

RYM KEFI-BEN ATIG, **INVESTIGATION MOLÉCULAIRE DES MALADIES**
HOUEM OURAGINI **GÉNÉTIQUES EN TUNISIE**
SONIA ABDELHAK

UR26/04 : Exploration
Moléculaire des Maladies
Orphelines d'origine
Génétique-
Institut Pasteur de Tunis

D'après le Rapport de Développement Humain, la Tunisie comme les autres pays de l'Afrique du Nord occupent une situation intermédiaire caractérisée par des revenus moyens, une amélioration nette des indicateurs de santé, une diminution des taux de la mortalité infantile et maternelle ainsi qu'un contrôle des maladies infectieuses (1).

Comme les autres pays émergents, les pays de l'Afrique du Nord doivent faire face à la transition épidémiologique avec une augmentation de la fréquence des maladies non transmissibles. Une des spécificités régionales est le taux élevé des mariages consanguins qui restent culturellement favorisés malgré les nombreux programmes éducatifs préventifs. Ces taux varient de 22 à 60% (2) et cette variabilité correspond principalement aux différences entre les zones urbaines et les zones rurales. La fréquence élevée des mariages consanguins a pour conséquence l'augmentation de la prévalence des maladies génétiques notamment les maladies ayant un mode de transmission autosomique récessif. L'influence de la consanguinité sur les maladies non transmissibles ou les maladies chroniques multifactorielles n'est pas clairement identifiées et reste controversée selon les études.

L'exploration des maladies génétiques en Afrique du Nord a suscité un grand intérêt depuis le succès de l'identification, par homozygotie par descendance, de loci de gènes impliqués dans des maladies neurologiques et des maladies neurosensorielles génétiquement hétérogènes. En effet, l'étude génétique, uniquement, de trois familles consanguines tunisiennes présentant des individus atteints d'Ataxie avec déficience en vitamine E (AVED), a permis de localiser le gène impliqué dans cette maladie sur le chromosome 8q (3). De même, l'analyse génétique de deux familles consanguines tunisiennes a permis d'identifier le premier locus d'une surdité héréditaire récessive non syndromique en 13q (4). En matière de localisation et d'identification des gènes les «success stories» se sont multipliées, c'étaient le résultat d'une collaboration Nord-Sud, où les familles étaient étudiées sur le plan clinique dans les pays du Sud et les investigations sur le plan génétique et moléculaire étaient effectuées dans les pays du Nord. En effet, dans les années 90, les collaborations dans le domaine de la génétique humaine étaient limitées pour la plupart, aux transferts de matériel biologique. Il y a eu quelques exceptions qui ont contribué aux développements des compétences et aux renforcements des capacités au niveau des pays du Sud et particulièrement en Tunisie.

Durant ces dix dernières années, l'investigation des maladies génétiques en Tunisie a

connu un grand intérêt des chercheurs de différentes disciplines. Cela pourrait être dû à plusieurs raisons particulièrement la disponibilité de la séquence du Génome Humain aussi bien que des ressources humaines hautement qualifiées et un renforcement financier de l'activité de la recherche.

En plus des investigations intéressantes les hémoglobinopathies (5,6) de nombreuses maladies génétiques ont été étudiées dans la population tunisienne, nous pouvons citer la déficience en 21 hydroxylase (7), la fièvre méditerranéenne familiale (8), les dystrophies musculaires congénitales (9, 10) et la surdité héréditaire non syndromique (11).

De même les maladies génétiques rares telles que l'anémie de Fanconi (12), les BCGites (13), l'anémie mégaloblastique (14), la kératodermie palmo-plantaire (15) et la granulomatose septique chronique (16), ont été explorées sur le plan moléculaire. Concernant ces maladies, une stratégie standardisée est adoptée. Dans un premier temps, le génotype des patients et de leurs familles est déterminé par des marqueurs moléculaires polymorphes de type microsatellites, flanquant les gènes candidats connus dans la littérature. L'implication ou non du ou des gènes candidats est mise en évidence par homozygotie par descendance. Dans le cas d'une liaison génétique, la recherche des mutations est réalisée par séquençage direct de la région codante et de la jonction exon/ intron du gène d'intérêt.

L'étude de ces affections a montré une hétérogénéité clinique et génétique reflétant une grande richesse du patrimoine génétique de la population tunisienne. Ce haut degré de polymorphisme est d  aux flux migratoires multidirectionnels qu'a connus l'Afrique du Nord tout au long de son histoire (17).

Dans l'ère de la post génomique, la Tunisie doit faire face à de nouveaux défis, particulièrement avec la restructuration des activités de recherche. Concernant les maladies génétiques, la recherche doit répondre aux besoins de la communauté et se traduire par des services pour une meilleure prise en charge des patients et de leurs familles afin de réduire la prévalence des maladies héréditaires, souvent très handicapantes physiquement et socialement.

Références :

1- <http://hdr.undp.org/en/statistics/>

2- http://www.consang.net/index.php/Main_Page

3- Ben Hamida C, Doerflinger N, Belal S, Linder C, Reutenauer L, Dib C, Gyapay G, Vignal A, Le Paslier D, Cohen D, et al. Localization of Friedreich ataxia phenotype with selective vitamin E deficiency to chromosome 8q by homozygosity mapping. *Nat Genet.* 1993; 5(2):195-200.

- 4-** Guilford P, Ben Arab S, Blanchard S, Levilliers J, Weissenbach J, Belkahia A, Petit C. A non-syn-drome form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Nat Genet.* 1994;6(1):24-8.
- 5-** Fattoum S. Hemoglobinopathies in Tunisia. An updated review of the epidemiologic and mole-cular data. *Tunis Med.* 2006 ; 84(11) : 687-96
- 6-** Mourni I, Zorai A, Daoued BB, Mosbahi I, Omar S, Kaabachi N, Dellagi K, Abbas S. Hb A2- Pasteur-Tunis [δ 59(E3)Lys-->Asn, AAG->AAC] : a new delta chain variant detected by DNA sequencing in a Tunisian carrier of the codon 39 (C->T) beta0-Thalassemia mutation. *Hemoglobin;* 2007; 31 (1):23-9
- 7-** Kharrat M, Tardy V, M'Rad R, Maazoul F, Jemaa LB, Refai M, Morel Y, Chaabouni H. Molecular genetic analysis of Tunisian patients with a classic form of 21-hydroxy-lase deficiency : identification of four novel mutations and high prevalence of Q318X mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):368-74.
- 8-** Chaabouni HB, Ksantini M, M'rad R, Kharrat M, Chaabouni M, Maazoul F, Bahloul Z, Ben Jemaa L, Ben Moussa F, Ben Chaabane T, Mrad S, Touitou I, Smaoui N. MEFV mutations in Tunisian patients suffering from familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2007 ; 36 (6):397-401
- 9-** Louhichi N, Triki C, Quijano-Roy S, Richard P, Makri S, Méziou M, Estournet B, Mrad S, Romero NB, Ayadi H, Guicheney P, Fakhfakh F. New FKRP mutations causing congenital muscular dystrophy associated with mental retardation and central nervous system abnormalities. Identification of a founder mutation in Tunisian families. *Neurogenetics.* 2004;5(1):27-34.
- 10-** Amouri R, Driss A, Murayama K, Kefi M, Nishino I, Hentati F. Allelic het-erogeneity of GNE gene mutation in two Tunisian families with autosomal recessive inclusion body myo-pathy. *Neuromuscul Disord.* 2005 ; 15(5):361-3.
- 11-** Aifa-Hmani M, Ayadi H. Deafness genes and the mechanism of hearing. *Arch Inst Pasteur Tunis.* 2000;77 (1-4):17-21. Review.
- 12-** Bouchlaka C, Abdelhak S, Amouri A, Ben Abid H, Hadiji S, Frikha M, Ben Othman T, Amri F, Ayadi H, Hachicha M, Rebai A, Saad A, Dellagi K. The Tunisian Fanconi Anaemia Study Group. Fanconi anaemia in Tunisia : high Prevalence of group A and identifica-tion of new FANCA mutations. *J Hum Genet.* 2003 ; 48 : 352-61.
- 13-** Elloumi-Zghal H, Barbouche MR, Chemli J, Béjaoui M, Harbi A, Snoussi N, Abdelhak S and K Dellagi. Clinical and Genetic heterogeneity of inherited autosomal recessive disseminated Bacille Calmette-Guerin infection. *J. Infect. Dis.* 2002; 185:1468-75.

- 14-** Bouchlaka C, Maktouf C, Mahjoub B, Ayadi A, Sfar MT, Sioud M, Gueddich N, Belhadjali Z, Rebai A, Abdelhak S, Dellagi K. Genetic heterogeneity of megaloblastic anaemia type 1 in Tunisian patients. *J Hum Genet.* 2007 ; 52 : 262-70
- 15-** Charfeddine C, Mokni M, Mousli R, Elkares R, Bouchlaka C, Boubaker S, Ghedamsi S, Baccouche D, Ben Osman A, Dellagi K, Abdelhak S. Novel missense mutation in the gene encoding SLURP-1 in patients with Mal de Meleda from Northern Tunisia. *Br J Dermatol.* 2003;149:1108-15.
- 16-** El Kares R, Barbouche MR, Elloumi-Zghal H, Bejaoui M, Chemli J, Mellouli F, Tebib N, Abdelmoula MS, Boukthir S, Fitouri Z, M'rad S, Bouslama K, Touri H, Abdelhak S, Dellagi MK. Genetic and mutational heterogeneity of autosomal recessive chronic granulomatous disease in Tunisia. *J Hum Genet.* 2006 ; 51 : 887-95.
- 17-** Kefi R, Stevanovitch A, Bouzaid E, et Béraud-Colomb E .Diversité mitochondriale de la population de Taforalt (12.000 ans, Maroc) : une approche génétique à l'étude du peuplement de l'Afrique du Nord. *Anthropologie* 2005. XLIII/1 :1-11.