



Soutenons les  
enfants de la  
lune P. 7



Cours International du RIIP  
Initiation à la Phylogénie Moléculaire pour le suivi épidémiologique  
des infections virales, bactériennes et parasitaires

Ce cours aura lieu à  
l'Institut Pasteur du Maroc à Casablanca  
du 17 au 22 Octobre 2016.

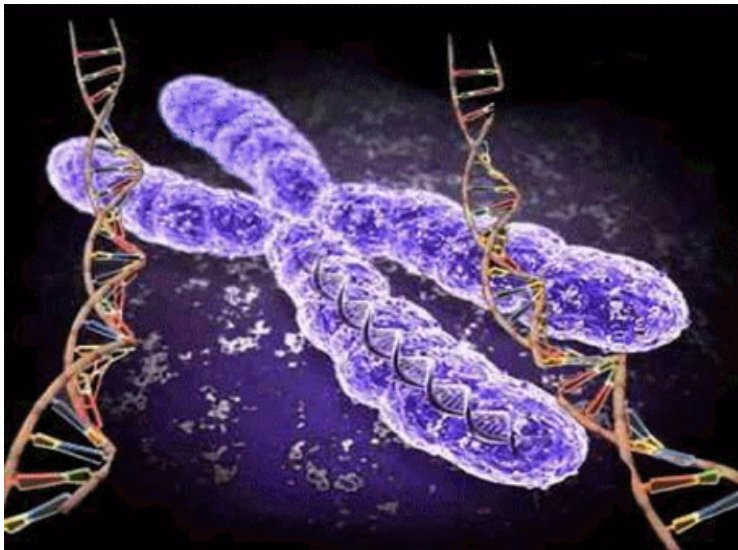


Institut Pasteur  
du Maroc

# LETTRE PASTEUR

Lettre trimestrielle d'informations Septembre 2016 / N°6  
Consultable sur le site : [www.pasteur.ma](http://www.pasteur.ma)

## Génomique et maladies génétiques



Des anomalies de séquence (mutations) présentes dans les cellules germinales (spermatozoïdes ou ovocytes, peuvent entraîner des maladies héréditaires, dites génétiques. Dans le cas des maladies monogéniques, où la pathologie résulte d'une mutation dans un seul gène, l'identification du gène responsable est relativement aisée depuis le séquençage et l'annotation du génome humain.

7275 maladies génétiques de ce type (elles sont dites rares) sont recensées à ce jour. Grâce aux progrès du séquençage, les gènes d'un peu plus de 3500 d'entre elles ont été identifiés : c'est un pas décisif dans l'approche thérapeutique de ces maladies, qui était inimaginable il y a 20 ans. Il en existe près de 6 000 différentes dans le monde. La plupart d'entre elles sont rares et peu connues du grand public, et même de certains professionnels de santé.

Au-delà de ces maladies génétiques rares, nous découvrons l'extrême complexité de l'autre classe de maladies à composantes génétiques, les multifactorielles, qui est de loin la plus fréquente (les diabètes, des maladies cardio-vasculaires, immunologiques, neurologiques, psychiatriques...). Ces maladies sont bien plus complexes à étudier, car chacune d'elles est polygénique et met donc en jeu une batterie plus ou moins étendue de gènes qui interagissent ; l'implication supplémentaire de facteurs environnementaux complique notablement les stratégies d'étude. Depuis 2007, ont été identifiés plus de 1 100 endroits précis de notre génome impliqués dans 165 maladies génétiques multifactorielles communes. Les maladies génétiques ont la particularité de pouvoir concerner non seulement la personne atteinte mais aussi sa famille

## Edito

Pr Naïma Elmdaghri  
Directrice de l'Institut Pasteur du Maroc



Depuis sa création, en 1994, le laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine travaille sur deux programmes de recherche, qui s'inscrivent dans le cadre d'une thématique globale, portant sur la diversité génétique et la santé des populations. Le premier programme intitulé « Génomique Médicale » a une approche génomique pour identifier la base moléculaire de maladies monogéniques et multifactorielles dans la population Marocaine.

Le deuxième programme « biologie de développement » porte sur l'étude génétique des désordres de développement sexuel et de la diversité génétique de la population Marocaine. D'extraordinaires progrès ont été réalisés en génétique ces toutes dernières années, en particulier le séquençage complet du génome de centaines d'organismes, des bactéries à l'homme, qui a révolutionné notre compréhension des êtres vivants et de leurs interrelations

A l'Institut Pasteur du Maroc, la recherche sur les maladies génétiques vise à développer des outils de dépistage et de prévention de l'handicap sévère d'origine génétique.

Enfin, tous nos programmes de recherche s'inscrivent dans une recherche translationnelle s'accordant avec les missions de santé publique.

## FINANCEMENTS

ACIP A-07-2011: Etude des bases moléculaires du déficit immunitaire primitif par agammaglobulinémie dans une population Maghrébine fortement consanguine. IP Maroc, IP Algerie et IP Tunisie.

CNRST-INSERM 2013-2014: Recherche de nouveaux déterminants génétiques de cécités héréditaires simples ou associées à une surdité. Institut des Neurosciences de Montpellier et IP Maroc

MEDIGENE FP7: Genetic and environmental factors of insulin resistance syndrome and its long-term complications in immigrant Mediterranean populations. Grant agreement no: 27917 Started 2012

ACIP A-16-2013: Post genomic tools for disease gene identification: pilot project of Maghrebian populations. IP Paris, IP Maroc & IP Tunisie.

ACIP A-07-2014: Autism in France, Morocco and Tunisia. . IP Paris, IP Maroc & IP Tunisie.

PTR 483 (2014): The PDZ mediated interaction in the auditory sensory cells. IP Paris et IP Maroc

A\*MIDEX - AAP Méditerranée 2014: Project RARE-MED Setting up a Mediterranean Research Network for the study of rare diseases in the Mediterranean area. Faculté de Médecine de la Timone, IP Maroc et IP Tunisie

ACIP 2016 Caractérisation des mutations associées à l'inversion sexuelle chez l'homme dans la famille KDM de facteurs de remodelage de la chromatine : (IPM, IPP, IPT)

## COLLABORATIONS

### Institutionnelle

Laboratoire de cytogénétique, Centre de Biologie Médicale

### Nationale

Laboratoire des Sciences Anthropogénétiques et Biostatistiques, Faculté des sciences, El Jaidia; Laboratoire de physiologie et génétique moléculaire, Faculté des sciences Ben M'sik, laboratoire de neurogénétique, Faculté de médecine de Rabat, service de neuro-pédiatrie, CHU Rabat et Casablanca.

### Internationale

Institut de neurosciences de Montpellier ; Institut Pasteur Paris ; laboratoire de Génétique médicale et oncogénétiques Institut Pasteur de Tunis ; Laboratoire de Transmission, contrôle et immunobiologie des infections Institut Pasteur de Tunis ; Cologne Center for Genomics, University of Cologne, Germany ; Pôle de compétence en Neurogénétique : CNRST, Hôpital des enfants de Rabat et la faculté de science Agdal Rabat ; CHU Ibn Roch Casablanca et CHU Rabat ; Facultés des Sciences, Faculté de Médecine de la Timone UMR-S910 ; Laboratoire de Génétique de développement, Département de Biologie de Développement, Institut Pasteur de Paris, France

## Le laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine

**L**aboratoire de Génétique Moléculaire Humaine a deux programmes de recherche, qui s'inscrivent dans le cadre d'une thématique globale, portant sur la diversité génétique et la santé des populations :

Le premier programme intitulé génomique médicale a une approche génomique pour identifier la base moléculaire de maladies monogéniques et multifactorielles dans la population Marocaine.

Le deuxième programme Génétique du développement humain qui se concentre sur la compréhension des processus de reproduction en analysant les mécanismes génétiques et épigénétiques associés au développement des cellules germinales des gonades des mammifères. Dans les deux programmes, l'investigation des maladies ciblées est pluridisciplinaire associant la biochimie, la cytogénétique, l'épidémiologie et la génétique moléculaire. En plus de ces deux programmes, nous avons un programme de soutien à la recherche qui comprend la formation en bioinformatique et aux nouvelles techniques de séquençage.



Equipe du laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine

## AXES DE RECHERCHE DU LABORATOIRE

**L**es maladies autosomiques orphelines et maladies polygéniques, premier axe de recherche du laboratoire, ont fait l'objet de plusieurs projets. Cet axe consiste à l'étude génétique et moléculaire des pathologies afin de déterminer les mutations des gènes causals chez les patients Marocains.

L'étude des surdités héréditaires chez la population marocaine a toujours été l'un des projets le plus important du laboratoire. Cette étude a généré une dizaine de publications depuis 2004 et a fait du laboratoire la référence au Maroc.

Depuis 2012 et en collaboration avec différents laboratoires étrangers, le diabète de type 2 et le syndrome métabolique sont étudiés génétiquement dans le cadre du programme européen MEDIGENE.

L'oncogénétique est un axe relativement nouveau ; la recherche des mutations du gène Rb responsable du Rétinoblastome ainsi que ceux d'autres pathologies telles que le Glioblastome et le Xérodérma Pigmentosum ont été étudiés au laboratoire afin de proposer aux cliniciens des tests génétiques importants pour confirmer le diagnostic et proposer un conseil génétique aux malades.

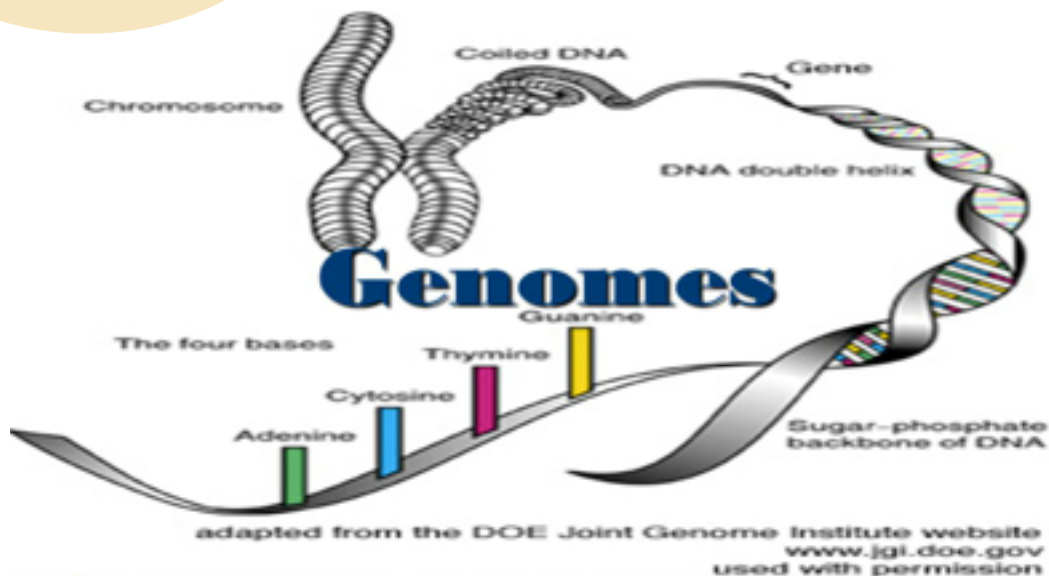
Le laboratoire s'est intéressé aussi aux maladies mitochondriales ainsi qu'à l'autisme.

D'autres projets ont été lancés tel que le Projet A\*MIDEX: (réseau pour l'étude des maladies rares en collaboration avec la Faculté de médecine de Marseille et l'institut Pasteur de Tunis). Le deuxième axe de recherche est la génétique du développement et du chromosome Y qui s'est centré sur l'étude de l'infertilité masculine et des ambiguïtés sexuelles, projets principaux de l'activité de notre laboratoire.

## Les Notions pour mieux comprendre la GENETIQUE

Si la notion du passage d'informations héréditaires entre générations remonte au XVII<sup>e</sup> siècle, la mise en évidence de l'ADN comme support de l'hérédité ne date que de 1943, et sa structure ne fut élucidée qu'en 1953. La naissance de la biologie moléculaire dans les années 70 marquent le réel démarrage de la génétique. Si la notion du passage d'informations héréditaires entre générations remonte au XVII<sup>e</sup> siècle, la mise en évidence de l'ADN comme support de l'hérédité ne date que de 1943, et sa structure ne fut élucidée qu'en 1953. La naissance de la biologie moléculaire dans les années 70 marquent le réel démarrage de la génétique.

**L**a **génomique** est une branche de la génétique qui s'intéresse à l'information génétique (ADN) totale d'un organisme : son « génome ». Le même ADN est contenu dans pratiquement chacune des cellules d'un organisme, organisé en chromosomes, dont le nombre varie selon les espèces. L'ADN porte toutes les informations indispensables au bon fonctionnement d'un organisme et le caractérise entièrement. La génomique consiste en premier lieu à étudier la structure des génomes, c'est le « séquençage », puis à explorer cette structure pour y repérer des gènes, déterminer leurs fonctions, comprendre ce qui régit leur expression.



**Le séquençage** d'un génome consiste à déterminer, pour chacun des chromosomes, l'enchaînement spécifique des quatre molécules qui composent l'ADN, nommées A, T, G et C (pour Adénine, Thymine, Guanine et Cytosine).

C'est la méthode la plus fine pour décrypter l'information génétique d'un organisme. Aujourd'hui, des centaines d'espèces de bactéries, plantes ou animaux ont vu leur génome séquencé. le programme de séquençage du génome humain lancé en 1990, a permis le séquençage de l'ADN humain, composé d'environ 3,4 milliards de nucléotides. Le projet a abouti au séquençage complet du génome humain en 2003.

Le séquençage d'un génome caractérise l'espèce séquencée (la majeure partie de l'ADN des individus d'une même espèce est identique), mais aussi l'individu (la petite fraction restante fait de chaque individu un être unique). On dénombre à ce jour près de 25.000 gènes chez l'Homme.

**Le génotypage** est la discipline qui vise à déterminer la nature d'une variation génétique à une position spécifique dans le génome, pour un individu donné. Chez l'Homme, le génotypage consiste en particulier à rechercher des variations génétiques liées à des pathologies.

Dans une population d'individus, la plupart des gènes existent sous plusieurs formes, appelées « allèles », qui correspondent à des variations génétiques (séquences légèrement différentes) des gènes, résultant de mutations. Ces variations peuvent conduire à un fonctionnement différent du gène, donc à des expressions différentes du caractère en question (Phénotype) mais aussi à des dysfonctionnements, comme les maladies génétiques.

Chez l'homme, plus de 7 000 maladies monogéniques (où la pathologie résulte de la mutation d'un seul gène) sont recensées à ce jour, dont certaines très rares. Grâce aux progrès de la génétique et au séquençage du génome humain, les gènes responsables d'un peu plus de 3 500 d'entre elles ont été identifiés, soit plus de la moitié. La découverte de ces gènes marque un pas décisif vers le traitement de ces maladies, même si le chemin à parcourir est encore long.

Au-delà des maladies génétiques rares, la génétique explore petit à petit la complexité des autres maladies à composantes génétiques : les maladies multifactorielles, de loin les plus fréquentes (diabète, cancers, maladies cardio-vasculaires, immunologiques, neurologiques, psychiatriques...). Progressivement, les gènes impliqués seront identifiés et leurs fonctions mises en évidence. De nouvelles cibles thérapeutiques pourront être ainsi découvertes.

**Le terme épigénétique** a été proposé pour la première fois par Conrad Waddington dans les années 1940 comme "la branche de la biologie qui étudie les relations de cause à effet entre les gènes et leurs produits, qui font apparaître le phénotype". La génétique renvoie à l'écriture des gènes, l'épigénétique à leur lecture. L'accessibilité d'un gène dans une cellule et donc sa capacité à être transcrit puis traduit en une protéine va notamment dépendre de modifications chimiques de l'ADN et de protéines qui entourent l'ADN (histones). L'hérédité épigénétique est fondamentale au niveau cellulaire car elle contribue dans l'organisme à la mémoire de l'identité des cellules. Les modifications épigénétiques sont influencées par l'environnement intrinsèque ou extrinsèque. Notre mode de vie pourrait ainsi laisser dans nos cellules une "trace épigénétique" éventuellement transmissible d'une génération à l'autre.

Un défi majeur de la génétique moderne et de l'épigénétique est de comprendre la complexité de la relation entre génotype et phénotype et d'explorer les liens entre les variations génétiques individuelles, l'environnement et les maladies humaines.

## La Surdité hereditaires au Maroc

Amina Bakhchane, Amale Bousfiha,  
Sara salime, Soukaina Elrharchi et Abdelhamid Barakat



Dr Abdelhamid Barakat  
Directeur du laboratoire de  
Génétique Moléculaire  
Humaine

### 1. Les données épidémiologiques de la surdité au Maroc

Selon l'OMS, la prévalence de la perte d'audition est très variable et peut être estimée à 5,3% de la population mondiale, ce qui correspond à 360 millions de personnes dont 32 millions d'enfants (OMS, 2015).

Au Maroc, il n'y a pas de données épidémiologiques publiées récemment sur la surdité, à part une enquête réalisée en 2007 (résultats non publiés) par le ministère de la Santé au Maroc et qui a estimé le nombre de cas de surdité à 150000. En absence de données épidémiologiques récentes sur la surdité, les estimations de l'organisation mondiale de la santé peuvent être utiles. Selon l'OMS, Le Maroc fait partie des pays dont l'estimation de la prévalence du déficit auditif est comprise entre 2,72% et 4,41%. Selon le dernier recensement réalisé en 2014, l'effectif de la population Marocaine a atteint 33.848.242 (Site institutionnel du Haut-Commissariat au Plan du Royaume du Maroc : <http://www.hcp.ma/>). Nous pouvons conclure que la prévalence du déficit auditif au Maroc serait de 920 672   1 492 707 cas.

La surdité a une étiologie très variable. Elle peut survenir suite à une atteinte du canal auditif externe ou à un déficit au niveau du mécanisme de conduction du son (surdité de transmission) ou d'une atteinte au niveau de la cochlée, du nerf cochléaire ou des voies auditives centrales (surdité de perception). La perte de l'audition peut être provoquée par plusieurs facteurs: les complications néonatales, la méningite ou d'autres infections, les médicaments ototoxiques, les traumatismes physiques, l'exposition au bruit, le vieillissement et la génétique.

La génétique représente la cause la plus fréquente étant donné qu'environ 70% des troubles de l'audition sont d'origine héréditaire. Le 1/3 des surdités héréditaires est syndromique (associé à d'autres symptômes) et les 2/3 sont non syndromiques (surdité isolée).

Actuellement on estime le nombre de gènes impliqués dans les surdités non syndromiques à 200. A ce jour près 125 loci de g ne de surdité ont été reportés dans la littérature (58 DFNA, 63 DFNB et 4 DFN lié à l'X).

Pour les surdités syndromiques, à peu près 400 syndromes associés à des troubles de l'audition sont déjà décrits. Le plus connu, le syndrome d'Usher caractérisé par la double perte sensorielle qui affecte à la fois la vision et l'audition d'où la nécessité d'agir le plus tôt possible afin de rétablir le fonctionnement auditif avant l'installation de la cécité.

Ainsi, la détermination des mutations causales, constitue une aide précieuse au diagnostic précis et précoce. Ce qui permet donc de mieux guider la prise en charge puisque des formes de surdité répondent mieux à l'implant cochléaire que d'autres. Le bon diagnostic permet également d'avoir une idée sur le profil évolutif de la surdité et de savoir s'il s'agit d'une surdité syndromique nécessitant une surveillance particulière (indication d'implant cochléaire bilatéral en cas du syndrome d'Usher). De plus l'identification de la mutation permet de donner le conseil génétique adéquat pour prévenir la récurrence de la perte d'audition chez les autres membres de la famille.

### 2. Les gènes responsables de la surdité chez la population marocaine

L'étude de la surdité héréditaire chez la population marocaine a été entreprise depuis 2003 par le laboratoire de Génétique Moléculaire

et Humaine à l'Institut Pasteur du Maroc où l'implication de plusieurs gènes dans la survenue de la surdité au Maroc a été mise en évidence. Les principaux travaux réalisés au laboratoire de Génétique Moléculaire et Humaine sur la surdité au Maroc sont :

- La surdité autosomique récessive dans la population marocaine est principalement due à des mutations du gène GJB2 (Abidi et al. 2007, 2008a, 2008b, Bakhchane et al. 2016).
- Les deux gènes GJB3 et GJB6 ne sont pas impliqués dans la survenue de la surdité au Maroc (Nahili et al. 2008).
- En 2008, une nouvelle mutation au niveau du gène ESPN a été mise en évidence chez une large famille Marocaine (Boulouiz et al. 2008).
- En 2010, un nouveau gène a été identifié : le gène TPRN. Il a été lié à la surdité progressive chez une famille Marocaine (Li et al. 2010).
- La mutation A1555C a été mise en évidence au niveau du gène MTRNR1 chez 3 familles marocaines atteintes de surdité non syndromique (Nahili et al. 2010).
- Les mutations dans les gènes CLDN14, TMPRSS3 sont responsable de la surdité non syndromique au Maroc (Charif et al. 2012a, 2013). Aussi, la mutation c.242G>A du gène LRTOMT est la deuxième cause de la surdité après les mutations du gène GJB2 (Charif et al. 2012b).
- Concernant la survenue de la surdité syndromique au Maroc, Une mutation du gène MYO7A est responsable du syndrome d'USHER chez une famille marocaine (Boulouiz et al. 2007).
- Par l'utilisation de nouvelles technologies de séquencage (Whole Exome Sequencing), des mutations au niveau des gènes TMCI et TBC1D24 ont été mises en évidence chez des familles marocaines atteintes de surdité non syndromique (Bakhchane et al. 2015a, 2015b)

Ainsi, l'équipe de laboratoire de Génétique Moléculaire et Humaine a décrit la contribution de plusieurs gènes : GJB2, MTRNR1, TPRN, MYO7A, ESPN, LRTOMT, TMPRSS3, CLDN14, TMCI et TBC1D24 dans la survenue de la surdité héréditaire chez différents patients de la population marocaine. Ces travaux ont permis de décrypter plus de 55% des cas de surdités génétiques. Le but est de mettre au point un diagnostic moléculaire systématique de la surdité, et de proposer un conseil génétique pour les familles atteintes de surdité.

### 3- Exemple des études génétiques réalisées chez des familles atteintes de la surdité

a- Une nouvelle mutation au niveau du gène TMCI cause la surdité non syndromique chez une famille marocaine

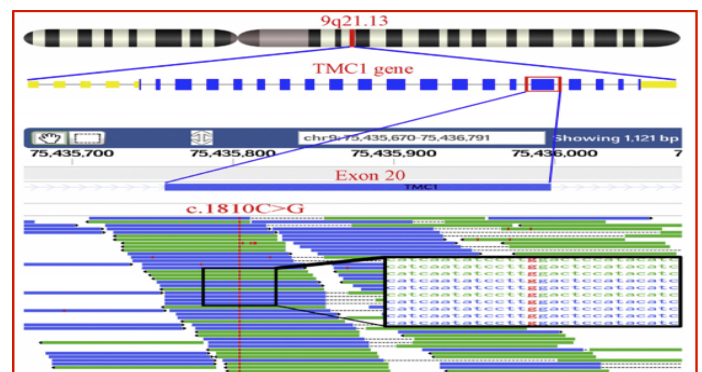
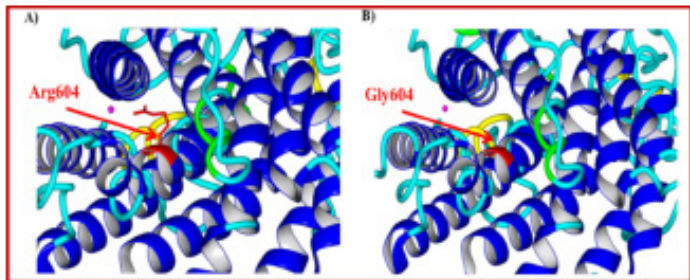


Figure 1: Visualisation de la mutation c.1810C>G identifiée par WES au niveau de l'exon 20 du gène TMCI.

La surdité est le déficit sensoriel le plus fréquent chez l'enfant. D'énormes conséquences touchent l'enfant sourd commençant par des difficultés dans l'acquisition du langage parlé induisant un obstacle scolaire suivie par un trouble comportementale et psychologique causé par l'isolement sensoriel. En effet un diagnostic génétique exact mène à une prise en charge précoce favorisant une nette amélioration des performances langagières et intellectuelles.

Par l'utilisation du WES, nous avons identifié chez la famille SF107 une nouvelle mutation délétère c.1810C > G (p.Arg604Gly) à l'état homozygote au niveau de l'exon 20 du gène TMC1. Cette mutation (chr9: 75435804) est localisée dans une région d'homozygotie de 4 mégabases située sur le chromosome 9q21.13 (Figure 1).

La mutation est prédite délétère par les trois sites de prédiction protéique que nous avons (SIFT, PolyPhen-2 et Mutation Taster), elle n'a pas encore été rapportée et absente dans toutes les bases de données actuelles. La modélisation par homologie a été réalisée pour évaluer l'impact de la mutation faux-sens p.Arg604Gly sur la stabilité de la protéine. La structure tridimensionnelle de la protéine TMC1 a été générée en utilisant CPHmodels-3.2 Server. Cette mutation est prédite par I-Mutant 2.0 et SDM (Site Directed mutator) pour être très déstabilisante et provoque des changements conformationnels sur la structure 3D de la protéine, ce qui pourrait aboutir à un dysfonctionnement de la protéine (Figure 2). Notre étude de prédiction a révélé que l'Arginine-604 dans la protéine native se trouve sur la surface de la chaîne polypeptidique, tandis que dans la protéine mutante, la Glycine se trouve à l'intérieur du polypeptide plié. Ainsi, cette mutation peut conduire à des changements dans les repliements de la protéine TMC1, et par conséquent à son inactivation ou sa dégradation.



**Figure 2:** Visualisation de la protéine native et la protéine mutante par YASARA. (A) des segments de protéines TMC1 mettant en évidence la position et l'orientation de l'acide aminé natif Arginine-604. (B) même structure que (A), mais avec la substitution Glycine-604 montrant une orientation inverse du résidu amino-acide.

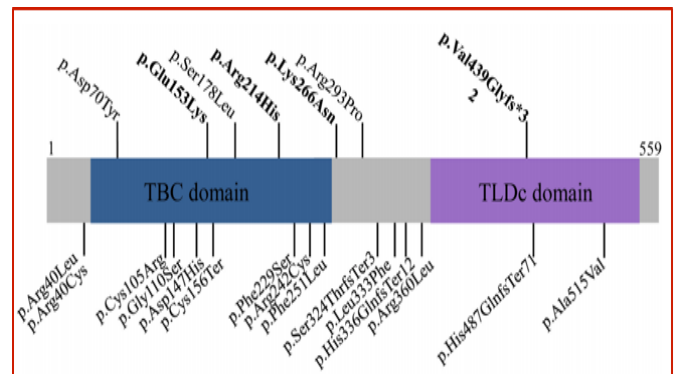
## b- Surdité non syndromique autosomique récessive et mutations du gène TBC1D24 au Maroc.

La surdité est le déficit sensoriel le plus fréquent, elle touche chaque année près d'un millier de nouveau-nés, avec de lourdes conséquences sur l'acquisition du langage oral et sur le développement socio-affectif de l'enfant. Au Maroc, 150.000 cas de surdité ont été rapportés en 2007 selon une enquête élaborée par le Ministère de la Santé.

## Références :

- 1- Abidi O, Boulouiz R, Nahili H, Bakhouch K, Wakrim L, Rouba H, Chafik A, Hassar M, Barakat A. 2008a. Carrier frequencies of mutations/polymorphisms in the connexin 26 gene (GJB2) in the Moroccan population. *Genet Test* 12:569-574.
- 2- Abidi O, Boulouiz R, Nahili H, Imken L, Rouba H, Chafik A, Barakat A. 2008b. The analysis of three markers flanking GJB2 gene suggests a single origin of the most common 35delG mutation in the Moroccan population. *Biochem Biophys Res Commun* 377:971-974.
- 3- Abidi O, Boulouiz R, Nahili H, Ridal M, Alami MN, Tlili A, Rouba H, Masmoudi S, Chafik A, Hassar M, Barakat A. 2007. GJB2 (connexin 26) gene mutations in Moroccan patients with autosomal recessive non-syndromic hearing loss and carrier frequency of the common GJB2-35delG mutation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71:1239-1245.
- 4- Bakhchane A, Bousfiha A, Charoute H, Salime S, Detsouli M, Snoussi K, Nadifi S, Kabine M, Rouba H, Dzhbi H, Roky R, Charif M, et al. 2016. Update of the spectrum of GJB2 gene mutations in 152 Moroccan families with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Eur J Med Genet* 59:325-329.
- 5- Bakhchane A, Charif M, Salime S, Boulouiz R, Nahili H, Roky R, Lenaers C, Barakat A. 2015a. Recessive TBC1D24 Mutations Are Frequent in Moroccan Non-Syndromic Hearing Loss Pedigrees. *PLoS One* 10:e0138072.
- 6- Bakhchane A, Charoute H, Nahili H, Roky R, Rouba H, Charif M, Lenaers C, Barakat A. 2015b. A novel mutation in the TMC1 gene causes non-syndromic hearing loss in a Moroccan family. *Gene* 574:28-33.
- 7- Boulouiz R, Li Y, Abidi O, Bolz H, Chafik A, Kubisch C, Roub H, Wollnik B, Barakat A. 2007. Analysis of MYO7A in a Moroccan family with Usher syndrome type 1B: novel loss-of-function mutation and non-pathogenicity of p.Y1719C. *Mol Vis* 13:1862-1865.
- 8- Boulouiz R, Li Y, Souhaline H, Abidi O, Chafik A, Nürnberg G, Becker C, Nürnberg P, Kubisch C, Wollnik B, Barakat A. 2008. A novel mutation in the Espin gene causes autosomal recessive nonsyndromic hearing loss but no apparent vestibular dysfunction in a Moroccan family. *Am J Med Genet A* 146A:3086-3089.
- 9- Eloualid A, Rouba H, Rhaissi H, Barakat A, Louanjli N, Bashamboo A, McElreavey K. Prevalence of the Aurora kinase C c.144delC mutation in infertile Moroccan men (*Fertil Steril*) Volume 101, pp. 1086-90. (2014)
- 10- Bashamboo A, Ferraz-de-Souza B, Lourenço D, Lin L, Sebire NJ, Montjean D, Bignon-Topalovic J, Mandelbaum J, Siffroi JP, Christin-Maitre S, Radhakrishna U, Rouba H, Ravel C, Seeler J, Achermann JC, McElreavey K. Human male infertility associated with mutations in NR5A1 encoding steroidogenic factor 1 (*Am J Hum Genet*) Volume 87, pp. 505-12. (2010)
- 11- Eloualid A, Abidi O, Charif M, El houate B, Benrahma H, Louanjli N, Chadli E, Ajjemami M, Barakat A, Bashamboo A, McElreavey K, Rhaissi H, Rouba H. Association of the MTHFR A1298C variant with unexplained severe male infertility (*PlosOne*) Volume 7 (3): e34111. (2012a)
- 12- Yu J, Chen Z, Ni Y, Li Z. CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis (*Hum. Reprod*) volume 27, pp. 25-35. (2012)

La technique du Whole Exome Sequencing (WES) a été utilisée pour l'identification des mutations responsables de la surdité chez deux familles marocaines. Ainsi, nous avons pu identifier deux mutations hétérozygotes composites au niveau du gène TBC1D24, la première mutation hétérozygote composite (c.641G>A/ c.1316insG) chez la famille SF05, et la mutation (c.641G>A/ c.457G>A) chez la famille SF34.



**Figure 3:** Représentation schématique des mutations responsables de la surdité non syndromique, où les deux domaines fonctionnels TDC et TLbc sont représentés sur la structure de la protéine TBC1D24. Les changements amino-acides identifiés dans ce travail sont en gras.

Pour explorer la fréquence des mutations du gène TBC1D24 au Maroc, nous avons séquencé les sept exons du gène TBC1D24 chez 63 familles sans diagnostic moléculaire. Cela nous a permis d'identifier une 3 me famille avec une mutation hétérozygote composite (c.641G>A/ c.798G>T).

En effet, le gène TBC1D24 a été identifié pour la première fois en 2010, chez des familles présentant des cas d'épilepsies infantiles sévères transmissibles (Falace et al. 2010), alors qu'en 2014, le gène TBC1D24 a été décrit pour la première fois dans des familles présentant la surdité (Rehman et al. 2014). Notre travail confirme l'implication de ce gène dans la surdité (Bakhchane et al. 2015a).

Les quatre mutations identifiées dans ce travail sont pathogènes selon les trois logiciels de prédiction protéique que nous avons utilisés (SIFT, PolyPhen-2 et Mutation Taster). De plus, ces mutations affectent les deux domaines majeurs (TBC et TLDC) au niveau de la séquence protéique TBC1D24 (figure 2z), suggérant ainsi que l'intégrité de ces domaines est cruciale pour la fonction de TBC1D24 dans la cochlée.

## Etude Génétique des Neuropathies Mitochondriales

Halima Nahili et Abdelhamid Barakat



Dr Halima Nahili  
Chercheur au laboratoire de  
Génétique Moléculaire  
Humaine

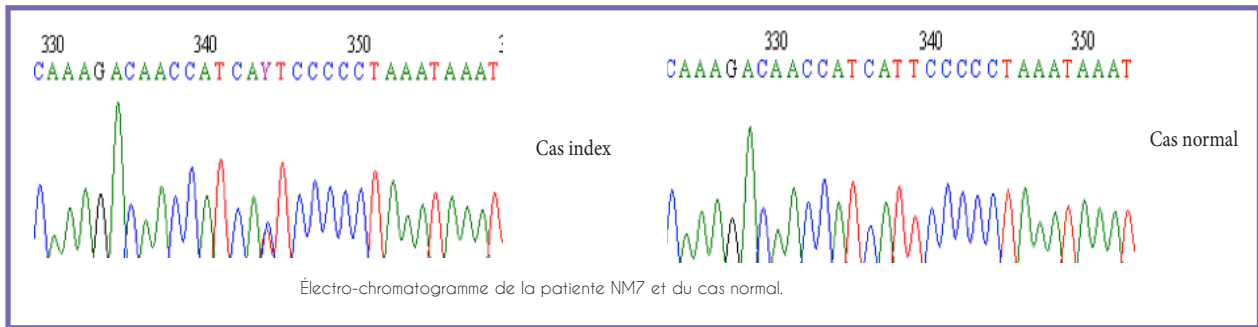
Le rôle principal des mitochondries est de générer de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate, à travers la chaîne de transport d'électrons et la phosphorylation oxydative (OXPHOS). Cette voie est sous contrôle des génomes nucléaire et mitochondrial (ADNmt). Les maladies mitochondriales sont un groupe de troubles causés par un dysfonctionnement des OXPHOS. Ce sont des maladies neuromusculaires héréditaires rares avec une prévalence estimée de 1 à 2 sur 7 000. Elles surviennent à n'importe quel âge, de la période néonatale à un âge avancé de la vie, elles peuvent toucher tous les tissus et tous les organes. Les maladies mitochondriales sont cliniquement et génétiquement hétérogènes, Le diagnostic est difficile et complexe, du fait de la grande hétérogénéité des présentations cliniques (encéphalopathie, épilepsie, diabète, surdité, cécité, cardiomyopathie, insuffisance hépatique...). On distingue deux types d'anomalies mitochondriales, des maladies dus à des mutations de l'ADNmt et d'autres dus à des défauts dans l'ADN nucléaire.

Les mutations de l'ADNmt et nucléaires affectant les OXPHOS entraînent généralement des phénotypes cliniques multisystémiques, y compris une neuropathie périphérique. La neuropathie périphérique est une caractéristique déterminante dans certaines maladies mitochon-

Plusieurs maladies neurologiques sont fréquentes au Maroc. C'est le cas des maladies neurodéveloppementales chez les enfants responsables de handicaps moteurs et intellectuels à vie. La prévalence de ces troubles est estimée à 420 cas pour 100 000 habitants, soit 130 000 enfants au Maroc (Société marocaine de neurologie, 2011). Au Maroc, ces maladies représentent un véritable problème de santé publique; Le diagnostic est encore incomplet et la demande des cliniciens pour le diagnostic moléculaire est de plus en plus importante.

Les technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) révolutionnent le dépistage diagnostique des maladies rares, y compris les troubles mitochondriaux primaires, en particulier ceux causés par des défauts de gènes nucléaires. Les approches NGS sont capables d'identifier le gène causal des défauts chez les petites familles et même chez les individus célibataires, incapables à l'investigation par analyse traditionnelle de liaison. Ces technologies contribuent à combler l'écart entre la mitochondrie et la neuro imagerie clinique et les données biochimiques, qui dépassent encore 50% des cas pour lesquels un diagnostic moléculaire-génétique est atteint.

L'objectif de ce travail est d'identifier les gènes responsables chez les familles affectées en utilisant les techniques de Next Generation Sequencing (NGS). Nous nous intéressons aux atteintes neurologiques d'origine mitochondriale et surtout les neuropathies périphériques



driales tels que SANDO (neuropathie ataxique sensorielle, dysarthrie et ophthalmoplégie), NARP (neuropathie, ataxie et rétinite pigmentaire), ou MNGIE (encéphalomyopathie neuro-gastro-intestinale mitochondriale). Cependant, la prévalence exacte de la neuropathie périphérique est encore inconnue. La prévalence minimale des dysfonctionnements des OXPHOS isolés ou combinés, génétiquement définis est d'environ 1: 5000 naissances vivantes. Dans l'ensemble, on a estimé que plus de 1000 gènes nucléaires codent pour des protéines nécessaires au maintien et à la fonction mitochondriale, y compris celles qui effectuent la réplication et l'expression de l'ADNmt, la forme et la dynamique mitochondriales (fission et fusion). En principe, tous ces gènes devraient être considérés comme des candidats potentiels pour la maladie mitochondriale, et des mutations dans environ 200 d'entre eux ont déjà été établies pour jouer un rôle causal. Néanmoins, la plupart des cas de maladies mitochondriales, ont été classés sur la base des caractéristiques cliniques / biochimiques, n'ont toujours pas de diagnostic moléculaire.

Le diagnostic des maladies mitochondriales reste un défi en raison de l'hétérogénéité clinique et la quantité en constante augmentation des gènes candidats.

Le Maroc est l'un des pays où la prévalence de la consanguinité est particulièrement élevée (15-25%) avec un coefficient de consanguinité moyen de 0,0065 (Jaouad et al., 2009). La fréquence des mariages entre parents est plus élevée dans certaines régions géographiques selon des facteurs socio-économiques ou culturels. Cela entraîne une augmentation de la prévalence de la naissance avec des troubles récessifs, des malformations congénitales, la morbidité et la mortalité.

(encéphalopathie, épilepsie myoclonique, retard intellectuel, neuropathie optique...) chez l'enfant qui sont responsables d'handicaps moteurs et intellectuels à vie.

En analysant les pédigrées des familles recrutées auprès de service neuropédiatrie, Hôpital Avicenne à Rabat, nous avons commencé par le criblage des mutations mitochondriales ponctuelles de transmission maternelle les plus connus, comme le cas des syndrome de MELAS et MERFF par le séquençage des gènes MT-TL1 et MT-TK1 chez une quinzaine de familles, souffrant d'encéphalopathie et d'épilepsie myoclonique. Le profil des séquences obtenu ne montre pas de mutations au niveau de ces deux gènes ce qui laisse supposer qu'il y a d'autres causes qui peuvent être responsable de ces maladies, et qui seront analysées par séquençage de tout l'ADN mitochondrial.

Pour une autre catégorie de familles recrutées présentant une hypotonie générale, cécité bilatérale avec atrophie optique, Le séquençage de l'ADN mitochondriale par NGS (Next Generation sequencing) en utilisant un pannel des mutations mitochondriales a révélé la présence chez une seule famille de la mutation m.14487T>C (p.Met64Val) au niveau du gène MT-ND6 (mitochondrially encoded NADH déshydrogénase 6). Cette mutation m.14487T>C est responsable du syndrome de Leigh.

La ségrégation de cette mutation est confirmée par séquençage automatique (méthode sanger) chez la famille. Ce résultat est confronté aux données cliniques, notamment l'IRM qui confirme bien notre résultat. Ces Résultats préliminaires suggèrent fortement que le diagnostic de ces maladies est complexe, difficile et que plusieurs gènes peuvent intervenir, et que ce sont des maladies qui nécessitent un investissement important. L'identification des mutations responsables est importante pour le diagnostic mais également pour le conseil génétique.

## Analyse moléculaire du Xeroderma pigmentosum chez les patients marocains

Zineb kandil et Abdelhamid Barakat



<https://goo.gl/images/YDFWUOI>

Le Xeroderma Pigmentosum (XP) est une maladie génétique rare à transmission réversible caractérisée par une hypersensibilité extrême aux rayons UV et un Système de réparation d'ADN NER défaillant causant des troubles dermatologiques, oculaires et/ou neurologiques. Actuellement, sept groupes génétiques de XP (classés de A à G) ont été identifiés, en plus du XP variant, ces groupes dites de complémentarité différent par le gène impliqué, la sévérité et l'âge d'apparition des différents symptômes. Le type XPC connu comme étant le plus fréquent, est caractérisé par les signes cutanés et oculaires les plus sévères qui apparaissent au cours de la petite enfance, les patients ne développent aucun trouble neurologique, contrairement aux patients XPA qui en plus des symptômes dermiques montrent des retards psychomoteurs au cours de l'âge adolescent, qui avec l'âge devient de plus en plus sévères. Les autres types de l'XP restent plus rares et se caractérisent avec une sévérité moyenne en comparaison avec les types

C et A.

Le Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine de l'institut Pasteur a mis en place un projet d'étude génétique de XP chez les patients Marocains, afin de permettre une meilleure



<https://goo.gl/images/YDFWUOI>

connaissance du profil génétique des gènes XP, et d'assurer une bonne orientation du diagnostic moléculaire, dans ce même cadre et sur la base d'une consultation clinique en collaboration avec le service de dermatologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca, l'équipe du Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine de l'institut Pasteur a recruté des familles venant de différentes régions du royaume dont au moins un membre présente le XP.

L'analyse moléculaire réalisée chez les patients, a ciblée en premier lieu la recherche de la mutation 1643-1644delTG localisée au niveau de l'exon 9 du gène XPC, pour laquelle l'effet fondateur a été décrit dans la région du Nord Afrique, une étude préliminaire réalisée chez 21 familles XP, a montré que 71.42% des patients XPC sont porteurs de cette mutation. Depuis, on a pu élargir la population d'étude en recrutant des nouveaux cas XPC ainsi que d'autres types d'XP, un total de 53 familles ont été recrutés. En addition, la recherche des mutations du gène XPA a été réalisée chez 5 familles dont les patients présentent un profil clinique caractéristique du XP du type A, les résultats de cette étude ont montrés que tous ces patients portent la mutation c.682C>T.

La recherche d'autres mutations sur les gènes XP permettra de faciliter le diagnostic et va aider les cliniciens à offrir aux patients et à leur familles un conseil génétique adéquat.



### Contact

Mail: [asel.maroc@gmail.com](mailto:asel.maroc@gmail.com)

Facebook: <https://www.facebook.com/Enfants-DeLaLuneMarocains>

Enfants de la lune: un nom poétique qui recouvre une douloureuse réalité, celle de ces enfants à qui la simple vie au grand jour est interdite. Atteints de Xeroderma Pigmentosum, ils doivent se protéger totalement, non seulement du soleil, mais de tout rayon ultra violet (UV) qui met leur vie en danger par l'apparition très précoce de cancers.

Selon l'Association de solidarité avec les enfants de la lune, 400 enfants souffrent de cette maladie au Maroc

[http://lematin.ma/journal/2014/maladie-orpheline\\_lumiere-sur-les--enfants-de-la-lune-/199908](http://lematin.ma/journal/2014/maladie-orpheline_lumiere-sur-les--enfants-de-la-lune-/199908)

<http://lavieeco.com/news/societe/dans-le-quotidien-des-enfants-de-la-lune>

400 enfants souffrent de cette maladie au Maroc

## Moritz Kaposi

Un important médecin et dermatologue hongrois. Il est à l'origine de la découverte d'une tumeur maligne multifocale de la peau, portant désormais son nom (le sarcome de Kaposi).

Moritz Kaposi est né Mór Kohn dans une famille juive le 23 octobre 1837

à Kaposvar en Hongrie ; puis lors de sa

conversion au catholicisme il adopte le nom

de Kaposi en référence à son lieu de naissance.

Il commence ses études de médecine à Vienne en

1856

et, en 1861 il est nommé assistant de Ferdinand von Hebra, le célèbre dermatologue autrichien avec lequel il a travaillé de 1862

à 1867 et dont il épousera la fille.

La première description du Xeroderma Pigmentosum (XP) fut rapportée en 1863 par Kaposi qui lui donna un nom en

relation avec les symptômes identifiés, comme l'assèchement (xeros) de la peau (dermos) et une pigmentation anormale

de la peau exposée au soleil (pigmentosum).

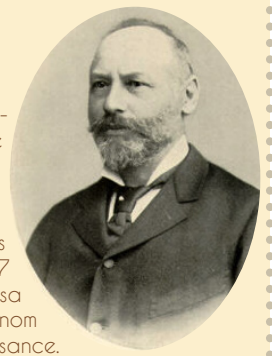
En 1875, après la mort d'Hebra, Kaposi prend la relève de son

beau-père à l'Université de Vienne et, en 1879 il est nommé directeur de la clinique dermatologique et «Hofrat» en 1899.

Il a publié de nombreux ouvrages de dermatologie, dont «Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten» qui a longtemps été un

ouvrage de référence

Il est mort le 6 mars 1902, à Vienne en Autriche.





Dr. Hassan ROUBA  
Chef de service du  
Laboratoire de Génétique  
Moléculaire Humaine

## L'IPM et la Génétique de Reproduction

Le laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine de l'Institut Pasteur du Maroc (IPM) a pris en charge l'investigation sur le contrôle génétique et épigénétique de la spermatogenèse à l'échelle nationale. En 2015, l'équipe de Génétique de Développement et de Reproduction, dirigée par Dr. Hassan Rouba, a publié l'incidence des aberrations chromosomiques et des microdélétions du chromosome Y chez des hommes marocains infertiles. Cette étude a montré que les anomalies chromosomiques représentent environ 10,5% des cas d'infertilité masculine. 93,34% de ces anomalies touchent les chromosomes sexuels, dont le syndrome de Klinefelter

représente 68,34%. Les microdélétions du chromosome Y représentent 18,8% des cas d'infertilité masculine, dont la majorité présente une azoospermie, sans anomalie chromosomique détectée.

L'analyse de ces facteurs génétiques (Caryotype, microdélétions du chromosome Y, etc ...) est fortement recommandée, afin d'identifier les causes de l'infertilité et de choisir la technique de reproduction assistée appropriée, et aussi pour réduire le risque de transmission de ces troubles génétiques aux futures générations.

## L'infertilité masculine

### Qu'est-ce que c'est ?

L'infertilité de couple représente un problème de santé publique, elle est à la fois un enjeu scientifique, médical et financier en plus de l'impact psychologique. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), cette infertilité est définie par l'incapacité de procréation après au moins 12 mois de rapports sexuels non protégés. Plusieurs équipes scientifiques ont estimé que l'infertilité concerne 15% des couples dans le monde, dans 33 à 50% la cause est masculine (1;2). L'investigation de l'infertilité masculine chez un homme repose sur trois éléments importants :

- **Le diagnostic** : permet de savoir les causes et les raisons de l'infertilité, d'éviter l'errance médicale et de diminuer la prescription d'examens complémentaires inutiles, tout en offrant un avantage psychologique pour le patient.

- **La thérapeutique** : choisir la thérapeutique appropriée pour le patient, en se basant sur le diagnostic préalablement fait. (Ex : Fécondation in vitro, l'ICSI, l'insémination intra-utérine, etc ...).

- **Le pronostic** : permet de mettre en évidence le risque éventuel sur la descendance et de mesurer son degré, et même proposer un diagnostic prénatal ou préimplantatoire selon l'exigence.

L'infertilité masculine est souvent liée à un défaut touchant les spermatozoïdes (déficit de quantité, de mobilité, de morphologie ou de

fonctionnement). L'étiologie de cette infertilité est variée et souvent multifactorielle (1). Dans 50 à 60% des cas, elle peut être identifiée suite à une série d'examens (examens cliniques, spermogramme, examens chimiques et hormonaux) (3). Pour les cas restants, l'infertilité est dite « idiopathique », dont le côté génétique pourra être le responsable (présence des cas familiaux et/ou des anomalies chromosomiques).

### Phénotype de l'infertilité masculine

L'infertilité masculine peut se manifester de manières différentes, s'échelonnant entre une absence totale des cellules germinales, jusqu'à la présence d'un sperme apparemment normal. L'analyse des différents paramètres du sperme est basée sur des normes définies par l'OMS (Tableau 1) (4;5). Ainsi, plusieurs anomalies spermatiques associées à l'infertilité masculine peuvent être décrites (Tableau 2)

Tableau 1 : Paramètres spermatiques : Normes de l'OMS (1999 & 2010).

Paramètres spermatiques	Valeurs (OMS 1999)	Valeurs (OMS 2010)
Volume (ml)	≥ 2	≥ 1,5
pH	7,2 - 8	Non précisé
Numération des spz (Million/ml)	≥ 20	≥ 15
Numération des spz (Million/éjaculat)	≥ 40	≥ 39
Morphologie (% normal)	≥ 30	≥ 15
Vitalité (% normal)	≥ 60	≥ 58
Leucocytes (Million/ml)	< 1	< 1
Mobilité des spz à la première heure après éjaculation		

a : Mobilité normale, rapide et progressive.

b : Mobilité diminuée, lente ou faiblement progressive.

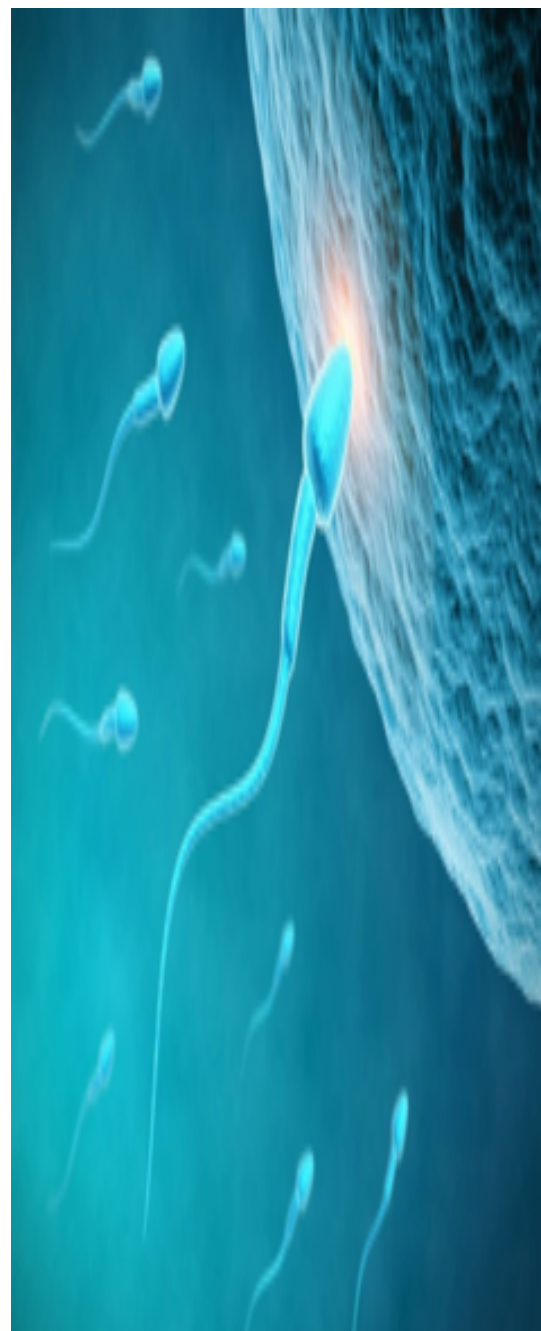




Tableau 2 : Anomalies spermatiques associées à l'infertilité masculine (OMS 1999).

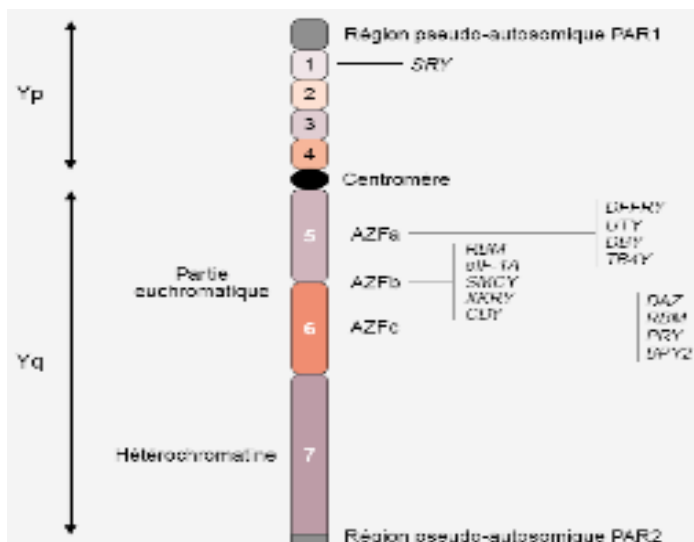
Anomalies spermatiques	Description
Aspermie	Absence d'éjaculat
Azoospermie	Absence complète des spermatozoïdes (spz)
Oligozoospermie	< 20 Millions spz/ml
Oligozoospermie sévère	< 5 Millions spz/ml
Térazoospermie	Sperme ayant une morphologie anormale 40%
Asthénozoospermie	Sperme ayant une mobilité < 40%
Oligoasthénotérazoospermie	Toutes les variables (numération, morphologie et mobilité) sont anormales
Nécrozoospermie	Présence d'un nombre anormal de spz morts
Polyzoospermie	Concentration des spz très élevée
Hématospermie	Présence des globules rouges dans le sperme
Leucospermie	Présence anormale des globules blancs dans le sperme (état inflammatoire infectieux)

## Causes de l'infertilité masculine

Les causes de l'infertilité masculine sont variées. On distingue :

- Infertilité masculine de nature obstructive suite à un obstacle au niveau du tractus génital, elle représente 30 à 40% des cas d'azoospermie. (Cas d'orchite-épididymite et l'absence bilatérale des canaux déférents « ABCD » suite à une mucoviscidose).

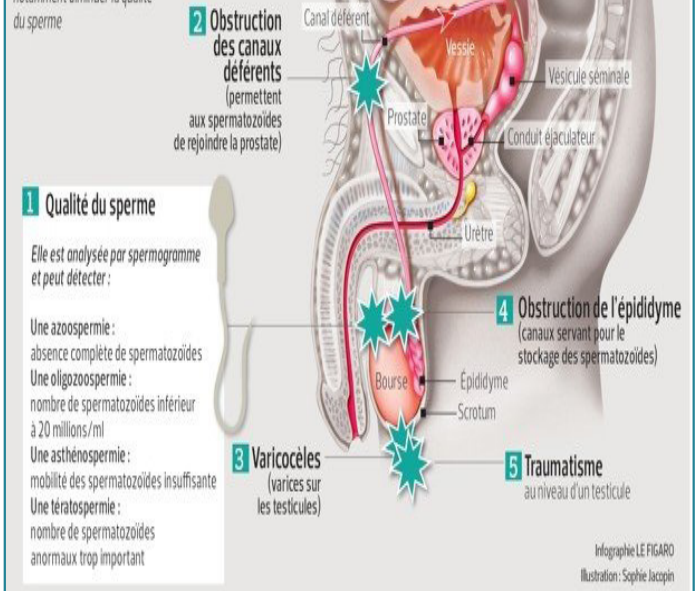
- Infertilité masculine de nature non-obstructive suite à un défaut au niveau de la spermatogenèse. Deux types sont décrites : Non-idiopathique (cas d'orchite, des tumeurs testiculaires, la cryptorchidie et la varicocèle), et Idiopathique où la cause d'origine génétique représente (30% des cas d'infertilité masculine) (6). On cite les aberrations chromosomiques (Syndrome de Klinefelter, les inversions, la duplication, la délétion, les insertions et les translocations), et les anomalies géniques qui touchent plusieurs gènes sur différents chromosomes (notamment le chromosome Y) (les loci AZF, DAZ, RBM, USP9Y, DDX3Y, AURKC, NR5A1, MTHFR, CFTR ...).



Emplacement des loci AZFa, AZFb et AZFc sur le chromosome Y et principaux gènes candidats pour l'infertilité masculine (3).

## Les 5 causes principales pouvant provoquer l'infertilité masculine

La consommation d'alcool et de tabac, les excès de chaleur, les séquelles d'infections dues à un virus (oreillons), les traitements en radiothérapie ou chimiothérapie ainsi que des anomalies génétiques sont des facteurs favorisant l'infertilité et notamment diminuer la qualité du sperme



## Références

- McElreavey K, Krausz C, Patrat C, Fellous M. Male infertility and microdeletions of the Y chromosome (Gynecol Obstet Fertil) Volume 30, pp. 405-12. (2002)
- Lu C, Zhang J, Li Y, Xia Y, Zhang F, Wu B, Wu W, Ji G, Gu A, Wang S, Jin L, Wang X. The b2/b3 subdeletion shows higher risk of spermatogenic failure and higher frequency of complete AZFc deletion than the gr/gr subdeletion in a Chinese population (Hum Mol Genet) Volume 18, pp. 1122-30. (2009)
- Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple (J Clin Endocrinol Metab) Volume 83, pp. 4177-88. (1998)
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of Human Semen and sperm-cervical Mucus Interaction, 4th edn Cambridge (Cambridge University Press), pp. 128. (1999)
- Cooper TC, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWJ, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM. World Health Organization reference values for human semen characteristics (Hum Reprod Update) Volume 16, pp. 231-45. (2010)
- Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: role of genetic background (Reprod Biomed Online) Volume 14, pp. 734-45. (2007)
- Siffroi JP, Le Bourhis C, Krausz C, Dadoune JP, Fellous M. Infertilité masculine : des anomalies moléculaires aux possibilités thérapeutiques (Médecine/Sciences) Volume 16, pp. 307-15. (2000)

## Ambiguïté sexuelle

Hassan Rouba

La détermination sexuelle se fait dès la septième semaine du développement embryonnaire, en présence d'un chromosome Y les gonades bipotentiels se différencient en testicules.

C'est notamment, la présence du gène SRY, présent sur le chromosome Y qui va induire la formation de gonades masculines. et c'est la non-présence du chromosome Y qui entrainera la formation de gonades féminines (ovaires).

Une fois déterminé, les gonades vont produire des hormones féminines ou masculines jouant un rôle pour la suite de la différenciation sexuelle. Ces hormones sont présentes lors de la formation du fœtus mais aussi lors de la puberté. Chez l'homme, les cellules de Leydig produisent de la testostérone qui va induire la formation du canal de Wolf et qui va produire la 5  $\alpha$ -réductase. A noter que la testostérone agit

en tant que pro-hormone et n'est active que lorsqu'elle a été convertie en dihydrotestostérone (DHT), sous l'action de la 5  $\alpha$ -réductase. Lors d'un développement féminin, c'est l'œstrogène qui va être produit et induire le maintien des canaux de Müller et la régression des canaux de Wolf. Différenciation phénotypique : organogénèse : Cette différenciation dépend des hormones. Pour les hommes, le canal de Wolf va conduire à la formation du canal déférent, de l'épididyme, de la vésicule séminaire. Il

L'ambiguïté sexuelle est définie comme un état d'un être humain dont les organes génitaux sont difficiles ou impossibles à définir comme mâle ou comme femelle. Cette ambiguïté anatomique résulte de différences chromosomiques ou hormonales, qui se manifestent à divers degrés sur le plan phénotypique.

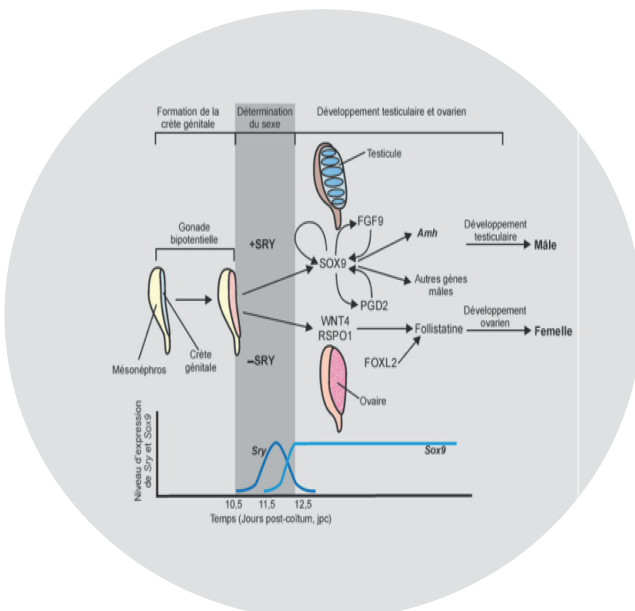
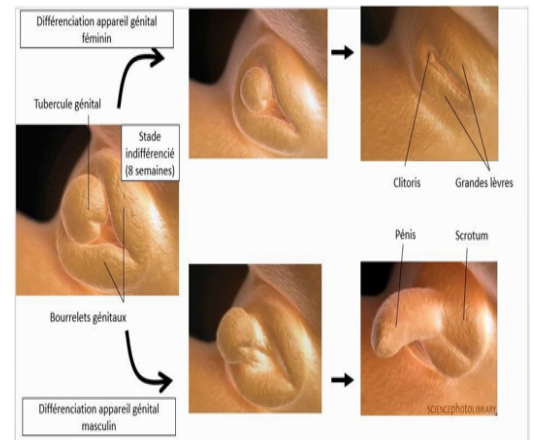


Schéma illustrant les étapes de la détermination/différenciation sexuelle chez l'Homme avec l'interaction des différents gènes impliqués.

### \*SYNDROME DE TURNER :

Il est caractérisé par l'absence d'un chromosome sexuel X chez la fille (46,X0).Le sexe phénotypique est féminin, il se manifeste par une petite taille et un défaut de fonctionnement des ovaires. On peut aussi noter des anomalies du cœur et des reins, il y a également une absence de développement lors de la puberté due à l'anomalie du fonctionnement des ovaires (dysgénésie ovarienne), absence de développement des seins et une aménorrhée. La fréquence est de une naissance de fille sur 2500 (2).

### \*46 XY DSD DEFICITE EN 5-ALPHA-REDUCTASE :

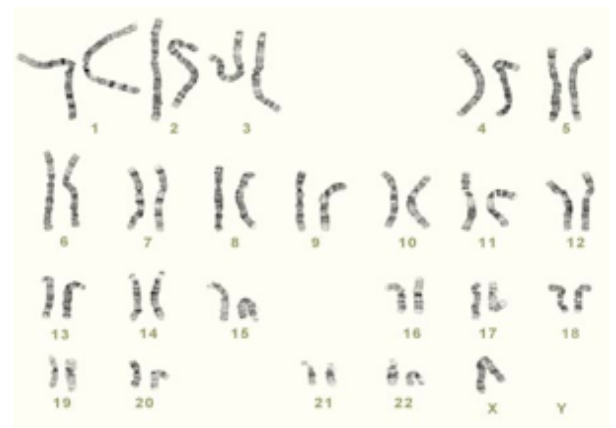
L'hormone 5- $\alpha$  réductase joue un rôle lors de la transformation de la testostérone en DHT, hormone indispensable pour la différenciation des organes génitaux externes masculins. Il s'agit d'une différenciation incomplète des organes génitaux masculins. On retrouve classiquement l'hypospadias périnéoscrotal avec un pseudo vagin et un micropénis. La prévalence est de trois naissance sur 1000 (3) L'hypospadias est une anomalie de la fermeture de la gouttière urogénitale de la face inférieure du pénis : une ouverture de l'urètre dans la face inférieure du pénis au lieu de son extrémité. Il existe trois sortes d'hypospadias

### Classification des désordres de développement sexuel (DSD)

Une nomenclature concernant les désordres développement sexuel (DSD) a été publiée. Selon: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPEs) et the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) datant de 2006: - 46,XX DSD - 46,XY DSD - Ovotesticular DSD - 46,XX testicular DSD - 46,XY complete gonadal dysgenesis .

### \* HYPERPLASIE CONGÉNITALE DES SURRENALES (HCS)

Se sont des affections liées à une anomalie de la biosynthèse des hormones des glandes surrénales, dans 95% des cas de HCS il s'agit d'un déficit de 21 - hydroxylase. Dans le cas du sexe féminin elle se manifeste par une hypertrophie clitoridienne et l'accélération de la croissance et de la maturation osseuse. Plus tard, elle se caractérise par une infertilité. La prévalence est de une naissance sur 14000 (1)



Carte chromosomique d'un cas de syndrome de Turner (X0).

## \*LE SYNDROME D'INSENSIBILITE AUX ANDROGENES :

Il s'agit d'une anomalie des récepteurs aux androgènes (hormones masculines) qui entraîne une interruption du développement de l'appareil génitale du fœtus. La personne a phénotype féminins mais une formule génétique masculine. La prévalence est de une naissance sur 20'000 (4).

Il se manifeste par la présence d'un vagin (tiers inférieur du vagin), il ya aussi l'absence des ovaires, des trompes de Fallope et de l'utérus provoquant une infertilité. Il peut aussi y avoir une forte pilosité. L'ablation des gonades est nécessaire à l'âge adulte : risque de gonadoblastome.

## \*SYNDROME DE KLINEFELTER (47,XXY) :

Il est due à la présence d'un chromosome X surnuméraire dans le sexe masculin, on note aucune manifestations physiques jusqu'à la puberté. A cette période, le volume des glandes mammaires peut augmenter, les testicules restent petits, le pénis est de taille normale et les bourses et la pilosité peuvent être peu développées. Il y a également une infertilité. La fréquence est d'une naissance garçon sur 600.

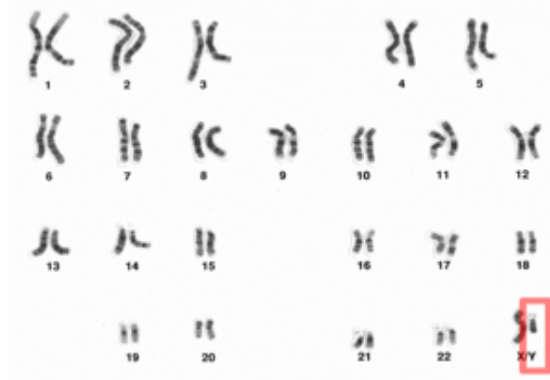
## \*OVOTESTICULAR DSD :

Caractérisé par la présence d'organes génitaux internes(OGI) mixtes (ovaires et testicules), les organes génitaux externe (OGE) présente en générale une ambiguïté (hypoplasie de l'utérus, vagin anormal, hypospadias du pénis, cryptorchidie des testicules).La prévalence est d'une naissance sur 20'000.

## DYSGENESIE GONADIQUE COMPLETE 46 XY (5,6) :

Elle définie par la présence de gonades indifférenciés avec un caryotype 46,XY les organes génitaux externes et internes sont de type féminin, il s'agit d'un blocage de la cascade génétique de la détermination sexuelle qui empêche le développement testiculaire suite à une mutation d'un gène intervenant dans la cascade.

On peut noter la présence d'une ambiguïté sexuelle, les structures de Müller vont plus ou moins évoluer, généralement il y a une aménorrhée et une infertilité. L'incidence est de un sur 2000



Carte chromosomique humaine normale (XY).



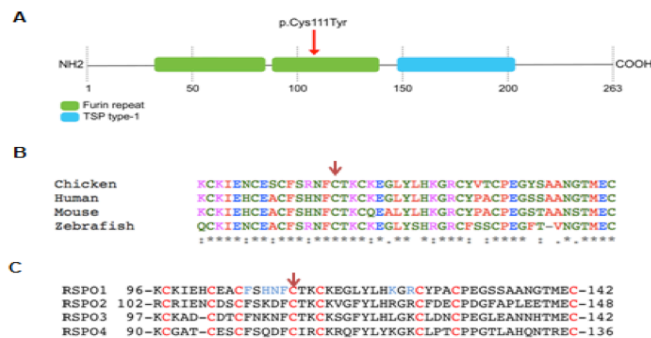
XXY en cas de syndrome de Klinefelter

## Références

- 1- Orphanet. Hyperplasie congénitale des surrénales [En ligne]. 2012 [Mis à jour le 28.05.2013 ; consulté le 29.05.2013].
- 2- Orphanet. Le syndrome de Turner [En ligne]. Encyclopédie Orphanet Grand Public; Septembre 2006 [consulté le 25.05.2013]
- 3- Embryologie humaine. Malformation des voies genital chez l'homme [En ligne]. Universités de Fribourg, Lausanne et Berne [mis à jour le 20.02.2008; consulté le 02.06.2013].
- 4- NCBJ. Androgen insensitivity syndrome [En ligne]. 2013 [Mis à jour 19.07.2012; consulté le 30.05.2013].
- 5- Orphanet. Dysgénésie gonadique complète 46,XY [En ligne]. 2012 [Mis à jour 04.2011; consulté le 30.05.2013].
- 6- Harry Ostrer. 46,XY Disorder of Sex Development and 46,XY Complete Gonadal Dysgenesis. [En ligne]. Seattle: University of Washington, Seattle; 2008 [consulté le 04.06.2013].

## A novel homozygous missense mutation in the FU-CRD2 R-spondin1 gene associated with familial 46, XX DSD

Yassine Naasse, and Hassan Rouba.



Architecture des domaines de la protéine R-spondin1. La position de la mutation est indiquée sur le FU-CRD2. B: alignement clustal du domaine FU-CRD2 chez les vertébrés. La position de C111 est indiquée par la flèche. C : Alignement des séquences montrant la haute conservation des résidus de cystéine du domaine FU-CRD dans les quatre protéines R-spondine humaines.

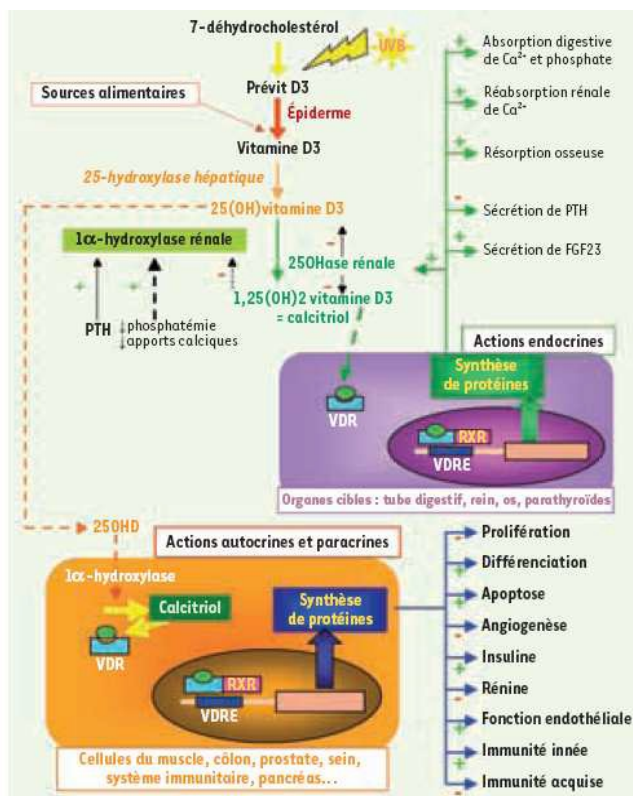
Notre équipe a pu détecter une nouvelle mutation c.332G>A au niveau du gène RSPO1. Cette mutation affecte le domaine type-Furine 2 riche en cystéine, responsable de l'activation de la  $\beta$ -caténine qui est impliqué dans la signalisation par la voie Wnt/ $\beta$ -caténine. Le résidu mutant peut affecter la capacité de RSPO1 pour activer la signalisation canonique WNT, et par la suite le développement normal du sexe féminin. En outre, la position de cet acide aminé était bien conservée chez les espèces durant l'évolution.

Ici, nous avons identifié une mutation faux-sens du résidu hautement conservé C111 dans FU-CRD2. Les cystéines dans les FU-CRD sont strictement conservées dans les quatre protéines R-spondine humaines indiquant leur importance dans la stabilisation de la conformation de cette de cette région pour la liaison au récepteur

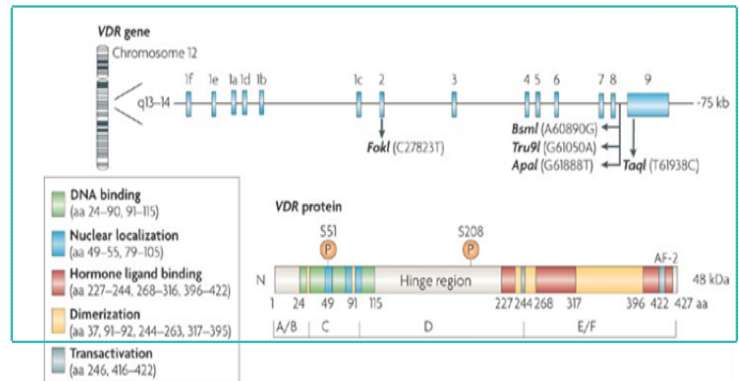
## Polymorphismes du gène du récepteur de la vitamine D et la susceptibilité au diabète de type 2 chez des patients Marocains.

Abdelatif Errouagui et Hassan Rouba

La vitamine D est souvent rapportée être impliquée dans une grande variété de processus biologiques. Les variations de cette vitamine D peuvent conduire à plusieurs maladies chroniques courantes, telles que les troubles cardio-vasculaires, le diabète, le cancer, la tuberculose, et l'arthrose. Le gène récepteur de la vitamine D (VDR) est l'un des gènes intéressants qui est exprimé dans plusieurs tissus.



Rôles de la vitamine D sur le métabolisme phosphocalcique (effets osseux, en vert) et sur les autres métabolismes (effets extra-osseux en bleu) (Courbebaisse et al, 2011).



Nature Reviews | Cancer

Les cellules bêta du pancréas sont parmi les types de cellules qui répondent à la vitamine D. Le génotype VDR peut jouer un rôle important dans l'homéostasie du glucose et dans le mécanisme de sécrétion d'insuline. Nous avons mené une étude visant à clarifier la contribution des polymorphismes de VDR dans la susceptibilité au diabète de type 2 (DT2M) chez la population marocaine.

À notre connaissance, c'est la première étude à analyser la prévalence de la carence en vitamine D chez les patients marocains atteints de DT2M, et la distribution des polymorphismes de VDR par rapport aux paramètres de rapport de biochimiques et anthropométriques. La présente étude a révélé que la prévalence de carence en vitamine D était plus élevée chez le DT2M (40%) comparativement au groupe témoin (20%).

Statut vitaminique	Taux sérique de la 25-OH D en ng /ml
Suffisance	30-100
Insuffisance	20-30
Déficit	<20
Carence	<10

Les différents statuts de la vitamine D

La carence en vitamine D est un problème majeur de santé dans de nombreuses régions du monde, notamment en Afrique et au Moyen-Orient. Parmi les facteurs de risque de carence en vitamine D on peut citer, la saison d'hiver, le manque d'exposition au soleil, la pigmentation foncée de la peau, le sexe féminin, l'âge avancé, l'obésité, le style d'habillement et la malnutrition. Les résultats de plusieurs études ont montré que la carence en vitamine D peut jouer un rôle important dans la maladie de DT2M qui est une maladie multifactorielle dans laquelle des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle complexe et n'est pas encore clairement définis. Cette étude a démontré que les polymorphismes du gène VDR ont été associés à une prédisposition à DT2M dans la population marocaine, ce qui peut s'expliquer par les différences distributions de génotype VDR FokI entre les patients DT2M et les sujets témoins.

Plusieurs gènes impliqués dans les processus métaboliques de DT2M ont été considérés comme des gènes candidats de la pathogenèse de la maladie, et parmi eux, le gène VDR qui est considéré comme un meilleur candidat pour la susceptibilité à la maladie DT2M. La présence d'une corrélation entre les polymorphismes du gène VDR et les paramètres métaboliques de la maladie du DT2M, y compris la glycémie à jeun, une intolérance au glucose, sécrétion d'insuline et la résistance à l'insuline, a été citée par de nombreuses études d'observation. Le polymorphisme FokI du gène VDR et la maladie du DT2M sont étroitement corrélés. Chez les patients DT2M, la fréquence du génotype FokI-ff était significativement plus faible chez les patients atteints de DT2M que chez les témoins, ce qui implique que le portage de l'allèle f du FokI pourrait avoir un effet protecteur contre la déficience en vitamine D. L'explication moléculaire de la relation entre le polymorphisme FokI et DT2M n'est que partiellement élucidée. Le gène codant pour le VDR est situé sur le chromosome 12q12-q14. Comme le récepteur VDR est exprimé dans les préadipocytes, l'effet direct de la voie de métabolisme de la vitamine D et de la différenciation des cellules adipocytaires est une voie possible pour un tel effet. Il est maintenant suggéré que les mécanismes sous-jacent de la relation entre la carence en vitamine D et les maladies chroniques sont la présence de récepteurs VDR dans plusieurs tissus et cellules, y compris les cellules bêta pancréatiques. En outre, une association entre les polymorphismes de gène VDR, le poids corporel et la sécrétion d'insuline a également été rapportée.

Les résultats de cette étude confirment la relation entre les caractéristiques biologiques et cliniques et les génotypes VDR pour tous les patients et les contrôles associés. La variante FokI FF était significativement associée à une augmentation des taux de cholestérol total, cholestérol LDL et HDL et de triglycérides (toutes les valeurs  $P < 0,05$ ). Nous avons trouvé de manière significative une élévation de la pression artérielle systolique ( $P = 0,042$ ) en association avec la variante Apal-AA. Alors qu'aucune association significative n'a été observée pour polymorphisme BsmI. En outre, l'haplotype VDR H1 est significativement associée à une augmentation du taux de triglycérides et le tour de taille. En outre, haplotype H2 était significativement associée à un faible taux de HDL-C.

Ces résultats suggèrent que chaque variante des haplotypes VDR peut être associée à une voie biologique différente pour améliorer les taux de lipides plasmatiques et par conséquent réduire le risque de maladies cardio-vasculaires.

En conclusion, il est évident que la carence en vitamine D est élevée chez la population marocaine atteinte de DT2M. L'altération de l'action de la vitamine D pourraient être susceptibles d'affecter l'insulino-sensibilité, et l'action des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. De plus, notre étude rapporte une corrélation entre le polymorphisme du gène VDR FokI et la sensibilité de DT2M chez la population marocaine. L'action possible de la vitamine D dans la pathogenèse du DT2M est loin d'être entièrement élucidé. En outre, de nouvelles connaissances sur cette problématique peuvent identifier de nouvelles cibles potentielles dans le traitement et la prévention du diabète.

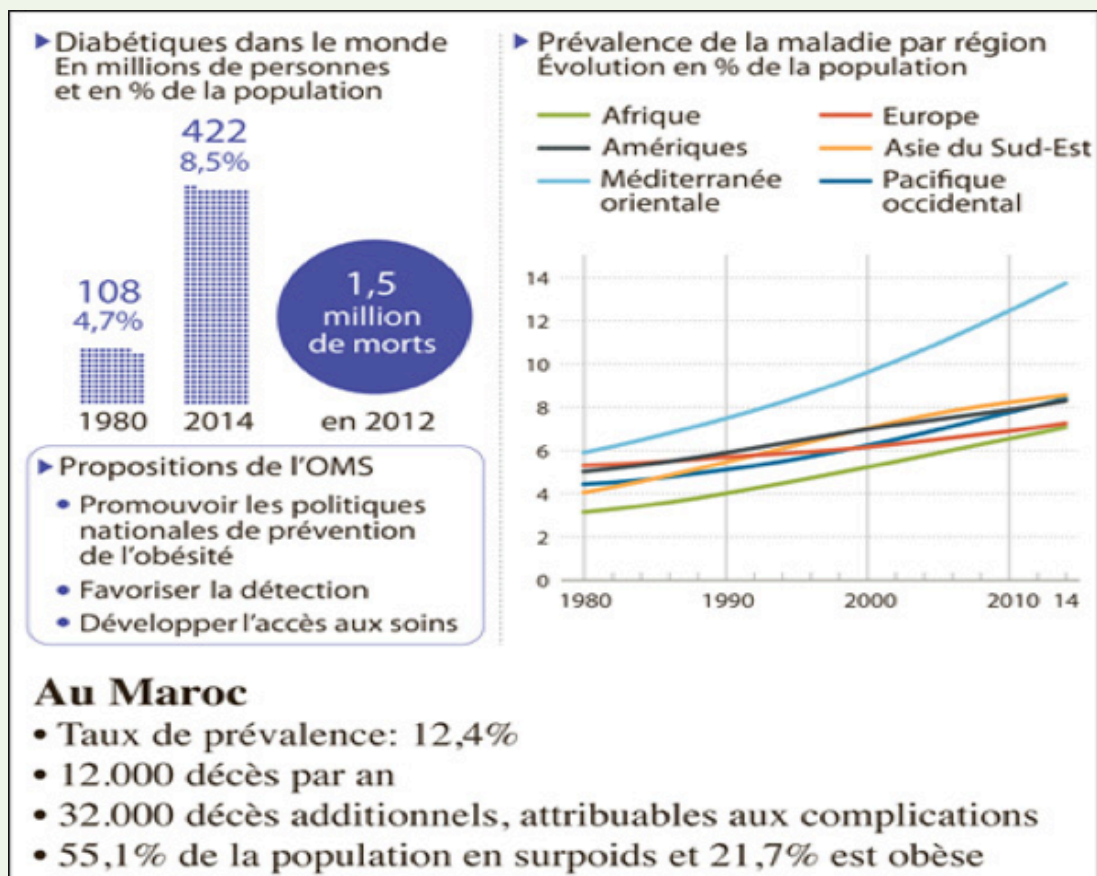
## Diabète : Chiffres & Repères

À l'échelle mondiale, l'OMS, qui vient de publier son premier rapport mondial sur le diabète, estime que 422 millions d'adultes vivaient avec cette maladie en 2014 contre 108 millions en 1980. La prévalence mondiale du diabète a presque doublé depuis 1980, passant de 4,7% à 8,5% chez la population adulte. Ces chiffres indiquent une augmentation avec les facteurs de risque associés au surpoids ou l'obésité.

Au Maroc, le diabète tue aujourd'hui plus de 24.000 personnes par an. Les femmes sont plus exposées, avec 5.070 décès chez les 30 à 69 ans contre 4.490 pour les hommes. Pour les seniors, âgés de plus de 70 ans, 9.280 femmes décèdent chaque année, contre 5.180 chez les hommes. 80% des cas de diabète au Maroc sont de type 2, c'est-à-dire lié à l'obésité et au mode de vie.

Par ailleurs, 625.000 personnes sont soignées pour le diabète dans les hôpitaux et centres de santé nationaux, dont 15.000 enfants atteints de diabète type 1.

Des données alarmantes selon les observateurs : «Au Maroc 55,1% de la population est en surpoids et 21,7% est obèse», a fait savoir Yves Souteyrand, représentant de l'OMS au Maroc.



Source image : L'Economiste Edition N°:4746 du 07/04/16 page 27-28

1- « Diabète: Un inquiétant tableau de bord » Par Mohamed Ali Mrabi L'Economiste Edition N°:4746 du 07/04/16 page 27-28

2- « Le diabète, ce sont 24.000 décès par an au Maroc » Panoramapost du 07/04/2016

3-Rapport mondial sur le diabète

Organisation mondiale de la Santé (OMS), Genève, 2016. [www.who.int/diabetes/global-report](http://www.who.int/diabetes/global-report)

## Phylogéographie de l'haplogroupe E1b1b1b-M81

Ahmed Reguig, Abdelhamid Barakat,  
Hassan Rouba

Différentes disciplines contribuent à la compréhension de l'évolution de l'Homme et de sa diversité actuelle, en particulier l'archéologie, l'anthropologie, la linguistique, la paléontologie et la biologie, l'apport de cette dernière et particulièrement la génétique moléculaire est très important. L'objectif principal de la génétique moléculaire en anthropologie est de décrire la variabilité génétique existante, soit à l'intérieur des populations soit entre les populations et d'apporter des éléments de réponse à diverses questions telles que celles sur l'origine des peuplements ou encore l'estimation du taux de métissage entre des populations géographiquement ou historiquement proches ou éloignées.

Les polymorphismes ponctuels bi-alléliques (SNPs) se sont caractérisés par un taux de mutation très faible, permettant ainsi de donner des informations relatives à des périodes de temps plus longues. Les marqueurs bi-alléliques à transmission uniparentale, tels ceux de l'ADN mitochondrial et du chromosome Y, seraient plus utiles pour comprendre les histoires démographiques à l'échelle d'une population pour laquelle on se pose la question sur l'histoire du peuplement, des origines géographique des populations potentiellement ancestrales et ainsi de la composition ou ce que l'on appelle taux de métissage de la population. Certains polymorphismes ponctuels au niveau du chromosome Y peuvent être caractéristiques d'une population ou un groupe de populations formant ainsi un haplogroupe.

D'après les données bibliographiques, nous avons effectué une analyse du marqueur SNP nommé M81 qui correspond à l'haplogroupe E1b1b1b pour estimer sa fréquence chez 295 hommes marocains tous berbérophones et originaires de trois régions du Maroc, où le berbère constitue la langue majoritairement parlée. Le typage a concerné 43 hommes du Nord (Rif), 187 hommes du Centre et 65 hommes du Sud, qui parlent Tarifit, Tamazight et Tachelhit respectivement.

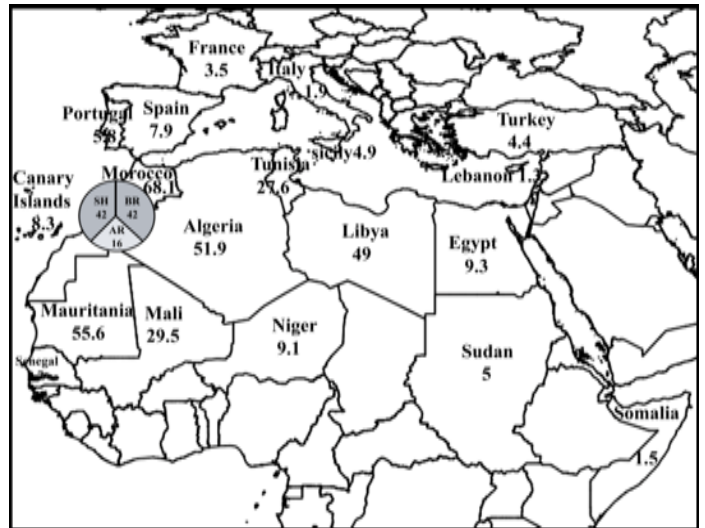
Les résultats des fréquences alléliques montrent que l'haplogroupe E1b1b1b-M81 est caractéristique de la lignée mâle des populations berbérophones marocaines, avec des fréquences plus élevées que celles rapportées dans d'autres études. On constate aussi la présence d'un gradient décroissant de cet haplogroupe du Sud vers le Nord (Reguig et al, 2014)

Ainsi, la répartition du chromosome E-M81 en Afrique correspond étroitement à la zone actuelle de répartition des populations berbérophones, ce qui suggère une étroite association Haplogroupe-Ethnie (Cruciani et al., 2004). Ceci supposerait que l'histoire de la lignée mâle du Nord-Ouest Africain est génétiquement distincte par rapport à celles d'Europe, du Proche Orient et d'Afrique Sub-Saharienne qui sont caractérisées par d'autres haplogroupes.

Cette spécificité de la lignée paternelle Nord-Ouest Africaine pourrait suggérer qu'une grande partie du pool génétique du chromosome Y aurait eu une origine de l'Afrique de l'Est reculant jusqu'au Paléolithique supérieur (Bosch et al., 2001) ou du moins une origine Néolithique (Arredi et al., 2004). Le clade E1b1b1-M35 qui comprend les haplogroupes E1b1b1b-M81, E1b1b1a-M78 et E1b1b1c-M123

aurait comme origine l'Est d'Afrique (Semino et al., 2004) et c'est principalement le E1b1b1b-M81 qui aurait été réparti au Nord-Ouest d'Afrique (Luis et al., 2004).

Les barrières géographiques, constituées au Nord par la mer méditerranéenne et au Sud par le Sahara, supposeraient ainsi un faible



Distribution géographique de l'haplogroupe E1b1b1b-M81 (le secteur représente SH : Sahraouis, BR : Berbérophones, AR : Arabophones (Reguig et al., 2012).

flux génétique de l'est vers le Nord-Ouest de l'Afrique. La diversité génétique du chromosome Y d'Afrique du Nord est géographiquement structurée et adaptée, selon Cruciani et al (2004), au modèle d'isolement par distance, cette hypothèse serait valable pour les premières étapes du peuplement du Nord-Ouest d'Afrique (Bosch et al., 2001). Néanmoins, un goulot d'étranglement suivi par une expansion démographique aurait causé probablement le même effet sur la formation de ce pool génétique au Nord-Ouest d'Afrique.

Par ailleurs, d'autres facteurs socio-culturels peuvent également expliquer nos résultats, à savoir l'effet de la patrilocalité; les hommes vivraient généralement plus proches de leur lieu de naissance que les femmes. Cette constatation a été soutenue par la comparaison de la diversité mitochondriale élevée par rapport à celle du chromosome Y chez les populations berbérophones du Maroc. De même, on retrouve un taux élevé de la consanguinité chez les populations berbères à cause des traditions de mariage qui persistent encore dans plusieurs tribus.

Vue la puissante information phylogéographique fournie par le marqueur M81, nous envisageons de proposer son utilisation en génétique médicale et en médecine légale, en particulier chez les populations méditerranéennes

## Références

- Cruciani F, La Fratta R, Santolamazza P et al (2004) Phylogeographic Analysis of Haplogroup E3b (E-M215) Y Chromosomes Reveals Multiple Migratory Events Within and Out Of Africa. *Am J Hum Genet.* 74:1014-1022.
- Arredi B, Estella SP, Silvia P et al (2004). A predominantly Neolithic origin for Y-chromosomal DNA variation in North Africa. *Am. J. Hum. Genet.* 75:338-345.
- Semino O, Magri C, Benuzzi G et al (2004) Origin, diffusion, and differentiation of Y-chromosome haplogroups E and J: Inferences on the neolithization of Europe and Phylogeography of E1b1b1b-M81 Haplogroup later migratory events in the Mediterranean area. *Am. J. Hum. Genet.* 74:1023-1034.
- Bosch E, Clarimón J, Pérez-Lezaun A, Calafell F (2001) STR data for 21 loci in northwestern Africa. *Forensic Sci Int.* 116:41-51.
- Reguig A, Harich N, Barakat A, Rouba H. Phylogeography of E1b1b1b-M81 haplogroup and analysis of its subclades in Morocco. *Hum Biol.* 2014 Spring; 86(2):105-12. PMID: 25397701.

## Base de données des maladies

Hicham charoute et Abdelhamid barakat

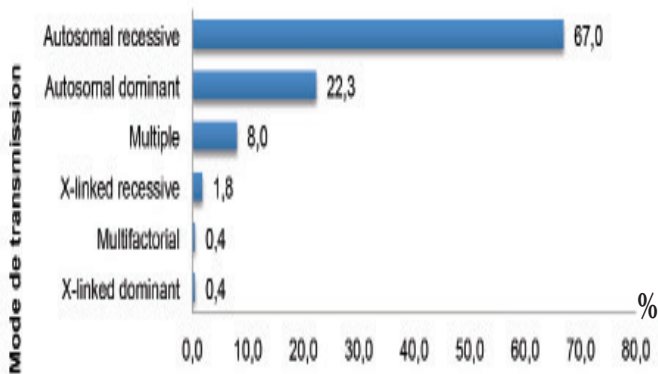
### I- The Moroccan Genetic Disease Database: MGDD

Nous avons développé une base de données dédiée aux maladies génétiques trouvées chez les patients Marocains. Cet outil bioinformatique donne un aperçu sur le spectre des troubles génétiques trouvés chez la population marocaine. Le contenu de cette base de données peut bénéficier : les chercheurs en génétique humaine, les cliniciens et les professionnels de la santé. En outre, la base de données pourrait aider à concevoir des tests de diagnostic pour détecter des mutations dans les services de diagnostic moléculaire, ainsi que la mise en œuvre d'approches épidémiologiques pour estimer la fréquence des maladies génétiques dans la marocaine. D'autre part, la MGDD fournit des informations pertinentes non seulement pour la communauté scientifique au Maroc mais aussi à des chercheurs dans les pays voisins ayant la même origine ethnique. Outre les maladies héréditaires, la MGDD offre aux utilisateurs des données sur les maladies dites complexes ou multifactorielles, telles que les maladies cardiovasculaires, l'obésité, l'hypertension, les diabètes, les maladies inflammatoires et certains cancers. Cette base de données est accessible via le lien : <http://mgdd.pasteur.ma/>

Database content	
Disease	325
Gene	389
Mutation	532
Polymorphism	305
Article	399

Last update: 17/9/2016  
[More statistics](#)

Répartition des maladies génétiques selon le mode d'hérédité



**Welcome**

The Mediterranean Founder Mutation Database (MFMD) is a comprehensive database established to offer a web-based access to founder mutation data in Mediterranean population. The database provides an overview about the spectrum of founder mutations found in Mediterranean population to the scientific community. Furthermore, MFMD will help scientists to design more efficient diagnostic tests and provides beneficial information to understand the history and the migration events of the Mediterranean population. This database is maintained by the Laboratory of Human Molecular Genetics at Pasteur Institute of Morocco.

**Database curation team:**

- Hicham Charoute, PhD Student
- Amina Bakichane, PhD Student
- Houda Benramla, PhD
- Abdelhamid Barakat, PhD

L'histoire des populations méditerranéennes a été témoin de nombreux mouvements de civilisations. Cette région était une importante voie de transport, de commerce et d'interaction entre les populations. Partant de l'hypothèse que les mouvements migratoires qui ont eu lieu dans cette région ont favorisé l'effet fondateur nous avons développé une base de données dédiée aux mutations fondatrices identifiées chez les populations Méditerranéennes (The Mediterranean Founder Mutation Database: MFMD). Une mutation qui caractérise une population ou un groupe ethnique particulier peut être attribuée un effet fondateur qui a diffusé la mutation dans une population. Donc, l'identification des mutations fondatrices dans une population donnée est très utile pour l'amélioration du diagnostic moléculaire. Ce type de mutations donne aussi une idée sur les mouvements migrations et les flux génétiques entre les populations.

### II- Mediterranean Founder Mutation Database: MFMD

La MFMD est une base de données créé pour offrir un accès facile aux données sur les mutations fondatrices identifiées chez la population Méditerranéenne. La MFMD aidera les scientifiques à concevoir des tests de diagnostic plus efficaces et fournit des informations utiles pour comprendre l'histoire et les événements de migration de la population méditerranéenne. La MFMD est accessible à l'aide du lien <http://mfmd.pasteur.ma>

## Agenda Scientifique

Keystone Symposia: Rare and Undiagnosed Diseases: Discovery and Models of Precision Therapy

**05 mar 2017 - 08 mar 2017**

Boston, Massachusetts, États-Unis  
Attendee Services; Tél.: [1+ 970-262-1230 or 800-253-0685]; Email: info@keystonesymposia.org  
Genomics, genetics, neurobiology, neurodegenerative disease, physiology

<http://www.keystonesymposia.org/17C2>

FoG London – Festival of Genomics London

**30 jan 2017 - 01 fév 2017**

Londres, Royaume-Uni  
Katie; Tél.: [02073848992]; Email: contact@frontline-genomics.com

genomics, bioinformatics, genetic counselling, genetics, sequencing, clinical, NGS, WGS, drug development

<http://www.festivalofgenomicslondon.com>

9th International Conference and Expo on Proteomics

**23 oct 2017 - 25 oct 2017**

Paris, France  
Proteomics Congress 2017 would like to take this privilege to invite you all to the "9th International Conference and Expo on Proteomics" that is to be held during October 23-25, 2017 at Paris, France.  
Sheeba Kosari; Tél.: [7025085200]; Email: sheebakosari009@gmail.com

<http://www.proteomicsconference.com/>

Keystone Symposia - Genomic Instability and DNA Repair

**02 avr 2017 - 02 jui 2017**

Santa Fe, New Mexico, États-Unis  
Tél.: [1 800-253-0685]; Email: info@keystonesymposia.org

Genomic Instability, DNA Repair, RNA Metabolism, Chromatin Structure, DNA Replication/Repair, Nuclear Dynamics, Cell Cycle Regulation, DNA Damage Response, Replication Coupled Repair, Telomeres, Centromeres

<https://www.keystonesymposia.org/17z1>



## H3ABioNet

Pan African Bioinformatics Network for H3Africa

### Introduction to Bioinformatics Online Course (IBT\_2016)

Les cours en ligne sur « Introduction to bioinformatics H3ABioNet IBT\_2016 » sont organisés dans la salle de visioconférence de l'Institut Pasteur du Maroc, tous les mercredis et jeudis pendant la période du 6 juillet au 9 octobre 2016 (sauf le 7 juillet), de 10h00 à 14h00. Des informations supplémentaires sur le cours ainsi que sur le calendrier des cours sont sur le site suivant:

<http://training.h3abionet.org/IBT2016>

**7 Doctorats 23 Masters**

**obtenus entre 2011 - 2015**

**au Laboratoire  
de Génétique Humaine**

## LETTRE PASTEUR

Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur du Maroc

### Directeur de la publication :

Pr. Naima Elmdaghri

### Directeur de rédaction :

Dr. Fatima Maachi

### Comité de rédaction :

Dr. Abdelhamid Barakat

Dr. Hassan Rouba

Dr. Hasna Boura

### Comité de lecture :

Dr. Hakima Benomar (IPM)

Pr. Mustapha Kandil (Fac. Sciences - El Jadida)

MCF. Ketsia Hess (Fac. Médecine - Nancy France)

Réalisé par : Rachida Moussadak

Impression : BCC



**Cours International du RIIP**  
**Initiation à la Phylogénie Moléculaire pour le suivi épidémiologique des infections virales, bactériennes et parasitaires**



**Ce cours aura lieu à  
l'Institut Pasteur du Maroc à Casablanca  
du 17 au 22 Octobre 2016.**

### Contact :

Institut Pasteur du Maroc

1, Place Louis Pasteur, 20 360 Casablanca

[www.pasteur.ma](http://www.pasteur.ma)

[lettrepasteur@pasteur.ma](mailto:lettrepasteur@pasteur.ma)

Tél : 05 22 43 44 50



Institut Pasteur  
du Maroc