37.77.20.67 / +212.(05)37.68.16.53

E-mail : secretariatdgm@yahoo.fr