



Institut Pasteur
du Maroc

RAPPORT ANNUEL

2016

105 ans au service de la santé



Institut Pasteur du Maroc

Casablanca

Tél : +212 (0)522 43 44 50

Fax : +212 (0)522 26 09 57

1, Place Louis Pasteur

20360 Casablanca

www.Pasteur.ma

pasteur@pasteur.ma

Tanger

Tél : +212 (0) 539 93 11 11

Fax : +212(0) 539 93 22 99

1, Rue Kortobi Marshan

90000 Tanger

RAPPORT ANNUEL

2016

105 ans au service de la santé

Institut Pasteur du Maroc

Casablanca

Tél : +212 (0)522 43 44 50

Fax : +212 (0)522 26 09 57

1, Place Louis Pasteur

20360 Casablanca

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

pasteur@pasteur.ma

Tanger

Tél : +212 (0) 539 93 11 11

Fax : +212(0) 539 93 22 99

1, Rue Kortobi Marshan

90000 Tanger

Sommaire

Mot de la Directrice	1
Quelques mots d'histoire	3
Missions et Activités de l'IPM	5
Gouvernance	7
L'Institut Pasteur du Maroc en Chiffres en 2016	10
Faits marquants	11
Le Management	14
La Direction	14
Audit & Contrôle de Gestion	14
Marketing & Communication	16
Qualité, Hygiène et Sécurité	17
Comités Institutionnels	22
Comité Lettre Pasteur	22
Comité Bio-Informatique	22
Comité Bio-Sécurité & Biosureté & Risques Biologiques	25
Activités de santé publique	26
Centre de Biologie médicale	27
Virologie médicale & interventions biologiques urgentes	29
Biologie moléculaire	32
Hépatites virales -VIH	34
Mycobactéries et Tuberculose	36
Histocompatibilité	38
Hormonologie et Marqueurs tumoraux	41
Biochimie Clinique	42
Immunologie – sérologie	43
Hématologie	46
Microbiologie médicale	47
Anatomie Pathologique	49
Laboratoire de Sécurité des Produits, Aliments Et Environnement	52
Chimie et Toxicologie	54
Microbiologie	55
Division médicale	58
Centre de Consultations et Vaccination Internationale	58
Centre antirabique	59

Recherche & Enseignement	60
Microbiologie & génétique microbienne	63
Bactériologie moléculaire	63
Bactériologie médicale	66
Microbiologie des Eaux et Hygiène de l'environnement	69
Microbiologie des Aliments	71
Méningocoques	73
Chlamydiae et Mycoplasmes	76
H. pylori et pathologies gastriques	80
Parasitologie-Maladies vectorielle	85
Leishmanioses et Phlebovirus	85
Maladies transmises par les tiques et les moustiques	89
Virologie	92
Virologie Médical – Biosécurité 3+	92
Immunovirologie	98
Onco-virologie	100
Hépatites Virales	104
Biologie Moléculaire	110
Génomique Médicale	112
Equipe1 : Génétique du développement et de population	113
Equipe2 : Génomique et maladies génétiques	115
Venins & Toxines	123
Cellules Souches et Thérapie Cellulaire	127
Recherche à l'IPM - Tanger	130
Enseignement	132
Affaires Pharmaceutiques & Soutien Scientifique	136
Affaires Pharmaceutiques (AP)	138
Soutien Scientifique	150
Centre Régionale de Tanger	155
Activités Support	160
Ressources Humaines	161
Achats et Moyens généraux	163
Maintenance et équipements	165
Affaires financières	169
Systèmes d'Information	175

Mot de la Directrice



L'Institut Pasteur du Maroc est un institut né du regroupement en 1967 de l'Institut Pasteur de Tanger créé en 1911 et de l'Institut Pasteur de Casablanca créé en 1929. Les deux instituts ont suivi des itinéraires parallèles avec principalement des missions de préparation de vaccins et des missions de santé publique : vaccinations, centre anti rabique, analyses de biologie médicale et recherche sur les agents pathogènes endémo épidémiques. La contribution de ces instituts à la production des connaissances fut largement évoquée lors du colloque «Cultures et sociétés autour des IP du Maghreb et de l'Iran (1893–1962)» organisé le 21 janvier 2016 (Lettre Pasteur).

L'année 2016 a été essentiellement consacrée au renforcement de la politique Qualité, à la restructuration des activités pharmaceutiques conformément à la loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie et au projet de mise en place de l'unité de production de vaccins et sérums en mode PPP. Un plan de réhabilitation des infrastructures et de communication pour intéresser les régions au développement de l'institut au niveau des deux sites de Casablanca et de Tanger a été entrepris et a permis de signer une convention avec la région de Tanger-Tétouan – Al-Hoceima.

Grâce à la dynamique insufflée par le laboratoire de microbiologie des aliments engagé depuis 2014 dans le processus d'accréditation selon la norme ISO 17025, avec le dépôt du dossier en décembre 2016, plusieurs étapes furent franchies dans la sensibilisation du personnel non seulement dudit laboratoire mais aussi celui des entités supports : achats, système d'information, métrologie et maintenance, personnel (RH)... Dans le même cadre, la formalisation des procédures ou leur actualisation a permis de renforcer le système documentaire institutionnel géré électroniquement (GED). La même politique Qualité a été appliquée pour la restructuration et l'autonomisation des activités pharmaceutiques qui constituent la principale source des recettes de l'IPM suivies par les activités du Centre de biologie médicale et du centre de vaccination. Ainsi et pour être en conformité avec la loi 17-04, un pharmacien responsable a été officiellement nommé et toutes les activités relevant de l'acte pharmaceutique (achat, transport, stockage, vente, assurance qualité, pharmacovigilance, affaires réglementaires) ont été regroupées et mises sous sa responsabilité directe. Des efforts importants ont été également faits pour la mise en conformité des procédures et des conditions de stockage avec la réhabilitation et la qualification des chambres froides existantes et le lancement de l'étude pour de nouvelles chambres froides.

Enfin, l'étude préalable pour la mise en place d'une unité de production des sérums, vaccins et produits biologiques dans le cadre de partenariat public-privé a été officiellement lancée en juillet 2016 avec un comité de pilotage dans lequel participent les représentants des départements du ministère de la santé et ceux du ministère des finances.

Le troisième axe de réformes a concerné la gestion des ressources humaines qui a permis de regrouper toutes les activités de gestion du personnel, leur formation continue et la gestion administrative des stagiaires.

L'année 2016 a aussi été l'année du statut des chercheurs adopté en août 2015 et amendé en 2016, et du premier concours pour leur avancement en conformité avec ce nouveau statut.

Malheureusement l'année a aussi été marquée tristement par le décès du Dr Nozha Cohen après une longue maladie.

Sur le plan des infrastructures, un nouveau laboratoire de virologie P2 a été réaménagé conformément aux normes pour être opérationnel en juillet 2016, grâce au financement par le Poste de Coordination Central (budget Ebola). Le bâtiment historique de l'IPM abritant les activités Recherche a fait l'objet de la première tranche d'étude d'ingénierie et architecturale en vue de sa réhabilitation : il abritera non seulement les laboratoires de recherche mais aussi la bibliothèque et l'insectarium pour les études des tiques molles, des aedes et des anophèles.

Nous ne pouvons passer sans évoquer les autres activités :

- la dynamisation du Comité Biosûreté-Biosécurité créé par décision en décembre 2015 et la participation de ses membres à différentes formations théoriques et pratiques organisées par des organismes internationaux dans le cadre des coopérations bilatérales comme le RKI financé par la GIZ ou SANDIA financée par le département d'état américain ;
- Le comité Bio-informatique a pour sa part travaillé sur l'initiation des jeunes chercheurs et leur formation aux principes de la bio-informatique grâce à l'organisation de modules de formation de base et à la Formation online en collaboration avec le Réseau H3Abionet ;
- Le lancement du programme de dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale pour la région Casablanca-Settat ;
- La mise place de l'unité de dépistage et diagnostic de la leptospirose ;
- La finalisation du développement et la valorisation du Kit de diagnostic moléculaire rapide (LAMP) de la tuberculose dans le cadre de convention passée avec l'institut MASCIR.

Sur le plan de la communication l'année 2016 a été marquée par :

- la visite de Mr Le Consul Général de France à l'institut (03 Novembre 2016)
- l'organisation de la campagne annuelle de sensibilisation à la vaccination contre la grippe en septembre ;
- l'Organisation le 9 juin 2016 de ftour débat portant sur « Envenimations Scorpioniques : Comment améliorer la prise en charge ? »
- la visite exploratoire les 15-16 novembre 2016 de la délégation de la direction du développement composée de Pierre Legrain, Directeur, de Mallory Perrin-Wolff, SPPI et Daniela Faust, SCCS : l'objectif étant d'identifier les interfaces/interactions capables de soutenir le développement de la recherche à l'IPM ;
- L'organisation du cours Pasteur : « Initiation à la Phylogénie Moléculaire pour le suivi épidémiologique des infections virales, bactériennes et parasitaires » 17 au 22 Octobre 2016

Professeur Naima ELMDAGHRI
Directrice de l'Institut Pasteur du Maroc

Quelques mots d'Histoire

Extrait de la Lettre Pasteur N° spécial 2016

La présence Pasteurienne au Maroc remonte à 1911, date à laquelle l'Institut Sanitaire de Tanger ouvre ses portes. L'institut prend officiellement le nom d'Institut Pasteur de Tanger le 14 juillet 1913 avec les missions de préparation des vaccins anti rabique et anti varioliques et de santé publique avec les services de vaccination et les laboratoires d'analyses bactériologiques médicales et vétérinaires.



Le Dr Paul REMLINGER, (1871-1964) médecin biologiste militaire spécialisée dans l'étude de la rage en devient le Directeur de 1913 à 1957, date de sa mise à la retraite et son remplacement par le Dr Robert NEEL (1957 - 1962)

L'Institut Pasteur de Casablanca est créé le 15 Novembre 1929, avec la signature de la convention entre l'Institut Pasteur de Paris dirigé par le Dr Emile Roux et le Résident général de la République Française au Maroc, M. Lucien Saint.



Le Dr Georges BLANC (1884-1963) est nommé directeur en Décembre 1929 et en avril 1930, les services de préparation des vaccins commencent à fonctionner et le premier centre anti variolique ouvre le 1er juin 1930. Il dirigera l'Institut Pasteur de Casablanca jusqu'en 1962.

Durant les trente ans que Georges BLANC passa à la tête de l'Institut Pasteur de Casablanca, il fut assisté par les médecins Michel NOURY, Marcel BALTAZARD et Jean BRUNEAU. L'ancien élève de Charles NICOLLE a non seulement étudié de nombreux agents infectieux rencontrés au Maroc, dont les Rickettsia agent du typhus exanthématique mondial et du typhus murins, la fièvre boutonneuse et la fièvre Q, mais aussi la Borrelia de la fièvre récurrente hispano-africaine, le bacille de la peste et divers virus, notamment celui de la poliomyélite, ou encore des parasites comme les leishmanies ou les schistosomes. En 1962, Robert NEEL prend la direction de l'Institut Pasteur de Casablanca pour quelques mois, avant d'être très rapidement remplacé par Marie Augustin CHABAUD, qui accompagnera la naissance du nouveau complexe scientifique, l'Institut Pasteur du Maroc en 1967. En effet, les deux instituts Pasteur de Casablanca et Tanger ont mené une existence autonome, parfois concurrente jusqu'en 1967 date du Décret Royal N° 176-66 du 23 Juin 1967 complété par celui de Novembre de la même année, qui donne naissance à l'Institut Pasteur du Maroc avec le regroupement des deux Instituts.

La fusion s'accompagna d'un plan de réorganisation complet, tenant compte à la fois de la vocation originelle des deux instituts et de l'orientation qu'ils avaient suivi avec le temps, mais également des impératifs et besoins nationaux. Conformément à l'article 2 de ce décret, l'Institut Pasteur du Maroc est chargé 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'expertise ou d'analyses 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. De ce fait, les champs d'activité développés au sein de cette institution concernent la production et l'importation de produits biologiques à usage thérapeutique et diagnostique, la recherche scientifique, et les activités de santé publique : vaccination, centre anti rabique, analyses de biologie médicale, analyses de contrôle de la sécurité des produits, aliments et

environnement. Marie Augustin CHABAUD dirigera donc l'institut Pasteur du Maroc avec ses 2 sites, Tanger et Casablanca avec sa ferme expérimentale de Tit Mellil jusqu'en 1977.

En 1977, Professeur My Abderrahmane ALAOUI, médecin microbiologiste sera le premier directeur Marocain de l'IPM ; Il sera remplacé par le Dr. Abderrahmane TOUHAMI en 1983.



En 1987, Professeur Abdellah BENSLIMANE, pharmacien immunologiste, est nommé Directeur. Ce jeune pharmacien militaire dirigera l'institut jusqu'en 2000 après l'avoir totalement transformé et réorganisé.

En 1988, il élabore un plan de réorganisation qui fut approuvé par le conseil d'Administration de l'établissement. Il prévoyait des projets productifs destinés à dégager des ressources nécessaires au financement de projets de recherche. Cette stratégie a permis l'ancrage de la recherche au sein de l'Institut Pasteur. Plusieurs laboratoires spécialisées ont vu le jour: Hormonologie & marqueurs tumoraux, cytogénétique, biologie moléculaire et HLA histocompatibilité. Le premier laboratoire niveau de sécurité 3 a été construit à cette époque et était dédié aux recherches sur le VIH, le SIV et le HTLV, et ce grâce aux ressources propres de l'IPM, mais aussi aux subventions de l'état et de la coopération internationale (française et italienne en particulier) et aux dons de mécènes nationaux. L'Institut Pasteur du Maroc connu, en moins de dix ans, un développement tout à fait remarquable. L'ensemble du site et de ses bâtiments, y compris la ferme de Tit Mellil, furent rénovés.



En 2001, Pr. Mohamed HASSAR, médecin pharmacologue, est nommé directeur de l'IPM, après avoir été à la tête de l'Institut National d'Hygiène, et y restera pendant 10 ans jusqu'à décembre 2011.

Pr. HASSAR a œuvré pour l'édification du premier laboratoire de sécurité P3 civil, conforme aux normes internationales, au Maroc et a beaucoup investi pour mettre à la disposition des biologistes et chercheurs de l'IPM, des laboratoires modernes de virologie, génétique, biologie moléculaire et cellulaire. A cette période, la recherche a aussi connu un essor considérable grâce à l'acquisition de plusieurs projets financés par l'UE, le RIIP, l'OMS-EMRO, le CNRST.

Missions et activités de l'IPM

Les missions de l'IPM sont réglementées par le décret royal, et par la loi 17-04 de 2006, qui l'assimile à un établissement pharmaceutique industriel.

Ses activités sont regroupées en 3 pôles, qui sont : la Recherche et Enseignement, les Activités de Santé Publique avec les services de vaccination et les laboratoires de biologie médicale et de sécurité des produits, aliments et environnement et la Production et la Distribution des Vaccins et sérums.

Recherche et Enseignement



La recherche scientifique et l'enseignement constituent les deux principales missions de l'Institut Pasteur du Maroc.

Cette recherche est soutenue par les fonds propres de l'Institut Pasteur et par les financements externes nationaux (CNRST, ALCS) ou internationaux (UE, OMS, CRDF, RIIP, ...). Les thématiques développées concernent aussi bien les maladies infectieuses (HIV, Tuberculose, Leishmaniose...) que les pathologies non infectieuses (Envenimations, génétique, oncovirologie, Cellules souches).

Activités de Santé Publique

- **Analyses Biomédicales**



Le Centre de Biologie Médicale créé en 1990 regroupe des laboratoires gérés par des biologistes expérimentés et qualifiés, acteurs du développement de leurs laboratoires, et engagés dans la qualité de leurs prestations.

Le centre de biologie médicale réalise des examens de Biochimie, Hématologie, Immunohématologie, Immunochimie, Sérologie bactérienne, parasitaire et virale, Bactériologie, Mycobactéries, Virologie Médicale, Biologie Moléculaire, Auto-immunité, Allergologie, Cytogénétique, Hormonologie et Marqueurs Tumoraux, Histocompatibilité et Anatomopathologie.

- **Sécurité des Produits, aliments et Environnement (SPAE)**



Le laboratoire de microbiologie de SPAE agréé dans le cadre de la répression des fraudes : BO N° 4488 du 05 Juin 1997, travaille dans le cadre d'une amélioration continue de la Qualité et se prépare à la procédure d'accréditation selon la norme ISO 17025.

Le Département de Sécurité des Aliments et de l'Environnement de l'Institut Pasteur du Maroc dispose d'une plateforme moderne pour les analyses de toxicologie, chimie analytique et chimie des eaux.

- **Centre De Vaccination**



Vaccination Internationales, Consultations et Conseils aux Voyageurs : Consultation, conseil et prise en charge de toute personne se rendant dans une zone à risque, conformément aux Recommandations Sanitaires Internationales (RSI) de l'OMS.

Centre antirabique : L'équipe médicale accueille et prend en charge toute personne ayant eu contact (morsure, égratignure...) avec un animal susceptible de transmettre la rage. Ce centre constitue le centre antirabique de référence à l'échelle de la commune de Casablanca.

Activités pharmaceutiques



L'Institut Pasteur du Maroc est un établissement public, assimilé à un établissement pharmaceutique industriel (Art 27 de la Loi 17-04-2006 portant code du médicament et de la pharmacie). Il est habilité à effectuer des opérations de fabrication, d'importation et de commercialisation des sérums, vaccins, produits d'origine biologique et médicaments immunologiques. L'activité actuelle se limite à l'importation, le stockage et la commercialisation des produits pour lesquels l'IPM dispose d'AMM et autres vaccins destinés au centre de vaccination de l'Institut.

Gouvernance

L'Institut Pasteur du Maroc est administré par un Conseil d'administration et géré par un Directeur assisté du Comité technique et scientifique

1. Description des instances de gouvernance de l'IPM

Instances instituées par Décret	Description
Conseil d'administration	<p>Le Conseil d'Administration se réunit sous la présidence du Ministre de la Santé ou de son représentant, et est composé des membres suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le Ministre de l'Economie et des Finances, ou son représentant; - Le Ministre de l'Agriculture et de la Pêche Maritime, ou son représentant; - Le Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, ou son représentant; - Le Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie; - Un représentant des services techniques du ministère de la Santé; <p>Il se réunit sur convocation de son président aussi souvent que les besoins du centre l'exigent et au moins 02 fois par an.</p>
Comité technique et scientifique	<p>Le CTS est présidé par le directeur et est composé de 04 membres de droit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un représentant des services techniques du ministère de la Santé ; - Un représentant du ministère de l'Agriculture et de la Pêche Maritime ; - Un représentant du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique ; - Les spécialistes intéressés à l'activité technique ou scientifique de l'Institut désignés par le Directeur. <p>Il est chargé de tout aspect technique ou scientifique intéressant l'IPM. Il se réunit avant et après chaque réunion du Conseil d'Administration et aussi souvent que les besoins de l'IPM l'exigent.</p>
Instances instituées par Décision de la Direction	Description
Comité Exécutif (COMEX)	<p>Créé par Décision le 17 Février 2016</p> <p>Le COMEX est chargé de l'efficacité du fonctionnement de l'Institut et de son développement. Il assure l'élaboration de la stratégie de l'Institut en respect de la réglementation et de la politique gouvernementale en matière de santé publique, l'évaluation des risques sous jacents aux activités d'IPM et à son développement, la qualité de l'information destinée au Conseil d'Administration et aux ministères de tutelles et le suivi des décisions et recommandations du Conseil d'Administration et des instances de contrôle.</p>
Commission Approvisionnements	<p>Créée par Décision le 7 Août 2014 et amendée le 25 août 2016</p> <p>Ayant un rôle consultatif pour le contrôle des achats et approvisionnements des fournitures à l'IPM, la commission a pour mission d'assurer la l'interface entre les sous commissions d'approvisionnement et la Division Achats et Moyens généraux; Evaluer les aspects techniques et financier des demandes d'achats ; Consolider les demandes d'achats de fournitures et Valider les clauses techniques et bordereaux de prix détail estimatifs des dossiers d'appel d'offres pour achats de fourniture.</p>

Commission Qualité	La commission présidée par la Directrice et dont le secrétariat est assuré par le chef du service Qualité , Hygiène et Sécurité a pour missions d'assurer la sensibilisation du personnel de l'IPM au respect de la qualité, l'élaboration d'un système de management par la qualité, l'optimisation de la communication interne en matière de la qualité, l'accompagnement de l'IPM dans les démarches d'accréditation et de certification. Le suivi des réalisations est présenté à l'occasion des Revues de Direction.
Comité de Biosécurité et Biosureté	Créé par Décision le 1 ^{er} décembre 2015 Le CBSS est chargé de l'élaboration de la cartographie des risques biologiques d'IPM, du manuel de biosécurité, des procédures/règles, instruction de biosécurité et modes opératoires selon les risques identifiés et des plans d'urgences, Il est par ailleurs chargé de la veille à la conformité des travaux, de la formation du personnel, des investigations d'incidents relatifs à la biosécurité.

Comité Technique et Scientifique de l'IPM

Président: Pr Naima El Mdaghri Directrice

Membres de droit

- Pr Abderahmane Maaroufi Représentant du Ministère de la Santé (DELM)
- Pr Elmostafa El Fahime Représentant du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et Technique (CNRST)
- Dr Nabil Abouchouaib Représentant du Ministère de l'Agriculture (ONSSA)

Experts internationaux :

- Pr Hechmi Louzir Institut Pasteur de Tunis -Directeur
- Pr Jean Marc Cavaillon Institut Pasteur Paris-Président du Comité d'Evaluation
- Kathleen Victoir Institut Pasteur Paris

Experts nationaux

- Pr Houcine Azeddoug Ecole Normale Supérieure-Directeur
- Pr Azeddine Ibrahimi Faculté de Médecine et Pharmacie de Rabat
- Pr Rachida Soulaymani Centre Anti-Poison et de Pharmacovigilance-Directrice

Comission Approvisionnement de l'IPM:

Président : Dr Jalal Nouril

Vice président : Nabil Abderrahim

Membres Permanents:

- A. Dadoune (chef du service Stock)
- K. Gabi (SI)
- S. Toumi (Patrimoine)
- N. Khabla (Maintenance et équipements)

Comité Biosécurité–Biosureté

Président : Mohammed ABID
Vice président : Lahcen Wakrim
Secrétariat : Meriem Lemrani
Coordinateur : A. Sabri
Membres :

- Naoual Oukache
- Khadija Dahiri
- Mohamed Bennani
- Jalal Nouril
- Mhamed Sarih

Membre Permanent externe : Pr Abdelkrim Filali Maltouf

Comité Bio informatique

Président : Fouzia Radouani

Membres

- Lahcen WAKRIM
- Adil ELHAMOUCI
- Adnane LAGHRISSE

Comité Lettre Pasteur

Président : Fatima Maachi

Membres : Hasna Boura

Comité Executif

Président : Pr Naima El Mdaghri (Directrice)

Membres : Chefs d'entités

L'institut Pasteur du Maroc en Chiffres en 2016

Siège à Casablanca 5 ha 900 dont 3 500 m² couverts

Tanger : 94 Are 37 (moins d'1 Hectare)

Tit Mellil : 27 Hectares



219 Collaborateurs

46% Scientifiques



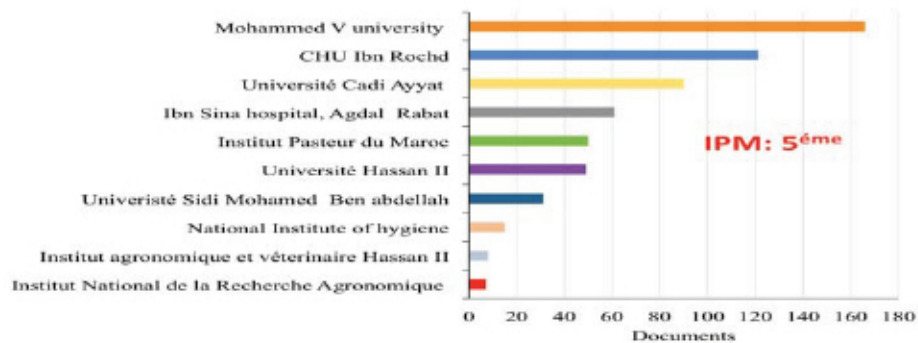
18 Equipes de recherche

Réparties en 4 Laboratoires

44 Publications scientifiques



Analyse Bibliométrique 2013-2015 à l'échelle nationale



163 007 Analyses

26 225 Dossiers Patients

5 084 Echantillons d'Analyses de Contrôle



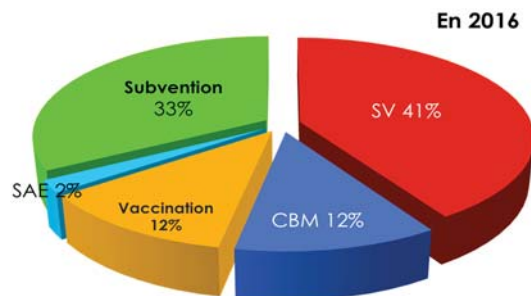
49 178 Actes Vaccinaux

Dont 26 244 Vaccinations Anti rabique

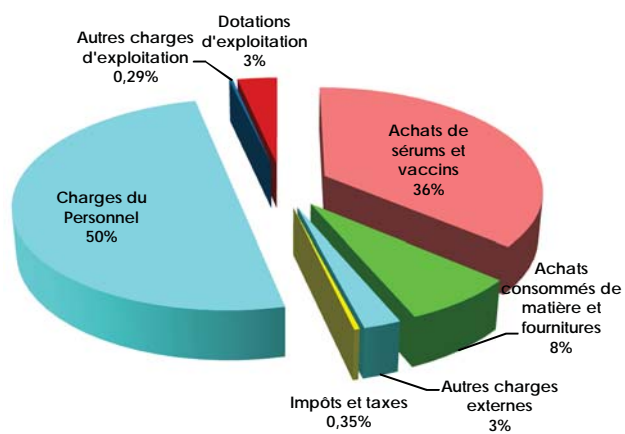
Faits Marquants

Une nette amélioration des résultats financiers

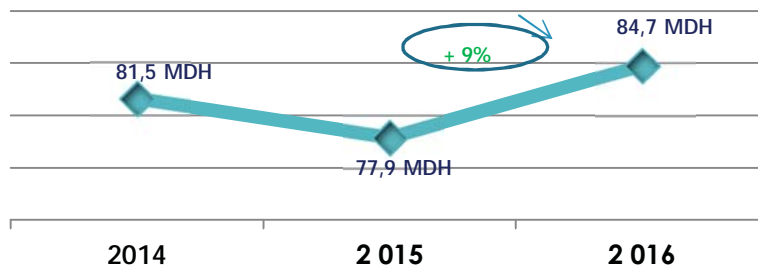
Ressources Financières

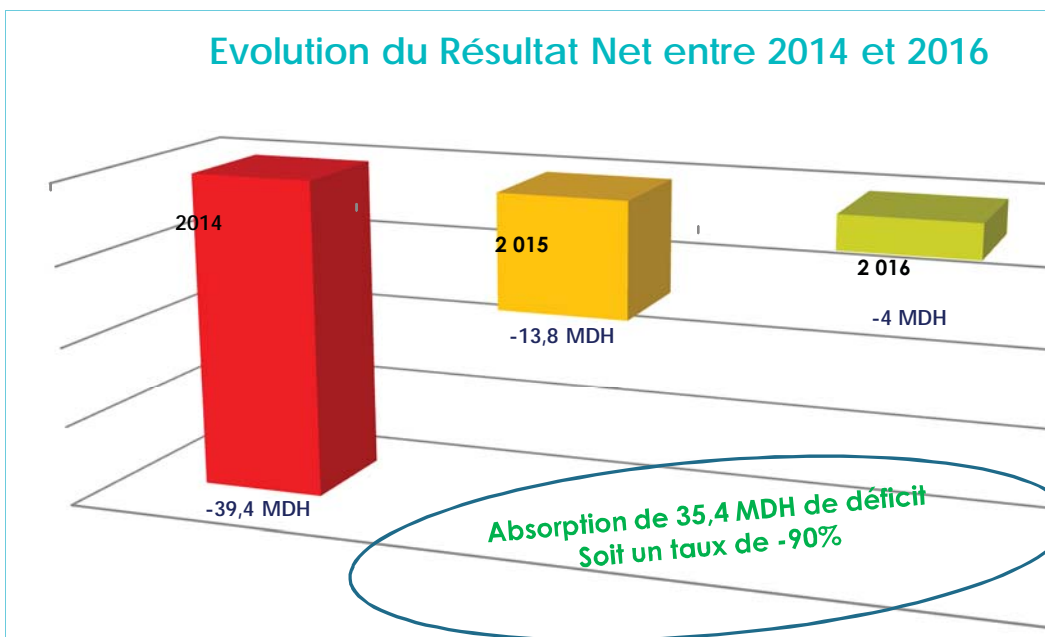
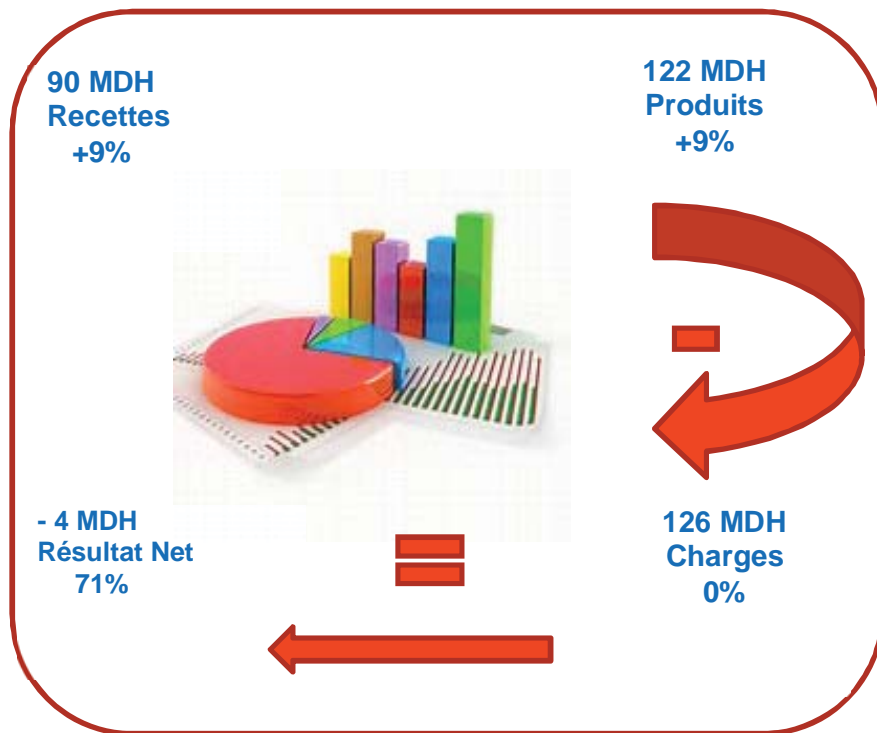


Charges d'Exploitation



Evolution du Chiffre d'Affaires 2014 - 2016





L'année 2016 c'est aussi :

- Signature d'une convention avec la région de Tanger-Tétouan–Al-Hoceima visant à la réhabilitation de l'Institut Pasteur de Tanger pour répondre aux besoins de la région.
- Lancement du processus d'accréditation ISO 17025: 2005 du laboratoire de la Microbiologie des Aliments.
- Lancement de l'étude préalable pour la mise en place d'une unité de production de sérums, vaccins, et produits biologiques dans le cadre partenariat public-privé (Juillet 2016).
- Nouveau Laboratoire de Virologie Médicale P2 opérationnel
- Mise aux normes BPD des chambres froides existantes
- Lancement du programme de dépistage de l'Hypothyroïdie Congénitale avec l'IPM pour la région Casablanca – Settat
- Finalisation du Kit Lamp Test pour le diagnostic moléculaire de la tuberculose en partenariat avec MAScIR
- Visite les 15-16 novembre 2016 de la délégation de la direction du développement composée de Pierre Legrain, Directeur, de Mallory Perrin-Wolff, SPPI et Daniela Faust, SCCS: l'objectif étant d'identifier les interfaces/interactions capables de soutenir le développement de la recherche à l'IPM
- Organisation du forum débat « Envenimations Scorpiennes : Comment améliorer la prise en charge? » (9 juin 2016)
- Organisation du cours Pasteur : «Initiation à la Phylogénie Moléculaire pour le Suivi Epidémiologique des Infections Virales, Bactériennes et Parasitaires» 17 au 22 Octobre

Le Management

La Direction

L'Institut Pasteur est dirigé par Pr Naima EL MDAGHRI, nommée le 23 mai 2013 assistée par un secrétaire général, Mohammed Cherqaoui depuis le 19 Octobre 2015.



Elle est assistée dans ses missions par les entités suivantes :

Audit & Contrôle de Gestion

Responsable : Mme S.KHARMOUDY
Benachir EL KHATIRI
Abderrahim NABIL



PRESENTATION DE L'ENTITE.

L'entité Audit et contrôle de gestion est une Division rattachée hiérarchiquement à la Direction et au Secrétariat général selon l'organigramme officiel et fonctionnel de l'IPM.

MISSIONS.

- Assiste la Direction au pilotage stratégique et opérationnel et à la prise de décision.
- Veille à ce que les ressources de l'IPM soient obtenues et utilisées de manière efficace et efficiente.
- Assiste à la mise en place d'outils d'audit de gestion.
- Réalisation de missions d'audit se rapportant à des activités opérationnelles ou fonctionnelles au sein de l'IPM.

REALISATION 2016 (Nombre d'acte / Prestations de service / Contrats / Valorisation(C.A))

Audit organisationnel du processus achats.
Audit du processus facturation à l'IPM.
Audit relatif au dossier ATHISA.
Audit du laboratoire d'hématologie.
Etude relative à l'archivage.

Rapport d'inventaire physique des stocks 2015.
 Confection de tableaux de bord de pilotage des différentes entités de l'IPM.
 Matrice de suivi des recommandations de l'IGF
 Rapport relatif au cabinet ACO.
 Elaboration du CPS de la conception et la mise en place de la comptabilité analytique (volet technique).
 Etude de l'offre technique relative à l'AO25/16.
 Participation à l'élaboration et la vérification de la procédure :
 Expression des besoins en achats (Vaccins, Sérums et produits biologiques exclus).
 Vérification de la procédure de maîtrise des enregistrements.
 P.V de la réunion d'ouverture de la mission - Audit des ventes.
 Rapport relatif à l'ingénierie de formation.
 Données relatives au partenariat Public/Privé.
 Rapport d'Audit relatif aux délais des résultats.
 Rapport d'Audit organisationnel des ressources humaines.
 Etude du dossier de l'AO N° 15 /2016.
 Etude du dossier de l'AO N° 26 /2016.
 Rapport d'audit de la régie de dépenses.

Participation aux Activités Institutionnelles

<i>Commissions / Comite :</i>	<i>Fonction</i>	<i>Réalisations</i>
• <i>Comité exécutif de l'IPM (COMEX)</i>	<i>Rédacteur.</i>	<i>Ordre du jour- P.V- Matrice.</i>
• <i>Comité de pilotage formation</i>	<i>Membre.</i>	<i>.....</i>
• <i>Commission d'approvisionnement de l'IPM.</i>	<i>Vice- président.</i>	<i>P.V</i>
• <i>Commission d'inventaire</i>	<i>Président.</i>	<i>Rapport</i>
• <i>Commission d'achat par Bon de commande</i>	<i>Président.</i>	<i>P.V.</i>
• <i>Sous-commission technique de l'AO 25/16</i>	<i>Membre.</i>	<i>P.V Grille de notation</i>
• <i>Commission de pilotage de la qualité</i>	<i>Membre</i>	<i>P.V.</i>
• <i>Commission de suivi des résolutions des organes de gouvernances de l'IPM (C.A. et C.T.S.) et des recommandations des Audits externes (C.D.C. et I.G.F.)</i>	<i>Membre</i>	<i>Matrices</i>
• <i>Commission de suivi et de coordination avec le cabinet adjudicataire de l'AO 25/16 relatif à la conception et la mise en place de la comptabilité analytique à l'IPM.</i>	<i>Membre</i>	<i>P.V</i>
• <i>Comité de rédaction des procédures</i>	<i>Membre</i>	<i>Procédures</i>

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE 2016

Lancement de l'étude relative à la conception et la mise en place de la comptabilité analytique.

PERSPECTIVES ET PLAN D'ACTION 2017

PROGRAMME D'AUDIT INTERNE

CYCLE	MISSION
Support	Audit de Gestion du processus de Gestion des Ressources Humaines
Achat-Fournisseurs	Audit Organisationnel du processus de Gestion des stocks Audit de Gestion du processus de Gestion des Stocks
Financier	Audit Organisationnel du processus de Gestion des affaires financières Audit de Gestion du processus de Gestion des affaires financières.
Communication	Audit Organisationnel du processus de Gestion du Système d'information Audit de Gestion du processus de Gestion du système d'information
Communication	Audit Organisationnel du processus de Gestion du marketing et communication Audit de Gestion du processus de Gestion du marketing et communication
Qualité	Audit Organisationnel du processus de Gestion de l'Assurance Qualité Audit de Gestion du processus de Gestion de l'Assurance Qualité

N.B. : Des contrôles inopinés des Régies Dépenses & Recettes, seront effectués au cours de l'exercice 2017 à la demande de la direction.

Marketing & Communication

Responsable : Dr Nouredine DERSI

Latifa BOUNJOUL

Nabila HALIM

PRESENTATION DE L'ENTITE

Service de marketing et communication est rattaché directement à la direction générale de l'IPM.

MISSIONS

- Contribuer à promouvoir l'image et l'identité de l'Institut Pasteur du Maroc et participer à la diffusion du savoir en interne, au niveau national et international
- Elaborer des supports relatifs à la promotion des activités de l'IPM (Affiches et flyers des prestations de l'IPM)
- Animer et coordonner les équipes chargées des publications, du site web et des relations avec les médias
- Organiser des manifestations institutionnelles
- Etablir et gérer le budget du service communication

REALISATIONS 2016

- Conception du canevas servant de base pour la préparation du rapport d'activité 2016
- La mise en page et la conception du rapport
Conception des intercalaires de l'agenda 2017
- Conception des cartes de vœux 2017 et leur impression
- Accompagnement des activités de démarrage de la campagne de vaccination des pèlerins (Réaménagement des locaux et organisation du déroulement des premières journées de la mise en vente du vaccin anti méningite)
- Production d'un certain nombre De communiqués accompagnant l'arrivée, la rupture, le tarif, le nouvel arrivage du vaccin

- Conception et production de plaques de signalisation provisoires pour l'IPM
- Participation à l'élaboration de catalogues et flyers du CBM, de la vaccination et de la DSPAE pour la convention avec OCP.
- Organisation de la cérémonie d'hommage pour les retraités et conception d'attestation de mérite en leur faveur.
- Organisation de cérémonie de remerciement en faveur du personnel de vaccination lors de la campagne de vaccination pour les pèlerins
- Le triage et l'inventaire des ouvrages contenus à la salle du sous-sol désignée pour bibliothèque.
- Organisation des séances de prise de photos pour le personnel de l'IPM et pour les laboratoires. Pour l'année 2016

PERSPECTIVES ET PLAN D'ACTION 2017

- Mise à jour des supports de promotion de l'IPM avec le nouveau logo.
- Elaboration d'autres nouveaux supports relatifs à la promotion des activités de l'IPM :
Film Institutionnel de l'IPM.
Affiches et flyers des prestations de l'IPM.
- Assurer et s'assurer de la bonne diffusion d'informations ascendante et descendante au sein de l'IPM.
- Finaliser la cartographie du service.
Procédure de demande d'insertion d'information sur le site web

Qualité, Hygiène et Sécurité

Responsable : Dr Abdelouhab SABRI

Dr Rachid EL BAKKALI

Mina WADI



PRESENTATION DE L'ENTITE

Service attaché à la direction

MISSIONS

- Définir et piloter la mise en œuvre de la politique qualité, l'hygiène et la sécurité ;
- Accréditer les laboratoires et certifier les entités de l'IPM.

REALISATIONS 2016

- 1) Système documentaire ;
- 2) Formations et sensibilisation du personnel ;
- 3) Evaluation des laboratoires ;
- 4) Commission et Comités Qualité ;
- 5) Biosécurité et Bio-sûreté ;
- 6) Hygiène et Sécurité.

Action 1 : Système documentaire

ELABORATION DES PROCEDURES ET INSTRUCTIONS INSTITUTIONNELLES

- Procédure d'audits internes ;
- Procédure de traitement des non-conformités ;
- Procédure d'actions correctives / actions préventives ;
- Procédure de la revue de direction ;
- Procédure d'habilitation du personnel ;
- Instructions de codification des documents pour différentes entités ;
- Instruction de diffusion des documents ;
- Instruction de destruction des documents périmés et archivés.

ELABORATION DES FORMULAIRES

- Planning prévisionnel annuel d'audits internes ;
- Liste des auditeurs qualifiés ;
- Plan d'audits internes ;
- Rapport d'audit interne ;
- Fiche de non-conformités ;
- Fiche de traitement des non-conformités ;
- Fiche d'actions correctives / actions préventives ;
- Fiche de poste - V3 ;
- Tableau de suppléances du personnel ;
- Fiche de dysfonctionnement ;
- Formulaire du compte rendu de la revue de direction ;
- Formulaire du parcours d'habilitation ;
- Fiche d'habilitation ;
- Fiches de suivi du nettoyage ;
- Fiche d'intervention (dératissage/désourisage/désinsectisation) ;
- Fiche de suivi de la dératissage.

Entités d'ACHATS ET FACTURATION :

Participation à la rédaction et vérification des procédures : suivants

- Procédure d'expression des besoins en achats ;
- Procédure d'achats ;
- Procédure de la facturation.

Services de Maintenance des équipements et patrimoine immobilier

Participation à la rédaction et vérification des documents :

- Procédure de maîtrise des équipements ;
- Procédure de réception des équipements ;
- Procédure de maintenance des équipements
- Instruction d'intervention à la maintenance ;
- Instruction de réforme des équipements ;
- Instruction de simulation de coupure d'électricité ;
- Fiches de vie des équipements (renseignées et affichées) ;
- Demande d'intervention à la maintenance ;
- Rapport d'intervention à la maintenance ;
- Fiche état de l'appareil ;
- Plan prévisionnel annuel de la maintenance préventive ;
- Fiches d'utilisation des équipements (renseignées et affichées) ;

- Fiches d'entretien des équipements (renseignées et affichées) ;
- Demande de réforme des équipements ;
- Planning de simulation de coupure d'électricité ;
- Procédure de gestion des immobilisations.

Département de Biologie Médicale

- Elaboration du modèle de modes opératoires techniques ;
- Contribution à la préparation du guide de la garde au CBM ;
- Vérification des fiches processus ;
- Elaboration de la fiche de satisfaction, remarques et suggestions ;
- Suivi de réclamations patientes au CBM ;
- Participation à la réorganisation du centre d'accueil et de prélèvements.

DSSEE (Production)

- Coordination de l'élaboration de la cartographie des processus ;
- Vérification de la procédure d'approvisionnement en sang d'animaux et les formulaires annexes.

Département de Sécurité des Produits, Aliments et Environnement

- Vérification du Manuel Qualité ;
- Vérification des procédures Qualité, fiches et instructions de travail ;
- Participation à l'expression des besoins en achats pour le laboratoire de Microbiologie Alimentaire : étalonnage des équipements, réactifs, normes, souches de références et participations aux essais inter-laboratoires.

Département de Recherche et Enseignement

- Vérification de la procédure d'accueil des étudiants et stagiaires ;
- Coordination de l'élaboration de la cartographie des processus ;
- Elaboration du modèle de modes opératoires techniques.

AFFAIRES PHARMACEUTIQUES

- Vérification de la procédure de demande de visa sanitaire pour l'importation des spécialités pharmaceutiques ;
- Vérification de la procédure de demande de fixation ou d'homologation et révision du prix des médicaments à usage humain ;
- Vérification de la procédure d'enregistrement des nouveaux produits en vue de l'obtention de l'AMM.

DIVISION DES SYSTEMES D'INFORMATION :

- Création des comptes de Gestion Electronique des Documents pour une centaine de collaborateurs dans le cadre de consulter la documentation sur la GED ;
- Vérification de la procédure de maîtrise du système informatique du laboratoire ;
- Vérification de la charte informatique.

Action 2 : Formation et sensibilisation

- Participation à la Formation sur le logiciel Qualité Kalilab à l'IPM (2jours) ;
- Coordination de la formation interne ISO 15189 du personnel du DBM (reprise des présentations de la visioconférence de l'Institut Pasteur de Paris) ;
- Participation à la formation continue de la communication interne et externe (3 jours - à l'IPM) ;
- Participation à la formation continue de Sécurité et Hygiène (2 jours à l'IPM).

Action 3 : Evaluation des laboratoires

- Coordination des participations aux campagnes d'Evaluations Externes de la Qualité pour les laboratoires du DBM et DSPAE ;
- Coordination des Evaluations Externes de la Qualité (INH-IPM).

Action 4 : Commission et Comités Qualité

- Contribution à l'élaboration de la charte de la commission qualité de l'IPM ;
- Organisation de la Revue de Direction du DSPAE ;
- Organisation de la Revue de Direction du DBM ;
- Organisation de 8 réunions de la commission qualité ;
- Participation aux réunions des comités qualité du DBM, DSPAE et Affaires Pharmaceutiques.

Action 5 : Biosécurité et Bio-sûreté

- Participation à l'atelier organisé par Sandia National Laboratories, USA ;
- Outils d'évaluation des risques de Bio-sûreté pour les laboratoires à haut niveau de confinement (Marrakech, 6 jours : 16 au 20 Mai 2016) - 5 membres du comité.
- Participation aux réunions du Comité de Biosécurité et Bio-sûreté.

Action 6 : Hygiène et Sécurité

- Contribution à l'élaboration de la charte du comité de sécurité et d'hygiène ;
- Gestion des déchets à risques infectieux ;
- Contrôles et vérifications réguliers au niveau des différents sites de sous-stockage, suivi de la collecte, pesage et évacuation ;
- Gestion du matériel consommable (récipients, conteneurs, sacs en plastique).
- Contribution à la préparation des CPS de nettoyage et de gardiennage ;
- Suivi de la gestion des prestations de services sous-traités (nettoyage et gardiennage) ;
- Mise en place des fiches de suivi du nettoyage des locaux ;
- Mise en place des registres pour le suivi de la prestation de gardiennage ;
- Coordination des opérations de dératisation et désinsectisation des locaux de l'IPM ;
- Coordination de l'élimination et destruction des articles périmés au stock central (papiers, revues,).

Participation aux activités institutionnelles

- Membre de la commission qualité de l'IPM ;
- Membre du comité de Biosécurité, Bio-sûreté et manipulation des produits dangereux ;
- Membre de la commission chargée du suivi et de la coordination pour le bon déroulement de la mission de conception et de la mise en place d'une comptabilité analytique à l'IPM ;
- Membre de la commission chargée du suivi des résolutions du conseil d'administration, des recommandations de l'IGF, de la cour des comptes et du comité technique et scientifique ;
- Membre de la commission chargée de constater la sortie et l'élimination des articles périmés au stock central ;

- Membre du comité exécutif (COMEX) ;
- Membre des commissions d'ouvertures des plis des prestations de nettoyage et gardiennage ;
- Contribution à la préparation des conventions institutionnelles (OCP).

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE

- Dépôt de la demande d'accréditation initiale du laboratoire de Microbiologie des aliments selon la norme ISO 17025 ;
- Formation du personnel.

PERSPECTIVES ET PLAN D'ACTION 2017

- Accréditation du laboratoire de Microbiologie des aliments selon la norme ISO 17025 v 2005 ;
- Certification de l'IPM selon la norme ISO 9001 v 2015.

Comité Lettre Pasteur

Fatima Maachi
Hasna Boura

[LETTRE PASTEUR 2016 \(Consultable sur le site \[www.pasteur.ma\]\(http://www.pasteur.ma\)\)](#)

Lettre Pasteur n°4 sur « Les hépatites virales »
Lettre Pasteur n°5 sur « Les envenimations Scorpioniques »
Lettre Pasteur n°6 sur « Génomique et maladies génétiques »
Lettre Pasteur n°7 sur « Histoire des Instituts Pasteur du Maghreb et d'Iran ».

Perspectives [LETTRE PASTEUR 2017](#) :
les 4 numéros programmés sont

Lettre Pasteur n° 8 sur La Bactériologie Médicale
Lettre Pasteur n° 9 sur La Sécurité Alimentaire
Lettre Pasteur n° 10 sur Les Maladies Vectorielles
Lettre Pasteur n° 11 sur la Virologie

Comité bio-informatique

Membres :

Fouzia RADOUANI
Lahcen WAKRIM
Adil ELHAMOUCHI
Adnane LAGHRISSI
Zakaria EL YAZGHI : Doctorant



PARTENAIRES

Institutionnels : Laboratoires de recherche de l'IPM
Nationaux : Réseau Marocain de Bioinformatique
Faculté des Sciences, Rabat
Institut National d'Hygiène
Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat
Ecole Nationale des Sciences Appliquées de Tanger
Université Mohammed Premier, Oujda
Institut National de Recherche Agronomiques
ISPITS

Internationaux : International Network for Data Analysis (INDA), Réseau International des IP
H3Abionet, Réseau Pan Africain de 32 Institutions et Université à travers l'Afrique

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES ET/OU EN COURS 2016

Projet 1 : Exploration des composantes génétique et microbiologique des maladies cardiovasculaires : études des gènes prédisposant à la maladie et à l'infection avec développement et amélioration des outils de bioinformatique

Projet 2 : Dynamique moléculaire de l'interaction entre la gp120 du VIH et la molécule DC-SIGN

FINANCEMENT

Projet de Bioinformatique H3Abionet

ORIGINE : NIH

VALORISATION : 13 410 \$

ENCADREMENT EN 2016

NOMBRE DE DOCTORANT : 2

COURS /FORMATIONS ORGANISES

Institutionnel :

5 séances de formation sur le système d'exploitation Scientifique Linux.

International :

1/ Cours sur les bases de bioinformatique

IBT-2016 : Formation online en collaboration avec le Réseau H3Abioent

Objectifs de la formation :

La vision de cette formation était de fournir une introduction sur la bioinformatique de base, avec un accent sur d'importants outils bioinformatiques, des algorithmes et des ressources. Le cours a visé une combinaison de sessions théoriques et pratiques pour que les participants puissent acquérir une expérience pratique dans l'utilisation de divers outils et ressources.

Bénéficiaires : 20 participants (étudiants et titulaires de l'IPM)

Durée de la formation : 3 mois à raison de deux jours par semaine, du 09 Juillet au 06 Octobre 2016

Programme du cours

• Ressources et bases de données bioinformatiques

Introduction à la bioinformatique, bases de données et des ressources (NCBI et EBI) biologiques, formats de données, ontologies

• Linux

Introduction à Linux, aperçu général de l'environnement Linux, vue d'ensemble de l'interface de ligne de commande, la navigation structure de répertoire Linux, la manipulation de fichiers et répertoires, commandes de base Linux

• La théorie et les applications d'alignement de séquence

Introduction à la recherche et à l'alignement de séquence, BLAST, alignement de séquences par paires

• Alignement de séquences multiples (MSA)

La théorie de la MSA, générer et interpréter MSAs utilisant divers outils, la visualisation et l'évaluation de la qualité MSA

• L'évolution moléculaire et phylogénétique

L'évolution moléculaire, approches et méthodes phylogénétiques (Introduction et aperçu des méthodes)

- **Génomique**

Vue d'ensemble du séquençage et l'annotation, le navigateur de génome Ensemble, variation génétique, HapMap, 1000 génomes

- **Protéines Bioinformatique structurale**

Introduction à la bioinformatique structurale de protéines, séquence protéique et analyse de la fonction, les bases de données de protéines et de ressources

2/ Cours du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) : Initiation à la Phylogénie Moléculaire pour le suivi épidémiologique des infections virales, bactériennes et parasitaires

Objectifs de la formation :

Ce cours a apporté outils et méthodologie (choix de marqueurs (gènes) et méthodes de phylogénie) pour le suivi des épidémies virales (grippe, HIV, hépatite virale.), bactériennes (diarrhées, infection à *Helicobacter pylori*) et parasitaires (Leishmaniose.), ainsi que pour le suivi des populations de moustiques vecteurs.

Bénéficiaires : 24 participants sélectionnés (+ 2 doctorants et 6 chercheurs de l'IP Casablanca qui ont souhaité participer à l'ensemble du cours, à notre arrivée). Ce qui fait un total de 32 participants.

Durée de la formation : une semaine

Programme du cours

Cours théoriques ont porté sur :

Les banques de données, BLAST et les logiciels d'alignement multiple

Concept, Lecture/Interprétation des arbres phylogénétiques, Sites Web et logiciels

Algorithmes des principales méthodes phylogénétiques : distance, parcimonie, maximum de vraisemblance et méthodes bayésiennes

Approches phylogénétiques pour la phylogéographie

Travaux Pratiques ont porté sur :

La constitution d'un échantillon informatif et la réalisation d'un alignement pour la phylogénie,

L'écriture au format newick et la manipulation des arbres,

La sélection d'un modèle d'évolution adapté à ses données,

La réalisation des arbres par les méthodes de distance, parcimonie et vraisemblance.

L'interprétation des arbres à l'aide de différents indices (bootstrap, position des codons, longueur des arbres de parcimonie, valeur de vraisemblance ...).

Un exemple d'utilisation du logiciel BEAST pour dater l'origine d'une épidémie de grippe porcine.

PERSPECTIVES 2017

Recherche :

Mener des projets de recherche en vue de performer les compétences en bioinformatique

Encadrement des étudiants en Master et doctorant

Générer les données pour l'analyse génomique NGS

Enseignement :

Animation de cours à l'échelle institutionnelle par les Pasteuriens

Deuxième édition des cours IBT-2017

Infrastructure :

Implémentation de la plateforme Bioinformatique de l'Institut

Mise en place des outils pour assurer la fonctionnalité du serveur

Comité Biosécurité & Biosûreté & Risques Biologiques

Responsable : Mohammed ABID

Membres

Wakrim Lahcen
Lemrani Meryem
Bennani Mohammed
Sarih M'hamed
Oukache Naoual
Dahiry Khadija

PARTENAIRES

Institutionnels : Recherche, Vaccination, Biologie médicale, Environnement et alimentaire

Nationaux : Centre d'excellence NRBC, INH, Gendarmerie royale, ONSSA, Biopharma, CNESTEN, Police nationale, Hôpitaux Militaire, DELM

Internationaux : SANDIA, BEP, ERGH, IPT, IPA, John Hopkins University, RKI, GIZ

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES ET/OU EN COURS 2016

Implémentation des standards de la biosécurité à l'IMP
Enquêtes de perception des aspects de la biosécurité

COURS / FORMATIONS ORGANISES

INSTITUTIONNEL :

Cours de sensibilisation aux aspects de Biosécurité
Cours de sensibilisation sur l'hygiène et sécurité au laboratoire
Cours sur les procédures standards opérationnelles

NATIONAL :

Cours de formation de trois jours sur la Biosécurité et la Biosûreté au profit des instituts marocains à Rabat

INTERNATIONAL :

Cours de formation sur la caractérisation des risques biologique de jours au profit des médecins du Mali.

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE 2016

Participation Poster au congrès de l'EBSA LILLE France
Participation Poster Congrès de BIODEFENSE Munich
Participation Orale congrès Biosécurité Tunis

PERSPECTIVES 2017

Enseignement : Cours à organiser Workshop National et Régional 2017/2018

Restant fidèle à la tradition Pasteurienne, le Service Enseignement participe à l'enseignement et à la formation continue pluridisciplinaire par l'organisation de manifestations scientifiques (Congrès, séminaires, ateliers, cours, etc...) et l'accueil des étudiants des universités tant nationales qu'internationales :

Thèse de doctorat, master, ingénieur, Projets de fin d'étude, licence ainsi que des techniciens de laboratoire.

De nombreuses conventions ont été signées avec différents établissements universitaires, se traduisant par des collaborations scientifiques et accueil des étudiants.

ACTIVITES DE SANTE PUBLIQUE EN 2016

Centre de Biologie Médicale

Responsable : Dr. Abdeloïhed EL MALKI

L'équipe du Centre de Biologie Médicale est composée de :

Trois (3) Médecins Biologistes, un (1) Médecin Cytogénéticien, un (1) Médecin Généticien, un (1) Médecin Anatomopathologiste, un (1) Médecin Virologue, un (1) Médecin qualifié en mycobactériologie, onze (11) Docteurs en Biologie et trente-deux (32) Biologistes Expérimentés, Agents de Service, Secrétaires, Infirmières, et Administrateurs.



Le Centre de Biologie Médicale est constitué d'un centre d'accueil et de prélèvements, et 18 laboratoires gérés par des biologistes expérimentés et qualifiés, acteurs du développement de leurs laboratoires, et engagés dans la qualité de leurs prestations.

Missions

Le CBM est pleinement engagé dans les missions de santé publique par la réalisation des analyses et l'expertise biomédicale nécessaires dans le cadre des programmes du ministère de la santé :

- Tuberculose
- Hépatites virales
- Infections respiratoires aiguës
- Diagnostic des pathogènes émergents ou ré-émmergents
- Dépistage de l'hypothyroïdie néonatale

Prestations

Les laboratoires du CBM assurent les analyses de biologie médicale dans toutes les disciplines depuis l'examen de base aux analyses spécialisées de Biochimie, Immunochimie, Hormonologie & Marqueurs Tumoraux, Hématologie, Bactériologie-parasitologie-mycologie & Mycobactéries, Virologie Médicale, Sérologies virales, bactériennes & parasitaires, d'immunologie, Auto immunité, Allergologie & Histocompatibilité, et de Cytogénétique. Les plateaux techniques allient les techniques conventionnelles manuelles ou automatisées aux techniques de Biologie Moléculaire. Enfin le CBM assure aussi les analyses d'Anatomie-Pathologie sous la responsabilité d'un médecin spécialiste.

Formation

Le Centre de Biologie Médicale constitue un centre d'accueil d'excellence pour les stages des étudiants des facultés de médecine et de pharmacie, des facultés des sciences et des instituts de formation aux carrières de santé.

Prélèvements

La réalisation de prélèvements biologiques au laboratoire ne nécessite pas de prise de RDV sauf en cas d'examen ou de protocole particulier essentiellement celui de l'immuno-histocompatibilité (greffes d'organes). Les patients peuvent, à tout moment, se présenter au Centre d'accueil et de prélèvements pour y réaliser leurs analyses.

Résultats

Les résultats sont disponibles sur un serveur sécurisé et peuvent être retirés par les patients à la « cellule retrait des résultats », ou transmis par Email.

Qualité

Le Centre de Biologie Médicale est engagé dans une démarche qualité, il participe systématiquement au contrôle de qualité externe internationale.

Bilan d'activité du CBM

Evolution des prestations réalisées de 2014 à 2016				
Clients	Nombre de dossiers			Variation (2016/2015)
	2014	2015	2016	
Particuliers	20 409	15 171	14 665	-3,45%
CNOPS	8 290	7 448	6 319	-17,87%
RAMED	20217	11313	1 318	-758,35%
CR Tanger	25	41	121	66,12%
Laboratoires Privés	807	605	717	15,62%
Organismes conventionnés ONE/MAS/OCP/ONA/RAD/RAM/	792	2498	2586	3,40%
Gratuités	570	509	499	-2,00%
Total dossiers	51110	37585	26225	-43,32%
Total analyses	245 813	166 904	163 007	-2,39%

Responsable : Dr. Jalal NOURLIL

Abdellah FAOUZI
Latifa ANGA
Fouzia ZEMMOURI

Présentation de l'entité

Le laboratoire de Virologie Médicale (LVM) assure des activités de diagnostic virologique de routine ainsi qu'une activité santé publique spécialement orientée vers les virus émergents ou ré-émergents et les virus hautement pathogènes. En plus des analyses de routine en virologie clinique, le laboratoire assure également la mise en place de nouvelles techniques spécialisées pour le diagnostic des virus respiratoires, des virus du Système Nerveux Central et des virus des gastro-entérites, avec pour objectif final, la création d'une unité spécialisée dans l'identification virale.

Missions

Activités santé publique

Le laboratoire de virologie abrite une unité de niveau de sécurité 3+ (BSL-3+). Cette unité nous permet d'assurer la détection et la confirmation des agents viraux hautement pathogènes et de répondre aux demandes du Ministère de la Santé lors de crises sanitaires nationales ou à portées internationales en relation avec des virus hautement pathogènes.

Ainsi, le LVM, est devenu Référence Nationale pour des *virus respiratoires* tels que les virus de la grippe (H5N1 H7N9, H3N2 ...), le MERS-CoV ainsi que pour les *virus des fièvres hémorragiques* virales (Ebola, Marburg, Lassa, Fièvre Jaune, Dengue, CCHV) et d'autre *maladies virales à transmission vectorielle* (WNV, Zikavirus, Chikungunya, RVF)

En tant que Laboratoire National de Référence pour la *Rage humaine*, nous assurons également une activité d'expertise et de recherche afin d'assurer la confirmation biologique des cas de rage humaine (ante et post mortem), le contrôle de la réponse vaccinale, et le génotypage moléculaire des souches virales circulant au Maroc. Notre laboratoire est également membre fondateur de l'Association Marocaine de Lutte contre la Rage, avec une participation active pour la réalisation d'un didacticiel sur la rage qui sera opérationnel courant 2017. Dans le cadre des *Greffes d'organes ou de Moelle osseuse*, le laboratoire assure le bilan pré-greffe ainsi que le suivi virologique (Cytomégalovirus, Epstein-Barr virus, Adénovirus, JC Virus, BK Virus, HHV6) des patients greffés.

Activités virologie clinique

Comporte la réalisation d'analyses virologiques classiques (immuno-enzymologie) ainsi que des techniques de virologie moléculaire ciblant les virus herpétiques (HSV, VZV, EBV, CMV, HHV6), les virus respiratoires (Grippe, VRS, Coronavirus, para-influenza, métapneumovirus, Bocavirus, Adénovirus, Entérovirus), les virus des gastro-entérites (Rotavirus, Adénovirus, Norovirus). Ces analyses sont assurées pour des patients à la demande de leurs médecins traitants du secteur privé, du secteur public et sur demande de laboratoires privés ou de structures étatiques.

Bilan d'activité - Réalisations 2016

Activités santé publique

Notre laboratoire a été amené à répondre à plusieurs demandes du Ministère de la Santé, en particulier pour :

* MERS-CoV durant les périodes de retour des pèlerins de la Mecque (Omra ou Hajj),

* Virus Ebola, la Royale Air Maroc ayant maintenu ses vols avec les pays touchés par l'épidémie Ebola (Guinée, Sierra Léone et Libéria), notre laboratoire assure la confirmation de la maladie à virus Ebola par PCR en temps réel (Kit Commercial IVD et Automate de détection en Multiplex Film Array)

D'un autre côté, notre laboratoire représente l'IPM en apportant une expertise pour :

- La préparation et la mise à jour des algorithmes pour le diagnostic au laboratoire
- Les procédures de réalisation, transport et expédition des prélèvements,

- La procédure de Gestion des déchets
- La formation des équipes du Ministère de la Santé en matière de prise en charge des cas suspects (Equipements de Protection Individuels, Réalisation et expédition des prélèvements)

Depuis la déclaration de l'OMS concernant l'épidémie Ebola en Afrique de l'Ouest, et jusqu'à ce jour, nous assurons une astreinte et une garde permanentes 7 jours /7. Ainsi, 41 prélèvements ont été analysés par PCR Ebola. Tous les prélèvements testés ont été négatifs pour Ebola. Le diagnostic différentiel Paludisme a été confirmé dans plus de la moitié des cas.

Les résultats de notre expérience durant l'épidémie Ebola ont été présentés lors de la 15^{ème} Conférence Médicale de Biodéfense, avril 2016 – Munich.

* **Virus Zika, Dengue, Chikungunya** : depuis le début de l'épidémie Zika au Brésil (mai 2015), notre laboratoire a été désigné par le MS pour la confirmation sérologique et moléculaire des virus Zika, ainsi que pour le diagnostic différentiel de la Dengue et du Chikungunya (budget PCC).

En février 2016 l'OMS déclarait la microcéphalie associée au virus Zika au Brésil « urgence de santé publique ». Un peu plus de 10 mois plus tard, (novembre 2016) l'OMS a mis fin à sa déclaration d'urgence pour recommander une approche de santé publique à portée internationale sur le long terme (PHEIC), ce qui n'est pas une rétrogradation de la maladie sur l'échelle de risque mais que Zika va persister dans les régions où vit le moustique vecteur.

A ce jour, nous n'avons confirmé aucun cas positif pour Zika virus.

* **Virus de la Rage** : En tant que laboratoire de référence nationale, nous recevons des prélèvements humains (biopsies cérébrales, cutanées, salives) pour la confirmation de la rage chez des patients en *anté* ou *post-mortem*.

En 2016, nous avons analysé 08 échantillons, quatre ont été confirmés positifs. Les 4 négatifs étaient 3 écouvillons salivaires et une biopsie cutanée non conforme.

* **Virus de la Fièvre Hémostatique Crimée Congo (CCHF)** : Le diagnostic par qPCR a été mis en place au laboratoire depuis l'apparition des deux cas en Espagne (août 2016).

Analyses de routine

Durant l'année 2016, 707 tests ont été réalisés

Mise en place de nouveaux tests :

Selon une approche syndromique, nous avons mis en place différents panels de détections par PCR en temps réel, pour les syndromes respiratoires, méningés ou Pe gastro-entérites.

- Panel respiratoire avec la détection en une seule réaction des 12 virus suivants : Virus Respiratoire Syncytial (VRS), Coronavirus NL63, 229E, OC43, HKU1, Adénovirus, Metapneumovirus Humain (hMPV), Virus Para-Influenza Humain (hPIV), Bocavirus, Adénovirus, Entérovirus, Rhinovirus.

L'utilisation de ce panel en routine permet d'apporter un diagnostic virologique devant un syndrome respiratoire et éviter l'utilisation excessive d'une antibiothérapie.

- Panel Gastro-entérites : détection des 5 virus suivants : Norovirus G1/G2, astrovirus, rotavirus, adénovirus, sapovirus

- Panel Système Nerveux Central permet de confirmer l'infection par les 5 virus suivants : Herpes simplex virus 1/2, varicelle Zona virus, entérovirus, virus des Oreillons, parechovirus.

Aménagement d'un nouveau laboratoire de virologie spécialisé :

Le laboratoire de virologie abrite depuis 2006, une unité de niveau de sécurité 3 (BSL-3+) mais avec l'émergence de nouveaux virus et afin de mettre en place une démarche qualité en vue de l'accréditation selon la norme 15189, nous avons obtenu un financement national (Post de Coordination Central contre la Grippe Aviaire, le MERS-CoV et Ebola, pour l'aménagement d'un nouveau laboratoire dédié aux virus émergents et dangereux (tels que la Grippe aviaire H5N1, H7N9, le MERS-CoV, Ebola, Entérovirus 68, Chikungunya, West Nile, Fièvre

de la vallée du Rift, Dengue, Marburg, Lassa). Sous la supervision d'un bureau d'étude spécialisé, les travaux d'aménagement ont été exécutés et le laboratoire est opérationnel depuis Juillet 2016.

Démarche qualité

Le laboratoire a participé avec succès à différents contrôles de qualité externe internationaux :

-RCPA-QAP, Australie : mandaté par l'OMS pour la détection par PCR en temps réel du MERS-CoV et des Arbovirus (Fièvre Jaune, Dengue I à IV, WNV, Zika, Chikungunya)

-RKI, Berlin : mandaté par l'OMS pour la détection des virus Ebola et Marburg

-GISRS, OMS : PCR en temps réel des virus de la grippe (H1N1, H3N2, H5N1, H7, H9)

-INSTAND, Düsseldorf : Dans le cadre du projet MediLabSecure, pour les virus West Nile et Chikungunya.

D'autre part, notre laboratoire fait partie des laboratoires pilotes dans le processus accréditation. Notre correspondant qualité fait partie du comité de pilotage de la qualité, ce comité est constitué de plusieurs membres ayant bénéficié d'une formation diplômante en matière de qualité (ISO 15189).

En parallèle, les procédures et mode opératoires de notre laboratoire sont pour la plupart rédigées depuis 2010 et régulièrement mises à jour et nous avons adopté la solution Kalilab, comme support informatique pour notre projet d'accréditation.



Laboratoire de Biologie Moléculaire

Responsable : Dr Abdelouaheb BENANI
Fatiha LAZAR

Présentation de l'entité

Le laboratoire de Biologie Moléculaire a pour principale activité, le diagnostic moléculaire basé principalement sur les techniques d'amplification génique *in vitro* (PCR en temps réel) et l'hybridation moléculaire. Actuellement, les tests utilisés en Diagnostic sont:

- Recherche et Quantification de l'ADN du virus de l'hépatite B PCR en temps réel,
- Recherche et Quantification de l'ARN du virus de l'hépatite C par RT-PCR en temps réel,
- Génotypage du virus de l'hépatite C par RT-PCR et Hybridation Moléculaire,
- Génotypage du virus de l'hépatite B par PCR et Hybridation Moléculaire,
- Recherche de *Chlamydia trachomatis* par PCR en temps réel,
- Recherche de *Mycobacterium tuberculosis* par PCR,
- Génotypage des souches HPV par PCR et hybridation moléculaire.

Missions

- Diagnostic Moléculaire,
- Démarche Qualité (Contrôle de qualité externe),
- Santé Publique (Programme National de Lutte Contre les Hépatites Virales B et C),
- Recherche (Epidémiologie Moléculaire des Hépatites Virales B et C au Maroc),
- Encadrement (Stagiaires, PFE, Master, Thèses...),
- Organisation des manifestations scientifiques nationales et internationales.
- Expertise
- Membre de la Commission d'Autorisation de Mise sur Marché (AMM): REACTIFS DE LABORATOIRE.

Bilan des Réalisations 2016

Le bilan d'activité globale du service de Biologie Moléculaire est relativement stable par rapport à l'année 2015. L'IPM est un membre actif du comité national de lutte contre les hépatites virales, Il contribue à l'élaboration de la stratégie nationale de lutte contre les hépatites virales 2016-2021, dans la validation du guide national de la prise en charge de l'hépatite virale C, participe activement à l'élaboration de l'enquête nationale de séroprévalence des hépatites virales.

DESIGNATION	B	Nbre tests	Valeur B	RAMED VHC	VALEUR RAMED	VALEUR TOTALE	Total Tests
GENOTYPAGE VHB	1 125	3	3 375			3 375	3
GENOTYPAGE VHC	1 200	12	14 400	241	289 200	303 600	253
M.TUBERCULOSIS - PCR	900	29	26 100			26 100	29
PCR EN TEMPS REEL VHB	920	135	124 200			124 200	135
PCR EN TEMPS REEL VHC	920	117	107 640	1320	1 214 400	1 322 040	1 437
TOTAL		296	275 715	1 561	1 503 600	1 779 315	1 857

Faits marquants de l'année 2016

- Deux publications scientifiques :
 - Management Of Viral Hepatitis C: Therapeutic And Economic Study In Morocco. Journal Of Biology, Agriculture And Healthcare Www.liste.Org ISSN 2224-3208 (Paper) ISSN 2225-093X (Online) Vol.6, No.10, 2016;

- Molecular Characterization Of Hepatitis C Virus Core Region In Moroccan Intravenous Drug Users. Journal Of Medical Virology. 2016 DOI: 10.1002/Jmv.24470;
- Participation aux Journées Nationales de Biologie Praticienne de l'AMBM 7-9 Avril 2016, Marrakech ;
- Participation au 17th IUSTI World Congress 9-12 Mai 2016, Marrakech ;
- Participation au Congrès de la Société Marocaine de Chimie Clinique; 3ème Congrès de la Fédération Internationale Francophone de Biologie Cliniqueet Médecine de Laboratoire Rabat 13-15Octobre 2016;
- Conférencier dans : «The 3rd Edition of International Congress: Microbial Biotechnologies For Development» 24-26 Octobre 2016, Mohammedia;
- Participation à l'Atelier «Grand Challenges Africa: «Grant Writing» 21-23 Novembre 2016, Dakar, Sénégal;
- Membre du Comité d'Organisation du 8^{eme} Congrès Mondial de Virologie (San Antonio USA 28-30 Novembre 2016);
- Membre du comité scientifique du congrès "The MICROBIOD3 Congress" Mohammedia, Maroc 24-26 Octobre
- Contribution à la réalisation du *Guide de la Prise en Charge de l'Hépatite C à Usage des Professionnels de Santé* (Programme National de Prise en charge de l'hépatite C),
- Contribution à la préparation de l'enquête nationale de prévalence de l'hépatite C au Maroc.

Etudiants de l'année 2016

DOCTORANT : 01
 MASTERS : 01
 LICENCE : 03

Laboratoire des Hépatites virales - VIH

Responsable : Dr Soumaya BENJELLOUN

Sayeh EZZIKOURI, PhD

Sanaa TAZI,

Amina LAKHSSIR,

Meryem HIJRI,

Partenaires

Institutionnels : DBM, Virologie

Nationaux :

- Direction d'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies.
- Centres Hospito-Universitaires
- Gastroentérologues secteurs publics et privés.
- ALCS
- CNRST
- Faculté des Sciences de Casablanca (Ben'Msik, Ain Chok), El Jadida, Fès, Rabat
- Centres d'Hémodialyses
- Services d'Hématologies

Internationaux :

- Institut Pasteur de Paris, Unité d'Organisation Nucléaire et Oncogénèse, INSERM : U993 ; Unité de bioinformatique structurale
- Institut Pasteur Hellenique
- Institut Pasteur Cambodge
- Institut Pasteur de Corée
- INSERM, U1052, Lyon
- Faculté de médecine vétérinaire de Kagoshima, Japon.
- Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japon
- EmoryUniversity, Atlanta, USA

Activités

Les Hépatites Virales représentent un problème de Santé majeur. La prise en charge des infections par le VHB et VHC a toujours constitué un axe prioritaire de la stratégie nationale de prévention et de lutte contre ces infections virales.

Le programme d'accès aux soins de l'HVC dans le cadre du RAMED a été mis en place en octobre 2012 le Ministère de la Santé Le taux d'efficacité de la bithérapie reste modérément efficace et génère des effets indésirables importants. L'avènement thérapeutique des antiviraux à action directe permet une guérison dans plus de 90% des cas, avec moins d'effet indésirables et en quelques mois seulement.

Le Sofosbuvir, une des molécules antivirales à action directe, a été commercialisé au Maroc en décembre 2015 et le Daclatasvir en mars 2016. Dans l'objectif de prévenir et combattre l'hépatite virale (HV) selon la stratégie mondiale de lutte contre les HV élaboré par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la période 2016-2021, le laboratoire des hépatites virales, en étroite collaboration avec le laboratoire de Biologie moléculaire oeuvrent ensemble pour une meilleure prise en charge diagnostic des patients infectés comme **Membres du comité de pilotage du programme national de lutte contre les hépatites ;**

- Membres dans le comité d'éligibilité au traitement ;
 - Participation à l'élaboration de la stratégie nationale de lutte contre les hépatites virales 2016-2021 ;
 - Participation dans l'élaboration du guide de prise en charge de l'hépatite C (à l'usage des personnels de santé) ;
 - Participation dans l'élaboration du guide de l'enquête nationale des hépatites virales B et C
- Evaluation d'un test rapide d'orientation diagnostique (TROD)

Le Laboratoire des Hépatites Virales œuvre dans les domaines du diagnostic biologique de toutes les Hépatites Virales (A, B, C, Delta, E) et du développement de nouvelles techniques spécialisées (IL28B, génotypage de

résistance aux antiviraux, génotypage par séquençage des virus des hépatites B (VHB) et C (VHC). Dans le cadre des Greffes, le laboratoire assure le bilan pré-greffe des patients bénéficiant d'une greffe d'organe ou de moelle osseuse.

Activités de diagnostic

Types actes :

- Sérologies des hépatites A, B, C, Delta et E et VIH
- Examens spécialisés (IL28B et génotypage du VHC par séquençage)

Nombre d'actes : 2 649 analyses

Valorisation : 529 400 Dh

Bilan d'activité du laboratoire de sérologie des hépatites

Désignation	Nb de tests réalisés	Chiffre d'affaire
Hépatite A	80	18 000
Hépatite B	1355	212 585
Hépatite C	813	219 513
Hépatite Delta	7	1 890
Hépatite E	7	1 575
HIV Combo Ag/Ac	373	67 140
IL28B	13	7 800
Génotypage VHC par séquençage	1	900
TOTAL	2649	529 400

Laboratoire des Mycobactéries et Tuberculose

Responsable : Dr My Driss ELMESSAOUDI

Malika Messaoudi

Fouad Chetioui

Abdelmajid Lamaammal

Présentation de l'entité

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.

Missions

Le LM&TB est une plate forme technique spécialisée en mycobactériologie pour répondre aux demandes de cliniciens de plus en plus exigeants la qualité et la rapidité dans les résultats. Le LM&TB est 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.
- 30% d'activité de service pour le compte du Centre de Biologie Médicale.

Bilan des Réalisations 2016

Dans le cadre de ses activités de diagnostic, 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 antibacillaires. 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 la microscopie à la recherche de bacilles tuberculeux (BKD), les cultures (BKC) et les tests de sensibilité aux antibacillaires 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 reçoit des demandes de diagnostic moléculaire (PCR) et de test de détection de la production d'interféron gamma (Quantiféron).

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. En 2016, le LM&TB a procédé au contrôle de 12 lots de milieux LJ simple et 5 lots de milieux LJ imprégnés (antibacillaires de 1ère ligne et 2^{ème} ligne)

Les analyses réalisées en 2016 sont résumées dans le tableau ci-après :

Désignation	Client Externe	Client Santé Publique	TOTAL
BKD	1005	350	1355
BKC	797	1200	1997
ATB	15	220	235
PCR	1	168 (Hain test)	169
Quantiféron	64	-	64

Faits marquants de l'année

- Les contrôles de qualité externe en conformité à 100%.

- Participation au développement et valorisation du Kit de diagnostic moléculaire rapide (LAMP) de la tuberculose dans le cadre de convention passée avec l'institut MASCIR.
- Célébration de la journée mondiale de la Tuberculose en partenariat avec la Ligue Marocaine Contre la Tuberculose (LMCT) et le Ministère de la Santé.

Responsable : Dr Siham BENNANI

Hamid NAAMANE

Najat BENMANSOUR

Fatima QARBAL

Meriam DADOUNE

Missions

Fidèle aux valeurs de la qualité, le laboratoire d'Histocompatibilité intervient avec une seule ambition : Offrir des prestations d'excellence et une prise en charge adéquate à l'ensemble des patients en attente de greffes d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques.

L'année 2016 a été marquée par une franche augmentation des Examens d'histocompatibilité réalisés au laboratoire incluant aussi bien le suivi des greffes rénales en pré et post greffe que celui des greffes de Moelle osseuse.

A Ce titre Le laboratoire a contribué de façon exemplaire à la 1 ère greffe de moelle osseuse réalisée au CHU de Casablanca en partenariat avec l'équipe d'Hématologie du CHU Ibn Rochd et qui a été couronnée par un succès.

En matière de greffes rénales, nous avons participé à tous les bilans relatifs à 16 greffes réalisées au CHU Ibn Rochd à partir de Donneurs vivants, et 4 greffes à partir de Donneurs cadavériques.

Les activités du laboratoire d'Histocompatibilité s'organisent autour des axes suivants :

1-Transplantations d'organes Donneur Vivant/ Donneur Cadavérique :

*Typage HLA

Le laboratoire d'Histocompatibilité a poursuivi au cours de l'année 2016 en étroite collaboration avec le service de Néphrologie du CHU de Casablanca, son activité de biologie clinique spécialisée orientée notamment vers les bilans en pré et post-greffe rénale.

Notre mission est d'assurer les épreuves de compatibilité Donneur/Receveur (typage HLA classe I : HLA A, B, C et HLA classe II : HLA DR, HLA DQ) ainsi que le suivi immunologique HLA en pré et post-Greffe.

*Recherche et identification des anticorps anti-HLA classe I et II en pré et post-greffe.

La recherche des anticorps anti-HLA constitue un élément important dans le bilan en pré et post-greffe. En effet ces anticorps constituent un facteur de risque pour le rejet humoral lors d'une greffe. Ce risque est d'autant plus élevé si ces anticorps anti HLA sont dirigés contre les spécificités HLA du donneur (anti DSA : « Donneur Specific Antibody »).

En pré-greffe la recherche des anticorps anti-HLA est réalisée systématiquement chez les patients candidats à une greffe rénale et après chaque événement immunisant (transfusion, grossesse)

En post-greffe cette recherche est réalisée au 14^{ème} jour après la greffe, au 30^{ème} jour, tous les 3 mois pour la 1^{ère} année et tous les ans après la greffe. Ce test est très utile lors d'une suspicion d'un rejet humoral.

*Tests de Cross Match

Le test ultime avant la greffe est le test de cross match entre Donneur et Receveur. Ce test met en évidence une réactivité entre les cellules du donneur et le sérum du receveur, la positivité de ce test contre indique la greffe en dépit de la compatibilité HLA.

2-Greffes de cellules souches hématopoïétiques

Dans la greffe des cellules souches hématopoïétiques, le donneur et le receveur doivent être HLA identique pour le succès d'une greffe.

Les typages HLA A, B, C, DR, DQ sont systématiquement réalisés chez les patients et les donneurs.

Les patients proviennent de différents centres hospitaliers du Maroc Casablanca, Marrakech, Oujda, Fès et la fratrie (Donneurs potentiels) des patients résidents à l'étranger de différents centres hospitaliers.

3-Association HLA/maladie

Le laboratoire effectue également le groupage HLA dans le cadre de l'association du polymorphisme HLA et certaines maladies auto-immunes pour lesquelles certains antigènes HLA (HLA B27, HLA B5, HLA DQ2, HLA DR4) représentent des facteurs de risque.

Il s'agit de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, maladie coeliaque, la maladie de Behçet..

Les examens de toutes ces analyses citées ci-dessus, sont réalisés avec les techniques suivantes :

Microlymphocytotoxicité, Luminex, Biologie moléculaire PCR SSO et PCR SSP,

Les détails des examens réalisés et des exigences du laboratoire (prélèvement et prescription) sont précisés dans le manuel de prélèvement mis à disposition.

Greffes d'organes à partir de mort encéphalique.

Au Maroc la greffe d'organe à partir de mort encéphalique a débuté en 2010. Depuis, on compte 27 morts encéphaliques recensés soit 54 patients greffés.

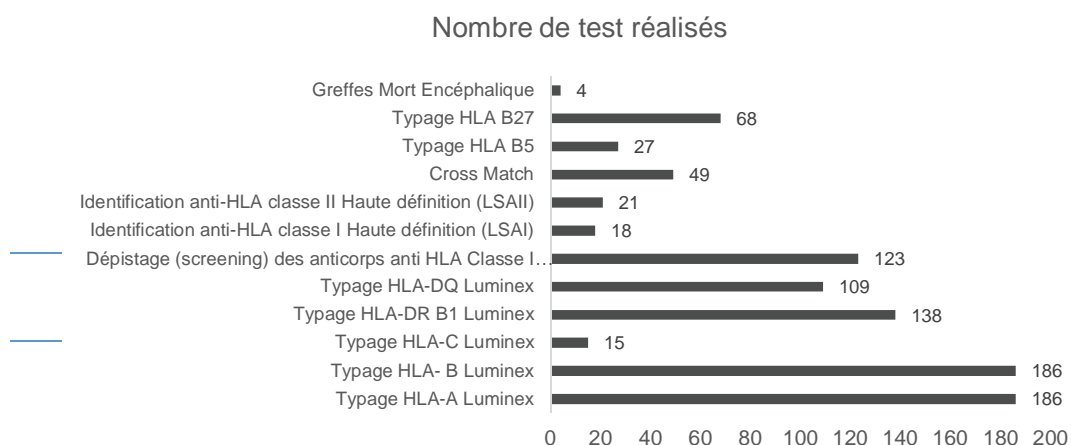
Tous ces donneurs ont été pris en charge en état d'urgence au laboratoire d'Histocompatibilité. Les résultats doivent être remis dans les 4h qui suivent le prélèvement.

Le typage HLA est réalisé par les techniques de Biologie Moléculaire chez le Donneur, ces résultats permettent de sélectionner le receveur compatible inscrit sur la liste d'attente, et de réaliser le crossmatch Donneur/Receveur.

L'organisation de la procédure de prise en charge, est applicable 7 jours sur 7, 24 heures sur 24 et tout au long de l'année.

Pour l'année 2016, on a réalisé des tests HLA complets chez 2 donneurs en mort encéphalique soit 4 greffes rénales et une greffe hépatique entre le CHU Casablanca et Marrakech.

Bilan d'activité –réalisation 2016



Démarche Qualité

Conscient que la qualité est un atout organisationnel Majeur et stratégique incontournable, notre laboratoire, s'est lancé dans une démarche qualité se donnant les moyens d'accéder à une accréditation grâce à l'engagement de la Direction.

Guidé par la science, et au-delà de l'obtention d'une accréditation, nous souhaitons atteindre et maintenir le plus haut niveau de qualité de nos services pour garder la confiance de nos clients en leur permettant d'accéder à des prestations de qualité.

Notre souci, est l'intérêt du patient que nous plaçons au cœur de nos priorités, en lui apportant notre savoir faire, et en développant des techniques d'analyses spécialisées de haute performance, en adéquation avec l'évolution des progrès scientifiques.

Pour atteindre cette efficacité, la conserver dans la durée et réaliser nos prestations dans les meilleures conditions de rapidité, de coût et de fiabilité, et conformément aux exigences légales et normatives telles qu'elles sont décrites dans la norme ISO 15189, notre Laboratoire s'appuie sur la cohésion et l'implication de l'ensemble

de son personnel et s'engage à apporter les moyens humains matériels et financiers afin de réaliser ses objectifs, telle est Notre Vision.

Dans cette optique et afin de répondre strictement à tous les standards Qualité établis dans le domaine de l'Histocompatibilité, Le Biologiste Responsable du laboratoire a suivi durant l'année 2016, un diplôme Universitaire abordant le Management de la Qualité sous tous ses aspects. Un Plan de formation a été élaboré pour tout le personnel du laboratoire afin de le sensibiliser a cette démarche.

Laboratoire Hormonologie et Marqueurs tumoraux

Responsable : Dr Abdelhakim AINAHI
Jamila MOUTACHAKIR
Fouzia FENKOUCH

Présentation de l'entité

Le laboratoire d'hormonologie et Marqueurs tumoraux occupe une place prépondérante au sein du CBM. Le laboratoire dispose d'un équipement de pointe performant lui permettant d'exécuter la plupart des demandes d'hormonologie (dosages sanguins et urinaires) et de marqueurs tumoraux en un temps limité et dans des conditions de qualité optimale. Une partie de ces prescriptions peut être faite en urgence.

Missions

Activité de Diagnostic

Le laboratoire d'hormonologie et Marqueurs tumoraux est spécialisé dans les analyses de biologie endocrinienne et les pathologies oncologiques. Les activités du service couvrent les domaines suivants :

- ❖ Les pathologies endocriniennes : explorations biologiques de la thyroïde, surrénales, hypophyse, fertilité,
- ❖ Les pathologies oncologiques : explorations biologiques des marqueurs tumoraux (ACE, CA125, CA15-3, CA19-9, PSA total, PSA libre, AFP ...).

Activité de Santé Publique :

Le laboratoire d'Hormonologie et marqueurs tumoraux assure le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale au niveau de la région Grand Casablanca-Settat. Ce dépistage est effectué par dosage de la TSH sur du sang séché chez les nouveau-nés idéalement entre le 3 et 5 jours de vie. Sur 4000 échantillons réalisés, déjà un cas positif a été détecté cette année.

Realisations 2016

Nombre d'actes : 14.069 tests
Valorisation (CA) : 3.336.495,00 MAD

Participation aux activités institutionnelles

Programme de contrôle de qualité externe en Biologie clinique
Coordination avec les laboratoires inscrit dans les programmes EEQ
Attestation d'inscription au contrôle de qualité (EEQ) pour l'année 2016

Participation aux activités d'encadrement et recherche

Activités d'encadrement :

Le laboratoire d'Hormonologie et Marqueurs tumoraux a assuré l'encadrement de stagiaires et des étudiants avec projet fin d'étude.

Activités de recherche :

- Communication (orale et affichée) au symposium organisé par le réseau international des instituts pasteur (RIIP) à Paris entre le 29 Novembre et 2 Décembre 2016.
- Publication d'un article scientifique intitulé : Prostate-Specific Antigen levels in Moroccan diabetic males : A cross-sectional study.

Faits marquants de l'année 2016

- Réduction du délai de rendu des résultats,
- Participation au congrès du RIIP,
- Publication d'article scientifique,
- Démarrage effectif du programme de dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale (région Casa-Settat),
- Mise en place du dosage de la ciclosporine.

Perspectives et plan d'action 2017

- Mise en place de dosages spécialisés sous-traités à l'étranger (thyroglobuline, PTH, AMH...)
- Promotion de l'activité du service auprès des prestataires dans le but d'augmentation du volume de travail,
- Réussir l'extension du dépistage au niveau de la région de Casa-Settat,
- Financement de projet de recherche : Diabète et cancer,
- Encadrement des PFE et étudiants (Masters, Doctorat),
- Publications scientifiques.

Laboratoire de Biochimie Clinique

Responsable : Dr Hicham MOHAMMADI

Malika KHALASSI

Présentation de l'entité

Le laboratoire de biochimie clinique pratique des analyses effectuées à la demande du public ; hôpitaux et instituts de la santé publique, des laboratoires d'analyses médicales et de certaines sociétés pour leur personnel (bilan biochimique).

Le laboratoire effectue des examens de routine (biochimie automatisés) et des analyses spécialisées qui concernent principalement :

1-Examens de routine :

Ionogramme sanguin Sodium (Na⁺), Potassium (K⁺) ; Chlore (Cl⁻), Bicarbonates (HCO₃⁻)-Urée, Créatinine, Osmolalité, Calcium, Phosphore, Magnésium, Acide lactique, Acide pyruvique, Acide urique, Ammoniaque, Cholestérol - total, Cholestérol - HDL, Cholestérol - LDL, Triglycérides ALT; Albumin; ALKP, Ammoniaque, Amylase, AST, BuBc, CRP, Calcium, Carbon Dioxide (CO₂); Chloride, CK, CKMB, Creatinine

2-Les analyses spécialisées

LES VITAMINES (A1, B1, B2, B9, B12),

CATHECHOLAMINES

ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE

Activité de recherche

Dans le cadre de la recherche biomédicale ; Le laboratoire de biochimie clinique contribue l'exploration des paramètres biochimiques impliqués dans le diabète et sa relation avec les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance rénale, et la vitamine D faisant l'objet de plusieurs articles scientifiques et communication orales et affichés nationales et internationales (Société Francophone de diétologie)

Encadrement d'étudiants

Le laboratoire de biochimie clinique assure l'encadrement de nombreux étudiants provenant de divers établissements :

Des étudiants en médecine et pharmacie pour un stage de formation de 3 mois

Des techniciens biologistes de l'Institut supérieur des professions infirmières et techniciens spécialisés (ISPITS) (projet de fin d'études)

Des étudiants licenciés des différentes facultés de sciences et techniques Marocaines.

Des étudiants Master en biologie des différentes facultés des sciences et techniques Marocaines.

Stagiaires titulaires d'une licence de biologie (6 mois)

Activité de santé publique

Depuis sa création, le laboratoire participe activement aux missions de santé publique, notamment à l'étude du FIBROTEST, Il contribue aussi à la mise en place d'une Stratégie Nationale de la Nutrition pour la période 2011-2019 comme une priorité de santé publique.

Formation

Depuis sa création le laboratoire a organisé des congrès nationaux (JOURNEE DE BIOLOGIE ET SANTE) à l'IPM et également contribué à la formation des étudiants de L'ISPITS en matière d'examen de laboratoire.

Adhérent à la politique qualité adoptée par la direction de l'IPM, les membres du service de biochimie participent activement à plusieurs formations en rapport à la qualité :

DU management de la qualité

Formation sur le 15189 à IMANOR

Formation sur la communication IPM

Laboratoire d'immunologie - sérologie

Responsable : Dr Abdellatif BOUAYAD

Laila FAHIM

Fatiha MADI

Fatima TARZI

Fatiha NAJIH

Rachida NOUGA

Présentation de l'entité

Ses domaines d'activité reposent sur les axes suivants :

- L'auto-immunité : la détection des auto-anticorps spécifiques et non spécifiques d'organes.
- La Sérologie infectieuse : Diagnostic et suivi sérologique des maladies infectieuses qu'elles soient bactériennes, parasitaires ou virales.
- L'Immunochimie et l'Immunoanalyse : Diagnostic et suivi de patients atteints de gammopathies monoclonales, Fibrotest, dosage des protéines de l'inflammation, dosage de la microalbuminurie, dosage des vitamines (D2 et D3).
- La Plateforme de cytométrie en flux appliquée aux déficits immunitaires innés ou acquis (VIH), à la greffe de cellules souches, à l'auto-immunité et au diagnostic et suivi des hémopathies malignes (leucémies, lymphomes, maladie résiduelle, hémoglobinurie paroxystique nocturne...). Cette activité est en développement.

Missions

Activité de Diagnostic

- Diagnostic et suivi de patients atteints de gammopathies monoclonales.
- Diagnostic et suivi des maladies allergiques.
- Diagnostic et suivi de maladies auto-immunes qu'elles soient systémiques (connectivites) ou spécifiques d'organes.
- Diagnostic et suivi sérologique des maladies infectieuses qu'elles soient bactériennes, parasitaires ou virales.

Démarche qualité

Le service est engagé dans un processus de management qualité en vue de l'accréditation de certaines activités de laboratoire d'Immunologie-Sérologie.

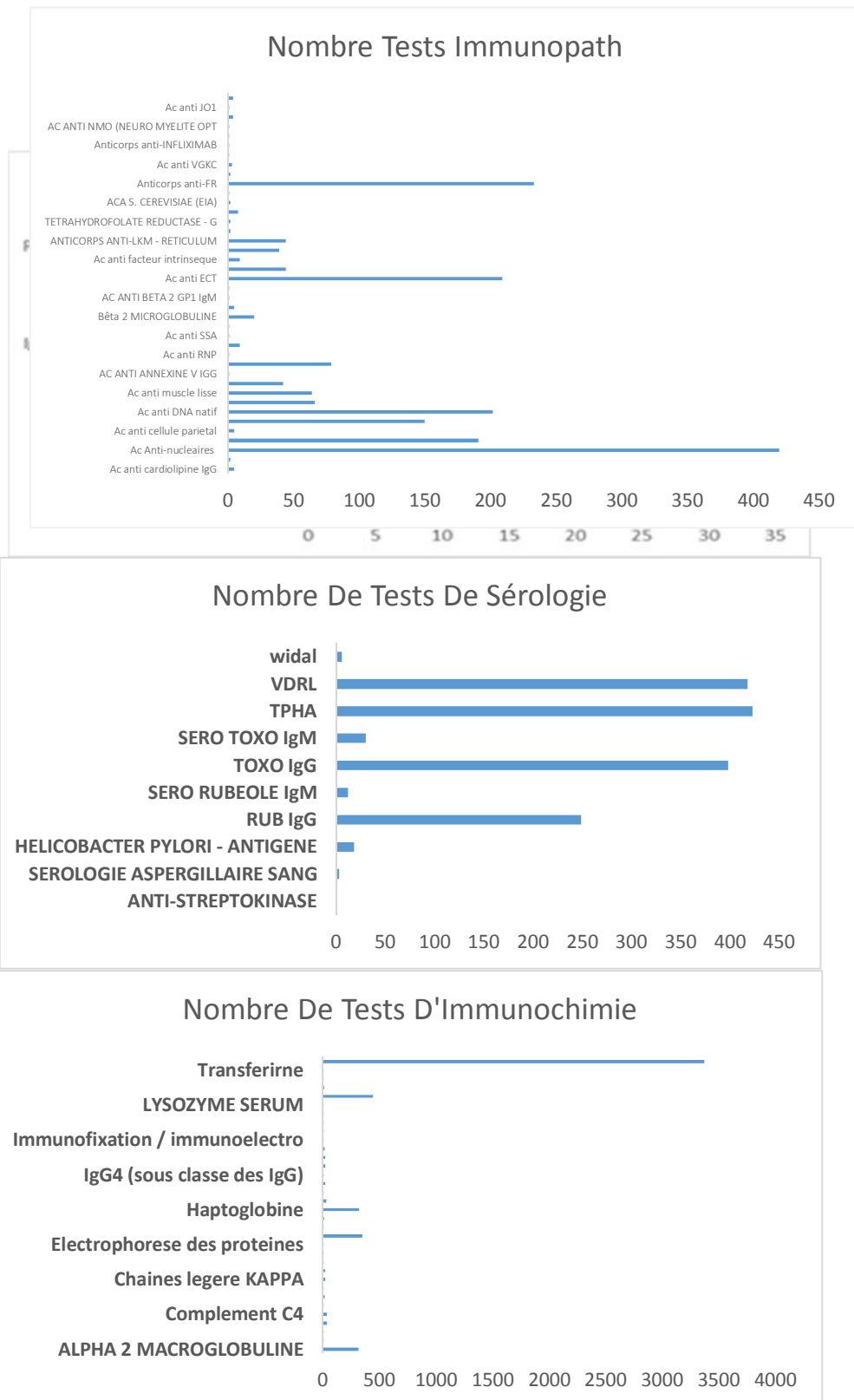
Recherche Scientifique et développement

- Introduction de nouvelles analyses d'immunologie.
- Acquisition de nouveaux domaines d'expertises.
- Elaboration et diffusion des procédures et des référentiels des analyses biologiques.
- Elaboration de projets de recherche appliquée axée sur les maladies auto-immunes et allergiques et les gammopathies monoclonales.

Formation

Encadrement théorique et pratique des stagiaires.

Bilan d'activité - Réalisations 2016



Participation aux activités d'encadrement et recherche

Encadrement PFE, Masters et étudiants quatrième année de pharmacie

Participation aux projets de ministère de la santé : enquête nationale sur les carences en micronutriments : dosage de l'acide folique par méthode microbiologique

Perspectives et plan d'action 2017

Axe 1 : Développement et mise à niveau de la plateforme d'auto-immunité

Les maladies auto-immunes (MAI) représentent la 3ème cause de morbidité après les affections cardiovasculaires et les cancers. Il s'agit d'un ensemble de maladies très différentes dans leur expression clinique et dans les organes intéressés, mais qui ont en commun un même mécanisme : le dérèglement du système immunitaire à l'encontre de substances ou de tissus normalement présents dans l'organisme. Des auto-anticorps dirigés contre des éléments du soi sont alors produits. Leur recherche constitue un outil de premier plan dans le diagnostic et parfois le pronostic de certaines maladies auto-immunes.

1. Réduire le délai de rendu de résultats des auto-anticorps de 10 jours à 24 H
Remplacer la technique ELISA par la technique de chimiluminescence.
Equiper le laboratoire par un automate de chimiluminescence rapide, extrêmement précis.
2. Mise à niveau de la plateforme d'auto-immunité : Equipement de laboratoire par :
un microscope à Immunofluorescence indirecte LED couplé à une caméra.
3. Automate d'Immunoblot.
4. Développement de nouvelles analyses spécialisées
Panel complet des autoanticorps dans les maladies neurologiques par Immunodot.
Diagnostic de la maladie d'Alzheimer (beta amyloïdes, tau totale).
Diagnostic des dermatoses bulleuses (desmogleine, BP230....).
Diagnostic des maladies inflammatoires chroniques intestinales (anticorps anti saccharomyces cervisiae, calprotectine).

Axe 2 : Développement et mise à niveau de la plateforme d'Immunoanalyse

1. Développer le dosage de l'électrophorèse de l'Hémoglobine sur l'automate capillarys 2.
2. Développer le dosage de protéine de Bence jones (chaînes légères d'immunoglobulines) dans les urines.
3. Equiper le laboratoire d'Automate d'électrophorèse sur gel d'agarose pour l'immunofixation des protéines sériques et urinaires et isofocalisation de LCR.
4. Automatisation de dosage de la vitamine D2 et D3 sur la plateforme de chimiluminescence d'Immunoanalyse.
5. Développement de dosage de l'acide folique par méthodes de référence

Le laboratoire d'Hématologie

Asmae NAAMAN
Hakima HAIMOUDE

Ses domaines d'activité reposent sur les axes suivants :

La cytologie
Hémostase
Immuno-hématologie

Perspectives

Axe 1 : Développement et mise à niveau de la paillasse d'Hémostase

Equiper le laboratoire d'hématologie par un analyseur semi-automatique compact et simple d'utilisation permettant de réaliser les paramètres suivants : Testes de routine (TP avec calcul de l'INR, TCA, TT, Fibrinogène), Facteurs II,V, VII, X, VIII, IX, XI, XII...etc

Axe 2 : Mise à niveau et amélioration de la technique de la vitesse de sédimentation (Westergren)

Axe 3 : Développement et mise à niveau de la paillasse d'Immunohématologie

- Développement de groupage ABORH par technique Gel
- Développement de la RAI et test de coombs direct par technique Gel

Laboratoire de Microbiologie Médicale

Responsable : Dr Mohamed EL AZHARI

Dr Fatna BOURJILATE
Dr Najma BOUDEBBOUCHE
Bahija SERRAY
Imane HANNIOUI
Kaoutar FADDANE

Présentation de l'entité

Le laboratoire de microbiologie médicale s'intéresse :

- au diagnostic des microorganismes pathogènes ce qui permet de déterminer lequel (ou lesquels) est (sont) responsable(s) d'une maladie spécifique ou d'un symptôme,
- et aux recommandations d'un médicament ou d'une stratégie thérapeutique.

L'entité comprend trois pôles qui effectuent le diagnostic des maladies bactériennes d'une part, parasitaires et mycologiques d'autre part.

- Le pôle de bactériologie médicale assure la mise en culture d'échantillons biologiques de nature très variés. Il possède l'expertise de l'identification de toute souche bactérienne par des méthodes phénotypique ou moléculaire. Récemment, cette entité s'occupe de l'épidémiologie et la prévention de certaines zoonoses : la maladie de Weil (leptospirose) et de la fièvre ondulante (brucellose), aussi bien par culture que par des méthodes sérologiques et moléculaires.
Les activités de recherche de cette structure sont surtout orientées vers les mécanismes des résistances bactériennes aux antibiotiques (par exemple BLSE, AmpC, MRSA et MDR),
- Le pôle de parasitologie assure la recherche des parasites dans les selles (coprologie parasitaire), les urines et le sang (hématozoaires). Il s'agit essentiellement d'examens microscopiques (directs ou après concentration et/ou coloration).
- Le pôle de mycologie est destiné au diagnostic direct et sérologique des infections fongiques profondes et superficielles parmi lesquelles les infections opportunistes et nosocomiales telles que candidoses et aspergilloses.

La majorité de l'activité du laboratoire concerne les patients consultants, cependant le service est également tourné vers les patients hospitalisés ;

Le laboratoire de microbiologie médicale assure :

- ✓ le diagnostic bactériologique de la leptospirose (culture, méthodes sérologiques et moléculaires).
- ✓ le diagnostic bactériologique de la brucellose (culture, méthodes sérologiques et moléculaires).
- ✓ Les examens cyto bactériologiques des échantillons biologiques : urines, pus, expectorations, liquides biologiques
- ✓ le diagnostic des bactériémies et des fongémies (hémoculture).
- ✓ la recherche des parasites sanguins : recherche du Plasmodium, des microfilaires et des trypanosomes.
- ✓ l'antibiogramme des bactéries pathogènes.
- ✓ l'examen du culot urinaire.
- ✓ l'examen du Compte d'Addis (HLM) : urine de 3 heures.
- ✓ le test de Huhner (test post coïtal).

Le laboratoire de microbiologie médicale participe périodiquement aux contrôles de qualité externe du Centre Toulousain pour le Contrôle de qualité de la Biologie clinique (CTCB). Le but du programme est de corriger et améliorer certaines pratiques afin d'assurer la qualité des analyses microbiologiques.

D'autre part, le laboratoire assure l'encadrement de nombreux étudiants provenant de divers établissements:

- Trois étudiantes en thèse doctorale, deux s'occupent des résistances bactériennes aux antibiotiques (staphylocoques et entérocoques), la troisième travaille sur l'épidémiologie de la brucellose dans deux provinces Marocaines à risque (Sidi Kacem et Jerada).
- des étudiants en pharmacie (2 à 4 par an) pour un stage de formation de 2 mois.
- des étudiants de l'Institut Supérieur des Professions Infirmières et Techniques de Santé (ISPITS) de Casablanca (16 à 20 par an) pour un stage de formation de 20 à 30 jours.
- des étudiants des facultés des sciences et des facultés des sciences et techniques de tout le Maroc (presque 20 par an) pour un stage d'initiation de 1 à 2 mois.
- des étudiants des facultés des sciences et des facultés des sciences et techniques de tout le Maroc (2 à 6 par an) pour un stage de projet de fin d'étude (licence et master) de 2 à 6 mois.

Faits marquants de l'année

La mise au point des techniques de diagnostic sérologiques de la leptospirose en collaboration avec le laboratoire national de référence de la leptospirose de l'Institut Pasteur de Paris.

Recherche Scientifique 2016 :

Serray B, Oufriid S, Hannaoui I, Bourjilate F, Sora N, Mliji M, Sobh M, Hammoumi A, Timinouni M, El Azhari M. Looking for genes encoding adhesion factors and biofilm formation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Morocco. *The Journal of Infection in Developing Countries* (2016), article in press.

Hannaoui I, Barguigua A, Serray B, El Mdaghri N, Timinouni M, Ait Chaoui A, El Azhari M. Intestinal carriage of vancomycin-resistant enterococci in a community setting in Casablanca, Morocco. *Journal of global antimicrobial resistance* (2016) 6: 84-87.

Elfatoiki FZ, El Azhari M, El Kettani A, Serhier Z, Bennani Othmani M, Timinouni M, Benchikhi H, Chiheb S, Fellah H. Psoriasis and *Staphylococcus aureus* skin colonization in Moroccan patients. *Pan Afr Med J* (2016) 23: 33.

Laboratoire Anatomie Pathologique

Responsable : Dr Hakima BENOMAR

Dr Amal OUAKKADI
Dr Nadia EL GNAOUI
Saida MOUTAHIR
Maria SERDANI

Présentation de l'entité (ACP)

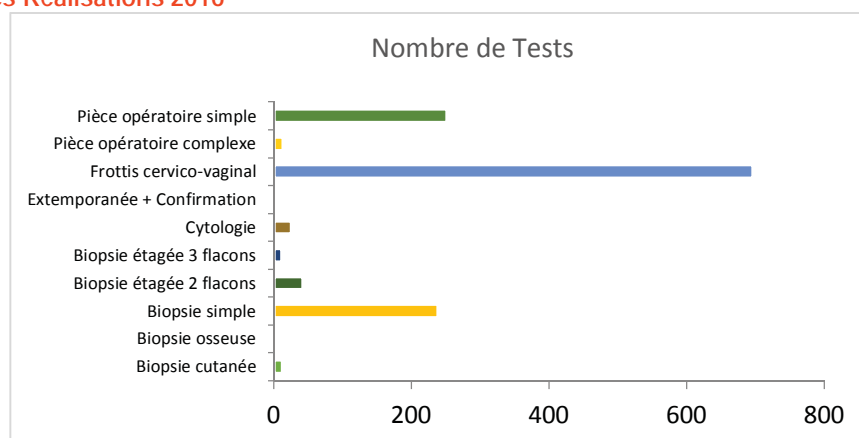
Le laboratoire d'ACP fait partie de l'Institut Pasteur du Maroc depuis la création du Centre de Biologie Médicale en 1990. Il répond aux demandes d'examens anatomopathologiques provenant des centres hospitalo-universitaires, d'hôpitaux régionaux, et du secteur privé (cliniques et laboratoires). Ces demandes concernent toutes les disciplines médico-chirurgicales. L'Anatomo-cyto-pathologie est une spécialité médicale au carrefour de la clinique, de la chirurgie, de l'imagerie, de la biologie et de la recherche. Axée sur le diagnostic lésionnel morphologique, elle exerce un rôle pivot dans la chaîne des soins.

L'ACP se sert des connaissances fondamentales d'anatomie, d'histologie et de cytologie normales pour reconnaître des anomalies morphologiques macroscopiques et microscopiques liées à la maladie. Elle s'appuie sur des techniques de cytologie, d'histologie, d'histochimie, d'immunohistochimie, et de biologie moléculaire pour identifier dans les cellules ou les tissus des anomalies jusqu'à l'échelle moléculaire.

Missions

Les deux missions essentielles du département du laboratoire d'Anatomo-cyto-pathologie de l'Institut Pasteur du Maroc, sont d'une part l'activité de diagnostic et d'autre part l'activité de recherche, qui découle de la première en raison de l'importance et de la diversité des pathologies rencontrées.

Bilan des Réalisations 2016



Activités Recherche

EQUIPE: Laboratoire d'Anatomo-Cyto-Pathologie (ACP/CBM) et Laboratoire d'oncologie digestive (Recherche)
Responsables : Dr H. BENOMAR, Dr F. MAACHI

Dr S. NADIFYINE
Dr N. EL GNAOUI
Mme S. MOUTAHIR
Mme M. SERDANI

Etude / Biopsies Gastriques (HP) en collaboration avec le laboratoire : Oncologie digestive (Département de recherche/IPM)

ANALYSE	NBRE TESTS 2016
Biopsie antrale	74
Biopsie fundique	74
Biopsie PC	74
Biopsie duodénale	5

Partenaires

Institutionnels

Nationaux : Faculté des Sciences de Ben Msik / FST Mohammedia / ISPITS

Internationaux : Institut Pasteur Paris

Travaux achevés

Thèse soutenue : Contribution à la prévention du cancer du col utérin : évaluation de la connaissance du Virus de Papillome Humain et l'acceptabilité du vaccin prophylactique anti-HPV au Maroc avec mise en évidence de la surexpression de la p16^{INK4a} comme biomarqueur pronostic/ FST Mohammedia

Mémoire de Master soutenu : Surexpression de l'HER2 dans le cancer gastrique/ Faculté des Sciences Ben M'sik Casablanca

Travaux en cours

Thèse : Thérapie ciblée dans les mélanomes métastatiques/ Faculté des Sciences Ben M'sik Casablanca

Master : Place de l'immunofluorescence dans le diagnostic des lésions cutanées bulleuses /Faculté des Sciences Ben M'sik Casablanca

PFE : Technique histochimique pour la mise en évidence de *Helicobacter pylori* dans les biopsies gastrique/ISPITS

Travail de recherche : Recherche biomédicale liée aux Pathologies gastriques et à la bactérie «*Helicobacter pylori*»

Publications 2015-2016

Yassine Zouheir, ToufiqFechtali, Nadia El Gnaoui.

P16INK4a expression as a potential prognostic marker in cervical precancerous and cancerous lesions in Morocco. *European Scientific Journal* 2015 (11): 112-121

YassineZouheir, ToufiqFechtali, Nadia El Gnaoui.

Human papillomavirus genotyping and p16INK4a expression in cervical lesions: a combined test to avoid cervical cancer progression. *Journal of cancer prevention* 2016 21(2): 121-125

Wafaa MAHFOUD , Hanaa AMRANI HASSANI JOUTEI, Ilham.SADAOUI , Nadia. ELGNAOUI, Rachid.

SAILE, Mohamed KARKOURI⁴, Halima. LEBRAZI, Hakima BENOMAR.

Epidemiological, Clinical and Pathological Aspects of Melanoma in a Moroccan Population. *European Journal of Scientific Research*, 2016 142 (2): 138 - 145

Perspectives 2017

1. Immunohistochimie sur coupes à congélation (à relancer)
2. Développement de techniques de pathologie moléculaire pour le diagnostic et la mise en évidence de cibles thérapeutiques « Kras, Braf, Nras, EGFR, Pi3AKT , p65, NFkB» dans les cancers digestifs, pulmonaires, prostatiques et les mélanomes.
3. Développement de la technique TMA (Biopuces tissulaires).
4. Développement d'une tumorotheque.
5. Mise en place d'un système d'assurance qualité par évaluation des protocoles techniques et de l'interprétation des résultats des différentes structures (Inscription AFAQAP).
6. Accreditation du Laboratoire d'ACP.

Faits marquants de l'année

Formation des stagiaires aboutissant à des embauches au sein des structures d'A

Responsable : Dr Mohamed ALLALI HASSANI

Responsables

Mohamed ALLALI HASSANI : Chef du Département
Nozha COHEN : Adjoint du Chef de département et Chef de la Division Microbiologie
Driss EL HABCHI : Chef du Service Chimie Toxicologie ;
Brahim BOUCHARIF : Chef du Service Microbiologie des Aliments

Cellule d'administration :

Siham MOHAMMADINE Secrétaire
Leila ASSARI Gestion du stock interne, réception des prélèvements et rendu des résultats
Hassan NADRE, Mostapha MLIJI et Hayat ENNAJI Prélèvements et audits d'hygiène
M'barka SEDRI Gestion du stock des produits chimiques et saisie des résultats

Présentation

La sécurité des aliments et de l'environnement constitue une préoccupation fondamentale 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 d'un environnement insalubre, ou risques des produits chimiques ont été recensés à l'échelle nationale et internationale, et l'importance de la morbidité dont ils sont responsables pèse lourdement sur les systèmes de soins de santé et affecte la productivité économique des 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 et durable. Cette situation impose aux pays d'établir des systèmes efficaces de contrôle sanitaire, pour assurer la qualité sanitaire et marchande des produits et de son environnement selon le nouveau concept «One health »

Depuis quelques années, le constat des contaminations généralisées de nos milieux de vie et nos produits, par une multitude de substances chimiques suscite l'inquiétude quant aux impacts à long terme de ces multi-expositions à des doses faibles. Par ailleurs, l'activité industrielle engendre constamment de nouvelles substances, dont les dangers et les risques doivent être évalués. Le contexte réglementaire actuel traduit ainsi, l'essor des préoccupations vis-à-vis de l'impact des activités humaines sur la santé humaine et animale, sur leurs alimentations et sur les écosystèmes. Ces préoccupations sont désormais centrales pour les citoyens, les politiques, les gestionnaires et les entreprises. Dans cette optique le Département de Sécurité des Aliments et de l'Environnement de l'Institut Pasteur du Maroc, avait une préoccupation dominante par la mise en place d'un laboratoire de chimie analytique «santé et environnement» au sein du service de chimie toxicologie. Et a développé une vision complète de l'impact des contaminants sur les écosystèmes (éco-toxicologie) et sur l'Homme (toxicologie environnementale et alimentaire), et ce par la mise en place d'un plateau technique faisant appel aux techniques d'actualités les plus performantes, capable de doser, identifier et de quantifier les substances organiques et inorganiques. Et aussi la recherche et l'identification des traces et des impuretés dans les produits alimentaires, les produits de terroirs, les produits cosmétiques et de l'environnement.

En effet, les perturbations générées par la présence de contaminants sur les écosystèmes, sur l'Homme ou sur l'animal, qu'elles soient latentes, chroniques ou accidentelles, d'origine naturelle ou liées aux activités humaines, sont complexes. Elles nécessitent des approches intégratives et systémiques, afin de mieux analyser les risques sanitaires et environnementaux, et de déboucher sur des propositions de gestion efficaces et pérennes (sur le plan technique, mais aussi en ce qui concerne l'acceptabilité par les industriels et/ou la société civile).

Nos laboratoires de microbiologie et de chimie toxicologie, participent largement pour répondre aux services et aux prestations de tous les métiers s'intéressant aux questions de qualité hygiénique, contrôle de qualité, qualité diététique, toxicité, écotoxicité, audits, conseils, formations et sécurité des procédés et des produits. Il s'agit principalement des secteurs : agroalimentaire, pharmaceutique, cosmétique, chimique, agrochimique. Le secteur de la restauration collective, de biotechnologie et le secteur eau-environnement (traitement des déchets, eau potable, assainissement, etc.) sont également concernés.

Missions

Les missions assignées au Département de Sécurité des Aliments et de l'Environnement sont :

- Analyses microbiologiques, physico-chimiques et toxicologiques des aliments, de l'environnement et des produits pharmaceutiques et cosmétiques.
- Analyses physiologiques (tests d'irritation, tests de toxicité) des produits pharmaceutiques et cosmétiques,
- Audits des structures de restauration collective et des industries agro-alimentaires pour relever les points critiques au niveau de leur chaîne de production et donner les mesures correctives,
- Formation et sensibilisation du personnel de ces structures aux règles d'hygiène,
- Assistance technique et accompagnement relatives à la gestion des risques sur les produits de consommation et de l'environnement afin de garantir une meilleure maîtrise de la qualité et de l'hygiène,
- Recherche appliquée dans le domaine de la microbiologie et de la chimie des aliments et de l'environnement.
- Formation dans le domaine de la microbiologie, de chimie et de toxicologie par le biais de coopération avec les universités.
-

Bilan des réalisations

Désignation	2014		2015		2016		Variation (2016/2015)
	Ech.	Param	Ech.	param	Ech.	param	Param.
Microbiologie des Produits alimentaires	4 725	28 350	5161	31500	2974	15493	- 51%
Microbiologie de l'Environnement	766	5 362	747	5300	472	3538	-33%
Contrôle des Milieux & Produits pharmaceutiques et cosmétiques	889	3 116	1050	3916	1172	6111	+56%
Chimie et toxicologie	1235	7212	1236	7914	466	8071	+2%
Total des réalisations	7 615	44 040	8194	48630	5084	33213	-32%

Fatima OMALEK

Salsabil HAMDJ

Mohammed BENNAN

IMohammed AMARINE

Présentation de l'entité

Les dangers liés à la pollution des aliments et de l'environnement sont très répandus et représentent une menace 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 des dernières années. Plusieurs épisodes graves de pollution, suite à la consommation d'aliments contaminés, ou à l'exposition des vivants aux risques d'un environnement insalubre ou aux risques des produits chimiques organiques ou minéraux ont été recensés à l'échelle nationale et internationale, et aussi le degré d'importance des conséquences dont ils sont responsables, cela pèse lourdement sur les systèmes de soins de santé humaine, de l'animal et sur l'environnement affectant la productivité économique des pays et son développement durable. Cette situation a imposé l'établissement des systèmes efficaces de contrôle et de surveillance pour assurer et maîtriser la qualité des produits et de l'environnement selon le nouveau concept «One health», les résolutions de l'accord de Paris au COP21 et aussi les modalités d'excursions avec les recommandations adaptées au COP22 qui eut lieu à Marrakech du 7 au 18 novembre 2016 et auquel le service de chimie toxicologie de l'Institut Pasteur du Maroc était présent.

Depuis quelques années, le constat des contaminations et des pollutions généralisées de nos milieux de vie et nos produits par une multitude de substances chimiques, suscite l'inquiétude quant aux impacts à long terme de ces multi-expositions. Par ailleurs, de nouvelles substances, dont les dangers et les risques doivent être évalués. Le contexte réglementaire actuel traduit ainsi, l'essor des préoccupations vis-à-vis de l'impact des activités humaines sur la santé humaine et animale, sur leurs alimentations et sur les écosystèmes. Dans cette optique le service de chimie toxicologie du DSPAE de l'Institut Pasteur du Maroc, avait une préoccupation dominante par la mise en place d'un plateau technique faisant appel aux techniques d'actualités les plus performantes, capable de doser, identifier et de quantifier les substances organiques et inorganiques et aussi la recherche et l'identification des traces et des impuretés dans les produits alimentaires, les produits de terroirs, les produits cosmétiques et de l'environnement et aussi a développé une vision complète de l'impact des contaminants sur les écosystèmes et sur l'Homme.

Nos laboratoires de chimie des eaux, chimie alimentaire et de toxicologie, participent largement pour répondre aux services et aux prestations de tous les métiers s'intéressant aux questions de, contrôle de qualité, qualité diététique, toxicité, écotoxicité, sécurité des procédés et des produits. Il s'agit principalement des secteurs : agroalimentaire, cosmétique, chimique, agrochimique et le secteur eau-environnement (traitement des déchets, eau potable, assainissement, etc.) est également concerné.

Missions

- Analyses physico-chimiques et toxicologiques des aliments, des eaux, des phytosanitaires, des produits cosmétiques et des produits de terroir.
- Réalisation des tests de toxicité des produits chimiques et des phytosanitaires (
- Conseils et audits des structures de production des produits de terroir pour relever les points critiques au niveau de leur chaîne de production.
- Assistance technique et accompagnement relatives à la gestion des risques sur les produits de consommation et de l'environnement.

- Recherche appliquée dans le domaine de la chimie analytique et de la toxicologie

Bilan des réalisations 2016

DESIGNATION	2014	2015	2016
	CASA ET TANGER	CASA ET TANGER	CASA ET TANGER
CHIMIE TOXICOLOGIE	401 000	557 147	655 723

Le service de chimie toxicologie a connu une augmentation de 17.7 % en CA et une variation positive en quantité des paramètres de 9,22% en 2016 par rapport à 2015 comme le montre le tableau 2, , d'autre part plusieurs réunions ont été réalisées avec des professionnels du secteur industriels, la DELM, l'OCP et autres organismes privés et publics pour les nouvelles prestations arrêtées par le service de chimie toxicologie et qui ont intégrés le nouveau catalogue de notre département .

Le laboratoire de chimie analytique «santé environnement» faisant partie du service chimie toxicologie, est aujourd'hui constituée d'une équipe de compétences complémentaires et son activité se positionne clairement à l'interface chimie, physique et biologie. Les travaux qui seront menés sont pluridisciplinaires, et se caractérisent par une articulation très forte entre le diagnostic et la recherche scientifique. L'expertise des membres de l'unité en caractérisation d'objets variés (petites molécules, nanoparticules...) est un réel atout, et permet d'aborder de façon originale différentes problématiques.

Faits marquants de l'année

- La signature de la convention de partenariat avec l'office chérifien du phosphate(OCP)
- L'élaboration des projets de recherche qui sont intitulés comme suit :

Etude des déterminants génétiques et environnementaux du diabète de type 2 chez la population marocaine

Analyse des liens épigénétiques et l'environnement chimique du diabète de type 2

Evaluation des risques d'exposition aux produits organiques persistants

Laboratoire de Microbiologie des PAE

Composition de l'équipe à Casablanca

Responsable : Brahim BOUHRIF

Mohammed BENNANI : référent qualité,
 Bouchra KARRAOUAN : responsable laboratoire de microbiologie des aliments,
 Mostafa MLJJI : responsable laboratoire d'environnement,
 Hayat ENNAJI : responsable laboratoire cosmétique,
 Laila ASSARI : administrateur,
 Siham MOHAMMEDDINE : chargé de secrétariat des laboratoires,
 Hassan NADRE, Mohamed AMARINE, Fatima OUMALEK, Amine CHAKIB.

Composition de l'équipe à Tanger

Responsable :Abderazzak BENDAHOU

Fatima Zohra SADKI
 Mohammed EL BAHARI
 Mohammed Fouad EL MAMOUN

Présentation

La sécurité des aliments et de l'environnement constitue une préoccupation fondamentale 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 par des agents infectieux (Salmonella,...) présentant de plus en plus des niveaux de résistance très élevés (aux fluoroquinolones et aux carbapénèmes) antibiotiques de choix pour les traitements des gastro-entérites sévères.

Les activités de nos laboratoires, participent largement pour répondre aux services et aux prestations de tous les métiers s'intéressant aux questions de qualité hygiénique, contrôle de qualité, audits, conseils, formations et sécurité des procédés et des produits. Il s'agit principalement des secteurs de la restauration collective, des secteurs d'eau-environnement (traitement des déchets, eau potable, assainissement, etc.) et des secteurs industriels agroalimentaires, pharmaceutique, cosmétique,....

Prestations

- ✓ Les analyses microbiologiques des produits, aliments et environnement,
- ✓ Les analyses physico-chimique et toxicologique des produits, aliments et environnement,
- ✓ Les analyses physiologiques (tests d'irritation, tests de toxicité) des produits pharmaceutiques et cosmétiques,
- ✓ Les audits des structures de restauration collective et des industries agro-alimentaires,
- ✓ La formation et sensibilisation du personnel de ces structures aux règles d'hygiène,
- ✓ L'assistance technique et accompagnement relatives à la gestion des risques sur les produits de consommation et de l'environnement,
- ✓ La recherche appliquée dans le domaine de la microbiologie et de la chimie des aliments et de l'environnement.

Réalisations 2016

L'année 2016 a connu une légère variation négative en termes de chiffre d'affaires de l'ordre de – 6,7 % par rapport à l'année 2015 comme le montre le tableau 1 ci-dessous. Cette baisse est due essentiellement aux prix octroyés aux prestations.

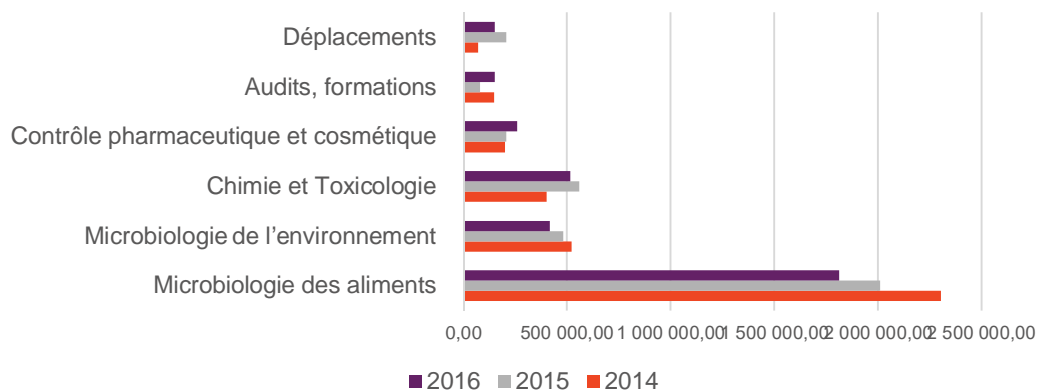
Pour remédier à cette situation, le département a procédé à :

- La révision des prix ainsi que son portefeuille clients afin de rétablir la situation, ceci s'est traduit par la négociation de plusieurs conventions avec de nouveaux partenaires (CDG, CNSS, Barid banque, ONEE,...).
- La promotion des activités du laboratoire.

Tableau 1 : Chiffres d'affaires réalisés de 2014 à 2016 (Casablanca & Tanger)

Désignations	2014	2015	2016
Microbiologie des aliments	2 304 750,00	2 010 888,00	1 813 003,00
Microbiologie de l'environnement	520 546,00	480 192,00	414 766,00
Chimie et Toxicologie	401 000,00	557 147,00	513 873,00
Contrôle pharmaceutique et cosmétique	200 304,00	204 690,00	257 959,00
Audits, formations	146 196,00	80 832,00	151 608,00
Déplacements	70,620.00	204,726.00	151 824,00
Chiffre d'affaires global	3 643 416,00	3 538 475,00	3 303 03300

Evolution Du CA de 2014 à 2016



Activités de Recherche en cours de l'année 2016

Axes :

- ✓ Surveillance des *Salmonella* contaminant les denrées alimentaires à base de viande et produits pathologique humaine.
- ✓ Sérotypage des *Salmonella*
- ✓ Validation sur site de la méthode horizontale pour la recherche et le dénombrement de *Campylobacter* spp – Partie 3 méthode semi quantitative NM ISO/TS 10272-3 / 2013.
- ✓ Support génétique de la résistance aux antibiotiques des *Salmonella*, *E. Coli* et *Campylobacter* spp.
- ✓ L'investigation épidémiologique des toxi-infections alimentaire collective.

Les résultats des études menées par le laboratoire en 2016, concernant surtout la surveillance des *Salmonella*, montrent une dissémination du sérotype Kentucky résistant à la Ciprofloxacine et aux Carbapénèmes et l'émergence de certains sérotype inhabituels tel que le variant des *Salmonella* Typhimurium immobile O4,5

Centre de Consultations et Vaccination Internationale

Site de Casablanca

Responsable : Dr Hassan RICH

Dr Nour eddine DERSI

Khadija NOUAOURI

Nourredine EZZERDI

Soufiane MACHRAOUI

Site de Tanger

Responsable : Dr Khalid ABARRAH

Dr Chafik MERROUCH

Abdelmounaim NAFII

Khadija EL ACHAK

Présentation

Le centre de vaccination internationale englobe les activités suivantes :

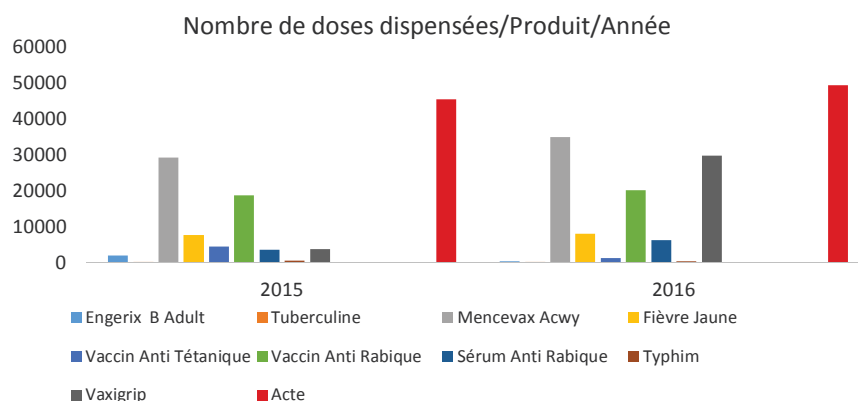
- ✓ Vaccinations et notamment celles des voyageurs. L'Institut Pasteur du Maroc est le seul Centre du Royaume agréé par l'OMS pour le vaccin contre la fièvre jaune.
- ✓ Il assure aussi les prestations vaccinales individuelles ou de masse au niveau des entreprises grâce aux campagnes de vaccinations saisonnières contre la grippe et tout au long de l'année contre l'hépatite virale B ou le Tétanos,...etc.
- ✓ 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 santé au travail. Il est également membre de la commission médicale assurant l'homologation des certificats de maladie.
- ✓

Liste des vaccins et sérums dispensés au Centre de vaccination

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
Sérum Antirabique		
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	Vaccin polysaccharidique Meningocoque ACWY	GSK
Menactra	Vaccin conjugué Méningocoque ACYW	Sanofi / France
Engerix B	Vaccin contre l'hépatite B	GSK
Typhim®	Vaccin typhoïdique polysidique	Sanofi / France

La demande en vaccination méningococcique « *Mencevax** » a connu une augmentation exceptionnelle 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 les personnes désireuses d'accomplir l'Omra.

Réalisations



Centre Antirabique

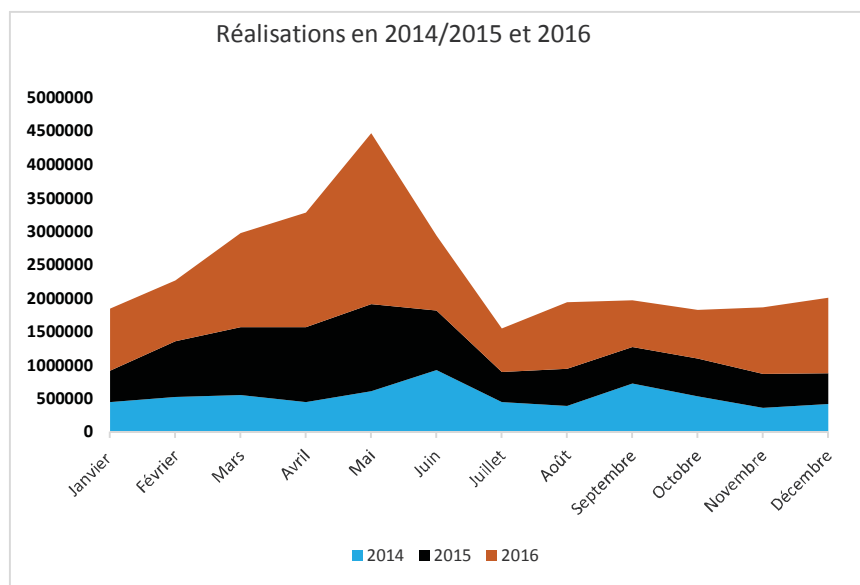
Responsable : Dr Mohamed Bouya

Dr Nourredine BOUHRIT
Aicha MALHOUN

Présentation

Le centre antirabique 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.

Le Vaccin antirabique vient en deuxième position concernant les produits dispensés par l'entité médicale.



RECHERCHE & ENSEIGNEMENT

Recherche Et Enseignement

Le département de recherche et enseignement est organisé en 6 unités, en plus du service enseignement

	Microbiologie et Génétique Microbienne
	Virologie Médicale Immuno-Oncovirologie
	Parasitologie-Maladies Vectorielles
	Génomique Médicale
	Venins et Toxines
	Bio-Informatique
	Enseignement

**L'UNITE DE MICROBIOLOGIE ET GENETIQUE
MICROBIENNE**

Bactériologie Médicale et Moléculaire : site Casablanca
Bactériologie Médicale et Moléculaire : Site Tanger
Chlamydiae et Mycoplasme
Infections invasives à méningocoques
Helicobacter Pylori et Pathologies Oncologie Gastriques

**UNITE DE VIROLOGIE MEDICALE
IMMUNO-ONCOVIROLOGIE**

Equipe d'Immunovirologie
Equipe des Hépatites Virales
Equipe d'Oncovirologie
Equipe des Virus Emergents et Re-émergents

**UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES
VECTORIELLES**

Equipe des Leishmanioses et Phlébovirus
Equipe des Maladies Transmises par les tiques, puces et moustiques

L'UNITE DE GENOMIQUE MEDICALE

Equipe de Génomique et Maladies Génétiques
Equipe de la Génétique du Développement
Equipe des Cellules Souches et Thérapie Cellulaire

LABORATOIRE DES VENINS ET TOXINES

Microbiologie & génétique microbienne

Bactériologie moléculaire

Responsable : Mohammed TIMINOUNI PhD

NAYME Kaotar	: Chercheur
GHAZLANE Zineb	: Doctorante
OUFRID Salwa	: Doctorante
ZENATI Fatemzahra	: Doctorante
TALOUH Oussama	: Master
AZZAZ Azeddine	: Master
BENCHIKHI Abdelali	: Master



PARTENAIRES

Institutionnelles

Laboratoire de Bactériologie : Centre de Biologie Médicale : Institut Pasteur du Maroc (Dr. El Azhari)
Laboratoire de Microbiologie Alimentaire. Institut Pasteur Maroc (Dr. Cohen N. Dr. Bouchrif, Dr. Mliji M)
Service Recherche, Institut Pasteur du Maroc – Tanger (Dr. Abid M, Dr. El Malki F.)

Nationales

Laboratoire de Bactériologie : CHU Ibn Rochd. Casablanca (Pr. Zerouali K)
Laboratoire de Valorisation et de sécurité Alimentaire : FST Beni Mellal (Pr. Latrache H.)
Laboratoire de Microbiologie, Hygiène et Virologie : FST Mohammedia (Pr. Ennaji M.M)
Laboratoire de Microbiologie faculté des Sciences Ain chok Casablanca (Pr. Amarouch H., Pr. Soukri A.)
Laboratoire de Microbiologie. Faculté des Sciences El Jadida (Pr. El Otmani F)
Laboratoire de recherche Biologie et Santé. Faculté des Sciences ben M'sik (Pr. Saile R.)

Internationales

Unité de recherche et d'expertise : Bactéries pathogènes entériques : Institut Pasteur Paris (Dr. Weill FX)
Département des Sciences Médicale : Université de Sassari, Italie (Pr. Rubino S.)
Université Aboubaker Belkaid, Faculté des sciences de la nature et de la vie –Tlemcen Algérie (Pr. Hassaine H., Pr. Bendahou M.)

TRAVAUX DE RECHERCHE

L'équipe de bactériologie moléculaire et depuis sa création s'intéresse à un problème majeur de santé publique à savoir la résistance aux antibiotiques. Les travaux de recherche réalisés par l'équipe sont axés essentiellement sur l'étude de la virulence et l'identification des mécanismes de résistance aux antibiotiques notamment les bêtalactamines et les quinolones chez les entérobactéries

Ces travaux visent également à caractériser les facteurs d'émergence et de diffusion des clones multirésistants au niveau de l'hôpital et dans la communauté.

Sur la base de nos résultats sur la résistance aux antibiotiques notre équipe a focalisé ses efforts durant ces dernières années sur la recherche des alternatives thérapeutiques quant à l'utilisation des antibiotiques qui démontrent de plus en plus leurs inefficacités vis à vis d'une grande variété de bactéries. Ainsi et pour lutter contre ces bactéries nous nous sommes orientés vers l'étude de l'effet de certaines substances chimiques et enzymatiques sur les mécanismes d'adhésion bactérienne et la formation de biofilm, considérée comme étape primordiale dans la contamination bactérienne et la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques. En effet, dans leur environnement naturel, les microorganismes se développent majoritairement et préférentiellement à l'état sessile fixés sur des supports, organisés en communautés structurées, et englobés dans une matrice d'exopolysaccharide désigné le slime. Ce mode de vie microbienne est appelé biofilms. Ces derniers peuvent être à l'origine de problèmes sérieux,

Risques infectieux de biofilms bactériens dans le secteur médical, agroalimentaire et environnemental : Approches de lutte par procédés chimiques et enzymatiques

Les biofilms peuvent être à l'origine de problèmes sérieux dont l'impact économique et sanitaire est considérable. Dans le but de développer des produits anti-adhésion et anti-biofilm moins toxiques pour l'environnement, nous avons mis au point un test modèle adapté aux milieux industriel, médical et environnemental permettant ainsi de détecter le potentiel de préparations désinfectantes et enzymatiques de type hydrolases à prévenir la formation ou éliminer de biofilms. Sept bactéries modèles ont été choisies par leur forte adhésion en représentant les secteurs les plus touchés : Le secteur agroalimentaire représenté par *Escherichia coli* développée sur des billes de verre et *Salmonella* spp développée sur des billes d'inoc ; le secteur médical représenté par *Staphylococcus* et *Staphylococcus* développées sur le polystyrène, et par *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogènes* développées sur des coupons de cathéter ; le secteur environnemental représenté par *Pseudomonas aeruginosa* développée sur des coupons cylindriques de polyéthylène. Le test développé permet également de vérifier la toxicité des préparations désinfectantes et enzymatiques sur les cellules non adhérentes par déterminations de CMI et CMB. D'ailleurs, les souches modèles étudiées en biofilms présente une certaine résistance contre les désinfectants étudiés par rapport aux enzymes. Le désinfectant P4 est plus efficace et présente un effet préventif et curatif plus important en combinant entre trois principes actifs qui sont l'alcool, le chlore et le biguanide. *Salmonella* spp est la souche la plus résistante en biofilm aux désinfectants et la plus sensible à l'action des enzymes. Les taux d'inhibition en fonction du logarithme de la concentration en enzyme est une courbe sigmoïde de type dose-réponse pour certaines enzymes et une courbe sous forme de plateau qui atteint rapidement un maximum d'efficacité pour d'autres enzymes. Les protéases se sont révélées plus efficaces que les glycosidases en prévention comme en lavage pour les trois souches de *Staphylococcus* étudiées. Alors que pour *P. aeruginosa* et *Salmonella* spp, les glycosidases se sont démontrées plus efficaces que les protéases en prévention comme en lavage. Tandis que pour *E. coli* et *Streptococcus pyogènes*, les glycosidases se sont révélées plus efficaces que les protéases en prévention, or en lavage il semble que les protéases présentent une efficacité ayant une tendance à augmenter par rapport à la prévention d'un biofilm. L'étude de la composition de substances polymériques EPS produites par les sept bactéries modèles en fermenteur et au sein d'un biofilm a permis de mieux comprendre la nature des molécules organiques cibles impliquées dans l'inhibition de l'adhésion et l'élimination de biofilm.

FINANCEMENT

Projet 1 : Surveillance Nationale de la résistance aux antibiotiques

Effets de substances chimiques et enzymatiques sur l'adhésion bactérienne et la formation des biofilms. IPM

Projet 2 : Contribution à la détermination d'éléments d'analyse du risque lié à *Légionella pneumophila* dans les établissements recevant du public au Maroc. PPR/2015/16 CNRST (2016-2018)

Projet 3: Nutrition et pathologies chroniques. PPR/2015/16 CNRST (2016-2018)

Projet 4: Epidemiological studies of animal and human Brucellosis in two exposed provinces of Morocco: Sidi kacem and Jerada. CRDF Global Grant Project 2016

ENCADREMENT EN 2016

THESES SOUTENUES EN 2016

1-Risques infectieux de biofilms bactériens dans le secteur médical, agroalimentaire et environnemental : Approches de lutte par procédés chimiques et enzymatiques. Soutenue le 10 Décembre 2016 par Ghazlane Zineb : Université sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté des Sciences et Techniques- Fès.

2-Effet inhibiteur des huiles essentielles de trois plantes aromatiques sur *Escherichia coli* (BLSE) responsables d'infections urinaires d'origines hospitalières. Soutenue le 12 Juillet 2016 par Zennati Fatima : Université Abou Baker Belkaid, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'univers. Tlemcen. Algérie

MASTERS SOUTENUS EN 2016

Azzaz Azeddine (06 Octobre 2016)

Formation de biofilm et production de Shiga-toxines chez *Escherichia coli*. Master : Biotechnologie Alimentation et Santé. Faculté des sciences de Tétouan

Benchikhi Abdelali (25 juillet 2016)

Résistance aux β -lactamines et aux désinfectants des bactéries multi résistantes isolées à partir de l'environnement hospitalier de CHU Ibn Roch .Casablanca. *Master Euro-Africain de biosécurité et Biosûreté*. Faculté des sciences Rabat

Talouh oussama (20 juin 2016)

Contribution à l'étude de l'antibiorésistance et la virulence d'*Escherichia coli* isolées des viandes des volailles. Master en Sciences et Techniques. Spécialité : Microbiologie Appliquée et Génie Biologique. Faculté des Sciences et Techniques de Mohammedia

PUBLICATIONS 2016

1-Arhoune B, Oumokhtar B, Hmami F, Barguigua A, Timinouni M, El Fakir S, Chami F, Bouharrou A. Rectal carriage of extended-spectrum β -lactamase- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae among hospitalised neonates in a neonatal intensive care unit in Fez, Morocco. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016 Dec 27. pii: S2213-7165(16)30143-6. Doi: 10.1016/j.jgar.2016.11.004. [Epub ahead of print

2-Serray B, Oufriid S, Hannaoui I, Bourjilate F, Soraa N, Mliji M, Sobh M, Hammoui A, Timinouni M, El Azhari M. Genes encoding adhesion factors and biofilm formation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Morocco. *J Infect Dev Ctries*. 2016 Aug 31; 10(8):863-9

3- Hannaoui I, Barguigua A, Serray B, El Mdaghri N, Timinouni M, Ait Chaoui A, El Azhari M. carriage of vancomycin-resistant enterococci in a community setting in Casablanca, Morocco. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016 sept; 6:84-87

4-Meradji S, Barguigua A, Bentakouk MC, Nayme K, Zerouali K, Mazouz D, Chettibi H, Timinouni M. Epidemiology and virulence of VIM-4 metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn patients in eastern Algeria. *Burns*. 2016 Jun; 42(4):906-18

5- Maroui I, Barguigua A, Aboukacem A, Ouarrak K, Sbiti M, Louzi H, Timinouni M, Belhaj A. First report of VIM-2 metallo- β -lactamases producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Morocco. *J Infect Chemother*. 2016 Mar; 22(3):127-32

6-Diawara I, Zerouali K, Katfy K, Barguigua A, Belabbes H, Timinouni M, Elmdaghri N. Phenotypic and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolide in Casablanca, Morocco. *Infect Genet Evol*. 2016 Mar 4; 40:200-204

7- Elfatoiki FZ, El Azhari M, El Kettani A, Serhier Z, Othmani MB, Timinouni M, Benchikhi H, Chiheb S, Fellah H. Psoriasis and *staphylococcus aureus* skin colonization in Moroccan patients. *Pan Afr Med J*. 2016 Feb 8, 23:33.

8-Natoubi S, Barguigua A, Bouhali Zriouil S, Baghdad N, Timinouni M, Hilali A, Amghar S, Zerouali K. Incidence of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* among Patients and in the Environment of Hassan II Hospital, Settat, Morocco. *Advances in Microbiology*, 2016, 6, 152-161.

9-Maroui I., Aboukacem A., Timinouni M., Belhaj A. Virulence profiles of clinical and environmental *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Central Morocco. *African Journal of Microbiology Research*. 2016 , 14 April, 10(14), 473-480,

PERSPECTIVES 2017

Recherche

Projet : Etude de l'effet antimicrobien des substances naturelles extraites des plantes.

- Analyse de l'activité antibactérienne des enzymes en association ainsi que l'effet des combinaisons enzyme-détergent (détergent enzymatique) sur les pathogènes résistants.
- Analyse de l'effet antimicrobien des substances naturelles extraites des plantes. En effet la rareté des maladies chez les plantes sauvages s'explique par l'élaboration d'un système de défense naturelle qui leur

permet de lutter efficacement contre les pathogènes. Pour se protéger contre les bactéries, les champignons, les virus, les plantes synthétisent de manière constitutive ou induite, une multitude de molécules antimicrobiennes. L'originalité de ce système de défense réside dans l'exceptionnelle variabilité chimique des molécules produites. Ces dernières constituent, de par la diversité des groupements structuraux et fonctionnels qu'elles arborent, un vaste réservoir de substances actives. Le mode d'action des huiles essentielles sur les cellules bactériennes n'est pas clairement élucidé. Compte-tenu de la diversité des molécules présentes dans les huiles, l'activité antibactérienne semble résulter d'une combinaison de plusieurs modes d'action, impliquant différentes cibles cellulaires.

Par ailleurs, une étude plus approfondie des huiles essentielles et de leurs composés à propriétés antibactériennes pourrait permettre une avancée considérable dans la lutte antibactérienne à travers la découverte de nouveaux antibiotiques naturels et également au développement de produits naturels à propriétés antibactériennes à usage industriel.

Enseignement : cours à organiser

2^{ème} édition du cours sur l'antibiorésistance « du phénotype au génotype »

En collaboration avec le département « Génomes et Génétique » de l'Institut Pasteur à Paris, le laboratoire d'immunovirologie de l'Institut Pasteur et le laboratoire de Microbiologie au CHU Ibn Rochd de Casablanca.

Bactériologie Médicale

Responsable : Mohamed EL AZHARI PhD

Fatna BOURJILAT : PhD, chercheur
Najma boudebouch : PhD, chercheur
Hennioui Imane : Doctorante
Cherray bahija : Doctorante

PARTENAIRES

Institutionnel :

Laboratoire de Bactériologie Moléculaire. IPM, Casablanca

Laboratoire de Microbiologie Alimentaire. IPM, Casablanca

Nationaux :

Laboratoire de Microbiologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca

Internationaux

Laboratoire National de référence des leptospires. Institut Pasteur Paris

ACTIVITES DE SERVICE

Types actes : Analyses bactériologiques.
Nombre d'actes : 3000/an
Valorisation : 180 000 Dhs

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES ET/OU EN COURS 2016

Projet 1 : Caractérisation phénotypique et génotypique des entérocoques résistants à la vancomycine en milieu communautaire

Les entérocoques sont des bactéries impliquées dans des infections communautaires difficiles à traiter. L'émergence de la résistance à la vancomycine chez des souches d'entérocoques naturellement multirésistantes complique le traitement des infections qu'elles provoquent. L'objectif de ce travail est de rapporter la fréquence du portage intestinal et d'effectuer une caractérisation phénotypique et génotypique des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) en milieu communautaire à Casablanca.

Durant 6 mois (2014), 113 échantillons ont été examinés pour la présence d'entérocoques. La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de diffusion en milieu gélosé. Une identification phénotypique et génotypique d'espèce a été réalisée ainsi que la détection par PCR des gènes de résistance *vanA*, *vanB* et

vanC. Le séquençage de l'ARNr 16S a été réalisé pour confirmer l'identification de différentes espèces des souches d'entérocoques.

Nous avons isolé 100 (88,5%) souches d'*Enterococcus* incluant des isolats *répétitives* à partir de 80 individus. *E. faecium* (n=55) et *E. faecalis* (n=45) ont été les espèces identifiées. Le profil de résistance a souligné le caractère multirésistant chez 88% des souches. La prévalence du portage intestinal des ERV était de 21% (n=21) dont 13 (23.63%) souches étaient *E. faecium* et 8 (17.77%) étaient *E. faecalis*. Toutes les souches d'ERV ont été positives pour le gène *vanA*.

L'émergence des ERV et le taux élevé de la colonisation par les entérocoques multirésistants sont inquiétants. Des stratégies doivent être établies pour surveiller la dissémination de ces souches dans la communauté marocaine.

Projet 2 : Etude des staphylocoques métricilline résistantes

Staphylococcus aureus résistant à la métricilline (MRSA) est l'une des principales causes d'infections acquises dans les milieux communautaires et hospitaliers associés à des morbidité et mortalité dans le monde entier. La résistance à la métricilline par *S. aureus* est médiée par PBP2a, une protéine de liaison à la pénicilline avec une faible affinité aux bêta-lactamines, codées par le gène *mecA*

Notre étude a porté sur des échantillons collectés de divers prélèvements cliniques à partir des patients de l'hôpital Mère Enfant CHU Mohamed VI Marrakech au Maroc. L'âge Extrême était: 2 Jours - 15 ans avec un âge moyen de 24 mois, un total de 259 SA ont été collectées. Cinquante-trois des isolats étaient des SARM en La PCR est utilisé pour déterminer l'existence de la cassette chromosomique *mec* (SCC*mec*). Les souches SARM ont été analysées pour la présence des gènes *ica* et *bap*, associés à la formation de biofilm, et, les gènes *cna*, *Ebps*, *eno*, *fib*, *FnbA*, *FnbB*, *ClfA* et *clfB* qui codent pour des composants de surface microbiennes de la matrice MSCRAMMs. La formation de biofilm a été réalisée dans des plaques à 96 puits de microtitrage en polystyrène..

Nos résultats montrent que toutes les souches étaient résistantes à la pénicilline, sensibles à la vancomycine, et pristinamicin, 28 (52,83%) étaient résistantes à la kanamycine, 27 (50,94%) isolats étaient résistantes à la péfloxacin. La résistance à la tobramycine a été observée chez 26 (49,06%) isolats. 24 souches (45,28%) étaient résistantes à l'érythromycine 21 (39,62%) à la gentamicine. la résistance à la tétracycline a été observée chez 35,85% des isolats. 16 souches (30,19%) étaient résistantes à la rifampicine et SXT, 9 (16,98%) souches à l'acide fusidique, , 5 (9,43%) à la Tegecyclin, et quatre (7,55%) des souches au chloramphénicol. Une seule (1,89%) souche à lincomycine. SCC*mec*-III était le type de SCC*mec* le plus dominant, suivie par SCC*mec*-IV et SCC*mec*-I étaient moins fréquents.

Dans la présente étude, une association a été trouvée entre la détection du gène *icaD* et la formation de biofilm, 100% des souches hébergeant *icaD* et produisent biofilm, cela, suggère que dans ces espèces la formation de biofilm est un mécanisme important pour la persistance de l'infection. Aucun des isolats n'hebergent *bap* ou *bbp*. Par ailleurs, 96,23% des isolats étaient positifs pour *fnbA*, 60,37% des isolats étaient positifs pour *eno*, 43,39% des isolats étaient positifs pour *clfA* et *clfB*, et 11,32% des isolats étaient positifs pour *cna*, 9,34% souches isolées *EBP*, 5,66% des isolats étaient positifs pour *fib*, et 1,89% des isolats pour *fnbA*. La présence de la combinaison de ces gènes signifie qu'ils peuvent avoir une bonne capacité génétique pour l'adhésion.

La nécessité d'une surveillance de routine des enfants contre les souches résistantes à la métricilline *staphylococcus aureus* pour réduire la morbidité infantile causée par l'organisme a donc été révélé par cette étude. Le porte-SARM chez les enfants Marrakech était élevé, à partir de ces données; les variations génétiques des gènes d'adhésion doivent être étudiées plus.

FINANCEMENT

Projet 1 : Nutrition et pathologies chroniques. PPR/2015/16 CNRST (2016-2018)

Projet 2: Epidemiological studies of animal and human Brucellosis in two exposed provinces of Morocco: Sidi kacem and Jerada. CRDF Global Grant Project 2016

PUBLICATIONS 2016

- 1-Serray B, Oufrid S, Hannaoui I, Bourjilate F, Soraa N, Mlji M, Sobh M, Hammoumi A, Timinouni M, El Azhari M. Genes encoding adhesion factors and biofilm formation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Morocco. *J Infect Dev Ctries*. 2016 Aug 31; 10(8):863-9
- 2- Hannaoui I, Barguigua A, Serray B, El Mdaghri N, Timinouni M, Ait Chaoui A, El Azhari M. carriage of vancomycin-resistant enterococci in a community setting in Casablanca, Morocco. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016 sept ; 6:84-87

PERSPECTIVES 2017

Recherche

- Études épidémiologiques de la brucellose humaine et animale dans deux provinces exposées du Maroc : Sidi kacem et Jerada
- L'analyse de la qualité et la quantité du microbiote intestinal et sa relation avec certaines pathologies chronique

Responsable : El Mostafa MLIJI PhD

Assaidi Abdelwahid	:	Doctorant
Ghazlane Zineb	:	Doctorante
Hanane Jadiri	:	Master
Sanaa Moubssite	:	Master

PARTENAIRES

Institutionnels :

Equipe de bactériologie moléculaire (Dr. Timinouni Mohammed)

Nationaux :

Faculté des Sciences – Agadir (Pr. Hamadi Fatima)

Faculté des Sciences et Techniques de Fès (Pr. Khadija BEKHTI, Pr Iraqui Mohammed, Pr Pr. Saad Ibsouda Koraichi

Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal : Pr Latrache Hassan, Pr Mabrouki Mustapha, Pr El Ouali Mostafa, Dr Zahir Hafida

Faculté des Sciences Semlalia Marrakech : (Pr Imzilin Boujamaa)

FST de Béni-Mellal ; Faculté des Semlalia Marrakech.

ACTIVITES DE SERVICE

Types actes : Analyse microbiologique des eaux de toutes natures

Analyse des eaux chaudes sanitaires pour la recherche de *Legionella pneumophila*

Microbiologie de l'air et des surfaces

Nombre d'actes : 580 échantillons en 2016

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES

L'activité de recherche du Laboratoire de la Microbiologie des Eaux et Hygiène de l'Environnement (LMEHE) courant l'année 2016 s'intègre avec les tâches du projet PPR2015/16 intitulé : « Contribution à la détermination d'éléments d'analyse du risque lié à *Legionella pneumophila* dans les établissements recevant du public au Maroc » cette activité s'est intéressée en premier lieu à réaliser des prélèvements d'eau chaude sanitaire au sein des établissements recevant du public, les analyser pour la recherche et le dénombrement de *Legionella pneumophila*. Un check-list regroupant des données sur les facteurs environnementaux, est remplie sur terrain et servira comme outil pour tracer les concordances avec les résultats des analyses réalisées. Dans un premier temps les souches isolées sont identifiées comme étant *Legionella pneumophila* puis stéréotypées et en fin conservées en duplicate. Ensuite on s'est intéressé à étudier :

Le rôle des paramètres physico-chimiques (T, pH, dureté de l'eau) sur la survie de *Legionella pneumophila* et sa capacité à l'adhésion et à la formation des biofilms.

Dans le cadre des Interfaces de *Legionella pneumophila* avec les supports de la canalisation, nous avons étudié les propriétés physico-chimiques des surfaces bactériennes et celle des supports couramment utilisés pour la canalisation d'eau en sens d'adhésion et de formation de biofilms.

Finalement l'effet du chlore a été étudié sur les souches isolées de *Legionella pneumophila* ont fait l'objet de l'étude de sur des bactéries en phase planctonique et en biofilms.

L'ensemble de ces travaux a contribué à un rayonnement scientifique résumé comme suit

06 communications internationales

02 communications nationales

03 projets d'articles sur des journaux internationaux.

FINANCEMENT

ORIGINE : CNRST

Thème : " Contribution à la détermination d'éléments d'analyse du risque lié à *Legionella pneumophila* dans les établissements recevant du public au Maroc "

Porteurs du projet : Institut Pasteur du Maroc

Coordinateur du projet : Dr Mliji El Mostafa

Partenaires externes : la - Faculté des Sciences – Agadir ; FST de Fès, FST de Béni-Mellal ; Faculté des Semlalia Marrakech.

ENCADREMENT EN 2016

Nom	Ghazlane Doctorante	Zineb	Assaidi Doctorant	Abdelwahid	Jadiri Hanane Master	Moubsite Sanaâ Master
Origine	FST de Fès		FST de Béni-Mellal		FST de Fès	FST de Fès
Thème	Risques infectieux de biofilms bactériens dans le secteur médical, agroalimentaire et environnemental : Approches de lutte par procédés chimiques et enzymatiques		Etude de la contamination des systèmes de distribution d'eau chaude sanitaire par <i>Legionella pneumophila</i> au sein des établissements recevant du public au Maroc		Etude Effet du chlore sur les biofilms de <i>Legionella pneumophila</i>	Etude du rôle de la température et du chlore sur <i>Legionella pneumophila</i> en phase planctonique et en biofilms
Bilan	Soutenu le 10/12/2016		En 3 ^{ème} année de d'inscription en thèse		Soutenu en juin 2016	Soutenu en juin 2016

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE 2016

Déroulement des travaux du projet CNRST et les résultats trouvés à présents sont très motivants pour un champ d'action riche en expertise dans le domaine de la sécurité de l'environnement et aussi dans le domaine de la recherche scientifique.

PERSPECTIVES 2017

Recherche

Achever les travaux du projet *Legionella*, et publier les résultats scientifiques

Continuer à travailler sur d'autres pathogènes de l'environnement comme les Vibrions

Réalisation d'une formation à l'étranger sur la culture et l'identification des amibes libres de l'eau

Enseignement

Solliciter des modules d'enseignement

Microbiologie des aliments

Responsable : Brahim BOUHRIF

Bouchra KARRAOUAN	:	Chargé de recherche
Nadia ZIYATE	:	Doctorant
Nadia AMAJOURD	:	doctorant
Aziz- ED-RA	:	doctorant
Sara	:	Master

L'équipe de microbiologie des produits, aliments et environnement est créé en 1994 et agréé par le ministère de santé en 1997 (BO N°4485). Il effectue des prestations d'analyses dans les domaines de la santé animale, de la qualité des produits alimentaires, de la qualité de l'eau destinée à la consommation humaine et de l'environnement et de la recherche scientifique sur les bactéries entériques pathogènes.

PARTENAIRES

Institutionnels

Laboratoire de bactériologie et biologie moléculaire,
Laboratoire de bactériologie médicale,
Laboratoire de virologie,

Nationaux

ONSSA, Division de Pharmacie Vétérinaire des Intrants, Service de Contrôle et Expertises, Rabat,
Service bactériologie médical Centre hospitalier Ibnou Rochd, Casablanca
Service bactériologie médical Centre hospitalier Cheikh Khalifa, Casablanca,
Laboratoires de ville.

Internationaux

CNRSS Institut Pasteur Paris, France
Department of Biomedical Sciences, University of Sassari, Italy.

ACTIVITES DE SERVICE

Types actes	:	Analyse microbiologique des denrées alimentaires destinées à la consommation humaine et animale.
Nombre d'actes	:	3500 actes/an
Valorisation	:	2,5 MDH/an

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES ET/OU EN COURS 2016

Finalisés

- Caractérisation phénotypique et génotypique des Salmonella non Typhiques isolées des élevages de poules pondeuse -Maroc.

En cours

- Caractérisation phénotypique et génotypique des Salmonella non Typhiques isolées des saucisses crues à Meknès - Maroc

- Caractérisation phénotypique et génotypique des Salmonella non Typhiques isolées des denrées alimentaires dans différents points de vente à Tétouan -Maroc

ENCADREMENT EN 2016

DOCTORANT : 03

MASTER : 01

Thèmes des travaux pour chaque étudiant

Caractérisation des *Salmonelles* isolées des différentes sources (Animale, Humain et environnement)

THESES SOUTENUES en 2016 : 0 Master SOUTENUS en 2016 : 01.

Titre de master, date de soutenance et université d'origine

PUBLICATIONS 2016

ACCEPTÉES:

N. Ziyate, B. Karraouan, A. Kadiri, S. Darkaoui, A. Soulaymani, and B. Bouchrif. Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* isolates in Moroccan laying hens farms. 2016 J. Appl. Poult. Res. 00:1–8.

Kaotar Nayme, Abouddihaj Barguigua, Brahim Bouchrif, Bouchra Karraouan, Fatima El Otmani, Naima Elmdaghri, Khalid Zerouali, Mohammed Timinouni. Genotypic characterization of quinolone resistant-*Escherichia coli* isolates from retail food in Morocco. Journal of Environmental Science and Health, PartB (2016).

Nadia Amajoud, B. Bouchrif, M. Maadoudi, N. S. Senhaji, B. Karraouan, A. El Harsa, J. El Abrini. Prevalence, serotype distribution and antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from food products in Morocco (Sous presse JIDC).

Bouchra Karraouan, Nadia Ziyate, Abdelaziz Ed-dra, Nadia Amajoud, Rachid Boutaib, Abdellah Akil, Abdellah Allaoui, El Ossmani Hicham, Zerouali Khaled, Elmdaghri Naima¹, Bouchrif Brahim. *Salmonella* enterica serovar Kentucky: Antimicrobial resistance and molecular analysis of clinical, animal and environment isolates from Morocco. (Sous presse JIDC).

SOUIMISES :

Ed-dra, F. Rhazi filai, B. Karraouan, A. El allaoui¹, A. Aboukacem, B. Bouchrif. Prevalence, molecular and antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from sausages in Meknes, Morocco (Soumis).

Laure Fonteneau, N. J.-Da Silva, L. Fabre, P. Ashton, M. Torpdahl, L. Müller, B. Bouchrif, A. El Boulani, E. Valkanou, W. Mattheus, I. Friesema, S. H Leon, C. V. Martinez, J. Mossong, E. Severi, K. Grant, F.X. Weill, C. M. Gossner, S. Bertrand, T. Dallman, S. Le Hello. Multinational outbreak of travel-related *Salmonella* Chester infections in Europe, summer 2014 – 2015. (eurossurveillance-D-16-00456 Soumis).

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE 2016

La recevabilité du dossier d'accréditation auprès de la SEMAC pour l'accréditation initiale selon le référentiel ISO 17025 version 2005.

Emergence des clones des *Salmonella Typhimurium* immobile dans les viandes rouges et blanches isolées pour la première fois au Maroc.

PERSPECTIVES 2017

Recherche

Détermination de la prévalence de *Campylobacter* chez les volailles, et analyse des sérotypes circulants.

Enseignement

Séminaire sur la résistance aux antibiotiques chez *Salmonella* non *Typhiques* : données humaine, non humaine et étude collaborative.

Laboratoire des Meningocoques

Responsable : Aziza RAZKI PhD

Dr Yassine ZOUHEIR	:	Chercheur
Khadija AIT MOUSS	:	Master
Soukaina TOUMI	:	Master
Jihane FAKHOUR	:	Master
Ilham AABAD	:	PFE

PARTENAIRES

Institutionnels :

Laboratoire d'Immunologie

Nationaux :

CHU Ibn Rochd Casablanca

Clinique attfal

Les laboratoires du secteur privé.

Internationaux :

Institut Pasteur Paris

ACTIVITES DE SERVICE

Types actes : Les prélèvements sont envoyés par les laboratoires partenaires du secteur privé pour le diagnostic du pneumocoque, le méningocoque et l'*Haemophilus influenza*

Diagnostic et confirmation de *Nm* (Souches et liquides biologiques)

Identification des sérogroupes et génogroupes à partir de souches isolées et des liquides biologiques par les techniques de biologie moléculaire.

Il est à noter que le diagnostic est fait gratuitement.

Nombre d'actes : Tout dépend de la saison, en moyenne 20 par an)

Valorisation de l'activité de service : Encourager les laboratoires à pousser le diagnostic surtout quand la culture échoue.

Nous faisons le diagnostic par PCR ; car plus sensible sachant que le malade a été mis sous antibiothérapie dans la majorité des cas avant son admission ou avant qu'il soit prélevé (sang ou LCR).

TRAVAUX DE RECHERCHE FINAISES ET/OU EN COURS 2016

Il s'agit d'une jeune activité de recherche installée à l'IPM depuis Septembre 2013

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

- Contribuer à la surveillance microbiologique à partir des souches adressées par les services de bactériologie des CHU 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 et l'identification de *N.m* dans LCR, sang, liquide pleural, en cas d'échec de la culture,
- Analyser et déterminer les marqueurs épidémiologiques complémentaires (sérotypes, sous types) afin de :
 - o Faire le lien entre deux personnes contaminées par le même sérotype
 - o Instaurer des mesures prophylactiques chimio prophylactiques et vaccinal.
 - o Surveillance et description de l'état des résistances/sensibilités de *N. méningites* aux antibiotiques.
 - o 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

- 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 (souchothèques), et génotypage des souches de *Neisseria meningitidis* de séro groupe B ne bénéficiant actuellement d'aucun vaccin.

Travaux réalisés en 2016

L'étude inclut tous les méningocoques invasifs collectés entre 2011 et 2015 dans le laboratoire de méningocoques de l'Institut Pasteur de Casablanca via le laboratoire de bactériologie de l'hôpital Ibn Rochd – Casablanca et les laboratoires du secteur privé. Les isolats ont été caractérisés par typage moléculaire et par test de sensibilité aux antibiotiques. La technique de PCR a été utilisée pour l'identification des méningocoques directement à partir de matériaux cliniques. Les isolats recueillis ont été typés par MLST et le séquençage du génome entier ou WGS

Dans la région de Casablanca, sur les cinq dernières années, 153 cas ont été recueillis et confirmés, dont 40 matériels cliniques primaires et 113 cultures viables. La plupart des cas ont été isolés de LCR. Les nourrissons et les jeunes enfants courent le plus grand risque d'IMM, l'âge médian est de 3 ans (1-7). Les méningocoques du séro groupe B, C, Y et W étaient respectivement responsables de 88,5%, 2,2%, 1,4% et 0,7% des cas. Pour le diagnostic de non-culture, les résultats ont montré que 5,8% étaient négatifs pour les méningocoques tandis que 1,4% étaient positifs pour *Streptocoque*.

L'analyse par MLST a été réalisée pour 102 isolats. Il a révélé que parmi les isolats du séro groupe B, les complexes clonaux les plus répandus (cc) étaient cc32 suivis de cc41 / 44, cc461 et cc60 et d'autres cc. Nous avons pu détecter la formule de typage moléculaire la plus.

L'analyse WGS a montré la grande diversité génétique parmi les isolats de séro groupe B

Ce travail a été réalisé avec la collaboration du centre national de référence des méningocoques sous la direction du Dr Muhammad Taha. Avec un financement du projet ACIP (Janvier 2014 -Janvier 2016).

FINANCEMENT

Projet : Apport du génotypage sur la surveillance des infections invasives meningococciques : Impact sur la politique vaccinale (ACIP 2014)

ENCADREMENT EN 2016

DOCTORANT : 01
MASTER+PFE : 03

Thèmes des travaux pour chaque étudiant

Génotypage de *N.m* Recherche de corrélation entre le port du gène pen A et la sensibilité à la pénicilline (Khadija Ait Mouss : Doctorante)

Apport de la PCR dans le diagnostic des IIM. (Soukaina Toumi : Master)

N.m : De l'isolement à la confirmation (Jihane Fakhour ; Master)

Mises au point et Validation des techniques d'identification du gène Pen A (Ilham Aabad : PFE)

Master SOUTENUS en 2016 : 03.

COURS / FORMATIONS ORGANISEES

INTERNATIONAL :

11 -07 - 2016 : Participation à l'étude inter-laboratoire organisée à l'Institut Pasteur de Paris par le centre National de Référence des Méningocoques afin d'évaluer la mise en œuvre ainsi que le diagnostic des méningites à méningocoques par biologie moléculaire en milieu hospitalier. Nous avons reçu 08 échantillons à traiter comme des liquides céphalorachidiens.

Du 05 au 09 Juin 2016 : Accueil d'EVA HONG Ingénieur de recherche au centre National de Référence des méningocoques de l'Institut Pasteur Paris. Pour visite de l'IPM et en particulier voir l'installation et le fonctionnement du laboratoire des méningocoques de l'IPM et formation du personnel du laboratoire.

Objectif de sa visite répond aux accords définis pendant la réunion de coordination du projet en Janvier 2014.

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE 2016

[LE 24 /05/2016](#) : à Marrakech

Séminaire table ronde pour lancement du projet de diagnostic par PCR (non-culture) des méningocoques dans les différents CHU du royaume. Organisé par Sanofi Pasteur.

[25 au 27/05/2016](#)

Présentation affichée au 4ème congrès de la SOMIPEV à Marrakech

CARACTERISATION PHENOTYPIQUE ET GENOTYPIQUE DE SOUCHES DE *Neisseria meningitidis* ISOLEES A CASABLANCA ENTRE 2011 ET 2013 : ETUDE PRELIMINAIRE

[17 au 18 Octobre 2016, Lisbonne, Portugal](#) :

Global Meningococcal Initiative 2016 Regional Roundtable Meeting (Middle East, North Africa, and Sub-Saharan Africa)

Présentation des travaux dans le cadre de la surveillance des IIM au Maroc

[12-13 Décembre 2016, Paris Présentation](#) affiché à la RICAI

INVASIVE MENINGOCOCCAL DISEASE : SURVEILLANCE IN CASABLANCA (MOROCCO)

PERSPECTIVES 2017

Recherche

Agrandir le champ de l'étude dans le cadre de la surveillance des infections invasives à méningocoque à l'échelle du Maroc.

Chercher du financement pour développer des projets : dans le cadre de la surveillance des infections invasives à méningocoques et développement de tests diagnostiques rapides en collaboration avec le laboratoire d'immunologie.

Enseignement

Cours à organiser :

Les infections bactériennes invasives ; identification et typage moléculaire des isolats de *N.m.*

Laboratoire des Chlamydiae et Mycoplasmes

Responsable : Fouzia RADOUANI PhD

Etudiante en thèse : Loubna ELYAZOULI

Etudiant en thèse : Zakaria EL YAZGHI

Etudiant en Master : Haroune SANOUSSI

PARTENAIRES

Institutionnels :

Laboratoire d'Immuno-virologie (HIV)

Laboratoire de leishmaniose

Service d'Informatique

Nationaux :

Service de chirurgie Cardiovasculaire, CHU Ibn Rochd Casablanca

Service d'Ophthalmologie, CHU Ibn Rochd Casablanca

Laboratoire d'Immunologie Cellulaire, Institut National d'hygiène

Laboratoire de Biochimie Immunologie, Faculté des Sciences de Rabat

Réseau Marocain de bioinformatique (FSR, FMPR, INH, INRA, ENSAT, UMP, ISPITS)

Internationaux :

Institut Pasteur – Bioinformatics and Biostatistics Hub – C3BI, USR 3756 IP CNRS, 75724 Paris, France

Réseau Pan Africain de bioinformatique (H3Abionet)

ACTIVITES DE SERVICE

L'activité de service a été dans le laboratoire jusqu'au 30 Mars 2016

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES ET/OU EN COURS 2016

Projet 1 : Etude de la part de l'infection à *Chlamydia pneumoniae* dans les maladies cardiovasculaires : Etude moléculaire et immunologique

Dans ce travail, nous nous sommes tracés comme objectif, l'évaluation de l'association de l'infection à *Chlamydia pneumoniae* aux maladies cardiovasculaires en menant une étude cas témoins, et nous avons procédé à une étude moléculaire et immunologique avec caractérisations moléculaire des souches détectées.

La détection moléculaire par Nested PCR a révélé 54% (75/137) des cas positifs dans les CMNs et 86,5% (31/37) dans les plaques d'athérome. La différence entre la prévalence de *C. pneumoniae* chez les cas et les témoins est statistiquement significative ($p < 0,001$, OR = 5,777), ce qui suggère que les patients atteints d'une infection par *C. pneumoniae* sont 5,7 fois plus susceptibles de développer une athérosclérose. Sur la base d'une analyse multi-variée par régression logistique, nos résultats confirment que *C. pneumoniae* est un facteur de risque indépendant pour le développement de l'athérosclérose.

Un total de 103 échantillons positifs ont été séquencés avec chez les cas CMNs ($n = 60$) et plaques d'athérome ($n = 29$) et chez les témoins CMNs ($n = 14$). Les résultats ont montré une homologie $> 98\%$ avec les souches de référence de *C. pneumoniae* humaine circulants dans le monde et une parfaite identité (100%) entre les séquences des CMNs et celles des plaques d'athérome appartenant au même sujet a été révélé. En effet, l'analyse de polymorphisme au niveau des séquences des CMNs a montré que 47 souches présentent une identité à 100% avec les souches de référence, 9 présentent un SNP au niveau d'une seule paire de base et 4 au niveau de deux paires de bases. D'autre part, pour les 29 séquences de souche isolées dans les plaques d'athérome, nous avons révélé 25 séquences identiques aux souches de référence, 3 présentant un SNP au niveau d'une seule paire de base et une séquence présentant des SNP au niveau de 5 paires de base. L'analyse phylogénétique des souches de *C. pneumoniae* détectées que ce soit dans les CMNs que dans les plaques d'athérome des cas et des contrôles a montré une grande identité avec les souches de référence. L'analyse de l'évolution des souches a montré que nos souches sont groupées dans un seul groupe.

L'exploitation des résultats de l'expression des CD4, CD8 et CD14 chez les sujets atteints d'une maladie cardiovasculaire, a montré une élévation significative de taux d'expression chez les sujets infectés par *C. pneumoniae* par rapport aux sujets non infectés ($p < 0.05$). Ainsi, les sujets infectés, malades et/ou non malades, présentent une surexpression de CD4, CD8 et CD14 ($p < 0.0001$).

Ces résultats nous permettent de confirmer le rôle de l'infection à *C. pneumoniae* dans la causalité des maladies cardiovasculaires chez la population faisant objet de notre étude.

Projet 2 : Exploration des composantes génétique et microbiologique des maladies cardiovasculaires : études des gènes prédisposant à la maladie et à l'infection avec développement et amélioration des outils de bioinformatique

La génomique et l'analyse bioinformatique représentent de nos jours des disciplines incontournables pour la compréhension de différents mécanismes et l'explication de nombreuses pathologies.

En effet, Les maladies cardiovasculaires qui constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins représentant une cause majeure de mortalité dans le monde car plusieurs personnes décèdent chaque année en raison de maladies cardio-vasculaires plus que toute autre cause et leur origine reste multifactoriel et leur exploration nécessite plusieurs types d'investigations.

Le but principal de ce projet est le développement et l'amélioration des outils de bioinformatique pour l'étude des composantes génétiques et microbiologiques impliquées dans ces maladies et par la suite élaborer un modèle de prédiction en se basant sur le profil génomique du patient.

Pour cela, l'exploration des bases de données biologiques publiques sur la composante génomique et microbiologique de l'athérosclérose sont en cours.

Dans un autre volet, un outil de correction de séquences générées par le séquenceur automatique a été développé et des améliorations sont en cours pour son perfectionnement et sa validation

Methodologies adopté

- Exploitation des bases de données biologiques publiques sur les composantes génomiques et microbiologiques de l'athérosclérose.
- Utilisation du system Linux et les programme de traitement de données.
- Manipulation du langage de programmation R et Python pour le développement.

FINANCEMENT

Projet de Bioinformatique H3Abionet

ORIGINE : NIH

VALORISATION : 13 410 \$

ENCADREMENT EN 2016

NOMBRE DE DOCTORANTS : 2

Titre du sujet Doctorant 1 : Etude de la part de l'infection à *Chlamydia pneumoniae* dans les maladies cardiovasculaires : Etude moléculaire et immunologique

Titre du sujet Doctorant 2 : Exploration des composantes génétique et microbiologique des maladies cardiovasculaires : études des gènes prédisposant à la maladie et à l'infection avec développement et amélioration des outils de bioinformatique

NOMBRE DE MASTERS : 1

Sujet Master : Diagnostic moléculaire de l'infection à *Chlamydia pneumoniae* chez des patients présentant des maladies cardio-vasculaires avec comparaison de deux méthodes d'extraction d'ADN

THESES SOUTENUES en 2016 : 0

Master SOUTENUS en 2016 : 1

Date de soutenance et université d'origine : le 23 Juin 2016, Université Hassan II de Casablanca, Faculté des sciences et Techniques Mohammedia

PUBLICATIONS 2016

ACCEPTÉES

Nicola J. Mulder, Ezekiel Adebisi, Raouf Alami, Alia Benkahla, James Brandful, Seydou Doumbia, Dean Everett, Faisal M. Fadlilmola, Fatima Gaboun, Simani Gaseitsiwe, Hassan Ghazal, Scott Hazelhurst, Azeddine Ibrahim, Winston Hide, Yasmira Jaufeerally Fakim, C. Victor Jongeneel, Fourie Joubert, Samar Kassim, Jonathan Kayondo, Judit Kumuthini, Sylvester Lyantagaye, Julie Makani, Ahmed Mansour Alzohairy, Daniel Masiga, Ahmed Moussa, Oyekanmi Nash, Odile Ouwe Missi Oukem-Boyer, Ellis Owusu-Dabo, Hugh Patterton, Fouzia Radouani, Khalid Sadki, Fouad Seghrouchni, Özlem Tastan Bishop, Nicki Tiffin, Nzovu Ulenga, and the H3ABioNet Consortium, as members of the H3Africa Consortium. **H3ABioNet, a Sustainable Pan-African Bioinformatics Network for Human Heredity and Health in Africa.** *Genome Res.* 2016 Feb; 26(2):271-7. doi: 10.1101/gr.196295.115

SOUIMISES :

1/ Fouzia Radouani, Loubna El Yazouli, Sophia Majdouline Rahimi, Hicham Hejaji, Zakaria Elyazghi, Aziz ElAlami, Naima Elmdaghri. Serological Exploration of *Chlamydia pneumoniae* infection in Moroccan patients with Cardiovascular Diseases, (Submitted to Microbial Pathogenesis)

2/ Loubna El Yazouli, Alexis Criscuolo, Hicham Hejaji, Mohamed Bouaaza, Naima Elmdaghri, Aziz Aroussi Alami, Abderahim Amraoui, Nadia Dakka, Fouzia Radouani. Investigation of *Chlamydia pneumoniae* infection in Moroccan Patients suffering from cardiovascular diseases (Journal of Infection and Public Health).

3/ Loubna El Yazouli, Alexis Criscuolo, Hicham Hejaji, Mohamed Bouaaza, Naima Elmdaghri, Aziz Aroussi Alami, Abderahim Amraoui, Nadia Dakka, Fouzia Radouani. Molecular characterization of *Chlamydia pneumoniae* associated to atherosclerosis (Pathogens and Disease).

4/ Nicola J Mulder, Ezekiel Adebisi, Marion Adebisi, Seun Adeyemi, Azza Ahmed, Rehab Ahmed, Bola Akanle, Mohamed Alibi, Don L Armstrong, Shaun Aron, Efejiro Ashano Shakuntala Baichoo, Alia Benkahla, David K Brown, Emile R. Chimusa, Faisal M. Fadlilmola, Dare Falola, Segun Fatumo, Kais Ghedira, Amel Ghouila, Scott Hazelhurst, Iunu Isewon, Segun Jung, Samar Kamal Kassim, Jonathan K, Kayondo, Mamana Mbiyavanga, Ayton Meintjes, Abayomi Mosaku, Ahmed Moussa, Zahra Mungloo-Dilmohamud, Oyekanmi Nashiru, Trust Odia, Adabi Okafor, Olaleye Oladipo, Victor Osamor, Jellili Oyelade, Khalid Sadki, Samson, Pandam Salifu, Jumoke Soyemi, Sumir Panji, Fouzia Radouani, Oussama Souiai, Özlem Tastan Bishop, and The H3ABioNet Consortium, as members of the H3Africa consortium. Development of Bioinformatics Infrastructure for Genomics Research in H3Africa (Global Heart).

5/ Nicola Mulder, Sally N. Adebamowo, Clement A. Adebamowo, Alice Matimba, Zahra Mungloo-Dilmohamud, Shakuntala Baichoo, Osimhiarherhuo Adeleye, Oladimeji Adebayo, Dan J. Stein, Ahmed Moussa, Hassan Ghazal, Alia Benkahla, Kais Ghedira, Oussama Souiai, Mohamed Alibi, Fouzia Radouani, Faisal M. Fadlilmola, Khalid SADKI. Genomic Research Data Generation, Analysis and Sharing – Challenges in the African Setting (CODATA Data Science Journal special issue on Data sharing).

COURS/FORMATIONS ORGANISES

INSTITUTIONNEL : cours sur scientifique Linux

INTERNATIONAL :

1/ Cours sur les bases de bioinformatique

IBT-2016 : Formation online en collaboration avec le Réseau H3Abioent

2/ Cours du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP)

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE 2016

Participation dans deux congrès internationaux par des présentations orales et affichées
17th International Union society for sexually Transmitted Infection, Marrakech 9th-12th May 2016 ;
8th European Symposium of Chlamydia Research, Oxford Town Hall from 6th – 9th September 2016

COMMUNICATIONS ORALES ET AFFICHÉES

1/ EL Yazouli L, Ouladlahsen A, Elmdaghri N, Radouani F. Chlamydia trachomatis investigation and strains molecular characterization in Moroccan population. 17th IUSTI World Congress, May, 9-12, 2016, Marrakech, Morocco.

2/ Radouani F, Prokoph A ? Bellik A, EL Yazouli L, Benmoussa D, Elmdaghri N. Urogenital Mycoplasma in Moroccan Population: Prevalence and Antibiotic Susceptibility. 17th IUSTI World Congress, May, 9-12, 2016, Marrakech, Morocco.

3/ Loubna ELYazouli, Hicham Hejaji, Aziz Alami, Naima Elmdaghri, Nadia Dakka, Fouzia Radouani. Molecular Characterization of detected *C. pneumoniae* strains in Moroccan patients with cardiovascular diseases; 8th Meeting of the European Society for Chlamydia Research. Oxford, 6th-9th September 2016.

4/ Loubna ELYazouli, Fouad Seghrouchni, Hicham Hejaji, Aziz Alami, Naima Elmdaghri, Nadia Dakka, Fouzia Radouani. Cell mediated immunity response to *Chlamydomphila pneumoniae* infection in Moroccan patients with cardiovascular diseases. 8th Meeting of the European Society for Chlamydia Research. Oxford, 6th-9th September 2016.

PERSPECTIVES 2017

Projet 2 : continuer sur le projet

Projet 3 : Soumis pour financement EMRO

« Investigation des infections à *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* dans les pneumopathies de l'enfant au Maroc avec évaluation des facteurs de risque socio-economiques et environnementaux associés »

Les pneumopathies communautaires occupent une place importante en pédiatrie. Elles représentent la première cause d'hospitalisation chez l'enfant et constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité infantile. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), deux million d'enfants de moins de cinq ans meurent chaque année de pneumopathies à travers le monde.

Au Maroc, la pneumonie est une maladie qui se répond rapidement dans les rangs des petits citoyens, ils sont touchés à des degrés différents. Selon les statistiques nationales, 4.000 enfants de moins de 5 ans meurent chaque année de pneumonie.

Plusieurs agents infectieux sont en cause, leur répartition dépend de l'âge de l'enfant et des données épidémiologiques du pays. Le traitement des pneumopathies communautaires est souvent probabiliste, vise en première intention le pneumocoque qui est le pathogène le plus fréquemment rencontré et facile à détecter par les méthodes conventionnelles, ce qui relègue au dernier plan les agents atypiques à savoir *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*, reconnus comme responsables de 40% des pneumonies par une étude canadienne et dont l'identification est souvent difficile nécessitant le recours à des tests particuliers à savoir la culture cellulaire, les méthodes sérologique spécifiques et les techniques de biologie moléculaires qui doivent être spécifiquement demandés par le clinicien .

Dans le contexte Marocain, les données sur ces deux agents bactériens sont fragmentaires, basées principalement sur des études séro-épidémiologiques.

Notre travail vise comme principal objectif de déterminer le rôle étiologique de *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* dans la pneumopathie communautaire des enfants par des méthodes moléculaires spécifiques avec évaluation des différents facteurs de risques favorisant ces infections et une caractérisation moléculaire des agents détectés.

Laboratoire H. pylori et pathologies gastriques

Responsable : Fatima MAACHI PhD

Dr. Saloua Nadifiyine : Chercheur
Dr. Hasna Boura : Chercheur
Mohamed Reda Jouimy : Doctorant
Ghizlane Bounder : Doctorante



PARTENAIRES

Institutionnel : Dr. Hakima BENOMAR :
Laboratoire d'Anatomo-pathologie, (IPM)-Casablanca

Nationaux :

Pr. Wafaa BADR : Service de Gastroentérologie CHU, Casablanca
Pr. Hassan Jouhadi : Centre d'Oncologie CHU, Casablanca
Pr. Anass Kettani : Faculté des Sciences Ben M'Sik, Casablanca
Pr. Halima LEBRAZ : Faculté des Sciences Ben M'Sik, Casablanca
Pr. Laila Guemouri : Faculté de Médecine Dentaire, Casablanca
Pr. Rafik Ismail : Centre de Gastroentérologie privé, Casablanca
Pr. Mellah Abdelhak : Centre de Gastroentérologie privé, Casablanca
Dr. Mimouni Mohsine : Institut National d'Oncologie, Rabat

Internationaux

Dr. Eliette Touati : Institut Pasteur Paris France
Pr. Marjan Mohammadi : Institute Pasteur of Iran
Pr. Dominique Lamarque : Hôpital A. Paré, Boulogne-Billancourt Paris-France
Dr. Benjamin Roche : Research Institute for Development Montpellier, France

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES ET/OU EN COURS 2016

L'implication de l'hélicobacter pylori (*H.pylori*) (bactérie Cancérigène de type I) dans les pathologies gastriques est établi. Le cancer gastrique (CG) est le quatrième cancer le plus fréquent et la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde. Il touche environ un million de personnes par an. En raison de son diagnostic tardif fréquent, le CG est souvent associé à un mauvais pronostic avec un taux global de survie de 15% (5 ans). Au Maroc, le CG représente 3,1% de tous les cancers et 33% des cancers digestifs.

Le rôle de *H. pylori* dans la genèse de l'adénocarcinome gastrique a été clairement démontré par la mise en évidence de mécanismes cellulaires de carcinogenèse par la bactérie et ses facteurs de virulences. En effet, elle induit une gastrite chronique qui évolue aux lésions cancéreuses chez 1 à 3% des personnes infectées. Ainsi, comme tout type de Cancer, le CG est une malignité liée à l'inflammation induite par une infection, qui se développe chez les personnes ayant une prédisposition génétique. Le CG est également associé au dysfonctionnement des mitochondries et à l'altération du taux d'ADN mitochondrial. Sur la base de ces données, notre laboratoire s'est intéressé à l'étude de la pathogénicité de *H. pylori* en étudiant ses facteurs de virulences, et en déterminant les biomarqueurs pour la détection et la prévention du Cancer Gastrique lié à cette bactérie.

TNF alpha et ADNmt

Une étude récente publiée en 2015 par notre équipe a montré l'association du polymorphisme génétique spécifique lié à des facteurs inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale (TNF α) à un risque accru de Cancer Gastrique (CG) chez la population marocaine. Particulièrement, les polymorphismes du gène TNF α aux positions (-238 et -308). Ces travaux ont fait l'objet d'une collaboration avec l'unité de Pathogénèse de l'hélicobacter de l'Institut Pasteur de Paris, dans le cadre du projet ACIP 2015 détaillé ci-dessous :

Circulating biomarkers in geographically diverse populations with varying rates of gastric cancer: mitochondrial DNA and inflammatory factors as potential candidates. (Projet ACIP 2015, En cours)

Jusqu'à nos jours, la détection du Cancer Gastrique ne se fait que par méthode invasive, par endoscopie gastrique. Le développement d'une méthode non invasive par la caractérisation des biomarqueurs permettra une détection précoce et un suivi adapté des patients. Le CG est une malignité liée à l'inflammation induite par une infection, qui se développe chez les personnes ayant une prédisposition génétique. Il est également associé au dysfonctionnement des mitochondries et à l'altération du taux d'ADN mitochondrial (ADNmt). Une étude récente, réalisée par Dr. Touati et ses collaborateurs, a démontré un niveau plus élevé d'ADNmt des leucocytes circulants chez les patients atteints de CG, associée à un niveau sérologique élevé de la cytokine inflammatoire IL-8. D'un autre côté, l'étude récente effectuée par notre équipe a montré l'association, du polymorphisme génétique spécifique lié à des facteurs inflammatoires comme le TNF α , à un risque accru de CG. Ces études en cours de réalisation, s'effectuent sur trois cohortes de patients, d'origine géographique différente, ciblant les différentes étapes de la cascade de la carcinogénèse gastrique.

Dans le cadre de ces études et durant l'année 2016, 77 patients souffrant de différentes pathologies gastriques, allant d'une simple gastrite jusqu'au stade de CG ont été recrutés au niveau du service de Gastroentérologie du CHU de Casablanca. Cette population est composée de 35 cas atteints de Gastrite Chronique, 19 de Gastrite atrophique, 11 cas de métaplasie intestinale et 15 de Cancer Gastrique.

Parmi les 77 patients recrutés, 45% sont des hommes et 54 % sont des femmes, l'âge moyen de notre population est de 48.8 ans \pm 16.5 avec un sexe ratio de 0.83.

Grâce à ces études, l'association du TNF α , l'ADNmt et IL-8 pourrait constituer un ensemble de biomarqueurs pour identifier les personnes à haut risque de développer un Cancer Gastrique.

Récepteurs du TNF alpha

TNFR1

Infection à *H. pylori* et l'implication du récepteur de TNF alpha (TNFR1) dans les pathologies Gastriques (Publication soumise)

Au Maroc et à ce jour, aucune étude n'a été faite sur la relation entre les polymorphismes du gène du récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNFRSF1) et le développement de pathologies gastriques sévères. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'implication des SNP de TNFRSF1 dans le développement de la gastrite chronique et du CG dans la population marocaine.

L'analyse de nos résultats avait révélé l'absence totale de TNFRSF1-383 (A / G) SNP. La distribution des génotypes TNFRSF1-580 (A / G) entre les patients et les témoins ne présentait aucune différence significative ($p=0,919$). Par contre, pour le TNFRSF1 -609 (G / T) SNP, les homozygotes G / G présentaient un risque élevé de développer un cancer gastrique par rapport aux homozygotes T / T et hétérozygotes G / T ($P = 0,041$).

Ces travaux ont fait l'objet d'une publication soumise à *Mediators of Inflammation*.

TNFR2

Infection à *H. pylori* et l'implication du récepteur de TNF alpha (TNFR2) dans les pathologies Gastriques (étude en cours)

Le TNFR2 ou TNFRSF1B joue un rôle important dans la prolifération, l'invasion et la métastase des cellules tumorales. L'expression de TNFRSF1B augmente dans les tumeurs, ce qui suggère que cette augmentation serait un facteur de pronostic chez les patients atteints de cancers. En effet, deux mutations sont impliquées : la première mutation, la TNFRSF1B +676 T/G, est située dans l'exon 6 du gène TNFRSF1B et le changement de T en G provoque une substitution qui affecte le clivage protéolytique du TNFRSF1B lié à la membrane, donnant une forme soluble qui altère la signalisation du NF-kappaB et qui affecte l'apoptose induite par le TNF-alpha.

La deuxième mutation, la TNFRSF1B +1663 A/G, est située dans la région 3'-UTR de l'exon 10. Les SNP dans les sites 3'-UTR ciblés par les micro-ARN peuvent créer ou détruire les sites de liaison de micro-ARN, régulant l'expression du gène cible et affectant davantage le processus de carcinogénèse. Ces deux mutations sont impliquées dans les pathologies inflammatoires et certains cancers.

L'association du polymorphisme du gène TNFRSF1B et le développement de pathologies gastriques sévères a fait l'objet de cette étude. Elle nous permettrait d'évaluer l'implication des SNPs au niveau du gène TNFRSF1B dans le développement du cancer gastrique et le pronostic des patients atteints de cette pathologie.

H.pylori et son facteur de virulence CagA

Implication du CagA dans la sévérité de la pathologie gastrique et son Association avec le polymorphisme du TNF α -308A/G et -238G/A (étude en cours)

H.pylori possède de nombreux facteurs de virulence lui conférant le pouvoir de fluctuer la réponse inflammatoire et d'altérer l'intégrité de la muqueuse gastrique, d'où l'apparition de nombreuses pathologies gastriques telles que les ulcères, les gastrites, le MALT et le cancer gastrique. L'un des facteurs les plus virulents de H.pylori est l'îlot de pathogénicité Cag (PAI). Cet îlot code pour la sécrétion de la protéine CagA, utilisée par la bactérie comme outil d'échappement à la réaction immunitaire de l'homme.

En effet, dans un premier temps nous avons déterminé la prévalence des souches CagA⁺ dans notre population de 108 patients atteints de pathologies gastriques dont 43 hommes (39.8 %) et 65 femmes (60.2%) avec un sexe ratio de 0.66, l'âge moyen est de 46.5 ± 15 ans, la tranche d'âge la plus touchée par les pathologies gastriques est de 40 à 60 ans. Sur ces 108 patients atteints de gastrites, 94 (soit 87%) sont H.pylori CagA⁺ et présenteraient un risque élevé de développer des pathologies plus sévères pouvant évoluer vers un cancer gastrique.

Ensuite nous nous sommes intéressés à l'implication de l'association du facteur CagA avec le polymorphisme du TNF α 308A/G; -238G/A dans la carcinogenèse gastrique.

Ces résultats sont préliminaires et l'étude est en cours de réalisation

Détection de H. pylori dans la cavité buccale (étude en cours)

La cavité buccale serait un réservoir extra gastrique pour H.pylori et constituerait ainsi une source de réinfection gastrique. De ce fait, l'hygiène buccale serait une piste thérapeutique à ne pas négliger afin de réussir l'éradication de cette bactérie et d'éviter ainsi les risques de rechute. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons mené une étude sur la détection de H. pylori dans la plaque dentaire. 23 prélèvements buccaux ont été réalisés chez des patients consultant à l'Institut Pasteur du Maroc. La présence de H. pylori dans la plaque dentaire est détectée par l'amplification du gène ureA par Nested-PCR. Sur les 23 prélèvements buccaux, 3 sont positifs. Parmi ces trois sujets positifs, 2 souffraient de gastrite avec des caries dentaires, le troisième souffrait d'ulcère avec une parodontite. Ces résultats restent préliminaires et ne peuvent pas confirmer avec certitude l'hypothèse que la cavité buccale pourrait être un réservoir du H. pylori ou une source de réinfection gastrique. Pour cela, il faut augmenter la taille de la population d'étude.

Ce travail a fait l'objet d'un mémoire de PFE Master

FINANCEMENT

ORIGINE : Réseau des Instituts Pasteurs (RIIP) (ACIP 2015 : 23 000 Euros)

ENCADREMENT EN 2016

DOCTORANT : 2

Ingénieur : 2

MASTER : 2

LICENCE : 3

Thèmes des travaux pour chaque étudiant

Bounder Ghizlane, Doctorante : Etude des biomarqueurs dans la carcinogenèse gastrique liée à l'*Helicobacter pylori*: TNF alpha et ses récepteurs

Jouimyi Mohammed Reda, Doctorant : Etude des facteurs de virulence de *Helicobacter pylori* et l'implication des Interleukines dans la carcinogenèse gastrique (Sujet de thèse).

Jouimyi Mohammed Reda, Master 2 : Détection de la bactérie Helicobacter pylori dans la plaque dentaire et son implication dans la réinfection gastrique.

Trouilleux Antoine, Master 1 : Détection du gène de virulence de l'Helicobacter pylori, CagA

Elagdi Chaymaa et OUAZIR Ghofrane (PFE Licence) : Détection de H. pylori dans les pathologies gastriques par la technique PCR

Mohammed Khalifa Elghyazi (PFE Licence): Détection de H. pylori dans la plaque dentaire

Ahjam Latifa et Boulevard Erick (Ingénieur): Recherche de H. pylori dans les pathologies gastriques

PUBLICATIONS 2016

G. Bounder, A. Essadik, H. Eljoughadi, H. Boura, S. Nadifiyine, H. Lebrazi, F. Maachi. Association between Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Promoters Gene Polymorphisms -383, - 609 with genetic susceptibility to H. pylori-related Gastric Pathology in Morocco. Mediators of Inflammation (soumis en décembre 2016)

PFE SOUTENUS

Jouimyi M. Reda, PFE Master
Trouilleux Antoine, Master 1 : Initiation à la Recherche
Ahjam Latifa, Ingénieur : Initiation à la Recherche
Boulevard Erick, Ingénieur : Initiation à la Recherche
Elagdi Chaymaa, PFE Licence
OUAZIR Ghofrane, PFE Licence
M.Khalifa Elghyazi, PFE Licence

COMMUNICATIONS

Communications orales

S. Nadifiyine, A. Essadik, R. Jouimyi, G. Bounder, H. Boura, I. Rafik, F. Maachi. « Detection of Helicobacter pylori and its CagA virulence gene: Association with Gastric Diseases ». The third International congress "Microbial Biotechnology for development". Mohammedia- Morocco 2016.

G. Bounder, A. Essadik, I. Rafik, H. Boura, S. Nadifiyine, H. Lebrazi, H. Benomar, F. Maachi. « Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à Helicobacter pylori à travers une étude marocaine ». The third International congress "Microbial Biotechnology for development". Mohammedia- Morocco 2016.

Communications par affiche

G. Bounder, A. Essadik, S. Nadifiyine, H. Boura, F. Maachi. «Association between Tumor Necrosis Factor Alpha Polymorphisms and Gastric Cancer in Moroccan Patients» Symposium scientifique international - Réseau International des Instituts Pasteur. Paris-France 2016.

G. Bounder, A. Essadik, M.R. Jouimyi, H. Joughadi, H. Boura, S. Nadifiyine, A. Kettani, H. Lebrazi, F. Maachi. « Association between Tumor Necrosis Factor Alpha Polymorphisms in Moroccan Patients with the Risk of Gastric Pathology ». 4ème Colloque International Entrepreneuriat 2016 "Recherche Scientifique Innovante, Transfert Technologique et Formation en Entrepreneuriat ". Casablanca – Maroc 2016.

M.R. Jouimyi, G. Bounder, H. Boura, S. Naddifiyine, A. Kettani, F. Maachi. « Détection de Helicobacter pylori dans la cavité buccale et son implication dans les réinfections gastriques ». 4ème Colloque International Entrepreneuriat 2016 "Recherche Scientifique Innovante, Transfert Technologique et Formation en Entrepreneuriat ". Casablanca – Maroc 2016.

FAIT MARQUANT DE L'ANNEE 2016

Stage transfert de technologie

Dans le cadre du projet ACIP 2015, Dr S. Nadifiyine a bénéficié d'un Stage de 10 jours au sein de l'Institut Pasteur de Paris, unité de Pathogénèse d'Hélicobacter, pour apprendre la technique de qPCR pour la quantification d'ADNmt (21 au 1er Avril 2016). Depuis, cette technique est mis au point dans notre laboratoire

PERSPECTIVES 2017

Recherche : Poursuivre tous les projets en cours

Enseignement : Projet de cours RIIP à organiser à l'Institut Pasteur du Maroc en collaboration avec l'Institut Pasteur de Paris sur le thème : Infection et Cancer

Parasitologie-Maladies vectorielles

Laboratoire Leishmanioses et Phlebovirus

Responsable : Meryem LEMRANI PhD

Dr. Adil El Hamouchi : Chercheur
Mouad Ait Kbaich : Doctorant
Driss Mhaidi : Doctorant
Sofia El Kacem : Doctorante



PARTENAIRES

Institutionnels :

Laboratoire de virologie

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 BenM'sik Sidi Othmane, Casablanca.
Faculté des Sciences Ain Chok, Casablanca

Internationaux

Consortium LeiSHield regroupant 14 instituts et universités dont 5 Instituts Pasteur
Faculté de Médecine la Timone Marseille, France ;
Faculté de Pharmacie, Université Al Qods, Palestine,
Institut de Microbiologie et Hygiène, Université la Charité Berlin, Allemagne.
IC3, Barcelone, Espagne
Faculté de Pharmacie, Université de Reims Champagne-Ardenne, France
Faculté de Pharmacie, Université de Barcelone, Espagne

TRAVAUX EN COURS 2016

1. Le thème principal de notre laboratoire durant l'année 2016, concernait essentiellement la leishmaniose cutanée (LC). Une étude Eco-épidémiologique, ainsi que moléculaire concernant la diversité génétique des souches de *L.tropica* isolées, aussi bien chez l'homme que chez le vecteur a débuté il ya quelques années, dans le cadre d'un projet OMS-EMRO. Durant l'année 2016, nous avons poursuivi le travail sur la diversité génétique de *Leishmania tropica* isolé chez les patients atteints de la leishmaniose cutanée, et ce par l'analyse des résultats du séquençage du gène de la sous unité ribosomale 5.8S chez une centaine de patients originaires de différents foyers endémiques de la LC. Les résultats ont été analysés par le logiciel Arlequin, le test AMOVA nous a permis de déterminer la diversité haplotypique (HD), la diversité nucléotidique (π), l'indice de fixation par paire (Fst) pour estimer le degré de flux génétique entre les populations. L'association des haplotypes avec les données cliniques, géographiques et démographiques a été également étudiée. (financée en partie par le projet ACIP LeiSHield).

Le travail sur la leishmaniose cutanée à *L.tropica* est poursuivi par une étude dans un foyer de Leishmaniose cutanée, situé au Nord du Maroc, où nous avons entamé en 2015 une étude sur le Rôle du climat, des facteurs environnementaux et de l'interaction hôte-parasite dans la détermination de l'épidémiologie locale et l'incidence de la leishmaniose cutanée à *Leishmania tropica* (Financé en partie par le RIIP et le IC3 : LeiSHield et Leishtop). L'objectif principal de cette étude est d'évaluer dans quelle mesure la variation dans le système de transmission peut avoir un impact sur l'incidence de la maladie. Ceci passera par : L'identification des vecteurs impliqués dans la transmission de la LC ; l'étude de la structure de population de *L.tropica* isolés chez l'homme et le vecteur ; l'identification d'un réservoir animal éventuel de *L.tropica* ; éventuellement, l'évaluation de l'infection

asymptomatique chez l'homme, et enfin la détermination du rôle du climat et de l'environnement sur l'incidence et la répartition de la maladie dans ce foyer.

Un article sur l'identification moléculaire de Leishmania tropica et L.infantum aussi bien chez les vecteurs que chez les patients dans un Foyer de leishmaniose cutanée au nord du Maroc est en cours de rédaction.

2. Dans le cadre d'un projet financé par le CNRST, notre laboratoire, en collaboration avec la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca et la Faculté des Sciences Ain Chok à Casablanca a entamé durant l'année 2015 une étude sur la leishmaniose cutanée zoonotique au Maroc : Etude de la virulence de *Leishmania major* et impact sur la réponse immunitaire de l'hôte. L'objectif général de ce projet est d'étudier, dans le cadre des infections naturelles dues à *Leishmania major*, l'impact des différents génotypes circulants dans trois foyers marocains (Ouarzazate, Errachidia, et Figuig) sur la physiopathologie de la leishmaniose cutanée. Le caractère pathogène chez l'Homme sera étudié par l'analyse des caractéristiques cliniques des infections, lesquelles seront analysés par rapport : (i) à l'espèce *L. major* identifiée par biologie moléculaire, (ii) aux génotypes de *L. major* mis en évidence par le séquençage de certains gènes de virulence, et (iii) à l'expression in situ de certains gènes de l'hôte (par PCR en temps réel), notamment ceux intervenant dans la réponse immunitaire.

Un article sur l'épidémiologie moléculaire de la LCZ dans les provinces d'Ouarzazate et Zagoura est en phase finale de rédaction et sera soumis incessamment.

3. Durant 2016, le laboratoire a continué le travail sur la taxonomie et la phylogénie de *Leishmania infantum*, isolé chez des patients immunocompétents et immunodéprimés (HIV+), présentant différentes forme de leishmanioses (LC et LV), différentes régions géographiques et chez le réservoir canin. Le polymorphisme de cette espèce de Leishmanie s'est fait par l'étude de plusieurs marqueurs nucléaires (MLST, nagt) et kinétoplastique (kDNA). Ce travail a été financé par le CRDF Global.

Une publication sur l'évaluation du marqueur kinétoplastique dans l'étude de la phylogénie et taxonomie d'une population marocaine de L.infantum est acceptée dans le journal « Acta tropica » sous réserve de corrections mineures.

Deux autres publications sont en cours de préparation

4. Les phléboviroses sont des maladies virales transmises essentiellement par les phlébotomes (Psychodidae). Bien que relativement 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. En région méditerranéenne, les *Phlebovirus* définissent ce qui est communément appelé le groupe des « fièvres à phlébotomes ». Ils appartiennent aux séro-complexes Sicile et Naples, ce dernier incluant le virus Toscana. Ce virus est parmi les 3 causes principales de méningites en période estivale en Italie, France et Espagne. Les signes cliniques évoquent un syndrome méningé estival,

L'épidémiologie des phléboviroses demeure assez mal connue, en particulier au Maroc où les données sur ces virus étaient inexistantes jusqu'à récemment. Il ya quelques années (2008-09), un projet ACIP nous a permis d'entamer une étude éco-épidémiologique sur les phleboviroses, ce qui a conduit à l'identification, pour la première fois, du Toscana virus chez différentes espèces de phlébotomes et dans plusieurs régions du Maroc. L'identification s'est faite par le séquençage d'un amplicon au niveau du segment L du génome viral. D'autres virus non encore identifiés, probablement de nouveau phlébovirus ont été également détectés chez les phlébotomes, leur caractérisation nécessite des investigations plus poussées. En 2016, nous avons repris ce travail afin de mettre la lumière sur plusieurs aspects non encore élucidés et non documenté au Maroc, ainsi les principaux objectifs de notre travail sont de :

* Caractériser des phlébovirus en testant des pools de phlébotomes collectés dans différentes régions du Maroc, par PCR en temps réel et par séquençage des fragments du segment L du génome viral. Une partie du matériel sera utilisée pour l'isolement du virus sur culture cellulaire. Dans le cas de culture positive, on procédera dans le cadre d'une collaboration avec l'Unité des Virus Emergents - Faculté de Médecine de Marseille, par le

séquençage complet du génome viral, en utilisant l'Ion PGM Sequencer (Life Technologies SAS, Saint Aubin, France).

* Etudier la séroprévalence de Toscana virus par séro-neutralisation. Pour cela, des milliers (environ 3 000) sérums humains sont collectés chez des donneurs de sang dans différentes régions du Maroc, en particulier les régions où des phlébotomes ont été trouvés infectés par TOSV.

FINANCEMENTS 2016

1- La Leishmaniose Cutanée Zoonotique au Maroc : Étude de la Diversité Génétique de *Leishmania major* et Impact sur la Réponse Immunitaire de l'Hôte (Financé par le CNRST/ Maroc)(2016-2018)

2 : Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis : Development and Evaluation of Multiplex POC DNA Assays, Financé par l'USAID (Accepté fin 2016, Etude pas encore entamée) (2017-2019).

ENCADREMENT 2016

Thèse de doctorat : 3

Etudiant	Thématique du stage	Université d'origine
Aït Kbaïch Mouad	Etude de la variabilité intraspécifique de <i>Leishmania major</i> et Impact sur la Réponse Immunitaire de l'Hôte	Université Hassan II, FSAC
Mhaidi Idris	Rôle du climat, des facteurs environnementaux et de l'interaction hôte -parasite dans le déterminisme de l'épidémiologie et l'incidence de la leishmaniose cutanée à <i>Leishmania tropica</i> au Maroc	Université Hassan II, FSAC
El kacem Sofia	Etude moléculaire et phylogénétique des Phlébovirus au Maroc, et recherche des marqueurs immunologiques chez les personnes infectées par ces virus.	Université Hassa II, FSBM

PUBLICATIONS 2016

Ejghal R, Hida M, Mounya Lahkim Bennani; Mariame Meziane, Rabia Aurag and Lemrani M. The TLR2 and TLR4 gene polymorphisms in Moroccan visceral leishmaniasis patients. 2016. Acta Tropica. 2016 Jun; 158:77-82. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.02.020. Epub 2016 Mar 2-

Es-Sette N, Ajaoud M, Charrel RN, Lemrani M.

Molecular Epidemiology of phlebovirus in four provinces in Morocco. Bull Soc Pathol Exot. 2016 Aug; 109(3):143-50. doi: 10.1007/s13149-016-0498-x. Epub 2016 May 19.

El Hamouchi. A, Ejghal R, Hida M and Lemrani M.

Intraspecific genetic variability in a population of Moroccan *Leishmania (Leishmania) infantum* revealed by PCR-RFLP of kDNA minicircles. Accepté dans Acta Tropica (sous réserve de corrections mineures)

PERSPECTIVES 2017

Poursuivre les travaux déjà entamés, surtout ceux financés pour une durée de 2 à 3 années : Projets CNRST (la LCZ à L.major) , et LeishTop (la LC à L.tropica). Continuer le travail sur les phlébovirus, en collaboration avec l'Unite des Virus Emergents, Faculté de Médecine de Marseille

Un projet PEER, en partenariat avec l'Institut Pasteur Tunis, l'Institut Pasteur Alger, Université de Santé Publique, Liban. En plus d'un partenaire/support américain du « Infectious Disease Research Institute » vient d'être accepté pour financement par l'USAID. Ce projet a pour titre « Diagnosis of cutaneous leishmaniasis : Development and evaluation of Multiplex POC DNA Assays ». L'ultime objectif de ce projet est de développer un test POC (Point of care) de faible coût, rapide, fiable et simple pour la détection et l'identification des espèces de leishmanies par une amplification par isotherme Recombinase Polymerase Amplification (RPA).

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE 2016

1. Participation au IX International Symposium on Phlebotomine Sandflies ISOPS IX, Reims June 28th- July 01st 2016- par une communication orale intitulée :

"Molecular analysis of parasite, vector and blood meal DNA from field- caught sand flies in a Moroccan focus of cutaneous leishmaniasis: Genetically heterogenous *Leishmania tropica* in *Phlebotomus sergenti* as a mono-specific and multi-host feeding vector"

2. Participation au "LeiSHield meeting July 4th – July 6th, 2016, IPP, France, par une communication orale intitulée:

"Genetic Diversity of Clinical Isolates of *Leishmania tropica* from Cutaneous Leishmaniasis Foci in the Center of Morocco "LeiSHield meeting July 4th – July 6th, 2016, IPP, France"

Participation du Dr. El Hamouchi au Workshop sur l'analyse et la visualisation des données NGS, Du 4 au 8 Juillet 2016, dans le cadre du projet LeiSHield, à Institut Pasteur de Paris (France)

Participation à MATI-meeting, à l'Institut Pasteur Iran, Téhéran du 7 au 9 Novembre 2016

Participation à "International Workshop on Leishmania and Leishmaniasis : Immunology, Vaccine and Drug discovery /Therapy" Téhéran 9-13 Novembre 2016.

Laboratoire Maladies transmises par les tiques et les moustiques

Responsable : M'hammed SARIH PhD, HDR

ABBANI Abaoui : Technicien
BKHACHE Meriem : Doctorante
TMIMI Fatimzohra : Doctorante
FILALI Oumama : Doctorante



PARTENAIRES

Institutionnels

- Laboratoire de virologie Médicale

Nationaux

- Pr. Chakib A. le service des maladies infectieuses. CHU Ibn Rochd Casablanca ;

Dr. Faraj C. le service d'Entomologie Médicale. Institut National d'Hygiène. Rabat

Pr. Mounajim K; Pr. Kaabin M. Faculté des Sciences Ain chock .

Pr. Charafddine Faculté des Sciences HassanII. Mohammadia.

Internationaux

Dr. Dialo M. et Dr. Sal M. Institut Pasteur de Dakar. Unite d'Entomologie Médicale et Unité de virologie Médicale ;

Dr. Failloux AB., Dr. Postic D., Dr. Bourguin C., Institut Pasteur à Paris, Unité de Génétique Moléculaire des Bunyavirus ; Laboratoire de Bactériologie Moléculaire et Laboratoire d'Entomologie Moléculaire ;

Dr. Bouattours A. et Dr. Aoun K. Institut Pasteur de Tunis. Unité d'entomologie médicale et Unité de Parasitologie Médicale

Dr. Harrat Z. Institut Pasteur d'Algérie. Unité d'Eco-Epidémiologie des maladies parasitaires et la génétique des populations.

Dr. Dinparast N. Institut Pasteur d'Iran. Unité du Malaria et vecteurs

Dr. Haddad N. Université Libanaise , Laboratoire d'Immunologie. Bayrouth, Liban

TRAVAUX DE RECHERCHE EN COURS 2016

Projet 1 : Caractérisation des mécanismes moléculaires de la résistance aux insecticides du complexe *Culex pipiens* et l'étude de l'effet de la résistance sur la compétence du vecteur vis-à-vis des virus de West Nile et de la fièvre de la vallée de Rift.

En l'absence de vaccins efficaces, le contrôle des populations de moustiques est une des stratégies capables de limiter la transmission des agents pathogènes. Dans ce contexte, l'utilisation d'insecticides joue un rôle clé dans la prévention et le contrôle des maladies à transmission vectorielle. Cependant, son efficacité a été contestée par l'émergence de la résistance aux insecticides. Actuellement, la résistance aux insecticides est très répandue, et de multiples mécanismes sont sélectionnés en même temps à la suite de l'augmentation insecticide pression sélective. Deux mécanismes principaux ont été décrits pour la résistance : mutations de sites cibles et une meilleure détoxification métabolique. Les moustiques du complexe *Cx. pipiens*, vecteurs potentiels de VVN et VFVR, sont soumis à un contrôle insecticide dans le monde entier. La pression de sélection importante a conduit à la sélection de plusieurs allèles de résistance de façon indépendante dans plusieurs endroits distincts. Au Maroc, les mécanismes responsables de la résistance aux insecticides chez *Cx. pipiens* demeurent inconnus ; les seules données disponibles décrivent le niveau de résistance au téméphose, un insecticide de la famille des organophosphorés. L'objectif de ce projet est de caractériser les mécanismes de résistance aux insecticides dans chaque forme (pipiens, molestus et hybride) du complexe de *Cx. de pipiens* du Maroc et d'estimer si la présence de gènes de résistance aux insecticides identifiés peut modifier la compétence de vecteur pour les virus de West Nile et de la fièvre de la vallée de Rift. Au cours de l'année 2016, nous avons montré qu'il y a une association entre la présence de la mutation kdr et la résistance de *Cx pipiens* à lymbdacyhalothrine (un insecticide de la famille de pyrethrénoïd). Par contre nous n'avons trouvé d'association entre la mutation ace-1 et la résistance de *Cx.pipiens* au malathion (insecticide de la famille d'organophosphorés). Ce travail a fait l'objet d'une publication au journal Parasite and Vectors.

Projet 2 : Réceptivité à *Plasmodium falciparum* et la sensibilité aux insecticides d'*Anopheles sergentii* au Maroc. ACIP 2015-2017

Au Maroc, *Plasmodium vivax* et *P. falciparum* sont les principales espèces de paludisme. La maladie a été éliminée en 2008, et que les cas importés sont signalés aujourd'hui. *Anopheles labranchiae* dans les parties nord du Pays, et *Anopheles sergentii* dans les régions du sud, sont considérés comme les principaux vecteurs de la maladie. Alors que le premier a été largement étudié, la deuxième espèce souffre sur le manque de données.

Le Maroc reste vulnérable en raison de la circulation intense de gamétocytes transporteurs, l'absence d'immunité de protection de la population résidente et la présence de vecteurs potentiels dans les zones anciennement impaludées. Ce risque de ré émergence du paludisme dans cette région peut changer avec les modifications climatiques et environnementales, ainsi que de plus en plus du paludisme importé de l'Afrique subsaharienne.

La bionomie de *An. Sergentii*, sa capacité à transmettre des souches de *P. falciparum* tropicales et son statut en ce qui concerne la sensibilité aux insecticides sont mal connus. Ce sont les caractéristiques spécifiques qui doivent être étudiés afin d'améliorer la surveillance épidémiologique en considérant que la situation actuelle est susceptible de changer à cause de problèmes sociaux et politiques qui prévalent dans les pays d'Afrique subsaharienne et en Afrique du Nord. Au cours de cette année, nous avons trouvé que *Anopheles sergentii* est sensible aux insecticides (DTT et malathion). Les mutations kdr et ace-1 n'ont pas été détectés sur 117 spécimens testés. L'analyse de préférence trophique a montré que *An.sergentii* se nourrissent sur l'homme 3,75%, moutons 27,5%, vaches 25,62% et 43,13 de moustiques ont une préférence trophique mixte de vaches et de moutons.

Projet 3- MedilabSecure : Preventing vector borne diseases around the Mediterranean and black sea regions by creating new networks. 2014-2017.

(<http://www.medilabsecure.com/project.html>)

Le projet MediLabSecure a pour objectif la constitution d'un réseau de laboratoires de la région Méditerranée et de la Mer Noire. Ceci dans le cadre de la surveillance et le contrôle des maladies vectorielles émergentes. Ce réseau est subdivisé en quatre sous réseaux de laboratoires : l'un pour la santé humaine, l'un pour la santé animale, un pour l'entomologie et l'autre pour le renforcement de la santé publique. Notre laboratoire participe au volet entomologie. Ce groupe est coordonné par Dr. Robert de l'IRD (Montpellier, France). Des ateliers d'une semaine ont été réalisés pour la mise à niveau de différents laboratoires du réseau et pour fournir les procédures et les techniques pour la surveillance et le contrôle des vecteurs. Deux étudiantes de notre laboratoire (Mlles Tmimi et Filali ont bénéficié d'une formation à Tunis sur l'identification des moustiques) Des programmes d'évaluation externe de la qualité (EQA) seront organisés au cours de l'année 2017. Une publication sur "Surveillance of arthropod-borne viruses and their vectors in the Mediterranean and Black Sea region within the MediLabSecure network » est soumise.

Projet 4 : Surveillance entomologique de vecteurs *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti*.

Depuis la dernière pandémie du virus zika , notre laboratoire a été impliqué par le PCC (Poste de Coordination Central) et le ministère de la santé activement dans la préparation, la réalisation et le suivi de l'enquête entomologique. *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti* sont connus comme vecteurs de plusieurs virus : zika, dengue et chikungunya.

Les objectifs de la surveillance entomologique sont :

- Dans les zones indemnes : Déceler la présence du vecteur au plus tôt, afin de mettre en place des mesures de lutte et éviter autant que possible son implantation pérenne.
- Dans les zones où le vecteur a été identifié ou est implanté : Estimer sa densité et suivre l'efficacité des actions de contrôle de sa prolifération. Vu le manque de données sur ces vecteurs au Maroc, Il est primordial de commencer par une enquête entomologique pour actualiser les données sur la présence, l'abondance et la répartition spatiotemporelle de ces vecteurs au niveau national.

Les Objectifs de l'enquête entomologique sont :

Objectifs primaires

- * Confirmer la présence ou l'absence des vecteurs *Ae. Albopictus* et *Ae. Aegypti* ;
- * Déterminer leur distribution géographique (s'ils sont présents) ;
- * Suivre leurs dynamiques saisonnières (là où ils sont présents).

Objectifs secondaires

- * Former le personnel local en matière d'échantillonnage et d'identification des moustiques ;
- * Instauration des bases d'un système national de surveillance des vecteurs invasifs ;
- * Actualiser l'inventaire de la faune culicidienne marocaine.

ENCADREMENT EN 2016

DOCTORANT : 3

MASTER : 0

Thèmes des travaux pour chaque étudiant

- * Bkhache Meriem : Caractérisation des mécanismes moléculaires de la résistance aux insecticides du complexe *Culex pipiens*
- * Tmimi Fatimzohra : Etude de l'effet de la résistance sur la compétence du vecteur vis-à-vis des virus de West Nile et de la fièvre de la vallée de Rift.
- * Filali Oumama : Réceptivité à *Plasmodium falciparum* et la sensibilité aux insecticides d'*Anopheles sergentii* au Maroc

PUBLICATIONS 2016

ACCEPTÉES:

Bkhache M., Tmimi FZ, Charafeddine O., Faraj C., Failloux AB and Sarih M. First report of L1014F-kdr mutation in *Culex pipiens* complex from Morocco. 2016. Parasit. Vectors. 9; 644-50

SOUJES:

Boudebouch N., Sarih M., Chakib A., Fadili S., Boumzebra D., Zouzra Z., Amarouch H., Raoult D., and Edouard Fournier PE. Blood Culture-negative endocarditis in Morocco: results from a preliminary study. 2016. Soumis au journal Emerg Infect Dis

Failloux AB., Bouattour A., Dikolli E., Faraj C., Gunay F., Haddad N., Harrat Z., Jancheska E., Kanani K., Kenawy M., Pajovic I., Paronyan L., Petric D., Sarih M., Sawalha S., Shaibi T., Sherifi K., Sulesco T., Victoir K., Robert V. 2016 Surveillance of arthropod-borne viruses and their vectors in the Mediterranean and Black Sea region within the MediLabSecure network. Soumis au journal Current Tropical Medicine Reports

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE 2016

- * Participation à la réunion régionale MATI. Iran. 6-9 Novembre 2016.
- * Lancement, en collaboration avec DELM, de l'enquête entomologique dans la région du Grand Casablanca de la surveillance du vecteur du virus zika : *Aedes albopictus*

Virologie médicale & immuno-oncovirologie

Laboratoire de virologie médicale – biosecurite 3+

Responsable : Jalal NOURLIL MD

Latifa ANGA
Abdellah FAOUZI
Anass ABBAD (doctorant)



PARTENAIRES

Institutionnels : Unité des Maladies Vectorielles

Nationaux :

- * Direction d'Epidémiologie et de lutte contre les Maladies (DELM)
- * Direction Régionale de la Santé (Casablanca-Settat)
- * CHU Ibn Rochd Casablanca

Internationaux :

- * Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) : Institut Pasteur, Paris
- * Unité Dynamique des *Lyssavirus* & Adaptation à l'Hôte : Institut Pasteur, Paris
- * Centre des agents Hautement Pathogènes : Robert Koch Institute, Berlin
- * Infectious Hazard Management Unit : OMS-EMRO

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES ET/OU EN COURS 2016

Surveillance virologique des virus grippaux

Description et Objectifs

Les objectifs de cette surveillance virologique sont : (i) Une meilleure connaissance de l'épidémiologie des virus grippaux en circulation, (ii) L'identification des souches virales et l'évaluation de leur parenté avec les souches vaccinales.

Cette surveillance a démarré en 2008 et repose sur la coordination d'un réseau de médecins sentinelles (secteur public et privé) au niveau de la région du grand Casablanca. Les techniques utilisées au laboratoire : PCR en temps réel (mono ou multiplexe), séquençage nucléotidique, amplification sur cellules MDCK.

Réalisations

** Saison 2015-2016 :*

Sur 200 prélèvements analysés, 89 (44,5%) était positifs pour au moins un virus grippal, avec une prédominance des virus de la grippe A (79,77%). Le sous-typage moléculaire des virus de la grippe A : H1N1pdm09 (76,64%), H3N2 (16,9%)

Durant cette saison, et sur les cas déclarés, nous avons recensé 5 décès : Adultes âgés de plus de 60 ans avec des comorbidités, pour lesquels la souche A/H1N1pdm09 a été confirmée. Tous ces patients n'étaient pas vaccinés contre la grippe.

La majorité des virus grippe B caractérisés au cours de cette saison appartiennent à la lignée B/Victoria (non incluse dans le vaccin trivalent de la même saison).

** Saison 2016-2017 : au 10.01.2017*

Depuis le début de notre activité de surveillance virologique (sem. 42/2016), 65 prélèvements ont été testés. Nous avons constaté un début précoce de détection des souches grippales (sem. 42) par rapport à la saison précédente (sem. 52), avec 18 (27,69 %) prélèvements positifs pour le virus de la grippe A (sous-type H3N2 majoritaire), aucun sous-type H1N1pdm09 ni virus de la grippe B n'ont été confirmés à ce jour. Ceci contraste avec les résultats obtenus lors de la saison précédente, qui a connu une prédominance des souches H1N1pdm09.

Screening des infections respiratoires virales par qPCR en temps réel Multiplexe

Description et Objectifs :

Utilisation d'une technique qPCR Multiplex pour le screening des infections respiratoires afin de mieux connaître l'épidémiologie de ces infections et d'étudier la possibilité de la mise en place en routine de cette technique. Ce travail est réalisé en collaboration avec le laboratoire des agents hautement pathogènes (Robert Koch Institute).

Nous avons utilisé le Kit RespiFinder® SMART22 kit, qui permet de détecter et différencier 16 virus ARN, 2 virus ADN et 4 bactéries, tous connus comme agents étiologiques des infections respiratoires. En parallèle, les échantillons ont été testés par des techniques qPCR maison. Des prélèvements nasopharyngés, reçus durant la période 2014-2016, ont été analysés.

Réalisations

Les agents détectés sont les suivants : grippe A, grippe H1N1pdm09, grippe B, rhinovirus/entérovirus, métagneumovirus humain, VRS A/B, Bocavirus, Coronavirus (NL63/HKU1, 229E, OC43), bocavirus, para-influenza 1-4, mycoplasma pneumoniae, chlamydia pneumoniae, légionella pneumophila.

Le virus de la grippe A est détecté dans 65 (32,5%) des prélèvements par le kit RespiFinder (RF) et dans 55 (27,5%) des cas par la PCR maison (PM), suivi par les rhinovirus/entérovirus 47 (23,5%) RF et 34 (17%) PM, la coqueluche 34 (17%) RF, la grippe B 29 (14,5%) RF et 26 (13%) PM, le métagneumovirus 13 (6,5%) RF et 12 (6%) PM, le VRS-B 11 (5,5%) RF et 14 (7%) PM...

Ces résultats démontrent la diversité des agents étiologiques dans les infections respiratoires, avec une prédominance des virus de la grippe.

L'intégration d'une PCR multiplexe dans l'algorithme de prise en charge diagnostique permet un gain de temps et une amélioration du diagnostic étiologique en particulier dans les pneumopathies graves. Ceci devrait aboutir à une meilleure prise en charge thérapeutique des patients hospitalisés et réduire l'utilisation abusive des antibiotiques. Néanmoins, le coût de ces kits de qPCR multiplexe demeure élevé au Maroc.

Projet MediLabSecure 2014-2017 (<http://www.medilabsecure.com>)

Description et Objectifs :

Le projet MediLabSecure permet de consolider un réseau de laboratoire sur les virus émergents pathogènes pour l'homme et/ou des animaux, au niveau des pays de la région Méditerranée et de la Mer Noire qui partagent des problèmes et menaces communes en santé publique.

Les objectifs de ce projet sont la sensibilisation, l'évaluation des risques, la surveillance et le contrôle des maladies à transmission vectorielle en particulier. Ceci, grâce à l'interaction de quatre sous-réseaux de laboratoires : santé humaine, santé animale, entomologie et santé publique.

Notre laboratoire participe au volet virologie humaine. Ce groupe est coordonné par la CIBU (IP Paris) et se focalise sur les virus à transmission vectorielle et les virus respiratoires émergents constituant une menace ou risque potentiel d'émergence : West Nile virus – Crimée Congo Hemorrhagic fever virus – Chikungunya virus – Dengue virus – Rift Valley fever virus – Coronavirus communs – MERS-CoV – Virus Influenza.

Réalisations 2016

- Après l'atelier « Diagnostic Virologique des Arbovirus » (WNV, Chikungunya, Rift Valley Fever), organisé à l'Institut Pasteur Paris en 2015, un deuxième workshop a eu lieu à Casablanca du 24 au 28 octobre 2016. Les pays participant sont : Albanie, Algérie, Arménie, Bosnie, Egypte, Géorgie, Jordanie, Liban, Maroc, Moldavie, Monténégro, Palestine, Macédoine, Serbie, Tunisie, Turquie.

Ce workshop avait pour objectifs la formation des participants pour l'expédition internationale des matières infectieuses et le management du risque biologique.

- En mars 2016, des amorces/sonde et un contrôle positif pour la détection du virus Zika ont été envoyés aux différents laboratoires partenaires, accompagnés de protocoles d'utilisation afin de mettre en place une méthode de détection commune par PCR en temps réel.

- Un programme d'évaluation externe de la qualité (INSTAND) pour la détection des virus West Nile et Chikungunya par PCR en temps réel a été organisé, et les panels distribués en mars 2016.

Perspectives

Un deuxième programme d'évaluation externe de la qualité, pour la qPCR Virus Rift Valley Fever, est en cours d'organisation.

Mise en place du diagnostic de la rage par PCR en temps réel sur biopsie cutanée

Description et Objectifs

Au Maroc, la rage est endémique avec en moyenne 15 à 20 décès par an. Notre laboratoire assure la confirmation des cas de rage humaine (*anté* et *post-mortem*) à l'échelle nationale. La confirmation biologique de la rage humaine n'est toujours pas assurée du fait de la difficulté d'obtention d'une biopsie cérébrale en *post-mortem*.

Le travail en cours a pour objectifs la comparaison des résultats obtenus entre deux types de prélèvements : biopsies cutanées et biopsies cérébrales. La confirmation de l'infection par le virus rabique sera assurée par PCR en temps réel (TaqMan) ciblant une région de la nucléoprotéine virale.

Réalisations: 2014-2016

Entre 2014 et 2016, nous avons reçu des demandes de confirmation de la rage humaine de différentes régions du Maroc, la plupart en provenance de Casablanca (17 cas), probablement du fait de la proximité et de la réalisation systématique des prélèvements (soit au niveau du service médico-légal du CHU Ibn Rochd, soit à la morgue Rahma), suivi de Marrakech (10 cas). Les prélèvements reçus ont été soit une biopsie cérébrale, des écouvillons salivaires ou des biopsies cutanées

Sur les 37 cas analysés, 31 (83,78%) sont positifs pour le virus de la rage, dont la plupart en *post-mortem*. Pour les cas négatifs, nous avons reçu uniquement des écouvillonnages salivaires (pas de biopsie cérébrale ou cutanée). Un prélèvement négatif a été non conforme (biopsie cutanée mal réalisée : biopsie cutanée superficielle).

La comparaison des résultats de PCR entre biopsies cérébrales et biopsies cutanées conformes a montré une bonne corrélation diagnostique. Ces résultats permettront ainsi la réalisation d'une biopsie cutanée (sans biopsie cérébrale) pour les régions lointaines et ne disposant pas de service médico-légal, à condition de respecter les bonnes conditions du prélèvement cutané.

Détection et Génotypage des virus chez des enfants présentant une gastro-entérite aigue

Description

Les gastro-entérites aiguës virales sont une pathologie fréquente chez les enfants et peuvent être la cause de morbidité élevée voire de mortalité. Les rotavirus (RoV), adenovirus (AdV), norovirus (NoV) et astrovirus (AstV) sont les agents pathogènes les plus incriminés.

Au Maroc, le vaccin anti-rotavirus a été introduit dans le programme national d'immunisation depuis octobre 2010, atteignant un taux de couverture à 87% de la population cible. En dehors des études ciblant les rotavirus, très peu de travaux ont été réalisés pour l'étude des autres virus susmentionnés.

L'objectif de ce travail est l'étude de la prévalence de ces virus chez des enfants âgés de moins de 5 ans. Entre 2010 et 2013, 126 prélèvements de selles ont été analysés par RT-PCR ciblant différentes régions du génome viral : Rotavirus (VP4 and VP7), Adenovirus (Hexon), Enterovirus (VP1), Norovirus (RdRp) and Astrovirus (ORF2).

Réalisations

126 prélèvements de selles collectés entre 2010 et 2013, ont été analysés pour la présence des Rotavirus, Norovirus, Adénovirus, Astrovirus et Entérovirus.

Les rotavirus ont été détectés dans 38 (30.15%) échantillons, le génotype prédominant étant le G1P[8] (39%). Les Adénovirus, Norovirus, Astrovirus et Entérovirus ont été détectés dans 42,06%, 34,92%, 2,38% et 2,38% des prélèvements, respectivement. L'infection virale a été plus fréquente dans la tranche d'âge 0-12 mois.

Ces résultats préliminaires démontrent la diversité des virus entériques dans les gastro-entérites chez les enfants avec une circulation de différents génotypes. Après l'introduction de la vaccination anti-rotavirus, une surveillance active des infections par ces virus devient une nécessité, ceci afin de détecter précocement l'émergence de nouveaux génotypes pouvant avoir un impact sur l'efficacité du programme de la vaccination.

Ces résultats ont été présentés lors du 6^{ème} Congrès Européen de Virologie, octobre 2016, Hambourg.

Etude de séroprévalence du Coronavirus du MERS-CoV dans les populations présumées à haut risque au Maroc.

Les premiers cas humains du Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) ont été identifiés en 2012 dans le Royaume d'Arabie Saoudite et, depuis lors, plus de 1879 cas confirmés en laboratoire avec 659 cas de décès ont été reportés. (Données OMS)

Le MERS-CoV est un virus zoonotique identifié chez les dromadaires. Les résultats des études sérologiques de dromadaires et autres animaux, menées dans certains pays du Moyen-Orient et en Afrique suggèrent que le virus a circulé dans les dromadaires pour plusieurs décades. Les chameaux sont soupçonnés d'être une source d'infections humaines, mais les modes d'infection demeurent inconnus et d'autres animaux pourraient jouer un rôle d'intermédiaire dans la transmission. À ce jour, la transmission d'humain à humain est produite principalement dans les établissements de soins de santé, et peuvent parfois être responsable d'épidémies.

Dans les pays en dehors de la péninsule arabique, les tests virologiques sont indiqués selon l'existence d'une histoire de voyage vers les zones touchées "connues". Ceci est d'une importance particulière pour les pays du Moyen-Orient où la preuve a été démontrée que le MERS-CoV circule chez les animaux, mais peu de données existent à ce jour sur la prévalence des infections humaines. Des études sérologiques sont nécessaires afin d'améliorer les connaissances et contribuer à l'amélioration des politiques préventives.

Le projet en cours de préparation est une étude séroépidémiologique qui a pour objectifs de déterminer la prévalence des infections à MERS-CoV chez la population humaine en contact étroit avec les dromadaires, ainsi que chez des patients hospitalisés pour infection respiratoire sévère. Cette étude aura lieu dans le sud du Maroc, au niveau de trois sites à forte prédominance de populations de dromadaires.

Les techniques de laboratoire utilisées seront sérologiques (ELISA, Tests de microneutralisation) et moléculaires (PCR en temps réel et séquençage).

Ce projet sera mené en collaboration avec l'Institut Pasteur Paris, IP Hong-Kong et le support de l'OMS-EMRO, avec un début des prélèvements sur terrain prévu pour février 2017.

FINANCEMENT

Surveillance virologique des virus grippaux : Sanofi Pasteur, IP Maroc

Projet MediLabSecure (2014-2017) : Union Européenne – IP Maroc (Budget Poste de Coordination Central – PCC)

Screening des infections respiratoires virales par qPCR en temps réel Multiplexe : Robert Koch Institute, Sanofi Pasteur, IP Maroc

Mise en place du diagnostic de la rage par PCR en temps réel sur biopsie cutanée : IPM

Détection et Génotypage des virus entériques chez des enfants présentant une gastro-entérite aigue.
IPM

Etude de la séroprévalence du MERS-CoV dans les populations présumées à haut risque au Maroc.

ENCADREMENT EN 2016

- Master : Etude génotypique des Rotavirus chez des enfants à Casablanca.

Soutenance : 25 juillet 2016, Faculté des Sciences é techniques Tanger –
Université Abdelmalek Essaadi

PUBLICATIONS 2016

Dual Combined Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Assay for the Diagnosis of Lyssavirus Infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Jul 5;10(7)

Dacheux L, Larrous F, Lavenir R, Lepelletier A, Faouzi A, Troupin C, Nourilil J, Buchy P, Bourhy H.

The definitive diagnosis of lyssavirus infection (including rabies) in animals and humans is based on laboratory confirmation. The reference techniques for post-mortem rabies diagnosis are still based on direct immunofluorescence and virus isolation, but molecular techniques, such as polymerase chain reaction (PCR) based methods, are increasingly being used and now constitute the principal tools for diagnosing rabies in humans and for epidemiological analyses. However, it remains a key challenge to obtain relevant specificity and sensitivity with these techniques while ensuring that the genetic diversity of lyssaviruses does not compromise detection. We developed a dual combined real-time reverse transcription polymerase chain reaction (combo RT-qPCR) method for pan-lyssavirus detection. This method is based on two complementary technologies: a probe-based (TaqMan) RT-qPCR for detecting the RABV species (pan-RABV RT-qPCR) and a second reaction using an intercalating dye (SYBR Green) to detect other lyssavirus species (pan-lyssa RT-qPCR). The performance parameters of this combined assay were evaluated with a large panel of primary animal samples covering almost all the genetic variability encountered at the viral species level, and they extended to almost all lyssavirus species characterized to date. This method was also evaluated for the diagnosis of human rabies on 211 biological samples (positive n = 76 and negative n = 135) including saliva, skin and brain biopsies. It detected all 41 human cases of rabies tested and confirmed the sensitivity and the interest of skin biopsy (91.5%) and saliva (54%) samples for intra-vitam diagnosis of human rabies. Finally, this method was successfully implemented in two rabies reference laboratories in enzootic countries (*Cambodia and Morocco*). This combined RT-qPCR method constitutes a relevant, useful, validated tool for the diagnosis of rabies in both humans and animals, and represents a promising tool for lyssavirus surveillance.

COURS / FORMATIONS ORGANISES

International: Workshop MediLabSecure; International Shipping of Infectious Substances & Biorisk Management. Casablanca, 24-28 Octobre 2016

PERSPECTIVES 2017

* Meilleure visibilité du laboratoire à l'échelle nationale et internationale : candidature pour devenir « Centre Régional de Référence » OMS-EMRO pour les agents épidémiques et hautement pathogènes (incluant les virus respiratoires, les virus à fièvre hémorragique et les virus à transmission vectorielle), ceci dans le cadre du programme OMS « Emerging and Dangerous Pathogens Laboratory Network » (EDPLN)

* Développement et mise en ligne au niveau du site web de l'Institut Pasteur du Maroc, d'un portail dédié à la surveillance de la grippe et des virus respiratoires au niveau de la région du grand Casablanca, pouvant être étendu, par la suite, à d'autres virus.

* Accréditation du laboratoire (Norme ISO 15189) : 2017-2018

Laboratoire Immunovirologie

Responsable : Lahcen WAKRIM PhD

AMAR Laila	:	PhD, Chercheur
FAYSEL Naouar	:	Doctorante
OULADLAHSEN Ahd	:	Doctorante
BABA Hana	:	Doctorante
BOUQDAYER Meryem	:	Master



PARTENAIRES

Institutionnels : Laboratoire des Hépatites Virales

Nationaux : - Service des Maladies Infectieuses, CHU Ibn Rochd.

Association de Lutte Contre le SIDA (ALCS)

Laboratoire de Biologie et Santé (URAC34), Faculté des Sciences Ben Msik, Université Hassan II- Casablanca

Laboratoire de Biochimie, Environnement & Agroalimentaire, Université Hassan II, Faculté des Sciences et Techniques, Mohammedia

Internationaux : - Département « Génomes et Génétique », Institut Pasteur, Paris, France.

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES ET/OU EN COURS 2016

Surveillance Epidémiologique de la variabilité génétique du VIH-1 circulant au Maroc et du développement de la résistance aux antirétroviraux

La surveillance de la variabilité génétique des souches de VIH-1 circulant au Maroc reste l'axe principal de recherche du laboratoire d'Immunovirologie. La variabilité génétique du VIH et l'émergence des souches résistantes aux traitements par les antirétroviraux (ARV) constituent un obstacle majeur à l'efficacité des régimes thérapeutiques et conduisent à des situations d'échec de dépistage des anticorps anti-VIH malgré l'optimisation des outils de dépistage sérologique de dernières générations. L'augmentation du nombre de migrant subsahariens originaires de régions différentes du continent contribue largement à cette diversification des souches de VIH circulant au Maroc, comme en témoignent les résultats que nous avons obtenus au cours de ces dernières années. Ces données devraient donc nous interpeller sur la nécessité de maintenir 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. L'identification des souches circulantes et leur suivi permettra de guider les cliniciens pour la prescription des traitements adaptés en fonction de l'évolution de la diversité du virus et de la résistance. Les résultats de nos travaux sur la surveillance de la variabilité génétique des souches de VIH, basés sur l'analyse phylogénétique du gène de la protéase à 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, 1 F 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.

Étude du polymorphisme génétique DC-SIGNR et PD1 chez les sujets infectés par le VIH et leur impact sur la susceptibilité au SIDA et à la tuberculose

Ce travail a pour objectif l'évaluation de l'impact du polymorphisme des molécules DC-SIGN et PD1 sur la susceptibilité à l'infection par le VIH-1 et sur la physiopathologie du SIDA. La molécule DC-SIGN, *récepteur localisé à la surface des cellules dendritiques et membre de la famille des lectines de type C et connues pour leur capacité à interagir avec le VIH et le Mycobacterium tuberculosis, comme stratégie d'échappement au système immunitaire.* Nous avons commencé à analyser les variantes du gène CD209 dans la région (-336 et -139), en utilisant des méthodes de génotypage basées sur le séquençage chez 200 patients infectés par le VIH dont 83 tuberculeux. Les résultats ont révélé une diminution significative de la fréquence du génotype -336(G/G) du CD209 -336A/G chez les patients VIH+ tuberculeux par rapport aux patients VIH+ non tuberculeux. Ceci

suggère que l'allèle G du polymorphisme de la molécule CD209 -336A/G serait un facteur de risque pour le développement de la tuberculose chez les sujets marocains *infectés par le VIH*.

La molécule PD-1 (Programmed Death-1), protéine encore appelée CD279, exprimée à la surface de certains lymphocytes permet d'éviter une activation excessive de la réponse immunitaire. La liaison de PD-1 avec son ligand PD-L1 atténue la voie de signalisation du récepteur des cellules T et empêche l'initiation de la réponse des lymphocytes contre le VIH. Elle induit ainsi l'inhibition de leurs fonctions effectrices et prolifératives et contribue significativement à la latence du virus. L'administration d'anticorps empêchant la liaison de PD-1 avec son ligand permettrait de restaurer la fonction des cellules CD8 spécifiques du VIH et de réduire la charge virale. Ce blocage représente ainsi une approche thérapeutique prometteuse. Pour étudier l'impact du polymorphisme de PD-1 sur la latence du VIH chez les patients infectés ou la progression vers le SIDA nous sommes en cours d'analyse d'association de 2 SNPs (PD-1.1 G>A et PD-1.2 G>A) chez 250 patients.

FINANCEMENT

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 de la tuberculose ALCS/SIDACTION-Maroc/FASP-2013 :

ENCADREMENT EN 2016

3 DOCTORANTS :

FAYSEL Naouar : Etude de facteurs impliqués dans la susceptibilité et la résistance à l'infection par le VIH-1 et au développement du SIDA chez une population marocaine.

OULADLAHSEN Ahd : Epidémiologie des infections sexuellement transmissibles chez les personnes vivant avec le VIH

BABA Hana : Impact du polymorphisme génétique des récepteurs DC-SIGN, L-SIGN, et du système HLA sur la physiopathologie de l'infection à VIH et dynamique moléculaire de l'interaction entre la gp120 du VIH et la molécule DC-SIGN

1 MASTER :

BOUQDAYER Meryem : Dynamique moléculaire de l'interaction entre la gp120 du VIH et la molécule L-SIGN.

Master SOUTENUS en 2016 :

Etude du rôle du polymorphisme rs179009 du TLR7 dans l'acquisition et la progression du VIH chez les patients infectés. : Université Hassan II, Faculté des Sciences Ain Choq, Casablanca

PUBLICATIONS 2016

Ezzikouri S, Jadid FZ, Hamdi S, Wakrim L, Tsukiyama-Kohara K, Benjelloun S. Supplementing Conventional Treatment with Pycnogenol® May Improve Hepatitis C Virus-Associated Type 2 Diabetes: A Mini Review. (2016 Sep). J Clin Transl Hepatol. 28;4(3):228-233.

Trimbitas RD, Fayssel N, Serghini FZ, Wakrim L, Khyatti M, Essalhi M, Bellefquih AM, Benani A. Molecular characterization of hepatitis C virus core region in Moroccan intravenous drug users (2016 Jan). J Med Virol. doi: 10.1002/jmv.24470.

COURS / FORMATIONS ORGANISES

INSTITUTIONNEL :

25 février 2016 : « La Biosécurité et la Biosûreté à l'IPM : Une Responsabilité partagée et une obligation pour tous »

- 05 Mai 2016 : Cours « Hygiène et sécurité au laboratoire : Les Bonnes pratiques »

INTERNATIONAL :

- 09 Juillet au 06 Octobre 2016 : H3ABioNet course : Introduction to Bioinformatics - IBT_2016.

- 17 au 22 Octobre 2016 : Initiation à la Phylogénie Moléculaire pour le suivi épidémiologique des infections virales, bactériennes et parasitaires.

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE 2016

Organisation des cours internationaux de Bioinformatique ; « H3ABioNet course : Introduction to Bioinformatics - IBT_2016 » et « Initiation à la Phylogénie Moléculaire pour le suivi épidémiologique des infections virales, bactériennes et parasitaires ».

Participation au « 3rd Institut Pasteur International Network Symposium » à Paris du 17 au 22 Novembre 2016 par une communication affichée intitulée « The genetic polymorphism of DC-SIGN molecule among HIV-1-infected patients and its impact on susceptibility to AIDS and tuberculosis ».

Participation à l'atelier de formation "Biosecurity Risk Assessment Tools Workshop" par l'équipe des formateurs de SANDIA National Laboratoires du 16 au 20 Mai 2016 à Marrakech.

Participation au 19^{ème} Congrès Annuel de l'Association Européenne de Biosécurité à Lille du 19 au 22 Avril 2016 par une communication affichée intitulée « Implémentation of the Laboratory Biorisk Management System at the "Institut Pasteur du Maroc » et au cours intitulé « Design and Implementation of the Biorisk Management System » en marge du congrès.

Participation à l'atelier de formation " Avian Influenza Disease Diagnostic Workshop " à Irbid en Jordanie du 20 au 24 Mars 2016.

PERSPECTIVES 2017

Recherche

Pour les travaux à venir, nous prévoyons de continuer la surveillance épidémiologique de la variabilité génétique du VIH-1 circulant au Maroc et l'évolution de la résistance aux anti-retroviraux, comme thématique principale. Pour le projet sur les facteurs génétiques associés à l'infection par le VIH-1 et au développement de la tuberculose, nous allons analyser l'impact du polymorphisme de la molécule PD-1 sur la physiopathologie du VIH.

Enseignement : cours à organiser :

Au niveau institutionnel, nous envisageons de continuer la formation du personnel de l'Institut sur la biosécurité. Au niveau national, nous envisageons d'organiser des cours de bioinformatiques axés sur l'analyse des génomes viraux bactériens et parasitaires et sur l'utilisation des bases de données.

Au niveau international, nous sommes en phase préparatoire pour la Co-organisation d'un cours sur l'antibiorésistance en collaboration avec le département « Génomes et Génétique » de l'Institut Pasteur à Paris, le laboratoire de Bactériologie Moléculaire de l'Institut Pasteur et le laboratoire de Microbiologie au CHU Ibn Rochd de Casablanca.

Laboratoire Onco-virologie

Responsable : Meriem KHYATTI (Ph.D en immuno-virologie)

Wafa KHAALI : doctorante
Nadia Laantri : doctorante
Naji Fadwa : doctorante
Amina Ghibdi : doctorante

PARTENAIRES

Institutionnels :

Laboratoire d'Immunovirologie
Laboratoire des Mycobactéries & Tuberculose
Laboratoire des Hépatites virales

Nationaux :

Centre Mohammed VI pour le Traitement des Cancers, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Centre National de l'Energie des Sciences et des Techniques Nucléaires, Rabat (CNESTEN)
Faculté des Sciences Ain Chock, Casablanca
Université Chouaib Doukkali, El Jadida
Service Maternité, CHU Ibn Rochd, Casablanca

Internationaux :

German Cancer Research Center, DKFZ-Heidelberg, Allemagne
Centre International de Recherche sur le Cancer, IARC, Lyon
National Cancer Institute, NIH, USA
Community Medicine Department, Faculty of Medicine, university Ain Shams, Egypt
Fondation Biomérieux, Lyon
Ferrara University, Italy
Association Tunisienne de Lutte Contre le Cancer, Tunisie
Faculté de Médecine de Monastir, Tunisie
CHU de Sétif, Algérie
Centre Anti-Cancer de Blida, Algérie
Bureau régional de l'Europe de l'OMS, Copenhagen, Denmark

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES ET/OU EN COURS 2016

Les activités du laboratoire concernent des études sur les cancers associés aux virus, en particulier ceux qui existent à haute prévalence ou sont spécifiques au Maroc, tels :

- Le cancer du cavum : cancer associé au virus Epstein-Barr, qui représente le premier cancer de la sphère O.R.L
- Le cancer du col : cancer associé aux papillomavirus, qui représente la deuxième localisation cancéreuse chez la femme
- Le cancer du sein : étude de l'étiologie virale et génétique du cancer du sein qui représente le premier cancer chez la femme au Maroc

Ainsi, dans le cadre du cancer du cavum, nous nous sommes intéressés à l'étude des déterminants virologiques, génétiques et environnementaux du NPC.

Pour le cancer du col, nous avons étudié *Etude la distribution géographique des génotypes HPV au Maroc et des variants intratypique des HPV à haut risque 16 & 18.*

Dans le cadre du cancer du sein nous avons étudié *l'étiologie virale du cancer du sein au Maroc*

Un autre Axe de recherche développé au sein du laboratoire concerne la problématique de la migration et santé. Les migrants sont confrontés à des problèmes de santé qui diffèrent légèrement de ceux des populations autochtones. Mettre la lumière sur ces problèmes et ces difficultés suppose une production de données fiables et consistantes. Aussi, une meilleure connaissance de l'état de santé des populations migrantes est nécessaire afin d'identifier les besoins en santé des migrants et ce à travers des études spécifiques, visant à produire des données fiables et valides sur des maladies ou des événements ayant un impact sur la santé pour générer une

réponse de santé publique appropriée et opportune par les décideurs, les autorités sanitaires et le grand public. C'est dans cette vision que notre laboratoire a saisi l'opportunité de développer au sein de l'IPM une plate-forme d'expertise scientifique sur l'étude de la santé et immigration.

FINANCEMENT

Projet N°1- Evaluation de la Corrélation Pronostique de la TEP-SCAN, des Biomarqueurs Moléculaires Viraux et des Marqueurs Prédicatifs de Radiorésistance dans la Prise en Charge du Cancer du Nasopharynx au Maroc : Institut de Recherche sur le Cancer (IRC)

Projet N°2- « Blood test for clinical therapy guidance of non-small cell lung cancer patients (LungCard) « »: Union Européenne H2020-MSCA-RISE-2016

Projet N°3- « Promoting Responsible Research and Innovation for the Mediterranean and East European countries» : Union Européenne H2020- COST Action Proposal : Soumis

Projet N°4- « Integrating Mediterranean and Eastern European Biobanking in European Science” / “ENGAGE-BIOBANKS: Uni

on Européenne H2020- COST EuroMed -2016: Soumis

ENCADREMENT EN 2016

DOCTORANT : (4)

MASTER : (1)

Thèmes des travaux pour chaque étudiant :

Master, Faculté des Sciences Ain Chock	Etude de l'infection génitale et orale par le virus papillome dans trois régions du Maroc (Casablanca, Benimellal, Guelmim)
Thèse de doctorat, Université Chouaib Doukkali, Eljadida	Etude de l'instabilité génétique et de l'implication de Papilloma virus humain dans le cancer du Nasopharynx du pays du Maghreb
Thèse de doctorat, Faculté des Sciences Ain Chock, Casablanca	Etude génétique et épidémiologique du cancer du Nasopharynx au Maghreb
Thèse de doctorat, Faculté des Sciences, Tétouan	Etude génétique et sérologique du cancer Nasopharynx au Maghreb
Thèse de doctorat, Faculté des Sciences Ain Chock, Casablanca	Etude de la Corrélation Pronostique de la TEP-SCAN, des Biomarqueurs Moléculaires Viraux et des Marqueurs Prédicatifs de Radiorésistance dans la Prise en Charge du Cancer du Nasopharynx au Maroc

Master SOUTENUS en 2016 : (1)

Titre de master, date de soutenance et université d'origine

Etude de l'infection génitale et orale par le virus papillome dans trois régions du Maroc (Casablanca, Beni Mellal, Guelmim), Faculté des Sciences Ain Chock, Casablanca, 18/07/2016.

PUBLICATIONS 2016

Mohamed Hussein W, Anwar W, Attaleb M, Mazini L, Försti A, Trimbitas RD, Khyatti M. A review of the infection-associated cancers in North African countries, Infectious Agents and Cancer 11(1) 2016.

Gualdi-Russo E, Rinaldo N, Khyatti M, Lakhoua C, Toselli S, Weight status, fatness and body image perception of North African immigrant women in Italy, *Public Health Nutrition* -1:1-9·April 2016.

Trimbitas R, Fayssel N, Serghini FZ, Wakrim L, Khyatti M, Essalhi M, Bellefquih AM, Benani A. Molecular characterization of hepatitis C virus core region in Moroccan intravenous drug users. *J Med Virol* DOI 10.1002, 2016.

Khaali, Moumad, Ben Driss, Benider, Ben Ayoub, Hamdi-Cherif, Boualga, Hassen, Corbex and Khyatti. No association between TGF- β 1 polymorphisms and risk of nasopharyngeal carcinoma in a large North African case-control study. *BMC Medical Genetics* (2016) 17:72

Khaali, Juliette Thariat, Laurence Fantin, Flavia Spirito M. Khyatti, El Khalil Ben Driss Sylvain Olivero, Janet Maryanski, Alain Doglio Expansion of EBNA1- and LMP2-specific effector T lymphocytes from patients with nasopharyngeal carcinoma without enhancement of regulatory T cells. *BMC Proceedings* 2016, Volume 10 Suppl 1.

C. Yin, A Foussadier, E Blein, C Chen, N Bourmet Ammour, M Khyatti, S Cao . New prototype Vidas EBV IgA quick : performance on Chinese and Moroccan populations *BMC Proceedings* 2016, Volume 10 Suppl 1.

PERSPECTIVES 2017

Afin de contribuer à l'effort national de lutte contre le cancer et de s'inscrire dans les objectifs stratégiques du Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer, conformément à la stratégie mondiale (2010-2019) qui visent la réduction de la morbidité et la mortalité ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des malades nous avons développé des projets de recherche prioritaires en cancérologie pour l'amélioration du diagnostic, pronostic et traitement des cancers :

Projet N°1. Evaluation de la Corrélation Pronostique de la TEP-SCAN, des Biomarqueurs Moléculaires Viraux et des Marqueurs Prédicatifs de Radiorésistance dans la Prise en Charge du Cancer du Nasopharynx au Maroc : Institut de Recherche sur le Cancer (IRC)

Malgré l'existence des facteurs pronostiques classiques et l'avènement récent de facteurs biologiques encore en évaluation, le clinicien reste largement démuné pour décider et orienter le traitement au cours des différents stades évolutifs de la maladie. En effet, certaines explorations aussi bien biologiques que radiologiques sont encore en évaluation et pourraient avoir une valeur importante dans l'évaluation de la maladie métastatique.

C'est dans ce contexte que nous proposons un projet dont le but est d'évaluer la TEP-Scan combinée à des bio-marqueurs pronostiques par rapport au bilan radiologique conventionnel dans la stadification initiale du NPC. Notre projet centré autour de l'identification de biomarqueurs à des stades précoces de diagnostic du NPC permettra de prédire la réponse tumorale à la radiothérapie et identifier les patients ayant un grand risque de radiorésistance et de rechute. L'utilisation de tels biomarqueurs moléculaires nous permettra d'élaborer un profil moléculaire de la tumeur, orienter le clinicien dans la décision thérapeutique et par conséquent améliorer l'efficacité de la thérapie anticancéreuse du NPC au Maroc.

Projet N°2- « Blood test for clinical therapy guidance of non-small cell lung cancer patients (LungCard) « »: Union Européenne H2020-MSCA-RISE-2016

« Lung cancer is the most common cancer worldwide. NSCLC alone make up about 75% of all lung cancers and most hospitals currently test all NSCLC patients for EGFR mutations (pharmacogenomics) for treatment decision (personalised medicine). Currently, the results obtained with current methods still present low quality, mainly due to poor quality/low yield of DNA extracted from FFPE samples. The FP7 LungCARD project (www.lungcard.eu) has developed and demonstrated a LungCARD system - an automatic system composed by microfluidic chip and chip analyser - that allows to capture circulating tumour cells (CTCs) from blood samples, amplify by multiplex PCR and detect EGFR mutations, including also a software for data analysis and report.

The main project's goal is to benefit from this technology, through the development, improvement, integration and validation of the LungCARD system with NGS workflow and development of a software for automatic reporting clinical results. »

Sur l'aspect migration et santé, partant des conclusions et recommandations du projet EUNAM comme quoi la recherche de la santé des migrants exige un financement dédié, afin de pouvoir projeter le cours de la santé du pays d'origine vers le pays de destination et de retour, qui était l'une des lignes directrices dans le financement qui a initié EUNAM, nous envisageons de développer un projet Sud-Sud basé sur l'expérience du projet EUNAM. Projet qui va s'inscrire dans les objectifs du Plan Stratégique National Santé et Immigration 2017-2021.

Organisation d'un atelier autour de la thématique de la Migration et Santé

Laboratoire Hepatites Virales

Responsable : Soumaya BENJELLOUN, PhD

Sayeh EZZIKOURI, PhD, chargé de recherche grade B

Sanaa TAZI : Ingénieur
Amina LAKHSSIR : Ingénieur
Meryem HIJRI : Ingénieur
Fatima-Zohra FAKHIR : Doctorante
Hajar CHIHAB : Doctorante
Fatima-Zohra JADID : Doctorante
Ahd OULED LAHCEN : Doctorante
Raouia EL FIGHRI : Doctorante
Imane ZAIDANE : Doctorante
Mohcine EL MESSAOUDI : Doctorant
Adnane KARAMI : Doctorant



PARTENAIRES

Institutionnels : DBM, Virologie

Nationaux :

- Direction d'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies.
- Centres Hospito-Universitaires de Casablanca, Rabat et Fès
- Gastroentérologues secteurs publics et privés.
- ALCS
- CNRST
- Faculté des Sciences de Casablanca (Ben'Msik, Ain Chok), El Jadida, Fès, Rabat
- Centres d'Hémodialyses
- Services d'Hématologies

Internationaux :

- Institut Pasteur de Paris, Unité d'Organisation Nucléaire et Oncogénèse, INSERM U993 ; Unité de bioinformatique structurale
- Institut Pasteur Hellenique
- Institut Pasteur Cambodge
- Institut Pasteur de Corée
- INSERM, U1052, Lyon
- Faculté de médecine vétérinaire de Kagoshima, Japon.
- Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japon
- EmoryUniversity, Atlanta, US

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES ET/OU EN COURS 2016

Le laboratoire des Hépatites Virales s'intéresse à la problématique des infections par les virus des hépatites virales et les complications qu'elles engendrent, à savoir la cirrhose et le cancer du foie. Il travaille en étroite collaboration avec les Centres Hospitalo-Universitaire du Royaume, le Réseau International des Instituts Pasteur (Alger, Tunis, Paris, Hellénique, Corée, etc..) ainsi qu'avec d'autres collaborateurs en France, au Japon et USA. L'objectif général de ces travaux de recherche est d'une part de clarifier la situation épidémiologique des hépatites virales au Maroc, d'étudier la dynamique des souches virales circulantes et aussi de rechercher des biomarqueurs de guérison naturelle, de réponse au traitement et de progression de la maladie vers la cirrhose et le cancer du foie et d'autre part, d'essayer de comprendre les mécanismes génétiques et

épigénétiques impliqués dans la carcinogenèse hépatique afin d'identifier des biomarqueurs diagnostiques. Récemment, nous sommes penchés aussi sur le développement de molécules antivirales en associant le criblage virtuel (*in silico*) et aussi la caractérisation phénotypique en utilisant les systèmes *in vitro*.

- Epidémiologie et dynamique des Hépatites virales : Les infections par les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC) constituent un problème majeur de santé publique. En l'absence d'études nationales, il est très difficile d'estimer la prévalence de ces infections. Une analyse systématique des données publiées nous a déjà permis d'estimer une prévalence nationale pour chaque pays des infections par le VHB et le VHC et de souligner les facteurs de risques. Afin de compléter le profil épidémiologique de ces infections, en 2016 deux autres travaux ont été initiés, un sur la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite A (VHA) au Maroc et la caractérisation de ou des souches virales circulantes parmi la population infectée. Le taux d'infection par ce virus, parmi une population consultante présentant des symptômes cliniques d'une hépatite est de 22.6% ; 77,4% des sujets reste donc vulnérable à l'infection par le VHA et ils sont donc à risque de contracter le virus et d'être exposé aux complications engendrées par cette infection, surtout quand elle est contactée à un âge avancé. L'analyse phylogénétique des souches virales a révélé l'existence d'un seul génotype I.

Le deuxième travail porte sur la prévalence de l'infection par le VHC parmi un groupe à haut risque d'infection, les hémodialysés, et l'identification des souches virales circulantes parmi la population infectée. La prévalence des anticorps anti-VHC est de 26% chez les patients hémodialysés dont 60,6 % virémiques (ARN VHC détectable par PCR). Les génotypes 2i (48,6%) et 1b (37,1%) étaient les plus répandus, suivis par le génotype 1a (8,6%) et le génotype 4a (5,7%).

Les traitements actuellement disponible ne permettent pas une guérison complète de l'hépatite B mais ralentissent la progression de la maladie en maintenant le virus à un niveau bas et en évitant les lésions du foie. Cependant, le traitement par les analogues nucléotidiques (ANs) engendre l'émergence des mutations de résistance, obstacle majeur de l'efficacité à long terme de ce traitement. Dans un but de surveiller l'émergence de ces mutations de résistance, nous avons mené une étude de caractérisation moléculaire chez des patients naïfs chroniquement infectés par ce virus. Les mutations classiques de résistance aux ANs ont été détectées chez seulement 3% de nos patients, alors que les mutations de résistance non classiques d'origine naturelle ont été retrouvées chez la majorité des patients. Ces résultats confirment donc que les mutations du VHB qui confèrent une résistance aux ANs, peuvent exister chez les patients naïfs n'ayant jamais reçu un tel traitement.

- Facteurs de l'hôte et Infection par les virus des hépatite B et C: Impact sur la clairance virale spontanée et la progression de la maladie

En cas d'infection aiguë par le virus de l'hépatite C (VHC), 20 à 50% des individus guérissent naturellement alors que 50 à 80% des individus deviennent chroniques. Parmi ces derniers, certains vont développer une cirrhose dans 10 à 20% des cas et même un cancer du foie (1 à 5% par an). Pour l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), il faut noter que la majorité (90-95%) des individus infectés sont capables de se débarrasser du virus avec succès, tandis que seulement 5-10% développent un état de persistance. Plusieurs facteurs épidémiologiques tels que l'âge de l'infection, le sexe, les facteurs viraux et de l'hôte pourraient affecter la persistance virale de l'infection par le VHB et le VHC. D'une manière extraordinaire, nous avons démontré que la septine 9 régule le comportement des gouttelettes lipidiques et par conséquent affecte la réplication du VHC. En plus, nous avons constaté que l'expression de septine 9 est très significativement élevée au niveau des tissus hépatiques des patients VHC-cirrotiques comparés à des hépatocytes normales.

Nous avons également trouvé que la sur-régulation de certains nombres de gènes des cellules dendritiques (CD) durant une hépatite C aiguë pourrait déterminer la clairance virale de l'hépatite C suggérant que le dysfonctionnement des CD pourrait être responsable d'une déficience de la réponse cellulaire T qui mène à une hépatite C chronique.

Nous avons récemment trouvé que des polymorphismes localisés dans la région promotrice du gène MX1, -88G/T et -123C/A qui affectent le taux d'expression du gène MX1, sont associés à la clairance de l'hépatite B. Cependant, aucune association n'a été retrouvée avec la persistance du VHC. Dans le même sens, nous avons trouvé que des polymorphismes de la voie NF-KB affectent la persistance et la progression de l'hépatite C vers un stade avancé du VHC.

L'analyse de l'association du polymorphisme rs10204525 du PD-1 (Programmed cell death-1) avec la clairance spontanée du VHB chez les patients marocains chroniquement infectés par le VHB a montré que le génotype TT est associé à un effet protecteur contre l'infection par le VHB et donc corrélé à la clairance spontanée du VHB. Il pourrait donc être utilisé comme un nouveau biomarqueur pronostic et thérapeutique en cas d'infection par le VHB.

Dans le cadre d'une étude d'association entre les polymorphismes génétiques associés aux pathologies métaboliques et la progression de l'hépatite C, les polymorphismes 4874 A/G (rs4969170) et A+930-->G (rs4969168) du gène SOCS-3 ont été étudiés. Les résultats de la distribution génotypique des SNPs rs4969168 et rs4969170 ont montré que l'allèle A est significativement associé à la progression de la fibrose hépatique chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C. En parallèle, notre étude a démontré une association significative entre le génotype AA et le risque du développement du carcinome hépatocellulaire chez les patients infectés par le VHC. L'étude du rôle des mêmes polymorphismes sur la progression de l'infection chez les patients co-infectés VIH/VHC a montré que les génotypes AA des 2 SNPs sont significativement liés à la diminution du taux des CD4+ chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. En parallèle nous avons démontré une association significative entre l'allèle A du polymorphisme rs4969170 du gène codant pour le SOCS-3 et la progression de la fibrose hépatique chez les patients co-infectés VIH/VHC.

- Nouvelles approches thérapeutiques et système d'étude de l'infection par le virus de l'hépatite B

Des études antérieures ont démontré que le tupaia (Tree Shrew), petit animal proche du primate, est susceptible à l'infection par les virus des hépatites B et C. Afin d'analyser les caractéristiques de croissance du VHB dans les hépatocytes du Tupaia, nous avons transplanté des souris chimères urokinase-type plasminogen activator cDNA (cDNA-uPA)/severe combined immunodeficient (SCID) par les hépatocytes primaire du Tupaia puis infecté par différents génotypes du VHB (B, C et D). Les résultats ont montré que des taux des ADN du VHB atteignent les 10^4 - 10^6 copies/ml après 8 semaines. Ces résultats sont similaires à ceux trouvés chez les souris transplantées par des hépatocytes primaires humaines.

Dans un autre volet, nous avons utilisé le Tupaia pour des essais in vivo pour tester une molécule antistress (C737). Les résultats ont montré que cette molécule réduit d'une manière significative les conséquences du stress chez ces animaux par une augmentation du poids.

Des travaux antérieurs réalisés par le laboratoire ont déjà démontré l'effet antiviral de certaines molécules sur le VHC. Dans cette même optique, nous avons réalisé une synthèse des travaux effectués sur le pycnogenol et le diabète/VHC, et avons constaté que l'apport de ce produit naturel pourrait améliorer la prise en charge des deux pathologies liées au diabète/VHC et aussi réduire les complications qui leur sont associés.

Des études sont également en cours sur le criblage virtuel des petites molécules contre le VHB.

FINANCEMENT

ORIGINE : CRDF

Titre de projet : Hepatitis E Virus infection in Immunosuppressed patients in Morocco ;

Moroccan-American project (HEVIMA)

Il s'agit d'un projet Maroco-américain dans l'objectif est d'estimer la prévalence de l'hépatite E chez des patients immunodéprimés (patients vivant avec le VIH, transplantés et les sujets atteints de leucémie) dans un premier temps. Dans un deuxième temps, nous essayerons de comprendre la réponse immunitaire innée chez les patients infectés par le virus de l'hépatite E.

ORIGINE : Action Concertées Interpasteuriennes (ACIP)

Titre de projet: The many faces of Hepatitis C virus: Impact of defective genomes on pathogenesis of Liver disease by assessment of exosomes secretion

L'objectif global de la présente étude se concentre sur l'impact des particules défectueuses du VHC dans la pathogenèse de l'infection, et ce par l'exploration de la sécrétion des exosomes des échantillons infectés par le

VHC, afin de mettre en œuvre une approche scientifique collaborative visant de fournir une base qui pourrait être appliquée pour le développement de nouveaux biomarqueurs de l'infection par le VHC

ORIGINE : Programme National de Développement de la Recherche Sectorielle (DEV-RS)

Titre de projet : Développement de nouveaux antiviraux nucléotidiques contre l'infection par le VHC par des nouvelles technologies d'activation sans solvant et sous champ micro-onde "Chimie Verte". Les deux objectifs majeurs de ce projet sont de tester l'effet antiviral de certains nombres d'analogues nucleosidique sur la réplication du virus de l'hépatite C en utilisant les systèmes in vitro (réplicons génomique et subgénomique) et d'étudier les variations génétiques de la réponse immunitaire innée dans la prédisposition de l'infection par le virus de l'hépatite C en utilisant l'approche gène-candidat.

ENCADREMENT EN 2016

DOCTORANT : 08

MASTERS : 05

LICENCE : 01

Thèmes des travaux de thèses

Fatima-Zohra FAKHIR

Thème : Etude de l'impact du polymorphisme génétique des gènes de l'immunité innée sur l'évolution de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et évaluation de l'impact sur l'induction de la réponse immune innée face à l'infection par le VHC

Hajar CHIHAB

Thème : Infection par le Virus de l'Hépatite B (VHB) et le Virus de l'hépatite C (VHC): facteurs prédisposant à l'infection, et traitement antiviral.

Fatima-Zohra JADID

Thème : Les polymorphismes génétiques majeurs associés aux pathologies métaboliques et la susceptibilité génétique à l'infection au Virus de l'hépatite C et la carcinogénèse hépatique

Imane Z Aidane

Thème : Etude de la susceptibilité génétique à l'infection par le VHC chez des patients vivants avec le VIH/SIDA au Maroc

Ahd Ouledlahcen

Thème : Infection par l'HPV chez des femmes vivant le VIH/SIDA : aspects épidémiologiques et génétiques

Raouia EL FIHRI

Thème: Identification des polymorphismes génétiques majeurs de la prédisposition au diabète de type 2 et l'obésité et étude d'associations avec l'infection chronique par le VHC et la progression de la carcinogénèse hépatique.

Mohcine EL MASSOUDI

Thème: Criblage virtuel des petites molécules contre le virus de l'hépatite B

Adnane KARAMI

Thème: Identification de nouveaux biomarqueurs chez les patients atteints du carcinome hépatocellulaire

Thèmes Master II :

Thème 1 : Mutation du promoteur de la télomérase transcriptase inverse chez des patients marocains atteints du carcinome hépatocellulaire

Thème 2 : Hépatite virale A : Infection et caractérisation moléculaire du virus chez des sujets marocains

Thème 3 : Rôle du polymorphisme rs1297960 du gène IL28B dans l'infection par l'HPV chez les femmes vivant avec le VIH

Thème 4: Galaxy Instance for Microarray Data Analysis

Thème 5 : Rôle du polymorphisme du gène Toll Like récepteur 7 dans le l'infection par le VIH

PUBLICATIONS 2016

1. Sayeh Ezzikouri, Fatima Zahra Jadid, Salsabil Hamdi, Lahcen Wakrim, Kyoko Tsukiyama-Kohara, Soumaya Benjelloun. *Supplementing Conventional Treatment with Pycnogenol® May Improve Hepatitis C Virus-Associated Type 2 Diabetes*. 09/2016, *A Mini Review*; 4(3). DOI:10.14218/JCTH.2016.0002.
2. Khadija Rebbani, Mostafa Ababou, Sellama Nadifi, Mostafa Kandil, Agnès Marchio, Pascal Pineau, Sayeh Ezzikouri, Soumaya Benjelloun. *Myxovirus resistance 1 gene polymorphisms and outcomes of viral hepatitis B and C infections in Moroccan patients*. 07/2016, *Journal of Medical Virology*; DOI:10.1002/jmv.24642
3. Akil A, Peng J, Omrane M, Gondeau C, Desterke C, Marin M, Tronchère H, Taveneau C, Sar S, Briolotti P, Benjelloun S, Benjouad A, Maurel P, Thiers V, Bressanelli S, Samuel D, Bréchet C, Gassama-Diagne A. Septin 9 induces lipid droplets growth by a phosphatidylinositol-5-phosphate and microtubule-dependent mechanism hijacked by HCV. 07/2016, *Nat Commun.*; 15;7:12203. doi: 10.1038/ncomms12203.
4. Chimène Nze Nkogue, Masayuki Horie, Shiho Fujita, Michiko Ogino, Yuki Kobayashi, Keijiro Mizukami, Tatsunori Masatani, Sayeh Ezzikouri, Aya Matsuo, Tetsuya Mizutani, Makoto Ozawa, Osamu Yamato, Alfred Ngomanda, Juichi Yamagiwa, Kyoko Tsukiyama-Kohara. *Molecular epidemiological study of adenovirus infecting western lowland gorillas and humans in and around Moukalaba-Doudou National Park (Gabon)*. 06/2016, *Virus Genes*; 52(5). DOI:10.1007/s11262-016-1360-8
5. Zabaleta A, Riezu-Boj JI, Larrea E, Villanueva L, Lasarte JJ, Guruceaga E, Fiscaro P, Ezzikouri S, Missale G, Ferrari C, Benjelloun S, Prieto J, Sarobe P. Gene expression analysis during acute hepatitis C virus infection associates dendritic cell activation with viral clearance. 05/2016, *J Med Virol.*;88(5):843-51. doi: 10.1002/jmv.24399. Epub 2015 Oct 19.
6. Chi Haiying, Kiori Nagano, Sayeh Ezzikouri, Chiho Yamaguchi, Mohammad Enamul Hoque Kayesh, Khadija Rebbani, Bouchra Kitab, Hirohumi Nakano, Hiroyuki Kouji, Michinori Kohara, Kyoko Tsukiyama-kohara. *Establishment of an intermittent cold stress model using Tupaia Belangeri and evaluation of compound C737 targeting neuron-restrictive silencer factor*. 04/2016, *Experimental Animals*; 65(3). DOI:10.1538/expanim.15-0123
7. Fatima-Zohra Fakhir, Mustapha Lkhider, Wafaa Badre, Rhimou Alaoui, Pascal Pineau, Sayeh Ezzikouri, Soumaya Benjelloun: *The -94Ins/DelATTG polymorphism in NFKB1 promoter modulates chronic hepatitis C and liver disease progression*. 01/2016, *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*; 39. DOI:10.1016/j.meegid.2016.01.023
8. Sanada T, Tsukiyama-Kohara K, Yamamoto N, Ezzikouri S, Benjelloun S, Murakami S, Tanaka Y, Tateno C, Kohara M. Property of hepatitis B virus replication in Tupaia belangeri hepatocytes. 01/2016, *Biochem Biophys Res Commun.* ; 469(2):229-35. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.11.121.

THESES SOUTENUES : 0

Masters II soutenu : 05

COURS / FORMATIONS ORGANISES

INTERNATIONAL :

Initiation à la Phylogénie Moléculaire pour le suivi épidémiologique des infections virales, bactériennes et parasitaires. IPM, Casablanca du 17 au 22 Octobre 2016.

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE 2016

Article publié dans Nature communications,
Chercheurs du Labo parmi les Top10 des chercheurs marocains en Immunologie et microbiologie
Engagement dans la démarche qualité
Participation à l'élaboration de la stratégie nationale de lutte contre les hépatites virales 2016-2021

PERSPECTIVES 2017

- Nouvelles approches thérapeutiques contre l'infection par le virus de l'hépatite B par deux approches :
Les études Hit to lead (H2L)
Lead optimisation
- Virus hépatotropes chez les animaux
- Hépatite E chez les immunodéprimés

Enseignement : Organisation du cours Internationale RIIP « Virus et cancers » en 2018 (sous réserve d'acceptation du projet)

Biologie Moléculaire

Responsable : Abdelouaheb BENANI PhD

Fatiha LAZAR : Ingénieur
Abderrahim FOULLOUS : Doctorant
Ouafae RIDANI : PFE
Yasmine HASSEK : PFE
SARA SAHIR : PFE,
Nabil ZIRARI : Master Bio-ingénierie.
Université de Montpellier
Hicham El HADI : Equipe MaScir, Ministère de
l'Industrie, Rabat.



PARTENAIRES

Institutionnels : Laboratoire de virologie IPM,

Nationaux : FST Settat, Institut supérieur des sciences de la santé, FST Mohammedia, FSAC, FS Ibn Zohr Agadir, FST Fès, FS Fès...

Internationaux : Université de Montpellier France

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES ET/OU EN COURS 2016

Epidémiologie de l'hépatite virale C au Maroc

Validation d'un Test de quantification de l'ARN VHC par qPCR en temps réel

FINANCEMENT

IPM

Ministère de la Santé

MasCIR

ENCADREMENT EN 2016

DOCTORANT : 01

MASTER : 01

PFE : 04

Thèmes des travaux pour chaque étudiant :

Hépatites virales chez les sujets à haut risque

Master Bio-ingénierie. Université de Montpellier France

Master SOUTENUS en 2016 : 01

Titre de master, date de soutenance et université d'origine : Techniques de Biologie Moléculaire pour le Diagnostic et le suivi des patients atteints du virus de l'hépatite C. soutenu en Septembre 2016 à l'Université de Montpellier, France.

PUBLICATIONS 2016

MANAGEMENT OF VIRAL HEPATITIS C: THERAPEUTIC AND ECONOMIC STUDY IN MOROCCO

Abderrahim Foulous, Ali Asdadi, hifdi abderafiaa, Warda Baha, Fatiha Lazar, Abderrahman Hammoui & Abdelouaheb Benani.

Journal of Biology, Agriculture and Healthcare www.iiste.org ISSN 2224-3208 (Paper) ISSN 2225-093X (Online) Vol.6, No.10, 2016.

MOLECULAR CHARACTERIZATION OF HEPATITIS C VIRUS CORE REGION IN MOROCCAN INTRAVENOUS DRUG USERS

Roxana-Delia Trimitas, Naouar Fayssel, Fatima-Zahra Serghini, Lahcen Wakrim, Meriem Khyatti, Mohammed Essalhi, Abdelkrim Meziane Bellefquih and Abdelouaheb Benani.

Journal of Medical Virology. 2016 DOI: 10.1002/jmv.24470

PERSPECTIVES 2017

Recherche :

Validation du test de quantification de l'ARN VHC par PCR en temps réel,
Mise au point d'un test de Génotypage VHC

Genomique Médicale

Responsable : Abdelhamid Barakat.

Le laboratoire de Génétique moléculaire

Humaine est composé de deux équipes

Equipe 1 : génétique du développement et de population,
Dr Hassan Rouba

Equipe 2 : génomique médicale et Maladies génétiques,
Dr Abdelhamid barakat



Collaborateurs :

MEMBRES DU LABORATOIRE A DECEMBRE 2016

Nom et prénom	Titre	Grade	Fonction
Barakat abdelhamid	PhD	Chercheur	Responsable du laboratoire
Rouba Hassan	PhD	Chercheur	Chef du service de génétique
Nahili Halima	PhD	chercheur	
El Rouaggi Abdellatif	Master	Génétique	

ETUDIANTS EN THESE

Nom et prénom	Grade	Spécialité	Axe de recherche
Belkady Boutaina	Doctorante	Génétique	Autisme au Maroc
Elrahrchi Soukaina	Doctorante	Génétique	Etudes des surdités héréditaires
Charoute Hicham	Doctorante	Bioinformatique	Création de Database, analyse statistique, analyse données
Bakhchane Amina	Doctorante	Génétique	Etudes des surdités héréditaires chez les patients marocains.
Kindil Zineb	Doctorant	Génétique	Xeroderma Pigmentosum
Lakbakbi Fouzia	Doctorante	Génétique	Etudes des syndromes métaboliques
Naasse Yassine		Génétique	Génétique des infertilités Masculines
EZ-zaydi Nadia	Doctorante		Association entre le polymorphisme du gène du récepteur de la vitamine D) et le diabète de type
Salime Sara	Doctorante	Génétique	Etudes des surdités héréditaires
El Kerhat zouheir	Doctorant		Chromosome y et maladies associées
Bousfiha Amal	Doctorante	Génétique	Maladies métaboliques chez l'enfant.
Imen Morgane	Doctorant	Génétique	Etudes des maladies cardiovasculaires

Etudiants en masters

HIDA Amina	Génétique	polymorphisme du récepteur de la vitamine D chez des patients atteints du diabète de type 2
Bennai Hamza	Génétique	Etude des surdités héréditaires a transmission autosomique récessive chez 10 patients marocains
Jabiri Sara	Génétique	Exploration clinico-biologique et moléculaire des patients atteints de déficits immunitaires combinés sévères
EZ-zaydi Nadia	Génétique	Association entre le polymorphisme du gène du récepteur de la vitamine D (Bsm1) et le diabète de type 2 chez des patients marocains
Yasmine BADAoui	Génétique	diversité génétique du chromosome Y des deux groupes de la population marocaine (arabophone et berbérophone)
Bouchra EL AISAoui	Génétique	Polymorphisme du chromosome Y chez un échantillon de la population marocaine : Analyse de deux marqueurs microsatellites (DYS390 et DYS439) et un marqueur bi-allelique M81
WARDI Hamza	Génétique	Contribution à l'étude de la diversité génétique de l'ADN mitochondrial chez la population marocaine : analyse de la région hypervariable 1
khadija el kerbani	Génétique	étude génétique du syndrome de Leigh chez la population marocaine

PARTENAIRES

Institutionnels : Laboratoire de cytogénétique, Centre de Biologie Médicale, laboratoire des venins et toxines, laboratoire de virologie médicale.

Nationaux : Laboratoire des Sciences Anthropogénétiques et Biostatistiques, Faculté des sciences, El Jadida; Laboratoire de physiologie et génétique moléculaire, Faculté des sciences Ben M'sik, laboratoire de neurogénétique, Faculté de médecine de Rabat, service de neuropédiatrie, CHU Rabat et Casablanca. Pôle de compétence en Neurogénétique : CNRST, Hôpital des enfants de Rabat et la faculté de science Agdal Rabat ; CHU Ibn Roch Casablanca et CHU Rabat ; Facultés des Sciences

Internationaux: 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 ; Faculté de Médecine de la Timone UMR-S910 Marseille ; Laboratoire de Génétique de développement, Département de Biologie de Développement, Institut Pasteur de Paris, France

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES ET/OU EN COURS 2016

Equipe1 : Génétique du développement et de population.

Responsable : Dr Hassan ROUBA

Collaborateurs : El Rouaggi Abdellatif, Naasse Yassine, El Keghat zouheir, EZ-zaydi Nadia,

L'objectif de l'équipe de génétique de développement et de population est de comprendre les processus fondamentaux de la reproduction chez l'homme en analysant les mécanismes génétiques et épigénétique associés au développement, à la différenciation sexuelle somatique et germinale, et à la spermatogenèse. En parallèle de l'étude anthropo-génétique chez des populations marocaines.

1- Détermination sexuelle somatique :

Le développement sexuel résulte de l'enchaînement et du chevauchement complexes des phénomènes génétiques et hormonaux programmés. L'embryon humain masculin ou féminin est sexuellement bipotentiel. Dès la 6^{ème} semaine, la gonade primitive bipotentielle se détermine en testicule ou à défaut en ovaire. C'est la présence du gène SRY porté par le bras court du chromosome Y qui déclenche la détermination de la gonade en testicule. Une fois formé le testicule fœtal sécrète deux types d'hormones : l'hormone antimüllérienne (AMH) et la testostérone qui vont guider la différenciation d'un phénotype sexuel masculin. L'absence du gène SRY conduit à un phénotype féminin chez des individus avec un caryotype 46, XY et la présence du SRY chez un individu 46, XX conduit à un phénotype masculin. La détermination/différenciation sexuelle requière une multitude de gènes dont on connaît beaucoup, mais les mécanismes moléculaires précis restent mal définis.

Chez l'homme les erreurs de la détermination/différenciation sexuelle peuvent conduire à une large gamme de phénotypes allant d'une simple ambiguïté sexuelle à une inversion complète du sexe (femme 46,XY ou mâle 46,XX), entre les deux il ya une large fourche d'anomalies appelé DSD (disorders of sex development).

L'analyse des patients porteurs de SDS chez l'homme peu fournir de nouvelles perspectives, c'est ainsi que plusieurs gènes ont été caractérisés comme gènes impliqués dans le développement gonadique. Ces trouvailles ont été appuyées par l'utilisation d'animaux transgéniques, par invalidation ciblée des gènes.

Cependant, les mécanismes moléculaires de détermination/différenciation du sexe restent peu explorés. Plusieurs questions restent sans réponse, telle la cascade moléculaire de la formation des gonades, des organes de reproduction et des organes génitaux externes, ainsi que les mécanismes moléculaires de la transduction des signaux et de la régulation qui s'exerce par les récepteurs hormonaux. L'analyse des pathologies humaines est un outil indispensable pour la compréhension du rôle et de la fonction des gènes dans le processus du développement gonadique. L'étape initiale dans la compréhension de la fonction de ces gènes

débutent par les analyses génétiques qui mettent en évidence et en premier lieu l'implication du gène étudié dans le processus pathologique et ouvre la voie pour des études ultérieures, qui dans leur finalité aboutiront à des solutions thérapeutiques et diagnostiques.

2 Contrôle génétique et épigénétique de la spermatogenèse :

Dans le monde, entre sept et quinze sont touchés par l'infertilité, et dans 30 à 50% des cas, c'est l'infertilité masculine qui est en cause. Dans la plupart des cas les causes restent inexpliquées : elles peuvent alors être d'origine génétique ou épigénétique.

Notre étude porte sur la recherche de mutations causales potentielles de l'infertilité masculine et des anomalies de la méthylation de l'ADN spermatique chez des patients ayant une réduction inexpliquée du nombre de spermatozoïdes.

Dans un premier temps, nous recherchons les anomalies de la région AZF du chromosome Y (AZFa, AZFb, AZFc) connues pour être liées à l'infertilité masculine.

Nous nous intéressons également à des gènes dont les mutations peuvent conduire à une infertilité. Dans ce cadre, nous avons pu caractériser un certain nombre de gènes ayant un effet sur le déroulement normal du processus de la spermatogenèse.

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 spermatogenèse. Ainsi nous avons mis en évidence une hypométhylation du gène *H19*.

De telles recherches permettent ainsi d'envisager des applications pour le diagnostic précoce de l'infertilité, pour venir en appui d'un conseil médical : chez certains hommes porteurs d'une de ces mutations, la qualité du sperme se détériore avec le temps. Il pourrait donc leur être conseillé de procréer assez jeunes ou de procéder à une congélation de leur sperme.

Par ailleurs, certaines études montrent que l'infertilité masculine peut constituer un facteur de risque pour le développement de cancers testiculaires ou prostatiques.

Ce travail nous a permis d'une part, de mettre en évidence de nouvelles causes génétiques et de confirmer l'implication de certaines anomalies génétiques dans l'étiologie de l'infertilité masculine, et d'autre part de révéler des anomalies du profil de méthylation de l'ADN dans les spermatozoïdes d'hommes infertiles.

3 La mucoviscidose : le gène CFTR

L'infertilité masculine est l'une des caractéristiques de la mucoviscidose. En effet, 79 à 98% des hommes atteints de la mucoviscidose sont infertiles à cause de l'absence congénitale bilatérale des canaux déférents (ABCD), ce qui se traduit par une azoospermie obstructive. Néanmoins une augmentation significative des mutations du gène CFTR a été aussi observée chez des hommes atteints d'une azoospermie et oligospermie non obstructive, d'une asténospermie et d'une téatospermie. Notre étude consiste à identifier et évaluer la fréquence des mutations les plus communes (F508del, G542X, G551D, W1282X) du gène CFTR chez des hommes marocains atteints d'une azoospermie avec absence de microdélétion de chromosome Y. Ainsi, après extraction de l'ADN des 21 patients, qui répondent à nos critères d'inclusion, à partir du sang total par un PureLink® Genomic DNA Mini Kit Invitrogen, et l'amplification de l'exon 10, 11 et 20 du gène CFTR contenant les mutations ciblées par PCR. Le séquençage des exons 10 (21 patients), 11 (15 patients) et 20 (5 patients) nous a révélé l'absence de toutes les mutations ciblées chez tous les patients, la présence de polymorphisme M470V avec une fréquence de 42.85% pour l'allèle V470 et 57.14% pour l'allèle M470. Ceci indique l'importance de la recherche des mutations de ce gène chez les hommes infertiles atteints d'une azoospermie non obstructive ou obstructive avec absence ou présence des canaux déférents ainsi que chez tous les patients atteints de la mucoviscidose afin de déterminer la fréquence et la prévalence de cette maladie dans la population marocaine.

4 Polymorphisme du chromosome Y

Différentes disciplines contribuent à la compréhension de l'évolution de l'Homme et de sa diversité actuelle, en particulier l'archéologie, l'anthropologie, la linguistique, la paléontologie et la biologie, l'apport de cette dernière

et particulièrement la génétique moléculaire est très important. L'objectif principal de la génétique moléculaire en anthropologie est de décrire la variabilité génétique existante, soit à l'intérieur des populations soit entre les populations et d'apporter des éléments de réponse à diverses questions telles que celles sur l'origine des peuplements ou encore l'estimation du taux de métissage entre des populations géographiquement ou historiquement proches ou éloignées.

Les polymorphismes ponctuels bialléliques (SNPs) se sont caractérisés par un taux de mutation très faible, permettant ainsi de donner des informations relatives à des périodes de temps plus longues.

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

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

Les barrières géographiques, constituées au Nord par la mer méditerranéenne et au Sud par le Sahara, supposeraient ainsi un faible flux génétique de et vers le Nord-Ouest de l'Afrique.

Equipe2 : Génomique et maladies génétiques

Responsable : Abdelhamid barakat

Collaborateurs : Halima Nahili, Bakhchane Amina, Charoute Hicham, Elahrchi Soukaina, Kindil Zineb, Lakbakbi Elyagoubi Fouzia, Belkady Boutaina, Salime Sara, Bousfiha Amal, Imane Morjane

A- Génétique des surdités héréditaires au Maroc.

La surdité est définie comme étant une diminution ou perte du sens d'ouïe. Elle est considérée comme le déficit neurosensoriel le plus fréquent chez les pays industrialisés avec 1/1000 nouveaux nés ayant un déficit auditif neurosensoriel. Chez l'enfant, la surdité empêche l'acquisition normale du langage et de la parole et gêne l'intégration scolaire et professionnelle. Au Maroc et selon une enquête élaborée par le Ministère de la Santé (2007), le nombre de cas de surdité est estimé à 150.000. La consanguinité et le statut hétérogène de la population marocaine sont deux caractéristiques essentielles qui font de notre population un bon modèle d'étude des maladies génétiques surtout celles à caractère récessif.

La génétique des surdités neurosensorielles s'est développée de façon majeure depuis plus de 15 ans. Actuellement, on estime que les formes génétiques représentent au moins 3/4 des surdités de l'enfant (Hardelin et al. 2004). 70% des surdités génétiques se produisent sans aucune anomalie dans d'autres organes, elles sont classées en tant que surdités non syndromiques. Le mode de transmission autosomique récessive (DFNB) représente 80% des surdités héréditaires non syndromique.

Dans 30% des cas, la surdité est associée à d'autres symptômes, on parle alors de surdité syndromique. Il existe plus de 200 surdités syndromiques différentes, impliquant des organes très variables.

L'étude de la surdité héréditaire chez la population marocaine a été entreprise depuis 2003 par le laboratoire de Génétique Moléculaire et Humaine à l'Institut Pasteur du Maroc où l'implication de plusieurs gènes dans la survenue de la surdité au Maroc a été mise en évidence. Les principaux travaux réalisés au laboratoire de Génétique Moléculaire et Humaine sur la surdité au Maroc sont :

* La surdité autosomique récessive dans la population marocaine est principalement due à des mutations du gène GJB2 (Abidi et al. 2007, 2008a, 2008b, Bakhchane et al. 2016).

* Les deux gènes GJB3 et GJB6 ne sont pas impliqués dans la survenue de la surdité au Maroc (Nahili et al. 2008).

* En 2008, une nouvelle mutation au niveau du gène ESPN a été mise en évidence chez une large famille Marocaine (Boulouiz et al. 2008).

* En 2010, un nouveau gène a été identifié : le gène TPRN. Il a été lié à la surdité progressive chez une famille Marocaine (Li et al. 2010).

* La mutation A1555G a été mise en évidence au niveau du gène MTRNR1 chez 3 familles marocaines atteintes de surdité non syndromique (Nahili et al. 2010).

* Les mutations dans les gènes CLDN14, TMPRSS3 sont responsable de la surdité non syndromique au Maroc (Charif et al. 2012a, 2013). Aussi, la mutation c.242G>A du gène LRTOMT est la deuxième cause de la surdité après les mutations du gène GJB2 (Charif et al. 2012b).

* Concernant la survenue de la surdité syndromique au Maroc, Une mutation du gène MYO7A est responsable du syndrome d'USHER chez une famille marocaine (Boulouiz et al. 2007).

*Par l'utilisation de nouvelles technologies de séquençage (Whole Exome Sequencing), des mutations au niveau des gènes TMC1 et TBC1D24 ont été mises en évidence chez des familles marocaines atteintes de surdité non syndromique (Bakhchane et al. 2015a, 2015b)

Ainsi, l'équipe de laboratoire de Génétique Moléculaire et Humaine a décrit la contribution de plusieurs gènes : GJB2, MTRNR1, TPRN, MYO7A, ESPN, LRTOMT, TMPRSS3, CLDN14, TMC1 et TBC1D24 dans la survenue de la surdité héréditaire chez différents patients de la population marocaine. Ces travaux ont permis de décrypter plus de 55% des cas de surdités génétiques. Le but est de mettre au point un diagnostic moléculaire systématique de la surdité, et de proposer un conseil génétique pour les familles atteintes de surdité. En effet le diagnostic précoce des surdités est le meilleur moyen d'en limiter les effets néfastes sur la perception et le développement de la communication orale.

Réalisations année 2016

Update of the spectrum of GJB2 gene mutations in 152 moroccan families with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. Bakhchane A, Bousfiha A, Charoute H, Salime S, Detsouli M, Snoussi K, Nadifi S, Kabine M, Rouba H, Dehbi H, Roky R, Charif M, Barakat A.

Eur J Med Genet. 2016 Jun; 59(6-7):325-9.

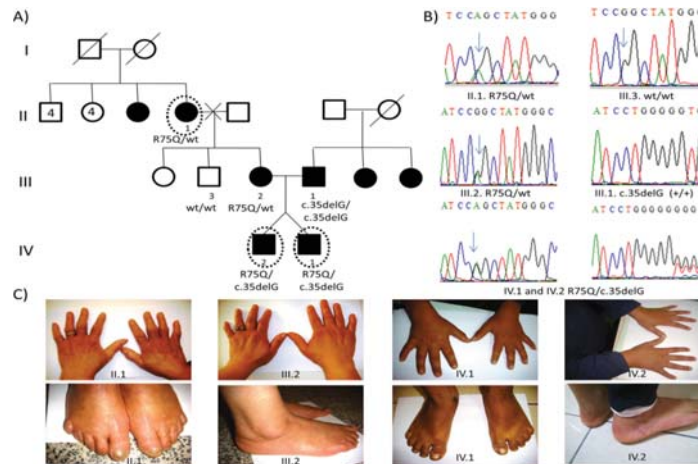
Cet article décrit les résultats de l'évaluation du spectre mutationnel du gène GJB2 chez 152 familles, souffrant d'une surdité héréditaire non syndromique, originaires de différentes villes du Maroc. Sept mutations différentes ont été détectées : c.35delG, P.V37I, p.E47X, p.G200R, p.Del120E, p.R75Q, les trois dernières mutations ont été décrites pour la première fois chez les patients sourds marocains, en plus d'une nouvelle mutation non-sens, le c.385G> T (p.E129X) qui a été soumise à la base de données ClinVar (numéro d'accension SCV000267101). La contribution du gène *GJB2* dans les surdités héréditaires non syndromique au Maroc a été trouvée de l'ordre de 43,42% (66/152 familles) dont 33,55% (51/152) sont dues à la mutation la plus fréquente c.35delG. De plus, l'analyse de la répartition géographique des différentes mutations identifiées a montré une distribution uniforme de la mutation c.35delG à travers les différentes régions du Maroc contrairement aux mutations nouvellement décrites qui sont plus concentrées dans le Nord et le Centre du pays.

Intra-familial phenotypic variability in a Moroccan family with hearing loss and palmoplantar keratoderma (PKK).

Bousfiha A, Bakhchane A, Elrharchi S, Dehbi H, Kabine M, Nadifi S, Charoute H, Barakat A.

Curr Res Transl Med. 2016 Apr-Jun; 64(2):61-4.

Ce travail rapporte le cas d'une famille marocaine non-consanguine présentant une mutation hétérozygote composite au niveau du gène *GJB2* : la mutation dominante p.R75Q associée à la mutation récessive c.35delG chez deux frères jumeaux avec une variabilité phénotypique intra-familiale. Cliniquement, les jumeaux présentent une surdité bilatérale profonde associée à des lésions cutanées au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Leur père souffrant également d'une surdité bilatérale profonde porte à l'état homozygote la mutation la plus fréquente du gène *GJB2* (c.35delG). Tandis que l'analyse des séquences de la région codante du gène *GJB2* de leur mère et de leur grand-mère maternelle révèle la présence de la mutation dominante (p.R75Q) à l'état hétérozygote. L'examen clinique a montré chez la mère une surdité congénitale isolée sans troubles dermatologiques alors que la grand-mère maternelle présente une surdité syndromique associée à la keratodermie palmo-plantaire (KPP).



Compound heterozygous *SLC29A3* mutation causes H syndrome in a Moroccan patient: A case report.

Bakhchane A, Kindil Z, Charoute H, Benchikhi K, Khadir K, Nadifi S, Baline K, Roky R, Barakat A.

Curr Res Transl Med. 2016 Apr-Jun;64(2):65-8.

Le syndrome H est une maladie autosomale récessif, qui affecte la peau et certains organes vitaux, il est causé par des mutations dans le gène *SLC29A3*, codant pour le transporteur de nucléoside équilibrant humain hENT3. Ce rapport décrit un patient présentant des caractéristiques typiques du syndrome H. Sur la base des caractéristiques cliniques du patient, *SLC29A3* a été choisi pour l'étude moléculaire. Par séquençage direct, une altération hétérozygote composite dans le gène *SLC29A3* a été trouvée. La mutation c.243delA conduisant à une terminaison prématurée, résultant en une protéine tronquée, et une mutation de site d'épissage c.300 + 1G> C prédit provoquer une erreur d'épissage. Cette contribution augmente la variabilité clinique des mutations de *SLC29A3* hétérozygotes composites résultant en une manifestation multisystémique supplémentaire du spectre clinique des troubles *SLC29A3*.

B- ETUDE GENETIQUE DES NEUROPATHIES MITOCHONDRIALES

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

Les mutations de l'ADNmt et nucléaires affectant les OXPHOS entraînent généralement des phénotypes cliniques multisystémiques, y compris une neuropathie périphérique. La neuropathie périphérique est une caractéristique déterminante dans certaines maladies mitochondriales tels que SANDO (neuropathie ataxique sensorielle, dysarthrie et ophtalmoplégie), NARP (neuropathie, ataxie et rétinite pigmentaire), ou MNGIE (encéphalomyopathie neuro-gastro-intestinale mitochondriale). Cependant, la prévalence exacte de la neuropathie périphérique est encore inconnue. La prévalence minimale des dysfonctionnements des OXPHOS isolés ou combinés, génétiquement définis est d'environ 1: 5000 naissances vivantes. Dans l'ensemble, on a estimé que plus de 1000 gènes nucléaires codent pour des protéines nécessaires au maintien et à la fonction mitochondriale, y compris celles qui effectuent la réplication et l'expression de l'ADNmt, la forme et la dynamique mitochondriales (fission et fusion). Le diagnostic des maladies mitochondriales reste un défi en raison de l'hétérogénéité clinique et la quantité en constante augmentation des gènes candidats. Au Maroc, ces maladies représentent un véritable problème de santé publique ; Le diagnostic est encore incomplet et la demande des cliniciens pour le diagnostic moléculaire est de plus en plus importante.

L'objectif de ce projet est d'identifier les gènes responsables chez les familles affectées en utilisant les techniques de Next Generation Sequencing (NGS). Nous nous intéressons aux atteintes neurologiques d'origine mitochondriale et surtout les neuropathies périphériques (encéphalopathie, épilepsie myoclonique, retard intellectuel, neuropathie optique...) chez l'enfant qui sont responsables d'handicaps moteurs et intellectuels à vie.

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

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

La ségrégation de cette mutation est confirmée par séquençage automatique (méthode sanger) chez la famille. Ce résultat est confronté aux données cliniques, notamment l'IRM qui confirme bien notre résultat. Les familles qui n'ont montré aucune mutation vont être analysées par Whole Exome Sequencing (WES).

Ces Résultats préliminaires suggèrent fortement que le diagnostic de ces maladies est complexe, difficile et que plusieurs gènes peuvent intervenir, et que ce sont des maladies qui nécessitent un investissement important. L'identification des mutations responsables est importante pour le diagnostic mais également pour le conseil génétique.

C- Etude genetique du xeroderma pigmentosum

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

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

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

Le recrutement des nouvelles familles présentant le Xeroderma Pigmentosum (en particulier les cas les plus rares), présente le plus important perspective du projet, cela va faciliter le diagnostic moléculaire et va également aider les cliniciens à pouvoir offrir aux patients et à leur familles un conseil génétique adéquat.

D- Etude des déterminants génétiques du syndrome métabolique

MEDIGENE est un programme de recherche financé par la communauté européenne, son but est d'étudier les déterminants génétiques et environnementaux du syndrome métabolique dans les populations méditerranéennes immigrants. L'idée fondamentale est l'utilisation de l'architecture génétique des populations méditerranéennes pour mieux stratifier les populations dans les grandes études d'association du Génome (GWAS). Les Stratégies GWAS seront améliorées en tenant compte non seulement de la fréquence des polymorphismes de nucléotides simples (SNP), mais aussi leurs combinaisons d'haplotypes et de la phylogénie.

Analyse d'association des variants génétiques avec des composantes du syndrome métabolique chez une population marocaine

Fouzia Lakbakbi El Yaagoubi^{1,2}, Hicham Charoute¹, Hajar Sefri¹, Hassan Rouba¹, Mostafa Kandil², Houda Benrahma¹, Abdelhamid Barakat^{1*}

Cette étude a pour but d'analyser l'association entre des polymorphismes dans les gènes UBE2E2, G6PC2, PROX1, DUSP9, ADCY5 et APOC3 et le risque d'apparition du syndrome métabolique (SMet) chez des patients marocains. L'étude a été réalisée sur un groupe de 316 individus non apparentés du Maroc, 177 patients (SMet) et 139 témoins. Le diagnostic du syndrome métabolique a été basé sur les critères proposés par la Fédération Internationale du Diabète (FID). Tous les sujets ont été génotypés pour les polymorphismes suivants: rs7612463 (UBE2E2), rs560887 (G6PC2), rs340874 (PROX1), rs5945326 (DUSP9), rs11708067 (ADCY5) et rs5128 (APOC3) par la discrimination allélique TaqMan et la PCR-RFLP. Les polymorphismes rs5128 (APOC3) et rs340874 (PROX1) se sont révélés être significativement associés à la susceptibilité au SMet ($P = 0,003$ et $P = 0,033$, respectivement), avec des odds-ratios de 4,39 (IC 95% = 1,66 -11,56) et 2,81 (IC à 95% = 1,09 à 7,27) respectivement. Deux variants présentaient une tendance à être des facteurs protecteurs contre le risque de SMet, il s'agit de : rs5945326 dans le gène DUSP9 (OR = 0,32; IC à 95% = 0,17-0,62; $P = 0,001$) et rs11708067 dans le gène ADCY5 (OR = 0,51; IC à 95% = 0,28- 0,95; $P = 0,034$). Aucune association n'a été détectée entre les deux SNPs, rs7612463 (UBE2E2), rs560887 (G6PC2) et le risque du SMet. En conclusion, cette étude soutient le rôle potentiel des variants rs7612463, rs560887, rs340874, rs5945326, rs11708067 et rs5128 dans la susceptibilité au SMet chez une population marocaine.

Novel variants of mitochondrial DNA associated with type 2 diabetes mellitus in moroccan population. Charoute H, Kefi R, Bounaceur S, Benrahma H, Reguig A, Kandil M, Rouba H, Bakhchane A, Abdelhak S, Barakat A

Mitochondrial DNA Mapp Seq Anal. 2016 Oct 11:1-5.

Dans cette étude, nous avons étudié l'association des variations et des haplogroups de l'ADN mitochondrial (ADNmt) avec le diabète de type 2 (T2D) chez des patients marocains. La région hypervariable 1 (HVS1) de l'ADNmt a été séquencée chez 108 patients diabétiques et 97 témoins. L'analyse d'association a été réalisée en utilisant le test exact de Fisher et la régression logistique multivariée. La prévalence de cinq variantes d'ADNmt (C16187T, C16270T, T16172C, A16293G et C16320T) était significativement plus élevée chez les patients. Parmi ces variations, uniquement C16270T ($p < 0,02$) et C16320T ($p < 0,03$) restent significatives après ajustement par âge et sexe. Dans ce travail, nous avons montré que les deux variations C16270T et C16320T sont fortement associées à la susceptibilité au DT2 chez la population Marocaine

FINANCEMENT

ORIGINE: .ACIP (Réseau Instituts Pasteur.)
VALORISATION : 50000 Euro (IPM, IPP et IPT)

ENCADREMENT EN 2016

DOCTORANT : 3. MASTERS : 8
Thèmes des travaux pour chaque étudiant

Doctorat :

1- Contribution à l'étude de diversité génétique chez la population marocaine par les micro satellites autosomiques et les marqueurs binaires du chromosome Y.

Soutenu le 20 décembre 2015 par Ahmed Rguig

2- Approches bioinformatiques et biostatistiques pour l'exploitation des données liées aux maladies : développement de bases de données et réalisation de méta-analyses.

Soutenu le 10 décembre 2016 par Hicham Charoute.

3- Etude génétique et moléculaire de l'infertilité et des ambiguïtés sexuelles chez des patients marocains, Méta-Analyse de l'impact des anomalies du chromosome Y sur l'infertilité masculine et analyse mutationnelle des gènes RSPO1 et CBX2.

Soutenu Le 24 Décembre 2016 par : Yassine NAASSE

Masters

1-Master Biologie et Santé

Sujet : Association entre le polymorphisme du gène du récepteur de la vitamine D (Bsm1) et le diabète de type 2 chez des patients marocains

Soutenu par : EZ-ZAYDY Nadia

2-Master Spécialisé Biotechnologies Appliquée à l'Industrie et à l'environnement

Sujet : Contribution à l'étude de la diversité génétique du chromosome Y des deux groupes de la population marocaine (arabophone et berbérophone) : Cas d'un marqueur STR (DYS439) et un marqueur bi-allélique M81

Soutenu par : Yasmine BADAOU

3-Master biologie et santé

Sujet : Exploration clinico-biologique et moléculaire des patients atteints de déficits immunitaires combinés sévères

Soutenu par : Jabiri Sara

4-Master biologie et santé

Sujet : Etude des surdités héréditaires à transmission autosomique récessive chez 10 patients marocains

Soutenu par : Bennai Hamza

5-Master Biologie et Matériaux du milieu Buccal

Sujet : Polymorphisme du chromosome Y chez un échantillon de la population marocaine : Analyse de deux marqueurs microsatellites (DYS390 et DYS439) et un marqueur bi-allélique M81

Soutenu par : Bouchra EL AISAOUI

6-Master Biologie et Santé

Sujet : Contribution à l'étude de la diversité génétique de l'ADN mitochondrial chez la population marocaine : analyse de la région hypervariable 1

Soutenu par : WARDI Hamza

7-Master Microbiologie et Génie Biologique

Sujet : étude génétique du syndrome de Leigh chez la population marocaine

Soutenu par : khadija el kerbani

8-Master Technologie biomédicale

Sujet : étude du polymorphisme du récepteur de la vitamine D chez des patients atteints du diabète de type 2.

Soutenu par : Hida Amina

PUBLICATIONS 2016

1- X-Linked Agammaglobulinemia in a Large Series of North African Patients: Frequency, Clinical Features and Novel BTK Mutations.

Aadam Z, Kechout N, Barakat A, Chan KW, Ben-Ali M, Ben-Mustapha I, Zidi F, Ailal F, Attal N, Doudou F, Abbadi MC, Kaddache C, Smati L, Touri N, Chemli J, Gargah T, Brini I, Bakhchane A, Charoute H, Jeddane L, El Atiqi S, El Hafidi N, Hida M, Saile R, Alj HS, Boukari R, Bejaoui M, Najib J, Barbouche MR, Lau YL, Mellouli F, Bousfiha AA.

J Clin Immunol. 2016 Apr; 36(3):187-94. doi: 10.1007/s10875-016-0251-z.

2- Update of the spectrum of GJB2 gene mutations in 152 Moroccan families with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss.

Bakhchane A, Bousfiha A, Charoute H, Salime S, Detsouli M, Snoussi K, Nadifi S, Kabine M, Rouba H, Dehbi H, Roky R, Charif M, Barakat A.

Eur J Med Genet. 2016 Jun; 59(6-7):325-9. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.05.002.

3- Loss of function of *Ywhah* in mice induces deafness and cochlear outer hair cells' degeneration.

Buret L, Rebillard G, Brun E, Angebault C, Pequignot M, Lenoir M, Do-Cruzeiro M, Tourmier E, Cornille K, Saleur A, Gueguen N, Reynier P, Amati-Bonneau P, Barakat A, Blanchet C, Chinnery P, Yu-Wai-Man P, Kaplan J, Roux AF, Van Camp G, Wissinger B, Boespflug-Tanguy O, Giraudet F, Puel JL, Lenaers G, Hamel C, Delprat B, Delettre C.

Cell Death Discov. 2016 Mar 7; 2:16017.

4- Intra-familial phenotypic variability in a Moroccan family with hearing loss and palmoplantar keratoderma (PPK).

Bousfiha A, Bakhchane A, Elrharchi S, Dehbi H, Kabine M, Nadifi S, Charoute H, Barakat A.

Curr Res Transl Med. 2016 Apr-Jun;64(2):61-4. doi: 10.1016/j.retram.2016.01.011.

5- Compound heterozygous SLC29A3 mutation causes H syndrome in a Moroccan patient: A case report.

Bakhchane A, Kindil Z, Charoute H, Benchikhi K, Khadir K, Nadifi S, Baline K, Roky R, Barakat A.

Curr Res Transl Med. 2016 Apr-Jun;64(2):65-8. doi: 10.1016/j.retram.2016.01.008.

6- Novel variants of mitochondrial DNA associated with type 2 diabetes mellitus in Moroccan population. Charoute H, Kefi R, Bounaceur S, Benrahma H, Reguig A, Kandil M, Rouba H, Bakhchane A, Abdelhak S, Barakat A

Mitochondrial DNA Mapp Seq Anal. 2016 Oct 11:1-5.

7- A nonsense mutation in the hedgehog receptor CDON associated with pituitary stalk interruption syndrome.

Bashamboo A, Bignon-Topalovic J, Rouba H, McElreavey K, Brauner R.

J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jan;101(1):12-5.

THESES SOUTENUES : 3

PFE SOUTENUES : 8

COURS / FORMATIONS ORGANISES

INTERNATIONAL: Co-organization du cours RIIP "Genomic Medicine: from diagnosis to therapy". Institut Pasteur de Tunis du 17 au 21 Octobre 2016.

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE 2016

Pour l'année 2016 notre laboratoire a pu réaliser plusieurs objectifs, en premier on a pu finir notre part du travail pour le projet MEDIGENE qui s'est clôturé le 31 décembre 2016. Notre participation a ce projet a été couronnée par 6 publications ces quatre dernière années, la participation a plusieurs séminaires et workshops par des communications orales, l'organisation en 2015 à Casablanca de la réunion annuel du projet (50 personnes) et bien d'autres activités. De même pour cette année on a pu avoir un financement ACIP pour notre projet (Caractérisation des mutations associées à l'inversion sexuelle chez l'homme dans la famille KDM de facteurs de remodelage de la chromatine) et par la co-organisation du cours (Genomic Medicine : from diagnosis to therapy) à l'institut Pasteur de Tunis octobre 2016 avec la participation de trois étudiants en thèse du laboratoire. Deux étudiants du laboratoire ont pu soutenir leurs thèses et huit étudiants du laboratoire ont pu aussi soutenir leurs masters. Pour cette année grâce aux efforts de tout le personnel statutaires et étudiants du laboratoire on a pu avoir sept publications tous publiés dans des journaux internationaux avec un impact facteur

PERSPECTIVES 2017

Recherche : Projet ACIP 2016 / 2017

Caractérisation des mutations associées à l'inversion sexuelle chez l'homme dans la famille KDM de facteurs de remodelage de la chromatine.

Ce projet vise à déterminer la contribution des mutations dans la famille des gènes KDM dans l'inversion du sexe chez l'homme.

1- Les profils d'expression des gènes KDM seront déterminés dans la gonade humaine et de souris pendant la détermination du sexe.

2- La probabilité génétique favorisant le rôle des mutations dans les gènes KDM sera renforcée. Nous avons identifié des mutations très rares ou nouvelle non-sens, missense ou frameshift mutations dans 13 des 25 gènes KDM connus impliquant un total de 18 patients. Nous allons séquencer les gènes KDM dans 30 autres cas de DSD avec des erreurs de La détermination du sexe

3-Après études de l'expression et l'étude génétiques, les mutations dans les meilleurs gènes KDM candidats seront encore caractérisées par des dosages de déméthylation de lysine in vitro.

Cette approche détaillée et structurée permettra d'identifier les mutations pathogènes dans les DSD. Equipes : IP France ; IP Maroc ; IP Tunis

Enseignement : cours à organiser ...Projet de cours en biostatistique et bioinformatique. Pour l'année 2017.

Laboratoire Venins & Toxines

Responsable : Naoual OUKKACHE PhD

Dr Fatima Chgoury
Khadija Daoudi : Doctorante
Oussama Bourouah : Doctorant
Meryem Rezzak : Doctorante
Salma Chakir : Doctorante
Kawtar Ouzahrou : Master
Kawtar Kouddoussi : Master



PARTENAIRES

Institutionnels : Centre expérimental – Tit Méllil

Nationaux : CAPM ; Institut Scientifique-Rabat, Faculté des Sciences Ain Chock, Laboratoire de toxicologie- Faculté de Médecine et de Pharmacie-Rabat ; FST- Mohammédia ; FST-Fès

Internationaux : Laboratoire de Protéomie - Institut Pasteur de Paris

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES ET/OU EN COURS 2016

*Effet des venins des deux scorpions Marocains *Androctonus mauretanicus* et *Buthus occitanus* sur l'équilibre des électrolytes sériques* : La toxicité du venin de scorpion provient en priorité des neurotoxines de faible poids moléculaire qui interagissent avec les canaux ioniques des membranes des cellules excitables perturbant ainsi la conduction du message nerveux et déclenchant divers troubles biologiques, métaboliques et électrolytiques. L'effet du venin Am et Bo sur les électrolytes sériques n'a jamais été démontré. Dans cette étude, nous avons évalué l'effet des deux venins de scorpions *Androctonus mauretanicus* et *Buthus occitanus* sur l'équilibre sérique des principaux électrolytes incluant le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium et le chlore. Des lapins albinos mâles ont été divisés en 3 groupes de 6 lapins. Le premier groupe servant de témoin a reçu l'eau physiologique, le deuxième groupe a reçu une dose sublétales du venin brut du scorpion Am (5 µg/Kg de lapin) et le dernier groupe a reçu une dose sublétales du venin Bo (8 µg/Kg de lapin). Les injections ont été réalisées par la voie sous cutanée. Les prélèvements sanguins ont été faits au niveau de la veine marginale dans un intervalle du temps entre 0 et 24 h. Nos résultats montrent une sévère hypomagnésémie accompagnée par une sévère hypernatrémie, hypercalcémie, hyperkaliémie et hypochloriémie, ces effets sont beaucoup plus intenses chez le venin Am. Pour une bonne prise en charge des patients envenimés, une perfusion immédiate très riche en Mg²⁺ est recommandée puisque cet électrolyte joue un rôle clé dans le contrôle de la pompe Na⁺/K⁺ et donc la régulation de l'entrée et la sortie de Na⁺ et K⁺ qui jouent un rôle vital dans l'organisme (reste à démontrer).

Mise au point d'une technique ELISA pour la quantification et l'identification du venin de scorpion chez les patients envenimés : Dans le but d'améliorer les études clinico-épidémiologiques, l'objectif de cette étude est de mettre au point un test ELISA bispécifique qui va nous permettre d'identifier les espèces de scorpions incriminées et de doser la concentration du venin dans le sang des patients envenimés. Pour cela, nous avons mis au point toutes les étapes de ce test depuis le stade de la production des anticorps polyclonaux (anti-chevaux et anti-lapins) jusqu'à la mise au point des conditions optimales des différents étapes du test (Sensibilisation, Etalonnage de la gamme de venin, Concentration optimale des anticorps secondaires et le conjugué). L'analyse statistique des résultats a été faite par le logiciel Prism 4. Nos résultats montrent que ce test ELISA est bispécifique, linéaire, reproductible et sensible avec une limite de détection de 0,9 ng/ml.

*Caractérisation exhaustive des venins de scorpion *Androctonus mauretanicus* et *Buthus occitanus* : Projet en collaboration avec l'Institut Pasteur de Paris - Objet d'un travail de thèse de Mlle Khadija Daoudi* : La caractérisation exhaustive de des deux venins *Androctonus mauretanicus* (Am) et *Buthus occitanus* (Bo) a été réalisée en faisant appel aux nouvelles approches de protéomie, en utilisant 1) l'approche *Top down* qui consiste

à analyser des protéines intacts sans digestion, dans le but d'y avoir des informations sur le poids moléculaire des toxines présentes dans les venins, mais également sur la présence ou l'absence des modifications post-traductionnelles et la deuxième approche 2) *Bottom up*, qui consiste à analyser les fragments des protéines après une digestion enzymatique, en utilisant une protéase qui est souvent la trypsine. Ces analyses protéomiques sont suivies par une analyse bio-informatique en utilisant le logiciel *MASCOT*. Notre objectif principal est d'identifier par ces nouvelles approches des molécules responsables de la toxicité des venins Am et Bo qui pourraient être utilisés comme des candidats pour la production des antivenins ayant un grand pouvoir de neutralisation. Nos résultats montrent ont permis l'identification de plusieurs toxines de l'ordre de plus de 70 et d'autres molécules qui ont un intérêt thérapeutique « des molécules anti-microbiennes et dépressantes,... ». La perspective de ce travail est de purifier les toxines qui seront utilisées comme des antigènes pour la conception d'un antivenin antiscorpionique avec un grand pouvoir de neutralisation.

Étude taxonomique de l'espèce type Buthus occitanus occitanus et purification d'une toxine courte à partir du venin de ce scorpion : La diagnose réalisée sur ces spécimens a identifié les principaux taxons de l'espèce type de scorpion *Buthus occitanus occitanus* (Boo). Les résultats d'une première purification associée à l'analyse par spectrométrie de masse (LC-MS/MS) du venin de scorpion Boo a mis en évidence une toxine courte nommée *Buthutoxine-1*. Elle est constituée de 37 résidus d'acides aminés. Elle présente une grande homologie de séquence (97 %) avec celle de l'iberiotoxine, toxine purifiée à partir du venin de scorpion rouge indien *Buthus tamulus*.

Perspectives : Nous sommes entrain de développer des stratégies de criblage et d'identification de principes actifs doués d'activités valorisables. Le Développement Biotechnologique rassemble deux grands axes de recherche complémentaires ayant pour but ultime la mise au point de nouveaux procédés et de biomolécules à visée thérapeutique (cancer, antimicrobienne,.. et Immunothérapie).

Donc, nos Objectifs : Recherche, conception et développement de molécules à visées thérapeutiques (PROJET ACIP en cours) & Développement d'une immunothérapie antiscorpionique et anti-vipérine innovante et performante (Projet MATI en cours).

FINANCEMENT

Stage de Mlle K Daoudi : Bourse Tripartite de la coopération Française

ENCADREMENT EN 2016

DOCTORANT : 01

MASTER : 03

Nom de l'étudiant	Université	Thème du travail	Encadrement
Khadija Daoudi	Faculté des Sciences Ain Chock	Caractérisation exhaustive du venin des scorpions Marocains <i>Androctonus mauretanicus</i> et <i>Buthus occitanus</i> par les nouvelles approches protéomiques « <i>Top-down et Bottom-up</i> »	Doctorat
Oussama Bourouah	FST -Fès	Mise au point d'une technique ELISA pour la quantification du venin de scorpion chez les patients envenimés	Master 2015 -2016
Meryem Rezzak	FST – Mohammédia	Identification of novel therapeutic targets and anti-cancer drugs from scorpion venom using image-based phenomic screening	Doctorat
Salma Chakir	Faculté des Sciences Ain Chock	Caractérisation préliminaire du venin de la vipère Marocaine <i>Cerastes cerastes</i>	Master 2015 -2016
Kawtar Ouzahrou	Faculté des Sciences Ain Chock	Production des anticorps polyclonaux chez les lapins anti-Am et anti-Bo utilisés pour la mise au point d'un test bispécifique pour la quantification des venins Am et Bo dans le sang des patients envenimés	Master 2015 -2016
Hiba Sabri	FST – Mohammédia	Caractérisation Biochimique et activité toxique des deux venins de scorpions Am et Bo	PFE 2015 - 2016
Kawtar Kouddoussi	Faculté des Sciences Ain Chock	- Maîtrise des techniques du laboratoire - Sortie sur terrain pour un projet sur l'actualisation de la systématique des espèces de scorpion Marocaine	Stage d'apprentissage
Zakaria Lahbari			
Rajaa Boussafa			
Soukaina Khourcha			

Master SOUTENUS en 2016 : 03

PUBLICATIONS 2016

K. Daoudi F. Chgoury M. Rezzak, O. Bourouah, L. Boussadda, A. Soukri, J-M. Sabatier, N. Oukkache; Consequences of *Androctonus mauretanicus* and *Buthus occitanus* scorpion venoms on electrolyte levels in rabbits; 2016; Helyion; <http://dx.doi.org/10.1016/j.helyion.2016.e00221>.

F.E. Khaddach, B. Benaji, F. Chgoury, N. Oukkache, A. Wadi, L. Boussada, N. Ghalim ; Biodistribution and neutralization of Moroccan cobra *Naja haje* legionis venom using rabbit antiserum in experimental envenomated mice; 2016; Toxicon; Volume 116; Page 83.

F.E. Khaddach, B. Benaji, F. Chgoury, N. Oukkache, L. Boussada, A. Wadi, N. Ghalim ; Comparison of the biodistribution of whole *Cerastes cerastes* and *Macrovipera mauretanica* (Moroccan vipers) venoms in mice; 2016; Toxicon; Volume 116; Page 83.

N. Oukkache, N. Ghalim, J-M. Sabatier; Characterization of two Moroccan scorpion venoms: Proteomic analysis, neurotoxicity, myotoxicity and sensitivity to neutralization by commercial polyclonal antivenom; 2016; Toxicon; Volume 116; Page 79.

COURS / FORMATIONS ORGANISES

INSTITUTIONNEL

Organisation d'un Forum-Débat Scientifique « Envenimations Scorpioniques – Recherche & Médecine Translationnelle », Institut Pasteur du Maroc, Casablanca, 9 Juillet 2016.

Réalisation d'une sortie sur terrain : Actualisation des données sur les scorpions dans la région de Boulaouane 4 – 8 Juin 2016.

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE 2016

Organisation d'un Forum-Débat Scientifique « Envenimations Scorpioniques – Recherche & Médecine Translationnelle » ; 9 Juillet 2016 ; Institut Pasteur du Maroc, Casablanca

Réalisation d'une sortie sur terrain dans la région de Boulaouane « L'importance de l'actualisation de la nomenclature et la systématique des scorpions au Maroc », 4 – 8 Juin 2016

Participation au Symposium Network ; 28 Novembre – 02 Décembre 2016 Institut Pasteur Paris – France.

Participation au 23^{ème} Rencontres en Toxinologie ; 5 – 6 Décembre 2016 ; Institut Pasteur Paris – France.

Participation au 6^{ème} Congrès International de Toxicologie ; 14 – 17 Décembre 2016 ; Marrakech – Maroc.

Cours "INDA Hands-ON NGS-Statistics Theoretical course- AIMS-Senegal"; 3rd – 14th 2016

Participation à la réunion MATI (Maroc – Algérie – Tunisie – Iran) ; 7 – 9 Novembre 2016 ; Institut Pasteur Téhéran, Iran.

PERSPECTIVES 2017

Enseignement : cours à organiser

Dans le cadre de Réseau des Instituts Pasteur (RIIP), notre candidature pour organiser un "*WORKSHOP INTERNATIONAL* : 1st Trans-Mediterranean workshop on Translational Venomics "Methods of venom preclinical testing to meet the challenge of human envenoming" en 2017, a été retenue.

Cellules Souches et Therapie Cellulaire

Responsable : Loubna MAZINI PhD

Ali El Atmani : Doctorant
Sabrine Rouam : Master
Ouafa Kennaoui : Master
Najwa Marikh : Licence



PARTENAIRES

Institutionnels : Laboratoire de génétique humaine et moléculaire

Nationaux : Université Chouaib Doukkali Faculté des Sciences d'El Jadida, Université Hassan II Casablanca Faculté des sciences Ain chock, FST Mohammadia, Faculté de Médecine Dentaire de Rabat, Service des brûlés et de médecine réparatrice, service de neuropédiatrie, service de traumatologie, de neurologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca.

Internationaux : IP Tunisie, IP Paris

TRAVAUX DE RECHERCHE FINALISES ET/OU EN COURS 2016

1. Adipose tissue-derived stem cells (ADSC) ability to restore bone injury in combination with a new biphasic calcium phosphate scaffold (2015-2018)

Summary: In this work, we propose to study the effect of a calcium phosphate scaffold on bone reconstruction *in vitro* and in mice, by using Mesenchymal stem cells (MSC) from adipose tissue (ADSC) remodeling and a computer model. Healthy mice bones are retrieved from the farm of Institut Pasteur Morocco (IPM) in Tit Melil and serve as basic material for filling with the scaffold. The study of bone remodeling *in vitro* is carried out by grafting fresh and expanded ADSC to improve bone engraftment and regeneration. Our preliminary results showed that this scaffold was not cytotoxic for ADSC maintenance and expansion by ensuring continued production of progenitor cells. These results are very promising and indicate that these biomaterials can be used in humans as a bone filling material in orthopedics. The bone regeneration in mice may open a way for future application of these scaffolds for bone regeneration in humans.

Funding: IPM, Université Chouaib Doukkali El Jadida

Progressing:

The first results of cytotoxicity assays are in favor to a higher proliferation rates of ADSC in culture with specific scaffold concentrations;

Cyto-immunological assays are under investigation to identify the potential effect of the scaffold on human ADSC;

Differentiation tests should be performed to understand whether ADSC are selectively differentiated to osteoblasts or towards chondrocytes and adipocytes lineages ;

The ability of the scaffold in inducing bone repair and regeneration should be tested *in vitro* in isolated and injured mouse bones and *in vivo* in immunocompetent mouse.

2. Optimization of ADSC storage in regenerative medicine (Ending December 2017)

Fat autografting have been reported to restore cartilage, adipose tissues, wound defects, bone, neural cells and vasculature in human and animal models. Currently, this tissue have gain great interest in clinical applications after reported to be enriched in multipotent stem cells. These adipose derived stem cells (ADSC) appear limitless in number and act as mesenchymal-like stem cells and proceed especially by microenvironment supporting and paracrine pathways. These characteristics have introduced ADSC in many

protocols of cell-based therapy and are represented now as the real candidate for regenerative medicine. To be widely applied, ADSC are cryo-preserved by processing laboratories according to different protocols and using different cooling reagents without regard to their ability to support either tissue proliferation or paracrine mediated- tissue repair. This study aims to identify selective cryopreservation process to further improve higher ADSC outcomes and their ability to proliferate and induce growth factors secretion. Immunological and cytological assays, proteic and RNA densitometry and genetic expression of the mostly produced factors are performed in fresh and thawed ADSC. This study will help preserving lipoaspirates from older or weakly patients for latter cell therapy treatments.

Funding : IPM

Progressing :

Further results reported differences in cell proliferation rates between fresh and thawed ADSC. Also, 6 of the 8 growth factors tested are differently secreted.

Other samples will be tested to perform statistical analysis.

3. The impact of micro-RNAs and inflammatory pathways on stem cell fate and the regenerative process in human inherited muscle diseases (Ending: June 2017).

Summary: Muscular dystrophies are genetic diseases characterized by progressive weakness and degeneration of skeletal muscle. The most severe one remains Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). Healthy skeletal muscle regenerates after injury thanks to the properties of satellite cells. Many enetic and epigenetic factors have been found to regulate muscle homeostasis and myogenic stem cells fate.. Recently, microRNAs (miRNAs) have been described to be involved in the myogenesis process in animals. Also, these miRNA seems to have a role in the Notch pathway and microenvironment responses that regulate myogenesis. However, this study aims to assess at a molecular and cellular level the key regulators involved in the myogenesis process in healthy and diseased human muscles especially in DMD, BMD and LGMD 2C.

Funding: ACIP 2015

Progressing:

Muscle sample collection: Ethical committee authorization granted (18 months)

Transcriptional analysis: March 2017

Molecular alterations in diseased muscle

FINANCEMENT

ORIGINE : ACIP 2015

COMPTE : APMRD IPM

ENCADREMENT EN 2016

DOCTORANT : 1
MASTERS : 1
LICENCE : 2

Thèmes des travaux pour chaque étudiant :

- L'effet d'un bio-matériau biphasique phosphocalcique sur la reconstitution osseuse
- L'effet de la cryoconservation sur la prolifération et le secretome des cellules souches issues du tissu adipeux (ADSC) : perspective d'utilisation en médecine régénérative
- Identification des principaux facteurs de croissance sécrétées par les adipose derived stem cells (ADSC) in vitro

PUBLICATIONS 2016

ACCEPTÉES : 1

- Mazini L, Ouardy O, Charoute H, Elmdaghri N. Factors Associated with Umbilical Cord Blood Derived Mononuclear Cells Banking in Morocco: A Preliminary Study 2016, Int J Stem Cell Res Transplant. 4(10), 260-264.

SOUISES : 1

PFE SOUTENUES : 3

PERSPECTIVES 2017

Recherche : Optimisation de la cryoconservation des adiposes derived stem cells pour une meilleure utilisation en médecine régénératrice

Recherche à l'IPM - Tanger

Microbiologie

Responsable : Fatima EL MALKI. PhD

BENAICHA Houda,
RAMDAN Btissam,
RAHMUONI Ferdaouss,
BOUCHMAL Mesouda,
HOUSNI Taoufik,
EL ADLANI Abia
EL ASSRI Hassan

PARTENAIRES

Institutionnels :

Laboratoire de bactériologie moléculaire, IPM-Casa

Nationaux :

Laboratoire de valorisation des microorganismes, génomique et bioinformatique, FST-Tanger.

Laboratoire de biochimie et génétique moléculaire, FST-Tanger.

Laboratoire de microbiologie, Faculté des Science de Tétouan. Université Abdelmalek Essaadi

TRAVAUX DE RECHERCHE FINAISES ET/OU EN COURS 2016

Thème 1 : Résistance aux antibiotiques chez bacilles à Gram négatif (BGN) dans le nord-ouest.

L'antibio-résistance des Entérobactéries d'origine clinique : analyse épidémiologique et caractérisation des mécanismes de résistance aux fluoro-quinolones, aux beta-lactamines (FINALISEES) et aux carbapénèmes (EN COURS).

Thème 2 : Résistance aux antibiotiques chez les staphylocoques dans la région Tanger-Tétouan.

L'antibio-résistance du *S. aureus* chez les porteurs sains (étudiants universitaires et hémodialysés) : analyse épidémiologique et caractérisation phénotypique (FINALISEES) et moléculaire (EN COURS).

Thème 3 : Activité antimicrobienne des plantes médicinales et aromatiques.

L'activité antimicrobienne des extraits de plantes aromatiques et médicinales marocaines:

Composition et activité antibactérienne des extraits des huiles essentielles obtenus à partir d'*Origanum compactum*, *Rosmarinus officinalis* et *Pelargonium asperum* (FINALISEES).

Composition et activité antibactérienne des extraits hydro-alcooliques (FINALISEES) et aqueux chauds/froids (EN COURS) obtenus à partir de la famille des *Lamiaceae*.

ENCADREMENT EN 2016

DOCTORANT : 02

MASTERS : 03

LICENCE : 01

Thèmes des travaux pour chaque étudiant :

Benaicha Houda (doctorante): Prévalence et Caractérisation moléculaire des entérobactéries cliniques dans la région nord-ouest du Maroc.

Ramdane Btissam (doctorante): Composition des extraits de plantes aromatiques et médicinales Marocaines et détection de leurs activités biologiques.

Rahmuoni Ferdaouss (master) : Évaluation de l'activité antibactérienne des extraits aqueux chauds/froids de plantes aromatiques et médicinales Marocaines.

BOUCHMAL Mesouda (master): Caractérisation phénotypique et moléculaire de la flore nasale chez les hémodialysés et le personnel soignant. .

HOUSNI Taoufik (master): Evaluation du portage nasal de *Staphylococcus aureus* et de sa résistance aux antibiotiques chez les étudiants de la faculté des sciences de Tétouan.

EL ADLANI Abia /EL ASSRI Hassan (licence): Prévalence du portage nasal de *S. aureus* chez les patients en dialyse chronique.

PUBLICATIONS 2016

SOUJIS : 03

Benaïcha Houda , Barrijal Saïd · Ezzakioui Fatema, El Malki Fatima¹ Prevalence of *PMQR* genes in *E. coli* and *Klebsiella spp* isolated from North West of Morocco .*Journal of Global Antimicrobial Resistance*

RAMDAN. B, EL MALKI. F and NHIRI. M· Composition and antibacterial activity of hydro-alcohol and aqueous extracts obtained from the *Lamiaceae* family. *Annals of Microbiology*

Fatima El Malki¹, Hassane Greche², Kamal Eddaraji³, Sandrine Moja⁴, Saïd Barrijal³. Antimicrobial Activity of Essential Oils extracted obtained from Native Moroccan Plant against clinical isolates. *Journal of Essential Oil Research*).

PFE SOUTENUES : 04

PERSPECTIVES

Achèvement des parties en cours sur les carbapénèmes (recherche des gènes de carbapénémases), le dépistage de gènes de virulence chez le *S. aureus* et en fin le fractionnement des composants de plantes ayant données des activités antimicrobiennes intéressantes.

Elargir l'étude de l'antibio-résistance aux domaines alimentaire et environnement dans la région.

Enseignement

Responsable : Fatima Maachi : PhD

Hasna BOURA PhD

PARTENAIRES

Institutionnels :

Services et Laboratoires de l'Institut Pasteur du Maroc

Nationaux :

Faculté des sciences BenM'sik Casablanca

Faculté des sciences Ain chok Casablanca

Faculté de médecine et pharmacie Casablanca

Faculté des sciences El Jadida

Faculté des sciences et techniques Mohammedia

Faculté des sciences Rabat

Faculté des sciences Kenitra

Faculté des sciences et technique Settat

ENSAT (Ecole Nationale Sciences Appliquées de Tanger)

Institut de Formation aux Carrières de la Santé Casablanca

OFPPT

Internationaux

Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP)

FORMATION DES ETUDIANTS/STAGIAIRES 2016

Doctorat National es-sciences soutenus	5
Master (projet de fin d'étude)	36
Ingénieurs (Initiation à la recherche)	2
Licence (projet de fin d'étude)	12
Techniciens (IFCS, OFPPT)	40

MANIFESTATIONS SCIENTIFIQUES 2016

Colloque International : Cultures et Sociétés autour des Instituts Pasteur du Maghreb et de l'Iran (1893-1962) organisé à IPM Tanger le 21 janvier 2016 en collaboration avec CIDEHUS/Fondation IMERA et SPHERE (Paris)



Workshop Régional sur le développement des vaccins : Organisation et programme de la Visite du Pr Peter Hotez (SABIN Vaccine Institute; Texas Children's Hospital Baylor College of Medicine - USA).du 11 Février 2016 à l'Institut Pasteur du Maroc dans le but d'établir le préprogramme du workshop

Séminaire sur Les maladies virales émergentes, organisé par le laboratoire de Virologie Médicale et le laboratoire des Maladies Vectorielles, avec la participation de partenaires de l'Institut Pasteur Paris (IPP) et de l'Institut Espagnol pour la Recherche et l'expérimentation en Agriculture (INIA) le 18 mai 2016 à l'Institut Pasteur du Maroc.

Conférence sur " le médicament biologique : Aspects scientifiques et propriété intellectuelle», animée par Dr. Abdelatif ELOUAHABI Directeur de R&D pharmaceuticals le 5 décembre 2016. à l'Institut Pasteur du Maroc.

COURS PASTEUR

Cours de sensibilisation à la Biosécurité, Biosûreté et gestion des risques à l'Institut Sous le thème « La Biosécurité et la Biosûreté à l'IPM : Une Responsabilité partagée et une Obligation pour tous » Assuré par Dr Mohammed Abid et Dr Lahcen Wakrim, le 25 Février 2016 à l'Institut Pasteur du Maroc.

Formation sur le système d'exploitation "scientifique Linux" assurée par Mr Adnane Laghrissi, le 17 mai 2016 .à l'Institut Pasteur du Maroc.

Formation au profit des étudiants master et thèse « Hygiène et sécurité au laboratoire : Bonnes pratiques » assurée par Dr Lahcen Wakrim. le 5 mai 2016. Institut Pasteur du Maroc.

Formation au profit du personnel de l'IPM « Les procédures opérationnels standards POS » assurée par Dr Mohammed Abid, le 5 mai 2016. Institut Pasteur du Maroc.

Formation sur le système d'exploitation "scientifique Linux" assurée par Mr Laghrissi, le 28 juin 2016 .à l'Institut Pasteur du Maroc

COURS INTERNATIONAUX

Cours RIIP

Cours sur «Initiation à la Phylogénie Moléculaire pour le suivi épidémiologique des infections virales, bactériennes et parasitaires» organisé à l'Institut Pasteur du Maroc du 17 au 22 Octobre 2016.



Cours H3ABioNet

Les cours en ligne sur « Introduction to bioinformatics H3ABioNet IBT_2016 » étaient organisés dans la salle de visioconférence de l'Institut Pasteur du Maroc, tous les mercredis et jeudis pendant la période du 6 juillet au 9 octobre 2016, de 10h00 à 14h00. Des informations supplémentaires sur le cours ainsi que sur le calendrier des cours sont sur le site suivant : <http://training.h3abionet.org/IBT2016>

PERSPECTIVES 2017

COURS : Lancement de 2 Cours Théoriques sur :
Bioinformatique
Biostatistique

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE

Visite du Centre d'Enseignement de l'Institut Pasteur Paris du 15 au 18 novembre 2016 :
Rencontre avec :

- Mr Thierry Lang (Responsable du Laboratoire des Processus Infectieux à Trypanosomatides, Porteur du projet de cours). Cette rencontre a porté essentiellement sur le projet de cours international sur 4 ans, spécifique aux problèmes de santé publique du pays organisateur.
- Mr Hervé Waxin (Responsable du Centre Enseignement) : Visite des salles de cours et de TP et propositions de cours théoriques que l'IPM peut organiser en attendant d'avoir des salles de TP : Cours de Biostatistique, Résistance aux antibiotiques, Epidémiologie et cours de vaccinologie.
- Madame Monica Sala (Directrice déléguée de l'Enseignement). L'entretien était axé sur le Programme Doctoral International Pasteur-Pasteur Université (contact phd@pasteur.fr). Un appel d'offre est organisé chaque automne pour un recrutement à l'automne suivant. (www.pasteur.fr/doctoralpositions)

AFFAIRES PHARMACEUTIQUES
&
SOUTIEN SCIENTIFIQUE

Affaires Pharmaceutiques (AP)

Pharmacien Responsable: Dr. EL MELLOUKI RIFFI Hasnaa;

Collaborateurs:

- Responsable Affaires Réglementaires et Pharmacovigilance : Mme Ait Mlik Karima ;
- Responsable Assurance Qualité : Mme Hijri Habiba ;
- Responsable des Achats Pharmaceutiques : Mme Abousaid Soumya ;
- Responsable du Magasin Pharmaceutique: Dr. Benchekroune Kenza ;
- Technicien de Manutention : Mr Abbani Hassan ;
- Chef de la Division Commerciale : Mr Bakkouri Driss ;
- Responsable commercial du Secteur Privé : Mr Ait Outouhen Said ;
- Responsable Commercial du secteur public : Mr Jarir Jamal ;
- Chargée de l'approvisionnement des collectivités locales : Mme Nahid Sanae ;
- Chargé du transit et du dédouanement : Mr Mehdi Aguejjouf



MISSIONS

- Approvisionner le marché national en sérums, vaccins et produits biologiques pour les secteurs public et privé ;
- Approvisionner le service vaccination en sérums et vaccins et l'accompagner dans sa stratégie de développement ;
- Positionner l'Institut Pasteur du Maroc comme acteur incontournable de l'Industrie Pharmaceutique au Maroc.

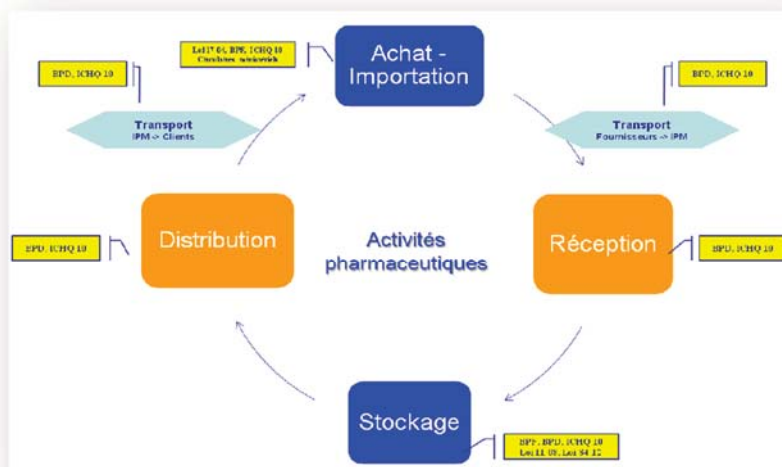
PRESENTATION DE L'ENTITE

L'Institut Pasteur du Maroc est un établissement public, assimilé à un établissement pharmaceutique industriel, habilité à effectuer des opérations de fabrication, d'importation et de commercialisation des sérums, vaccins et produits d'origine biologique. L'institut pasteur doit se soumettre pour la réalisation de ces opérations à l'ensemble des dispositions prévues par la loi 17-04 pour les établissements pharmaceutiques industriels et les textes pris pour son application.

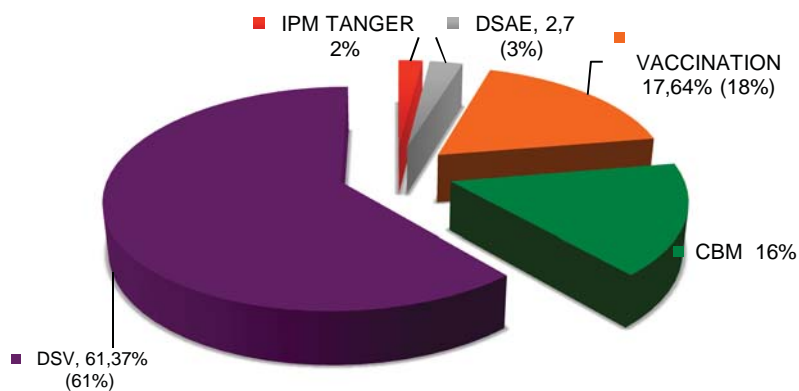
Actuellement, pour répondre au besoin national, l'IPM s'appuie sur l'expertise de ses partenaires en production des sérums, vaccins et produits biologiques pour proposer une gamme de produits représentant un grand enjeu de santé publique.

L'activité pharmaceutique actuelle s'articule autour de quatre sous activités avec intervention de la qualité sur tous les volets :

- ✓ Achat/importation.
- ✓ Réception.
- ✓ Stockage.
- ✓ Distribution



Les activités pharmaceutiques génèrent 61% du chiffre d'affaires (CA) global de l'Institut en 2016 Soit 50 millions de dirhams (MDH) sur 88 MDH



Répartition du Chiffre d'Affaires de l'IPM

REALISATIONS 2016

Sur le plan opérationnel

La priorité de 2016 a été la mise en conformité de l'AP avec la législation en vigueur afin de répondre aux exigences de la loi 17-04 et aux remarques émises par la direction du Médicament et de la Pharmacie dans son rapport d'inspection réalisée du 02 au 04 Novembre 2015.

Sur le plan organisationnel :

- ✓ Regroupement de toutes les activités constituant des actes pharmaceutiques sous la responsabilité du Pharmacien Responsable ;
- ✓ Affectation d'un responsable Assurance Qualité chargé de la définition, de la mise en œuvre d'une politique d'Assurance Qualité et du contrôle de la conformité des activités pharmaceutiques avec les référentiels qualité ;
- ✓ Affectation d'un Responsable des Achats Pharmaceutiques (Sérums et vaccins et tout achat relatif à l'activité), dans le respect de la réglementation ;
- ✓ Recrutement d'un pharmacien chargé de la gestion du Magasin Pharmaceutique ;

Sur le plan stratégique :

Les actions stratégiques menées en 2016 ont eu comme principal objectif de :

- ✓ Positionner l'IPM comme acteur à part entière de l'Industrie Pharmaceutique par l'adhésion à l'Association marocaine de l'industrie pharmaceutique (AMIP)
- ✓ Repositionner l'IPM comme acteur majeur au sein du Ministère de la Santé, assumant pleinement son rôle de soupape pour assurer l'approvisionnement du marché national marocain en produits manquants (collaboration étroite avec la direction du médicament et de la pharmacie, DELM, DA)
- ✓ Représenter l'IPM dans les différentes manifestations nationales et internationales en relation avec l'industrie pharmaceutique : (national : Assises pharmaceutiques, Evènements AMIP..... et international: Tunisie, Inde, Iran, Ethiopie...)

I. AFFAIRES REGLEMENTAIRES

Cette unité est chargée de réaliser toutes les activités liées à l'enregistrement et au maintien des autorisations de mise sur le marché (AMM) dans le respect de la réglementation. Elle a pour mission de garantir la conformité des produits de l'IPM à la réglementation en vigueur aussi bien pour les nouveaux produits que pour les produits déjà commercialisés qui devraient être réexaminés à la lumière de l'évolution de la réglementation.

1. Actions réalisés :

- ✓ Obtention de l'AMM du sérum antirabique « Equirab » ;
- ✓ Homologation du prix du BCG culture ;
- ✓ Enregistrement du SII-Onco-BCG (AMM en cours de signature) ;
- ✓ Identification de tous les produits de l'IPM par un code à barres EAN13 ;
- ✓ Dépôt du dossier d'enregistrement du VPI en vue d'obtention d'AMM ;
- ✓ Archivage des dossiers ;
- ✓ Accueil et Encadrement des stagiaires ;

Au total 92 dossiers traités au cours de l'année 2016 :

Actions	Nombre
Demande d'une nouvelle AMM	1
Demande de RQ	1
Demande de mise à jour	16
Dossiers de complément	13
Demandes d'autorisations spécifiques	6
Demandes de visa sanitaire	2
Demandes de visa publicité	2
Demandes de prix	2

II. PHARMACOVIGILANCE :

Cette entité est responsable du recueil, du traitement et de la transmission des événements indésirables, suspectés d'être dus à un produit pharmaceutique de l'IPM, aux commettants et aux autorités de contrôle.

Actions réalisées :

- ✓ La procédure de pharmacovigilance a été établie, approuvée et diffusée aux services concernés;
- ✓ Un registre a été mis à la disposition du personnel de l'accueil pour enregistrer tous les cas de pharmacovigilance reçus ;
- ✓ Formation du personnel de l'accueil sur les modalités de réception et de transmission des déclarations d'événements indésirables au responsable de pharmacovigilance ;
- ✓ Traçabilité et archivage des cas de pharmacovigilance reçus.

Durant l'année 2016 et après l'instauration de la procédure de pharmacovigilance, sept déclarations d'événements indésirables ont été enregistrés par l'unité de pharmacovigilance.

III. ACHATS :

Cette unité est chargée des achats liés à l'activité pharmaceutique (Sérums, Vaccins et Produits biologiques et tout achat relatif à l'activité pharmaceutique) dans le respect de la réglementation et des normes qualité.

Elle a pour mission la réalisation et l'exécution des programmes d'achats aussi bien avec les fournisseurs locaux que les fournisseurs étrangers :

1. Actions réalisées dans les achats des produits pharmaceutiques :

- ✓ Conclusion de 04 marchés négociés
- ✓ Mise en place d'un système d'archivage et de classement des dossiers ;
- ✓ Mise en place de registres relatifs à l'activité (Registre des demande d'achat, de transmission des dossiers à la Division des ressources financières, des Ordre de service,.....etc)
- ✓ Élaboration des procédures d'achats et de transit/ douane (en cours de vérification et validation).

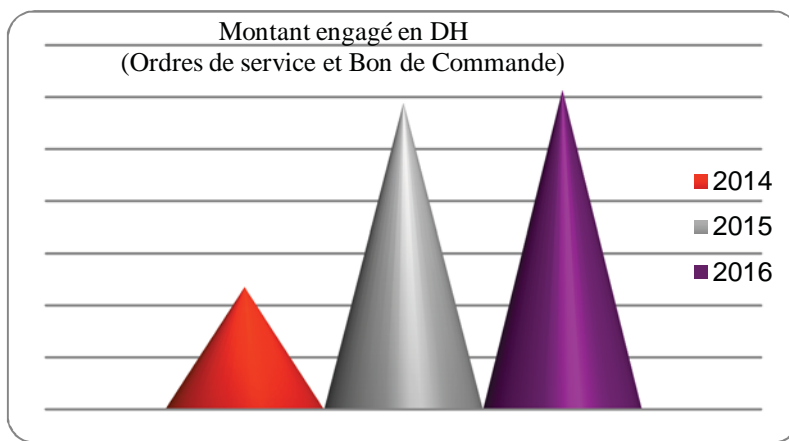
2. Actions réalisées relatives aux autres achats liés à l'activité pharmaceutique :

- ✓ Qualification des deux chambres froides du stock central ,
- ✓ Projet d'étude technique et suivi des travaux de construction d'une nouvelle chambre froide et ses annexes à l'Institut Pasteur du Maroc - Site Casablanca -
- ✓ Suivi de dossier de l'évaluation préalable du : Projet de mise en place d'une unité pharmaceutique de production de sérums, vaccins et produits biologiques au Maroc dans le cadre d'un Partenariat Public-Privé (PPP).

3. Etude comparative des achats relatifs à l'activité pharmaceutique de 2014-2016:

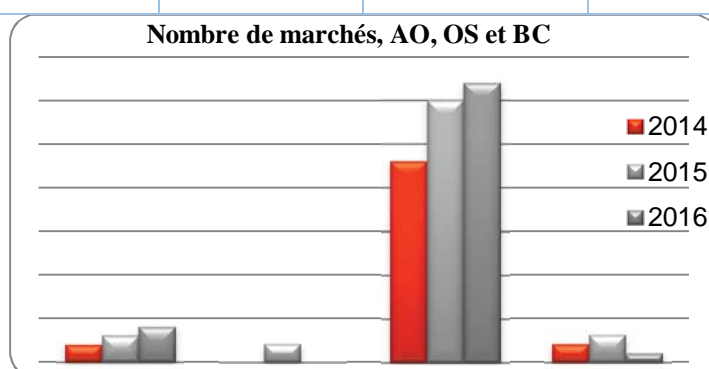
➤ Montant engagé:

Total engagement	2014	2015	2016
Montant en DH (OS+BC)	38 708 290,90	45 794 438,45	46 280 088,34



➤ Nombre de marché, AO, OS et bons de commandes

	2014	2015	2016
Marché négocié	2	3	4
Marché par appel d'offre	-	2	-
Ordres de Service SVPB	23	30	32
Bons de Commande SVPB	2	3	1



IV. RECEPTION

Actions réalisées :

- ✓ Intégration des conditions de livraison et de réception dans les CPS des marchés;
- ✓ Élaboration des Check liste pour la réception ;
- ✓ Élaboration de la procédure de réception ;
- ✓ Création du PV de Réception sur système ;
- ✓ Révision des codes attribués aux vaccins sérums et produits biologiques sur le système informatique en conformité avec les AMM et les bordereaux de prix des marchés;
- ✓ Création de la quarantaine sur système;
- ✓ Mise en place de la Libération de lot interne par le pharmacien responsable préalable à la commercialisation de tous les produits;
- ✓ Libération sur système des lots par le pharmacien du stock ;
- ✓ Réception des produits pharmaceutiques au niveau de la chambre froide N°1 ;



Chambre froide N°1
Zone de réception

- ✓ Déballage des colis et rangement des produits immédiatement après la réception dans une zone identifiée « Quarantaine »

V. STOCKAGE

1. Actions réalisées

1. Réhabilitation de la chambre froide :

- ✓ Suppression du rayonnage au centre des chambres froides pour donner plus d'espace;
- ✓ Installation d'une porte de séparation entre les 2 chambres froides;
- ✓ Mise en place d'un revêtement en résine des sols au niveau des chambres froides ;



AVANT

APRES

2. Séparation des flux pour assurer la marche en avant



Chambre froide N°1
Zone de réception



Chambre froide N°2
Zone d'expédition

Livraison

3. Zonage des chambres froides

- ✓ Isolement physique des produits périmés et ceux destinés à la destruction ;
- ✓ Mise en place d'un Echantillothèque identifié ;



- ✓ Identification de chaque zone des avec affichage de l'identification des produits et leurs statuts :



- ✓ Installation d'une Zone de piquage pour rangement des produits des colis entamés :

Zone de piquage



- ✓ Affichage des consignes de sécurité dans les chambres froides :



Consignes de sécurité du magasin pharmaceutique

VI. QUALITE :

- ✓ Mise à l'épreuve de la reprise du groupe électrogène après un test de coupure d'électricité (un calendrier pour cette opération a été établi et l'instruction de simulation est validée) ;
- ✓ Veille à la conformité du transport des produits en respectant la chaîne de froid ;
- ✓ Qualification de performance des chambres froides et mise en place d'un système de traçabilité de la température ;
- ✓ Rangement et disposition des produits dans le magasin pharmaceutique respectant le circuit réception – stockage – expédition ;
- ✓ Mise à jour du Log Book des chambres froides ;

VII. ASSURANCE QUALITE

Cette entité est responsable du contrôle de la conformité des processus de l'activité pharmaceutique par rapport aux référentiels qualité et les cahiers de charge.

1. Actions réalisés :

- Ressources humaines :
 - ✓ Instauration d'un organigramme fonctionnel de l'activité pharmaceutique
 - ✓ Élaboration des fiches de poste pour le personnel exerçant l'acte pharmaceutique;
 - ✓ Mise en place du Tableau de suppléance des responsabilités pharmaceutiques;
 - ✓ Enregistrement et traçabilité des formations du personnel de l'activité pharmaceutique;
 - ✓ Classement et archivage des supports de formation ;
- Magasin pharmaceutique :
 - ✓ Élaboration d'un planning de nettoyage et traçabilité du nettoyage des chambres froides;
 - ✓ Élaboration et suivi du planning de désinsectisation et de dératisation ;
 - ✓ Isolement et identification des produits pharmaceutiques impropres à la vente ;
 - ✓ Contrôle à réception et libération des lots des produits ;
- Gestion documentaire :
 - ✓ Élaboration de la cartographie globale des processus de l'activité pharmaceutique ;
 - ✓ Élaboration des procédures inhérentes à l'activité pharmaceutique .

2. Bilan Assurance Qualité

➤ Non conformités :

L'analyse des non-conformités enregistrées durant l'année 2016 permet de montrer que la plupart sont enregistrés au moment de la réception des produits.

Au total dix cas de non conformités ont été relevés et traités durant l'année 2016.

➤ Réunions :

Au total 27 réunions ont été organisées en 2016, les comptes rendus et les listes de présence ont été classés par ordre chronologique et par objet.

➤ Formation continue :

Durant l'année 2016, le personnel de l'activité pharmaceutique a bénéficié de 16 formations, portant surtout sur des formations d'adaptation au poste de travail, notamment dans les domaines des connaissances suivantes : affaires réglementaires, management qualité, pharmacovigilance, achat, gestion du stock, communication.

VIII. DISTRIBUTION

Actions réalisées :

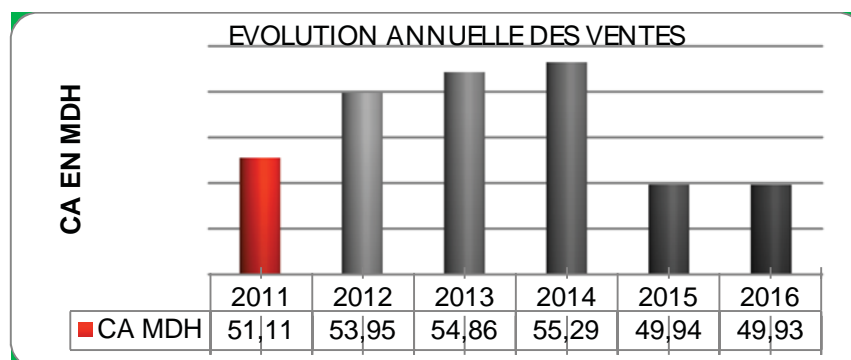
- ✓ Arrêt de la vente des produits pharmaceutiques aux établissements non autorisés à détenir des stocks en médicaments et proposer plutôt à ces derniers des campagnes vaccinales ;
- ✓ Organisation d'événements scientifique ;
- ✓ Journée pour le lancement de la campagne de vaccination antigrippale pour l'année 2016 en collaboration e la DELM.

IX. VENTES DES VACCINS, SERUMS ET PRODUITS BIOLOGIQUES

1. Bilan global des ventes

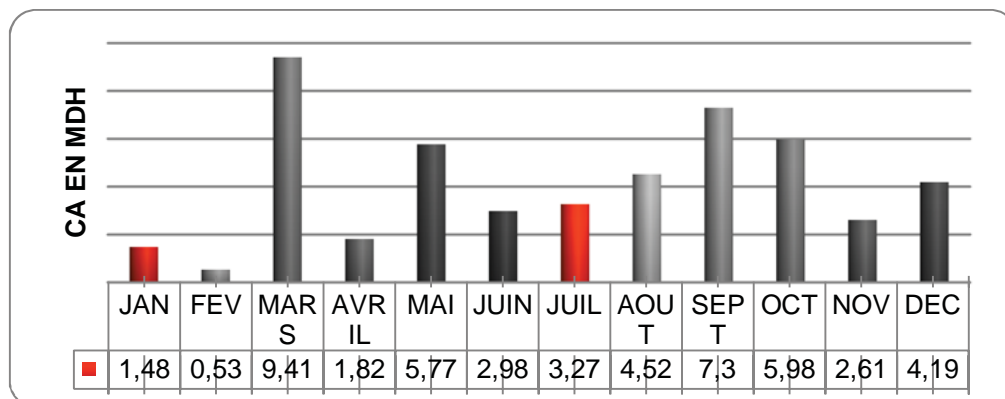
Les activités commerciales sont influencées d'une part par la concurrence sur le marché national et d'autre part par la disponibilité des produits sur le marché international.

On remarque depuis 2015 une chute du CA faute des ruptures répétitives et la non disponibilité des produits chez les producteurs internationaux principalement le sérum antitétanique, la Tuberculine et le BCG Culture.

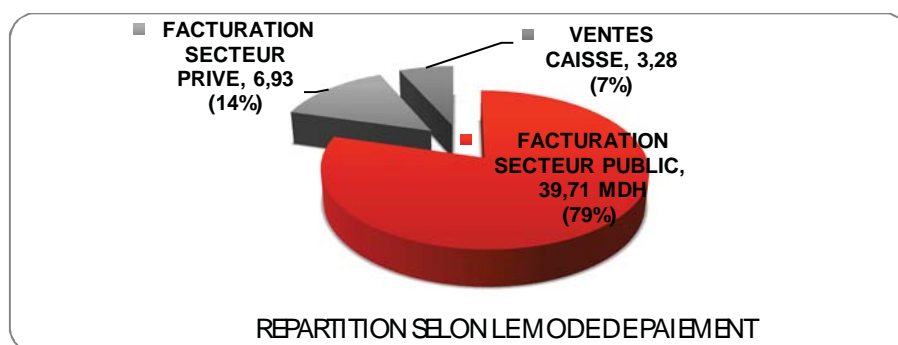


Sur le plan gestion des ventes aux niveaux du secteur public et privé, on remarque que L'activité s'étale durant toute l'année dans cette entité avec la présence de deux pics :

- le pic du mois de Mars qui s'explique par le flux des clients pour s'approvisionner en vaccins et sérums après une fermeture des stocks pour inventaire de la fin de l'année précédente
- le pic du Mois de septembre qui montre que l'influence du ramadan et les vacances en mois de Juillet et Aout a un impact très fort sur les ventes et le flux des clients vers l'IPM ne commence qu'à partir du Mois de Septembre ainsi que le démarrage de la campagne contre la grippe et la campagne de pèlerinage .



Afin de bien gérer la facturation des ventes au niveau de l'entité, l'année 2016 a été marquée par l'installation de la procédure de la facturation institutionnelle pour qu'il n'y ait plus de retard de paiement vis-à-vis de nos clients et diminuer l'écart des créances impayées .



EVOLUTION MENSUELLE DES VENTES EN KDH de 2011 à 2016

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Janvier	2 365	166	372	1 448	437	1 482
Février	5 805	4 083	4 690	4 884	3 663	525
Mars	2 712	3 603	6 665	3 127	5 194	9 372
Avril	3 553	2 023	4 400	2 846	3 891	1 814
Mai	3 125	3 443	4 212	5 868	3 615	5 743
Juin	5 250	4 083	4 335	3 577	2 889	2 970
Juillet	2 509	4 127	3 573	3 740	7 015	3 267
Août	5 173	2 134	2 052	2 009	2 719	4 526
Septembre	2 750	8 852	4 314	4 730	7 462	7 287
Octobre	9 924	4 097	7 617	8 732	3 409	5 990
Novembre	2 399	4 718	3 721	6 160	4 542	2 619
Décembre	5 549	12 621	8 916	8 174	5 111	4 199
TOTAL	51 114	53 950	54 867	55 295	49 947	49 798

Sur le plan stabilité des ventes et ceci depuis 2011, le chiffre d'affaires moyen par mois minimum est de 2MDH et un maximum de 9,5 MDH avec un pic vers le mois de Février et Mars et le deuxième pic vers le mois de septembre et octobre.

Comme chaque année, les principaux produits distribués par l'IPM c'est le sérum antitétanique suivi par le vaccin contre la rage, le vaccin contre la grippe et le dernier le vaccin contre la Diphtérie -Tétanos.

Dans le cadre de l'amélioration du CA, l'élargissement de la gamme des vaccins et sérums reste la meilleure solution .

Evolution quantitative des ventes (2012-2016) par Produit

<i>GAMME VACCINS</i>	Nombre de boites vendues				
	2012	2013	2014	2015	2016
MENINGO A+C+W+Y135 FL10D	0	0	2 636	819	1280
MENINGO A+C+W+Y135 FL1D	43 382	71 077	15 388	74 441	2 676
STAMARIL AMP 1d	6 622	11 497	18 842	8 591	8 869
IMMUCYST.	2 369	0	0	0	0
ONCO BCG	0	0	0	0	8
BCG culture 1 BTE	785	3 594	2 904	2743	4 574
TYPHIM VI 1FL 20 D	2 403	2 164	3 546	831	752
ENERYX B	1 352	1 150	1 386	4313	476
RABIQUE BTE 5 FL	44 710	47 454	50 000	52 162	48 013
BCG 1FL.	16 706	23 253	15 584	23965	11 001
DT TETANIQUE Dt 1D	34 276	37 000	53 456	53860	48 834
GRIPPE 1DOSE	189 420	180 291	120 000	194 958	119 953
<i>GAMME SERUMS</i>					
SAT AMP	441 013	593 516	502 356	52 531	546 580
S A V	0	0	0	100	250
SERUM ANTI-RABIQUE FL	7 614	5 247	4 296	7372	7314
<i>GAMME TESTS</i>					
TUBERCULINE 1.5ML	16 404	10 690	4 075	4 696	10 355

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE

- ✓ afin d'assainir le coté réglementaire et respecter le circuit de distribution des produits pharmaceutiques, les ventes directes ont été suspendues entre autre la livraison directe du vaccin contre la grippe aux sociétés privées.
- ✓ Pour une bonne gestion administrative, des procédures ont été installées entre autre la procédure de la facturation.

2. Bilan des ventes Secteur public

Le chiffre d'affaires(CA) réalisé par ce secteur est environ 39,7 millions DH ceci représente 80% du CA de la Division et environ 50 % du CA de l'IPM .Le principale client est le Ministère de l'intérieur (les collectivités locales) suivi par le Ministère des Habous et les affaires islamiques, le Ministère de la santé et la Défense nationale.

CLIENT	CA TTC EN KDH 2015	CA TTC EN KDH 2016
MINISTERE DE LA SANTE	7 085	7 086
BUREAUX D'HYGIENE	25 549	28 486
F.A.R.	1 506	1 530
HOPITAUX	458	539
OPERATION PELERINAGE	5 113	4 863
TOTAL	39 511	42 504

l'IPM distribue chaque année aux BCH en moyenne 240 000 doses de vaccins rabiques et 36 560 doses de sérums antirabiques

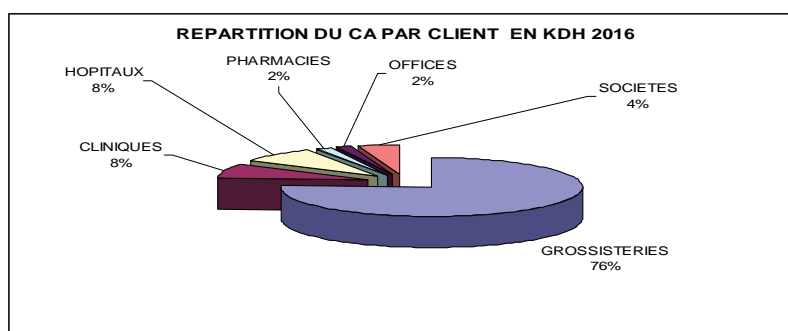
OPERATION PELERINAGE

la commission Royale de pèlerinage a chargé le ministère de la santé de fournir les vaccins aux pèlerins par le biais de l'I.P.M et assurer la distribution auprès des délégations de la santé. Chaque année L'IPM, assure l'approvisionnement en vaccin contre la méningite et le vaccin contre la grippe à la demande du Ministère des Habous et les affaires islamique .

le montant global de cette opération avoisine les 5 million de dirhams

3. Bilan des Ventes du secteur Privé

Les principaux clients pour ce secteur sont les grossistries suivi par les cliniques et les hôpitaux privés. Pour les sociétés et les offices, et afin de respecter la loi 17-04, l'IPM a arrêté les livraisons directes aux médecins de travail et l'IPM s'est engagé à la vaccination de leur personnel.



PRESENTATION DES VENTES PAR PRODUIT DU SECTEUR PRIVE

Le chiffre d'affaires(CA) réalisé par ce secteur est 10.087.210,22 DH HT ceci représente 20 % du CA de la Division

PRODUITS	Quantité	CA HT	CA TTC
BCG	14 942	562 319.62	601 681.99
DT	9777	83 350.84	89 185.40
VAXIGRIP	8563	372870.74	398971.69
V.TYPHIM VI FL 20 D	100	34 028.00	36 409.96
MENCEVAX 1 DOSE	15 610	1 537 366.20	1 644 981.83
BCG CULTURE	218	212 942.10	227 848.05
SAT AMP	31 4936	3 507 791.63	3 753 337.04
TUBERCULINE	1123	86305.80	92347.21
LOWEINSTEIN	9814	115074.24	138089.09
MIL. DE CULTURE		64696.85	77636.22
Souris blanches	4312	220745.00	264894.00
Rats blancs	140	6300.00	7560.00
Ventes directes (caisse)		3 283 419.20	3 513 258.54
TOTAL		10 087 210.22	10 846 201.02

X. PROJET DE PRODUCTION DES SERUMS ET VACCINS :

Suite à la résolution du Conseil d'administration du 3 mars 2015 demandant à l'IPM de réaliser une étude de faisabilité du projet de mise en place d'une unité de production de sérums et vaccins , l'IPM s'est consacré aux diverses consultations et opérations de sensibilisation et de plaidoyer du projet auprès de toutes les parties prenantes : OMS, Ministère de l'industrie , banques : BAD, BID, avant de lancer l'AO pour l'étude préalable. Les résultats obtenus pourraient être résumés comme suit :

- ✓ Projet retenu dans le cadre des écosystèmes de l'industrie pharmaceutique et Signature du contrat de performance entre les Ministres de la santé, des finances et de l'industrie dans ce cadre pour un financement du projet à hauteur de 35 à 45%;
- ✓ Lancement de l'AO pour l'étude préalable du projet en mode PPP en collaboration avec la commission interministérielle désignée à cet effet (MF-DB, DEPP, DPRF, DMP, DEM, DELM);
- ✓ Sécurisation du Financement de l'étude à 100% par le MS (3,6 Mdh);
- ✓ Lancement de l'étude ,dont la durée est estimée à 6 mois, en juillet 2016 ;
- ✓ Organisation d'événements scientifiques :

FAITS MARQUANTS DE L'ANNEE 2016

- ✓ Mise en conformité de l'activité pharmaceutique avec la réglementation en vigueur ;
- ✓ Réaménagement des chambres froides ;
- ✓ Enregistrement de deux produits (Equirab, SII-ONCO-BCG);
- ✓ Homologation du prix du BCG culture ;
- ✓ Organisation des campagnes de vaccination en entreprise ;
- ✓ Lancement de l'étude préalable au projet de production de sérums et vaccins en mode partenariat public-privé.
- ✓

Soutien Scientifique & Environnements Experimentaux

Responsable : Dr Abdelaziz KAROUMI

Dr Lotfi BOUSSADDA	Vétérinaire
ZAIM Fatima	Ingénieur
DAHIRY Khadija	Ingénieur
GHAZLANE Zineb	Agent de service
GRADESS Rachid	Administrateur
ABOUSSENA Redouane	Agent de service
ERRABHI Allal	Agent de service
BENABDELKRIM Jamal	Technicien d'élevage
ELHABITY Mohamed	Agent de service
KRIKISS Faress	Agent de service
ELHAJJAJI Driss	Agent de service

Présentation de l'entité

L'Unité de Production des Milieux de Culture et Réactifs de Laboratoire (UMCR) et le Centre Expérimental de Tit-Mellil (CETM) composent la division de Soutien Scientifique et Environnements Expérimentaux(DSSEE) qui est directement rattachée à la Direction de l'Institut Pasteur du Maroc (IPM).

1. L'Unité de Production des Milieux de Culture et Réactifs de laboratoire

a été créée il y a plus de 26 ans. A l'origine de sa création: la nécessité d'approvisionner le marché national et les départements de l'IPM en produits biologiques moins chers que ceux importés.

Les articles produits au sein de cette unité(milieux de culture, additifs et réactifs de laboratoires) ont été initiés en 1989, et ont connu un développement important passant par la mise en place d'une gamme de milieux de culture déshydratés en 1991 puis l'ouverture, en 1993, d'un bâtiment spécialisé pour la production de milieux de culture et réactifs de laboratoire prêts à l'emploi coulés en boîtes de pétri, tubes et flacons.

La création de cette Unité de Production avait pour objectif principal le développement à trois niveaux :

- *Economique* : la production locale permet des économies de devises. L'exportation d'une partie des produits de l'IPM est également envisageable en particulier vers certains pays africains.
- *Scientifique* : la production sur place de produits biologiques peut avoir un effet stimulant sur la recherche en biotechnologie.
- *Santé publique* : le développement de la biologie médicale dans notre pays par la mise en place de ce système de logistique indispensable.

2. Le Centre Expérimental de Tilt Mellil

Situé à 19 Km de l'IPM, d'une superficie de 27 Ha et au sein duquel les activités d'élevage des animaux de laboratoire, de l'Entretien et l'Expérimentation sont largement développées.

La partie exploitée du centre expérimental est entourée d'une clôture et abrite plusieurs bâtiments :

- ✓ **Bâtiment des animaux venimeux** : Le local abrite des terrariums aménagés pour l'élevage des scorpions et des vipères qui sont destinés à la production de venins.
- ✓ **Bâtiment des écuries** : Ces écuries ont été construites il y a plus d'une vingtaine d'années. Elles sont cloisonnées en boxes pour héberger des chevaux et des mulets destinés pour la production de sang.
- ✓ **Bâtiment de la salle de saignée et de plasmaphérèse** : abritant des salles de contention pour réaliser des saignées.
- ✓ **Bâtiment des animaux de laboratoire & contrôle physiologique (animaleries)** :

Le bâtiment abrite les animaux de laboratoire (rats et souris blancs ; lapins albinos) et où sont réalisés les différents tests de contrôle physiologique et la préparation des antigènes pour les immunisations.

Missions :

1. **UMCR** : est chargée d'assurer la production dans le but de satisfaire les besoins des services internes de l'IPM, utilisateurs de produits biologiques, et du marché national public et privé. Les secteurs ciblés concernent : l'industrie agroalimentaire, pharmaceutique et cosmétique, les laboratoires de biologie médicale et vétérinaire, les laboratoires de contrôle des produits de l'environnement ainsi que les laboratoires de recherche scientifique.
2. **CETM** : est chargé de :
 - ✓ L'élevage et l'entretien de différentes espèces animales à savoir : des animaux de laboratoire (souris et rats blancs) ; des animaux venimeux (scorpions et vipères) ; des équidés (mulets et chevaux) et des ovins (moutons).
 - ✓ la collecte des venins scorpionique et vipérin et leur titrage.
 - ✓ le contrôle physiologique des produits cosmétiques et pharmaceutiques provenant de sociétés ou de particuliers (tests de toxicité anormale ou orale aigue sur souris, tests d'irritation cutanée primaire et irritation oculaire sur lapin).
 - ✓ La saignée des chevaux, des moutons et des lapins pour les besoins des services internes et des clients externes de l'IPM en sang frais et en plasma.
 - ✓ La contribution dans certains projets de recherche notamment dans les domaines des pathologies infectieuses, des envenimations, de la parasitologie, etc...

Bilan des réalisations 2016

A- **UMCR** :

1- Bilan des livraisons aux clients internes & au service commercial (au 31/12/2016) :

<i>Designations</i>	Qtés livrées aux Clients Internes	Qtés livrées au service commercial	Qtés en stock au 31/12/2016	Qtés Totales Produites	Total livré facturé
MC PAE* coulés en Tubes	13 640	34 868	1 543	50 051	48 508
MC PAE coulés en Flacons	11 513	1 282	1 767	14 562	12 795
MC PAE coulés en Boîtes Pétri	17 245	2 189	/	19 434	19 434
CA réalisé en (DH ; HT)	452 319.27	466 069.09	/	/	918 388.36

* : Milieux de culture prêts à l'emploi

CETM :

1- Bilan des livraisons (au 31/12/2016) :

Designations	Quantités Livrées	CA (DH, HT)
Souris Blanches	10 387	363 545.00
Rats Blancs	148	6660.00
Irritation Cutanée chez le Lapin (Tests)	122	195 200.00
Toxicité sur Souris (Tests)	09	16 200.00
Irritation Oculaire (Tests)	00	0.00
Sang de Cheval (ml)	18 700	23 280.00
Sang de mouton (ml)	6850	8 220.00
Plasma de Lapin (ml)	990	11 385.00
TOTAL FACTURE		624 490.00

Faits marquants de l'année 2016

UMCR :

- ✓ Le marché N° 40/2014/INH (quantité totale livrée : 22 000 Tubes ; d'un montant de : 341 455.20 DH TTC) a été soldé en Avril 2016.
- ✓ Le Marché N° 12 /2015/DELM (Quantité totale à livrer : 51 800 tubes ; d'un montant de: 753 900.00 DH HT) a été entamé en Septembre 2016 et sera soldé en le 05 Juin 2017.
- ✓ Le chiffre d'affaire(CA) réalisé par l'UMCR a connu une hausse de 14.50%, grâce notamment à une amélioration des ventes aux clients externes avec une augmentation significative de 36.40%.
- ✓ Les formulations de la gamme des produits fabriqués respectent les exigences des BPF, de la norme 11133 et des pharmacopées européennes et françaises. L'équipement de l'unité de production est régulièrement mis à niveau. L'UMCR est donc totalement engagée dans une réelle démarche qualité avec en perspective une certification en 2018.

CETM :

- ✓ Le CA réalisé par le CETM a connu une hausse d'environ 6% (588 755.00.00 DH HT en 2015 / 624 490.00 DH HT en 2016). En effet, mis à part la vente des souris blanches ; toutes les prestations de service du CETM ont enregistré une avancée significative.
- ✓ Le contrat pour la fourniture de souris blanches passée entre l'IPM et l'INRH d'un montant de 440 000.00DH TTC
- ✓ Réduction de la facture d'électricité du CETM d'environ 32%

Perspectives & plan d'action 2017

Afin répondre aux besoins et aux exigences du marché national en milieux de culture prêts à l'emploi et en animaux de laboratoire, un plan de développement est proposé. Il s'articule autour des axes suivants:

Formation du personnel de l'entité :

Objet	Etat d'avancement
Normes : *ISO 9001 (management de la qualité de service), *ISO/TS 11133-1:2000 (Guide pour la préparation et la production des milieux de culture), * Nouvelles techniques d'Elevage, * Normes requises pour la réalisation des tests physiologiques.	En instance
Recherche & Développement : Etude de stabilité et élargissement de la gamme des Milieux de culture prêts à l'emploi produits. Mise au point de nouveau tests physiologiques.	En cours

Amélioration de la qualité et assurance de l'efficacité du système qualité:

Objet	Etat d'avancement
Rédaction des procédures opérationnelles et fonctionnelles	En cours
Renseignement des supports d'enregistrement	Réalisé régulièrement
Métrologie : Qualification du matériel technique de l'unité de production(Certificats d'étalonnage délivrés par l'organisme accrédité).	Prévu en 2017
Accompagnement et audits	Prévu en 2017

Enregistrement des milieux de culture et réactifs de laboratoire composant la gamme produite au niveau de l'Unité de Production de l'IPM :

Objet	Etat d'avancement
Préparation du dossier en vue de dépôt de la demande d'enregistrement <ul style="list-style-type: none"> • Volet administratif • Volet technique 	Dépôt du dossier : prévu fin 2017

Réaménagement de l'actuelle Unité de Production en vue de l'entame des procédures de certification:

Objet	Etat d'avancement
Adaptation des locaux de l'unité de production aux normes de BPF requises: <ul style="list-style-type: none"> • Respect de la marche en avant, • Augmentation de la capacité de production. 	Prévue en 2017

Mise à niveau du CETM dans le but d'améliorer les conditions d'élevage et de réalisation des tests physiologiques :

Objet	Etat d'avancement
• Accès aux services publics : Eau potable/ Electricité/ Egouts : il faut souligner la nécessité de raccorder le Centre au réseau urbain d'eau potable.	En cours
• Réaménagement du local administratif, annexes, Animaleries, Ecuries, terrarium, etc pour les adapter aux BPF.	En instance
• Equipements	En instance

Mise en place d'une Stratégie commerciale pour la rentabilisation de l'unité de production des milieux de culture et du CETM: Promotion du produit IPM et Soumission aux appels d'offre concernant les milieux de culture prêts à l'emploi:

Objet	Etat d'avancement
Appels d'offres concernant les milieux de culture (Milieu Lowenstein Jensen simple et imprégné)	Soumission à l'AO 2017 (Juillet – Août)
Campagnes promotionnelles	Prévues en 2017
Etablir des contacts avec de nouveaux clients intéressés par les prestations de service du CETM	Prévues en 2017

CENTRE REGIONAL DE TANGER

Centre Régional de Tanger

Responsable : Dr. Othman MORTADA

Bilan activité Service de Contrôle Alimentaire

Année	2015	2016
Bactériologie des Aliments	1332	1063
Chimie des Aliments [SO ₂ +pH+ABVT]	278	374
Bactériologie des Eaux	280	282
Chimie des Eaux [Cl+pH+Potabilité]	153	135
Total	2043	1856

Année / Mois	Chiffre d'affaires 2015	Chiffre d'affaires 2016	Variation
Janvier	88 022,55	60 189,85	-31%
Fevrier	59 332,66	59 701,56	+0.62%
Mars	91 795.93	47 543.40	-48%
Avril	111 964,85	102 817.71	+8%
Mai	86 889,35	75 349,38	-13%
Juin	128 604.45	76 423.80	-40%
Juillet	63 206,68	58 847,38	-6%
Aout	46 775,69	53 400,81	+14%
Septembre	64 456.89	53 046,82	-17%
Octobre	65 855.98	65 353,74	0%
Novembre	32 934,53	79 575,07	+141%
Decembre	152 416,16	79 903,08	-47%
TOTAL	992 255,72	812 152,60	-18%

Bilan activité Service Médical

Désignation	2015	2016	Variation
Vaccin Anti-méningo	3256	4374	+35%
Vaccin anti-tétanique	954	762	-0.2%
Vaccin Anti Rabique	3915	6230	+60%
Serum Anti Rabique		364	
BCG CULTURE	332	458	+38%
Tuberculine	885	3825	+332%
Stamaril	214	240	+12%
ENGERIX B	859	39	-95%
VAXIGRIP	2700	2479	-0.8%

Année / Mois	Chiffre d'affaires 2015	Chiffre d'affaires 2016	Variation
--------------	-------------------------	-------------------------	-----------

Janvier	4 982,46	296 504,25	+5850%
Fevrier	90 396,15	98 260,37	+8.6%
Mars	192 879,82	190 773,77	-1%
Avril	141 925,63	153 672,97	+8.2%
Mai	133 302,07	475 175,13	256%
Juin	174 338,39	142 143,11	-18%
Juillet	62 047,03	51 310,13	-17%
Aout	61 593,52	314 171,83	+410%
Septembre	163 672,81	168 289,72	+3%
Octobre	123 382,84	77 449,21	-37%
Novembre	105 195,59	204 670,96	+95%
Decembre	251 369,93	185 221,98	-26%
Total	1 505 086,24	2 357 643,43	+57%

Bilan d'activité Centre de Biologie Médicale

Chiffre d'affaires Centre Régional de Tanger

Année	2015	2016	Variation
Chiffre d'Affaires	10 0912	13 9608,50	+38%

Laboratoire de Biochimie

Paramètres de Biochimie	Nombre de tests
Glycémie à jeun	100
Glycémie post prandial	12
Cholestérol total	29
Triglycérides	27
Urée	60
Créatinine	74
ASAT	26
ALAT	26
Hémoglobine glycosylée	28
Gamma GT	7
Phosphatase alcaline	5
Calcium	6
Acide urique	19
Phosphore	2
Magnésium	3
Cholestérol HDL	9
Ferritine	6
Fer sérique	2
LDH	1
CPK	2
CRP	19
Microalbuminurie de 24h	3
Protides totaux	1
Bilirubine directe	3
Bilirubine totale	3
Lipase	1

Labotatoire d'hématologie

Parametre	Nombre de test
Numération Formule sanguine	107
Vitesse de sédimentation	37
Taux de prothrombine	43
Taux de céphaline kaolin	26
Groupage ABO Rhésus	15

Laboratoire Bactériologie*

Parametre	Nombre de test
Cytologie culture identification	7
Antibiogramme	2
BK antibiogramme	2
Culture BK	7
Recherche BK	3
Parasitologie des selles	7

Laboratoire d'immunologie

Paramètres	Nombre de tests
T4L	7
T3L	2
TSH	24
LH	3
FSH	3
Prolactine	5
PSA	3
Testostérone	1
βHCG quantitative	1
Œstradiol	1
ASLO	4
Facteur Rhumatoïde	2
Sérologie Helicobacter pylori	1
VDRL	9
TPHA	9
Sérologie HIV	8
Sérologie HCV	2
Sérologie toxoplasmose IgG	9
Sérologie toxoplasmose IgM	1
Sérologie Rubéole IgG	6
Sérologie Rubéole IgM	2
AgHBS	3
ACE	1

Paramètres	Nombre de tests
CA 19-9	2
ECA	2
AC anti CCP	2
AC antiendomysium	1
AC antitransglutaminase IgA	2
AC antitransglutaminase IgG	2
AC antithyroidiens	4
Peptide C	1
Insuline	1
Vitamine B12	1
Vitamine D3	3
IgE totales	1
AC antiphospholipides	1
AC anticardioline	1
AC anti β 2GP1	1
AC anti ADN natif	1
AC anti ECT	1
Auto AC antinucléaires	4
Caryotype	13

ACTIVITES SUPPORT



Ressources Humaines

Responsable : Abdelhak ZAHID

Driss LAAZIRI

Nadia BENOTMANE

Nadia HADDOUCH

Malika ELHAILI

Présentation du service :

Le service du personnel de l'IPM, est composé d'un responsable, et de 4 collaborateurs qui sont chargés de l'exécution de toutes les tâches qui leur sont accordées,

Missions du service :

La mission principale du service est de jouer le rôle de médiateur entre le personnel et la direction.

Pour cela le service de personnel doit :

- faciliter l'insertion des nouveaux recrutés dans le système de l'IPM.
- Responsabiliser les pasteuriens à tous les niveaux
- découvrir les compétences déjà existantes

Activité du service :

- la gestion administratives di personnel.
- gérer la paie
- gérer la présence
- recrutement
- élections
- départ à la retraite
- relation sociale
- désamorcer les conflits
- formation continue

Le Bilan d'activités du service des ressources humaines durant l'année 2016 se présente comme suit:

L'année 2016 a été marqué par:

*Application de nouveau taux des cotisations salariales et patronales suite à la publication de la réforme CMR.

*L'approbation de l'amendement n°1 du statut de l'IPM en date du 01/12/2016.

*Reversement de 18 administrateurs titulaire de diplôme de doctorat dans le corps des chercheurs.

*20 agents ont bénéficié des avancements de grade par voie d'examens d'aptitude professionnelle et au choix:

**Transformation des postes budgétaire suite aux radiations de :*

- 01 médecin hors grade au poste de pharmacien responsable
- 01 médecin vétérinaire hors grade au poste de pharmacien spécialiste
- 01 médecin hors grade au poste de pharmacien
- 01 médecin hors grade au poste de médecin
- 01 ingénieur en chef grade principal au poste d'ingénieur d'état 1er grade
- 01 technicien 2ème grade au poste de technicien 3ème grade

*05 appels à candidature nationale pour le recrutement de :

- 01 médecin ou pharmacien spécialiste en biologie médicale
- 01 médecin
- 01 pharmacien
- 01 Ingénieur
- 01 technicien

*08 radiations marqués sur la loi cadre 2016 a compter du 01/01/2016.

*01 médecin spécialiste ANA-PATH du Ministère de la santé a été mis à la disposition de l'IPM.

*01 pharmacien du Ministère de la santé a été remis à la disposition du Ministère de la santé.

*01 décès d'un médecin vétérinaire hors grade en août 2016.

*Accidents de travail : 05 agents ont été victimes d'accidents de travail à l'IPM en 2016.

*Les missions effectuées à l'étranger : ont atteint 60 missions. Elles concernent les participations aux événements scientifiques internationaux et les formations.

*l'année 2016 a été marqué par la fonction de système de pointage du personnel de l'IPM a compter du février 2016.

On note le redéploiement de 15 personnes de l'IPM.

En consultant les départs à la retraite en 2018, on constate le départ de Mr EL BAHRI BOUCHAIB, régisseur des dépenses, qui normalement doit faire une passation de service le 31/12/2017.

Ce qui laisse à penser d'urgence à son successeur.

Faits marquants année 2016

*formation continue

*Entamer les discussions de l'opération du départ volontaire avec les finances

*Faire partie du comité de la formation continue du ministère de la santé

*redéploiement d'une partie du personnel de l'IPM

*Système de gestion du temps de présence

*Logiciel de gestion administrative du personnel

Perspectives 2017 :

Formation continue : élargir les thèmes de la formation

Réaliser une ingénierie de formation en interne
 Sauvegarde des dossiers du personnel sous format électroniques
 Travailler sur le référentiel des emplois et des compétences
 Mise en place des procédures d'octroi de gratuité, des certificats médicaux, de la formation, et de recrutement.

Achat Et Moyens Generaux

Responsable : Abdelkrim NAJI

Fatiha ELBAZ : Chef de Service

Mostafa KHADDAR

Souad MZRED

Nezha WARID

PRESENTATION DE L'ENTITE

L'entité est composée de deux Services : Service d'Achat et Service Stocks.

MISSIONS

La Division des Achats et Moyens Généraux est chargée de :
 La réalisation et exécution des programmes d'achats aussi bien locaux qu'à l'import ;
 La supervision et l'optimisation des ressources et moyens logistiques ;
 La supervision de l'ensemble du patrimoine mobilier et immobilier.

BILAN D'ACTIVITE - REALISATIONS 2016

Etat des appels d'offres et Marchés - 2016

	<i>Nombre d' AO</i>	<i>Nbr. MARCHES ISSUS DES APPELS</i>	<i>Nbr. MARCHES NEGOCIES</i>	<i>Nbr. MARCHES VISES PAR LE CONTROLEUR D'ETAT</i>	<i>Nbr. AO INFRUCTUEUX</i>
Total	36	31	05	5	12

Consultation architecturale

1	consultation architecturale	Infructueux
2	consultation architecturale	Adjugé

Nombre des ordres de service établis dans le cadre des marchés

NB	Montant livré	Reste à livrer
175	49 089 527.33	7 628 508.07

Nombre des bons de commande établis

Nombre	Montant global
191	2 549 067.54

Les appels d'offres figurant sur le programme prévisionnel et non lancés

Métrologie : Qualification des équipements des laboratoires de l'IPM	Non lancé
Fourniture de réactifs de laboratoire et Location d'un automate Biochimie avec option d'achat	Non lancé remplacé par un marché négocié
Fournitures de bureau et consommables informatique	Non lancé remplacé par un BC vu l'estimation de la dépense
Travaux impression	Non lancé
Solutions pour gestion des marchés, gestion de la paie et de la télé déclaration fiscale	Non lancé
Milieux des cultures	Non lancé

Maintenance Et Equipement

Responsable : Mr KHABLA Responsable technique

Mr Toumi : Responsable service équipements et patrimoine

Mr Merjane : Technicien froid et climatisation

Mr Chab : Technicien électricien

Mr Zakaria : Technicien biomédicale

PRESENTATION DE L'ENTITE

L'entité technique assure la maintenance préventive et curative du matériel de laboratoire de l'IPM et entretien patrimoine immobilier.

MISSIONS

- ✓ Assistance de mise en marche de nouveaux équipements. Assurer la maintenance préventive et systématique de l'ensemble de l'équipement technique de l'IPM
- ✓ Assurer la maintenance curative (réparation) suite à la demande des utilisateurs
- ✓ Suivi des installations téléphoniques, câblage informatique, électrique, froid et climatisation, plomberie, gaz médicaux et protection incendie
- ✓ Suivi des contrats d'entretien des différents équipements (automates, Froid et climatisation, transfo et groupe électrogène)
- ✓ Suivi des travaux d'aménagement et construction en collaboration avec l'architecte, bureau d'étude et bureau de contrôle.
- ✓ Participation à l'élaboration des CPT (Cahier Prescriptions Technique) avec les services demandeurs et le département support
- ✓ Réception des travaux d'ordre technique en commission
- ✓ Assistance à la qualification des laboratoires et des matériels qui ont une incidence sur la qualité
- ✓ Suivi des validations et des épreuves des autoclaves
- ✓ Assistance de mise en marche de nouveaux équipements
- ✓ Suivi des commandes des pièces de rechange de différents appareils en collaboration avec le comité d'approvisionnement
- ✓ Formation des stagiaires (projet de fin d'études des ingénieurs biomédicaux de la FST et des techniciens biomédicaux de la santé).

BILAN D'ACTIVITE - REALISATIONS 2016

Le service Technique a réalisé de nombreux travaux de maintenance concernant aussi bien le matériel technique que les bâtiments. Il a eu à superviser la conception et la réalisation de nouvelles unités, installation et mise en marche de tous les appareils de différents laboratoires

ENTRETIEN

Les travaux réalisés ont concerné les points suivants :

*Installation téléphone et câblage informatique, travaux d'électricité ; climatisation et chambres froides et installation des gaz médicaux

*Entretien des différents automates dans le cadre des contrats de maintenances

*Réparation des équipements des différents départements

*Installation des nouveaux équipements

Les contras de maintenances

Désignation	Département /service	Nombre
Automate capyillarise	CBM/immunochimie	01
Automate PHD	CBM/immunopath	01
Automate Pn prospect	CBM/immunochimie	01
Automate Architect	CBM/sérologie et Hormono	02
Laboratoire L 3	CBM/Virologie	01
Poste de transformation	IPM Casa et Tanger	03
Groupe électrogène		02
Froid et climatisation	IPM Casa et Tanger	
Chambre froide		07
Climatiseurs		60
Congélateurs -80°C		07
Centrale de traitement d'air		02

Installation des nouveaux équipements

Désignation	Département /service	Société
Automate vitros 350	CBM CASA/BIOCHIMIE	SOMADIAG
Automate Mendry	CBM CASA/HEMATOLOGIE	ISOLAB
Automate sysmex	CBM Tanger/hématologie	MEGAFLEX
Automate	CBM TANGER/BIOCHIMIE	GIGALAB
Centrifugeuse	DSAE/Chimie	Mabiothec

Méetrologie

Qualification des équipements et instruments du laboratoire microbiologie alimentaire

Qualification des équipements et instruments du laboratoire production des milieux

Qualification du Laboratoire L3 et les équipements

ETUDES

*Conception et étude technique d'aménagement du laboratoire virologie réalisées par le cabinet Rozen

*CPS du système de fil d'attente et sonorisation

*Préparation des cahiers de prescription spéciaux de réhabilitation et l'aménagement des locaux de l'IPM de CASA et de TANGER selon les besoins des services de l'IPM et ce en collaboration avec l'architecte, le bureau d'études et le bureau de contrôle

*Consultation architecturale concernant le projet du bâtiment administratif

*Consultation architecturale concernant le projet d'installation d'une nouvelle chambre froide

* Etude technique réalisée pour le branchement des bâtiments de L'IPM au réseau de lydec

*Préparation CPS de la conception et l'élaboration des études techniques des travaux d'aménagement du laboratoire de contrôle microbiologie alimentaire et CBM

*préparation des CPS et étude technique concernant les équipements suivants :

Automates biochimie , automates d'hemato , congélateurs et réfrigérateurs

TRAVAUX D'AMENAGEMENT REALISES EN 2016

Les travaux réalisés ont concerné les points suivants : Installation et câblage informatique, travaux d'électricité, travaux de plomberie, climatisation et chambre froide, installation des gaz médicaux, protection incendie.

TRAVAUX DE CONSTRUCTION ET REAMENAGEMENT

Les travaux réalisés ont concerné les services suivants :

*Travaux d'aménagement de la façade de L'IPM

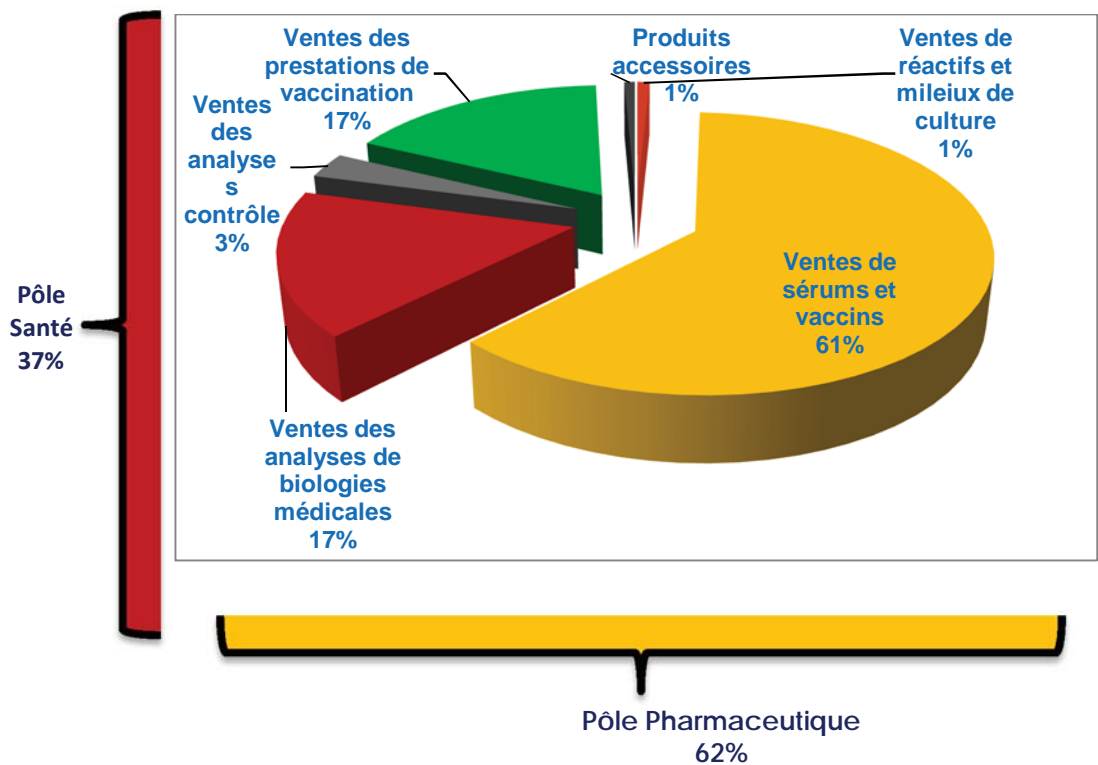
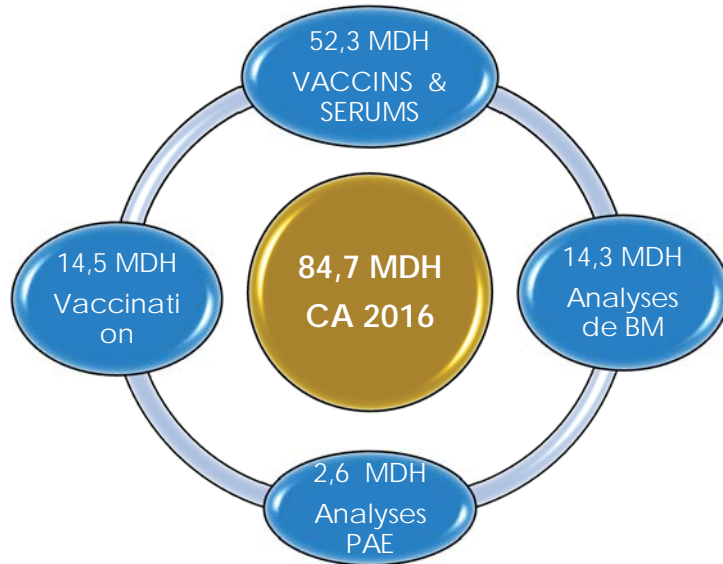
*Achèvement de la réalisation du bâtiment de sécurité alimentaire

ACTION	Etat d'avancement
Réhabilitation des bâtiments existant : Salle de prélèvement et vaccination	Travaux réalisés de la salle de prélèvement et service vaccination : (éclairage, revêtement du sol, peinture) et étanchéité
Laboratoire virologie	Fourniture et installation du système de fil d'attente et sonorisation Etude technique du laboratoire virologie par LE cabinet ROZEN et aménagement du laboratoire virologie par la société Somadiag (clé en main) Installation des cloisons, climatisation et ventilation, Electricité (courant fort et courant faible), détection incendie, camera de la surveillance, revêtement du sol, les palliasses amovibles, les gaz (CO2), peinture, mobilier du bureau
Réhabilitation et Aménagements des bâtiments existants de L'IPM	Installation des escaliers de secours et des portes de séparation
Chambres froides du stock	Consultation et sélection de l'architecte ; bureau d'étude et le bureau de contrôle Etude technique pour la réhabilitation et mise aux normes finalisée
Assainissement	Appel d'offre pour la réalisation des travaux de réhabilitation du Bâtiment DAF1 -Direction : travaux d'étanchéités, maçonnerie, plomberie, électricité, revêtement des murs et sols, peinture, menuiserie alu et bois...
Consultation architectural	Consultation et sélection de l'architecte ; bureau d'étude et le bureau de contrôle Etude technique pour la mise en place d'une nouvelle chambre froide aux normes finalisée
Equipements du laboratoire	Ouverture des offres concernant les travaux Préparation de dossier de participation pour Lydec
Chambres froides	Consultation architecturale concernant le projet suivant : Bâtiment administratif Réhabilitation des bâtiments de l'IPM CASA et TANGER Fourniture et installation des chambres froides en cour

<p>Projet Bâtiment de contrôle DSAE Entreprise el ouatib</p> <p>Electrimar Climatherm joudas</p>	<p>Fourniture et installation des automates de biochimie et Hemato au niveau des laboratoires du CBM de TANGER par (GIGALAB ,MEGAFLEX) Appel d'offre des équipements qui ont incidence sur la qualité (congélateurs et réfrigérateurs)</p> <p>Aménagement des chambres froides suivant les recommandations : Revêtement du sol en résine, Installation d'une porte thermique, traitement de la surface des rayonnages, installation d'alarme en cours</p> <p>Travaux d'aménagement extérieur du bâtiment Travaux de menuiserie d'aluminium et bois Travaux d'électricité en cours Raccordement du bâtiment par l'eau de ville et installation des sanitaires Installation du monte charge</p>
--	---

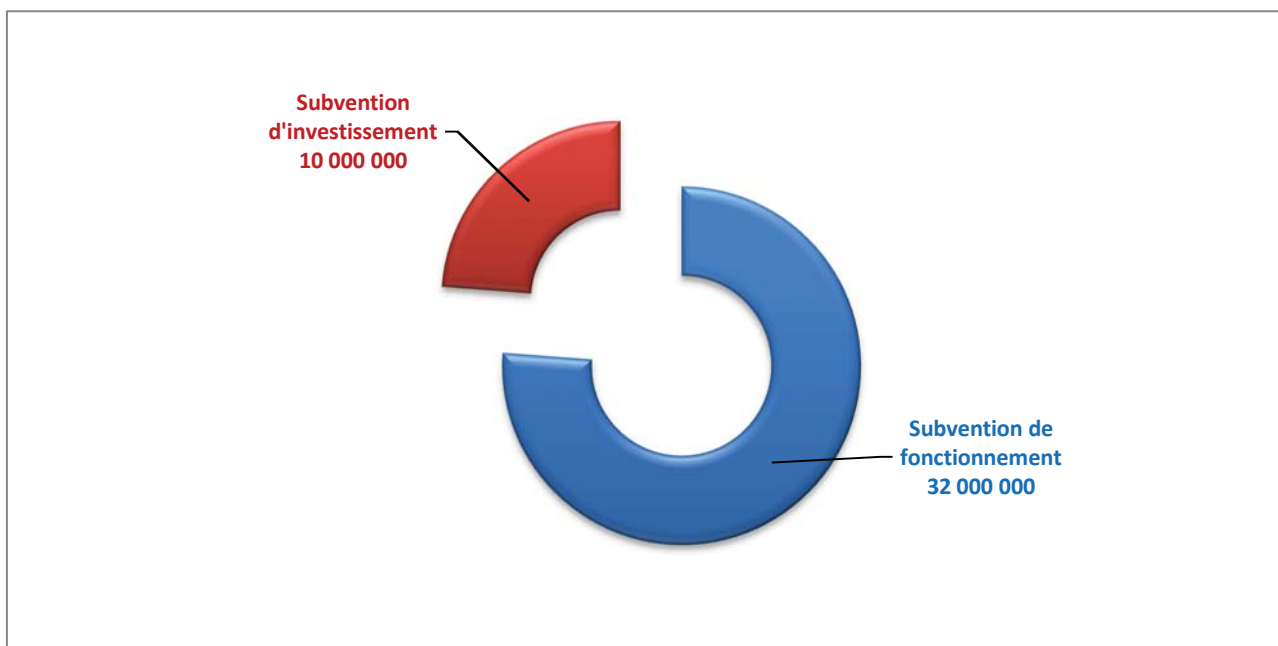
Structure de financement

- Chiffres d'aires



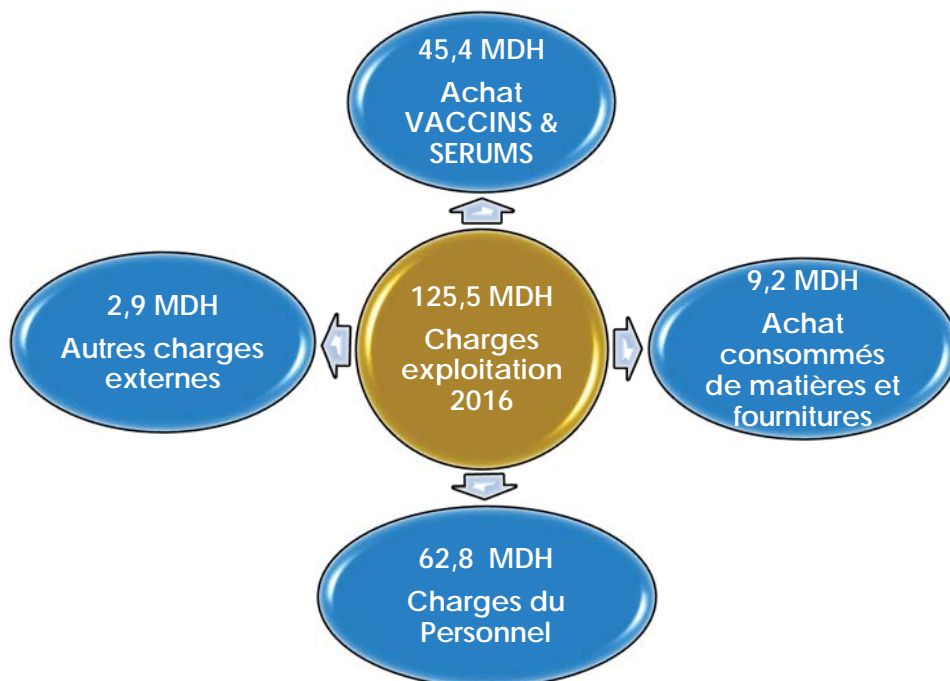
Composantes de la structure de financement	2014	2 015	2 016	Différence	%
Chiffres d'affaires	81 592 595,94	77 896 513,23	84 796 121,82	6 899 608,59	9%
Subvention d'exploitation	24 166 666,66	28 037 383,17	29 906 542,06	1 869 158,89	7%
Autres produits exploitation et reprises d'exploitation	6 835 059,62	213 578,23	317 017,92	103 439,69	48%
Produits d'exploitation	112 594 322,22	106 147 474,63	115 019 681,80	8 872 207,17	8%

- Subventions de l'Etat

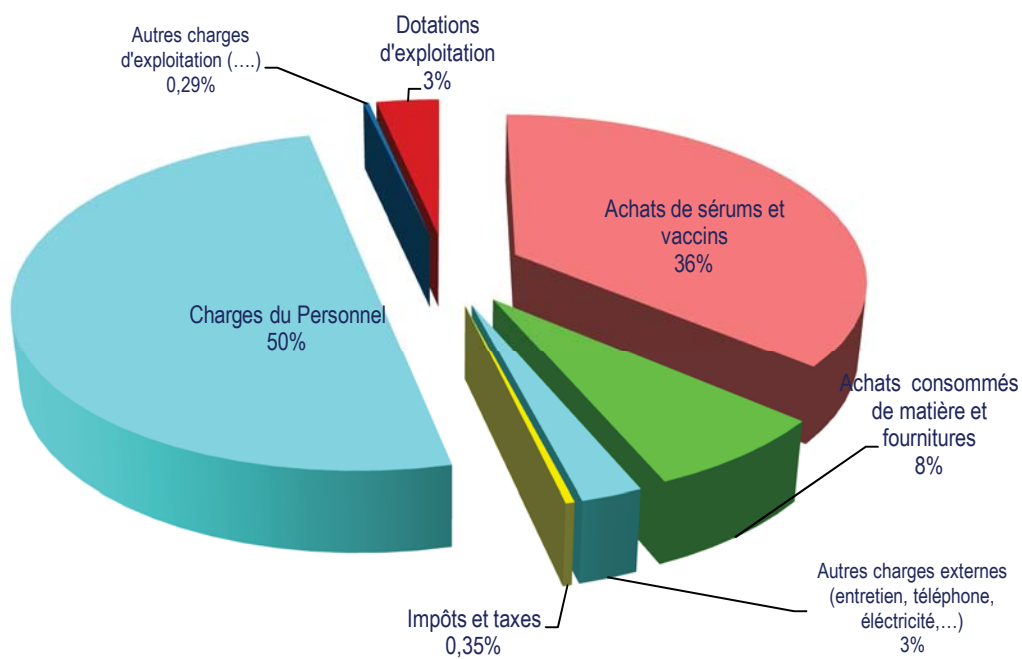


Situation financière

- Charges



Répartition des Charges d'Exploitation 2016



Paiements réalisés au 31/12/2016

Un grand effort a été déployé en 2016 en matière de paiement des restes à payer des fournisseurs. En effet, au 31/12/2016, le taux d'apurement des restes à payer a atteint 80% sur le budget de fonctionnement pour les dépenses antérieures à 2016 soit 58,9 Millions dirhams sur un reste à payer des années antérieures du budget de fonctionnement de 73,5 Millions dirhams. Le paiement des restes à payer des fournisseurs de sérums et vaccins, principale activité génératrice de revenus de l'IPM a atteint un taux de 96%, soit un paiement de 42,8 Millions dirhams contre un reste à payer de 44,7 Millions dirhams.

Le tableau suivant récapitule la situation des paiements des fournisseurs arrêtée au 31 /12/2016.

	ANNEE 2016							RAP/ENG 2016 AU 31/12/2016
	RESTES A PAYER AU 31/12/2015	PAIEMENT/ RAP EN2016	RAP/EX ANT AU31/12/2016	ENGAGEMENTS 2016	PAIEMENT/ ENG.2016	RAM/ENG. 2016	DEDUCTION COMMANDES NON LIVREES /2016	
RAP/BUD.FONC DONT RAP SERUM- VACCIN	73 543 065 (44 794 046)	58 890 661 (42 804 010)	14 652 404 (1 990 036)	129 802 012	74 714 117	55 087 895	5 757 817	49 330 078
RAP/BUD.IN DONT ANNULATION	24 920 497	5 848 130	17 829 218 (-1 243 149)	7 383 277	311 379	7 071 899 (-82 205)	4 372 486	2 698 413
TOTAL	98 463 562	64 738 791	32 481 622	137 185 289	75 025 496	62 159 794	10 130 303	52 028 491

Globalement le RAP est passé de 98,5 MDH au 31/12/2015 à 84,5 MDH au 31/12/2016, soit une baisse de -14%. Malgré cet effort, le reste à payer est trop élevé et pèse lourdement sur la trésorerie de l'IPM, nécessitant ainsi l'octroi d'une subvention exceptionnelle pour pouvoir éponger ces arriérés. Le tableau suivant récapitule l'évolution des RAP entre l'année 2015 et 2016.

	ANNEE 2015	ANNEE 2016		
	RESTES A PAYER AU 31/12/2015	RAP/EX ANT AU31/12/2016	RAP/ENG 2016 AU 31/12/2016	RAP CUMULE AU 31/12/2016
RAP/BUD.FONC DONT RAP SERUM-VACCIN	73 543 065 (44 794 046)	14 652 404 (1 990 036)	49 330 078	63 982 482
RAP/BUD.INV DONT ANNULATION	24 920 497	17 829 218 (-1 243 149)	2 698 413	20 527 631
TOTAL	98 463 562	32 481 622	52 028 491	84 510 113

Statistiques en nombre de dossiers traités

	Nombre dossiers traités	Nombre de dossiers payés	Annulations*
Budget de fonctionnement	1277	1094	129
Budget d'investissement	25	10	7
Total	1302	1104	136

(*) OP non visés dans l'exercice et reporté à l'exercice suivant

Actions menées sur le plan fiscal

- La Division Ressources Financière a fait 2 demandes de remises gracieuses au sujet de l'imposition sur les sociétés et la taxe professionnelle. Les dégrèvements accordés sont de 604 996 (100%) et 106 645 (100%) soit un total de 711 641 dhs.
- Demande d'annulation de l'imposition de la taxe professionnelle de 485 853.60 relative à l'exercice 2009 émis le 31/12/2013. Cette annulation a été accordée après présentation des documents justifiants d'une part, la double imposition et d'autre part, le reçu de paiement de cet impôt déjà effectué en 2013.

Ressources

Recettes réalisées au 31/12/2016

Au niveau des recettes, un grand effort a été déployé pour le recouvrement des créances. Le taux de recouvrement a atteint 48% sur les arriérés y compris les créances douteuses et le RAR Ramed. Ce taux serait de 68% si on déduit les créances douteuses et le RAR Ramed qui s'élèvent respectivement à 6 Millions dirhams et 9,7 Millions dirhams.

Concernant l'exercice 2016, le taux de recouvrement est de 73%.

Le tableau ci-après récapitule la situation des restes à recouvrer au 31/12/2016 :

RAR AU 31/12/2015	ENCAISSEMENTS/RAR	RAR/EX. ANT.	TAUX DE RECOUVREMENT
53 658 381,57	25 608 279,45	28 050 102,12	48 %
Dont	6 051 243,56	12 284 688,51*	
1. Créances douteuses			
2. RAR RAMED	9 714 170,05		68%
Chiffre d'Affaires-EXERCICE 2016	REALISATIONS/CA	RAR 31/12/2016	TAUX DE RECOUVREMENT
89 494 047,00	66 592 081	22 901 966	74%
TOTAL	92 200 360	50 952 068	
Total sans créances douteuses et sans Ramed	76 434 947	35 186 655	

(*) RAR sans tenir compte des créances douteuses et Ramed

Statistiques en nombre de dossiers traités

	Nombre dossiers traités	Total Ordonné
Ordres de recettes	2 313	106 037 019
Titres de recettes	847	26 363 341
Total	3 160	132 400 360

Comptabilité Générale

Actions menées

- Travaux de bilan de fin d'année et télé déclaration de la liasse fiscale de l'année 2015 ;
- Télé-déclaration et télé paiement dans les délais réglementaires de la TVA, l'Impôt sur les Revenus et l'Impôt sur les sociétés ;
- Déclaration de la taxe professionnelle et la déclaration des traitements et salaires ;
- Déclaration mensuel et paiement des droits de timbre ;
- Apurement et établissement des états de rapprochement bancaire d'une manière mensuelle ;
- Apurement des comptes fournisseurs au niveau de la comptabilité générale et rapprochement de manière périodique avec le service budget ;
- Apurement des comptes clients et avances et acomptes en collaboration avec le service Liquidation et Trésorerie
- Réduction du montant des charges sur exercices antérieures (Comptabilisation des charges afférentes à l'année 2016 dans leur exercice d'affectation) ;
- Mise à la disposition des auditeurs externes des documents et explications demandés par ces derniers (Audit DEPP- Certification des comptes de l'IPM ex 2015 et Cabinet chargé de la mise en place de la comptabilité analytique à l'IPM)
- Rapprochement des chiffres d'affaires réalisés avec les différentes entités de l'IPM ;
- Contrôle des caisses / recettes de l'IPM (Casablanca et Tanger) de manière périodique et ce, conformément à la décision de la direction relative à la constitution d'une commission de contrôle des caisses en 2015 ;

Systemes D'information

Responsable : Khalid GABI

Aziz REMMANE

Adnane LAGHRISSI

La DSI (Division des Systèmes d'Information) définit et met en œuvre les systèmes d'information liés aux différentes activités de l'IPM. Elle est chargée de définir, mettre en place et gérer les moyens techniques nécessaires aux systèmes d'information et de communication. Dans le cadre du schéma directeur, la DSI organise l'évolution des systèmes.

La DSI est la composante de l'IPM ayant en charge :

- l'ensemble des composants matériels (postes de travail, serveurs, équipements de réseau, systèmes de stockage, de sauvegarde et d'impression, etc.)
- les logiciels du système d'information
- l'urbanisation des systèmes d'information
- le maintien du niveau de sécurité du système d'information
- l'administration et exploitation des services réseaux et télécommunications
- la mise à disposition des ressources informatiques
- la promotion de la réglementation en vigueur sur les questions informatiques

Projet 1 : Gestionnaire de partage de documents

La DSI a mis en place une application de gestion de documents open source qui est conçu pour se conformer à la norme ISO 17025/ISO 15189 et les normes de l'OIE

Au niveau des caractéristiques de la GED:

- la possibilité d'envoyer tout type de fichier ou seulement des types autorisés
- ajouter des informations (meta data) pour chaque fichier
- assigner le fichier à un département et/ou une catégorie
- garder un historique du fichier afin de pouvoir revenir sur une version antérieure
- ajouter un temps d'expiration du fichier

De plus l'accès à chaque document pourra être géré pour chaque utilisateur, permettant ainsi de sécuriser les données

Projet 2 : Migration de Marwan3 à Marwan4

Des évolutions techniques majeures ont été apportées par MARWAN 4 (Moroccan Academic and Research Wide Area Network) par rapport à MARWAN 3, les plus significatives sont les suivants :

1-Augmentation importante de la bande passante d'accès (100 Mbps-5Gbps) et de la bande passante Internet (2x10Gbps) ainsi que de la disponibilité (Redondance Internet).

2-MARWAN 4 est Dual Core IPv4 et IPv6. C'est le premier réseau au Maroc où IPv6 est déployé à large échelle et en production.

3-Le service Multicast est aussi disponible sur MARWAN. Ce service permettra de diffuser du contenu à tous les membres du réseau de manière fluide et aussi de pouvoir recevoir des diffusions Multicast qui ont lieu sur d'autres NREN connectés à GEANT

Le schéma directeur du système d'information et des télécommunications 2010-2015 est réalisé à hauteur de 90 %. Les ressources SI de l'IPM ont été prioritairement mobilisées pour les objectifs suivants :

- Servir la nouvelle stratégie de l'IPM
- Innover pour diminuer les coûts et offrir aux pastoriens des solutions sécurisées
- Faciliter l'activité scientifique en initiant des projets en bio-informatique
- Faciliter les métiers de soutien et de support
- **Les grandes lignes du nouveau schéma directeur SI IPM**
- Stabiliser le noyau du système d'information administratif, en ouvrir l'accès à de nouveaux utilisateurs, puis compléter sa couverture fonctionnelle
- Créer le système d'information de pilotage de l'institut ; soutenir le processus d'évaluation des unités et de traitements des informations associées
- Développer l'appui direct de la DSI à l'acquisition des connaissances (informatique scientifique) ; contribuer à la valorisation et à la diffusion de l'informatique scientifique en créant un portail.
- Faire passer la DSI d'une logique de service à une logique de qualité de service
- Finaliser le renforcement et la sécurisation de l'infrastructure informatique et télécom ; mettre en place les services à valeur ajoutée attendus
- Construire une offre de services « informatique » à l'attention de la communauté scientifique de l'IPM.

fin