



معهد باستور المغرب  
INSTITUT PASTEUR DU MAROC



*Rapport*  
**2013**



**IP Tanger**



**IP Casablanca**



*« Que l'on multiplie les laboratoires pour que l'humanité grandisse, se fortifie et devienne meilleure »*

*« Regarder en haut, apprendre au-delà, chercher à s'élever toujours »*

*Louis Pasteur*



# SOMMAIRE

<b>L'essentiel</b>	4
Missions	5
Faits marquants	6
Organigramme	8
Ressources Humaines	9
<b>Activités de Santé Publique</b>	11
Tuberculose et Mycobactéries	12
Hépatites Virales	14
Virologie Médicale	18
Virologie Médicale	21
Méningocoques	24
<b>Activités de Recherche</b>	26
Génétique Moléculaire Humaine	28
Venins et Toxines	34
Cellules souches et thérapie cellulaire	37
Onco-virologie	39
Maladies vectorielles	42
Parasitologie	45
Bactériologie Moléculaire	48
Chlamydia et Mycoplasmes	50
Pathologie Oncologie Digestive	52
Génétique des Mycobactéries	54
Microbiologie des Produits, Aliments et Environnement	56
<b>Enseignement et Formations</b>	58
<b>Publications</b>	63
<b>Prestations de Services</b>	68
Centre de Biologie Médical	69
Sécurité des Produits, Aliments et Environnement	74
Sérum-Vaccin	80
Soutien Scientifique et Expérimental	83
Centre Médical	86
<b>Fonctions Support</b>	90
Audit et Contrôle de Gestion	91
Assurance Qualité	92
Marketing et Communication	93
Systèmes d'Information	94



# Institut Pasteur du Maroc



*L'essentiel*



**L**e Décret Royal (N° 176-66 du 14 Rabia I 1387/23 Juin 1967) de création de l'Institut Pasteur du Maroc a fait de lui un établissement public doté d'une personnalité civile et d'une autonomie financière.

Ce même Décret Royal, dans son Titre Premier Article 2 a chargé l'Institut Pasteur des missions suivantes:

- Poursuivre des recherches sur les maladies infectieuses et parasitaires de l'homme, des animaux et des plantes. Il peut être chargé par le Ministère de la santé Publique de missions permanentes ou occasionnelles, d'enquêtes, d'expertises ou d'analyse se rapportant à ces disciplines.
- Contribuer le cas échéant à l'enseignement de la microbiologie et de la parasitologie, ainsi que de recevoir des stagiaires et des travailleurs marocains et étrangers.
- Préparer ou importer des sérums, vaccins, ferments et produits biologiques nécessaires aux besoins du pays en ce qui concerne la médecine humaine. Pour la médecine vétérinaire, ces mêmes opérations peuvent être effectuées en accord avec le Ministère chargé de l'Agriculture.

Ainsi, les champs d'activité développés au sein de cette institution concernent la Recherche Scientifique, les Analyses Biologiques et Technologies Avancées, les Prestations de Service en Vaccination, Contrôle et Hygiène Alimentaire et Environnementale, ainsi que la production et l'importation de produits biologiques à usage thérapeutique et diagnostique.

## *MISSIONS*

## *Recherche, Prestations de Service, Enseignement.*



# Faits Marquants

1. *L'année 2013 a été marquée pour l'Institut Pasteur du Maroc par la nomination d'une nouvelle directrice, le Professeur Naima El Mdaghri, le 23 Mai.*

Pr Naima El Mdaghri épouse Benmansour  
Mariée  
3 enfants

Professeur de l'enseignement supérieur  
Spécialité microbiologie

### Fonctions universitaires :

Faculté de médecine et de pharmacie-  
Casablanca

- Chef du Laboratoire de microbiologie
- Directrice du Collège de biologie médicale
- Directrice du Diplôme Universitaire "Qualité en sciences de la santé : Option biologie médicale"
- Directrice du Diplôme universitaire "Hygiène hospitalière et prévention des infections nosocomiales"



### Fonctions hospitalières :

Centre hospitalier universitaire Ibn Rochd  
Casablanca

- Chef du laboratoire de bactériologie – virologie et hygiène
- Coordinatrice du Pôle Laboratoires

### Fonctions extra universitaires

- Comité National des vaccinations
- Comité technique régional des vaccinations-OMS-EMRO

2. *La tenue du Conseil Scientifique et Technique de l'Institut Pasteur du Maroc les 18-19 Septembre 2013, présidé par Mme la Directrice Pr Naima ELMDAGHRI. Cette première session s'est tenue après plus de 15 ans d'absence.*

Les membres constituant ce comité ont été désignés conformément à la réglementation en vigueur portant statut de l'IPM.

### **Principales recommandations :**

La stratégie et restructuration de recherche de l'IPM devra être révisée en prenant en compte les recommandations du Conseil scientifique ainsi que les nouvelles orientations des programmes sanitaires public. A cet égard, cette stratégie scientifique devra s'accompagner d'un plan de communication adapté et déterminé.

### **Axes prioritaires de recherche recommandés**

Génétique , Oncovirologie, Cancer et infections , Résistances aux médicaments / ATB, Tuberculose, Leishmaniose et maladies vectorielles, Virologie médicale : Virus émergents, Hépatites virales et VIH, Zoonoses, Vaccinologie, Venins et sérums

### **Organisation et restructuration**

- **Statut** : Solliciter les autorités de tutelle en vue de l'obtention du statut propre de l'institut en améliorant celui du chercheur pastorien.
- **Organigramme**
  - Restructurer les entités de recherche (équipes, laboratoires) selon les normes universitaires (équipe = au moins 3 chercheurs, laboratoire= au moins 3 équipes) permettant l'accréditation de ces structures. Ceci pour faire reconnaître l'IPM comme Institut de recherche et pour pouvoir bénéficier de financement type CNRST ouvert aux structures accréditées
  - Mutualiser les équipements dans des plateaux techniques communs



**3. La tenue du Conseil d'administration de l'Institut Pasteur du Maroc le 01 Novembre 2013, présidé par Mr le El Houssaine LOUARDI, Ministre de la Santé. Cette session était consacrée au bilan 2012 et au budget 2013.**

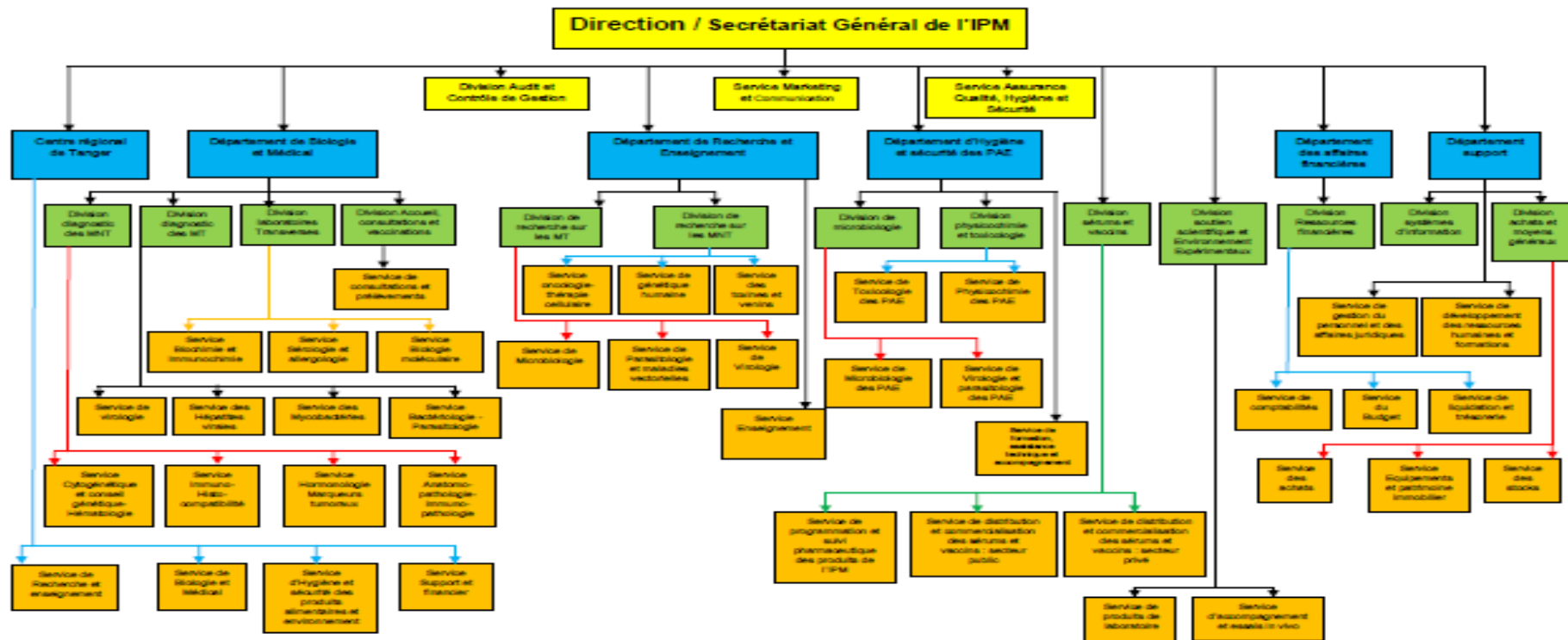
L'ensemble des membres du CA a approuvé à l'unanimité les résolutions dont les plus importantes sont :

- Projet d'étude et de construction d'un centre de biologie médicale multidisciplinaire en partenariat avec la région du Grand Casablanca.
- Demande aux structures concernées de prendre les mesures nécessaires pour la régularisation financière des prestations réalisées dans le cadre du RAMED.
- Coordination par l'IPM des procédures nécessaires à la réalisation de l'étude clinique sur les serums anti-scorpioniques.
- Poursuivre les actions nécessaires pour l'évacuation des logements de fonction occupés illégalement.



# ORGANIGRAMME

Adopté le 1 Novembre 2012





# Ressources Humaines

Faisant partie des fonctions support, le service « *Gestion du personnel et des affaires juridiques* » s'occupe de l'administration et de la gestion des ressources humaines (recrutement, paie, missions, congés). Ce service est organisé autour d'un responsable et trois collaborateurs.

Sur le plan des ressources humaines, du 1<sup>er</sup> Janvier au 31 Décembre 2013, l'IPM comptait 255 employés dont la majorité (86.3%) fait partie du budget autonome représentant une masse salariale d'environ 50 millions de dirhams. A partir du 1<sup>er</sup> janvier 2014, douze salariés ont été radiés des cadres de l'IPM (tableau II)

Tableau I : Répartition des 255 salariés, de l'IPM par grade

Grade	Budget		
	Autonome	Détaché	Ministère de la sante
Adjoint Administratif	21		
Adjoint Technique	16		
Administrateur	66		01
Rédacteur	17		
Ingénieur	62	02	
Technicien	25		
Professeur Enseignement Supérieur		01	
Médecin	08	06	03
Pharmacien		01	
Vétérinaire	03		
Assistant Médical		13	02
Infirmier diplômé d'état	01	05	
Infirmier auxiliaire	01	01	
<b>Total</b>	<b>220</b>	<b>20</b>	<b>06</b>



Cérémonie des départs à la retraite au titre de l'année 2013 organisée le 11 Décembre

Tableau II : Agents radiés des cadres de l'IPM

Départ a la retraite	9
Démission	1
Mise en disposition	1
Révocation	1

## Répartition du personnel de l'IPM par Département

Direction et services rattachés	13
Affaires Financières	17
Support	32
Centre de Biologie et Médical	91
Hygiène et Sécurité des PAE	22
Recherche et Enseignement	29
Sérum et Vaccins	6
Trésorerie Paierie	3
Productions Milieux et réactifs	10
Centre Tit Mellil	11
Centre Régional de Tanger	21



*Institut Pasteur Casablanca le 10 janvier 2014*



# ***ACTIVITES DE SANTE PUBLIQUE***



## Activités de Santé Publique

L'IPM est un institut orienté avant tout pour répondre aux besoins d'expertise en santé publique. Les laboratoires qui sont particulièrement au service de ces activités sont :

- le laboratoire de la Tuberculose et des mycobactéries
- les laboratoires de virologie : Hépatites, VIH , Rage et Grippe et autres virus émergents .

D'autres laboratoires sont en cours de mise en place pour répondre à d'autres indications :

- Laboratoire des Méningocoques
- Laboratoire des Leptospires

### LABORATOIRE DES MYCOBACTERIES & TUBERCULOSE

**Responsable du service** : Dr MyDriss ELMESSAOUDI

Collaborateurs :

Nom et Prénom	Fonctions *
Malika Messaoudi	<b>Accueil, Microscopie, Gestion administrative et CQ</b> (interne & externe)
Fouad Chetioui	Mise en culture, <b>Identification, Tests de sensibilité et Supervision labo. périphériques</b> (PNLAT)
Abdelmadjid Lammaamal	Microscopie, <b>Mise en Culture, BioMol</b> et supervision (PNLAT)

\* Activités principales en gras



## Description du service (activités, analyses spécialisées,...)

- Le Laboratoire des Mycobactéries et de la Tuberculose (LM&TB) de l'Institut Pasteur du Maroc (IPM) a vu le jour au début des années 90, avec les techniques de diagnostic conventionnelles (microscopie, culture et tests de sensibilité aux antituberculeux). Il est un laboratoire de soutien au Programme National de Lutte Antituberculeuse (PNLAT) et un LRN pour la Tuberculose depuis 1994.
- LM&TB, plate forme technique spécialisée en mycobactériologie pour répondre aux demandes de cliniciens de plus en plus exigeant la qualité et la rapidité dans les résultats,
- LM&TB partenaire dans plusieurs axes de recherche sur la tuberculose, avec les organismes sanitaires et scientifiques nationaux et internationaux.
- L'activité du LM & TB peut se répartir, schématiquement comme suit :
  - 70% d'activité de recherche et santé publique, en collaboration avec le PNLAT et les autres organismes partenaires.

### Activités de recherche

- Épidémiologie moléculaire : Études moléculaires des souches de M.tuberculosis et Surveillance de la transmission des souches épidémiques (Bases de données)
- Surveillance des souches MDR (Multi résistance chez M.tuberculosis)
- Gènes de résistance du bacille tuberculeux aux anti- bacillaires (Rifampicine, Isoniazide, fluoroquinolones) : détection rapide des marqueurs de la résistance aux antituberculeux.
- Gènes de susceptibilité à la tuberculose chez l'hôte : Nramp1, immunité innée TLR2
- Études des outils alternatifs de diagnostic fiables et accessibles.

- 30% d'activité de service pour le compte du Centre de Biologie Médicale.

### Prestations de services (CBM) :

Dans ce cadre, les prélèvements reçus au laboratoire proviennent des patients venant au CBM de l'institut, les autres demandes émanent de laboratoires privés (sous traitants) et concernent surtout la réalisation des cultures et des tests de sensibilités aux anti bacillaires. Les milieux les plus fréquemment utilisés au laboratoire sont les milieux solides (LJ), ils sont fabriqués dans une unité de fabrication de milieux et réactifs de l'IPM.

Les analyses demandées concernent les examens directs ou microscopie à la recherche de bacilles tuberculeux (BKD), les cultures (BKC) et les tests de sensibilité aux anti bacillaires ou antibiogrammes. La majorité des prescripteurs sont les médecins des centres de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires (CDTMR).

Par ailleurs le LM&TB procède régulièrement à des contrôles de qualité des milieux de culture, L.J. simple ou imprégné, pour le compte de l'unité de production.

### Activités de santé publique

- Supervisions et contrôle de qualité des laboratoires périphériques de tuberculose, formation et recyclage des techniciens responsables de ces activités et participation à des enquêtes épidémiologiques et des revues du programme LAT, en collaboration avec les services centraux.
- Devant le manque d'une structure régionale adéquate pour les techniques de culture, le laboratoire continue à réaliser des cultures BK pour les différents services LAT des provinces du Grand Casa et environs (**En 2013: 1300 demandes BKC dont 33% positives**).



- Il effectue également les tests de sensibilité (TDS) relatifs aux demandes formulées par les médecins des CDTMR, dont la plupart rentrent dans le cadre de la prise en charge des malades chroniques ou présentant des problèmes de réponse thérapeutique. ***(Entre juillet 2012 et juillet 2013: 195 demandes TDS, dont: souches sensibles 34,5 % et MDR 45 %).***
- Le LM & TB de l'IPM est partenaire dans la prise en charge des malades tuberculeux chroniques dans le cadre du projet supporté par le PNLAT et le Fonds Mondial (FM) avec l'installation d'un plateau technique de biologie moléculaire (Génotype MDRTB).
- Le laboratoire fait partie du comité technique de la tuberculose, organe de consultation et décision concernant tous les aspects de LAT et qui est composé de professeurs universitaires, pneumologues, responsables centraux de la DELM et PNLAT, responsables des laboratoires nationaux de tuberculose et de pneumophtisiologues responsables des CDTMR.
- Par ailleurs, le laboratoire participe chaque année au séminaire national d'évaluation du PNLAT qui est organisé dans l'objectif de présenter les statistiques et de faire le point sur les indicateurs de performances du programme de l'année précédente.

#### *Réalisations dans le cadre des activités santé publique:*

- Séminaires de recyclage des microscopistes des secteurs public et privé,
- Participation à l'élaboration de la feuille de route PNLAT 2013-2016,
- Préparation de la phase 2 du programme FM round 10 TB Maroc (Juillet- Octobre 2013).
- Participation à la préparation et la réalisation de l'enquête nationale sur la résistance aux anti bacillaires 2013-2014.

- Le LM & TB de l'IPM a entamé les procédures pour une accréditation par le laboratoire supranational de référence de la région EMRO de l'OMS.
- L'assurance qualité externe du laboratoire est faite dans le cadre d'un contrat avec le Centre Toulousain pour le Contrôle de Qualité en Biologie clinique (CTCB).
- Le laboratoire est actuellement dans un espace dédié à la mycobactériologie seule pour respecter les normes de sécurité. Des réaménagements sont prévus cette année pour le rendre apte à débiter les procédures de certification.

#### **Partenariats et coopération**

- En collaboration avec différents organismes sanitaires et scientifiques nationaux et internationaux (CNESTEN, INH, EMRO, Université John Hopkins), le laboratoire compte à son actif plusieurs publications internationales d'évaluation des nouvelles techniques de diagnostic biologique de la tuberculose et/ou l'épidémiologie moléculaire et la surveillance de la résistance du bacille tuberculeux.
- Collaboration transversale avec d'autres laboratoires de l'IPM: Projet EUNAM (Dr Khyatti), BioMol (Dr Bennani), Groupe résistance aux antimicrobiens...
- Le LM & TB de l'IPM garde une étroite collaboration et coordination avec le laboratoire de tuberculose de l'IPM à Tanger pour que ce dernier soit un centre régional de référence de LAT au Nord du Maroc.
- A l'international, l'unité a participé à plusieurs études multicentriques et intercontinentales et collabore avec les autres laboratoires de tuberculose du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP).

#### **Accréditation et contrôle de qualité**



## LABORATOIRE DES HEPATITES VIRALES

### EQUIPE

S Benjelloun (Docteur d'Etat En Immuno-Virologie) Responsable  
Sayeh Ezzikouri (PhD)  
Mina Lakhssir (Ingénieur en chef/Diagnostic)  
Meriem Hijri (Ingénieur en chef/Diagnostic)  
Sanâa Tazi (Ingénieur en chef/Diagnostic)  
3 Doctorants

### PARTENAIRES

- **Nationaux** : Centres Hospito-Universitaires de Casablanca, Rabat et Fès ; Faculté des Sciences de Casablanca (Ben'Msik, Ain Chok), El Jadida, Fès, Rabat, Mohammedia ; Centres d'Hémodialyses ; Centres de Transfusions Sanguines du Royaume ; Gastroentérologues secteurs publics et privés.

#### - **Internationaux** :

France : Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Unité 1052, Lyon ; INSERM, Unité 785, Villejuif ; Institut Pasteur de Paris, Unité d'Organisation Nucléaire et Oncogénèse, INSERM U993 ; Institut Pasteur de Paris, Unité de Rétrovirologie Moléculaire, CNRS URA 3015 ; Royaume Uni: University of Birmingham, Imperial college of Science technology and Medicine; University of Southampton, Tremona Road, Southampton;

### AXES DE RECHERCHE

**Intérêts** : Les infections par le VHB et le VHC (environ 400 millions de personnes dans le monde sont infectées par le VHB et 370 millions par le VHC) sont caractérisées par le risque élevé de passage à la chronicité (5% chez l'adulte pour le VHB, 60-80% en néonatal ; 70-80% pour le VHC) ce qui implique le risque de développer une cirrhose et un cancer du foie (CHC). Malgré les traitements antiviraux qui ont indiscutablement progressé, ces infections présentent un véritable problème mondial de Santé Publique.

Le laboratoire des hépatites virales, laboratoire de Référence Nationale, travaille en étroite collaboration avec des équipes multidisciplinaires, dans le but d'une meilleure prise en charge diagnostic et thérapeutique des patients. Ce laboratoire est porteur d'axes de recherche prioritaires dont les objectifs généraux des activités de recherche conduites visent :

- D'assurer un meilleur suivi des patients infectés dans le but d'une meilleure prise en charge diagnostic et thérapeutique de ces derniers ; et comprendre la physiopathologie de la maladie afin de mettre en évidence des bio marqueurs et des cibles candidats aux traitements aussi bien chez les porteurs du virus ou les patients atteints du cancer primitif du foie.
- De participer dans l'actualisation de la stratégie nationale de lutte élaborée en 2002 et l'élaboration d'un plan stratégique national de lutte pour la période 2011-2015, et ce en faisant partie du Groupe de travail mis en place par le Ministère de la Santé pour cette cause.

Le laboratoire des hépatites virales de l'IPM a pour missions :

- D'assurer une activité de Diagnostic Sérologiques de toutes les Hépatites Virales (A, B, C, Delta et E). Grâce à sa multidisciplinarité, ce laboratoire met à disposition une plateforme d'analyses

Italie: Azienda Ospedaliero-Universitaria Di Parma

Espagne: Fundacion Para La Investigacion Medica Aplicada Fima

Suisse: Université De Genève, Hospices Cantonaux Chuv- Lausanne ;

Allemagne: Klinikum Der Universität München ; Medizinische Hochschule ; Hannover; Universitätsklinikum Freiburg; Mosaiques Diagnostics Gmbh ; -Klinikum Der Universität Koeln;

Japan: Transboundary Animal Diseases Center, Joint Faculty of Veterinary Medicine Kagoshima University

USA : University of Connecticut Health Center, Farmington; University of Chicago; Wyndale lane, Chevy Chase.

Amérique Latine : IVIC Caracas (Venezuela)

Tunisie : Institut Pasteur de Tunis, Laboratoire de Virologie Médicale ;

Algérie : Institut Pasteur d'Alger, Laboratoire des Hépatites Virales ;

Egypte: The Holding Company for Biological Products & Vaccines LLC (VACCERA); Menoufiya University; National Research Center;

Cameroun : Institut Pasteur du Cameroun, Yaounde, Service de Virologie ;



- spécialisées ;
- D'assurer une activité de Santé Publique en effectuant des études épidémiologiques permettant de contribuer à clarifier la situation épidémiologique de ces infections dans notre pays, assurant un suivi biologique des patients infectés en étroite collaboration avec les Centres Hospitalo-universitaires et les Gastroentérologues privés du Royaume et en organisant des séminaires d'actualisation, sensibilisation et prévention animés par des experts nationaux et internationaux ;
- D'assurer une activité de recherche. Dans ce cadre, plusieurs projets de recherche, sont menés en collaboration avec les Centres Hospitalo-universitaires du royaume. Ces travaux de recherche sont axés sur les thématiques suivantes :

### ***Phylodynamique et Variabilité des virus des hépatites et leur implication dans la pathogenèse hépatique ;***

- **Financement :** \* Accord de coopération INSERM-CNRST (Joint Research Project 2011-2012) ; Laboratoire Pharmaceutique ; IPM (30%)
- Variabilité génétique du VHB et son implications dans l'évolution de la maladie : En dépit de l'existence de traitements antiviraux contre l'hépatite B chronique, ce traitement est compliqué par l'apparition de mutants d'échappement à ces traitements; un phénomène qui s'observe encore plus pour certains génotypes qui seraient probablement liés à une évolution défavorable de la maladie. De plus, il semblerait que le génotype du VHB joue un rôle important comme indicateur de réponse au traitement. Ceci met en évidence toute l'importance de ce travail permettant de déterminer les génotypes VHB circulants au Maroc et de tracer la phylogénie des souches retrouvées mais aussi d'étudier les propriétés des souches mutées.
- La répartition géographique des génotypes du VHC est d'une importance déterminante en matière de traitement puisque la détermination du type viral en cause est indiquée dans le bilan pré-thérapeutique et l'étude des modes de contamination. La sévérité de l'hépatite virale C et l'efficacité du traitement antiviral dépendent du génotype viral et des variants VHC. La détermination du génotype avant traitement aide donc à décider des meilleures modalités thérapeutiques et a un intérêt pronostique.

### ***Rôle des Facteurs génétiques et viraux dans l'hépatite C aigue « Host and viral factors in acute hepatitis C »***

- **Financement :** FP7-HEALTH-2010; 2010-2014", IPM : 20%
- Ce travail a pour objectif de rechercher de

nouveaux bio marqueurs impliqués dans la guérison naturelle d'une infection par le VHC. Par ce travail, nous tenterons de mettre en lumière certaines particularités de l'infection par le virus de l'hépatite C et l'intérêt de la prise en charge précoce des patients. Ce travail devrait aider à définir une politique de Santé Publique en adéquation avec les besoins de la population.

### ***Infections par les virus des hépatites chez les patients vivants avec le VIH/Sida au Maroc et étude de certains polymorphismes impliqués dans la clearance naturelle du VHC ;***

- **Financement :** « Fonds d'appui aux Structures Partenaires, Sidaction 2008 » 2009-2014; IPM (30%)
- Chez les patients vivants avec le VIH/Sida, l'histoire naturelle des infections par le VHB et VHC est influencée par le VIH (progression de la fibrose hépatique et ses complications). La situation de cette co-infection n'est bien pas évaluée en Afrique d'où l'intérêt de ce travail dans le but d'une meilleure prise en charge biologique et thérapeutique des patients co-infectés VIH/VHB et/ou VIH/VHC, en apportant les arguments nécessaires de l'intérêt de l'étude des polymorphismes du gène IL28B et d'autres gènes qui agissent en amont et en aval de ce gène dans l'infection par le VHC chez des patients vivants avec le VIH/SIDA au Maroc

### ***Mécanismes génétique et épigénétique impliqués dans la carcinogenèse hépatique au Maroc***

- **Financement :** Programme Transversale de Recherche (PTR), IPM (40%)
- L'étude de la physiopathologie du CHC au Maroc fournit un modèle de choix et donne une vision de la maladie dans toute sa diversité étiologique, d'autant plus que les hépatites





virales posent un véritable problème de Santé Publique dans cette région. L'étude des mécanismes génétiques impliqués dans la carcinogenèse hépatique a montré une instabilité génétique modérée par rapport aux travaux Asiatiques et Européennes. Cette instabilité a été observée essentiellement au niveau des chromosomes 17p, 1p et 4q. En plus de cette instabilité chromosomique, nous avons relevés des mutations au niveau des gènes TP 53 (17%) et CTNNB1 (9%).

A côté de cette génétique somatique, nous avons étudié le rôle de certains polymorphismes et le risque d'évolution vers le CHC. Des études sont actuellement en cours sur la prédisposition génétique aux infections par le VHB et le VHC ainsi que les risques d'évolution vers la cirrhose et le CHC afin de mieux comprendre la physiopathologie et de mettre en évidence des marqueurs moléculaires ayant une valeur pronostique et thérapeutique. Ce projet étudie également les mécanismes épigénétiques impliquées dans la carcinogenèse hépatique.

***Développement de nouveaux antiviraux nucléosidiques contre l'infection par le VHC par des nouvelles technologies d'activation sans solvant et sous champ micro-onde "Chimie Verte.***

- **Financement** : « Programme National de Développement de la Recherche Sectorielle (DEV-RS) 2011-2014 » IPM (20%)

Ce programme de recherche vise à développer d'autres stratégies thérapeutiques innovantes pour lutter efficacement contre l'infection par le VHC basées sur la conception et la synthèse de nouveaux nucléosides ciblant la réplication de l'hépatite C et l'amélioration et la sélectivité de certains de nos composés pour de nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses ciblant principalement et spécifiquement des enzymes virales (polyméras) du VHC.

**Perspectives**

- Hépatite virale E: Etude du risque de transmission parentérale et du risque de passage vers la chronicité : IPM/ACIP
- Polymorphismes génétiques majeurs associés aux pathologies métaboliques et prédisposition individuelle aux infections VHB, VHC et cancer du foie au Maroc : IPM/ANRS

- Enquête nationale sur les infections par le VHB et VHC et géotypes circulants au Maroc : IPM/Ministère de la Santé



## LABORATOIRE DE VIROLOGIE MEDICALE

### EQUIPE

Jalal NOURLIL (Dr)                      Responsable

Latifa ANGA (Biologiste)

Abdellah FAOUZI (Biologiste)

2 Doctorantes (thèses soutenues en 2013)

### PARTENAIRES

**Internationaux:** Centre collaborateur OMS de Recherche sur les Entérovirus et les Vaccins Viraux : Institut Pasteur Paris ; CNR des Virus de la Grippe-Institut Pasteur Paris ; Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence-Institut Pasteur Paris ; CNR Rage et CC OMS de Recherche sur la Rage-Institut Pasteur Paris ; Laboratoires de Virologie du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP)-Groupe Entérovirus ; IP Alger, Laboratoire des Entérovirus, IP Dakar, IP Madagascar, IP St-Petersburg IP, IP Service de Virologie Clinique ; Laboratoire Santé Environnement et Microbiologie IFREMER Nantes ; Département d'Hygiène Alimentaire et de Santé Environnement, Université d'Helsinki, Finland ; Service de Virologie Humaine et Moléculaire, CHU Caen ; CNR Grippe Hong Kong ; EQAP Influenza ; Unité laboratoires de Santé Publique-WHO EMRO.

**Nationaux :** Observatoire Régional de la Santé – Région du grand Casablanca, Ministère de la Santé ; Direction d'Epidémiologie et de Lutte contre les maladies – Rabat, Ministère de la Santé ; Service des Urgences Pédiatriques – Hôpital Universitaire d'Enfants A. Harouchi, Casablanca ; Services des Maladies Infectieuses-CHU Ibn Rochd, Casablanca ; Sanofi – Pasteur ; Réseau de Surveillance de la Grippe, Casablanca ; Laboratoire de Physiologie et de Biologie Moléculaire – Facultés des Sciences Ben M'sik, Casablanca ; Laboratoire de Physiologie et Génétique Moléculaire – Faculté des Sciences, Aïn chock, Casablanca

### PROJETS DE RECHERCHE

Les projets de recherche portent sur deux thématiques :

\* Virus et santé publique : viroses respiratoires, méningites et encéphalites, gastroentérites aiguës.

\* Virus et environnement : cette dernière

activité menée depuis 2009, sera suspendue faute de budget et de ressources humaines)

### Projet 1: DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DES VIRUS RESPIRATOIRES:

Les virus de la grippe sont hautement variables, pouvant être à l'origine de pandémies : "Grippe Espagnole" (1918-19), Grippe de Hong Kong (1957), Grippe asiatique (1968) ou récemment Grippe dite « porcine » ou H1N1pdm (2009).

La surveillance virologique des virus grippaux repose sur la collaboration avec un réseau de médecins exerçant à Casablanca. Cette surveillance ciblant les virus grippaux A et B, peut être étendue à d'autres virus respiratoires à potentiel épidémique : Coronavirus (dont le MERS-CoV, le SRAS ...), Virus Respiratoire Syncytial (VRS), Métapneumovirus Humain (hMPV), Virus Para-Influenza Humain (hPIV) et Bocavirus. Les objectifs de ce projet sont : Une meilleure connaissance de l'épidémiologie des virus grippaux en circulation ; L'identification des souches virales et l'évaluation de leur parenté avec les souches vaccinales et La contribution au diagnostic et à l'épidémiologie des autres virus respiratoires.

#### - Résultats préliminaires :

\* Mise en place des techniques moléculaire :

- PCR en temps réel (Protocoles CDC-Atlanta et CNR Grippe (IP Paris) : Grippe A ou B et sous-type (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9, H9N2).

- Géotypage par séquençage nucléotidique de l'Hémagglutinine et de la Neuraminidase.

\* Analyse de 2180 prélèvements nasopharyngés durant les saisons 2008 -2009 jusqu'à 2012-2013 :

- 2008 – 2009: Grippe A (43, 5 %) ; Grippe B (1, 2 %) - 2009 – 2010: Grippe A H1N1pdm (39, 6 %)

- 2010–2011: Grippe A (19, 04 %) ; Grippe B (11, 7 %) - 2011–2012 /Grippe A (26, 26 %)

- 2012 – 2013 / Grippe A (18,35 %) ; Grippe B (10,14 %).

#### - Résultats attendus :

- Analyser les échantillons conservés, ciblant les autres virus respiratoires par PCR en temps réel (mono ou duplex)

- Evaluer l'utilisation de la technologie Luminex (équipement disponible à l'IPM) afin de réaliser le diagnostic en multiplex ciblant plusieurs virus.



- **Financement** : Convention APMRD – Sanofi Pasteur (2009 - 2011) et Budget Ministère de l'Intérieur : pandémie H1N12009  
Actuellement : Pas de financement

### **Projet 2: IDENTIFICATION ET GENOTYPAGE DES VIRUS DES GASTRO-ENTERITES CHEZ L'ENFANT**

La gastro-entérite aigue (GEA) : premiers motifs de consultation en pédiatrie et cause majeure de morbidité et de mortalité chez les enfants (6 mois et 2 ans). Les personnes âgées ainsi que les immunodéprimés adultes constituent également des populations à risque.

Au Maroc, le vaccin contre les Rotavirus a été introduit en 2010 et en dehors de quelques travaux concernant les GEA à Rotavirus, aucune étude concernant les autres agents viraux n'a été communiquée.

Les rotavirus du groupe A sont les agents étiologiques majeurs des GEA, les norovirus sont responsables de GEA épidémiques dans les collectivités. Les adénovirus et astrovirus sont responsables de GEA bénignes. D'autres virus sont également impliqués : Aichivirus, entérovirus, et coronavirus.

Les objectifs de ce projet sont (i) une meilleure connaissance de l'épidémiologie de ces virus (ii) l'utilisation des outils moléculaires pour les identifier (iii) le génotypage des souches de Rotavirus et de Norovirus en circulation.

- **Financement** : actuellement pas de financement

- **Résultats préliminaires** : Entre 2010 et 2011, 104 échantillons de selles ont été collectés chez des enfants < 5 ans, présentant une GEA/ 41,3% échantillons positifs : Rotavirus 27,9%, Adénovirus 9,6%, Norovirus 4,8%, Astrovirus 3,8% et Entérovirus 3,8%

- **Résultats attendus** :

\* Génotyper toutes les souches virales disponibles (Rotavirus, Norovirus) et poursuivre l'analyse des selles pour les autres virus.

\* Mise en place d'un réseau sentinelle de surveillance annuelle et permanente des GEA.

\* Evaluation de l'utilisation de la technologie Luminex afin de réaliser le diagnostic en multiplex ciblant plusieurs pathogènes (virus, bactéries).

### **Projet 3: DETECTION DE VIRUS RESPONSABLES DE MENINGITES ET D'ENCEPHALITES**

\* Les méningites et encéphalites virales surviennent sporadiquement (HSV) ou par épidémies (entérovirus) : morbidité élevée et séquelles à long terme (en particulier chez les enfants), parfois évolution mortelle (rage).

\* Malgré la disponibilité des outils moléculaires, plusieurs cas de méningites et d'encéphalite « virales » restent non confirmés. Il est donc nécessaire d'assurer (i) une meilleure connaissance de l'épidémiologie de ces virus (ii) une détection rapide de l'agent causal pour réduire la durée d'hospitalisation, éviter des explorations complémentaires ainsi qu'une antibiothérapie abusive.

- **Financement** : PTR : Variabilité Génétique des Entérovirus (2006) et UE (RabMedControl) – ACIP : Rage (2007 - 2010)

Actuellement : Pas de financement

- **Résultats préliminaires** : Mise en place de la PCR en temps réel ciblant plusieurs virus : Entérovirus, Rage, HSV-1, HSV-2, CMV, VZV, Parechovirus, WNV.

\* Entérovirus : 162 liquides céphalo-rachidiens (LCR) et 90 selles recueillis chez des enfants avec suspicion de méningite aseptique ont été analysés pour la recherche d'entérovirus : présence du génome des entérovirus dans 72 (28,8%) échantillons. 37 échantillons positifs ont été séquencés (partie de la VP1) :

31 HEV du groupe B (27 Coxsackievirus B5, 2 Echo virus 7, 1 Coxsackievirus B2, 1 Echo virus 6) et 6 HEV du groupe A (6 Coxsackievirus A2).

\* Rage (ACIP) : Mise en place et la standardisation de différentes techniques virologiques reconnues par l'OMS pour le diagnostic et la surveillance de la rage : IF, ELISA, RT-PCR, RFFIT,

- Essai inter-laboratoires regroupant 14 Instituts du Réseau des Instituts Pasteur : Résultats validés par le CNR Rage IP Paris

\* Rage (UE) :

- Génotypage et études phylogénétiques des virus de la rage animale (prélèvements : Laboratoires Régionaux d'Analyse et de Recherche Vétérinaires)

- Mise en place de la PCR en temps réel pour la confirmation des cas d'encéphalite rabique sur des prélèvements humains : biopsie cérébrale, salive et biopsie cutanée (post ou ante-mortem).



- **Résultats attendus:** Poursuivre l'analyse des LCR disponibles pour le génotypage des Entérovirus ; Screening des autres virus : HSV-1, HSV-2, CMV, VZV, Parechovirus et Valider le protocole de confirmation de la rage par PCR en temps réel sur biopsie cutanée afin de palier au problème de non confirmation biologique de la rage.

## THEMATIQUE VIRUS ET ENVIRONNEMENT

### Projet 1: DETECTION ET CARACTERISATION DES VIRUS ENTERIQUES DANS LES COQUILLAGES ET LES EAUX USEES

Les coquillages sont souvent contaminés par des virus entériques et leur consommation peut être responsable de Gastroentérites virales. La réutilisation des eaux usées traitées et destinées à l'irrigation maraichère peut être une source de contamination virale. Il est indispensable de :

- de mettre en place de techniques de concentration des virus à partir des coquillages, des eaux usées, et des boues et d'appliquer ces techniques sur des échantillons de terrain : Eaux usées et boues prélevées à partir de stations d'épuration (STEP) ; Coquillages (coques, vernis, huîtres) recueillis au niveau des sites d'élevage et au marché de Casablanca.

**Financement :** PTR – Variabilité des Entérovirus & IPM (selon disponibilité réactifs et véhicules)

Résultats :

\* Virus et Coquillages

221 échantillons prélevés :

Marti (28 vernis, 16 coques) : 2006 - 2008 (14

mois) ; Oualidia (34 huîtres) : 2009 -2010 (14 mois)

Marché de Casablanca (49 huîtres, 48 moules, 46 palourdes) : 2010 – 2011 (12 mois)

	Espèce	Entérovirus	Adénovirus	Norovirus	Sapovirus	Hépatite A
Marti	Vernis	16	17	12	1	0
	Coques	0	6	10	3	1
Oualidia	Huîtres	1	0	1	5	1
Marché	Huîtres	0	0	1	1	0
	Moule	0	0	5	3	0
	Palourdes	0	0	10	9	2
		17	23	39	22	4

\* Virus et eaux usées

1. Comparaison de 2 techniques de concentration de virus à partir d'eaux usées artificiellement contaminées : Echo virus 7  
PEG précipitation : 78.5 % -  
Séparation Bi-phasique : 83.1 %
2. Eaux usées de 2 STEP : 22 échantillons prélevés et analysés (EVs – AdV)  
Méthode de précipitation au polyéthylène glycol (PEG) associée à la ICC-PCR 2 lignées cellulaires: (RD et Hep2), Confirmation par séquençage : HAdV<sub>10</sub> (45.5%) - EV<sub>5</sub> (23%) : poliovirus Sabin 2 (1) et Coxsackievirus B<sub>5</sub> (4)
3. Boues : 4 tests d'élution évalués (PBS, Glycine/NaCl, Tris/Glycine/Extrait de Bœuf, EB/NaCl)  
- Test Extrait de Bœuf/NaCl ++ : moyenne de rendements de 66%  
- Mengovirus peut être utilisé comme indicateur pour le calcul du rendement de l'élution virale



## LABORATOIRE D'IMMUNO- VIROLOGIE

### EQUIPE

WAKRIM Lahcen (PhD)                      Responsable  
AMAR Laila (Ingénieur en chef)  
Un Doctorant

### PARTENAIRES : ALCS

### PROJETS DE RECHERCHE

La thématique principale du laboratoire d'Immuno-virologie est axée sur la recherche sur l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH. L'étude de l'évolution génétique du VIH circulant au Maroc et la surveillance de l'évolution du profil de résistance du VIH aux traitements par les antirétroviraux constitue le volet principal au cours de ces dernières années. Autour de ce volet principal s'articulent, d'autres études complémentaires comme le criblage moléculaire *in silico* de drogues synthétiques et l'évaluation de leur activité sur les protéines cibles du VIH, dans l'objectif de sélectionner des molécules potentiellement actives sur la réplication virale.

Le laboratoire d'Immuno-virologie s'intéresse également au volet environnemental par des études d'évaluation de la contamination des eaux superficielles et souterraines par des virus entériques dans certaines régions à risque du Maroc.

### **Projet 1: Surveillance Epidémiologique de la variabilité génétique du VIH-1 circulant au Maroc et du développement de la résistance aux antirétroviraux.**

**Introduction :** Le développement de souches de VIH résistant aux antirétroviraux et la grande diversité génétique qui constitue une des caractéristiques principales du HIV constituent un obstacle majeur à l'efficacité des régimes thérapeutiques par les antirétroviraux (ARV). Ces deux phénomènes sont également responsables de situations d'échec de dépistage des anticorps anti-VIH malgré l'optimisation des outils de dépistage sérologique de dernières générations. Les tests moléculaires de détection et de quantification de l'ARN viral plasmatique sont également affectés par la diversité génétique du VIH. La

possibilité de transmission de virus VIH résistants est un phénomène connu depuis plusieurs années. Ceci peut avoir d'importantes conséquences en termes de santé publique et peut compromettre l'efficacité d'une première ligne de traitement antirétroviral. Ces données devraient donc nous interpeller sur la nécessité de mettre en place un système de surveillance épidémiologique de l'évolution génétique des souches de VIH circulant et de l'émergence des résistances pour faire face en particulier, au risque croissant des échecs thérapeutiques. En effet, la connaissance des données virologiques sur les souches circulantes et leur suivi permettra de guider les cliniciens prescripteurs et valider les schémas thérapeutiques proposés. Les traitements seront ainsi adaptés en fonction de l'évolution de la diversité du virus et de la résistance.

### **Objectifs :**

- 1- Détermination de la prévalence des souches de VIH résistantes aux antirétroviraux en circulation dans la population des sujets infectés non traités, par la détermination de la nature et la fréquence des mutations associées à la résistance.
- 2- Suivi de la diversité génétique du VIH afin d'améliorer le diagnostic et les stratégies de dépistage de ce virus.
- 3- Evaluation des tendances relatives à la transmission et identification des facteurs épidémiologiques correspondants.
- 4- Justificatif de la nécessité d'élargissement du spectre d'antirétroviraux autorisés au Maroc.
- 5- Réponse à l'attente des programmes nationaux et des structures sanitaires locales en matière d'applications des mesures d'interventions thérapeutiques dans le domaine du VIH/SIDA.

Résultats préliminaires : L'analyse phylogénétique du gène de la protéase a permis d'identifier parmi la population étudiée différents sous-types de VIH dont 27 sous-types B (56%) et 21 sous-types non-B (44%). Parmi les sous-types non-B, on distingue 2 C, 1 A1, 1F et 17 formes recombinantes CRF\_02-AG (35%). Le sous-type B et la forme recombinante CRF\_02-AG constituent la grande majorité des souches de VIH isolées chez les individus de la population étudiée (91%).

La présence et l'identification des mutations associées à la résistance du VIH aux antirétroviraux utilisés au Maroc ont



également été étudiées par l'analyse des séquences du gène de la protéase. Toutes les séquences analysées présentent au moins une mutation mineure associée à la résistance. En revanche, aucune mutation majeure n'a été identifiée dans les séquences étudiées. Les mutations les plus fréquentes sont, M36I/L, K20I/M/R, H69K et L89M.

L'analyse des mutations les plus fréquentes montre que les mutations M36I/L, H69K et L89M sont associées à une résistance du VIH au tipranavir. Ces mutations sont plus fréquemment retrouvées dans les souches CRF02\_AG que dans les souches B.

### **Projet 2 : Étude du polymorphisme génétique de DC-SIGN, du HLA-B\*40 et du HLA-A\*11 chez les sujets infectés par le VIH et leur impact sur la susceptibilité au SIDA et à la tuberculose.**

**Introduction :** La co-infection par le VIH et par Mycobacterium tuberculosis constitue un problème majeur de Santé Publique à travers le monde. La tuberculose (TB) est la maladie opportuniste la plus fréquente chez les personnes vivant avec le VIH. Elle constitue l'un des facteurs principaux de mortalité due au SIDA. Au moins un décès sur quatre parmi les séropositifs est attribué à la tuberculose. Au Maroc, la tuberculose serait responsable de 35% de décès liés au SIDA. Les conditions socio-économiques prédisposant à la tuberculose ne peuvent pas à elles seules expliquer toutes les données épidémiologiques observées. Pour expliquer ces données, plusieurs arguments plaident en faveur de l'implication de facteurs génétiques dans la susceptibilité au SIDA et à la tuberculose. Beaucoup de progrès ont été faits dans les domaines de la génétique de l'hôte au sujet du VIH et de la tuberculose. Parmi les facteurs les mieux étudiés, il a été montré que la protéine d'adhésion DC-SIGN et la molécule HLA-B\*40 sont associées à la progression du SIDA et de la tuberculose alors que la molécule HLA-A\*11 serait associée à la résistance à ces deux maladies. L'objectif de ce travail est d'étudier le polymorphisme génétique de ces 3 molécules dans une population de sujets infectés par le VIH. L'utilisation de la prédiction génétique dans la sensibilité à ces maladies pourrait guider les cliniciens vers une prise en charge précoce de la co-infection VIH/Tuberculose et éviter les décès liés à cette maladie

opportuniste.

### **Objectifs :**

1- Identification des allèles de 3 molécules DC-SIGN, HLA-B\*40-06 associée à la progression du SIDA et de la tuberculose et HLA-A\*11-01 associé à la résistance à ces deux maladies.

2- Étude du polymorphisme de ces 3 protéines dans la population marocaine des personnes vivant avec le VIH et comparer les résultats obtenus aux résultats publiés sur les ethnies caucasienne, asiatiques et subsahariennes.

3- Réponse à l'attente de la collaboration entre le programme national de lutte contre la tuberculose et de celui de lutte contre le sida mise en place au Maroc.

4- Suivi clinico-biologique des patients co-infectés VIH/TB dans le but d'une meilleure prise en charge des patients.

Résultats attendus : Identification des sujets porteurs des allèles associés à une susceptibilité ou à une résistance à l'infection par M. tuberculosis et à la progression des maladies tuberculose et SIDA. Les patients prédisposés génétiquement à développer ces maladies seront pris en charge précocement pour réduire le taux de mortalité induite par cette co-infection.

Ce projet permettra la réalisation de publications internationales et la présentation de communications dans les Colloques Internationaux, en commun avec les services participants dans le projet.

### **Projet 3 : Évaluation de la présence des virus entériques dans les eaux superficielles et les fruits de mer dans les cotes marocaines.**

**Introduction :** Les virus entériques souvent transmis par les milieux aquatiques et les aliments contaminés sont responsables de diverses manifestations cliniques tels les gastroentérites, entéroviroses, conjonctivites hémorragiques, infections pulmonaires, encéphalite, méningites et hépatites. Les virus les plus fréquemment impliqués dans des pathologies, toutes causes confondues, sont les calicivirus humains (norovirus), les rotavirus, les hépatovirus (virus de l'hépatite A), les adénovirus et les entérovirus. La législation marocaine qui régit le contrôle de la qualité microbiologique des aliments et de l'eau, ne tient en compte que des paramètres bactériologiques indicateurs de contamination



fécale. Ces paramètres sont incapables de refléter le risque de contamination virale. Il apparaît donc important de développer des méthodes de détection des virus pathogènes pour l'homme pour une meilleure sécurité microbiologique de l'eau et des aliments.

#### **Objectifs :**

- 1- Recherche des différents virus entériques et identifier les virus les plus fréquents comme indicateurs de contamination virale des milieux aquatique et des aliments.
- 2- Isoler, quantifier et typer les virus entériques pathogènes pour l'homme et identifier la source de la pollution fécale.
- 3- Etablir une phylogénie des souches isolées.
- 4- Contribuer à la réalisation des enquêtes épidémiologiques sur les contaminations virales à transmission hydrique

**Résultats obtenus :** Présence de différents virus entérique (Entérovirus, Adénovirus, Norovirus GI/GII, Rotavirus Type A) dans les eaux de puits les eaux de mer et dans les moules.

#### **Résultats attendus :**

Développer une plateforme de diagnostic virologique dans les milieux hydriques et alimentaires.

#### **Projet 4: Dynamique moléculaire de l'interaction entre l'intégrase du VIH-1et ses ligands.**

**Introduction :** L'intégrase du VIH-1 est une enzyme indispensable dans le cycle répliatif du virus. Elle constitue aujourd'hui une cible prometteuse pour développer de nouvelles molécules inhibitrices de la réplication du VIH. L'analyse des interactions moléculaires entre l'intégrase, l'ADN cellulaire et la molécule inhibitrice constitue un enjeu majeur pour la compréhension des mécanismes d'action de l'intégrase. Cette compréhension devrait permettre l'identification de nouvelles étapes dans l'action de l'enzyme et éventuellement développer des composés susceptibles d'inhiber cette action, permettant ainsi de surmonter les problèmes associés à la résistance du VIH aux traitements.

En se basant sur des techniques de modélisation moléculaire, le criblage de différentes classes de molécules chimiques ciblant l'intégrase permettrait d'identifier des molécules actives sur cette protéine et

d'identifier les résidus impliqués dans son activité catalytique.

#### **Objectifs :**

- 1- Etude *in silico* de l'interaction intégrase-ADN-inhibiteurs afin de déterminer les acides aminés impliqués dans l'activité catalytique de l'intégrase.
- 2- Evaluer l'effet de certaines mutations de résistance (N155H ; P148K / E138K ; Y143R) sur la liaison Intégrase-ADN et sur la dynamique de la boucle catalytique qui joue un rôle important dans la fixation des inhibiteurs.
- 3- Evaluer l'effet du magnésium sur l'activité catalytique de cette protéine et son importance dans l'architecture du complexe intégrase-ADN.

**Résultats préliminaires :** Les premier résultats de l'étude *in silico* par docking moléculaire ont permis de mettre au point une méthode de criblage et de tri d'une base de données de molécule chimiques en se basant sur des critères liés aux énergies libres de liaisons des ligands et aux modes d'interaction avec l'Intégrase du VIH-1.

L'étude de l'influence des ions  $Mg^{2+}$  et d'un inhibiteur, le raltégravir, sur la stabilité du complexe IN/ADN a montré que l'architecture globale du complexe IN/ADN est stabilisée en grande partie par la présence des ions  $Mg^{2+}$ , le raltégravir joue un rôle moindre dans cette stabilité.

La compréhension de ces interactions et éventuellement de l'activité de l'intégrase devraient permettre l'identification de nouveaux sites de liaisons et éventuellement de composés susceptibles de surmonter les problèmes associés à la résistance aux traitements ARVs.

Ce travail a permis d'introduire dans nos laboratoires des techniques variées de modélisation moléculaire, adaptées à l'étude des structures cristallographiques des protéines et de l'orientation des ligands dans les sites actifs des récepteurs. L'application de ces techniques au criblage moléculaire des banques de molécules chimiques pourrait identifier de nouvelles molécules inhibitrices de la réplication du VIH.



## LABORATOIRE DES MENINGOCOQUES

Responsable : Dr Aziza Razki

### **Projet : installation du laboratoire des infections invasives à méningocoque**

*Neisseria meningitidis*, Le méningocoque est une espèce bactérienne étroitement adaptée à l'homme, seul réservoir connu et seul hôte sensible commensale du rhino-pharynx ; le germe peut être responsable d'infections chez l'adulte mais majoritairement chez l'enfant. La méningococcie peut être responsable d'infections invasives quand elle atteint des sites anatomiques normalement stériles, peut causer la mort ou laisser des séquelles à long terme. Le méningocoque à *Neisseria meningitidis* compte parmi les méningites bactériennes les plus aiguës. Leur gravité et leur transmissibilité peuvent être à l'origine d'épidémie nécessitant un diagnostic étiologique différentiel qui est d'une importance majeure en terme de santé publique. Le traitement antibiotique peut être efficace à la phase précoce de la dissémination des bactéries, mais la cascade inflammatoire du choc septique, qui survient parfois en quelques heures, ne peut être contrôlée par aucun traitement spécifique à ce jour. La dualité maladie-processus infectieux peut aboutir à des complications menaçant le pronostic vital ce qui impose un diagnostic rigoureux et urgent pour l'instauration précoce du traitement spécifique et la mise en œuvre de mesures prophylactiques de l'entourage du malade.

Des clones génétiques, hyper-invasifs de l'espèce peuvent se propager rapidement dans les populations humaines, entraînant des épidémies de méningite à méningocoque avec un taux de mortalité allant jusqu'à 30% même quand le diagnostic est fait très tôt. C'est une maladie sans frontière qui impose une surveillance épidémiologique constante. Le suivi des différents phénotypes et génotypes des souches invasives est essentiel pour détecter des liens entre différents clones, pour une alerte la plus précoce possible et le contrôle du risque d'expansion épidémique d'un clone connu ou émergent.

Une antibiothérapie précoce est de plus en plus préconisée en cas de suspicion de méningococcie avant même d'effectuer le

prélèvement pour le diagnostic ; ce qui rend plus difficile l'isolement de la bactérie et oblige à avoir recours aux méthodes de diagnostic moléculaire ou génogroupage (PCR Temps final ou PCR temps réel). Les approches moléculaires de typage permettent une traçabilité fiable des souches bactériennes et une analyse épidémiologique puissante. Le diagnostic moléculaire ne doit en aucun cas remplacer l'isolement de la bactérie.

### **Contexte épidémique**

*N. meningitidis* est agent majeur de l'infection invasive communautaire sévissant dans le monde entier. Les méningocoques ont un potentiel de transmission et d'expansion épidémique qui imposent une surveillance constante.

Dans les pays industrialisés l'incidence annuelle des IIM est de 0,7 à 4 cas pour 100 000 habitants parmi lesquelles dominent les sérogroupes B, C, Y et W<sub>135</sub> ; Ces infections sont essentiellement sous forme de cas sporadiques. Dans les pays hyper endémiques ou ceinture « de la méningite cérébro-spinale », l'incidence peut atteindre 1000 cas pour 100 000 habitants, les méningites sévissent périodiquement sous forme d'épidémie avec majoritairement la présence de sérogroupes A, W<sub>135</sub> et récemment l'introduction du séro groupe X.

Le Maroc compte 3 cas d'IIM pour 100 000 habitants où près de 90% des IIM sont provoquées par les sérotypes A (18%), B (49%), C (10%) et W<sub>135</sub> (13%) (Données du M. S). La pathogénicité, l'immunogénicité et le potentiel épidémique varient d'un séro groupe à l'autre et c'est pourquoi l'identification du séro groupe responsable d'un cas sporadique est capitale pour enrayer une éventuelle épidémie. *N. meningitidis* B est le séro groupe dominant à présent dans l'épidémiologie de la méningite à méningocoque au Maroc (88% selon les données du laboratoire de bactériologie du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn rochd Casablanca. Nous assistons maintenant en 2013 à l'introduction du séro groupe Y isolé chez des enfants et pour la première fois au Maroc, identifié par nos partenaires du laboratoire de bactériologie du CHU de Casablanca

### **Missions et objectifs majeurs du laboratoire des méningocoques de l'Institut Pasteur**





- Contribuer à la surveillance microbiologique à partir des souches adressées par le service de bactériologie du CHU de Casablanca pour expertise, et des renseignements complémentaires les accompagnants
- Contribuer à l'identification des espèces du genre bactérien **Neisseria** et développement des techniques génétiques de détection rapide pour la confirmation de l'identification de N.m dans LCR, sang, liquide pleural, en cas d'échec de la culture, en étroite collaboration avec le service de bactériologie du CHU Ibn Rochd Casablanca
- Analyser et déterminer les marqueurs épidémiologiques complémentaires (sérotypes, sous types) afin de:
  - faire le lien entre deux personnes contaminées par le même sérotype
  - d'instaurer des mesures prophylactiques chimio prophylactiques et vaccinal.
- Surveillance et description de l'état des résistances/sensibilités de *N. meningitidis* aux antibiotiques.
- Collaborations et réseaux avec les laboratoires de bactériologie des différents centres hospitaliers et privés à l'échelle locale et nationale pour l'enrichissement des collections (souchothèque), et génotypage des souches de *Neisseria meningitidis* de sérotype B ne bénéficiant actuellement d'aucun vaccin.
- Surveiller les nouveaux variants épidémiques comme actuellement le sérotype Y.
- Surveillance épidémiologique renforcée de l'incidence temporelle et spatiale des infections invasives à méningocoque au Maroc grâce aux marqueurs épidémiques et génotypiques et leur comparaison à l'échelle internationale. Ce qui mettra à disposition des décideurs, les données essentielles pour une prise en charge prophylactique et curative.
- Diffusion de l'information scientifique



## ***ACTIVITES DE RECHERCHE***





Depuis sa création, l'IPM s'est investi dans les thématiques ayant un impact en santé publique et a orienté la recherche scientifique autour des priorités axées sur les maladies infectieuses et les maladies non transmissibles.

Durant les cinq dernières années, beaucoup de résultats ont été obtenus, grâce notamment aux efforts entrepris dans le domaine de la formation de personnels compétents, l'acquisition d'équipement de pointe par les différentes unités et l'aménagement de locaux répondant aux normes internationales. Ces résultats ont fait l'objet de 168 publications (dont 58 en 2013) dans les journaux internationaux à comité de lecture

L'enseignement assuré par l'IPM s'inscrit dans le cadre de la formation par la recherche et concerne aussi bien le niveau universitaire que postuniversitaire. C'est ainsi que durant les cinq dernières années, les chercheurs de l'Institut ont encadré 32 thèses de Doctorats es-sciences, 83 Master, 150 Licence et 32 techniciens de laboratoires.

Restant fidèle à la tradition Pasteurienne, l'IPM participe au développement et à l'amélioration de la qualité de

l'enseignement et de la formation pluridisciplinaire par l'organisation de manifestations scientifiques : Congrès, séminaires, journées scientifiques et ateliers de formation. Entre 2007 et 2013, l'Institut a organisé plus de 30 événements nationaux et internationaux.

L'Institut répond donc à un besoin important des universités en termes d'enseignement, encadrement et laboratoires d'accueil sans pour autant bénéficier de reconnaissance comme Institut d'enseignement supérieur non universitaire à l'instar d'autres établissements nationaux.

Une redéfinition des statuts du personnel assurant cet enseignement et participant à la recherche biomédicale est à l'ordre du jour pour permettre au personnel scientifique pasteurien de bénéficier du statut d'enseignant chercheur et d'être ainsi mieux valorisé.

Cette redéfinition du statut est indispensable dans le but de pérenniser la participation des chercheurs de l'IPM au développement de la recherche médicale nationale et de permettre une meilleure optimisation des ressources humaines, financières et techniques nationales.



*Photo du personnel du Département Recherche*



## LABORATOIRES DE RECHERCHE

### LABORATOIRE DE GENETIQUE MOLECULAIRE HUMAINE EQUIPE 1 : GENOMIQUE ET MALADIE GENETIQUE

#### EQUIPE

Abdelhamid Barakat PhD      Responsable  
Halima Nahili (PhD)  
6 Doctorants

Le laboratoire 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 et maladie génétique a une approche génomique pour identifier la base moléculaire de maladies mono géniques 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 épi génétiques associés au développement des cellules germinales des gonades des mammifères.

Dans les deux programmes, l'investigation ciblée des maladies est pluridisciplinaire associant la biochimie, la cytogénétique, l'épidémiologie et la génétique moléculaire. En plus de ces deux programmes, le laboratoire dispose d'un programme de soutien à la recherche qui comprend la formation en bioinformatique et aux nouvelles techniques de séquençage.

**PARTENAIRES :** Institut de neurosciences de Montpellier; Institut Pasteur Paris; laboratoire de Génomique 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; Pole 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.

#### THEMATIQUES ET PROJETS :

##### 1- *Génétique humaine et fonctions cognitives*

- Étude moléculaire des Surdités héréditaires chez la population Marocaine.
- Recherche de nouveaux déterminants géniques de cécités héréditaires simples ou associées à une surdité (Accord INSERM/CNRST)
- Post genomic tools for disease gene identification: pilot project of maghrebien populations (Action Inter-Pasteurienne: ACIP, IP Paris, Maroc et Tunisie).

##### 2- *Génétique humaine et Maladies*

###### *Métaboliques*

Étude moléculaire du Diabète de type 2 et des syndromes métaboliques (Projet Européen, MEDIGENE, FP7-279171-1).

##### 3- *Génétique humaine et Déficit Immunitaire*

Étude moléculaire syndrome de Bloom, Ataxie télangiectasie et Agammaglobulinémie. (Action Inter-Pasteurienne: ACIP, IP Algérie, Maroc Tunisie).

##### 4- *Génétique humaine et cancers*

Xeroderma Pigmentosum, Rétinoblastome, et Glioblastome.

##### 5- *Génétique et physiopathologie des maladies sensorielles affectant la vision et/ou l'audition*

**5.1** Etude génétique des surdités héréditaires chez les patients marocains : La surdité est le déficit sensoriel qui 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, 63 400 cas de surdité ont été rapportés en 2004 par l'enquête nationale sur le handicap. La surdité peut être due à des causes environnementales, héréditaires ou de causes inconnues. Les surdités génétiques sont, dans la très grande majorité des cas, des maladies mono



génétiques. Le mode de transmission autosomique récessif est le plus fréquent. On distingue les surdités isolées (non syndromiques) des surdités syndromiques.

Du fait de la très grande hétérogénéité génétique des surdités isolées, l'absence de signes cliniques distinctifs et de la constitution particulière des familles rassemblant des individus sourds, l'analyse génétique de ces familles a été rendue particulièrement difficile. Ceci a pu être surmonté grâce d'une part au recrutement et à l'analyse de grandes familles consanguines vivant dans des isolats géographiques et d'autre part à l'émergence de nouvelles stratégies et technologies de génétique moléculaire. Ainsi, plus de 145 gènes responsables de surdité sont actuellement localisés sur les chromosomes humains dont 36 gènes sont identifiés et la liste est loin d'être exhaustive. La consanguinité et le statut hétérogène (mélange de composante africaine, caucasioïde, asiatique et arabe) de la population marocaine sont deux caractéristiques essentielles qui favorisent l'apparition des isolats géographiques et font de notre population un bon modèle d'étude des maladies génétiques surtout celles à caractère récessif. L'étude moléculaire de la surdité héréditaire dans notre population permet de décrypter les bases génétiques de la surdité d'une part et développer un diagnostic moléculaire précoce et pouvoir donner un conseil génétique aux familles d'autre part.

### Résultats :

- Séquençage du gène GJB2: L'analyse moléculaire du gène GJB2 a permis de détecter quatre mutations différentes, 35delG, 109G>A (V37I), 139G>T (E47X) et delGAG358-360 (del120E). Ainsi que le génotypage de 3 marqueurs STRs, flanquants le gène GJB2 suggère que la forte fréquence de la mutation 35delG observée serait le résultat d'un effet fondateur. L'âge d'apparition de cette mutation a été estimé à 3700 ans, soit 135 générations.
- Séquençage du gène GJB6 et GJB3: Le criblage de la mutation del (GJB6 - D13S1830) au niveau du gène GJB6 et le gène GJB3, codant la connexine 30 et 31 respectivement chez les patients sourds n'ont montré aucune anomalie génétique au niveau de ces gènes.
- Séquençage du gène PAX3: Le séquençage du gène PAX3 chez les 3 patients présentant les symptômes du syndrome de Waardenburg, n'ont montré aucune anomalie génétique au niveau de ces gènes.
- Séquençage du gène MTRNR1: Le séquençage du gène MTRNR1 a montré la présence de la mutation mitochondriale A1555G chez trois familles marocaines. Sachant que cette mutation est décrite pour la 1ère fois chez la population marocaine.
- Le génotypage du gène CLDN14 a montré la liaison chez une famille, le séquençage de ce gène chez 80 familles a montré la présence d'une mutation et six variantes.
- L'étude du gène COMT2 pour la première fois au Maroc a montré la présence de la mutation G242A chez neuf familles à l'état homozygote et chez une seule famille à l'état hétérozygote.
- Analyse de liaison : L'étude de liaison génétique utilisant l'approche d'homozygotie par descendance nous a permis d'identifier une famille avec le syndrome de Usher lié au gène MYO7A chez la quelle, nous avons montré par analyse computationnelle et fonctionnelle, que la nouvelle mutation c.1687A>G, identifiée dans notre laboratoire, affecte la maturation de l'ARNm/ d'assigner à une large famille consanguine le locus morbide DFNB36 par Gene Chip Human Mapping 10K Array et décrire la première mutation frame-shift c.1757insG du gène ESPN chez une famille atteinte d'une surdité autosomique récessive sans atteinte vestibulaire/ La cartographie par homozygotie d'une grande famille marocaine a montré que la surdité est liée au locus DFNB79. Le séquençage de 62 gènes candidats de la région



critique a permis d'identifier une délétion de 11 bp à l'état homozygote, c.42\_52del.

Parallèlement à ce volet, nous avons entrepris un tour complet de génome "Genom-scan" en utilisant la nouvelle technologie qui s'appuie sur l'utilisation des SNPs sur puces à ADN. Cette analyse nous a permis d'identifier une grande famille consanguine dont la surdité est liée au locus DFNB33. Le résultat le plus marquant a été obtenu chez deux familles pour lesquelles, la surdité est liée à deux nouvelles localisations DFNB69 et DFNB70.

**5.2 Recherche de nouveaux déterminants géniques de cécités héréditaires simples ou associées à une surdité :** Les Neuropathies Optiques Héréditaires sont des maladies cécitantes qui engendrent une dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine ainsi que de leur axone formant le nerf optique. Elles sont caractérisées par une atrophie de la papille optique visible au fond d'œil, une baisse de l'acuité visuelle, une altération du champ visuel et une altération de la vision des couleurs. La compréhension des mécanismes aboutissant à ces maladies, aussi bien au niveau des gènes que du métabolisme, est l'une des missions qu'on s'est fixée au laboratoire et notre objectif est la recherche de mutation des gènes impliqués dans l'apparition des Atrophies Optiques Récessives.

Nous avons procédé au séquençage automatique des 4 gènes suivants : NDUFA13 (NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex, 13), MAF (v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog) RTN4IP1 (reticulon 4 interacting protein 1), et le gène WFS1 (Wolfram syndrome 1)

Différentes variantes ont été identifiées au niveau de ces gènes chez les différents patients. Cependant ces variantes n'ont pas un effet pathogène significatif.

### 5.3 Génétique humaine et Maladies

#### Métaboliques

- Étude moléculaire du Diabète de type 2 et des syndromes métaboliques
- Étude moléculaire et génétique du diabète de type 2 chez la population marocaine

Le diabète sucré est une affection métabolique caractérisée par l'augmentation du taux de sucre sanguin (hyperglycémie), qui perturbe le métabolisme des hydrates de carbone, des graisses et des protéines. L'affection est due à une défaillance de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux. Il aboutit à des complications sévères aiguës ou chroniques.

Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente du diabète sucré (80 à 90%), il apparaît généralement suite à un double problème. D'une part, on voit apparaître une résistance à l'insuline des tissus périphériques (insulinorésistance). D'autre part, les cellules sont encore capables de produire de l'insuline, mais elles ne parviennent pas à compenser la résistance à l'insuline. Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle où les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux sont étroitement associés. Au Maroc, les études concernant ce fléau sont encore peu nombreuses, et la fréquence n'est pas connue avec précision.

Dans ce projet nous avons fixé l'objectif d'identifier les prédispositions génétiques au développement du DT2. Car la génétique représente une approche importante dans la prédiction des maladies à hérédité complexe, et une bonne définition de l'étiologie du DT2 va produire de nouvelles pistes thérapeutiques et plus d'interventions et de traitements individualisés. Pour cette étude nous avons opté pour l'utilisation du génotypage à l'aide des SNPs (Single Nucleotide Polymorphism).

Nous avons en premier temps, évalué l'implication de facteurs génétiques dans le diabète de type 2, et définis le modèle de transmission de cette maladie chez la population Marocaine. Et cela on réalisant une étude épidémiogénétique. Au niveau de cette étude, nous avons montré la présence d'une agrégation du DT2 qui est plus importante chez les apparentés du premier degré que chez ceux du second degré. Et nous avons constaté un excès de



transmission maternelle chez les patients diabétiques étudiés. Ensuite nous avons analysé l'influence de l'histoire familiale du DT2 sur le profil clinique et métabolique des diabétiques, mais aucune différence statistique n'a été observée. Cette première étude nous a permis de mettre en évidence pour la première fois chez la population marocaine l'implication de la composante génétique dans la survenue de la maladie.

Puis dans un deuxième temps, nous avons étudié l'association de 6 SNPs au niveau de 5 gènes différents (MTHFR, CDKAL1, IGF2BP2, KCNJ11 et TNF- $\alpha$ ) avec la prédisposition au développement du DT2 au Maroc, en réalisant des études cas-témoins. Premièrement, nous avons étudié l'association de deux variants au niveau du gène MTHFR (C677T et A1298C). Nous avons trouvé une association positive de ce gène avec le DT2 par le variant C677T, avec une absence d'association pour le variant A1298C, puis nous avons analysé la synergie des deux SNPs et leurs implications dans la prédisposition à la maladie. Deuxièmement, nous avons étudié 3 polymorphismes de 3 gènes candidats différents: le CDKAL1, le KCNJ11 et l'IGF2BP2. Dans cette partie nous avons répliqué l'association positive du polymorphisme rs4402960 du gène IGF2BP2, avec absence d'association des SNPs des gènes CDKAL1 et KCNJ11. Et enfin, nous avons étudié le polymorphisme -308 G/A du promoteur du gène TNF- $\alpha$  et nous avons trouvé une forte association entre ce polymorphisme et le DT2 chez la population Marocaine.

\* Génétique humaine et cancers : La survenue d'un cancer du sein est la conséquence finale d'une cascade d'événements complexes. L'interaction de phénomènes environnementaux et de phénomènes génétiques dans l'origine de la maladie est évidente. L'étude de la prévalence de la maladie au décours de transferts de populations rend compte d'une petite partie du premier phénomène, l'existence de formes familiales de la maladie, du second.

Si, pour simplifier, on considère que l'apparition d'un cancer dans un tissu, est liée à une mutation locale (somatique) de deux allèles d'un même gène, l'existence d'une mutation génétique ne concernant qu'un seul allèle mais représentée dans la totalité des cellules de l'organisme, rend plus probable et plus précoce l'apparition de la maladie. Dans cette hypothèse, le cancer survient très rapidement, dès

la mutation du second allèle.

L'objectif de notre laboratoire pour cette thématique est d'établir les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients atteints de cancer et de rechercher les anomalies génétiques. Les projets en cours au laboratoire sont:

Etude Clinique et Moléculaire des Glioblastomes chez les patients Marocains, Etude génétique de Xeroderma Pigmentosum chez les patients marocains et Etude clinique et génétique du Rétinoblastome (RB) chez les patients marocains.

\* Etude clinique et génétique du Rétinoblastome (RB) chez les patients marocains : Le rétinoblastome (RB) est la tumeur maligne intraoculaire la plus fréquente chez l'enfant avec une incidence moyenne de 1 cas sur 15 à 20.000 naissances. Il survient habituellement chez les enfants avant l'âge de 5 ans. Le rétinoblastome met en jeu le pronostic visuel de l'enfant et, dans certains cas encore, le pronostic vital. Le pronostic vital lié à la tumeur est un problème majeur dans les pays en voie de développement du fait de la fréquence dans ces pays de l'extension orbitaire et des métastases.

Dans deux tiers des cas, l'atteinte est unilatérale et l'âge médian au diagnostic est de deux ans. Dans un tiers des cas, l'atteinte est bilatérale et l'âge médian au diagnostic est d'un an.

Cette tumeur résulte d'une mutation au niveau du gène RB1, gène suppresseur de tumeur, situé sur le bras long du chromosome 13.

Nous avons identifié 10 mutations différentes germinales chez 11/42 (26.19%) patients, parmi elles trois sont nouvellement rapportées. Le taux de détection mutationnel est de 37.5% (9/24) chez les cas bilatéraux et de 11.1% (2/18) chez les cas unilatéraux. Parmi ces mutations, 6 sont non-sens, 3 sont frame shifts aboutissant à l'apparition d'un codon stop prématuré et 1 mutation au niveau de l'intron qui touche le site d'épissage, trouvée chez deux cas de la même famille. Les mutations aboutissant à une protéine tronquée sont toutes associées à un phénotype sévère, RB bilatéral et multifocal. Cependant, la mutation d'épissage est associée à un phénotype modéré, RB unilatéral et unifocal, avec une pénétrance faible.



## EQUIPE 2 : GENETIQUES DE REPRODUCTION ET GENETIQUE DES POPULATIONS

### EQUIPE

Hassan Rouba PhD

Responsable

Erouagui Abdellatif (Ingénieur d'état)

5 Doctorants

### PARTENAIRES :

Laboratoire des Sciences Anthropogénétiques et Biostatistiques, Faculté des sciences, El Jadida; Laboratoire de Génétique de développement, Département de Biologie de Développement, Institut Pasteur de Paris, France; Laboratoire de physiologie et génétique moléculaire, Faculté des sciences ben M'sik; Laboratoire de cytogénétique, Institut Pasteur du Maroc; CBM, Institut Pasteur du Maroc

### THEMATIQUES DE RECHERCHE :

Génétique et épigénétique de l'infertilité masculine: Environ 15% des couples consultent pour des difficultés à procréer, dans près de la moitié des cas, un facteur causal masculin est incriminé, mais reste le plus souvent inexplicé.

La recherche des causes masculines d'infertilité est un élément important du bilan chez les couples envisageant une aide médicale à la procréation (AMP).

Notre projet consiste en la recherche dans un premier temps de mutations causales au niveau de l'ADN génomique, et dans un deuxième temps d'anomalies de la méthylation de l'ADN spermatique chez des hommes avec une réduction inexplicé du nombre de spermatozoïdes.

La recherche des microdélétions AZF (a, b ou c) présente maintenant un intérêt plutôt diagnostique, permettant par exemple de prédire la probabilité de retrouver des spermatozoïdes à la biopsie testiculaire. L'intérêt en terme de recherche se limite à établir des corrélations entre la présence d'une délétion et d'autres facteurs, cliniques ou biologiques, dans l'optique de trouver les gènes importants des régions AZF, ou tout du moins ceux dont la perte entraîne un défaut de spermatogénèse. Ce sont plutôt les délétions partielles qui attirent maintenant l'attention, et plus particulièrement les délétions partielles de la région AZFc (gr/gr et b2/b3).

Nous nous intéressons également à des gènes dont les mutations peuvent conduire à une infertilité. La mutation pathogène c.144delC du gène AURKC a été retrouvée chez des patients à l'état homozygote et à l'état hétérozygote avec une fréquence allélique de 2,14% et chez les témoins normospermiques à l'état hétérozygote (1%).

En outre, le séquençage du gène NR5A1 permet d'identifier des mutations à l'état hétérozygote chez les patients infertiles avec une fréquence de 1,55%. Les résultats confirment l'implication de ces deux gènes dans la survenue de l'infertilité masculine, suite au défaut de la spermatogénèse.

L'analyse des deux polymorphismes (C677T et A1298C) du gène MTHFR et particulièrement le SNP A1298C présente une association significative ( $p = 0,01431$ ).

Le troisième volet, épigénétique, consiste en la recherche d'anomalies potentielles de la méthylation au niveau de gènes soumis à empreinte parentale chez les sujets présentant une altération de la spermatogénèse.

Récemment quelques études ont suggéré une relation entre l'infertilité et des modifications épigénétiques, notamment après exposition à des facteurs environnementaux. Une des modifications épigénétiques les plus fréquentes est la méthylation des cytosines au niveau d'îlots CpG, pouvant entraîner l'inactivation d'un gène.

Nous avons noté chez des patients présentant une réduction inexplicé du nombre de spermatozoïdes une hypométhylation du gène H19 soumis à empreinte paternelle. Alors que l'analyse du gène MEST soumis à empreinte maternelle a révélé un profil de méthylation normal chez les hommes infertiles et chez les témoins.

L'infertilité masculine idiopathique reste une pathologie complexe, dans le sens où de nombreux facteurs peuvent être impliqués, notamment des facteurs génétiques et environnementaux intimement mêlés. Trouver les gènes responsables à l'origine de cette maladie reste un challenge passionnant mais difficile. Chaque gène candidat a un effet limité, ce qui nécessite de grandes études de population pour une évaluation potentielle, certains gènes spécifiques pouvant avoir des effets seulement sur un groupe ethnique particulier.





Diversité génétique du chromosome Y chez des populations marocaines : Les études sur la diversité génétique des populations humaines ont pour objectif principal leur caractérisation et l'étude de leur affinité ou de leur différenciation vis-à-vis d'autres populations de la même région, ethnie, groupe linguistique, ... Par ailleurs, les résultats obtenus constituent aussi une source de données très intéressantes pour la reconstitution de leur histoire biologique qui ne peut que compléter les informations éventuellement disponibles à partir des études paléontologiques, linguistiques, ou de leur histoire écrite ou orale.

Depuis quelques temps déjà, l'équipe de reproduction et de génétique des populations de l'Institut Pasteur du Maroc, s'intéresse à la caractérisation Anthropogénétiques et à l'histoire biologique des populations marocaines. A cet effet, différentes populations marocaines ont été étudiées par notre laboratoire, et un grand nombre de résultats ont été obtenus et qui permettent la mise en évidence des différentes affinités génétiques entre les populations marocaines ainsi que certaines de leurs caractéristiques spécifiques. En effet, nous analysons la diversité génétique d'un certain nombre de marqueurs moléculaires simples et d'autres haplo typiques

(STRs, SNPs, STR/STR et STR/SNP) au niveau du chromosome à transmission paternelle du génome humain. Les marqueurs choisis pour cette étude sont ceux dont on dispose déjà d'une banque de données sur les populations marocaines, africaines et européennes, dont les données populationnelles sont disponibles dans la biobibliographie et qui ont une utilité épidémiogénétique.

Dans ce cadre un échantillonnage dans certaines régions du Maroc a été effectué et dont l'objectif principal été la récolte du matériel biologique indispensable aux analyses génétiques prévues. Celles-ci permettront de combler le vide concernant les données anthropogénétique sur la population de ces régions du Maroc et à apporter plus de lumière sur des relations génétiques entre les populations des différentes régions du Maroc et sur leur origine.

Les individus qui ont été choisis pour cet échantillonnage étaient des hommes âgés de 18 à 50 ans, sensibilisés et informés des objectifs purement scientifiques de cet étude, ces individus apparemment sains, ils n'ont aucun lien de parentés entre eux, afin d'éviter la redondance des données et augmenter la représentativité des échantillons.



## LABORATOIRE DES VENINS ET TOXINES

### EQUIPE

Noreddine Ghalim PhD, HDR Responsable

Naoual Oukkache PhD

Fatima Chgoury (Ingénieur, Doctorante)

4 Doctorants

### PARTENAIRES

- Partenaires institutionnels: Service de Toxicologie (Driss El Habchi); Centre Expérimental de l'IPM à Tit Mellil (Dr Lotfi Bousseda); Service de Production (Dr Aziz Karoumi et Mme Mina Wadi).
- Partenaires Internationaux: Laboratoire des venins et Toxines, Institut Pasteur de Tunis ; Laboratoire des venins et Toxines, Institut Pasteur d'Algérie, Alger ; Muséum National d'Histoire Naturelle. Paris, France ; Ecole de Médecine et des Sciences de la Santé. Université Monash, Malaisie ; Institut de Biotechnologie, Université de Médecine de Valencia, Espagne ; Institut de Biotechnologie, Cuernavaca, Mexique
- Partenaires nationaux: Institut Scientifique, Rabat ; Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc

### THEMATIQUES

- Etudes des venins de serpents et de scorpions Marocains
- Immunothérapie antivenimeuse au Maroc, vers une approche rationnelle des traitements plus sûres et plus efficaces

Au Maroc, les envenimations scorpioniques et ophidiennes représentent un problème majeur de santé publique dont la prise en charge doit être rapide et efficace.

Les piqûres et envenimations scorpioniques constituent par leur fréquence et leur gravité un véritable fléau durant la saison chaude. Le nombre de piqûres de scorpion est estimé à 30 000 par an et ils représentent 30-50% de tous les cas d'envenimations rapporté par le Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM). Le décès survient chez les enfants de moins de 15 ans dans (90 %) des cas, ce qui engendre des conséquences désastreuses

sur la structure familiale. Les régions à haut risque par ordre décroissant sont: Marrakech-Tensift-Alhaouz, Doukala-Abda, Tadla-Azilal, Chaouia-Ourdigha, Souss-Massa-Daraa et Fès-Boulmane. Ces piqûres et envenimations scorpioniques sont dues principalement au scorpion noir *Androctonus mauretanicus* (Am) et au scorpion jaune *Buthus occitanus* (Bo).

Les morsures et envenimation de serpents sont à l'origine de mortalité importante et d'handicaps physiques et psychologiques chez l'homme. Au Maroc, ces envenimations sont principalement dues aux serpents de la famille de Viperidae (*Cerastes cerastes* (Cc) et *Macrovipera mauretanica* (Mm)) et d'Elapidae (*Naja haje*). Des études épidémiologiques effectués par le CAPM ont indiqué que 1 761 cas de morsures de serpents ont été déclaré au cours de la période de 1980 à 2008 soit 2,06% de l'ensemble des cas d'intoxication et une moyenne annuelle de 60 cas. Les cinq régions les plus touchées par ordre décroissant sont Souss-Massa-Draa, Marrakech-Tensift-Haouz, Meknès Tafilalt, Guelmim-EsSemara et Tanger-Tetouan.

Nos axes de recherche se focalisent sur i) l'étude biochimique, immunologique et pharmacologique des venins de serpents et de scorpions les plus dangereux au Maroc par l'utilisation des outils très modernes tels que la spectrométrie de masse. Les résultats de nos travaux nous permettront d'établir les cartes peptidiques des venins, de mieux comprendre la physiopathologie et le mode d'action des toxines afin d'orienter le diagnostic. ii) L'amélioration de l'immunothérapie qui est le seul traitement spécifique et ceci par la production des anticorps possédant un grand pouvoir neutralisant.

### RESULTATS PRELIMINAIRES

- Nos études ont montré que les venins de serpents et de scorpions induisent d'importantes modifications physiopathologiques et cliniques entraînant le dysfonctionnement d'un grand nombre d'organes et diverses manifestations pathologiques, souvent fatales pour les victimes. La purification et la caractérisation biologique et pharmacologique des différents constituants des venins nous



ont permis d'identifier certaines toxines et molécules qui pourront être des antigènes candidats pour la production des anti venins plus efficaces.

- Nous avons constaté que les venins des deux vipères Marocaines *Cerastes cerastes* et *Macrovipera mauretanicus* sont responsables des hémorragies, des œdèmes, des myonécroses et des infiltrats inflammatoires. L'étude des propriétés enzymatiques a montré que les venins de *Cerastes cerastes* et de *Macrovipera mauretanicus* sont très toxiques et contiennent plusieurs protéines qui diffèrent selon leur poids moléculaires. Ces venins sont caractérisés par une grande activité hémorragique, une activité phospholipase A<sub>2</sub> et aussi une capacité à dégrader les sous unités  $\alpha$  et  $\gamma$  du fibrinogène. Par contre, le venin de *Naja haje legionis* n'a pas d'effet hémorragique et il est myotoxique et nécrosant.
- Les études de caractérisation des venins par la nouvelle approche de spectrométrie de masse associant des techniques biochimique (HPLC), immunologiques et biologique nous ont permis d'établir des cartes peptidiques des venins des serpents *Cerastes cerastes*, *Macrovipera mauretanicus*, *Naja haje Legionis* et du venin du scorpion *Androctonus mauretanicus*. L'analyse des peptides du scorpion *Buthus occitanus* est en cours de réalisation avec l'équipe du Laboratoire des venins et Toxines de l'Institut Pasteur de Tunis.
- Des études des réactions croisées entre les venins de scorpions nous ont permis de conclure que l'anti venin produit contre le venin de scorpion *Androctonus mauritanicus* neutralise efficacement le venin de *Buthus occitanus*. Une récente étude en collaboration l'équipe du Laboratoire des venins et Toxines de l'Institut Pasteur de Tunis a montré l'existence d'une forte réaction croisée des venins des deux scorpions les plus dangereux au Maroc (Am et Bo) avec l'anti venin bivalent produit par l'Institut Pasteur

de Tunis. Ces résultats préliminaires sont en faveur de l'existence d'un effet para spécifique important entre les venins de ces espèces de scorpions et nous permettrons aussi de réfléchir à la conception d'un anti venin dirigé contre les venins des scorpions les plus dangereux au Maghreb.

- Des anti venins mono spécifiques expérimentaux ont été produits contre les venins de Cc, Mm et *Naja haje*. L'anti venin anti-Cc a montré une meilleure réactivité croisée contre le venin des vipères Mm et *Bitis aretans* (Ba). Cet anti venin possède une capacité protectrice plus élevée que celle engendrée par l'anti venin mono spécifique produit contre le venin de la vipère Mm. Aucune réaction croisée n'a été détecté avec le venin de Nh.
- Nos expériences dans le domaine de l'amélioration de l'immunothérapie ont commencé par une collaboration avec l'Institut Butantan Sao Paulo au Brésil qui est parmi les meilleurs Instituts de production des sérums et des vaccins à travers le monde. Cette collaboration nous a permis de produire des anti venins expérimentaux vis-à-vis des différentes espèces de scorpions et de serpents les plus dangereuses au Maroc, d'optimiser toutes les étapes de la production depuis le stade de la collecte du venin, sa conservation, l'immunisation des chevaux jusqu'au stade de la purification des anticorps neutralisants, leurs répartition et le contrôle de la sécurité et de l'efficacité. Cette collaboration nous a permis aussi le transfert technologique de certaines techniques concernant l'étude de l'activité des venins et des anti venins.
- La collaboration avec l'Institut de Biotechnologie nous a permis d'améliorer les techniques de collecte du venin pour la production d'un anti venin de bonne qualité. Nous avons aussi produit un anti venin antiscorpionique expérimental à partir de la fraction toxique du venin du scorpion Am. Les fragments F (ab')<sub>2</sub> ont été purifiés, ce qui a permis d'augmenter les titres et la spécificité



de l'anti venin.

### RESULTATS ATTENDUS

- Analyse des résultats obtenus en collaboration avec le laboratoire de protéomique à Monash University, Malaisie:

- Cartes peptidiques (Bo, Cc, Mm et Nh ),
- Activité pharmacologique des venins des scorpions Bo et Am et du venin de serpent Nh.
- Etudes toxico-cinétiques des venins Cc, Mm et Nh et pharmaco- cinétiques des anti venins (travaux en collaboration avec l'Institut Pasteur d'Algérie
- Caractérisation structurale et par LC/MS des pics majoritaires purifiés à partir du venin du scorpion jaune Bo.
- Analyse histologique & immun-histochimique des prélèvements d'organes effectués sur des souris envenimés par les toxines de Bo.
- Etude de l'efficacité des anti venins commercialisés

### TRAVAUX EN COLLABORATION AVEC LE CAPM

La fréquence de ces envenimations pose un sérieux problème de santé publique et la

plupart des décès concernent des enfants à bas âge.

Dans ce cadre, des efforts entrepris par le CAPM et l'IPM pour trouver une solution à cette problématique; un projet en collaboration entre ces deux Instituts est en cours et une convention de coopération sera signée prochainement.

Il a été convenu que:

- L'IPM s'occupe de l'importation du sérum anti vipérin et de sa disponibilité sur le marché Marocain.

- L'IPM met en place un kit pour le dosage du venin dans le sang des patients envenimés afin de montrer la corrélation de la quantité du venin circulant et la sévérité des symptômes cliniques pour optimiser le traitement.

- Les deux Instituts effectuent :

\* Etudes clinico-biologiques pour évaluer la sévérité des diverses dysfonctions;

\* Etudes expérimentales pour évaluer l'impact de l'immunothérapie anti-scorpionique (pharmacocinétique du venin et de l'anti venin; études des différents facteurs qui agissent sur l'efficacité de l'immunothérapie (dose, site et délai d'administration de l'anti venin)

\* Etudes du polymorphisme des venins selon les régions;

\* Etudes des réactions croisées entre les venins des différentes espèces.



## LABORATOIRE DES CELLULES SOUCHES ET THERAPIE CELLULAIRE

### EQUIPE

Loubna MAZINI PhD                      Responsable  
Ouafa OUARDY (Assistante de laboratoire et  
Doctorante)

### PARTENAIRES :

Laboratoire d'Onc virologie, IPM ; Laboratoire d'Immunologie des VIH, IPM; Service de Gynécologie Obstétrique, CHU Ibn Rochd, Casablanca; Service de Médecine réparatrice, CHU Ibn Rochd, Casablanca; Centre d'Oncologie Mohammed VI, CHU Ibn Rochd, Casablanca

### PROJETS DE RECHERCHE :

**PROJET 1 :** Cellules souches endothéliales vasculaires induites par le b-FGF et le VEGF à partir des Cellules Souches Mésoenchymateuses (CSM): Impact sur la fonction rénale chez la souris

**Introduction :** Le sang placentaire est considéré depuis plusieurs années comme alternative pour la collecte de cellules souches mésoenchymateuses (CSM). Ces dernières présentent un profil immunologique très immature et peuvent se différencier en plusieurs lignées cellulaires. Nous avons démontré dans un premier travail (en cours de rédaction) que ces CSM peuvent se différencier in vitro en cellules souches endothéliales vasculaires sous l'activation des facteurs de croissance basic-Fibroblast Growth Factor (b-FGF) et le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Cette nouvelle lignée exprime les marqueurs endothéliaux de surface, les marqueurs d'adhésion et de homing cellulaire ainsi que les marqueurs moléculaires SDF-1, CXCR-4, CXCR-7 et l'EGF. L'axe SDF-1/CXCR-4 et CXCR-7 serait impliqué dans le homing des CSM lors de l'ischémie rénale.

**Objectifs :** La lignée nouvellement produite au sein de notre laboratoire présente un profil endothélial vasculaire et un grand potentiel de prolifération in vitro. Sa capacité à remplacer les tubules rénaux endommagés chez les patients souffrant d'insuffisance rénale serait un bénéfice thérapeutique majeur. Pour cela, des transplantations de cellules souches endothéliales vasculaires seront réalisées in vivo chez la souris afin de définir l'implication de ces cellules dans le homing vers la niche

endommagée et l'amélioration de la fonction rénale.

**Résultats :** Des résultats bibliographiques montrent que le SDF-1 est surexprimé lors de l'ischémie rénale induisant une action paracrine des CSM qui répondent par l'augmentation de la voie SDF-1/CXCR-4 et SDF-1/CXCR-7 leur permettant la migration vers la zone endommagée. Les cellules souches vasculaires endothéliales de notre laboratoire seraient idéales pour la réparation des vaisseaux rénaux endommagés car elles ont acquis les molécules leur permettant la mobilité ainsi que le gradient de migration. L'étude du flux de filtration sanguin confirmerait leur fonctionnalité.

**PROJET 2 :** Optimisation de la qualité des greffons de CSM issues du tissu adipeux pour la reconstitution des tissus endommagés

**Introduction :** les applications thérapeutiques attribuées ces dernières années aux cellules souches mésoenchymateuses (CSM) témoignent de leur grand potentiel de plasticité et de reconstitution tissulaire en réponse à leur environnement. La possibilité de disposer de surfaces de kératinocytes, issues des CSM du même patient, est à l'origine des avancées thérapeutiques dans les lésions cutanées chez les brûlés graves. Issues du tissu adipeux, ces CSM sont responsables de la régénération de la taille des tissus endommagés et leur cicatrisation tout en supprimant l'inflammation (trophicité de la peau, comblement des dépressions après reconstitution des seins, ulcères plantaires diabétiques). Plusieurs facteurs de croissance sont impliqués au cours de cette action réparatrice principalement le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), le Fibroblast Growth Factor (FGF) et l'Epithelial Growth Factor (EGF). Ce tissu adipeux pourrait être une source non négligeable pour le développement de la thérapie cellulaire au Maroc.

**Objectifs :** Les CSM issues du tissu adipeux peuvent être appliquées pour la régénération des tissus endommagés après chirurgie ou radiothérapie et dans les lésions cutanées chez les brûlés. Isolées à partir de la couche superficielle ou profonde du tissu adipeux, ces CSM peuvent présenter des différences dans le



rendement et la réussite de la transplantation autologue chez les patients. Afin d'assurer la survie à long terme du tissu adipeux et d'en éviter la résorption, il convient donc de comparer les CSM des deux origines afin d'identifier et de caractériser leur potentiel de greffe pour une optimisation de la qualité des greffons et voire même procéder à des standardisations des procédures de transplantation en médecine réparatrice et esthétique. Pour cela, les marqueurs d'expressions membranaires, les capacités de différenciation (ostéoblastique, endothéliale, chondroblastique), le FGF et l'expression de son récepteur seront étudiés.

**Résultats :** Certains résultats préliminaires ont montrés que les CSM immatures capables de se différencier en plusieurs lignées cellulaires existeraient au niveau de la fraction stromale vasculaire du tissu adipeux. La couche profonde du tissu adipeux est riche en vascularisation et pourrait servir de source de CSM pour la médecine réparatrice.

**PROJET 3 :** Effet anti-tumoral in vitro des cellules dendritiques armées d'antigènes tumoraux du cancer du sein : perspective d'un bio vaccin au Maroc

**Introduction :** Les propriétés et caractéristiques des cellules dendritiques en font des outils cellulaires prometteurs en immunothérapie adoptive appliquée au cancer. Ces cellules possèdent des capacités uniques en matière d'internalisation, de digestion et d'apprêtement de l'antigène. L'utilisation de ces cellules à des fins thérapeutiques a été facilitée par la mise au point de différentes

méthodes et techniques de culture permettant la préparation de cellules dendritiques à partir de cellules pro génitrices hématopoïétiques purifiées du sang périphérique ou du sang de cordon ombilical, ou plus récemment, directement à partir des monocytes du sang circulant.

**Objectifs :** l'objectif de ce projet est de fédérer et de développer des essais cliniques impliquant l'utilisation des cellules dendritiques (DC) dans l'immunothérapie du cancer du sein. La stratégie vise à produire in vitro des cellules dendritiques à partir d'un patient, de les pulser avec l'antigène tumoral ciblé (lysate tumoral, peptide du CEA, fusion avec cellule tumorale). Les CD ainsi armées sont mises en co-culture avec les cellules tumorales ou injectées directement dans la masse tumorale. La taille tumorale ainsi que l'expression des marqueurs tumoraux immunologiques (CD44, CD24, CD90, CD14 et moléculaires C-erb-2 et CXCR-4 sont déterminés avant et après la co-culture et témoignent de l'effet anti-tumorale des CD.

**Résultats :** La majorité des données actuellement disponibles sont le résultat d'expériences in vitro ou chez l'animal et montrent clairement la capacité des cellules dendritiques autologues à induire une réponse immunitaire anti-tumorale. Différentes approches thérapeutiques (études cliniques de phase I-II) sont actuellement évaluées, afin de démontrer l'efficacité et la tolérance des protocoles d'immunothérapie par cellules dendritiques (mélanomes, carcinomes de la prostate).





conventionnelle et automatisée.

**Introduction :** Le programme national de dépistage se base sur l'IVA. Cette technique a fait sa preuve dans plusieurs pays du Sud. Mais ses résultats restent variables en fonction des pays et des observations. Des techniques innovantes alternatives et/ou complémentaires peuvent optimiser l'apport de l'IVA. Deux techniques sont intéressantes notamment : le diagnostic cytologique automatisé et le dépistage viral. Ces deux techniques peuvent constituer une opportunité importante pour valider définitivement l'IVA dans le contexte marocain ou pour offrir au Plan National de Lutte contre le Cancer des alternatives fiables permettant de réduire les coûts et de sauver des vies humaines.

**Objectif principal :** Evaluer la validité et l'efficacité de l'IVA dans le cadre du programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus au Maroc en comparaison avec la cytologie conventionnelle et automatisée et le génotypage viral.

**Objectifs Spécifiques :**

- Evaluer la corrélation entre l'IVA, l'étude cytologique et l'approche moléculaire.
- Evaluer le test HPV dans le dépistage et le suivi des lésions précancéreuses du col utérin et connaître la fréquence de l'infection et les types d'HPV oncogènes chez les femmes utilisant le programme.
- Valider la cryométrie automatisée des cytologies cervicales pour une large dissémination de cette approche et connaître des lésions précancéreuses chez les femmes du programme.
- Développer un algorithme de prise en charge des lésions cervicales au Maroc, intégrant les différentes techniques de dépistage et prenant en considération les spécificités de la population marocaine.
- Caractériser les variantes intra-typiques des HPV à haut risque 16 et 18 dans la population marocaine et établir l'association entre ces variantes et les lésions cervicales.
- Etudier la clairance et la persistance de l'infection virale chez des femmes infectées.

**Résultats attendus :** La présente étude nous permettra de comparer la validité et l'efficacité de l'inspection visuelle à l'acide acétique avec le diagnostic cytologique et le dépistage viral pour une meilleure prise en charge des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Elle permettra aussi d'évaluer l'apport de deux

technologies innovantes dans le contexte du programme : la 1<sup>ère</sup> est le typage HPV dans la détection et le suivi des lésions précancéreuses. Les résultats de la phylogénie intra-typique des HPV-16 et -18, la diversité des séquences dans les oncogènes viraux E6, E7 et L1 et de leurs fréquences, ainsi que l'association entre les caractéristiques des variants HPV et les données cytologiques aideront à définir des variants à risque pour les lésions cervicales de haut grade et la progression du cancer. Cette information sera utile dans l'élaboration de stratégies futures de prévention du cancer du col de l'utérus. La 2<sup>ème</sup> est la cryométrie automatisée dans le diagnostic cytologique des lésions cervicales de haut grade et à montrer l'intérêt de cette approche pour pallier tous les problèmes qui entravent au développement d'un plan national de dépistage cytologique du cancer du col et qui sont principalement liés au manque de ressources humaines. L'automatisation permettra aussi d'assurer une analyse cytologique à haut débit et réduire le coût relatif par test. L'automate de cryométrie a été aussi conçu pour être portable et économique pour être mis en fonction dans les régions éloignées des centres de pathologie. La spécificité de la cryométrie à détecter les lésions de haut grade avoisine les 90-95% avec une sensibilité double de celle de la cytologie classique. En fin de compte l'étude permettra de proposer un algorithme adapté au contexte marocain.

### **Projet 3: EUNAM - EU and North African Migrants: Health and Health Systems**

**Introduction:** "The coordinates of human health are complex even in a single population but they are even more complex in migrants whose life situation is always influenced by the host country and the country of origin. Some migrants may experience several host countries and some return to the country of origin. Thus it is important to survey well being, health status, disease panorama and use of health services of immigrants compared to the native population; such analyses would be incomplete without casting a view on the same indicators and parameters in the country of origin. Thus for this project we have collected a team of experts to cover health aspects of the full cycle of migration, viewing the health situation in Egypt, Tunisia, Algeria and Morocco as representatives of the Mediterranean North





African (NA) partner countries, the origins of vast numbers of immigrants in EU. The EU partner countries from France, Italy, Germany (subcontracting Slovenia) and Sweden are not only receivers of the NA immigrants but they also have larger numbers of immigrants from others areas, allowing comparisons between immigrant groups. The team has experience on a variety of health and disease measures and it has an access to a variety of survey and register material relating to population health, disease patterns and function of health care systems. Many of the surveys and diseases registers have been carried out/constructed by the present partners who thus possess unique sources of data.

**Objectif principal:** "Reviewing health effects of migration from the country of origin to the host country and coming up with scientifically valid state-of-the-art evaluations and appropriate recommendations for scientific and health policy measures in improving the conditions for the EU immigrants"

### **Objectifs Spécifiques :**

Revue sur:

- Obésité et Style de Vie chez les Nord Africains et les Immigrants NA en Europe
- Infections et cancers dans les pays d'Afrique du Nord
- Maladies transmissibles dans les pays d'Afrique du Nord
- Impact de l'immigration sur l'épidémiologie moléculaire du VIH-1 et le développement de la résistance aux ARV dans les pays d'Afrique du Nord et Européen
- Stratégie de la Lutte antituberculeuse en Afrique du Nord vs Europe
- Systèmes de Santé en Afrique du Nord vs Europe
- Comparaison des registres du cancer et facteurs de risque des cancers prévalent (Egypte vs Maroc)



## Laboratoire des Maladies Vectorielles

### EQUIPE

SARIH M PhD, HDR                      Responsable  
Mlle Boudebouch N (Assistante de recherche)  
3 Doctorants

### PARTENAIRES

- **Partenaires Nationaux :** Le service des maladies infectieuses. CHU Ibn Rochd Casablanca ; le service de dermatologie de l'hôpital militaire de Rabat ; le service de chirurgie vasculaire du CHU Ibn Rochd Casablanca; le service de chirurgie vasculaire du CHU Ibn Touffail de Marrakech ; Hôpital Idrissi Kénitra ; Faculté des Sciences Ain Choc et de Ben M'Sik. Casablanca Faculté des Sciences Ibn Touffail. Kénitra.
- **Partenaires Internationaux :** l'Unité des Rickettsies Unité des Rickettsies. CNRS UMR 6020. Marseille; Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses ; Tropicales et Emergentes. Dakar ; Institut Pasteur à Paris, Unité de Génétique Moléculaire des Bunyavirus ; Unité d'entomologie médicale. Institut Pasteur de Tunis ; Unité d'Entomologie médicale. Institut Pasteur d'Alger.

L'importance croissante des maladies vectorielles émergentes et ré-émergentes est observée en santé animale et en santé publique. Les facteurs d'émergence sont les changements globaux dont le réchauffement climatique, les mouvements commerciaux, le changement des pratiques agricoles, urbanisation des milieux naturels, etc.... Les changements climatiques pourraient avoir un impact direct sur la bio-écologie des Arthropodes vecteurs et favoriser la pullulation, l'apparition ou la disparition de certaines espèces pouvant être à l'origine de la réémergence ou de l'émergence de maladies vectorielles telles que la dengue, la fièvre de la vallée du Rift, la fièvre du Nil occidental (West Nile Virus), le chikungunya, la Borréliose à tique, Rickettsiose et c.... Ainsi, l'étude de l'écologie des vecteurs (tiques, moustiques), la génétique des populations ainsi que leur compétence vectorielle et leur implication dans

des maladies transmissibles à l'homme, sont d'un intérêt capital pour comprendre l'épidémiologie de ces maladies. De même, des études épidémiologiques des ces maladies sont nécessaires pour une meilleure prise en charge des patients et une prophylaxie adéquate. De plus, le contrôle des populations de vecteurs s'appuyant sur une connaissance approfondie de leur biologie, leur comportement ainsi que les facteurs écologiques qui régissent leur multiplication, reste le moyen le plus recommandé dans la prophylaxie et la lutte contre ces maladies.

### PROJETS DE RECHERCHES EN COURS

#### Projet 1: Identification des causes des Maladies Fébriles au Maroc

##### *Introduction :*

La cause des fièvres au Maroc a fait l'objet de peu d'enquêtes. La majorité des fièvres ont été pendant longtemps considérée comme étant d'origine inconnue. Les infections microbiennes pour lesquels un diagnostic a été pris en compte sont ceux de bactéries cultivées sur des milieux ordinaires pour les patients hospitalisés dans des hôpitaux équipés d'un laboratoire de bactériologie. Toutefois, cette situation est extrêmement rare en milieu rural. Pour cette raison, le répertoire de ces infections est profondément négligé, en particulier en ce qui concerne les bactéries exigeantes. Ceci est d'un intérêt considérable pour la santé publique car ces bactéries sont sensibles à un traitement antibiotique. Depuis 8 ans, nous avons étudié les fièvres récurrentes dans 5 villages au Nord ouest du Maroc avec une stratégie de prélever tous les patients ayant des épisodes fébriles permettant d'évaluer l'épidémiologie des fièvres récurrentes (6). Une autre étude sur les *Ornithodoros* qui transmettent *Borrelia* responsable des fièvres récurrentes a permis à prouver que ce vecteur infecté par *Borrelia* est plus fréquente (1). En plus, l'échantillonnage des arthropodes nous ont permis d'accroître les connaissances sur les agents pathogènes qui circulent au Maroc. Globalement, parmi les rickettsies, les nouveaux agents pathogènes ont été identifiés dans les tiques: *Rickettsia conorii* et *Rickettsia massiliae* dans les tiques des chiens,



Rhipicephalus, Rickettsia aeschlimanni dans Hyalomma, Rickettsia slovaca dans Dermacentor, Rickettsia monacensis et Borrelia burgdorferi dans Ixodes ricinus (8, 10). En outre, Borrelia hispanica et Borrelia crocidurae, l'agent des fièvres récurrentes ont été identifiés chez des patients et dans les tiques molles: Ornithodoros (1). En outre, d'autres travaux ont permis d'identifier deux espèces de Bartonella, Bartonella clarridgeiae et B. henselae dans les puces (4).

#### **Objectifs :**

- Identification des germes associés aux fièvres inexpliquées au Maroc pour une meilleure prise en charge des patients.
- Mise en place d'une plate forme de diagnostic moléculaire de ces différents germes.

#### **Résultats attendus :**

La réalisation de ce projet nous permettra d'une part, la transfert des techniques moléculaire d'identification des agents pathogènes associés aux fièvres inexpliqués et d'autre part, à l'établissement d'un répertoire microbienne des micro-organismes associés aux fièvres inexpliqués au Maroc et par conséquent une meilleure prise en charge des patients.

#### **Projet 2: Etudier la capacité du complexe Culex pipiens à transmettre des arbovirus. Projet financé par ACIP**

##### **Introduction**

Le West-Nile (WN) et la fièvre de la Vallée du Rift (FVR) sont deux arboviroses émergentes vis-à-vis desquelles l'Afrique du Nord n'est pas épargné. En effet, le WN a été introduit en Algérie en 1994 (Leguenno et al. 1996), au Maroc en 1996 (El Harrak et al. 1997) et en Tunisie en 1997 (Triki et al. 2001) ainsi qu'en 2003 (Garbouj et al. 2003). Par ailleurs, une frontière commune avec la Mauritanie où la FVR circule sous forme d'enzooties justifie la crainte d'une introduction du virus au Maroc et en Algérie. Ainsi, l'étude du complexe C. pipiens revêt une importance capitale compte tenu du rôle vecteur que peuvent jouer les différents membres de ce complexe. A ce titre, il a été démontré que des biotypes de C.

pipiens en provenance de la Tunisie sont capables de disséminer l'infection du virus de la FVR en laboratoire, avec des taux allant jusqu'à 14,7% (Moutailler et al. 2008). L'analyse taxonomique des espèces du complexe C. pipiens présents dans les trois sites sera d'un intérêt primordial pour identifier les systèmes moustique-virus les plus performants dans la transmission virale et ainsi, orienter la lutte anti-vectorielle. Ce projet se base sur des relevés de terrain (identification des gîtes larvaires) et des analyses en laboratoire en vue de préciser le statut taxonomique des populations de moustiques et leur compétence vectorielle. Dans ce but, un réseau de collaborations sera mis en place entre entomologistes du Réseau International des Instituts Pasteurs présents dans le Maghreb et d'autres organismes de santé implantés en Algérie, au Maroc et en Tunisie.

#### **Objectifs :**

Le projet comprend deux volets :

##### **1. Ecologie et Biologie des moustiques du complexe C. pipiens**

- Préciser les préférences écologiques des populations larvaires : hypogé/épigé, urbain/périurbain/rural,
- Définir les préférences trophiques des trois formes du C. pipiens (en déterminant l'origine du repas de sang des femelles capturées dans la nature),
- Définir les caractéristiques biologiques liées à la reproduction des adultes : fécondité, fertilité, autogène/anautogénie des femelles et modes d'accouplement (sténogamie/eurygamie).

##### **2. Compétence vectorielle**

- Estimer la réceptivité à l'infection virale des populations des trois formes de C. pipiens pour les virus WN et FVR.

**Résultats attendus :** Les résultats de cette étude nous permettront de fournir un indicateur prédictif de la transmission des virus WN et FVR. Ainsi, il sera possible d'identifier les couples virus/vecteur les plus performants. Cette mesure est essentielle pour prédire les risques épidémiologiques que représente l'introduction d'un arbovirus dans un environnement où les populations de



moustiques locaux présentent une réceptivité à l'infection virale. Les résultats de cette étude nous permettront de fournir un indicateur prédictif de la transmission des virus WN et FVR. Ainsi, il sera possible d'identifier les couples virus/vecteur les plus performants.

Cette mesure est essentielle pour prédire les risques épidémiologiques que représente l'introduction d'un arbovirus dans un environnement où les populations de moustiques locaux présentent une réceptivité à l'infection virale.



## Laboratoire de PARASITOLOGIE

### EQUIPE

Meryem Lemrani PhD                      Responsable  
Salsabil Hamdi (PhD)  
4 Doctorants

### PARTENAIRES

**Partenaires nationaux:** La Direction d'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies (DELM); le CH Hassan II et Hôpital Ben Khateb Fes, L'IAV Hassan II, Rabat; Faculté de Médecine et Pharmacie Casablanca, FST Mohammadia, Faculté des Sciences Kénitra.

**Partenaires internationaux:** Réseau des Instituts Pasteur dans le cadre du réseau Leish RIIP, Faculté de Médecine la Timone Marseille, France; Faculté de Pharmacie, Université Al Qods, Palestine, Institut de Microbiologie et Hygiène, Université la Charité Berlin, Allemagne.

### PROJETS

#### **Projet 1 : Etude de la susceptibilité génétique à la leishmaniose viscérale et structure de population de *Leishmania infantum***

Les leishmanioses sont des parasitoses dues à l'infection de mammifères par un protozoaire flagellé du genre *Leishmania*. Elles constituent un ensemble de maladies qui se différencient par leur vaste gamme de manifestations cliniques: la leishmaniose viscérale (LV), la leishmaniose cutanée (LC) et la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM). Les leishmanioses sont endémiques dans 66 pays de l'Ancien Monde et 22 du Nouveau Monde. La population à risque est estimée à 350 millions de personnes et l'incidence annuelle à environ 2 millions, dont un demi-million pour la LV. La mortalité causée par la LV est loin d'être négligeable, puisque l'OMS l'évalue à 59 000 cas chaque année. Cette situation a d'autant plus d'importance que la co-infection *Leishmania*-VIH est fréquente dans plusieurs pays dont l'Espagne, la France, l'Italie, le Brésil ...

Au Maroc, la LV est due à *Leishmania infantum*. Cette maladie affecte principalement les enfants de petit âge. C'est la forme la plus grave, mortelle à 100 % sans traitement, la morbidité de la LV fluctue en moyenne autour de 150 cas par an. Cependant forme symptomatique ou asymptomatique ne

sont pas bien définis. Le profil génétique de l'hôte, les facteurs environnementaux ou la virulence de la souche parasitaire peuvent être impliqués dans la susceptibilité à la maladie. La compréhension des facteurs de risque génétique qui déterminent pourquoi deux individus exposés au même risque d'infection diffèrent dans leur susceptibilité à la maladie peut aider au développement de nouvelles thérapies efficaces contre la maladie. En effet, le croisement entre les études sur les variations génétiques humaines et l'expression des gènes permet de choisir les meilleures cibles, qui représentent des points clés dans les interventions la LV dans sa forme symptomatique n'est que la partie apparente de l'iceberg, puisque dans les zones d'endémie, c'est l'infection asymptomatique qui est la règle. Les facteurs qui déterminent comment l'individu développe la thérapeutiques et vaccinales. Le but de ce projet est l'étude du polymorphisme de certains gènes impliqués dans la réponse immunitaire innée. Dans ce contexte nous avons choisi l'analyse de polymorphisme génétique de: MBL2, NLRP1, TLR4, TLR2, TNF  $\alpha$  et  $\beta$  pour chercher l'existence possible d'association entre ces gènes et le devenir de l'infection. Nous avons adopté le modèle cas / témoin chez des enfants originaires des foyers de la LV.

Le groupe des symptomatiques est composé d'enfants malades, alors que le groupe contrôle est constitué d'enfants issus du même foyer endémique que les patients et appariés à ces derniers pour l'âge et les conditions socio-économiques. Ils sont sélectionnés sur la base de la réponse à l'intradermoréaction à la leishmanine (IDR).

L'autre volet de ce projet concerne l'étude de la structure de population de *L. infantum* par analyse de microsatellites. Une étude phylogénétique des souches de *L. infantum*, isolées chez différents hôtes et dans différentes formes cliniques par analyse des MLST et du kDNA est également prévue.



### **Résultats déjà obtenus:**

- Hamdi et al, 2012, Microbiology Research, 3: 28-33  
<http://www.pagepress.org/journals/index.php/mr/article/view/3664>
- Hamdi et al, 2012. Infection, Genetic and Evolution, (13): 162-167  
  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub.med/?term=hamdi+salsabil>
- Amro/Hamdi et al, 2013, Genetic diversity and population structure of Moroccan *L. infantum*: as revealed by multilocus microsatellite typing. (accepté à Plos One).
- Ejghal et al, The NRAMPI gene polymorphisms in Moroccan VL leishmaniasis patients (Soumis à Parasitology International).

### **Projet 2 : Epidémiologie moléculaire de la LC dans des foyers émergents**

Au Maroc la leishmaniose cutanée (LC) est causée par trois espèces différentes, *L. infantum*, *L. major* et *L. tropica*, cette dernière espèce est largement répandue à travers le pays, elle est considérée un problème de santé publique par le ministère de la Santé. La LC à *L. tropica* a été reportée pour la première fois en 1989, juste après un foyer rural hypoendémique a été identifié dans une région sub-aride au centre du Maroc. Récemment, on a connu une augmentation du nombre de cas de cette forme de LC, due à l'émergence de plusieurs nouveaux foyers au Nord du Maroc. *Leishmania tropica* a été trouvée également dans des zones connues comme étant des foyers de *L. major*, et dans d'autres régions, elle co-existe avec *L. infantum*. L'épidémiologie de *L. tropica* au Maroc n'est pas complètement élucidée, la maladie est souvent décrite comme anthroponotique, cependant la faible fréquence de la maladie dans des régions semi-rurales et l'apparition soudaine de petites épidémies suggèrent que la maladie pourrait être zoonotique dans certains cas.

#### **Objectifs:**

- Détecter et identifier l'espèce de leishmanie responsable des nouveaux cas de LC, ainsi que le vecteur potentiel de la maladie dans 3 foyers émergents ;
- Etudier l'hétérogénéité moléculaire du

- parasite; ainsi que la variabilité intra spécifique du vecteur de la maladie ;
- Rechercher un réservoir animal de *L. tropica*, par : (i) l'identification de l'origine du repas sanguin chez *Phlebotomus sergenti* femelle, par amplification et séquençage de 2 gènes: PNOC et le Cytb. (ii) la recherche du parasite par techniques parasitologique et moléculaire chez des animaux susceptibles d'héberger le parasite.

### **Résultats déjà obtenus :**

- Arroub et al, Acta Tropica, 2013;127(1):1-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23524126>
- Ajaoud et al, Parasites & vectors, 2013, 6 : 217-225.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub.med/23890256>
- Lemrani M et al, The journal of Infection in Developing Countries.2009 15; 3(2):115-22  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755741>
- Arroub et al., Journal of Life Sciences 2012 (6)1124-1132  
<http://www.davidpublishing.com/davidpublishing/Upfile/12/28/2012/202122805948520>.
- Arroub et al, Journal of Agriulture et Social Sciences 2012 (8): 10-16  
<http://www.fspublishers.org/website/mages1/2611>

### **Projet 3 : Epidémiologie des phléboviroses au Maroc: Etudes sérologique et moléculaire**

Les phlébotomes sont les vecteurs de plusieurs phlébovirus qui causent des maladies humaines d'importance majeure en raison de leur fréquence et de leur sévérité potentielle. Bien que très fréquentes, ces affections sont encore insuffisamment connues. Elles connaissent depuis près de 10 ans un regain d'intérêt avec l'identification de virus isolés de sujets atteints de méningite ou de méningo-encéphalite. A titre d'exemple, le virus Toscana est l'arbovirus le plus prévalent en Europe, particulièrement dans les pays bordant la Méditerranée. Les données en Afrique du Nord sont extrêmement fragmentaires mais les premiers résultats montrent une circulation encore plus importante qu'au sud de l'Europe. Il est donc impératif de collecter rapidement des données virologiques et sérologiques en montant des programmes transdisciplinaires



prenant en compte les aspects entomologiques, sérologiques, virologiques et de maladies infectieuses afin de permettre une cartographie du risque. Ce programme de recherche est axé sur l'étude de l'épidémiologie des phlébovirus au Maroc. Des collectes de phlébotomes réalisées dans 4 régions ont démontré une distribution très large de ces virus. Les premiers travaux de notre laboratoire ont démontré pour la première fois, la présence du virus Toscan au Nord du Maroc. D'autres résultats démontrent l'implication de *Phlebotomus sergenti* dans la transmission du virus Toscan.

**Principaux objectifs :**

Caractériser et isoler des phlébovirus en testant des pools de phlébotomes collectés dans différentes régions du Maroc en utilisant les techniques (i) de dépistage ciblé par RT-PCR, (ii) d'isolement viral en culture cellulaire, (iii) de séquençage massivement parallèle des génomes viraux sur Ion Torrent PGM et sur MySeq.

Etudier la séroprévalence du virus Toscana par technique de micro neutralisation, sur

environ 3.000 sérums collectés de diverses régions du Maroc.

**Résultats déjà obtenus :**

- Es-Sette et al, 2012 Journal of Medical Entomology. 50 (1).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23270183>

- Es-Sette, et al, *Phlebotomus sergenti* a common vector of *Leishmania tropica* and Toscana virus in an emerging focus of cutaneous leishmaniasis in the center of Morocco". 2013. (Soumis à Journal of Vector Borne Diseases).

**Résultats attendus:**

- Isolement de nouveaux phlébovirus sur culture cellulaire et caractérisation génétique de ces phlébovirus par séquençage complet du génome virale.
- Etablissement d'une cartographie du risque à l'échelle du Maroc, à partir des données entomologiques, moléculaires, virologiques et sérologiques.



## Laboratoire de Bactériologie Moléculaire

### EQUIPE

Timinouni Mohammed PhD  
Responsable  
Nayme Kaotar (Assistante)  
4 Doctorants

### PARTENAIRES

- **Institutionnel** : Laboratoire de Microbiologie Médicale. IPM de Casa ; Laboratoire de Microbiologie Alimentaire. IPM
- **Nationaux** : Service Recherche, Institut Pasteur du Maroc – Tanger ; Les hôpitaux et centres hospitaliers ; Les laboratoires privés d'analyse médical
- **Internationaux** : Algérie : CHU Ibn Rochd Annaba : faculté des sciences de la nature et de la vie – Université Tlemcen ; Tunisie : CHU Hbib Bourguiba, Sfax ; Libye : Université des Sciences médicales, Faculté de pharmacie : Tripoli ; Italie : Université de Sassari, Département des sciences médicales ; France : Institut Pasteur Paris : Unité des bactéries pathogènes entériques.

### THEMATIQUE DE RECHERCHE

#### - Sensibilité et mécanismes de résistance aux antibiotiques

La capacité des agents infectieux à résister aux traitements utilisés contre a été reconnue depuis longtemps et devient de plus en plus évident en particulier pour les bactéries.

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques pose des problèmes de santé publique en diminuant l'efficacité thérapeutique et en augmentant la morbidité, mortalité et les coûts des traitements. Les taux de résistance des bactéries à divers antibiotiques sont en croissance constante. Ces taux varient d'un pays, d'une ville ou d'un hôpital à l'autre. Ils sont fonction de la pression antibiotique exercée contre les bactéries dans ces différents endroits. C'est pourquoi il est difficile de connaître a priori le traitement idéal en cas d'infection bactérienne. La connaissance des résistances naturelles des espèces bactériennes n'est plus suffisante et il

est nécessaire d'actualiser l'état de nos connaissances sur la résistance acquise aux antibiotiques très régulièrement. La réalisation de prélèvements à visée bactériologiques et d'antibiogrammes de façon systématique en cas de croissance bactérienne permet une adaptation a posteriori du traitement. Cependant l'instauration d'un traitement probabiliste en attendant les résultats de la culture bactérienne est souvent indispensable, au moins dans les infections graves. Ce traitement est de plus bien souvent le seul praticable dans les pays en voie de développement dans lesquels la population n'a pas les moyens financiers de payer ces examens à visée bactériologiques. La surveillance régulière du niveau de résistance des bactéries aux antibiotiques y est donc encore plus nécessaire qu'ailleurs. Cependant les niveaux de résistance acquise doivent pouvoir être comparés aux valeurs antérieures et à celles observées dans d'autres pays. C'est pourquoi la standardisation des méthodes d'étude de la résistance mais aussi d'échantillonnage pour les enquêtes de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques est indispensable.

Cette standardisation fait partie des recommandations de l'OMS en matière de lutte contre la résistance aux anti-infectieux.

Dans ce cadre notre laboratoire développe un sujet de recherche autour des E. coli multi résistante circulants en milieu communautaire Marocain.

#### Projet 1 : E. coli résistante aux C<sub>3</sub>G dans la communauté Marocaine.

Les entérobactéries sont considérées comme prioritaires dans les programmes de prévention dans les hôpitaux en raison de leur fréquence élevée, de leur pouvoir pathogène, de leur caractéristique écologique qui expose au risque de diffusion dans la population générale, et enfin du caractère aisément transférable des mécanismes de résistance impliqués (plasmides, transposons dans le cas des BLSE) A cela il faut ajouter que depuis le début des années 2000, Escherichia coli, qui était jusqu'alors une espèce peu concernée par la production de BLSE et donc une espèce rarement résistante aux céphalosporines de





3ème génération, est devenue progressivement la première espèce d'entérobactérie productrice de BLSE, à la place de *Klebsiella pneumoniae*.

Par ailleurs, il s'est produit un bouleversement écologique concernant les BLSE chez les entérobactéries. Les enzymes qui étaient dominantes depuis l'apparition des BLSE en 1984, à savoir les BLSE dérivées par mutation des pénicillinases TEM-1, TEM-2 et SHV-1, ont été supplantées à partir des années 2000 par une nouvelle famille de  $\beta$ -lactamases appelées CTX-M, en particulier chez *E. coli*. Ce phénomène est mondial. Il constitue une menace sanitaire car :

- *E. coli* est un commensal majeur du tube digestif de l'homme (100 millions de *E. coli* par gramme de fécès) et de nombreux animaux,
- *E. coli* est la première espèce d'entérobactérie responsable d'infections chez l'homme, les souches de *E. coli* productrices de CTX-M sont, en plus de leur résistance à la majorité des  $\beta$ -lactamines induite par la BLSE, souvent résistantes aussi à d'autres familles d'antibiotiques, notamment aux fluoroquinolones, aux aminosides et au cotrimoxazole, par accumulation de plusieurs mécanismes de résistance,
- les souches d'*E. coli* productrices de CTX-M sont isolées chez des patients hospitalisés non seulement au cours de leur hospitalisation mais aussi à leur admission à l'hôpital, voire chez des patients non hospitalisés, suggérant un processus de diffusion de ces souches en ville.
- Enfin des travaux très récents ont montré qu'au sein des souches d'*E. coli* productrices de CTX-M-15 il existe un clone dénommé ST131 qui est en train de diffuser dans le monde entier. Il

touche aussi bien des patients hospitalisés que non hospitalisés et il infecte (majoritairement les urines) ou colonise tant des adultes que des enfants. Ce clone appartient au groupe phylogénétique B2, c'est à dire au groupe auquel, appartiennent majoritairement les souches d'*E. coli* pathogènes extra intestinales et, bien que résistant aux fluoroquinolones, il porte un nombre de facteurs de virulence plus important que n'en portent habituellement les souches résistantes aux fluoroquinolones.

#### **Résultat préliminaires :**

Durant 10 ans d'étude (2004-2013), une augmentation significative de la prévalence des entérobactéries productrices de BLSE a été observée et qui passe de 1,25% en 2004-2009 à 6,10% en 2010-2013. *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* ont été les espèces les plus productrices de BLSE (90% des souches). La majorité des souches (95%) ont été multi-résistantes aux antibiotiques. Le typage moléculaire montre la prédominance de blaCTX-M-15 et la coexistence de d'autres  $\beta$ -lactamases plasmidique de type AmpC (18,6%) et carbapénémase (7,5%). Le criblage de la coexistence des gènes de résistance plasmidiques aux quinolones, montre que 59,2 % des souches étudiées sont porteurs des gènes *aac(6)-Ib-cr* et 22,9% des isolats hébergeant le gène *qnr*. Une diffusion clonale des souches d'*E. coli* BLSE a été identifiée entre les villes étudiées durant la période 2004-2009.

Sur la base de ces résultats notre laboratoire travail en étroite collaboration avec les laboratoires d'analyse de biologie médicale installés en ville dans le but de constituer un réseau de surveillance de la résistance aux antibiotiques en milieu communautaire.



## LABORATOIRE DES CHLAMYDIAE ET MYCOPLASMES

### EQUIPE

Fouzia RADOUANI PhD

Responsable

Karima AIT MLIK (Assistante de recherche)

Un Doctorant et un étudiant en Master.

Le laboratoire des Chlamydiae et Mycoplasmes a une double mission 1) Assurer l'activité de diagnostic comme activité de santé public et 2) Entreprendre des activités de recherche en rapport avec les Chlamydiae, les Mycoplasmes et les pathologies qui leurs sont associées dans l'objectif d'améliorer les performances technologiques ; d'établir un programme de surveillance de ces infections et d'adopter une stratégie de prise en charge et de bon contrôle de ces infections afin de limiter leur évolution.

### PARTENAIRES

Centre de Biologie Médicale –IPM ; Service de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd ; Service d'Immuno-sérologie, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd ; Clinique TAHA Casablanca ; Association de Lutte Contre le SIDA (ALCS) ; Centre de transfusion (Casablanca et Rabat)

### THEMES DE RECHERCHE

- Rôle des Mycoplasmes dans les infections génitales
- Chlamydia pneumoniae et maladies cardiovasculaires

Les Chlamydiae et les Mycoplasmes sont des bactéries responsables de manifestations pathologiques extrêmement sévères et variées aussi bien chez l'Homme que chez de nombreuses espèces animales.

Les infections à Chlamydia trachomatis sont les premières infections sexuellement transmissibles de part le monde. Elles peuvent être cliniquement asymptomatiques et inapparentes, conduisant plus tard à des grossesses extra-utérines ou des infertilités, suite à l'inflammation et l'obstruction des trompes. Chlamydia trachomatis est impliquée dans des pathologies spécialement génitales et oculaires. Alors que Chlamydia pneumoniae est responsables de pathologies respiratoires et cardiovasculaires où elle peut être impliquée

en trois stades: l'initiation du processus de la maladie ; l'accélération du processus et la complication du processus

Les Mycoplasmes sont des bactéries ubiquitaires. Certaines espèces sont commensales des voies respiratoires et génitales. Alors que d'autres sont des pathogènes des voies génitales, impliquées dans les urétrites, les avortements..., ou des voies respiratoires et peuvent être à l'origine de pneumopathies atypiques chez les sujets jeunes et adultes.

Ces infections constituent un vrai problème de santé publique par les complications qu'elles peuvent engendrer et suscitent un grand intérêt.

**Projet 1 : Les Mycoplasmes urogénitaux : Détection, caractérisation moléculaire et étude des gènes de résistance** (Financement : IPM)

**Résultats préliminaires :** Les résultats de l'étude effectuée chez les sujets des deux sexes dans deux populations, l'une à comportement intraconjugal (population 1 : n=128) et l'autre à comportement à risque (population 2 : n=139), par culture en milieu liquide pour la recherche d'Ureaplasma urealyticum et Mycoplasma hominis ont permis l'évaluation de la prévalence de ces deux espèces. La prévalence toutes espèces confondues est de l'ordre de 36% chez les hommes et 19% chez les femmes dans la population 1. Alors qu'elle est de 43% chez les hommes et 74% chez les femmes dans la population 2. La détection des Mycoplasmes à des titres supérieurs ou égaux à 10<sup>4</sup> dans la majorité des cas est en faveur de leur présence à l'état pathogène. Les personnes appartenant aux tranches d'âges jeunes sont les plus touchées car leur comportement les expose à l'infection.

Les résultats de l'action des différents antibiotiques (cyclines, macrolides et quinolone) sur les souches de mycoplasmes urogénitaux isolées nous a permis de révéler une grande diversité dans leur action. La résistance est plus importante chez les sujets de la population à risque ce ci et en rapport avec l'usage non rationalisé des antibiotiques ce qui explique l'apparition des souches émergentes.

Devant ces résultats, nous nous sommes fixés



les objectifs suivants : développement des techniques de biologie moléculaire pour la détection de nouvelles espèces de mycoplasmes difficiles à cultiver ; une bonne surveillance de ces infections ; faire une caractérisation moléculaire des souches détectées et faire une étude moléculaire des gènes de résistance aux antibiotiques

### **Projet 2 : Chlamydia pneumoniae et maladies cardiovasculaires : Etude immunologique et moléculaire**

(Financement : IPM)

**Résultats préliminaires** : L'étude sérologique effectuée chez 218 sujets présentant des problèmes cardiovasculaires a montré un taux de positivité en anti IgG anti C. pneumoniae de l'ordre 82% tous titres confondus. Parmi eux 43% avaient un titre supérieur ou égal à 512.

La distribution de l'infection selon le sexe a montré que les sujets de sexe masculin sont plus exposés avec un taux de positivité de 67%.

Nous avons également effectué une étude comparative entre deux techniques de diagnostic sérologique, la micro-méthode en immunofluorescence utilisant la particule bactérienne des trois espèces de chlamydia tout entière et l'immunoblot utilisant des protéines recombinantes des trois espèces de chlamydia. L'analyse de leurs résultats a permis de révéler une concordance dans 80% des cas. Les cas de discordance rencontrés peuvent être expliqués par la présence des faux positifs et/ou des faux négatifs. Ces derniers peuvent être expliqués par la présence des réactions croisées entre les espèces chlamydiennes et/ou la difficulté de détection de certains déterminants antigéniques. En effet, la complexité de leur structure fait que certains

antigènes soient masqués au sein de la particule bactérienne (MIF).

Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés dans la littérature, suggérant d'une part, la présence d'une association entre l'infection à Chlamydia pneumoniae et les maladies cardiovasculaires, d'autre part, la performance de l'immunoblot dans le diagnostic sérologique. Ce qui permet un diagnostic spécifique et par conséquent un bon suivi thérapeutique.

La sérologie à certainement un apport non contournable en matière de diagnostic des chlamydioses. Cependant la recherche directe du germe reste l'outil de certitude pour confirmer l'implication de C. pneumoniae dans cette pathologie.

**Objectifs**: Dans notre travail, nous nous sommes proposés d'effectuer une étude de l'association entre l'infection à C. pneumoniae et les maladies cardiovasculaires dans une étude cas/témoins en réalisant :

- Une étude Immunologique : Etude de la réponse immunitaire à médiation humorale (sérologie Immunoblot) et Etude de la réponse immunitaire à médiation cellulaire par un dosage de : CD4, CD3, CD8, CD14 par cryométrie en flux et l'IL1- $\beta$ , IL6, Interféron  $\gamma$ , TNF $\alpha$  par ELISA
- Une étude moléculaire : détection de l'ADN génomique de C. pneumoniae par PCR.
- Identification et caractérisation moléculaire des souches circulantes.
- Confrontation des résultats sérologiques aux résultats moléculaires.



## LABORATOIRE DE PATHOLOGIE ONCOLOGIE DIGESTIVE

### EQUIPE

Fatima MAACHI (PhD)

Responsable

Saloua NADIFIYINE (PhD)

2 Doctorants

### PARTENAIRES

- **Nationaux** : Dr. BENOMAR (Service anatomopathologie IPM) ; Pr. JOUHADI (CHU, P40, Casablanca) ; Dr. MIMOUNI (Institut National d'Oncologie, Rabat) ; Pr. KETTANI (Faculté des Sciences Ben M'Sik) ; Pr. KADI (Faculté des Sciences Ain Choc) ; Pr. ISMAIL (Gastroentérologue privé)
- **Internationaux** : Dr Eliette TOUATI, Unité de Pathogenèse de Helicobacter Institut Pasteur Paris ; Pr Francis MEGRAUD, CNRCH - Laboratoire de Bactériologie Université Bordeaux Segalen

### INTRODUCTION

Helicobacter pylori et Cancer Gastrique : H. pylori est un agent carcinogène gastrique de classe 1 (OMS, 1994). L'infection contractée dans l'enfance, généralement avant 10 ans, persiste chez la plupart des individus toute la vie en l'absence de traitement. Actuellement, avec un taux d'infection atteignant 50% de la population mondiale, l'infection à H. pylori est la plus répandue au monde. Elle est caractérisée par une disparité géographique. Dans les pays industrialisés, la prévalence varie de 20 à 40 %, mais dans les pays en voie de développements, elle se situe entre 70 et 90 %. Dans notre laboratoire, H.pylori a été mis en évidence chez 71% de la population étudiée (Casablanca et Rabat) si bien qu'elle constitue un véritable problème de santé publique. Les facteurs qui influencent l'incidence et la prévalence de l'infection à H. pylori sont l'âge, le sexe, les facteurs géographiques et les facteurs socioéconomiques. Le mode de transmission de H. pylori est encore incertain. Etant donné que la bactérie H. pylori a été isolée dans des selles ainsi que dans la salive et sur des plaques dentaires, ceci laisse supposer qu'une transmission est possible par voie oro-

orale ou féco-orale. Cette transmission est favorisée par le manque d'hygiène, le caractère insalubre de l'eau de boisson, la mauvaise hygiène alimentaire et la promiscuité.

Les critères d'association d'un agent pathogène à une pathologie ont été proposés en premier par Hill en 1965. La forte prévalence en était le premier critère. Depuis, H. pylori fut incriminé dans de multiples affections de la muqueuse gastro-duodénale, telles que la gastrite, l'ulcère, le lymphome gastrique du MALT (Mucosa Associated lymphoid tissue) et l'adénocarcinome gastrique.

Il est à noter que dans notre étude, le groupe d'âge 31 à 40 ans présentait la plus forte prévalence de H.pylori et le taux le plus élevé de gastrites chroniques inflammatoires. Il constituerait ainsi un terrain à risque pour la survenue d'un cancer gastrique (article soumis). L'éradication de la bactérie fortement recommandée, devrait donc permettre de diminuer considérablement l'incidence du cancer et des lésions pré-néoplasiques chez les sujets jeunes.

Cancer Gastrique : A l'échelle mondiale le cancer gastrique demeure un problème de santé publique majeur, constituant la deuxième cause de mortalité par cancer, avec une estimation de 600.000 nouveaux cas / an dans le monde et 800 000 décès par an dans le monde. Alors que l'incidence globale et la mortalité par cancer gastrique sont en diminution dans les pays développés, son incidence parmi les lésions malignes s'accroît dans les pays en voie de développement. La survie à 5ans est de 10 à 15%.

Plus de 71 % des adénocarcinomes gastriques distaux (de type intestinal ou diffus) seraient attribués à H. pylori.

Au Maroc le cancer de l'estomac est le cancer digestif le plus fréquent aussi bien chez l'homme (5ème rang à Rabat et 7ème rang à Casablanca) que chez la femme (6ème rang et 8ème rang à Casablanca). L'âge moyen est plus élevé chez les hommes (58,6 à 61,8 ans) que chez les femmes (51,4 ans à 55,5 ans). L'incidence du cancer de l'estomac est plus élevée chez le sexe masculin. Elle augmente nettement après 55 ans avec un maximum entre 65-74 ans. [Les registres des cancers dans la région de Casablanca (RCRC) et de Rabat (RECRAB)].

**Intérêt:** Définir des populations à haut risque



de cancer gastrique et étudier L'impact de l'éradication bactérienne sur la prévention de ce cancer en étudiant les Facteurs déclenchant : L'infection à H. pylori ; Virulence de la bactérie exprimée par l'Ilot de Pathogénicité Cag A et Le polymorphisme génétique des cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire secondaire à l'infection.

**Projets, Financement : IPM**

1. Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à H. pylori (Article

soumis, en comité de lecture à la revue Hépatogastro-entérologie)

2. Résistance aux antibiotiques et échec d'éradication de H. pylori: Méthodes de détection génotypique et mécanisme de résistance (en cours)
3. Effet combiné des facteurs pro-inflammatoires de l'hôte et des facteurs de virulence de la bactérie (en cours)



## LABORATOIRE DE GENETIQUE DES MYCOBACTERIES à l'IP TANGER

### EQUIPE

Mohammed Abid (PhD)

Responsable

Latifa ENNANEI (DESS Chercheur)

Hadbaa Ech-chaoui (Master, Technicien supérieur/chercheur)

Hicham Bakkali (Master, Technicien Supérieur, Doctorant)

2 Doctorants

Depuis la création de l'Unité de Recherche sur la Tuberculose et les mycobactéries à l'Institut Pasteur du Maroc, site de Tanger en 2007, notre programme consiste à étudier les filières de transmission de la Tuberculose dans la région du Nord du Maroc en associant plusieurs partenaires dont les services de Santé du Nord et les services de lutte antituberculeuse du Ministère de la Santé. Une telle approche permet de disposer d'une base de données pour les études épidémiologiques, ainsi que l'étude de la résistance aux antibiotiques des souches circulantes localement.

Le thème majeur de notre recherche concerne l'étude de la Tuberculose et des Mycobactérioses au sein d'une Unité spécialisée. La Laboratoire a développé une expertise dans le domaine de l'analyse génomique des souches cliniques de mycobactéries à des fins épidémiologiques. Dans le cadre de ces études; notre objectif est d'intégrer des techniques de biologie moléculaire aux approches épidémiologiques conventionnelles, basées sur les enquêtes autour des cas, pour comprendre les modes de transmission de la Tuberculose dans les populations. Cette expertise est notamment applicable à la prévention du développement de la multi résistance chez *M.tuberculosis* par la détection précoce des souches multi résistantes et le contrôle de l'extension de ces souches dans la population générale.

### PARTENAIRES

Universités de la Région du Nord-Conventions de partenariat avec le Service de Recherche signées en 2004: Facultés des Sciences de Tétouan ; Faculté des Sciences et Techniques de Tanger ; Faculté des Sciences pluridisciplinaires de Larache ; Collaboration avec les Institutions de Recherche : CNESTEN,

INRA, INRH, MASCIR (Moroccan Foundation For Advanced Sciences Innovation and Research), Institut Pasteur de Guadeloupe, John Hopkins University (Philadelphia, USA) ; Collaboration avec les Centres impliqués dans la lutte antituberculeuse ; DELM : Division d'épidémiologie et de lutte contre les Maladies; Programme national de lutte contre la tuberculose; CDTMR : Centre de Diagnostic de la Tuberculose: Larache, Tanger, Tétouan; Hôpital Ibn Koraich- Tétouan; Hôpital Moulay Youssef – Rabat

### Projets en cours

Nos principaux axes de Recherche portent sur:

- Recherche à visée santé publique : Diagnostic moléculaire, surveillance épidémiologique, résistance aux antibiotiques.
- Développements méthodologiques : Diagnostic rapide, typage moléculaire, détection rapide de la résistance aux antibiotiques.
- Recherche en taxonomie moléculaire mycobactérienne.
- Diversité génétique de *M. tuberculosis* : phylogénétique et génétique des populations du complexe *M. tuberculosis*.

### **Projet 1: Recherche collaborative sur l'utilisation des tests moléculaires rapides pour le Diagnostic des MDR/XDRs à Tanger et Rabat:-Maroc.**

**Financement:** Comstech/Emro. En phase terminale

**Intérêts:** Maroc, Pays de moyenne/haute incidence de tuberculose ; Diagnostic bactériologique des résistances 1ère et 2ème ligne peu disponible, voir inexistant et lourd ; Recommandations de l'OMS pour les pays à faible/moyen revenu d'utiliser ce genre de diagnostic et de réaliser des études de faisabilité avant introduction ; Aide à l'implémentation des techniques de diagnostic moléculaires dans les laboratoires du programme nationale.

**Résultats préliminaires:** Le test utilisé dans cette étude et le MTBDR plus qui permet l'identification de mycobacterium tuberculosis et la détection rapide des principales mutations à l'origine des résistances à



l'Isoniazide et la Rifampicine. La sensibilité du test est de 94,8% et 94% pour le RIF et l'INH respectivement. La spécificité de ce test est de 100% pour les deux antibiotiques. Sur les 36 spécimens qui ont été identifiés INHr par le test MTBDRplus, 26 ont une mutation sur le gène katG; 10 sur le gène inhA et 10 sur les deux gènes.

80,5% des isolats RIF résistants portent la mutation la plus commune Ser-531-Leu. Huit isolats (22,2%) ont la mutation 526 et quatre (11,1%) portent la mutation 516. 10/36 isolats testés sont RIF mono résistants. Environ 30% des populations mycobacterium testés montrent une hétéro résistance. 100 % de conformité entre MTBDRplus et MASPCR pour le INH, uniquement le gène katG

### **Projet 2: Diversité Génétique de mycobacterium tuberculosis et ses implications sur la détection des résistances par des tests moléculaires introduits au Maroc.**

**Intérêts:** L'épidémiologie moléculaire est complémentaire aux moyens épidémiologiques traditionnels. Cette étude revêt une importance stratégique pour le PNLAT (Programme Nationale) car elle permet d'avoir une idée sur la proportion relative entre résistance acquise et transmise dans la population marocaine atteinte de tuberculose et fournir des informations sur le profil génotypique existant des souches mycobacterium susceptible et résistantes circulant au Maroc.

**Résultats préliminaires:** Les résultats MIRU/VNTRs de nos souches confirment les résultats du MTBDRplus sur la présence de polyclones ou d'infections mixtes au sein des populations mycobactérienne. Le Spoligotypage montre que globalement, nous sommes en présence d'une population mycobacterium hautement homogène limité

presque exclusivement au linéage Euro-américain moderne. Le MIRU/VNTRs néanmoins attire l'attention sur une probable évolution locale en cours. L'exemple est le cluster SIT42/LAM9 qui se subdivise en 8 clusters quant il est soumis au MIRU/VNTR. 46% des isolats séquencés ont la mutation 531 sur le gène rpoB. L'unique mutation identifiée par séquençage sur le gène katG est la 315, une seule mutation inhA promoter est détectée (48% sur les souches du Nord du Maroc). Une étude qui a regroupé Tanger, Rabat, Kenitra et Fes montre que 21 % des patients retraités sont des MDRs (2 % PNLAT: Résultats enquête programme 2006, 20 % etude Kelly et al, 2011).

### **Projet 3: Développement d'un prototype de Kit de Diagnostic moléculaire de la tuberculose et de la résistance à la Rifampicine et l'Isoniazide.**

Coût du projet pour la partie IPM: 110 000 euros: Financement externe à rechercher

**Intérêts:** La valorisation de la recherche est une finalité que nous espérons atteindre dans les années à venir. Le projet en cours depuis Mars 2013 et pour lequel des conventions sont signées par le Direction de l'IPM est un projet prometteur qui consiste à mettre au point un Kit de diagnostic rapide "100% marocain" tenant compte des caractéristiques locales des souches m.tuberculosis et des mutations les plus prévalentes dans notre pays. Ce Kit, une fois mis au point sera mis à la disposition du Ministère ; programme national de lutte contre la tuberculose, pour une large utilisation. Résultats préliminaires: Le projet est en phase de validation des techniques d'extraction d'ADN et d'amplification. La région du gène rpoB à amplifier est déjà identifiée.



## LABORATOIRES DE MICROBIOLOGIE DES PRODUITS, ALIMENTS ET ENVIRONNEMENT

### EQUIPE

Nozha COHEN (PhD, DES, DVM)  
Brahim BOUCHARIF (PhD)  
Bouchra KARAOUANE (PhD)  
Hayat ENNAJI (PhD)  
Mostafa Mliji (PhD)  
Nadia OUBRIM (PhD)  
Mohammed Bennani (PhD)  
6 Doctorants

### PARTENAIRES

#### **Institutionnels :**

Laboratoire de virologie  
Laboratoire de biologie moléculaire

#### **Nationaux :**

- Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II-Rabat
- Faculté des Sciences Semlalia, Université Cadi Ayad Marrakech
- Faculté des Sciences Bouchaib Doukkali El Jadida
- Faculté des Sciences et Techniques de Mohammedia
- Faculté des Sciences Ain Chouk Casablanca
- Faculté des Sciences Ben M'Sik Casablanca

#### **Internationaux :**

Institut Pasteur de Lille  
Réseau International des Instituts Pasteurs et Institut Associés :

- Laboratoire de référence des vibrions, Pasteur Paris
- Laboratoire de référence des Shigella et E. coli, Pasteur Paris
- Laboratoire de référence des Legionella du CHU de Lyon
- Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris (L.H.V.P.)
- Laboratoire de Microbiologie des aliments Agro campus ouest de Rennes

OMS : Via le groupe Global Food borne Infections pour la participation à des formations ainsi qu'à l'évaluation externe de la qualité.

Laboratoire de biologie - Faculté des Sciences de Sfax Tunisie

Laboratoire de microbiologie des aliments -

Institut Pasteur d'Alger

Laboratoire de microbiologie des aliments - Institut Pasteur de Tunis

Pôle technologique Borge Sadria - Tunisie

### CONTEXTE ET OBJECTIFS

L'assurance de la sécurité sanitaire et de la qualité des produits, des aliments et de l'environnement est une question d'intérêt vital pour le développement d'un pays. Le contrôle des produits, des aliments et de l'environnement fait appel à plusieurs activités dont le but est de protéger le citoyen et de garantir la sécurité des produits et de l'environnement, conformément aux critères d'hygiène, de sécurité sanitaire et de qualité, comme l'exige la réglementation nationale et ou internationale.

Les objectifs du programme de recherche initié, dans le cadre de l'activité du département de sécurité des produits, aliments et environnement, sont de renforcer les connaissances concernant :

Les impacts sur la santé humaine de l'adoption de nouveaux procédés liés à l'environnement.

L'émergence ou la réémergence de certaines maladies humaines et animales

### THEMES DE TRAVAUX EN COURS

#### **Projet 1 : Vibrio sea (extension Atlantique)**

Parmi les dangers liés aux denrées alimentaires, les bactéries pathogènes constituent un sujet de préoccupation. Compte tenu de la présence de Vibrio dans les produits de la pêche, plusieurs facteurs pourraient être à l'origine de la progression des toxi-infections alimentaires liées à Vibrio dans les produits de la pêche. Il est vraisemblable que la modification des habitudes alimentaires, avec l'augmentation de la consommation des produits crus ou pas assez cuits participe à l'augmentation de l'incidence des ces maladies, mais cette dernière pourrait être directement liée à l'augmentation de la concentration de ces bactéries dans les eaux côtières.

Ce travail a pour objectif, d'une part, de mettre en place des méthodes de dénombrement pour le genre Vibrio dans l'environnement marin et les produits de la pêche et d'autre part, de confirmer l'identification des Vibrio pathogènes par l'utilisation d'outils





moléculaires et également de rechercher les gènes de virulence des espèces confirmées. Dans ce contexte, l'étude est organisée en deux parties. La première consiste en l'application de la méthode de dénombrement des vibrons en milieux liquides et identification des espèces par l'étude des caractères biochimiques et culturels (déjà entamée). La seconde partie vise la confirmation de l'identification des espèces par la PCR et la mise en évidence des gènes de virulence ainsi que la caractérisation par PFGE des souches isolées.

Financement IPM

### **Projet 2 : Evaluation de l'Aérobio-contamination de la région du grand Casablanca**

On retrouve dans l'air de nombreuses particules biologiques dont les pollens et les moisissures. Ces particules sont à l'origine de nombreuses manifestations allergiques chez près de 20% de la population. L'étude des données polliniques au Maroc, permettra de suivre l'évolution de la présence des pollens dans l'air et du risque allergique qui lui est associé. L'établissement du Risque Allergique lié à l'Exposition aux Pollens dépend du type de pollen et des comptes polliniques, des conditions météorologiques, de la situation

géographique du site, de l'index clinique et du stade phénologique des végétaux.

L'IPM dispose au centre du grand Casablanca d'un capteur de pollen aspirant de type Lanzoni impactant les particules présentes dans l'air de façon continue sur des bandes transparentes enduites.

Les analyses sont réalisées par microscopie optique à un grossissement x 400 selon les recommandations de l'IAA (International Association for Aerobiology) et la clé de détermination des pollens établie par le RNSA. Le même protocole est adopté pour la mesure des moisissures atmosphériques (*Alternaria* et *Cladosporium* principalement).

Le but du projet est d'établir une surveillance continue du contenu pollinique et la mesure des moisissures de l'air du grand Casablanca, l'évaluation de l'exposition aux pollens et l'établissement du calendrier pollinique de la zone d'étude puis étendre l'étude à d'autres régions ainsi que la constitution d'un réseau sentinelles un bulletin clinique informatique afin de connaître l'évolution des symptômes causés par les pollens et les moisissures.

Depuis le début des mesures il y a 5 mois, les données recueillies permettent de suivre l'évolution de la pollinisation à Casablanca.

Financement IPM

# ENSEIGNEMENT



Les Laboratoires et autres entités de l'IPM peuvent accueillir des stagiaires notamment en Licence, Master, Thèse de doctorat, stage post-doctoral, Thèse de médecine ou de pharmacie ainsi que des techniciens de laboratoire dans le cadre de la formation initiale ou continue. En 2013, les structures de l'IPM ont ouvert à l'encadrement de 21 doctorants, 29 Masters, 34 Licences, 14 DEUST, 6 pharmaciens, 28 techniciens de l'IFCS, 14 étudiants de l'OFPPT, 27 d'autres écoles privées.

Restant fidèle à la tradition Pasteurienne, l'IPM organise ou participe à des cours, conférences, séminaires et ateliers pour la formation locale et régionale. La qualité des formations délivrées est liée aux activités de recherche, de santé publique et de service.



En effet, l'année 2013 a été également marquée par la contribution de l'IPM à l'organisation et la réussite du Mater International Sciences de la Santé et du développement organisé par la Faculté des Sciences Ben M'sik en partenariat avec la Faculté de Médecine Aix-Marseille ; en mettant à disposition sa salle d'enseignement dotée d'outils de Visioconférence.

Actuellement, l'Institut répond à un besoin important des universités en termes d'enseignement pratique, sans pour autant bénéficier de reconnaissance matérielle ou morale.

Une redéfinition des termes des conventions entre l'IPM et les établissements de formation devrait être envisagée dans le but de permettre, dans un sens, au personnel scientifique pasteurien de participer aux modules d'enseignements spécifiques des établissements de formation et de définir les modalités de mobilité des universitaires et stagiaires au sein de l'IPM, dans l'autre sens.

La restructuration de la recherche et de l'enseignement ne peut se faire sans la valorisation des docteurs scientifiques de l'IPM. Cette valorisation passerait inéluctablement par l'intégration du statut « Chercheur » dans le statut du personnel de l'IPM.



**Tableau récapitulatif des différentes thèses de Doctorat encadrées par les pasteuriens et soutenues durant l'année 2013**

Nom de l'étudiant	Encadrant IPM	Intitulé de la thèse	Date de soutenance	Université
Warda BAHA	Bennani A.	Les Hépatites Virales B et C au Maroc: Aspects Epidémiologique et Moléculaire	14/12/13	Faculté des Sciences et Techniques Mohammedia
Malih Ibtissam	Ghalim N.	Purification et caractérisation des Toxines du Venin du Cobra Marocain Naja haja et de leurs effets physiopathologiques	25/12/13	Faculté des Sciences Ben M'sik
Gbandjaba Nagba Yendoubé	Ghalim N.	Stress oxydatif et maladies cardiovasculaires. Intérêt de la paraoxonase	18/12/13	Faculté des Sciences Ben M'sik
Lahrach Hanaa	Ghalim N.	Rôle de l'inflammation, des dyslipidémies et du polymorphisme génétique de l'apolipoprotéine E dzns l'athérosclérose accélérée: cas de l'insuffisance rénale chronique au stade terminal	27 Juin 2013	Faculté des Sciences Ben M'sik
Laila JEDDAN	Barakat A.	Etude génétique des déficits immunitaires primitifs chez un groupe de patients marocains	04/05/13	Faculté des sciences Rabat
Said Hilmani	Barakat A.	Etude clinique et moléculaire des patients marocains: analyse des gènes TP53, IDH1 et IDH2	05/04/13	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca
Senhaji Mohamed Amine	Barakat A.	Etude génétique des patients marocains atteint de Xeroderma pigmentosum	07/07/13	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca
Elmaataoui Ouafaa	Barakat A.	Caractérisation immunogénétique des déficits immunitaires combinés sévères chez des patients marocains	25/05/13	Facultés des Sciences Ain Chok
Miri Lamia	Wakrim L.	Étude de la résistance du Virus de l'immunodéficience Humaine (VIH) aux traitements antirétroviraux et analyse de la structure-activité de l'intégrase en présence d'inhibiteurs : Approche expérimentale et modélisation moléculaire.	29/06/13	Faculté des Sciences Ben M'Sik.
Amar Laila	Wakrim L.	Evaluation de la pollution virale hydrique et de la contamination de coquillages et de sédiments marins dans deux localités au Maroc (M'diaq et Dar Bouazza)	28/12/13	Faculté des sciences El Jadida.
Bora Hasna	Wakrim L.	Caractérisation microbiologique et moléculaire des candidoses vaginales résistantes aux antifongiques	23/12/13	Faculté des Sciences Ben M'Sik.
Kitab Bouchra	Benjelloun S.	Caractérisation moléculaire de l'hépatite B au Maroc : Variabilité génétique et conséquences cliniques	28/09/13	Faculté des Sciences Ben M'Sik.



Nom de l'étudiant	Encadrant IPM	Intitulé de la thèse	Date de soutenance	Université
Hamdi Salsabil	Lemrani M.	La leishmaniose viscérale au Maroc: Etude de la susceptibilité génétique et la structure de population de <i>Leishmania infantum</i>	23 /2/13	Faculté des sciences Ain Chok
Safae Fouad	Cohen N.	Diagnostic de la qualité physicochimique et microbiologique des eaux d'Oued Hassar : Impact écologique et risque sanitaire	29/12/13	Faculté des sciences Ben MSI
Hajjami Kaoutar	Cohen N.	Evaluation du risque parasitaire lié à la contamination par les œufs d'helminthes des produits agricoles irrigués par les eaux épurées	26/12/13	Faculté des Sciences et Techniques de Mohammedia
Tai Jalila	Cohen N.	Prévalence et caractérisation des <i>Legionella pneumophila</i> dans les eaux chaudes sanitaires au Maroc, impact des paramètres physico-chimiques et microbiologiques sur son développement	09/11/13	Faculté des Sciences et Techniques de Mohammedia
Sabir Mohammed	Cohen N.	Prévalence des <i>Vibrio alginolyticus</i> à trh positive dans l'environnement méditerranéen au Maroc	11/10/13	Faculté des Sciences et Techniques de Mohammedia
Khalid Moumad	Khyatti M.	Etude épidémiogénétique et épi génétique du Cancer du Nasopharynx et effet du virus Epstein- Barr sur les cellules dendritiques plasmacytoïdes	23/11/13	Faculté des Sciences et Techniques de Mohammedia
Asmaa Ibn El Farouk	Khyatti M.	Etude du polymorphisme RsaI du cytochrome 2E1 et son implication dans la survenue du Cancer du Nasopharynx au	18/07/13	Faculté des Sciences Ain Choc
Amdioune Hasna	Nourlil J.	Recherche et identification des virus entériques dans des eaux usées, boues et cultures maraîchères au Maroc (Casablanca et ses régions)	21/01/2013	Faculté des Sciences Ain Choc
Benabbes Laila	Nourlil J.	Détection et caractérisation moléculaire des virus entériques humains dans des coquillages collectés au Maroc.	03/07/13	Faculté des Sciences Ain Choc

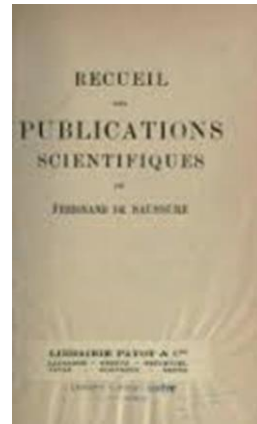


## Formation professionnelle continue

Thème de la formation	Durée	Nom	Organisme d'accueil
Virologie et biologie moléculaire	12 jours	Nadia Oubrim	Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II, Rabat.
Virologie et biologie moléculaire	12 jours	Nozha Cohen	Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II, Rabat.
Sécurité des produits alimentaires	5 jours	Nozha Cohen	Institut Agronomique Méditerranéenne Zaragoza
Effet virucide des désinfectants	5 jours	Nadia Oubrim	BIOPHARMA, Rabat
Deux thématiques : "le développement d'un modèle animal Tupaia Belangeri infectés par les virus des hépatites B et C" <b>et</b> "Nouvelles thérapies contre les infections par les virus des hépatites B et C"	En cours depuis Avril 2013	Sayeh Ezzikouri	Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Kagoshima, Kagoshima, Japan.
Fonctionnement d un laboratoire de bactériologie et maîtrise des techniques de diagnostic du Neisseria meningitidis	3 mois	Aziza Razki	laboratoire de Bactériologie, Virologie et Hygiène du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ibn Rochd
Techniques de diagnostic du Neisseria meningitidis	1 mois	Amine CHAFIK	laboratoire de Bactériologie, Virologie et Hygiène du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ibn Rochd
Caractérisation des venins et la production des sérums antiscorpioniques et antivipérins	1 mois	Fatima Chgoury	Institut Pasteur Tunis
Caractérisation des venins et la production des sérums antiscorpioniques et antivipérins		Nawal Ouakache	
Production de sérum antiscorpionique.	1 mois	Lotfi Bousседа	Institut Pasteur Tunis



# PUBLICATIONS IPM 2013





## PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES PUBLIEES EN 2013

### LABORATOIRE DE GENETIQUE MOLECULAIRE HUMAINE

- Senhaji MA, Abidi O, Nadifi S, Benchikhi H, Khadir K, Ben Rekaya M, Eloualid A, Messaoud O, Abdelhak S, **Barakat A.** 2013 c.1643\_1644delTG XPC mutation is more frequent in Moroccan patients with xeroderma pigmentosum. Arch Dermatol Res. Arch Dermatol Res. Jan;305(1):53-7.
- Jeddane L, Ailal F, Dubois-d'Enghien C, Abidi O, Benhsaien I, Kili A, Chaouki S, Kriouile Y, El Hafidi N, Fadil H, Abilkassem R, Rada N, Bousfiha AA, **Barakat A.** 2013 Stoppa-Lyonnet D, Bellaoui H. Molecular defects in Moroccan patients with ataxia-telangiectasia. Neuromolecular Med. Jan 16.
- Charif M, Bakhechane A, Abidi O, Boulouiz R, Eloualid A, Roky R, **Rouba H,** Kandil M, Lenaers G, **Barakat A.** 2013 Analysis of CLDN14 gene in deaf Moroccan patients with non-syndromic hearing loss. Gene. Apr 13. S0378-1119(13)00418-6.
- Charoute H, Nahili H, Abidi O, **Gabi K, Rouba H,** Fakiri M, **Barakat A.** 2013. The Moroccan Genetic disease Database (MGDD): a database for DNA variations related to inherited disorders and disease susceptibility. Eur J Hum Genet. Jul 17.2013.151
- Charif M, Boulouiz R, Bakhechane A, Benrahma H, Nahili H, Eloualid A, **Rouba H,** Kandil M, Abidi O, Lenaers G, **Barakat A.** 2013 Genetic and molecular analysis of the CLDN14 gene in Moroccan family with non-syndromic hearing loss. Indian J Hum Genet. 2013 Jul;19(3):331-6. doi: 10.4103/0971-6866.120828.

### LABORATOIRE DES VENINS ET TOXINES

- Malih I, Ahmad Rusmili MR, Tee TY, Saile R, **Ghalim N,** Othman I. Proteomic analysis of Moroccan cobra Naja haje legionis venom using tandem mass spectrometry. J Proteomics. 2013 Nov 22; 96C:240-252.
- **Oukkache N, Chgoury F, Lalaoui M,** Alagon A, **Ghalim N.** Comparison between two methods of scorpion venom milking Diseases. Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases 2013, 19:5

### LABORATOIRE D'ONCOVIROLOGIE

- Qmichou Z, **Khyatti M,** Berraho M, Ennaji MM, Benbacer L, Nejari C, Benjaafar N, Benider A, Attaleb M, El Mzibri M. 2013. Analysis of mutations in the E6 oncogene of human papillomavirus 16 in cervical cancer isolates from Moroccan women. BMC Infect Dis. 13(1):378.
- Berrada N, Al-Bouzidi A, Ameur A, Abbar M, El-Mzibri M, Ameziane-El-Hassani R, Benbacer L, **Khyatti M,** Qmichou Z, Amzazi S, Attaleb M. 2013. Human papillomavirus detection in Moroccan patients with bladder cancer. J Infect Dev Ctries. 7(8):586-92.
- Moumad K, Lascorz J, Bevier M, **Khyatti M,** Ennaji MM, Benider A, Huhn S, Lu S, Chouchane L, Corbex M, Hemminki K, Försti A. 2013. Genetic polymorphisms in host innate immune sensor genes and the risk of nasopharyngeal carcinoma in North Africa. G3 (Bethesda). 3(6):971-7
- A. El amrani, M.Khyatti, M.Attaleb, M.Benhassou, M.M. Ennaji, Breast Cancer: Current Dats. Sciencelib Editions Mersenne Volume 5, N° 231124 ISSN 2111-4706. Publié le 26-11- -2013.
- A.El Amrani, M.M. Ennaji, M. Benhassou, M.Attaleb, M. Mzibri, M.Corbex, T. Massimo, T.Gheit, M.Khyatti. "Detection of human papilloma DNA inbreast cancer in Moroccan woman" Annals of Oncology 2013. DOI: 10.1093/ announce/ mdt086.12.
- Noama Berrada, Saaid Amzazi, RabiiAmeziane-El-Hassani, Laila Benacer, Mohammed Abbar, Abderrahmane Al-Bouzidi, Meryem Khyatti, Mohammed El-Mzibri, Ahmed Ameur, Mohammed Attaleb. No evidence of correlation between p53 codon 72 polymorphism and risk of bladder cancer in Moroccan patients. Clinical Cancer Investigation Journal December 2013, Vol 2, 302-306.
- Amal Elamrani, Khalid Moumad, Mohammed Attaleb, Mustapha Benhassou, Asta Forsti, Moulay Mustapha Annaji, Mohammed El Mzibri, Meriem Khyatti, "Absence of CHEK21100delC, R145W andI157T mutationsin breast cancer in a Moroccan population". Journal of Cancer Research and Treatment, 2014 2 (1) pp 6-9. DOI: 10.12691/jcrt-2-1-2.I

### LABORATOIRE DES MALADIES VECTORIELLES

- Trape JF, Diatta G, Arnathau C, Bitam I, **Sarih M,** Belghyti D, Bouattour A, Elguero E, Vial L, Mané Y, Baldé C, Pugnolle F, Chauvancy G, Mahé G, Granjon L, Duplantier JM, Durand P, Renaud F.2013. The Epidemiology and Geographic Distribution of Relapsing Fever Borreliosis in West and North Africa, with a Review of the Ornithodoros erraticus Complex (Acari: Ixodida). Plos One. 4; 8; e78473.
- Mediannikov O, Socolovschi C, Edouard S, Fenollar F, Mouffok N, Bassene H, Diatta G, Tall A, Niangaly H, Doumbo O, Lekana-Douki JB, Znazen A, **Sarih M,** Ratmanov P, Richet H, Ndiath MO, Sokhna C, Parola P, Raoult D. 2013. Common epidemiology of Rickettsia felis infection and malaria, Africa. Emerg Infect. Dis. 19, 1775-8

### LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE

- Ajaoud M, Es-sette N, **Hamdi S,** Laamrani A, Riyad M, **Lemrani M.** 2013. Detection and molecular typing of Leishmania tropica within Phlebotomus sergenti and in skin samples from an emerging focus of cutaneous leishmaniasis in Morocco. Parasites & Vectors. 6, 217.
- Amro A, **Hamdi S, Lemrani M,** Rhajaoui M, Hamarsheh O, Schönian G. 2013. Genetic diversity and population structure of Moroccan leishmania infantum: as revealed by multilocus microsatellite typing. Plos One.
- Amro A, **Hamdi S, Lemrani M,** Mouna I, Mohammed H, Mostafa S, Rhajaoui M, Hamarsheh O, Schönian G. Moroccan Leishmania infantum: genetic diversity and population structure as revealed by multi-locus microsatellite typing. PLoS One. 2013 Oct 17; 8(10):e77778. doi: 10.1371





## LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE MOLECULAIRE

- Nedjai S, Barguigua A, Djahmi N, Jamali L, Zerouali K, Dekhil M, **Timinouni M**. 2013. Prevalence and characterization of extended spectrum beta-lactamases-producing Enterobacter cloacae strains in Algeria. J Infect Dev Ctries. Nov 15; 7(11):804-11.
- Finley RL, Collignon P, Larsson DG, McEwen SA, Li XZ, Gaze WH, Reid-Smith R, **Timinouni M**, Graham DW, Topp E. 2013. The Scourge of Antibiotic Resistance: The Important Role of the Environment. Clin Infect Dis. 57(5):704-10.
- Barguigua A, El Otmani F, Talmi M, Zerouali K, **Timinouni M**. 2013. Prevalence and types of extended spectrum  $\beta$ -lactamases among urinary Escherichia coli isolates in Moroccan community. Microb Pathog. 16-22.
- Gaze WH, Krone SM, Joakim LDJ, Xian-ZL, Robinson JA, Simonet P, Smalla K, **Timinouni M**, Ed Topp, Wellington EM, Wright GD, and Zhu YG. 2013. Influence of Humans on Evolution and Mobilization of Environmental Antibiotic Resistome. Emerg Infect Dis. Jul; 19(7). doi: 10.3201/eid1907.120871
- Barguigua A, El Otmani F, El yaakoubi Lakbakbi F, Talmi M, Zerouali K, **Timinouni M**. 2013. First report of a klebsiella pneumoniae strain coproducing NDM-1, VIM-1 and OXA-48 carbapenemases isolated in Morocco. APMIS. 121(7):675-7
- Breurec S, Guessennd N, **Timinouni M**, Le TA, Cao V, Ngandjio A, Randrianirina F, Thiberge JM, Kinana A, Dufougeray A, Perrier-Gros-Claude JD, Boisier P, Garin B, Brisse S. 2013. Klebsiella pneumoniae resistant to third-generation cephalosporins in five African and two Vietnamese major towns: multiclonal population structure with two major international clonal groups, CG15 and CG258. Clin Microbiol Infect. 19(4):349-55.
- Barguigua A, El Otmani F, Talmi M, Reguig A, Jamali L, Zerouali K, **Timinouni M**. 2013. Prevalence and genotypic analysis of plasmid-mediated  $\beta$ -lactamases among urinary Klebsiella pneumoniae isolates in Moroccan community. Antibiot (Tokyo). 66(1):11-6.

## LABORATOIRE DE PATHOLOGIE ONCOLOGIE DIGESTIVE

Amel Essadik, Hakima Benomar, Ismail Rafik, Mouna Hamza, Laila Guemouri, Anass Kettani, Fatima Maachi. 2013 . Epidemiological and clinical aspects of Helicobacter pylori infection through a Moroccan study. Hegel Vol. 3 N° 3 –: DOI: 10.4267/2042/51450

## LABORATOIRES DES MYCOBACTERIES

- Chaoui I, Zozio T, Lahlou O, Sabouni R, **Abid M**, El Aouad R, Akrim M, Amzazi S, Rastogi N, El Mzibri M. Contribution of spoligotyping and MIRU-VNTRs to characterize prevalent Mycobacterium tuberculosis genotypes infecting tuberculosis patients in Morocco. Infect Genet Evol. 2013 May 31. pii: S1567-1348(13)00212-8.
- Zakhm F, Chaoui I, Echchaoui AH, **Chetioui F**, **Elmessaoudi MD**, Ennaji MM, **Abid M**, Mzibri ME. Direct sequencing for rapid detection of multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis strains in Morocco. Infect Drug Resist. 2013 Nov 28;6:207-13
- Fathiah Zakhm, Imane Chaoui, Amina Hadbae Echchaoui, Fouad Chetioui, My Driss El Messaoudi, My Mustapha Ennaji, Mohammed Abid, Mohammed El Mzibri, "Direct sequencing for rapid detection of Multi Drug Resistant Mycobacterium tuberculosis strains in Morocco" accepté Août 2013 dans Infection and Drug Resistance Journal

## LABORATOIRE VIROLOGIE MEDICALE

- Benabbes L, Ollivier J, Schaeffer J, Parnaudeau S, Rhaissi H, **Nourlil J**, Le Guyader FS. 2013. Norovirus and other human enteric viruses in Moroccan shellfish. Food Environ Virol. 5(1):35-40
- Benabbes L, **Anga L**, Faouzi A, Rhaissi H, **Nourlil J**. 2013. Detection of Human Enterovirus And Adenovirus In Shellfish Collected In Morocco Mediterranean Coast. Journal of Microbiology, Biotechnology and food science, (Accepté)
- Amdioune H, Soukri A, **Nourlil J**, Maunula L. 2013. Preliminary Study to Assess the Performance of Mengovirus Elution from Sludge. Food Environ Virol.

## LABORATOIRE D'IMMUNO-VIROLOGIE

- Boura H, Saile R, Abidi O, **Wakrim L**, **Bouchrif B**, **Dersi N**, **Bennani H**. 2013. ERG11 mutations associated with Azole resistance of Candida albicans isolates from vaginal candidiasis in Morocco. International Journal of Current Research. 5(8):2131-2134.
- Miri L, **Wakrim L**, Kassar H, Hemminki K and **Khyatti M**. HIV-1 molecular epidemiology in West Africa, Maghreb and Western Europe and influence of immigration on viral diversity. AIDS review. Article soumis
- Miri L, Bouvier G, Kettani A, Mikou A, **Wakrim L**, Nilges M, Malliavin TE. Stabilization of the integrase-DNA complex by Mg<sup>2+</sup> ions and prediction of key residues for binding HIV-1 integrase inhibitors. Proteins. 2013 Sep 5. doi: 10.1002/prot.24412.
- Rebbani K, Ouladlarsen A, Bensghir A, Akil A, Lamdini H, Issouf H, Brahim I, Kitab B, Fakhir FZ, **Wakrim L**, El Filali K M, Himmich H, **Ezzikouri S**, **Benjelloun S**. 2013. Co-infections with hepatitis B and C viruses in human immunodeficiency virus-infected patients in Morocco. Clin Microbiol Infect. 29. doi: 10.1111/1469-0691.12252.
- Dupinay T, Gheit T, Roques P, Cova L, Chevallier-Queyron P, Tasahsu SI, Grand RL, Simon F, Cordier G, **Wakrim L**, **Benjelloun S**, Trépo C, Chemin I. 2013. Discovery of naturally occurring transmissible chronic hepatitis B virus infection among Macaca fascicularis from Mauritius Island. Hepatology. doi: 10.1002/hep.26428.



## LABORATOIRE DES HEPATITES VIRALES

- Bouchra Kitab, **Sayeh Ezzikouri**, Rhimo Alaoui, Salwa Nadir, Wafaa Badre, Christian Trepo, Isabelle Chemin, **Soumaya Benjelloun**. Occult HBV infection in Morocco: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma. Accepted in Liver International.
- **Sayeh Ezzikouri**; Rhimou Alaoui; Sana Tazi; Salwa Nadir; **Naima Emdaghri**, Pascal Pineau; **Soumaya Benjelloun**. The Adiponutrin I148M variant is a risk factor for HCV-associated Liver Cancer in North-African Patients. Accepted in Infection, Genetics and Evolution.
- **S. Ezzikouri**, K. Rebbani, F.-Z. Fakhir, R. Alaoui, S. Nadir, H. Diepolder, M. Thursz, S. I. Khakoo and **S. Benjelloun**. The allele 4 of neck region liver-lymph node-specific ICAM-3-grabbing integrin variant is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus and decrease of viral loads. Clin Microbiol Infect 10.1111/1469-06
- Warda Baha, Abderrahim Foulous, **Noureddine Dersi**, Thierry Paluku They-they, Khadija El alaoui, Nadia Nourichafi, Bouchra Oukkache, Fatiha Lazar, **Soumaya Benjelloun**, My Mustapha Ennaji, **Abdelouhad Elmalki**, Hassan Mifdal and **Abdelouaheb Bennani**. 2013. Prevalence and risk factors of hepatitis B and C virus infections among the general population and blood donors in Morocco. BMC Public Health: 13:50.
- **Ezzikouri S, Benjelloun S**, Pineau P. 2013. Human Genetic variation and the risk of Hepatocellular Carcinoma development. Hepatol Int DOI 10.1007/s12072-013-9463-y. Review article
- Rebbani K, Ouladlarsen A, Bensghir R, Akil A, Lamdini H, Issouf H, Brahim I, Kitab B, Fakhir FZ, **Wakrim L**, Marhoum Elfilali K, Himmich H, **Ezzikouri S, Benjelloun S**. 2013. Co-infections with Hepatitis B and C Viruses in HIV-infected Patients in Morocco. Liver International. 10.1111/1469-0691.12252
- **Ezzikouri S**, Pineau P, **Benjelloun S**. 2013. Hepatitis C Virus Infection in the Maghreb Region. Journal of Medical Virology. DOI 10.1002/jmv, Review article
- Dupinay T, Gheit T, Roques P, Cova L, Chevallier-Queyron P, Shin-i Tasahsu, Roger Le Grand, Simon F, Cordier G, **Wakrim L, Benjelloun S**, Trépo C and Chemin I. 2013. Discovery of naturally occurring transmissible chronic Hepatitis B virus infection among Macaca fascicularis from Mauritius Island. Hepatology. doi: 10.1002/hep.26428
- **Ezzikouri S**, Pineau P and **Benjelloun S**. 2013; Hepatitis B virus in the Maghreb Region: from epidemiology to prospective research. Liver International. ISSN 1478-3223. Review article.
- **Ezzikouri S**, Alaoui R, Rebbani K, Brahim I, Fakhir FZ, Nadir S, Diepolder H, Khakoo Salim I, Thursz M, **Benjelloun S**. 2013. Genetic variation in the interleukin-28B gene is Associated with Spontaneous Clearance and Progression of Hepatitis C Virus in Moroccan Patients. PLoS One. 8(1):e54793. doi: 10.1371
- Brahim I, **Ezzikouri S**, Mtairag E, Alaoui R, Nadir S, Pineau P, **Benjelloun S**. 2013. Amino Acid Substitutions in the Hepatitis C Virus Core Region of Genotype 1b in Moroccan patients. Infection, Genetics and Evolution. 14: 102–104

## SECURITE DES PRODUITS, ALIMENTS ET ENVIRONNEMENT

- **Boukanjer Abdelkhalek**, Marie-Laure Quilici, Fassouane Abdelaziz, **Cohen Nozha** Occurrence of Pathogenic Vibrio Species in Tamouda Bay (Morocco). *Journal of Microbiology Research*. 11/2013; 3(6):240-246.
- **Souad Merzougui**, Mustapha Lkhider, Noel Grosset, Michel Gautier, **Nozha Cohen**. Prevalence, PFGE Typing, and Antibiotic Resistance of Bacillus cereus Group Isolated from Food in Morocco. *Foodborne Pathogens and Disease*, 2013
- Le Hello S, Bekhit A, Granier SA, Barua H, Beutlich J, Zając M, Münch S, Sintchenko V, **Bouchrif B**, Fashae K, Pinsard JL, Sontag L, Fabre L, Garnier M, Guibert V, Howard P, Hendriksen RS, Christensen JP, Biswas PK, Cloeckeaert A, Rabsch W, Wasyl D, Doublet B, Weill FX. The global establishment of a highly-fluoroquinolone resistant Salmonella enterica serotype Kentucky ST198 strain. *Front Microbiol*: 2013 Dec 18; 4:395.
- **Souad Merzougui**, Mustapha Lkhider, **Nozha Cohen**. Bacillus cereus, a real problem for food industry? . *ScienceLib*. 2013; 5(N ° 130915):1-20.
- **Sabir Mustapha, Cohen Nozha**, BAHWA Warda, ENNAJI Moulay Mustapha. Genotyping of Vibrio alginolyticus trh Positive isolated from Tamouda Bay In The Mediterranean Coast Of Morocco. *ScienceLib*. 2013; 5(N ° 130806):1-6.
- **K. Hajjami**, M.M. Ennaji, H. Amdiouini, **S. Fouad, N. Cohen**. Parasitic Contamination on Fresh Vegetable Consumed in Casablanca City (Morocco) and Risk for Consumer. *International Journal of Science and Technology* 2013; 2(7):543-549.
- Allaoui A., Rhazi Filali F., Essahale A., **Bouchrif B.**, **Karraouan B.** and Ameer N. El Characterization of antimicrobial susceptibility, virulence genes and identification by 16S ribosomal RNA gene sequencing of Salmonella serovars isolated from turkey meat in Meknes, Morocco. *International Journal of Microbiology and Immunology Research* 2013, Vol. 1(7), pp. 068-079,
- **Souad Merzougui, Nozha Cohen**, Noël Grosset, Michel Gautier, Mustapha Lkhider. Enterotoxigenic Profiles of psychrotolerant and mesophilic strains of the Bacillus cereus group isolated from food in Morocco. *International Journal of Engineering Research and Applications*. 06/2013; 3(3):964-970.
- Simon Le Hello, Dorothee Harrois, **Brahim Bouchrif**, Lucile Sontag, Dalèle Elhani, Véronique Guibert, Khalid Zerouali, François-Xavier Weill. Highly drug-resistant Salmonella enterica serotype Kentucky ST198-X1: a microbiological study, *The Lancet Infectious Diseases*, online may 28, 2013.
- **Mariam Mekour**, El Khalil Ben Driss, **Nozha Cohen**. Risk analysis associated to the proliferation of *Legionella pneumophila* in water. *ScienceLib Editions Mersenne*. 05/2013; Volume 5, (N ° 130501):1-14.
- **S. Merzougui**, M. Lkhider, N. Grosset, M. Gautier, **N. Cohen**. Differentiation by Molecular Typing of Bacillus Cereus Isolates from Food in Morocco: PFGE-Eric PCR. *Food and Public Health*. 2013; 3(4):223-227.
- **Hajjami K.**, Ennaji MM., **Fouad S., Oubrim N., and Cohen N**. Wastewater Reuse for Irrigation in Morocco: Helminth Eggs Contamination's Level of Irrigated Crops and Sanitary Risk (A Case Study of Settatt and Soualem Regions). *J Bacteriol Parasitol* 2013, 4(1):1-5.



- **Mariam Mekkour**, El Khalil Ben Driss, Sophie Jarraud, **Jalila Tai**, Fabien Squinazi and **Nozha Cohen**, Investigation of *Legionella pneumophila* serogroup 1 population in Morocco by Monoclonal Antibody subtyping. *International Journal of emerging sciences* 2013, 3(1): 43-51.
- **Safaa Fouad**, **Nozha Cohen**, **Kaoutar Hajjami**, Mohamed Chlaida. Physico-chemical and heavy metal contamination of waters of the river hassar: impacts of wastewater from the town of mediouna (suburbain of casablanca, morocco). *ScienceLib Editions Mersenne. 01/2013; Volume 5(N ° 130113):1-16*
- **Sabir Mustapha**, Ennaji Moulay Mustapha et **Cohen Nozha**. *Vibrio Alginolyticus: An Emerging Pathogen of Foodborne Diseases. International Journal of Science and Technology* 2013, Volume 2 No. 4, p 302-309.
- **Mariam Mekkour**, El Khalil Ben Driss, **Jalila Tai**, **Nozha Cohen**. Legionella pneumophila: An Environmental Organism and Accidental Pathogen. *International Journal of Science and Technology* 02/2013; 2(2):187-196.
- **Fouad S**, Chlaida M, Belhouari A, **Hajjami K**, **Cohen N**. Physical and bacteriological quality of water of river Hassar (Casablanca, morocco): characterization and principal component analysis. *Les Technologies de Laboratoire* 2013; Volume 7(N°30):105-113.



## ***PRESTATIONS DE SERVICE***



## ***CENTRE DE BIOLOGIE MEDICALE***





## PRESENTATION:

Le bâtiment central du département ou Centre de Biologie Médicale (CBM) date des années quarante. Celui ci regroupe les activités d'hématologie, de biochimie, immunochimie et microbiologie.

Les autres unités du CBM sont de construction plus récente telle que les laboratoires HLA, cytogénétique, biologie moléculaire et virologie.

Les principales missions attribuées au CBM au sein de l'Institut Pasteur sont:

- une activité de service qui concerne les analyses individuelles de dépistage, de diagnostic et de suivi thérapeutique. Par ces activités, il participe au programme RAMED
- une activité de santé publique qui comporte une participation active à la surveillance épidémiologique de pathologies majeures au Maroc, tuberculose, hépatites virales, VIH et grippe...
- par ses plates formes techniques de pointe, il représente un maillon clé dans la prise en charge de pathologie chroniques tel que le cancer et dans les bilans pré et post greffes

- un soutien à la recherche par le recueil d'échantillons, d'informations cliniques et paracliniques au profit des laboratoires de recherche de l'IPM ou la participation directe du CBM à des actions concertées de recherche avec le Département Recherche

Ce Centre de Biologie Médicale est l'un des principaux laboratoires non hospitaliers au service des citoyens marocains. Il met ses compétences et ses moyens techniques à disposition des différents collaborateurs des secteurs public et privé dans le cadre de la veille sanitaire.

Le CBM met également son expertise biologique à disposition des autres laboratoires d'analyses de biologie médicale nationaux pour la sous-traitance de certaines analyses spécialisées ; permettant ainsi une économie en devises non négligeable pour notre pays. Il accueille environ entre 250 et 300 patients par jour.

Le CBM en collaboration avec les facultés et écoles supérieures nationales et internationales contribue annuellement à la formation et l'encadrement d'un nombre important de jeunes diplômés et étudiants.

## Organisation :

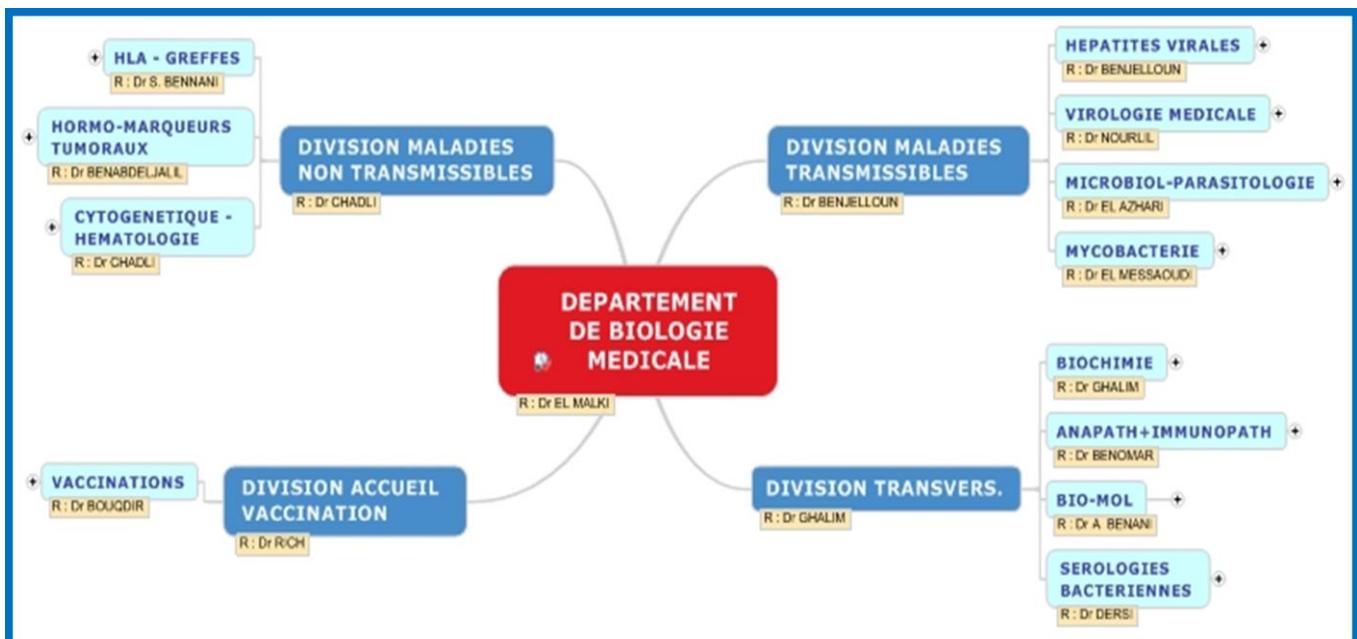




Tableau descriptif du Personnel de l'entité

NOMS	FONCTION	NOMS	FONCTION	NOMS	FONCTION	NOMS	FONCTION
Dr A .EL MALKI	Chef de département	BIOCHIMIE Dr N .GHALIM	Chef de division	ANSARI FETOUMA	Infirmière	IMMUNOLOGIE HLA Dr BENNANI SIHAM	Chef de service
WARID ZHOR	Technicienne Secrétaire	Dr MOHAMMADI HICHAM	Dr es sciences	NAJAH SOUMIAYA	Préleveuse	Dr BOUAYAD ABDELLATIF	Médecin Immunologiste
HEMATOLOGIE Dr A. BELLIK	Chef de division	RASSAM SAIDA	Technicien	EL HOUDAIGUI LAILA	Préleveuse	NAAMAN HAMID	Technicien
TRIFI SOUAD	Technicien	ZEMMOURI FOUZIA	Technicien	HASNI GHIZLANE	Préleveuse	BENMANSOUR NAJAT	Technicien
ENNAAMANY ASMA	Technicien de	KHALASSI MALIKA	Technicien	DISPATCHING MAAZOUZ HASSAN	Agent de laboratoire	IMMUNOCHIMIE DR N.GHALIM	
HAIMOUD HAKIMA	Technicien	QARBAL FATIMA	Technicien	EL KORCHIHASSAN	Agent de service	NOUGA RACHIDA	Technicien
CYTOGENETIQUE Dr E.CHADLI	Chef de division	ANA-PATH Dr H. BENOMAR	Chef de service	EL ABOUBI SOUAD	Agent de service	DADOUNE MERIEM	Technicien
Dr RIFAI LAILA	Médecin	SERDANI MARIA	Technicien	RESULTAT EL HOUARILBOUBNA	Secrétaire	MYCOBACTERIES Dr MD.MASSOUDI	Chef de service
ZAROUF LATIFA	Technicien	MOUTAHIR SAIDA	Technicien	AHRIRECH TAYKA	Secrétaire	CHTIOUI FOUAD	Technicien
RAZOUKI LUNDA	Technicien	EL GNAOUI NADIA	Dr es sciences	SEROLOGIE BACT Dr N .DERSI	Chef de service	MASSOUDI MALIKA	Technicien
ABOULFARAJ JAMILA	Technicien	RAFKI NAIMA	Secrétaire	TARZI FATIMA	Technicien	LAMAAMAL ABDELMAJID	Technicien
EL ARGANE FATIHA	Technicien	FAHIM LEILA	Technicien	NAJIH FATIHA	Technicien	DR NOURLIL JALAL	Chef de service
MICROBIOLOGIE Dr M. EL AZHARI	Chef de service	EL MADI FATIHA	Technicien	CHABBI SAADIA	Technicien	SERGHINI WAFAA	Technicien
HIJRI HABIBA	Technicien	S. ACCUEIL Dr M. EL AZHARI		MANSOUR HALIMA	Technicien	ANGUA LATIFA	Technicien
		EL JARITE AICHA					
QRICHAT HASSANIA	Technicien	LAHRAR FATIMA	Secrétaire	EL KAROUTI MALIKA	Technicien	FACTURATION M.ELGHAZOUANI M	Chef de service
DADOUNE ASMAE	Technicien	RABHI AMINA	Caissière	HEPATITE VIRALE Dr s. BENJELLOUNE	Chef de division	ELOUARDI MOHAMED	Administrateur
BOURJILAT FATNA	Dr es sciences	MAHI JAMILA	Caissière	TAZI SANAA	Technicien	BIRJA AHMED	Adjoint administratif
BOURA HASNAE	Dr es sciences	MAKBOUL SAADIA	Secrétaire	LAKHSIR AMINA	Technicien		
HORMO-MARQ - T Dr BENABDELJALIL	Chef de service	MOUSSAIR KHADIJA	Secrétaire	HIJRI MERIEM	Technicien		
AINAHI HAKIM	Dr es sciences	MAKHLOUK MOHAMED	Caissier	BIO-MOLE Dr A. BENANI	Chef de service		
MOUTACHAKIR JAMILA	Technicien	BOUTABSSISTE KHADIJA	Préleveuse	LAZAAR FATIHA	Technicien		
FENKOUCH FOUZIA	Technicien	NAMIR MALIKA	Infirmière				



### Données globales d'activité :

L'année 2013 a connu une augmentation en nombre d'examen biologiques réalisés par rapport à 2012 tel que résumé dans le tableau ci-dessous. En effet, le nombre de dossiers traités a connu une augmentation significative de 31% par rapport 2012.

Les origines des demandes sont regroupées sur la première colonne du tableau suivant.

Tableau 1 : Comparaison Nombre de dossiers et analyses réalisés sur l'année 2013 vs 2012

Nbre de dossiers & analyses réalisé en 2012 & 2013				
Clients	Nb de dossiers		Nb d'analyses	
	2012	2013	2012	2013
Particuliers	14 905	18 064		
Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale (CNOPS)	13 001	7 006		
RAMED	384	15 571		
IPM Tanger	9	12		
Laboratoires Privés	625	654		
Organismes Institutionnels ONE/MAS/OC/ONA/RAD/RAM/Méd. Travail	279	251		
Gratuités*	516	532		
<b>Total</b>	<b>29 719</b>	<b>42 913</b>	<b>147 232</b>	<b>201 748</b>

Tableau 2 : Comparaison CA réalisée en 2013 VS 2012 par clients

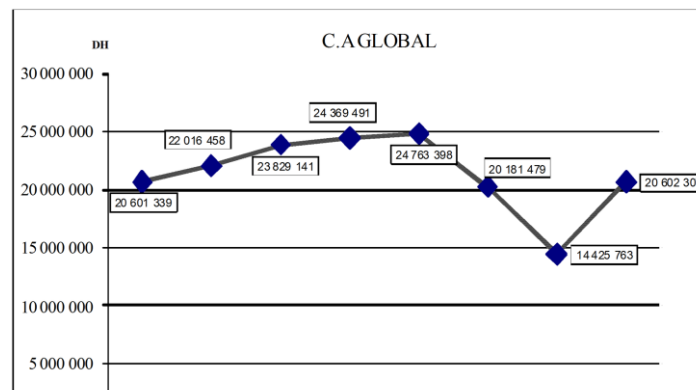
Ainsi, le chiffre d'affaire réalisé en 2013 est de 20 602 807 dhs. Celui de 2012 était de 14 425 763 dhs. Soit une augmentation de 30%

Selon les données financières de 2013 on note une nette progression en chiffre d'affaire réalisé avec les particuliers, suivi par celui réalisé avec le RAMED, tandis que celui des adhérents de la CNOPS se situe en troisième position.

En 2013 le CBM a traité 15 571 dossiers au profit des bénéficiaires du régime RAMED.

Chiffres d'affaires prévus/réalisés en 2012 - 2013 et prévu en 2014					
Clients	Prévu en 2012	Réalisé en 2012	Prévu en 2013	Réalisé en 2013	Prévu en 2014
Particuliers	8 000 000	10 126 589	9 600 000	9 798 280	10 000 000
<b>CNOPS</b>	<b>14 500 000</b>	<b>3 723 678</b>	<b>3 000 000</b>	<b>2 090 274</b>	<b>3 500 000</b>
Laboratoires	100 000	189 654	200 000	193 920	200 000
Organismes	400 000	108 613	200 000	260 746	300 000
Ramed			7 000 000	8 259 587	10 000 000
<b>TOTAL</b>	<b>23 000 000</b>	<b>14 148 534</b>	<b>20 000 000</b>	<b>20 602 807</b>	<b>24 000 000</b>

Le graphique suivant montre les réalisations en C.A au cours des huit dernières années, il traduit une baisse en CA de 2010, 2011, et une régression significative en 2012 liée aux mesures prises par la CNOPS, puis une reprise positive en 2013.



Graphique : réalisations en C.A au cours des huit dernières années





## Réalisations techniques par entité

Tableau 3 : Nombre d'analyse réalisé par entité

TOTAL ANALYSES REALISEES AU CBM EN 2013 PAR ACTIVITE	
ALLERGOLOGIE	274
ANATOMIE-PATHOLOGIE	2 051
BIOCHIMIE	124 916
BIOLOGIE MOLECULAIRE	2 123
CHLAMYDIAE - MYCOPLASME	329
CYTOGENETIQUE	1 062
GENETIQUE	297
HEMATOLOGIE	26 541
HORMONOLOGIE	21 324
IMMUNO - CHIMIE	1 029
<b>IMMUNOLOGIE</b>	<b>11 917</b>
IMMUNO -PATHOLOGIE	4 412
MICROBIOLOGIE	3 762
MYCOBACTERIES	1 947
VIROLOGIE MEDICALE	1 254
<b>TOTAL GLOBAL</b>	<b>203 238</b>

- Dans le cadre des greffes d'organes et de cellules souches hématopoïétiques une convention a été établie en 2013 entre l'IPM et le CHU Mohammed VI à Marrakech, à ce titre il a été réalisé le typage HLA complet de **13 familles** dont les receveurs étaient en attente de greffe de moelle osseuse. La compatibilité tissulaire entre donneur et receveur a permis la réalisation avec succès de **3 allogreffes**
- A signaler qu'une centaine de typage HLA a été réalisé au profit des patients du CHU Ibn Rochd en attente de greffes rénales.
- Dans le même cadre des greffes rénales ou de moelle osseuse, le Laboratoire de virologie médicale a assuré la réalisation du bilan virologique en pré et post-greffe.
- Dans le cadre du diagnostic de la rage, le laboratoire de virologie a procédé à l'analyse de **17** prélèvements dont 12 ont confirmés positifs, 3 négatifs et 2 non conformes,

L'étude du bilan d'activité du laboratoire de Biologie Médicale de Tanger au cours de l'année 2013 montre des difficultés de plus en plus croissantes à maintenir les réalisations en chiffre d'affaire à un niveau acceptable.

Tableau 4 : CA du laboratoire de biologie médicale IPT réalisé sur l'année 2013

	PUBLICS PAYANTS	FACTURES SOCIETES	TOTAL
JANVIER	4.150,00		4.150,00
FEVIER	1.675,00		1.675,00
MARS	3.548,95		3.548,95
AVRIL	4.031,00		4.031,00
MAI	1.178,00	18.283,50	19.361,50
JUIN	815		815
JUILLET	4.492,00		4.492,00
AOUT	140	6.808,50	6.948,50
SEPTEMBRE	3.880,00		3.880,00
OCTOBRE	0		0
NOVEMBRE	1.081,25		1.081,25
DECEMBRE	0		0
<b>TOTAL</b>	<b>24.891,20</b>		<b>49.983,20</b>



## ***SECURITE DES PRODUITS, ALIMENTS ET ENVIRONNEMENT***





La sécurité des aliments et de l'environnement constitue un problème fondamental de santé publique pour tous les pays. Les dangers liés à la contamination des aliments et/ou de l'environnement sont très répandus et représentent une menace sérieuse pour la santé des populations aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement. La prise de conscience de ces dangers s'est considérablement accrue au cours de la dernière décennie. Plusieurs épisodes graves d'intoxication suite à la consommation d'aliments contaminés ou à l'exposition à un environnement insalubre ont été recensés au Maroc et l'importance de la morbidité dont ils sont responsables pèse lourdement sur les systèmes de soins de santé et affecte la productivité économique de notre pays.

L'assurance de la sécurité sanitaire et de la qualité des produits, des aliments et de l'environnement est également une question d'intérêt vital pour le développement économique. L'augmentation croissante du nombre des membres de l'organisation mondiale du commerce (OMC) et l'obligation de se conformer à l'accord d'application des mesures sanitaires et phytosanitaires (MSP) et à l'accord sur les obstacles techniques au commerce (OTC), a modifié le contexte international du commerce des produits agricoles et alimentaires. Cette situation s'est répercutée sur les exportations et sur les marchés des produits des pays en développement; elle montre également que ces pays doivent établir des systèmes efficaces de contrôle sanitaire, pour participer au commerce international et en bénéficier.

Malgré les nombreuses mesures entreprises par les pouvoirs publics pour améliorer la compétitivité de l'économie marocaine les exportations ont enregistré un certain nombre de contre-performances au cours de ces dernières années. Ce constat est d'autant plus important lorsqu'on sait que la stimulation de la croissance des exportations, à un rythme plus élevé, a été considérée comme une priorité fondamentale sur plan de développement économique et social.

Le Maroc est appelé, plus que jamais, à prendre les mesures nécessaires pour dépasser les

contraintes à l'origine de la sous-performance des exportations. Ces mesures devraient insister notamment sur :

- 1) la consolidation et la dynamisation des secteurs traditionnels à l'exportation, c'est le cas de l'agroalimentaire, du cosmétique naturel ...,
- 2) la diversification de l'offre exportable (produits biologiques, plantes médicinales,...)
- 3) l'exploitation optimale des secteurs à avantages compétitifs, comme la pêche.

L'Institut Pasteur du Maroc œuvre depuis plusieurs années dans le domaine de l'amélioration de la sécurité sanitaire des produits et de l'environnement, avec la mise en place d'une unité de sécurité sanitaire des Produits, Aliments et Environnement doté de deux sections, une de chimie et de toxicologie et l'autre de microbiologie et d'hygiène dont le laboratoire de microbiologie des aliments a été reconnu Laboratoire Officiel pour le contrôle microbiologique et biologique des aliments depuis 1997 (arrêté ministériel n° 2.97.52, limitant la liste des laboratoires officiels de contrôle pour la répression des fraudes).

L'Unité Sécurité des Produits, Aliments et Environnement a développé depuis 2001 une activité de recherche parallèlement à son activité de diagnostic afin de répondre au mieux aux préoccupations en matière de santé publique et au développement des méthodes d'analyses pour répondre aux demandes des industriels.

Le Département de Sécurité des Produits, Aliments et Environnement conduit de nombreuses actions, visant d'une part à consolider les succès acquis en matière de techniques d'analyse, de recherche et de développement et d'autre part à proposer une expertise dans les domaines de l'agroalimentaire, du cosmétique et de l'environnement afin de répondre à l'exécution de la nouvelle stratégie élaborée conformément aux Hautes Orientations Royales répondant ainsi aux nouveaux défis de compétitivité, d'ouverture et d'intégration de l'agriculture au marché national et international, baptisée « Plan Maroc Vert ».

## ANALYSE DE LA SITUATION

Le contrôle de la sécurité sanitaire des produits et de l'environnement fait appel à plusieurs domaines d'activités dont le but est de garantir la sécurité des produits et de l'environnement, conformément aux critères d'hygiène, de sécurité et de qualité comme l'exige la loi. Pour cela le DSPAE est doté des moyens humains et matériels afin d'assurer les réalisations techniques et scientifiques nécessaires.

Il est par contre indispensable de ne pas oublier que les besoins en capacités augmentent et que les priorités changent. Il faut donc suivre et revoir régulièrement les besoins identifiés (renforcement général des capacités pour répondre à la stratégie **Maroc vert** et pour tenir compte de l'évolution de la conjoncture et des possibilités.



### Gestion de l'entité :

#### Comité de gestion constitué de :

- Mohamed Allali Hassani (PhD, chef du département)
- Nozha Cohen (PhD, DVM; adjoint du chef de département et Chef de la division de microbiologie)
- Driss El habchi (Chef du service chimie toxicologie et responsable de l'Approvisionnement et l'équipement du DSPAE)
- Brahim Bouchrif (PhD; chef du service de microbiologie des aliments)
- Malika Hilali (PhD ; chargée de la communication)

#### Comité de pilotage (copil) constitué :

- Les membres du comité de gestion
- Rachid El Bakkali
- Mohammed Bennani

#### Cellule d'administration :

- Secrétariat : Siham Mohammadine
- Facturation : Bouchra Sebaoui
- Gestion du stock interne et des stagiaires: Leila Assari
- Prélèvement et audit hygiène: Hassan Nadre

- Gestion du stock des produits chimiques et saisie des résultats : Sedri M'barka

### Organisation :

#### Division de microbiologie

- Bouchrif Brahim
- Bouchra Karaouane
- Hayat Ennaji
- Mostafa Mlijji
- Nadia Oubrim
- Rachid El Bakkali (Correspondant qualité)

#### Division de Chimie-toxicologie

- Nadia Haddouch
- Latifa Bounjoull
- Fatima Oumalek
- Mohammed Bennani (Correspondant qualité)
- Mohammed Amarine

#### Pasteur Tanger : Laboratoire de contrôle des aliments et de l'eau

- Bendahou abderazzak (Responsable)
- Sadki FatimaZOHRA
- Ait Elbahari Mohammed
- Elmamoun Mohammed Fouad



## REALISATION:

Le chiffre d'affaire réalisé par le DSPAE a connu une augmentation annuelle. Le tableau 1, ci contre résume les chiffres d'affaire réalisés, par l'entité.

Tableaux 2 : évolution du CA sur les deux années 2012 / 2013

CASA –TANGER	CA 2012 en Dh	CA 2013 en Dh
CA PREVU	4.000.000	5.000.000
CA REALISE	3.648.000	4.495.909
% DES REALISATIONS	91%	90%
EVOLUTION PAR RAPPORT A 2011	8,7%	34%
EVOLUTION PAR RAPPORT A 2012	-----	23%

Les chiffres d'affaire pour les deux années consécutives 2012 et 2013 (tableau 2) nous montrent une évolution appréciable des réalisations de l'ensemble des laboratoires en 2013 avec une augmentation globale de 23% par rapport à 2012 et une réalisation de 90% du chiffre d'affaire prévu par l'entité.

Le CA comme le montre le tableau 3 ci-contre est détaillé par activité analytique.

Tableaux 1 : Chiffres d'affaires réalisés par entité

REPARTITION DU CA/ ACTIVITE		
DESIGNATION	2012	2013
	Casa Tanger	Casa Tanger
Microbiologie des aliments	2625622	2550114
Microbiologie de l'environnement	480192	635585
Chimie et Toxicologie	459000	679.591
Contrôle pharmaceutique et cosmétique	196 110	322 933
Audits, formations	129 000	146 196
Déplacements	108 844	161490
Chiffre d'affaire global	3.648.000	4.495.909

Tableaux 3 : Chiffres d'affaires réalisés par activité

ACTIVITE ANALYTIQUE	CA 2012	CA 2013	EVOLUTION
MICROBIOLOGIE	3 080 156	3 548 828	19%
CHIMIE TOXICOLOGIE	459 000	679 591	48%
LOGISTIQUE	108 844	161 490	48%

### DEPARTEMENT DE SECURITE DES PRODUITS, ALIMENTS ET ENVIRONNEMENT

DESIGNATION	Echantillons 2012	Echantillons 2013	Paramètres 2012	Paramètres 2013
Total des réalisations	7 460	8 160	55 192	62 402

Des données chiffrées sur l'activité analytique des laboratoires pour les deux dernières années sont résumées les tableaux ci-dessous et nous montrent l'évolution du nombre des échantillons analysés et des paramètres recherchés par division et par laboratoire

### PRESTATIONS ANALYTIQUES

L'activité a évolué positivement en 2013 avec la réalisation de plus de 56 000 paramètres soit une augmentation de 12%. Le tableau ci-contre, nous montre l'évolution de l'activité analytique.



### Activité analytique par laboratoire

DIVISION DE MICROBIOLOGIE				
DESIGNATION	Echantillons 2012	Echantillons 2013	Paramètres 2012	Paramètres 2013
LABORATOIRES	Casa Tanger	Casa Tanger		
Laboratoire de contrôle des Produits Alimentaires	4861	4824	35 483	33 944
Laboratoire de l'Environnement	669	930	5 830	9 540
Laboratoire de contrôle des milieux, produits pharmaceutiques et cosmétiques	822	898	2 047	3 592
Total des réalisations	6 352	6 652	43 360	46 076

Au cours de l'année 2013, le DSPAE a conclu deux marchés avec :

- Groupe OCP
- Conseil de la ville du grand Casablanca.

Sachant que d'autres conventions sont encours de négociation

DIVISION DE CHIMIE TOXICOLOGIE				
DESIGNATION	Echantillons 2012	Echantillons 2013	Paramètres 2012	Paramètres 2013
LABORATOIRES	Casa Tanger	Casa Tanger		
Laboratoire de chimie des eaux	556	764	11 120	15 280
Laboratoire de chimie alimentaire et toxicologie	552	744	712	1 046
Total des réalisations	1 108	1 508	11 832	16 26



## **SERUMS-VACCINS**





## Présentation

**Responsable :** El Bakkouri Driss

**Collaborateurs :**

Dr Fouzia Moumad, Pharmacien

Mr Said Aitoutouhen

Mr Jamal Jarir

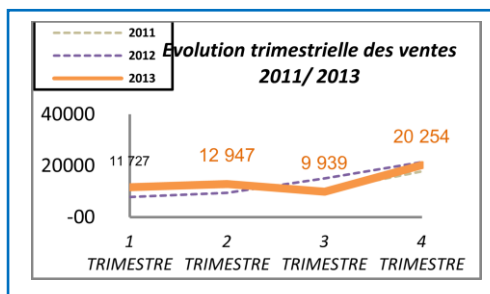
Mlle Sanaa Nahed

Mme Latifa Souabni



## Evaluation Globale

Il est à noter que le département Sérums & Vaccins est le principal générateur de recettes à L'IPM, et participe à concurrence de 75% du total du CA global de l'institut.



L'augmentation des ventes réalisée ces deux dernières années malgré la faiblesse des marchés avec l'Etat s'explique par l'accroissement de la demande pour certains vaccins notamment celui anti-rabique et méningococcique ainsi que pour la B C G thérapie.

Malgré l'adoption de marchés cadres et l'élaboration d'un planning relatif aux commandes, l'entité continue à souffrir des problèmes de ruptures répétitives.

### EVOLUTION SEMESTRIELLE DES VENTES KD

	2011/2013		
	2011	2012	2013
<b>1SEMESTRE</b>	22 810	17 400	24 674
<b>2SEMESTRE</b>	28 304	36 550	30 193
<b>TOTAL</b>	<b>51 114</b>	<b>53 950</b>	<b>54 867</b>

Au cours de l'exercice 2013, les ventes ont connu un accroissement d'environ 656 000 MAD. Un chiffre d'affaires relativement constant qui est principalement dû aux ruptures répétitives notamment dans les produits : sérums antitétaniques, tuberculine, sérums antirabique et typhime.

L'arrivage tardif du sérum anti tétanique vers fin décembre à destination du ministère de la santé a entravé la bonne démarche de l'entité

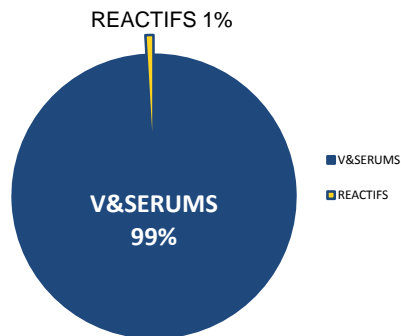
### EVOLUTION DES VENTES (EN KDHS)

GAMME	ANNEE		
	2011	2012	2013
<b>V&amp;SERUMS</b>	50 599	53 474	54 367
<b>REACTIFS</b>	515	476	500
<b>TOTAL</b>	<b>51 114</b>	<b>53 950</b>	<b>54 867</b>





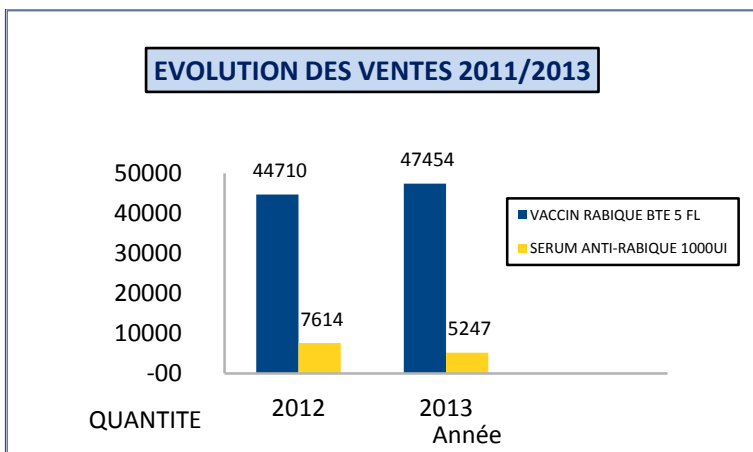
### Répartition des ventes par gamme



Selon le graphique ci contre, les Sérums & Vaccins constituent à eux seuls 99% du total des ventes de l'entité. Par ailleurs le pourcentage des ventes de réactifs est de 1% et est constitué essentiellement de la vente des souris blanches et des milieux de culture (Lohenstein-Jensen) dont la production se fait au niveau institutionnel

## Evaluation par produits

### ✚ Sérums et vaccin antirabique

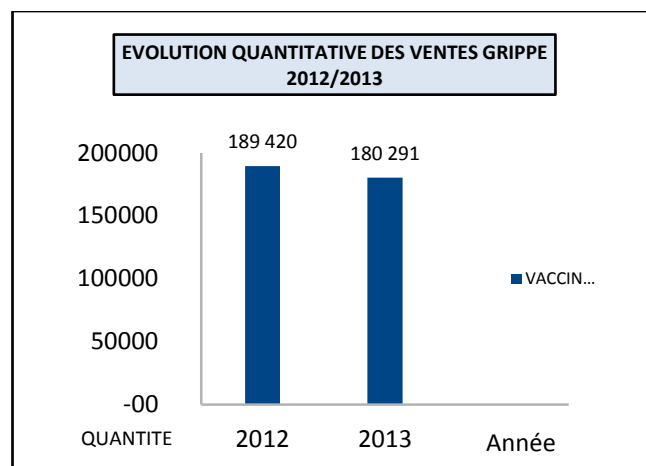


Au cours de l'exercice 2013 la demande en sérum antirabique n'a pas été honorée car le produit n'était pas disponible chez le fournisseur.

La demande en vaccin antirabique, continue d'accroître d'une année à l'autre. En effet, le budget alloué à ce produit par les communes est en constante progression.

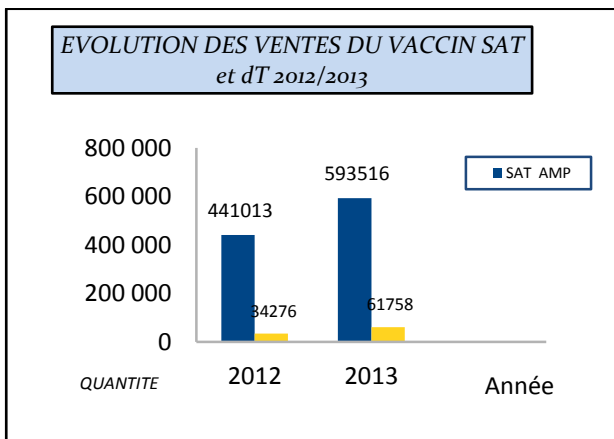
### ✚ Vaccin anti grippal

L'entité Sérums & Vaccins a distribué au cours de l'exercice 2013 une quantité de 180 000 doses du vaccin antigrippal saisonnier. Il est à noter que des livraisons à destination des services de l'état ont connu une augmentation par rapport à ceux de l'exercice 2012: 55 000 doses pour le ministère de la santé et 35 000 pour les pèlerins. La vente du vaccin de la grippe a connue une croissance très importante depuis 2010 grâce à la sensibilisation des personnes de la population et essentiellement les personnes à risque.





## ✚ Sérum antitétanique et vaccin antitétanique :



La vente du Sérum antitétanique a été de 593 516 000 doses en 2013 grâce aux marchés du Ministère de la Santé et celui des F.A.R.

Depuis sa commercialisation par l'Institut, la demande en vaccin antitétanique n'a cessé d'augmenter. Ceci pourrait être expliqué par son prix qui reste accessible pour le citoyen. D'autre part, secteur industriel représente un important client à conquérir. Des conventions ont été conclues, dans ce sens, avec quelques établissements privés et publiques ainsi qu'avec les F.A.R.

## AFFAIRES REGLEMENTAIRES PHARMACEUTIQUES

Dans le cadre de sa mission, l'Institut Pasteur du Maroc continu à importer des sérums et vaccins pour approvisionner le secteur privé et répondre au besoin du Ministère de la santé

Le service programmation et suivi pharmaceutique des produits de l'IPM a pour activités:

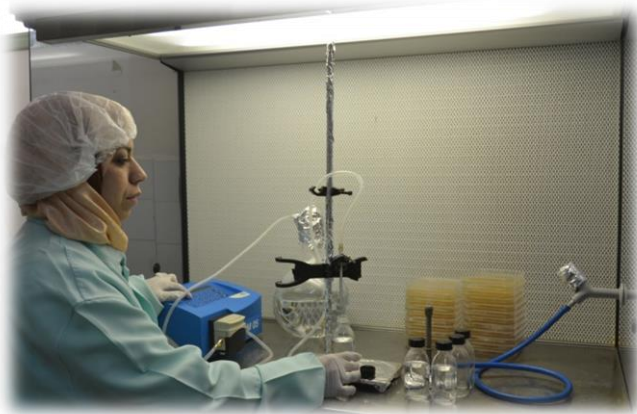
- Préparation des dossiers de demandes réglementaires (Autorisation de Mise sur le Marché, Essai clinique, Autorisation temporaire d'utilisation)
- Préparation des dossiers pour l'homologation des prix
- Préparation des dossiers pour la libération des lots
- Autres
- Suivi post AMM (Renouvellement quinquennal, Mise à jour, Variations)
- Rappel des lots
- Notification des effets indésirables à La DMP

### Réalizations 2013

- **Mise à jour d'AMM:** 1 (Vaxigrip Hémisphère nord, saison 2013-2014)
- **Renouvellement quinquennal:** 1 (Stamaril)
- **Autorisation d'utilisation temporaire (ATU):** 2 (Vaxigrip Hémisphère Sud pour les pèlerins et Vinrab, sérum antirabique)
- **Variations:** 4
- **Libération des lots:** 28 certificats de libération des lots
- **Dépôt de demande révision des prix à la hausse:** 1 (Produits des SII: BCG Vaccin, Vaccin dT et Antitoxine tétanique)
- **Procédures:** Rédaction de la procédure de gestion des vaccins et sérums périmés, avariés ou retirés du marché (en cours de validation)



# ***Soutien Scientifique & Environnement Expérimentaux***





Créé il y a plus de 23 ans, l'Unité de production des Milieux de Culture et Réactifs de Laboratoire

fabrique des produits biologiques (milieux de cultures, additifs, colorants et réactifs de laboratoires), utilisés dans les laboratoires de biologie médicale et vétérinaire, dans les industries agro-alimentaires, pharmaceutiques et parapharmaceutiques, dans les laboratoires de contrôle des produits de l'environnement ainsi que dans les laboratoires de recherche scientifique.

Cette unité de production bénéficie de matériel

technique sans cesse modernisé. La gamme des produits fabriqués avec des formulations respectant les exigences des normes ISO, des pharmacopées européennes et françaises et conformément au guide de bonnes pratiques de fabrication (GBPF); s'est élargie au cours des années.

En moyenne, 500 lots de milieux de culture et réactifs de laboratoires sont produits annuellement, contrôlés par le service compétent du Département de Sécurité Alimentaire et de l'Environnement(DSAE) et livrés aux services demandeurs.

#### Quantités de milieux de culture produites et livrées en 2013

DESTINATIONS	TUBES	FLACONS	BOITES DE PETRI
DSAE	10449	12889	51
CBM	7581	116	5285
DS&V	14470	224	/
DR&E	2137	1286	187
IP TANGER	4516	3461	/
TOTAL	39153	17979	5523

En comparaison avec l'année 2012, l'année 2013 a connu une augmentation des livraisons des milieux de culture de 10%, grâce notamment à une amélioration des ventes du milieu Lohenstein au secteur privé. La régression des livraisons destinées au CBM peut-être expliquée par la diminution du nombre des dossiers traités avec la CNOPS durant les 3 dernières années.

Ces chiffres sont amenés à évoluer en 2014 si les demandes en milieux de culture continuent leur progression et si le marché concernant le milieu Lohenstein simple et imprégné est acquis.

Figure 1: EVOLUTION DU CHIFFRE D'AFFAIRE SELON LES CLIENTS

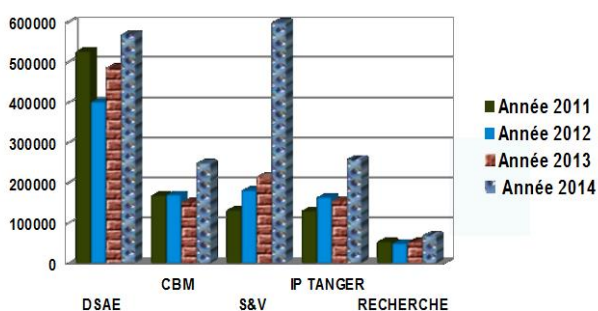


Tableau des réalisations de l'unité par client et année

CLIENTS	CA	REALISE EN	KDH TTC	CA PREVU EN KDH TTC
	2011	2012	2013	2014
DSAE	528	403	488	570
CBM	170	171	154	250
DS&V	133	182	216	600
DR&E	55	51	54	70
IP TANGER	132	165	158	260
TOTAL	1 018	972	1070	1750

46% des livraisons sont destinées au DSAE, suivi de la Division Sérums et Vaccins. Pour l'année 2014, grâce à une campagne promotionnelle, nous projetons d'améliorer le pourcentage des livraisons destinées aux clients externes.

N.B. Dans l'attente de la mise en place d'une cellule de comptabilité analytique; les réalisations en chiffre d'affaire sont calculées de manière identique pour les clients internes et externes.



## **CENTRE EXPERIMENTAL**

### ***Production de souris blanches et de rats blancs 2013***

Principal client : l'institut National de Recherche Halieutique

<b>DESTINATION</b>	<b>QUANTITE</b>	<b>Chiffre Affaire</b>
<i>Services Internes</i> : Biochimie, Contrôle	286 Souris	<b>0</b>
<i>Services Externes</i> : Instituts, Facultés, Lycées	6 639 Souris 60 Rats	<b>200.340</b> <b>3240</b>
<b>TOTAL</b>	<b>10.524 Souris</b> <b>60 Rats</b>	<b>203580</b>

### ***Production de sang de cheval 2013***

<b>DESTINATION</b>	<b>QUANTITE (ml)</b>	<b>CA en Dhs</b>
SERVICES INTERNES : Milieux et Réactifs	6.500	
SERVICES EXTERNES : Nestlé	500	
<b>TOTAL</b>	<b>7.000</b>	<b>1584</b>

### ***Production de sang de lapin 2013***

<b>DESTINATION</b>	<b>QUANTITE (ml)</b>
<i>SERVICES INTERNES</i> milieux, contrôle	<b>150</b>



## Le Centre Médical





## Site de Casablanca

**Responsable :** Dr Hassan RICH  
**Collaborateurs :** Dr Fatima BOUQDIR  
Dr Nourredine BOUCHRIT  
Mme Aicha MALHOUN  
Mme khadija NOUAOURI  
Mr Nourredine EZZERDI  
Mr Soufiane MACHRAOUI

## Site de Tanger

**Responsable :** Dr Khalid ABARRAH  
**Collaborateurs :** Dr Chafik MERROUCH  
Mr Abd El mounaim Nafii  
Mme Khadija El Achik

## Présentation

Le Centre Médical englobe les activités suivantes:

1. Vaccinations et notamment celles des voyageurs. L'institut Pasteur du Maroc est le seul centre du Royaume agréé par L'OMS pour le vaccin contre la fièvre jaune. Il assure aussi les prestations vaccinales individuelles ou de masse au niveau des entreprises grâce aux campagnes de vaccinations saisonnières contre la grippe et tout le long de l'année contre l'hépatite virale B ou le Tétanos etc.
2. Traitement anti rabique. Le service assure les prestations thérapeutiques et préventives contre la rage. Le site de Casablanca étant le seul centre agréé par les préfectures du grand Casablanca suite à la signature d'une convention avec la Mairie de la ville. Il collabore avec les différentes régions pour suivre la situation de la rage dans le Royaume et participe à la stratégie nationale pour éradiquer ce fléau.
3. Santé au travail. Le service prend en charge également l'activité de prévention médicale. Il assure la

vaccination du personnel de l'institut et organise une consultation médicale périodique rentrant dans le cadre de la sante de travail. Il est également membre de commission médicale assurant l'homologation des certificats de maladie



*Centre Médical – Casablanca-*

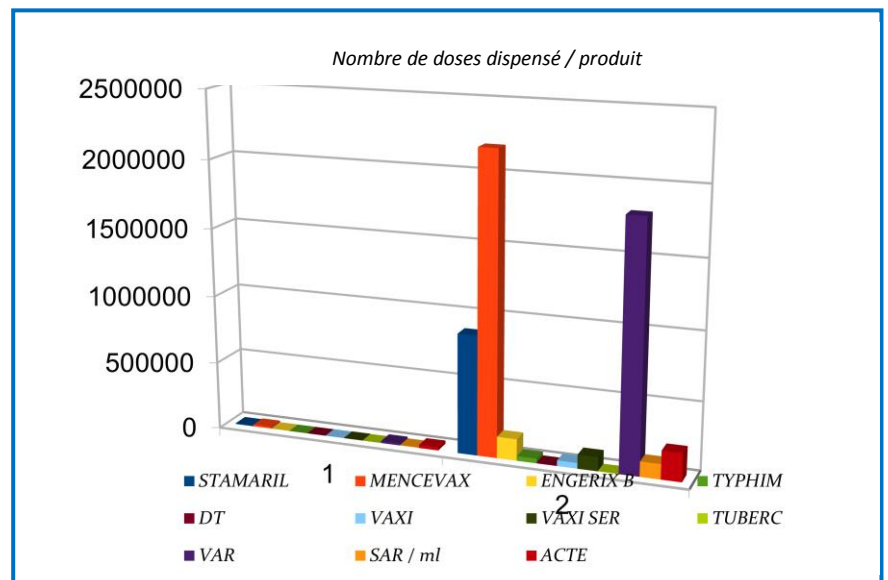


## Listing des Vaccins et Sérums au Centre Médical

Désignation	DCI	Fournisseurs
Vaxigrip®	Vaccin grippal inactivé	Sanofi / France
Stamaril®	Vaccin Vivant de la fièvre jaune	Sanofi / France
Verorab®	Vaccin rabique inactivé préparé sur culture cellulaire	Sanofi / France
<b>Serum Antirabique</b>		
Vaccin antidiphtérique et antitétanique adsorbé pour adultes et adolescents	Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé	Serum Institute of India
Vaccin BCG	Vaccin vivant atténué contre la tuberculose	Serum Institute of India
Tuberculin®	Test tuberculinique	Statens Serum Institut
Mencevax		GSK
Engerix B		GSK
Typhim®	Vaccin typhoïdique polysidique	Sanofi / France

La demande en vaccin méningococcique « Mencevax\* » a connue une augmentation remarquable durant la saison de pèlerinage c à d durant les mois de Juin, Juillet et Aout suite aux dernières exigences du pays d'accueil, l'Arabie Saoudite, ayant concerné même le pèlerinage de Omra.

Le Vaccin antirabique se classe en deuxième position concernant les produits dispenses par l'entité médicale, reflet de la problématique de la Rage dans notre contexte.



L'analyse du bilan d'activité 2013 du site médical Tanger montre une augmentation de 20 % par rapport aux réalisations de l'année 2012, ceci est dû essentiellement aux :

- Augmentation de la demande de vaccins anti-Meningococcique au cours des campagnes d'ElOmra et ElHaj.
- Vaccin Stamaril : augmentation de nombre de campagne en pays d'endémie
- Progression de vente de vaccin BCG Culture

2011 645 206,38

2012 859 411,18

2013 895 000,00

Evolution du CA en dhs du Centre médical Tanger sur les 3 dernières années





## Réalisations :

### LE C.A Du CENTRE MEDICAL CASABLANCA au 31/12/2013

STAMARIL	MENCEVAX	ENGERIX B	TYPHIM	DT	VAXI	VAXI SER	TUBERC	VAR	SAR / ml	ACTE	RECETTE
6269	12887	880	229	345	693	1722	56	16145	3720	23621	*2
877660	2190790	158400	34350	6900	41580	103320	2800	1807770,9	111228	208592,8	5543391,69

*Le Chiffre d'affaire annuel par produit*

## Gratuité

Produit	Nombre de doses
STAMARIL	30
MENCEVAX	40
ENGERIX B	7
TYPHIM	0
DT	1
VAXIGRIP	0
VAXI SER	4
TUBERC	1
VAR	0
SAR / ml	0
ACTE	53

Recette : 13081,00 dhs



## **FONCTIONS SUPPORT**

*Contrôle de Gestion*  
*Assurance Qualité*  
*Marketing et Communication*  
*Système d'Information*



# **Audit et Contrôle de Gestion**

**Responsable :** Mme Saadia KHARMOUDY  
**Collaborateurs :** Mr Benachir EL KHATIRI  
Mr Abderrahim NABIL

## **Réalisations :**

### **Élaboration et mise en place d'outils de travail**

- Manuel des procédures de gestion
- Rédaction et la formalisation des procédures de gestion suivantes:
  1. La procédure des procédures validée
  2. La procédure relative à la gestion des déchets à risque validée
  3. La procédure relative au contrôle et à l'homologation des certificats médicaux
  4. La procédure relative à l'utilisation des véhicules de l'IPM validée
  5. La procédure relative à la gestion des déchets ordinaires ou assimilés
- Organisation de séances de travail avec les responsables « N+3 » dans le but d'accompagner et d'assister ces
- derniers dans la confection des fiches de poste d'une part et dans l'élaboration des plans d'action 2014 - 2016 en instaurant la gestion axée sur les résultats avec indicateurs de suivi de la performance



- Actualisation de la matrice de suivi des actions correctives relatives aux recommandations de la Cour des Comptes
- Participation à la formalisation de la Stratégie et de la lettre de cadrage de l'IPM / 2013 - 2016

### **Comptabilité Analytique**

Dans le cadre de la conception d'une comptabilité analytique, l'entité a entamé ledit projet par les étapes suivantes :

1. Découpage analytique de l'IPM
2. Choix d'axes d'analyses et objets de coûts
3. Élaboration de dictionnaires d'activités de l'IPM
4. Confection d'un guide d'alimentation analytique connecté au SI de l'IPM pour une centralisation des flux d'information au niveau de l'entité.

## **Qualité Hygiène et sécurité**



**Responsable :** Dr Abdelouhab SABRI  
**Collaborateurs :** Dr Mohamed BOUYA  
Mr Rachid BAKKALI

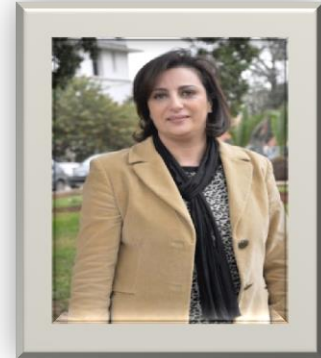
### **Réalisations :**

- Etablissement des fiches de postes du personnel de l'IPM,
- Elaboration du support d'audit interne selon les exigences du GBEA marocain,
- Réalisation de 2 audits internes au Département de Biologie et Médical,
- Coordination de la réalisation de 11 audits internes au DBM,
- Participation à la formation et sensibilisation du personnel en hygiène et sécurité :
  - Gestion des déchets à risques infectieux,
  - Manipulation des extincteurs.
- Participation à l'élaboration de cahiers de charges pour évacuation du stock de déchets infectieux,
- Suivi des contrôles de Qualité externes du DBM.

# Communication Et Valorisation

Responsable : Dr Nadia HERMANI

Notre politique de Communication s’inscrit dans un contexte de développement d’une image positive en accord avec nos missions et objectifs institutionnels tout en assurant la qualité, l’actualité, l’exactitude et l’uniformité de l’information diffusée. L’objectif étant de promouvoir nos prestations et nos activités en interne, au niveau national et international.



## Réalisations :

- Organisation d’une séance de sensibilisation à la vaccination antigrippale pour les adhérents à la Confédération Générale des Entreprises Marocaines CGEM au siège de la dite institution le 06 Juin 2013
- Organisation de la journée de la célébration de la Journée Mondiale de la Rage sous le thème : « **Tous contre une maladie toujours mortelle** », le 03 Octobre 2013
- Organisation de la conférence de presse de lancement de la campagne de vaccination antigrippale sous le thème : « **La vaccination antigrippale, un reflexe simple et efficace pour se protéger et protéger son entourage** », le 08 Octobre 2013
- Animation de deux conférences concernant les bénéfices de la **vaccination antitétanique** chez la population active au profit du groupe OCP sur les sites Youssoufia et Benghérir le 23 Octobre 2013.
- Animation d’une séance de sensibilisation et de vaccination antigrippale organisée le 08 novembre au Ministère de l’Artisanat et de l’Economie Sociale et Solidaire au profit de son personnel.





# Systemes d'information

**Responsable:** Mr Khalid GABI  
**Collaborateur :** Mr Aziz RAMMANE  
Mr Sellam MAADY

## Reconstruction du noyau du système d'information administratif

*Une démarche volontariste de modernisation de l'Institut ; un niveau élevé d'ambition*

Désireux de poursuivre et d'accélérer le processus de modernisation engagé depuis 2010, l'institut avait fait le choix de s'inscrire dans le chantier catalyseur de modernisation de la gestion publique de l'Etat. Tël était l'enjeu du projet SI Administratif, qui bien au-delà de la dimension informatique, ambitionnait de reconstruire le noyau indispensable de notre système d'information de gestion administrative.

Noyau devant, dans un second temps, servir de base au développement d'une gestion mieux maîtrisée et plus efficace et d'une décentralisation des décisions de la mise en place des outils de pilotage de l'institut.

Pour réussir et tenir les délais, l'IPM opta pour une approche globale et une solution intégrée. Il fit le choix du couple SAGE FRP1000 et ACBF, progiciels de gestion intégrée communs aux différents volets fonctionnels, afin d'optimiser et limiter les interfaces.

L'offre de l'éditeur SAGE est devenue, ces dernières années leader sur le marché marocain pour les moyennes structures. Ce qui laisse envisager des évolutions techniques et enrichissements fonctionnels du standard progiciel, pour une durée raisonnable d'une quinzaine d'année.

Une base unique contient à présent l'essentiel des données de gestion de l'institut ; non redondantes, elles ont gagnées en qualité, préalable pour envisager l'alimentation automatique d'indicateurs et tableaux de bord ; le système d'habilitations permettra d'ouvrir progressivement l'accès à ces données.

**Les bénéfices attendus par l'Institut restent à Concrétiser** ; les conditions sont cependant à présent réunies. La mobilisation de l'ensemble des agents de l'IPM, conscient de l'obsolescence des anciennes applications et de l'absolue nécessité de leur remplacement ; l'effort collectif de tous les acteurs de l'institut animés -malgré les difficultés- d'esprit de solidarité et de patience ; le portage institutionnel du chantier et les moyens financiers alloués ; ont été autant d'éléments déterminants pour faire de ce projet un projet sur la pente d'un succès potentiel.

Sur ce noyau de système d'information administratif reconstruit, de large perspectives de sécurisation et de modernisation de la gestion administrative sont ouvertes, pour un soutien de qualité aux autres activités métiers et recherche scientifique.

Le chantier pourra se poursuivre avec la mise en place d'une comptabilité analytique, d'un contrôle de gestion, d'une gestion prévisionnelle des compétences, d'un suivi des activités de l'IPM en partenariat, ...

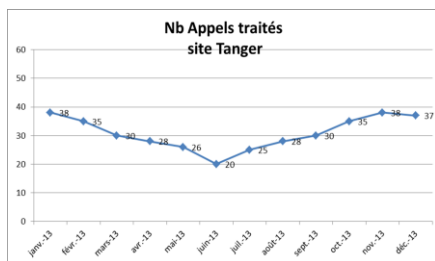
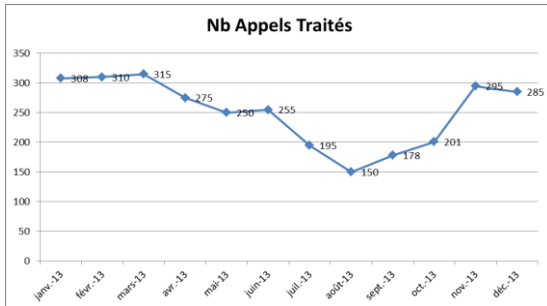
## Un premier projet à valeur ajoutée avec l'unité génétique

Le SI a apporté son soutien technique et ses conseils à l'unité génétique pour la mise en place d'une base de données online «*the Moroccan Genetic Disease Data Base* MGDD ». L'objectif de la MGDD était de cataloguer les maladies héréditaires trouvées dans la population marocaine, à travers une interface Web conviviale. La MGDD fournit des informations de référence pour le dépistage de mutation dans les laboratoires de recherche et les services de diagnostic. Les données sur les polymorphismes aideront les chercheurs à concevoir des études d'association. La base de données est disponible sur <http://mgdd.pasteur.ma/index.php>



## Support utilisateur

Fournir le support et l'assistance de proximité aux utilisateurs des systèmes d'information pour tout ce qui concerne les postes de travail, les applications informatiques et le réseau font partie des principales missions du SI.



## Un partenariat sud-sud parrainé par l'IANPHI

### Mission d'évaluation du système d'information de l'INH

Une mission d'évaluation du système d'information de l'Institut National Hygiène (INH) du Togo a eu lieu du 11 au 15 mars

2013 dernier. Cette mission a permis d'analyser l'ensemble des infrastructures informatiques, l'architecture des réseaux et les moyens techniques dédiés à la sécurisation du système informatique de l'INH.



Cette action financée par l'Association Internationale des Instituts Nationaux de Santé Publique (IANPHI) et visant l'évaluation du système existant dans le but de déceler d'éventuelles lacunes et proposer à court terme, des solutions palliatives pouvant remédier aux insuffisances.

Le but ultime de l'audit reste la mise en place d'un plan de développement stratégique de l'ensemble du système informatique de l'institut National d'Hygiène sur plusieurs années.