

### Réunion EMRO/OMS: Maladies génétiques et Hémoglobinopathies

Numéro 4,  
Juin 2011



L'organisation Mondiale de la santé, région EMRO/OMS a organisé du 27 au 30 Juin 2011 à Amman en Jordanie, une réunion internationale pour élaborer des directives régionales pour la mise en œuvre des programmes nationaux pour la prévention et la prise en charge des maladies génétiques et particulièrement les hémoglobinopathies dans la région.

L'objectif de la réunion a été d'examiner les capacités des pays de la région pour assurer la prévention et la gestion des maladies génétiques

et des hémoglobinopathies; de fournir aux États membres des lignes directrices pour le développement et la mise en œuvre des stratégies nationales, des politiques et des programmes nécessaires à la prévention et la prise en charge efficace des hémoglobinopathies et des maladies génétiques; et de fournir également aux États concernés un soutien technique dans la prise en charge des hémoglobinopathies (santé publique, surveillance et analyse épidémiologique), dans la gestion du dépistage et des soins et dans l'éducation des patients et des familles.

### Éditorial: Des gènes et des tapis

Dans le cadre de sa volonté de lutter contre le chômage des jeunes, le gouvernement a annoncé le recrutement sans concours de quelques milliers de diplômés chômeurs. Cette décision politique, prise sous la pression des marches du mouvement de 20 février et du contexte régional, est certainement un règlement social des problèmes de ces jeunes, qui verront peut être bientôt le versement de leurs premiers salaires. Si cette rubrique n'est pas le lieu pour discuter des conséquences à long terme d'une telle politique, nous ne pouvons être insensibles aux effets néfastes qu'elle a entraînés sur la recherche scientifique dans notre pays. En effet, un des impacts collatéraux de cette décision a été le dépeuplement des laboratoires de recherche marocains de leurs étudiants en thèses. Le master déjà en poche, était suffisant pour ces jeunes pour postuler à un poste de cadre dans l'administration. Nos équipes de recherche se sont trouvées ainsi privées de la cheville ouvrière de leurs programmes de recherche. Plus grave, les affectations de ces nouveaux fonctionnaires ne semble pas avoir obéi toujours à une logique de bonne gouvernance. A titre d'exemple, une étudiante de notre équipe inscrite en thèse à l'Université Mohamed V Souissi, a acquis au cours de sa formation une maîtrise des technologies de l'étude du génome humain. Avec ce profil rare, qui peut rendre service et être utile dans des structures hospitalières ou de recherche, notre étudiante s'est vue recrutée par une chambre de commerce et d'artisanat. Notre pays aurait pu bénéficier de telles compétences pour renforcer en ressources humaines les laboratoires de génétique et leur permettre de répondre à la demande croissantes en tests génétiques de la part des patients et leurs familles. Ces derniers sont souvent dans l'obligation de sous-traiter ces analyses, au prix fort et avec des pertes en devises, auprès de laboratoires étrangers. Dans tous les cas, nous félicitons ces jeunes diplômés et nous espérons que ceux qui ont pu acquérir une rigueur scientifique et surtout du bon sens puissent contribuer à améliorer la gouvernance dans nos administrations.

**Pr. Abdelaziz Sefiani**

#### Sommaire :

Page 1:

Réunion EMRO/OMS

Editorial

Page 2:

Événementiel

Page 3:

Nos publications 2011

Page 4:

Actualités scientifiques

Page 5:

Agenda scientifique

Mutations Marocaines

Appel à projets

Page 6:

Nos prestations

## Événementiel

### Thèses et masters réalisés dans notre département

- ◆ Apport de la FISH dans le diagnostic prénatal de la trisomie 21 : A propos de 15 cas. A. Natiq (Master de Science et Technologie de la Vie et de la Santé, Faculté de sciences de Rabat).
- ◆ Etude du polymorphisme du gène du cytochrome P450 (CYP3A5) dans la population marocaine et intérêt pharmacogénétique. M. El Machad (Master de Science et Technologie de la Vie et de la Santé, Faculté de sciences de Rabat).

### Stages et formations dans notre département

Notre département a organisé un atelier de formation pour les étudiants du master de Science et Technologie de la Vie et de la Santé: Cytogénétique classique et moléculaire : Principe, techniques et intérêt en pathologie humaine, organisé les 03, 06 et 07 Janvier 2011 en collaboration avec la Faculté des sciences de Rabat.

### Nos collaborations

Le Centre de Génomique Humaine développe des collaborations scientifiques avec plusieurs structures de recherche et équipes nationales et internationales, sur divers travaux, dont certains ont été valorisés par des publications scientifiques.

### Nos stages et missions à l'Étranger

- ◆ Le Docteur Ilham Ratbi, professeur assistante en génétique à la Faculté de Médecine et Pharmacie de Rabat, a effectué un stage de perfectionnement de 1 mois au Service de Cytogénétique de l'Hôpital Cochin à Paris. Ce stage, financé par l'Agence Universitaire de la Francophonie, avait comme objectif d'étudier les aspects techniques et scientifiques de la CGH-array sur la plateforme Roche NimbleGen.
- ◆ Le Professeur Abdelaziz Sefiani, a participé en tant que coordinateur Orphanet Maroc à la réunion organisée les 7 et 8 Juin à Paris « the kick-off meeting of the Joint Action " Orphanet Europe. Durant cette réunion, le lancement du site Orphanet Maroc a été discuté.

- ◆ Le Docteur Fatiha El Kerch a participé au congrès international de myologie organisé du 09 au 13 Mai 2011 à Lille.
- ◆ Le Professeur Abdelaziz Sefiani a participé à la réunion internationale sur les hémoglobinopathies, organisée par l'OMS du 27 au 30 Juin 2011 à Amman en Jordanie.

### 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.
- ◆ Le département de Génétique Médicale et le centre de Génomique Humaine de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat ont organisé un séminaire sur « Le séquençage à haut débit » le 12 Janvier 2011, animé par le Docteur Marco Pirota d'Applied Biosystem.
- ◆ Le centre de Génomique Humaine de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat et le Département de Génétique Médicale à l'Institut National d'Hygiène ont organisé, dans le cadre du Laboratoire Associé INSERM (LIA), un séminaire animé par le Docteur Loïc De Pontual (*INSERM U781, Hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris*), les 10 et 11 Mars 2011. Plusieurs thématiques ont été discutées: Anomalies de développement et prédisposition tumorale, les atrésies de l'œsophage, la prédisposition génétique aux infections.

- ◆ L'Association Marocaine de Lutte Contre les Myopathies a organisé en collaboration avec le Centre National Mohammed VI des Handicapés la Journée Annuelle: Rencontre des Familles au siège du centre à Salé le 08 Mai 2011. L'atelier de Génétique a été animé par le Professeur Abdelaziz Sefiani.

- ◆ Le département de génétique médicale a organisé une réunion sur la faisabilité technique du dépistage néonatal, le 23 Juin 2011. Cette réunion, animée par un expert de Perkin Elmer, a vu la participation de représentants de la direction de population et du laboratoire de biochimie de l'Institut national d'hygiène.



## Nos publications en 2011

- **Elkerch F, Lamzouri A, Laarabi FZ., Sefiani A. Confirmation de la forte prévalence au Maroc de la mutation homozygote c.144delC du gène aurora kinase c (AURKC) dans les tératozoospermies avec spermatozoïdes macrocéphales. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2011;40:329-333**

Dans ce travail, les auteurs confirment le caractère récurrent de la mutation c.144delC du gène AURKC au Maroc et montrent l'intérêt de la recherche de cette mutation dans l'infertilité masculine avec un pourcentage élevé de spermatozoïdes macrocéphales. Cette analyse moléculaire permet d'épargner à de nombreux couples infertiles des dépenses inutiles et la succession d'échecs en cas de recours à la procréation médicalement assistée.

- **Doubaj Y, Lamzouri A, Chafai Elalaoui S, Laarabi FZ, Sefiani A. Three cases of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Arch Pediatr. 2011; 18:156-159.**

La progéria ou syndrome de Hutchinson-Gilford (HGFS) est une maladie génétique rare, de transmission autosomique dominante, caractérisée par un vieillissement précoce et accéléré. Les auteurs rapportent les cas de 3 enfants chez lesquels le diagnostic de syndrome de progéria a été posé sur la base d'éléments cliniques et paracliniques. Une analyse moléculaire a été réalisée chez ces 3 patients en recherchant la mutation récurrente c.1824C>T (p.Gly608Gly) qui a été retrouvée chez l'un d'entre eux. À travers ces observations, les auteurs montrent le rôle de la génétique dans le diagnostic étiologique des syndromes dysmorphiques rares et l'importance du conseil génétique des parents.

- **Belmahi L, Jaouad IC, Hama I, Sefiani A. MEFV Mutations in Moroccan Patients Suffering from Familial Mediterranean Fever. Rheumatol. Inter. 2011.**

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF, MIM 249100) est une maladie génétique autosomique récessive caractérisée par des crises fébriles brèves à intervalle variable, des douleurs intermittentes dans l'abdomen, le thorax, les articulations ou la peau, et par la survenue éventuelle d'une amylose rénale. Elle est plus fréquente chez les sujets originaires du pourtour méditerranéen. Elle est due à des mutations du gène MEFV localisé sur le chromosome 16p13.3.

Dans ce travail, les auteurs décrivent les aspects cliniques et génétiques de la FMF chez 120 patients marocains non apparentés. La recherche des mutations des exons 2 et 10 du gène MEFV a été faite par séquençage direct. La mutation la plus fréquente chez les patients marocains est la M694V (47%), puis la mutation M694I (32%), A744S (6.5%), M680L (4%), M694del (2%) et E148Q (6.5%). Les mutations R761H, K695R et I692del représentent moins de 1%. La mutation V726A rapportée chez les arabes du moyen orient n'a pas été retrouvée chez nos patients.

- **Laarabi FZ, Cherkaoui Jaouad I, Ouldin K, Aboussair N, Jalil A, El Gueddari BE, Benjaafar N, Sefiani A. Genetic testing and first presymptomatic diagnosis in Moroccan breast/ovarian cancer families. Oncology Letters 2011;2: 389-393.**

Des altérations constitutionnelles des gènes BRCA1 et BRCA2, de transmission autosomique dominante, sont responsables de formes familiales de cancer du sein et/ou de l'ovaire à début précoce. Dans ce travail, les auteurs soulignent l'intérêt du diagnostic présymptomatique chez des femmes à risque élevé de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire et dont la mutation familiale a été identifiée.

Le diagnostic présymptomatique a été fait par la recherche directe de la mutation familiale, chez 5 femmes parmi 3 familles à risque élevé de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire. Deux de ces familles sont porteuses de la mutation juive Ashkénaze 185\_186delAG du gène BRCA1. La troisième famille est porteuse de la mutation du gène BRCA2 c.5073dupA/p.trp1692metfsX3. L'identification de la mutation familiale chez 3 femmes asymptomatiques a permis d'instaurer chez elles une surveillance médicale rapprochée.

- **Chafai Elalaoui S, Tajir M, Ratbi I, Doubaj Y, Sefiani A. A recurrent mutation in Moroccan patients with Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: report of a new case and review. Indian Journal of Human Genetics. In Press**

Le syndrome de Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) est une pathologie osseuse rare, de transmission autosomique récessive, appartenant au groupe des dysplasies spondylo-épi-métaphysaires. Le DMC se caractérise par un nanisme progressif à tronc court, un thorax en bouclier, une microcéphalie et un déficit intellectuel de sévérité variable. La maladie est due à des mutations du gène DYM (18q21.1). Les auteurs décrivent le cas d'un patient marocain, issu de parents consanguins, porteur de la mutation récurrente marocaine c.1878delA du gène DYM à l'état homozygote.

- **Lyahyai J, Sbiti A, Barakat A, Ratbi I, Sefiani A. Spinal Muscular Atrophy carrier frequency and estimated prevalence of the disease in Moroccan newborns. Genetic testing. In Press**

L'amyotrophie spinale infantile (ASI) est une maladie autosomique récessive caractérisée par une faiblesse musculaire, sévère et progressive, et une hypotonie dues à la dégénérescence et la perte des motoneurons antérieurs de la moelle épinière et des noyaux du tronc cérébral. Elle est due à une délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN1 (Survival Motor Neuron) dans presque 95% des cas. Dans ce travail, les auteurs estiment, par des méthodes d'épidémiologie moléculaire, la prévalence de l'ASI 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 1/1800.

### Les déterminants génétiques de l'histoire naturelle de l'hépatite C et de la réponse au traitement antiviral

L'hépatite virale C est une maladie infectieuse transmissible par le sang. Elle est souvent asymptomatique, mais elle peut évoluer vers une hépatite chronique et plus tard une cirrhose et un cancer du foie. Le VHC infecte environ 170 millions de personnes dans le monde, soit 3 % de la population mondiale. Au Maroc, 425.651 personnes sont atteints soit 1,8% de la population. Différentes études génomiques ont permis d'identifier des polymorphismes génétiques très spécifiques chez l'hôte associés à la variabilité individuelle constatée dans l'évolution naturelle de l'hépatite chronique C et à la réponse au traitement par l'Interféron alpha pégylée et Ribavirine. De manière intéressante, depuis 2009, différentes équipes ont décrit des variations en amont du promoteur du gène *IL-28B*, associées à la réponse au traitement.

Ces études ont corrélé ces variations avec des phénotypes liés à la réponse au traitement et au développement de la fibrose hépatique. On s'intéresse particulièrement dans notre laboratoire, à un polymorphisme (rs12979860) dont l'allèle C est fortement associé à la clairance spontanée du virus et à une réponse plus importante au traitement contre le VHC. La fréquence de cet allèle varie en fonction des ethnies et une corrélation de cette fréquence avec le profil de réponse au traitement antiviral dans la population a été observée. Une étude est en cours au Département de génétique médicale pour estimer la fréquence de l'allèle C de ce polymorphisme dans la population marocaine et chez des malades suivis et traités pour une hépatite chronique C.

Dr. Mariam Tajir

### L'espoir des médicaments contre la myopathie

Pour la première fois, un traitement a permis non seulement de ralentir l'évolution de la myopathie de Duchenne chez des petits malades, mais d'améliorer leur périmètre de marche. Ces résultats qui portent sur un nombre limité d'enfants (12, âgés de 5 à 15 ans) mais avec un an de recul, ont été révélés au 4ème congrès international à Lille.

Administré par voie sous-cutanée durant 48 semaines, le PRO-051 a obtenu une augmentation moyenne de la distance de marche d'une trentaine de mètres. Le PRO-051 fait partie d'un ensemble de stratégies innovantes apparentées à la thérapie génique. Le PRO-051, un ARN antisens, qui permet de sauter l'exon 51 au niveau de l'ARN pré-messager, rétablit un cadre de lecture de la dystrophine, la protéine normalement codée. Le PRO-051, développé par les laboratoires Prosensa et GSK, agit au niveau de l'exon 51, une cible potentiellement efficace chez 15% des patients atteints de Duchenne. Plus que la bonne tolérance du PRO051, ce sont les arguments en faveur de son efficacité qui retiennent l'attention. Le PRO051, pourrait transformer jusqu'à 13 % des myopathies de Duchenne en myopathies de Becker nettement moins sévères.

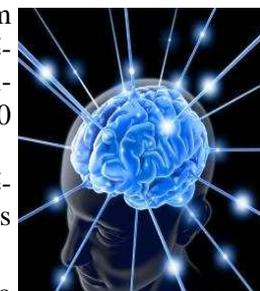


### Épilepsie : Découverte d'un gène interrupteur qui déclenche la maladie

Christophe Bernard, directeur de recherche Inserm et son équipe marseillaise (Unité Inserm 751 « Épilepsie et cognition »), en collaboration avec une équipe Américaine, viennent de découvrir un gène clé dans le mécanisme de la transformation d'un cerveau sain en cerveau épileptique. Ce gène activé suite à l'agression initiale du cerveau contrôle l'expression de 1.800 autres gènes dont les dérèglements participeraient à la construction d'un cerveau épileptique.

Ce gène s'appelle *NRSF* (Neuron Restrictive Silencing Factor). La protéine *NRSF* ainsi générée va recruter d'autres protéines qui vont empêcher la lecture de l'ADN au niveau de certains gènes, et donc empêcher la production des protéines codées par ces gènes.

Ce traitement permet de restaurer l'expression des gènes bloqués par *NRSF*, de restaurer la production des protéines codées par ces gènes, et les fonctions assurées par ces protéines. Des leurre chimiques, injectés chez les animaux, ont un effet thérapeutique important : ralentissement de la progression de l'épilepsie, diminution du nombre de crises, et restauration d'une activité cérébrale (rythme thêta) qui joue un rôle central dans de nombreuses fonctions de mémorisation et d'apprentissage. Ces travaux font l'objet d'une publication dans la revue *Annals of Neurology*.



## Agenda scientifique

- **ESH-ICMLF 13th International Conference - Chronic Myeloid Leukemia - Biology and Therapy**  
22-25 septembre 2011, Estoril, Portugal
- **5th International Conference on Birth Defects and Disabilities in the Developing World**  
24-27 septembre 2011, Lodz, Pologne
- **2nd Course in Eye Genetics**  
28 Septembre- 1 Octobre 2011, Bologna, Italie
- **12th International Congress of Human Genetics**  
11-15 octobre 2011, Montréal, Canada
- **4th Course in Integration of cytogenetics, microarrays and massive sequencing in biomedical and clinical research**  
25-28 Octobre 2011, Bologne, Italie.
- **IXes Journées Annuelles de la Société Française de Myologie**  
3-5 novembre 2011, Angers, France
- **6èmes assises de Génétique Humaine et Médicale**  
2, 3 et 4 Février 2011, Palais des congrès, Marseille, France
- **Second ASID Congress of the African Society for Immunodeficiencies**  
8-11 mars 2012, Hammamet, Tunisie

## Nouvelles mutations génétiques dans la population marocaine

Dans le cadre des explorations génétiques réalisées chez les patients marocains atteints de maladies héréditaires, de nouvelles mutations ont été identifiées ou rapportées.

- La mutation c.1824C>T (p.Gly608Gly) du gène *LMNA* a été identifiée chez un patient marocain atteint du syndrome de Hutchinson-Gilford (Personal data, Doubaj Y et al, 2011)
- La mutation c.268C>T (p.R90X) du gène *PORCN* chez une patiente marocaine atteinte du syndrome de Goltz Gorlin. (Personal data).
- La mutation c.34G>A (p.G12S) du gène *HRAS* chez un patient marocain atteint du syndrome de Costello. (Personal data).
- La mutation c.6858G>A (p.Ala2253\_Lys2286del) du gène *NFI* chez un patient marocain atteint de la neurofibromatose type 1 (Personal data).

## H3 Africa initiative: Appel à projets de recherche en génétique

La fondation Wellcome Trust a lancé un appel à projets, dans le cadre du grand programme Human Heredity and Health in Africa (H3 Africa) pour financer des projets de recherche Africains, en partenariat avec l'African Society of Human Genetics, le US National Institutes of Health (NIH). Plus d'informations sur le site: [http://h3africa.org/call\\_for\\_proposals.cfm](http://h3africa.org/call_for_proposals.cfm)



The Wellcome Trust has launched a call for proposals as part of the Human Heredity and Health in Africa (H3Africa) Initiative, which is a partnership between the African Society of Human Genetics, the US National Institutes of Health (NIH) and the Wellcome Trust.

H3Africa aims to develop African research networks that will address specific research questions to advance our understanding of the genetic and environmental determinants associated with diseases of importance to African populations. The NIH anticipates that they will issue a separate, complementary call for applications under the H3Africa initiative.

Awards from the Wellcome Trust will be made to African institutions. The principal applicant must be an African citizen or resident with a primary appointment in an African institution. Though it is expected that co-applicants will also be African citizens and/or based in African institutions, collaborations with leading-edge groups from outside Africa are encouraged. Initial expressions of interest must be submitted by September 16, 2011 and preliminary applications must be submitted by October 10, 2011.

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 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 V617F du gène <i>JAK2</i>          | Syndromes myéloprolifératifs non LMC                | 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 |
| Conseil génétique et dysmorphologie (Hôpital)               | Maladies génétiques et syndromes polymalformatifs   |            | 60 Dh          |

## Pour nous contacter

27, avenue Ibn Batouta, BP 769 Rabat - Maroc  
[www.sante.gov.ma/Departements/INH](http://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](mailto:secretariatdgm@yahoo.fr)