

Numéro 11,
Janvier 2015

Dans ce numéro

Page 1:
Editorial
Base de données des
mutations marocaines
Séminaire

Page 2:
Événementiel
Stages et formations
Missions

Page 3:
Séminaire
Soutenance de thèses

Page 4:
Stratégie diagnostique

Page 5:
Nos publications 2014

Page 6:
Nos publications 2014

Page 7:
Nos publications 2014

Page 8:
Orphanet Maroc
Maladies rares

Page 9:
Nos prestations

MoHuMuDa rejoint la Fondation GoldenHelix

<http://ethnos.findbase.org/home-ma>

ETHNOS Ethnic-National Genetic Database Operating Software

HOME CURATORS CAUSATIVE MUTATIONS PGV MANAGERS DISEASE SUMMARIES PUBLISHED REFERENCES

The Moroccan National Genetic Database

Breast-Ovarian Cancer, Familial, Susceptibility To, 1; BROVCA1 Genes: BRCA1 MOROCCO	Breast-Ovarian Cancer, Familial, Susceptibility To, 2; BROVCA2 Genes: BRCA2 MOROCCO	Colorectal Adenomatous Polyposis, autosomal recessive; MYH Genes: MYH MOROCCO	Colorectal Cancer Hereditary Nonpolyposis; HNPCC Genes: MLH1 MOROCCO
Multiple endocrine neoplasia type IIA Genes: RET MOROCCO	Retinoblastoma; RB Genes: RB MOROCCO	The GoldenHelix FOUNDATION	

La base de données des mutations marocaines (Mohumuda), premier dépositaire online depuis 2007 des mutations génétiques identifiées chez les patients marocains, s'associe à la fondation GoldenHelix pour constituer la base de données nationale des maladies génétiques au Maroc.

[Lire la suite ...Page 7](#)

Séminaire sur les surdités d'origine génétique



Le Centre de génomique humaine de la Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V et le Département de génétique médicale de l'Institut national d'hygiène, en collaboration avec la Société Marocaine de Génétique Médicale et la Société Marocaine d'ORL ont organisé le 19 Septembre 2014, un séminaire sur les surdités d'origine génétique. Cette journée scientifique a été animée par le Professeur Guy VAN CAMP, du Centre de génétique médicale, de l'Université d'Antwerp en Belgique.

Editorial

Les médicaments de demain

Parmi les travaux scientifiques publiés par notre équipe en 2014, un article a suscité, une semaine après sa publication, un intérêt particulier de deux grands laboratoires américain et européen. Ces derniers proposent de s'associer à nous pour poursuivre le travail rapporté par Natiq A. et collaborateurs dans la revue Molecular Cytogenetics et qui caractérise une microdélétion du chromosome 19 responsable chez une fillette de 4 ans d'un poly handicap complexe et sévère. Cette délétion emporte le gène *KLF1* impliqué dans le contrôle de l'expression et le switch de la synthèse de l'hémoglobine. L'haploinsuffisance de ce gène chez cette fillette marocaine s'accompagne d'une persistance de l'hémoglobine fœtale et conforte ainsi l'hypothèse qui suggère qu'un contrôle de l'expression du gène *KLF1* pourrait être un traitement innovant des thalassémies majeures. Une diminution du taux de *KLF1*, qui s'est produite accidentellement chez notre patiente, réduirait le passage physiologique d'une hémoglobine fœtale en une hémoglobine adulte. Or c'est justement ce mécanisme qui est attendu des traitements futurs des bêta-thalassémies. Notre observation, est un argument in vivo de plus des possibles conséquences de la perte d'un allèle *KLF1*. Elle renforce ainsi les espoirs de voir les formes graves des thalassémies transformées, par des inhibiteurs du gène *KLF1*, en une maladie chronique facilement contrôlable.

Pr. A. SEFIANI

Nouveaux tests diagnostiques réalisés par notre laboratoire

Quantification du transcrit BCR-Abl par RT-PCR dans les LMC (voir page 4)

Diagnostic des délétions AZF du chromosome Y dans l'infertilité masculine (voir liste de prestations)

Événementiel

XXIIème colloque de l'ACLF et le XXIVème colloque de l'ATC, Lyon 2014

Le XXIIème colloque de l'association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) et le XXIVème colloque de l'association des techniciens en cytogénétique (ATC) se sont déroulés cette année à Lyon du 10 au 12 Septembre 2014. Cet événement scientifique majeur réunit tous les 2 ans les cytogénéticiens Francophones partageant un enthousiasme commun pour la cytogénétique classique et moléculaire. Notre équipe a contribué à cet événement par plusieurs travaux dont une communication orale présentée par Abdelhafid NATIQ et intitulée «La cytogénétique de l'autre côté de la méditerranée: Bilan du département de génétique médicale de l'Institut national d'hygiène de 1992 à 2014».



Séminaire « Analyse chromosomique sur puce à ADN »

L'assemblée générale pour le renouvellement du bureau de la Société Marocaine de Génétique Médicale (SMGM) s'est déroulée le samedi 15 Novembre 2014 à Rabat. A cette occasion et dans le cadre de la formation continue de ses membres, la SMGM a organisé une journée scientifique sur le thème «Analyse Chromosomique sur puce à ADN: de la technique à la clinique». Au cours de cette journée qui a été animée par le Docteur Laila El KHATTABI du laboratoire de cytogénétique de l'hôpital Cochin de Paris, ont été débattus la faisabilité de la CGH au Maroc, ses indications et son intérêt en diagnostic clinique et en recherche scientifique.



Stages et Formations dans notre département

- ◆ Dans le cadre d'échanges de stage de recherche parrainé par la Fédération Internationale des Associations des Etudiants en Médecine (International Federation of Medical Students' Associations IFMSA) Mademoiselle Latifa Matter, étudiante en 4ème année de médecine à l'université Ain Shams du Caire en Egypte a effectué dans notre département, un stage de cytogénétique de un mois.

Nos stages et missions à l'étranger

- ◆ Le Professeur RATBI Ilham a participé au «11th Middle East Metabolic Group Meeting » qui s'est déroulé du 22 au 24 Octobre 2014 à Abu Dhabi, par une communication orale intitulée "Documentation of Inherited Metabolic Disorders in the Moroccan Population Through the Moroccan National Mutation Database". Le Professeur Ratbi a présenté à cette occasion

l'expérience du département de génétique médicale et du centre génomique humaine de l'Université Mohamed V dans la gestion des bases de données des mutations génétiques.

- ◆ Dans le cadre de la collaboration entre le centre de génomique humaine de l'Université Mohamed V et le department of experimental cardiology de la ville d'Amsterdam, Mademoiselle Lamiae BOUALLA, doctorante en troisième année au Centre d'Etudes Doctorales Sciences de la Vie et de la Santé de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat a effectué un stage d'un mois au Heart Failure Research center d'Amsterdam. La thématique de ce stage portait sur la validation de deux variants identifiés par exome sequencing chez une famille d'origine marocaine atteinte d'une dysfonction du sinus nodal. Ce stage a été l'occasion de renforcer la collaboration de notre équipe avec le department of experimental cardiology dirigé par du Professeur Connie BEZZINA.

Séminaires

- Le Professeur Abdelaziz SEFIANI et le Professeur Ilham Ratbi ont participé à un atelier sur le dépistage néonatal au Maroc «Newborn screening in Morocco Workshop II », les 9 et 10 Décembre 2014 à Fès. Cet atelier a été organisé par la société Marocaine d'Etude des Erreurs Innées du métabolisme, la société Marocaine de Génétique Médicale, la Société Marocaine de Télémédecine et E-santé. Deux communications ont été présentées par notre équipe «Genetic diseases and public health in Morocco : experience of the medical Genetic Center of Rabat» et «Inherited Metabolic Disorders in the Moroccan Population : Moroccan National Mutation Database»
- Le Professeur SEFIANI a participé au Workshop International sur le diagnostic génétique organisé les 16 et 17 septembre 2014 par l'ISESCO en collaboration avec la fondation MAScIR. Au cours de cette journée, notre équipe a présenté son expérience de 25 ans dans le diagnostic génétique au Maroc.
- Notre équipe a participé à un séminaire sur le thème «Génomique et Cancer» organisé à l'Académie Hassan II des sciences et techniques à Rabat le 28 Novembre 2014. Divers travaux traitant l'oncogénétique ont été présentés durant cette rencontre dont une communication présentée par le Professeur A. SEFIANI sur «Le diagnostic de prédisposition au cancer du sein» et une par le Docteur Y. DOUBAJ sur les «thrombocytemies essentielles avec mutations délétion/insertion du gène CALR: une nouvelle entité et premières observations marocaines»
- Le département de génétique médicale a organisé le Vendredi 05 Décembre 2014, en collaboration avec la société Mabiotech, un atelier sur «L'apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic et le suivi de la leucémie myéloïde chronique». Cet atelier a été animé par Dr. Lekbir BAALA, responsable de l'UF Biologie Moléculaire et Responsable de la Plateforme Génomique/Transcriptomique à Orléans France.
- Le Professeur Hicham DRISSI PhD, Directeur de recherche dans le New England Musculoskeletal Institute aux USA a été l'invité du Département de génétique médicale de l'Institut National d'Hygiène le 16 octobre 2014. Le Pr DRISSI a donné à cette occasion une brillante conférence sur les cellules souches et la différenciation durant l'ossification endochondrale.



Soutenance de thèses

Mademoiselle LAARABI Fatima Zahra, assistante médicale dans notre département, a soutenu le 27 Septembre 2014 à la Faculté de Sciences de Kénitra, une thèse de Doctorat en Sciences sur le «Profil mutationnel du gène *MYH* et estimation de la prévalence de la polyposé adénomateuse liée au gène *MYH* au Maroc »



Dans son travail le Docteur LAARABI décrit les premières mutations du gène *MYH* identifiées chez des patients marocains atteints d'une forme rare du cancer du colon sur polyposé adénomateux lié au gène *MYH* (MAP). Elle a également estimé par des méthodes d'épidémiologie moléculaire, la prévalence dans la population marocaine de cette pathologie en rapport avec les trois mutations récurrentes du gène *MYH* : Y165C, G382D et c.1186_1187insGG.

Parmi les 69 patients atteints de cancer colorectal, deux patients étaient homozygotes pour la mutation G382D et un 3ème était hétérozygote pour cette même mutation. Les mutations Y165C et c.1105delC ont été retrouvées chez deux malades à l'état homozygote. Par ailleurs, la prévalence de la MAP due uniquement aux trois mutations récurrentes a été estimée 1/10 000.

L'identification des mutations du gène *MYH* a permis d'adapter la prise en charge médicale des patients, de leur prodiguer et à leurs familles un conseil génétique adéquat, et de réaliser les premiers diagnostics présymptomatiques au Maroc de ce type de cancers chez les apparentés à risque qui le souhaitent.

Le travail réalisé par le Docteur LAARABI a fait l'objet de trois publications internationales et a conclu que la population marocaine, en raison du taux élevé de consanguinité, est une population où le cancer du colon lié à la MAP serait plus fréquent qu'ailleurs. Des études sont en cours pour déterminer la fréquence relative des trois mutations récurrentes, chez un plus grand nombre de patients marocains atteints de cette forme de cancers du colon.

Stratégies diagnostiques

pour une bonne application de la génétique médicale en santé publique

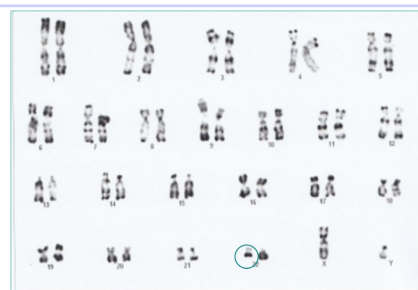
Tests cytogénétiques et moléculaires, proposés par notre laboratoire pour le diagnostic et le suivi des Néoplasies myéloprolifératives

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) sont des hémopathies malignes caractérisées par une atteinte clonale des cellules souches hématopoïétiques de la lignée myéloïde. La classification de ces hémopathies est basée essentiellement sur les données de la génétique. La présence du marqueur cytogénétique, le chromosome Philadelphie et/ou son équivalent moléculaire (gène de fusion *BCR-Abl*), confirme le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique (LMC). En l'absence du chromosome Philadelphie (NMP Ph-), la mutation V617F du gène *JAK2* (*Janus kinase 2*) permet de préciser le diagnostic de certaines néoplasies chroniques. Cette mutation est retrouvée chez 95% des patients avec polyglobulie de Vaquez (PV) et chez plus de 50% des patients avec thrombocythémie essentielle (TE) ou myélofibrose primaire (MFP). Récemment, une nouvelle entité moléculaire due à des mutations au niveau du gène *CALR* (*Calréticuline*) a été identifiée. Ces mutations ont été principalement retrouvées chez des patients atteints de TE et de MFP sans mutation du gène *JAK2*. Quant à la quantification du transcrit *BCR-abl* par PCR en temps réel, elle est proposée par notre laboratoire pour le suivi des patients atteints de LMC et qui sont sous traitement par les inhibiteurs de tyrosine kinase.

Caryotype hématologique

(sur moelle ou sang périphérique si taux de blastes élevé)

- LMC au diagnostic (Recherche de chromosome Philadelphie +/- Anomalies chromosomiques additionnelles (ACA))
- LMC au suivi à 3, 6 et 12 mois jusqu'à Réponse Cytogénétique Complète
- NMP au diagnostic dans certains cas.



Hybridation In Situ Fluorescente

(FISH sur moelle ou sang périphérique)

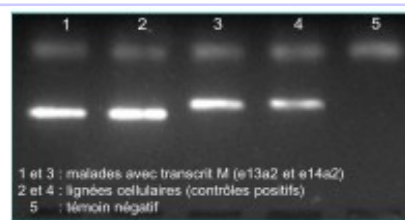
- LMC au diagnostic si échec de culture ou absence de Ph au caryotype
- LMC au suivi.



PCR qualitative

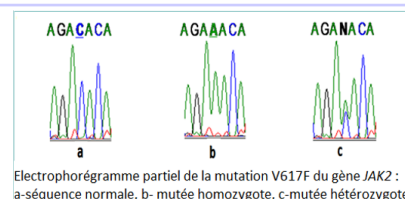
(RT-PCR multiplex des transcrits *bcr-abl*)

LMC au diagnostic pour déterminer le type de transcrit *BCR-Abl1*



Séquençage ciblé des gènes: *JAK2*, *CALR*, Domaine *ABL1*

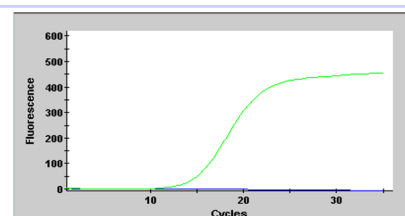
- *JAK2* (V617F) : NMP Ph négative.
- *CALR* (exon 9) : TE ou MFP *JAK2* négative.
- Recherche de mutations de résistance aux inhibiteurs de la tyrosine Kinase



Electrophorégramme partiel de la mutation V617F du gène *JAK2* : a-séquence normale, b- mutée homozygote, c-mutée hétérozygote

PCR quantitative en temps réel (RQ-PCR)

LMC au suivi tous les 3 mois jusqu'à réponse moléculaire majeure (*BCR-Abl* $\leq 0.1\%$) puis tous les 3 à 6 mois



Nos publications en 2014

- **Mansouri M, Chafai Elalaoui S, Ouled Amar Bencheikh B, El Alloussi M, Dion PA, Sefiani A, Rouleau GA. A Novel Nonsense Mutation in SCN9A in a Moroccan Child With Congenital Insensitivity to Pain. *Pediatr Neurol.* 2014;51:741-744**

L'insensibilité congénitale à la douleur est une maladie autosomique récessive rare caractérisée par l'absence totale de perception de la douleur souvent associée à des stimuli nocifs. La plupart des patients sont hyposmiques ou anosmiques. Cette maladie est due à des mutations du gène SCN9A qui code pour le canal voltage-gated sodium channel Nav1.7.

Les auteurs rapportent l'observation d'une patiente de 3 ans qui présente une insensibilité congénitale à la douleur et chez laquelle le séquençage complet par Sanger du gène SCN9A a identifié une nouvelle mutation c.4795C>T; p.Arg1599 du gène SCN9A à l'état homozygote.*

- **Guaoua S, Ratbi I, Lyahyai J, El Alaoui SC, Laarabi FZ, Sefiani A. Novel nonsense mutation of BRCA2 gene in a Moroccan man with familial breast cancer. *Afr Health Sci.* 2014;14:468-471**

La majorité des cancers du sein sont sporadiques tandis que 5 à 10% sont dus à une prédisposition héréditaire. Des altérations constitutionnelles des gènes BRCA1 et BRCA2, de transmission autosomique dominante, sont responsables des formes familiales de cancer du sein et/ou de l'ovaire à début précoce. Le cancer du sein chez l'homme est rare et il est principalement dû à des mutations germinales du gène BRCA2.

Les auteurs rapportent le cas d'un homme atteint d'un cancer du sein à caractère familial et chez qui l'analyse moléculaire du gène BRCA2 a permis d'identifier une nouvelle mutation à l'état hétérozygote c.6428C>A; p.Ser2143 du gène BRCA2.*

- **Courcet JB, Elalaoui SC,, Sefiani A, et al. Autosomal-recessive SASH1 variants associated with a new genodermatosis with pigmentation defects, palmoplantar keratoderma and skin carcinoma. *Eur J Hum Genet.* 2014**

SASH1 est un gène suppresseur de tumeur impliqué dans la tumorigénèse d'un large spectre de tumeurs solides. Les mutations du gène SASH1 à l'état hétérozygote sont connues responsables de la dyschromatose autosomique dominante. La cartographie par homozygoty mapping couplée à un exome sequencing a été réalisée chez une famille marocaine consanguine avec deux frère et sœur présentant un phénotype particulier non classé fait d'anomalies de pigmentation, une alopécie, une kératodermie palmoplantaire, une dystrophie unguéale et un carcinome spinocellulaire récurrent. Après l'identification des variants hétérozygotes du gène SASH1 décrits dans la dyschromatose, les auteurs ont utilisé le rephénotypage pour montrer que les variants homozygotes de ce gène pourraient être responsables d'un phénotype chevauchant avec la dyschromatose mais de manière plus complexe et qui peut toucher même les phanères.

Les auteurs concluent que le gène SASH1 doit être ajouté à la liste des gènes responsables des génodermatoses autosomiques dominantes et récessives, et aussi à la liste des gènes responsables de la prédisposition aux cancers cutanés.

- **Jaouad IC, Guaoua S, Hajjioui A, Sefiani A. Hyaline fibromatosis syndrome with mutation c.1074delT of the CMG2 gene: a case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:29**

La fibromatose juvénile hyaline et la hyalinose systémique infantile sont des variants d'un même syndrome autosomique récessif; la fibromatose hyaline, caractérisée par des lésions cutanées papulonodulaires, une hypertrophie gingivale, des contractures en flexion des articulations, des lésions ostéolytiques et un retard de croissance. Ce syndrome est dû à des mutations du gène CMG2. Les auteurs rapportent le 1^{er} cas d'un patient marocain âgé de 8 ans présentant une fibromatose hyaline et porteur d'une mutation du gène CMG2 à l'état homozygote. L'identification de cette mutation a permis de réaliser un diagnostic présymptomatique chez la sœur du propositus à J2 de vie après la naissance et qui a montré qu'elle était porteuse de la mutation à l'état hétérozygote. Ce résultat a permis de rassurer les parents. Le diagnostic moléculaire de cette pathologie, probablement sous diagnostiquée, permet d'établir un conseil génétique, de proposer un diagnostic prénatal et de démarrer un traitement précoce.

- **Makrythanasis P, ..., Sefiani A, Al Hait S, Elalaoui SC et al. Diagnostic exome sequencing to elucidate the genetic basis of likely recessive disorders in consanguineous families. *Hum Mutat.* 2014;35:1203-1210.**

La technique d'exome sequencing a permis d'identifier l'anomalie moléculaire chez des patients avec des phénotypes évocateurs d'une transmission autosomique récessive mais sans diagnostic clinique précis et sans étude génétique réalisée. Des échantillons d'ADN de 50 familles consanguines, provenant du patient (s), frère affecté (s), et les parents ont été génotypés avec une gamme 720K SNP. L'exome et la CGH array ont ensuite été effectués chez un patient par famille. Des variants pathogéniques impliqués dans des pathologies connues ont été trouvés à l'état homozygote chez 18 familles (36%). Aucun variant pathogène connu n'a été identifié chez les 32 autres familles.

Les auteurs concluent que l'exome sequencing est un puissant outil de diagnostic qui permet d'élargir nos connaissances sur les maladies mendéliennes rares et aussi pour établir des liens de causalité entre génotypes et phénotypes.

- **Natiq A, Amsdel S, Liehr T, Kreskowski K, Meyer B, Ratbi I, Amzazi S, Sefiani A. 11p13 Deletion Syndrome: First Case in Morocco Detected by FISH. *Journal of Pediatrics & Neonatal Care.* 2014; 1:00048**

WAGR est un acronyme pour les mots anglais « Wilms tumor-Aniridia-Genitourinary anomalies-mental Retardation ».

Nos publications en 2014

Le syndrome est la conséquence d'une microdélétion de la région 11p13 du chromosome 11. Cette délétion pourrait impliquer les gènes voisins comme le gène *PAX6* responsable de l'aniridie. Les auteurs rapportent le 1^{er} cas marocain d'un enfant présentant des signes cliniques en faveur du syndrome WAGR et chez qui une analyse par FISH ciblée a permis de confirmer ce diagnostic à l'âge de 2 ans. Le diagnostic précoce de cette pathologie a permis d'établir un conseil génétique et de démarrer une prise en charge et une surveillance adéquate.

- **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.**

Le syndrome de Rothmund-Thomson (RTS), le syndrome Baller-Gerold (BGS) et le syndrome de Rapadilino, sont des génodermatoses à phénotype clinique différent, liées à des mutations du gène *RECQL4*. Les auteurs ont essayé 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 du gène *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, Sefiani A. 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 microdélétion 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 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 marocaine 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. 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 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. Les auteurs rapportent le 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.

Nos publications en 2014

- **Guaoua S, Ratbi I, Laarabi F, Chafai El Alaoui S, Cherkaoui Jaouad I, Barkat A, Sefiani A. Distribution of allelic and genotypic frequencies of NAT2 and CYP2E1 variants in Moroccan population. BMC Genet. 2014;15:1273.**

Plusieurs facteurs génétiques influencent la prédisposition à l'hépatotoxicité induite par les antituberculeux (ATDH), en particulier l'isoniazide (INH). Toutefois, les principaux gènes de susceptibilité pour ATDH sont N-acétyl 2 (NAT2) et le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1). Le Gène NAT2 détermine le statut acétyleur pour le métabolisme des médicaments et des xénobiotiques, le génotype CYP2E1 c1 / C1 est associé à un risque accru de ATDH. La fréquence des polymorphismes des gènes NAT2 et CYP2E1 est variable en fonction de l'origine ethnique. Dans ce travail, les auteurs déterminent la fréquence des acétyleurs lents dans la population marocaine par génotypage des variants du gène NAT2 et déterminent aussi le génotype C1 / C1 pour le gène CYP2E1, afin de prévoir les effets néfastes du traitement anti-tuberculeux, en particulier l'hépatotoxicité. Les auteurs concluent que les génotype NAT2 les plus fréquents au Maroc sont ceux qui codent le phénotype acétyleurs lents (72.39%), ce qui prédispose à un risque élevé d'ATDH. Ils concluent aussi que la plupart des Marocains sont homozygotes pour l'allèle c1 du gène CYP2E1 qui aggrave l'hépatotoxicité chez les acétyleurs lents. Ces données génétiques doivent être prises en considération pour déterminer la dose minimale de INH nécessaire pour traiter les patients tuberculeux marocains, afin de réduire les effets indésirables.

- **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 en santé public, avant même la biopsie musculaire, pour le diagnostic précis de ces pathologies.

- **Ratbi I, Fejjal N, Legendre M, Collot N, Amselem S, Sefiani A. J Med Case Rep. 2014;8:471.**

Le syndrome des ptérygiums poplités est une maladie congénitale qui inclut des anomalies orofaciales, musculosquelettiques et génitourinaires. C'est une maladie de transmission autosomique dominante due à des anomalies du gène IRF6.

Les auteurs rapportent le cas d'un patient Marocain, présentant des signes cliniques en faveur du syndrome des ptérygiums poplités et porteur de la mutation c.250C>T; p.Arg84Cys du gène IRF6. Le diagnostic moléculaire a permis d'établir un conseil génétique et de démarrer une prise en charge adaptée.

Base de données des mutations marocaines : 207 pathologies et 323 mutations

La base de données des mutations marocaines (Mohumuda), 1^{er} dépôt online des mutations identifiés chez les patients originaires du Maroc, a été créée par l'équipe du Département de génétique Médicale en 2007 (Ratbi et al. Indian J Hum Genet. 2008). En 2012, notre équipe s'est associée à la Goldenhelix Institute Foundation (London, UK), et à l'Université de Patras (Grèce) pour développer la base de données et augmenter sa visibilité à l'échelle internationale. Cette collaboration est soutenue par la Société of Human Genome Variation (HGVS), et supportée en partie par the Goldenhelix Institute Foundation, the European FP6 INCO MedGeNet et FP7 GEN2PHEN. Le volet informatique est géré par le groupe Genome Informatics de l'Alliance Médecine Génomique. Les données de la nouvelle database proviennent de Mohumuda, des publications qui apparaissent dans Pubmed, et par une approche de microattribution utilisant les ResearcherIDs individuels lorsque les mutations n'ont pas été publiées. L'introduction dans la base de données de marqueurs à intérêt pharmacogénétique est également en cours.

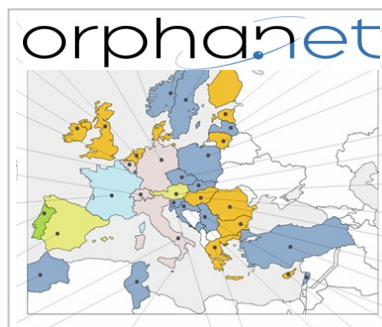


**RARE
DISEASE
Day®**

28 FEBRUARY 2015
rarediseaseday.org

Mobilisons nous pour la journée mondiale des maladies rares

Enregistrer votre expertise dans les maladies rares par un simple clic !



Enregistrer vos activités et garder vos données à jour est important pour informer les professionnels et les patients au sujet de votre implication dans le domaine des maladies rares. Nous vous invitons à cliquer sur le lien sur la page d'orphanet [«if you are not already registered, please create an account»](#) pour créer votre compte sur Orphanet. Orphanet-Maroc, représentée par notre équipe, se chargera de la validation et la mise en ligne de ces données. Vous pouvez également vérifier et mettre à jour les activités que vous avez déjà enregistrées comme vous pouvez déclarer de nouvelles activités liées aux maladies rares. Une fois votre compte créé, vous recevrez vos identifiants personnels qui vous permettront de vérifier et de modifier régulièrement vos données.

Pour plus d'informations, contacter Orphanet-Maroc. Dr. I. Cherkaoui (imane_cj@yahoo.fr)

Tests génétiques pour maladies rares disponibles à notre laboratoire

Dans le cadre des diagnostics moléculaires des maladies génétiques, le département de génétique médicale met à la disposition des cliniciens cette liste de tests génétiques pour des maladies rares. Ces tests ont été mis en place dans le cadre d'études ou de recherche et sont proposés actuellement à d'autres patients potentiels, en dehors des tests de routine.

Pathologie	Mutation(s) recherchée(s)
Syndrome de Sanjad-Sakati	Recherche de la mutation arabe du gène <i>TBCE</i>
Dysplasie cleido-cranienne	Séquençage de tout le gène <i>RUNX2</i>
Syndrome de Nager	Recherche des mutations du gène <i>SF3B4</i>
Dysplasie anauxétique	Recherche des mutations du gène <i>RMRP</i> et des mutations du gène <i>POPI</i>
Microtie familiale	Recherche des mutations du gène <i>HOXA2</i>
Amélogénèse imparfaite avec néphrocalcinose	Recherche des mutations du gène <i>FAM20A</i>
Amélogénèse imparfaite avec hyperplasie gingivale	Recherche des mutations du gène <i>FAM20A</i>
Syndrome de Jalili	Recherche des mutations des exons 1 et 4 du gène <i>CNNM4</i>
Syndrome de Towne Brookes	Recherche de la mutation récurrente du gène <i>SALL1</i>
Chondrodysplasie métaphysaire autosomique récessive (CHH)	Recherche des mutations du gène <i>RMRP</i>
Craniosténoses liées aux mutations FGFR	Séquençage de tout le gène <i>FGFR2</i> Séquençage des exons 5 et 7 du gène <i>FGFR1</i> Séquençage des exons 7 et 10 du gène <i>FGFR3</i>
Fibromatose hyaline juvénile	Recherche des mutations des exons 13 et 14 du gène <i>CMG2</i>
Maladie de Sanfilippo	Recherche des deux mutations récurrentes du gène <i>HGSNAT</i>
Fibrodysplasie ossifiante	Recherche de la mutation récurrente du gène <i>ACVR1</i>
Syndrome de Hutchinson Gilford (Progeria)	Recherche de la mutation récurrente du gène <i>LMNA</i>
Fibrose Congénitale des Muscles Oculo-Moteurs (CFEOM)	Recherche des mutations de tout le gène <i>PHOX2A</i>
Dysplasie spondylo-épimétaphysaire - membres courts - anomalies de calcification (SEMD)	Recherche de la mutation récurrente arabe du gène <i>DDR2</i>
Fusion des 4ème et 5ème métacarpiens	Recherche des mutations de tout le gène <i>FGF16</i>
Syndrome 3M	Recherche de la mutation décrite au Maroc du gène <i>CUL7</i>

Les prestations et les tests génétiques réalisés en routine par notre laboratoire

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.

Analyse	Indications	Délai	Prix (DH)
Caryotype constitutionnel postnatal	Indications du caryotype	4 Sem	800.00
Caryotype hématologique	Néoplasies myéloprolifératives et SMD	2 Sem	1200.00
Recherche de la mutation V617F du gène <i>JAK2</i>	Syndromes myéloprolifératifs non LMC	4 Sem	1200.00
Recherche des mutations de l'exon 9 du gène <i>CALR</i>	Thrombocytémie essentielle & myélofibrose primitive sans mutation <i>JAK2</i>	4 Sem	1200.00
Quantification du transcrit BCR-Abl par RT-PCR	Suivi des patients atteints de LMC	1 Sem	2700.00
Recherche postnatale des microdélétions par FISH	Syndromes microdélétionnels : Williams et 22q11	2 Sem	1800.00
Recherche de mosaïcisme par FISH	Aneuploidies en mosaïque : X, Y et 21	2 Sem	1800.00
Recherche des mutations majoritaires du gène <i>MEFV</i>	Fièvre méditerranéenne familiale	4 Sem	1200.00
Recherche de la délétion de l'exon 7 du gène <i>SMN</i>	Amyotrophie spinale et hypotonies congénitales	4 Sem	800.00
Recherche de délétions du gène de la dystrophine	Myopathie de Duchenne et Myopathie de Becker	4 Sem	1200.00
Recherche de la mutation 525delT du gène <i>LGMD2C</i>	Dystrophies musculaires autosomiques récessives	4 Sem	1200.00
Recherche de la mutation 35delG de la Connexine 26	Surdités autosomiques récessives	4 Sem	1200.00
Recherche de la mutation c.144delC du gène <i>AURKC</i>	Infertilité masculine, spermatozoïdes macrocéphales	4 Sem	1200.00
Recherche des délétions AZF du chromosome Y	Infertilité masculine	4 Sem	1200.00
Recherche de Facteur V de Leiden	Maladies thromboemboliques-Maladie abortive	4 Sem	1200.00
Recherche des mutations majoritaires du gène <i>HBB</i>	Bêta thalassémies, drépanocytose et hémoglobinoïde C	4 Sem	1200.00
Recherche des mutations de l'exon 10 du gène <i>CFTR</i>	Mucoviscidose	4 Sem	1200.00
Recherche des mutations majoritaires du gène <i>MYH</i>	Cancer du colon sur polypose atténuée : MAP	4 Sem	1800.00
Recherche des mutations des exons 12 et 13 du gène <i>RET</i>	Néoplasies endocriniennes multiples type 2A	4 Sem	1800.00
Recherche de la mutation c.3233C>G du gène <i>IDUA</i>	Maladie de Hurler	4 Sem	1200.00
Recherche de la mutation c.1643_1644delTG du gène <i>XPC</i>	Xeroderma Pigmentosum	4 Sem	1200.00
Recherche de la mutation p.Ile244Thr du gène <i>AGXT</i>	Hyperoxalurie primitive type I	4 Sem	1200.00
Recherche des mutations G380R et N540K du gène <i>FGFR3</i>	Achondroplasie / Hypochondroplasie	4 Sem	1200.00
Génotypage IL28B (rs12979860)	Hépatite virale C	1-2 Sem	600.00
Recherche des mutations récurrentes du gène <i>HFE</i>	Hémochromatose	4 Sem	1800.00
Recherche de mutations récurrentes du gène <i>G6PC</i>	Glycogénose type Ia	4 Sem	1800.00
Etude de l'empreinte parentale de la région 15q11.13	Syndrome de Prader Willi et syndrome d'Angelman	4 Sem	800.00
Recherche de la délétion récurrente du gène <i>NPH1</i>	Néphronophtise	4 Sem	1200.00
Conseil génétique et dysmorphologie (Hôpital)	Maladies génétiques et syndromes polymalformatifs	-	60.00