

# Rapport d'activité 2014

# INSTITUT PASTEUR DU MAROC



---

## Rapport d'activité 2014

---

1, Place Louis Pasteur  
20360, Casablanca

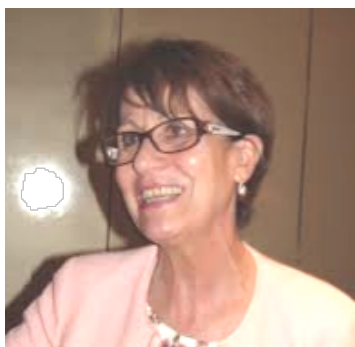
+212 (0)522 43 44 50  
+212 (0)522 26 09 57

direction@pasteur.ma  
www.pasteur.ma

## SOMMAIRE

<b>Edito de la Directrice</b>	3
Missions et activités de l'IPM	5
Organigramme	6
Ressources Humaines	7
<b>Division d'Audit-Contrôle de Gestion</b>	10
<b>Assurance Qualité, Hygiène et Sécurité</b>	13
<b>Marketing et Communication</b>	16
<b>Département de Biologie et Médicale</b>	19
Présentation	20
Réalisations Technico-Financières	21
Qualité et démarche d'accréditation des laboratoires pilotes	23
Perspectives de développement	23
<b>Département Recherche et Enseignement</b>	24
Projets de recherche	27
Equipe Arboviroses	28
Equipe Leishmanioses	29
Equipe de Bactériologie Moléculaire	30
Equipe de Bactériologie Médicale	32
Equipe des Chlamydia et Mycoplasme	34
Equipe des Méningocoques	35
Equipe Pathogénèse de <i>Helicobacter pylori</i>	36
Equipe des Hépatites Virales	38
Equipe d'Immuno-Virologie	40
Equipe de Virologie Médicale	42
Equipe de Génétique Moléculaire Humaine	44
Equipe de Génétiques de Reproduction et Génétique des Populations	45
Equipe des Venins et Toxines	48
Equipe d'Oncovirologie	50
Equipe des Cellules Souches et Thérapie Cellulaire	51
Activités de Recherche au Département Sécurité Sanitaire des Produits, Aliments et Environnement	53
Plateforme Transverse : Cellule Bio-Informatique	56
Recherche & Enseignement à l'IPM Tanger	58
Activités d'Enseignement	60
<b>Département de Sécurité des Produits, Aliments et Environnement</b>	61
Bilan d'Activité Global Casablanca et Tanger - Réalisations 2014	62
<b>Commercial</b>	64
Sérums, Vaccins et Produits Biologiques	65
<b>Soutien Scientifique et Expérimental</b>	68
Unité de Production des Milieux de Culture et Réactifs de Laboratoire	69
Centre Expérimental de Tit-Mellil	71
<b>Division Médicale</b>	72
<b>Bilan Administratif et Financier</b>	76

## Edito de la Directrice



L'année 2014 peut être qualifiée par l'année du renouveau de l'Institut Pasteur du Maroc avec des actions visant une meilleure visibilité sur le plan national et international.

A la lumière des recommandations du Comité Technique et Scientifique lors de sa session de septembre 2013, l'IPM a lancé ses premières publications thématiques : « La lettre Pasteur » dont le premier numéro a porté sur la grippe saisonnière, les moyens de sa surveillance au Maroc et le rôle de l'institut dans la surveillance et la sensibilisation à la prévention vaccinale.

Le deuxième évènement majeur qui a marqué l'année 2014 a été l'organisation de la réunion régionale des Instituts Pasteur de la région MATI (pour Maroc, Algérie, Tunisie et Iran) et qui ne s'était plus tenue depuis 2009. Ont été invités également à ce meeting l'Institut Pasteur de Dakar de la région Afrique et l'Institut Pasteur Hellénique de la région Europe. Les thématiques développées au cours de cette réunion de 2 jours et demi ont concerné les sujets d'actualité allant de l'épidémie EBOLA en Afrique de l'ouest à la question de l'Ethique et de la Recherche. Les ateliers ont réuni les chercheurs des sept instituts Pasteur participant à la réunion autour des thématiques aussi variées que riches et ont permis de dégager plusieurs opportunités de collaboration qui se sont traduites par des projets de recherche soumis aux financements PTR & ACIP.

A côté de cette manifestation scientifique régionale, l'IPM a célébré les journées mondiales de lutte contre la tuberculose et celle contre la rage par l'organisation de table ronde, de campagne de dépistage et de journée portes ouvertes.

En collaboration avec l'association marocaine de sécurité sanitaire des aliments (AMSSA), le département de sécurité des aliments et l'environnement de l'IPM a organisé, sous le patronage de sa majesté le Roi Mohamed VI, le 4<sup>ème</sup> congrès Maghrébin des Toxi infections alimentaires à Fès les 16-18 avril 2014 sous le thème : « Sécurité sanitaire des aliments face aux mutations sociétales et à la mondialisation ».

Sur le plan de la gouvernance, l'année 2014 a vu la mise en place de la Commission approvisionnements, seule habilitée à valider les demandes d'achats exprimées par les différentes entités de l'Institut. Cette décision a pour objectif de rationaliser et optimiser les dépenses relatives aux achats institutionnels.

Sur le plan du développement des ressources humaines, une première expérience de formation à l'anglais concernant l'ensemble du personnel scientifique de l'Institut a été initiée, en faisant participer le personnel aux frais. Cette expérience sera évaluée avant de la poursuivre.

D'autre part, le statut du personnel de l'IPM a été élaboré puis validé par les partenaires sociaux avant d'être soumis au Conseil d'Administration de janvier 2015 et aux autorités de tutelle pour signature. Ce statut devra remplacer le règlement provisoire datant de 1985 et permettra de reconnaître le statut de chercheur.

Sur le plan de l'ouverture, l'Institut Pasteur a signé plusieurs conventions au cours de l'année 2014 avec notamment :

- La région de Casablanca : convention par laquelle la région contribue financièrement à la construction du nouveau Centre de biologie médicale ;
- L'Université Hassan II Ain Chock : convention cadre de coopération scientifique ;
- Le Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc : Convention de coopération scientifique et technique ;
- L'École Nationale Des Sciences Appliquées (Tanger) : Convention Cadre de coopération scientifique
- MASCIR : convention de collaboration scientifique pour le développement de kits diagnostiques ;
- La Mutuelle MUPRAS du personnel de la RAM.

L'année 2014 a enfin été marquée par le renforcement des actions concourant à la démarche devant conduire à la certification et l'accréditation des laboratoires de l'Institut. Ainsi plusieurs audits d'accompagnement ont été réalisés dont le dernier est celui conduit par M. Romain Faugeron, missionné par l'Institut Pasteur de Paris. Cet audit s'est déroulé dans la semaine du 13 octobre 2014 et a permis de dégager les axes d'amélioration nécessaires avant de déposer les dossiers de demande d'accréditation du laboratoire de sécurité des aliments selon la norme ISO 17025.

L'Institut compte poursuivre sa politique de renforcement de son dispositif de contrôle interne à travers la formalisation de ses procédures de gestion administrative et technique, notamment le manuel des procédures comptables.

**Directrice de l'Institut Pasteur du Maroc  
Professeur Madame Naima EL MDAGHRI**

## Missions et Activités de l'Institut Pasteur du Maroc

Le Décret Royal N° 176-66 du 23 Juin 1967 portant création de l'Institut Pasteur du Maroc a fait de lui un établissement public doté d'une personnalité civile et d'une autonomie financière.

Conformément à l'article 2 de ce décret, l'Institut Pasteur est chargé de :

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

D'autre part l'IPM a été assimilé à un établissement industriel pharmaceutique par la loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.

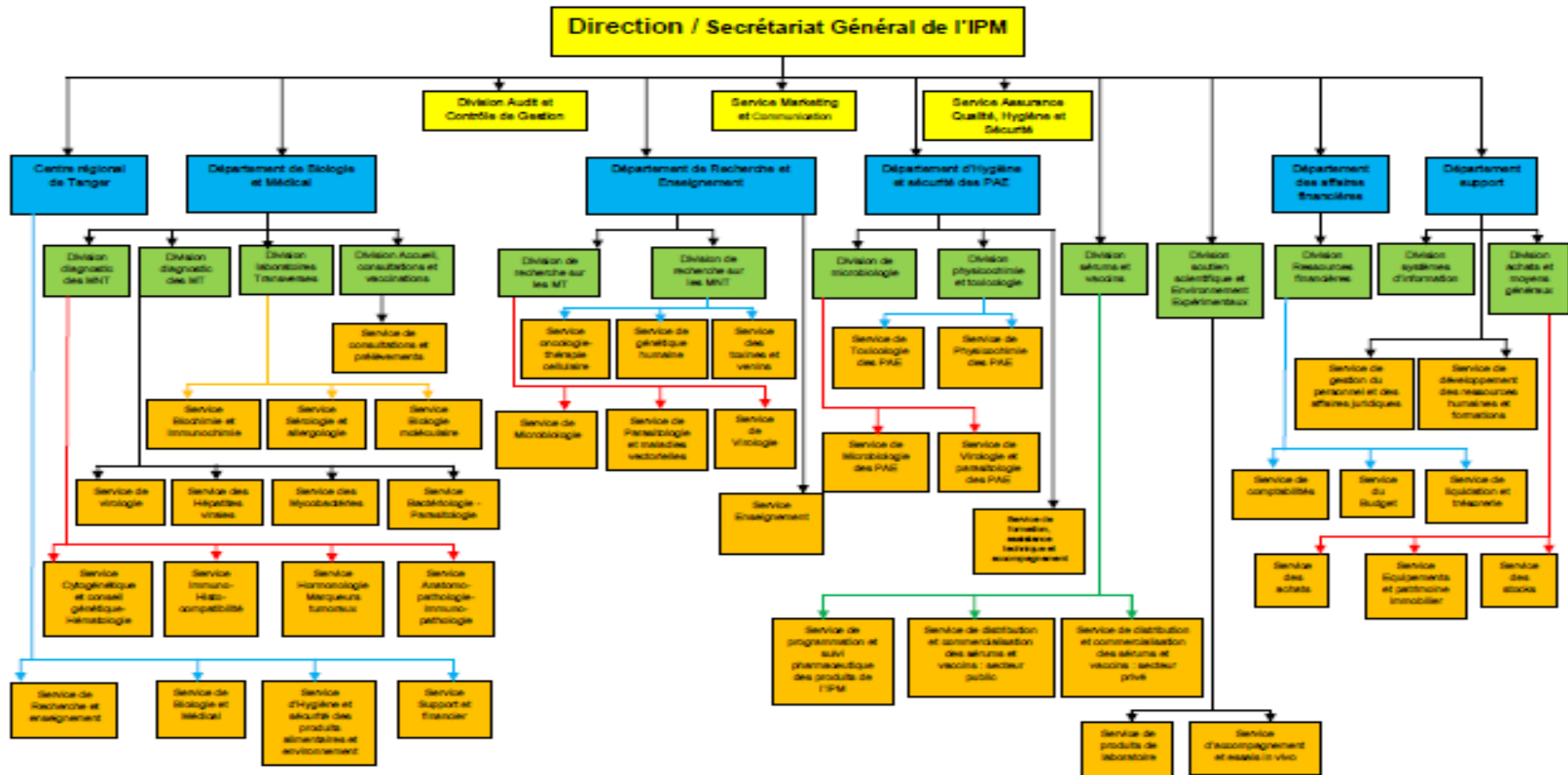
De ce fait, les champs d'activité couverts concernent la Recherche Scientifique et l'enseignement dans le domaine de la santé en collaboration avec les universités marocaines, les analyses de biologie médicale, les analyses de Contrôle de l'hygiène des aliments, produits et environnement, la Vaccination, la production d'animaux, milieux et réactifs de laboratoires et enfin l'importation et la distribution de vaccins, sérums et produits biologiques à usage humain.

### Faits marquants

L'année 2014 a été marquée par les événements suivants :

- La sortie des 3 premiers numéros de la lettre Pasteur (bulletin d'information trimestrielle) sous les thèmes de santé publique : « **Grippe saisonnière ce qu'il faut savoir** », « Tuberculose », « la Rage »
- L'organisation de la journée mondiale de lutte contre la tuberculose à l'hôtel Royal Al Mansour le 24 mars 2014. sous le thème : « **Immigration et stratégie de lutte contre la tuberculose** »
- L'organisation de la journée Mondiale contre la Rage le 01 Octobre 2014. sous le thème : « **Conduite à tenir devant une exposition rabique** »
- L'organisation de la table ronde pour le lancement de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière sous le thème : « **La vaccination antigrippale, un réflexe simple et efficace pour se protéger et protéger son entourage** », le 13 Octobre 2014.
- L'organisation de la réunion régionale du réseau international des Instituts Pasteur de la région **MATI** les 24, 25 et 26 Novembre 2014. Cette réunion a regroupé des experts venants de France, de Tunisie, d'Iran, du Sénégal et de Grèce, en plus d'experts marocains.

Adopté le 1 Novembre 2012



**Composition du service**

M. Ahmed Kerroum  
 M. Driss Laaziri  
 Mme Nadia Benotmane  
 Mme Malika Elhaili

Du 1<sup>er</sup> Janvier au 31 Décembre 2014, l'IPM comptait 250 salariés appartenant aux 3 catégories mentionnées dans le tableau I : la majorité ( 86% ) fait partie du budget autonome , 10,8 % sont détachés et le reste mis à disposition (3%).

Ce personnel est dans plus de 60% un cadre (administrateur, ingénieur, médecin, vétérinaire, pharmacien)

La masse salariale est d'environ 50 millions de dirhams.

**Tableau I : Répartition des 252 salariés, de l'IPM par grade**

Grade	Budget		
	Autonome	Détaché	Ministère de la sante
Adjoint Administratif	22		
Adjoint Technique	13		
Administrateur	63		
Rédacteur	15		
Ingénieur	63	01	
Technicien	24		
Professeur Enseignement Supérieur		01	
Secrétaire général	00		
Médecin	08	06	05
Pharmacien		01	
Vétérinaire	03		
Assistant Médical		13	02
Infirmier diplôme d'état	02	03	01
Infirmier auxiliaire	01	01	
<b>Total</b>	<b>215</b>	<b>27</b>	<b>08</b>

**Tableau II : Répartition du personnel par entité**

D'autre part, la structure fonctionnelle telle qu'adoptée en 2012 après la consultation du cabinet conseil ALTYME , est pléthorique en postes de responsabilité avec 62 responsables et un impact financier de 1, 83 MDH / an

Le personnel est réparti sur les 3 sites de l'IPM : Casablanca, Tanger et Tit Mellil avec une grande concentration au niveau des laboratoires (58% du personnel) avec la répartition suivante :



ENTITES	EFFECTIFS
DIRECTION	14
DEPARTEMENT DES AFFAIRES FINANCIERES	20
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET MEDICAL	90
CENTRE REGIONAL DE TANGER	21
DEPARTEMENT D'HYGIENE ET SECURITE DES P.A.E.	19
DEPARTEMENT DE RECHERCHE ET ENSEIGNEMENT	23
DEPARTEMENT SUPPORT	34
DIVISION DES SERUMS ET VACCINS	21

Tableau III : Agents radiés des cadres de l'IPM

Radiations par limite d'âge	10
-----------------------------	----

#### ACTIVITES DU SERVICE GESTION DU PERSONNEL

Le Bilan d'activités du service gestion du personnel durant l'année 2014 se présente comme suit :

Activité	Nombre de bénéficiaire
Avancements de grade soit par voie d'examens d'aptitude professionnelle ou par sélection	15
Avancements d'échelon	67
Recrutements	04
Transformations de poste	03
Radiations	10 (06 par limite d'âge et 04 en raison de fin de détachement)
Missions effectuées à l'étranger	61
Accidents de travail	02



*Institut Pasteur du Maroc - Casablanca le 10 janvier 2014*



**Division D'audit- Contrôle De Gestion**

## Composition

**Saadia KHARMOUDY, Chef de Division**

**M. Benachir EL KHATIRI ;**

**M. Abderrahim NABIL.**

## Missions

Les deux principales missions assignées à l'entité Audit et Contrôle de gestion sont :

1. La mise en place d'outils d'audit et de contrôle de gestion ;
2. La conduite de missions d'audit de gestion.

De ces deux missions découlent les objectifs suivants :

**Pour la 1<sup>ère</sup> mission :**

- Élaboration d'un manuel de procédures de gestion ;
- Mise en place d'une comptabilité analytique ;
- Mise en place de tableaux de bord ;

**Pour la 2<sup>ème</sup> mission:**

- Détection de dysfonctionnements;
- Formulation de recommandations et veille de leurs mises en place.

## Bilan d'activité- Réalisations 2014

Les missions d'audit accomplies durant l'année 2014, sont des missions ponctuelles commanditées par la Direction, il s'agit de :

1. Revoir les critères d'évaluation et notation du personnel de l'IPM, datant du 28/01/2014 ;
2. Étude de la proposition d'extension du marché N° 36/10 avec le cabinet CF Consult « Foudali », en date du 29/01/2014 ;
3. Vérification de la conformité aux clauses du marché N° 04/2013 relatif au gardiennage à l'IPM, datant du 07/02/2014 ;
4. Mise en œuvre du projet de système d'évaluation et l'élaboration d'un projet de grille de notation, datant du 11/02/2014, et un projet de procédure relative à la notation & évaluation du personnel de l'IPM, élaborée le 10/02/2014,
5. Accompagnement du cabinet Foudali ;
6. Validation de la procédure « Communication avec la presse » ;
7. Appréciation du C.P.S. Relatif à l'Appel d'Offres Ouvert N° 02/14, et ce, dans un objet de sélection d'un cabinet d'expertise comptable pour la réalisation de l'audit financier & comptable de l'IPM, datant du 25/03/2014 ;

8. Élaboration d'une cartographie des processus de l'IPM, en date du 03/04/2014 ;
9. Formalisation de la procédure relative à la nomination aux postes de responsabilités, en date du 12/05/2014 ;
10. Appréciation de la gestion de la réforme des véhicules de l'IPM, datant du 02/06/2014 ;
11. Plan de travail pour l'amélioration de la gestion du parc-auto de l'IPM, en date du 03/06/2014 ;
12. Mise en place d'une commission d'approvisionnement, datant du 12/06/2014,
13. Élaboration d'un projet de C.P.S de gardiennage, en date du 16/06/2014 ;
14. Audit du processus de gardiennage actuel de l'IPM, datant du 21/07/2014 ;
15. Audit de la division médicale de l'IPM avec proposition de recommandations, en date du 08/07/2014 ;
16. Étude de l'offre technique de l'A.O. N° 06/14, relatif à l'audit financier & comptable de l'IPM, datant du 10/07/2014 ;
17. Rôle et responsabilités du conseil d'administration, en date du 16/07/2014 ;
18. Validation de la version définitive des livrables du cabinet d'études CF Consult, en date du 15/09/2014. Le compte rendu relatif aux 2 séances de travail / Étude du livrable : Apurement des comptes de l'IPM /Mission 2 du Cabinet CF Consult » datant du 22/09/2014 et le rapport relatif à l'étude du livrable « Apurement des comptes de l'IPM / CF Consult / Marché 36/10», datant du 17/10/2014 ;
19. Formalisation de la 2ème version de la procédure relative à l'utilisation des véhicules de l'IPM, le 20/10/2014. Modification de la description des tâches en Logigramme, en cours de validation ;
20. Collaboration avec les auditeurs délégués par l'IGF, dans le cadre d'une mission d'audit de la gestion de l'IPM au titre des exercices 2010-2013 : Préparation des documents demandés par les auditeurs « Inspecteurs des finances » et informations nécessaires lors des entrevues organisées par lesdits auditeurs ;
21. Étude du C.P.S. de l'A.O. N° 15/2014, relatif aux travaux d'entretien préventif, systématique et curatif, des climatiseurs, C.T.A., chambres froides, les congélateurs de l'IPM, un modèle de C.P.S. Relatif à la maintenance des installations techniques de l'IPM (en un seul lot), est en cours de finalisation ;

Il est à noter qu'il est indispensable de mettre en place une cartographie des risques de gestion des processus à l'échelle institutionnelle pour pouvoir pallier les différents dysfonctionnements et irrégularités par ordre de priorité, et surtout veiller à ancrer la culture de contrôle interne afin de renforcer le pilotage des activités de l'IPM et systématiser l'élaboration de directives visant à orienter la politique de contrôle interne en fonction des risques identifiés.



## Assurance qualité, hygiène & sécurité

## Composition

**Dr Abdelouhab SABRI** Responsable

Amina EL OUADI

## Missions

Les missions assignées au Service Assurance Qualité, Hygiène et Sécurité sont :

- Définir et piloter la mise en œuvre de la politique Qualité, Hygiène et Sécurité
- Contrôler la conformité des processus d'assurance qualité par rapport aux référentiels et accompagner les projets d'accréditation.

La démarche Assurance qualité, Hygiène et de sécurité de l'IPM se décline en cinq actions à savoir :

### Action 1 : Elaboration, vérification et révision du système documentaire

- Elaborer le Manuel Qualité de l'IPM ;
- Elaborer de la cartographie globale de l'IPM ;
- Vérifier les procédures de différents services avec mise en forme et élaboration des formulaires d'enregistrements correspondants ;
- Elaborer les fiches, formulaires d'enregistrements et Instructions (Fiches de dysfonctionnements, Non conformités, suivi du nettoyage, fiche médicale, instructions Ramed, CNOPS, ...)
- Etablir les fiches de postes pour un certain nombre du personnel ;
- Vérifier les CPS.

### Action 2 : Audits internes et évaluations

- Réaliser l'état des lieux du CETM et assistance aux différentes réunions concernant le plan d'actions ;
- Coordonner l'audit interne du DBM réalisé selon le référentiel ISO 15189 (laboratoires de Virologie, Biologie moléculaire, HLA et laboratoire des Hépatites virales) ;
- Coordonner l'audit interne du DSPAE réalisé selon le référentiel 17025 ;
- Vérifier le respect du principe de la marche en avant de la DSSEE (unité de production) selon le plan d'aménagements proposé par l'équipe de la DSSEE.

### Action 3 : Evaluation des laboratoires

- Suivre les inscriptions aux différentes campagnes de l'EEQ (DBM) ;
- Suivre le stockage et transmission des échantillons aux services concernés ;
- Suivre les programmes de contrôles et réception des feuilles de résultats pour les paramètres à tester ;
- Suivre la transmission des résultats aux organismes de contrôles ;
- Réceptionner les comptes rendus des résultats, transmission aux services concernés et suivi des synthèses ;
- Archiver les résultats.

#### **Action 4 : Participations**

- Participer à l'atelier de planification opérationnelle du programme Maroc-Allemand de partenariat d'excellence en matière de sûreté biologique et sécurité sanitaire.

#### **Action 5 : Hygiène et sécurité**

- Gérer les déchets à risques infectieux :
  - ✓ Contrôles et vérifications réguliers au niveau des différents sites ;
  - ✓ Suivi de la collecte, pesage et évacuation par la société ATHISA ;
- Gérer le matériel consommable (récipients, conteneurs, sacs en plastique) ;
- Coordonner l'élimination des produits périmés (réactifs, vaccins et sérums) au stock central de l'IPM ;
- Suivre la gestion des prestations de services sous-traités (nettoyage et gardiennage).





## Service Marketing & Communication

## Composition

**Dr Nadia HERMANI**, Responsable ;  
Mme Malika Hilali  
Mme Latifa BOUNJOUL ;  
Mme Nabila HALIM.

## Missions

Les missions assignées au service Marketing et Communication sont :

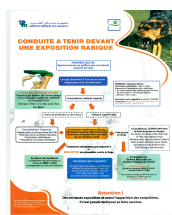
- Promouvoir le **transfert de connaissances** au sein de l'institut (Communication interne).
- Organiser des **séminaires et des sessions de formation**, réaliser des supports de communication, gestion **des relations publique/presse** (Médias) (communication externe).
- Organiser des réunions avec **les industriels / partenaires** (sponsoring).

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

## Réalisations de l'année 2014

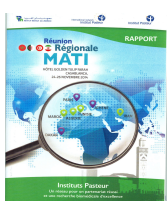
L'année 2014 a été marquée par les évènements suivants :

- La sortie du premier numéro de la lettre pasteur (bulletin d'information trimestrielle) sous le thème : « **Grippe saisonnière ce qu'il faut savoir** ».
- L'organisation de la journée mondiale de lutte contre la tuberculose le 24 mars 2014 à l'hôtel Royal Al Mansour sous le thème : « **Immigration et stratégie de lutte contre la tuberculose** ».



➤ L'organisation de la journée de la célébration de la Journée Mondiale de la Rage sous le thème : « **Conduite à tenir devant une exposition rabique** », le 01 Octobre 2014. Cette journée avait comme objectif d'informer et de sensibiliser, non seulement les professionnels de la santé mais surtout le grand public, notamment les enfants. (Média, personnel de la santé, personnel de l'IPM et environ 40 écoliers). Par ailleurs les écoliers ont participé à un atelier de dessin traitant le thème de la journée. Il est souligné que dans le cadre de cet évènement, l'IPM a procédé à la distribution de 500 posters et 200 dépliants aux différents établissements.

- L'organisation de la conférence de presse de lancement de la campagne de vaccination antigrippale sous le thème : « **La vaccination antigrippale, un réflexe simple et efficace pour se protéger et protéger son entourage** », le 13 Octobre 2014.



➤ L'organisation de la réunion des Instituts Pasteur de la région **MATI** les 24, 25 et 26 Novembre 2014. Cette réunion a regroupé des experts venants de France, de Tunisie, d'Iran, du Sénégal et de Grèce, en plus d'experts marocains.

Le lancement du Projet de la refonte de l'ancien site web de l'Institut Pasteur du Maroc. Le nouveau site web doit être dynamique, informatif et interactif pour donner une nouvelle image à notre institut



**Département de Biologie et Médicale**

## Présentation

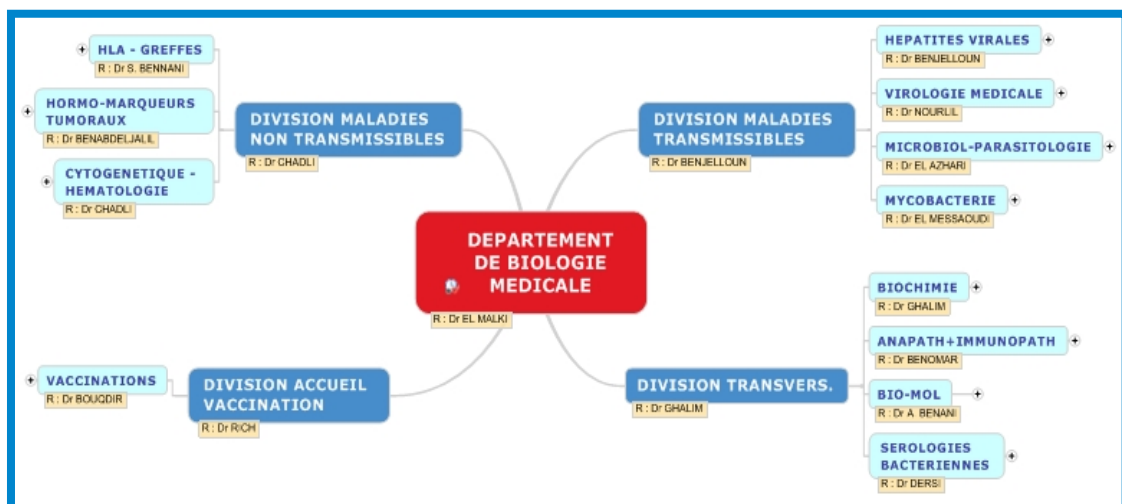
Le Centre de Biologie Médicale (CBM) est réparti sur huit bâtiments. Le bâtiment central dont la construction remonte aux années quarante regroupe les activités d'hématologie, de biochimie, immunochimie et microbiologie.

Des bâtiments plus récents abritent les laboratoires HLA, génétique, biologie moléculaire et virologie.

Les principales activités assurées par le CBM sont :

- Une activité de service qui concerne les analyses de biologie médicale à la disposition des clients payant et tiers payant mais aussi ceux bénéficiant de la couverture RAMED ; à ce titre il a accueilli entre 250 et 300 patients par jour.
- Une activité de service publique par la participation active aux programmes de lutte contre la tuberculose, les hépatites virales, le VIH et la grippe...etc. ;
- Un soutien à la recherche par le recueil d'échantillons, d'informations cliniques et para cliniques au profit des laboratoires de recherche de l'IPM ou à travers la participation directe du CBM à des actions concertées de recherche en collaboration avec le Département Recherche et Enseignement.
- L'accueil des étudiants stagiaires des instituts de formation aux carrières de santé, ainsi que ceux des facultés des sciences

Le CBM met également son expertise à disposition des autres laboratoires d'analyses de biologie médicale nationaux pour la sous-traitance de certaines analyses spécialisées, permettant ainsi une économie en devises non négligeable pour notre pays.



Organisation du CBM

## Objectifs

L'année 2014 a été marquée par la mise en œuvre de plusieurs actions qui s'articulent autour de 4 points essentiels à savoir : le redressement de la situation financière du CBM, la valorisation du potentiel humain, la satisfaction du client et le lancement de l'accréditation des laboratoires pilotes.

La valorisation du potentiel humain a permis de contribuer à l'amélioration de la qualité des résultats et d'élargir la gamme des analyses spécialisées dont certaines sont actuellement sous-traitées à l'étranger.

Ceci a donné lieu à :

- Une diminution considérable des charges et une acquisition de nouvelles technologies.
- Une rationalisation de la gestion d'approvisionnement, et une mise en place de la maintenance à la fois préventive et curative.

Ces facteurs constituent des indicateurs de performance et de rentabilité permettant ainsi le redressement de la situation financière du CBM.

## Réalisations Technico-Financières

### • Réalisations Techniques

Le Centre de Biologie Médicale a traité **51 110** dossiers contre **42 913** dossiers en 2013, soit une augmentation de 12%.

Il a aussi réalisé pour la même période **245 813** analyses contre **201 748** analyses en 2013, soit une augmentation de 12%.

Nombre de dossiers & analyses réalisés en 2013 & 2014		
Clients	Nb de dossiers	
	2013	2014
Particuliers	18 064	20 409
CNOPS	7 006	8 290
RAMED	15 571	20 217
IPM Tanger	12	25
Laboratoires Privés	654	807
Organismes Institutionnels ONE/MAS/OCP/ONA/RAD/RAM/	251	792
Gratuités*	532	570
<b>Total dossiers</b>	<b>42 913</b>	<b>51 110</b>
<b>Total analyses</b>	<b>201 748</b>	<b>245 813</b>

- **Réalisations Financières**

En 2014, le CBM a réalisé un chiffre d'affaire (CA) de **22,7 Mdhs** contre **20,6 Mdhs** en 2013. Soit une augmentation de 9,3 %.

Le Chiffre d'affaire réalisé en 2014 est réparti comme suit :

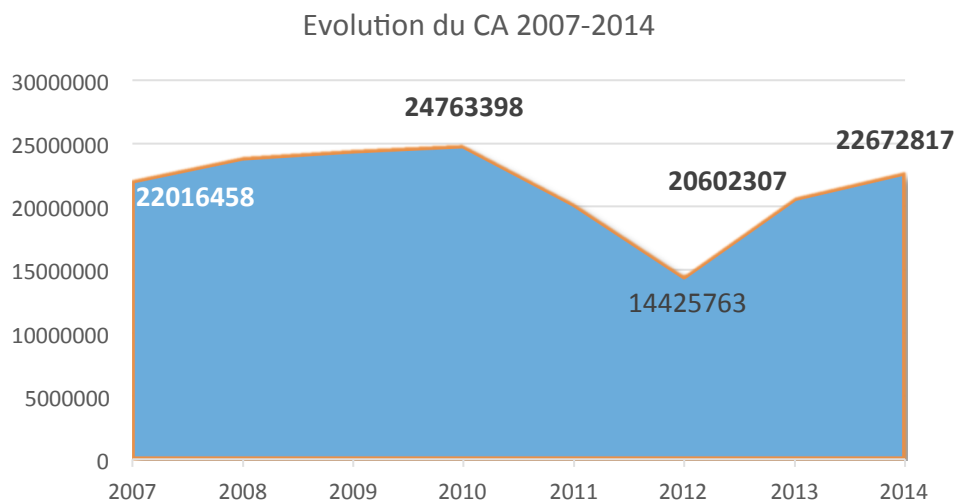
Réalisation Financière 2014	
Organismes	C.A Réalisé
. PARTICULIERS	10 088 837,57
. CNOPS	2 489 016,00
. RAMED	8 177 670,05
. CMSS-ONE	30 701,25
. MAS-CNSS	15 079,05
. RAM (MUPRAS)	306 395,50
. CNIA- OCP	19 716,00
. PALAIS ROYAL	3 473,00
. CH MOHAMED VI	123 595,00
. ETUDE Pr DRIOUCH	10 084,50
. ONSSA	4 000,00
. CMIM	737,5
. ASSOCIATION AL IHSSANE	5980,00
. CHU IR - CASABLANCA	33 900,00
. CMSS-RAD	757,00
. M. JUSTICE	6 300,00
. RAFC	2 772,00
. LABORATOIRES PRIVES	176 037,50
<b>TOTAL</b>	<b>22 672 817,00</b>

- **Chiffre d'affaire**

Le tableau ci-dessous montre les chiffres d'affaire prévus et réalisés en **2013** et **2014**. L'évolution du chiffre d'affaire réalisé en 2014 est de **3,9 %** par rapport à celui de **2013**.

Chiffres d'affaires prévus/réalisés en 2013 - 2014				
Clients	Prévu 2013	Réalisé 2013	Prévu 2014	Réalisé 2014
Particuliers	9 600 000	9 798 280	10 000 000	10 088 837
CNOPS	3 000 000	2 090 274	3 500 000	2 923 902
Laboratoires	200 000	193 920	200 000	176 037
Organismes	200 000	260 746	300 000	563 491
RAMED	7 000 000	8 259 587	10 000 000	8 920 549
<b>TOTAL</b>	<b>20 000 000</b>	<b>20 602 807</b>	<b>24 000 000</b>	<b>22 672 817</b>

La courbe ci-dessous montre l'évolution du chiffre d'affaire réalisé par le CBM au cours des huit dernières années.



#### Qualité et démarche d'accréditation des laboratoires pilotes.

L'IPM a adopté une démarche d'accréditation selon les exigences de la norme 15189.

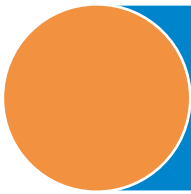
Cette démarche est indispensable pour la pérennité du CBM. Elle repose sur l'engagement fort de la direction et de tous les intervenants dans ce processus. Elle permet de garantir une qualité meilleure des prestations de service, et une reconnaissance nationale et internationale de l'IPM comme Institut de référence en matière d'expertise biomédicale. D'où la nécessité de continuer les efforts entrepris pour renforcer l'image de marque de l'IPM.

#### Perspectives de développement du CBM

Le CBM s'inscrit dans une perspective de développement par les actions suivantes :

- Promouvoir les analyses spécialisées et hautement spécialisées, par une équipe de marketing compétente ;
- Elargir les conventions avec les organismes étatiques et privés ;
- Négocier avec l'ANAM, sur la base d'une nouvelle convention, une prise en charge totale en faveur du personnel
- Assurer la continuité et l'élargissement de la gamme des analyses médicales hautement spécialisées sous-traitées à l'étranger ;





**Département Recherche et Enseignement**

## Présentation

Le département de recherche est composé de deux divisions : maladies transmissibles et maladies non transmissibles, en l'occurrence les maladies génétiques, les cancers infectieux, ainsi que les envenimations scorpioniques et ophidiennes

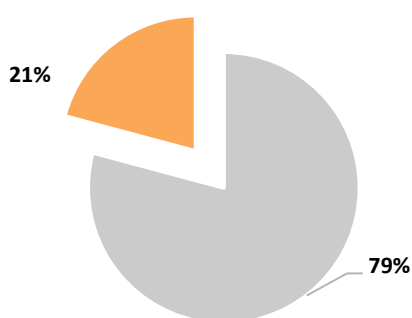
Le personnel du département de recherche est composé de 39 chercheurs ou assistants de recherche, dont 31 docteurs biologiques, 1 médecin, 1 ingénieur et 6 assistants de recherche.

Restant fidèle à la tradition Pasteurienne, le département de recherche participe au développement et à l'amélioration de la qualité de l'enseignement et de la formation pluridisciplinaire par l'organisation de manifestations scientifiques (Congrès, séminaires, ateliers etc.), l'encadrement d'étudiants chercheurs, de résidents en médecine, en pharmacie, d'ingénieurs, ainsi que de techniciens de laboratoire.

Le département de recherche fonctionne grâce aux projets financés par des organismes nationaux ou internationaux, ainsi durant cette année, 79 % des financements ont été assurés par des bailleurs de fonds internationaux, alors que seulement 21 % des financements sont d'ordre national. Le réseau des Institut Pasteur (RIIP), reste néanmoins la source de financement privilégiée, avec plus de 10 projets en cours durant l'année 2014 ; ce qui représente 50% du financement international.

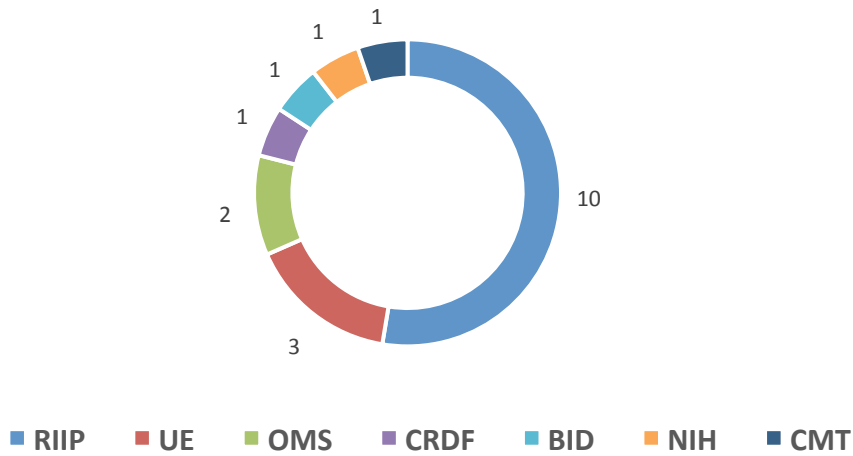
## Financements Nationaux et Internationaux

Parts des différents financements

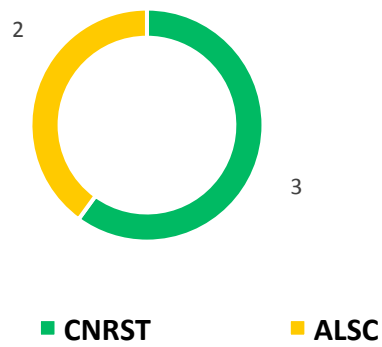


■ Financement International ■ Financement National

### Partenaires Financiers Internationaux

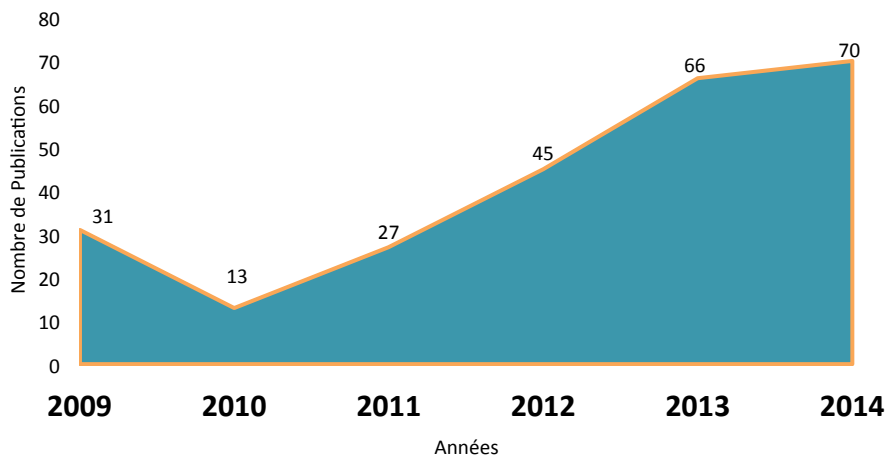


### Partenaires Financiers Nationaux



## Publications

### Evolution des Publications



## Projets de recherche : Intitulés et Financements

Intitulé du Projet	Financement
Phylogenetic and Evolutionary Analysis of <i>L. infantum</i> Moroccan strains Based on Multilocus Sequence Typing and kDNA Polymorphisms.	CRDF Global Grant / USA
System analysis of genetic diversity and phenotypic consequences of <i>Leishmania</i> field isolates for biomarker discovery	RIIP/ACIP
Apport du génotypage sur la surveillance des infections invasives méningococciques : Impact sur la politique vaccinale	RIIP/ACIP
Bionomics, Receptivity to <i>Plasmodium falciparum</i> and Susceptibility to insecticides of <i>Anopheles sergenti</i> in the Maghreb	RIIP/ACIP
The many faces of Hepatitis C virus: Impact of defective genomes on pathogenesis of Liver disease by assessment of exosomes secretion	RIIP/ACIP
Fonds d'appui aux Structures Partenaires, Sidaction 2012; « L'insulino-résistance facteur de comorbidité chez les patients co-infectés VIH/VHC	Sidaction 2012 ALCS
Autism in France, Morocco and Tunisia	RIIP/ACIP
The PDZ mediated interactome in the auditory sensory cells	RIIP/PTR
Host and viral factors in acute hepatitis C	UE: FP7-HEALTH-2010
EUNAM - EU and North African Migrants	UE :FP7/ 260715
MEDIGENE: Genetic and environmental factors of insulin resistance syndrome and its long –term complications in immigrant Mediterranean populations	UE/ FP7: 279171
Etude des bases moléculaires du déficit immunitaire primitif par agammaglobulinémie dans une population Maghrébine fortement consanguine	RIIP/ACIP
Genetic and Epi genetic profiling of human sperm DNA	RIIP/ACIP
La région du Maghreb, une zone d'émergence ? L'exemple de la transmission des arbovirus par <i>Culex pipiens</i> .	RIIP/ACIP
Mécanismes génétique et épi génétiques impliqués dans la carcinogenèse hépatique au Maroc	RIIP/ACIP
Projet bioinformatique H3 Africa bionet	NIH
Détection et génotypage moléculaire de <i>Leishmania tropica</i> chez <i>P. sergenti</i> et chez des patients atteints de leishmaniose dans différents foyers de leishmaniose cutanée.	EMRO/COMSTECH
Rapid molecular diagnosis testing of Multidrug resistant <i>mycobacterium tuberculosis</i> in Morocco	EMRO/COMSTECH
Amélioration et Développement des sérums antivenimeux.	BID
Etude de la formation des biofilms sur les matériaux utilisés dans l'industrie agroalimentaire : Prévention de leurs formations et recherche de moyens efficaces pour leur éradication	CNRST
Valorisation des plantes médicinales et aromatiques : Application comme agent antibiofilm pour la conservation du patrimoine marocain	CNRST
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	CNRST
Immunothérapie anti-venimeuses scorpioniques dans les pays du Maghreb et valorisation des fractions non toxiques du venin	Coopération Maroc-Tunisienne (CMT)
Surveillance Epidémiologique de l'évolution de la résistance du VIH aux antirétroviraux au Maroc.	ALCS/SIDACTION
Etude des polymorphismes du gène IL28B dans la clearance naturelle du virus de l'Hépatite C chez les patients vivants avec le VIH/Sida au Maroc	ALCS/SIDACTION

## ORGANISATION FONCTIONNELLE DU DEPARTEMENT DE RECHERCHE –ENSEIGNEMENT

Le Département de Recherche est organisé en quatre laboratoires :

Laboratoire de **Biologie et Développement** composé de 4 équipes : équipe des Venins et Toxines, équipe de Génétique Humaine et l'équipe des Cellules Souches et Thérapie Cellulaire

Laboratoire de **Microbiologie** avec l'équipe de Bactériologie Moléculaire, l'équipe des Chlamydiae et Mycoplasmes, l'équipe des Méningocoques, l'équipe de Bactériologie Médicale et l'équipe de Pathogénèse de l'*Helicobacter Pylori*.

Laboratoire de **Parasitologie et Maladies Vectorielles** avec deux équipes : Leishmanioses et Arboviroses.

Laboratoire de **Virologie** avec l'équipe de Virologie Médicale, l'équipe des Hépatites Virales, l'équipe d'Immuno-virologie et l'équipe d'Onco-virologie.

### Laboratoires de Parasitologie et Maladies Vectorielles

#### Equipe Arboviroses

Responsable : **M'hammed SARIH PhD, HDR**

Nejma Boudebouch (Assistante de recherche)

3 Doctorants

#### PARTENAIRES

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

Au cours de l'année 2014, nous nous sommes intéressés à l'étude de la sensibilité du complexe *Culex pipiens* aux insecticides. En effet, le complexe *Culex pipiens* est considéré comme principal vecteur pour plusieurs arbovirus, y compris le virus du Nil occidental et le virus de la vallée de Rift. *Cx. pipiens* peut être subdivisé en deux formes distinctes, *molestus* et *pipiens*, qui sont morphologiquement identiques, mais avec des caractéristiques comportementales et physiologiques distinctes qui influent sur leur contrôle. La lutte vectorielle est basée principalement sur l'utilisation d'insecticides. Ceci a contribué à la génération des populations de moustiques résistantes. Comme *Cx. pipiens* est fréquemment exposés aux insecticides, nous avons évalué l'état de la résistance aux insecticides des deux formes de *Cx. pipiens*. L'identification des deux formes est basée sur l'utilisation d'outils moléculaires. Le test de sensibilité aux insecticides recommandé par l'OMS a été utilisé : téméphos pour les larves et *lambda cyhalothrine* pour les adultes. Les résultats préliminaires ont mis en évidence la présence

de la résistance dans les deux stades de *Culex pipiens* : larves et adultes et que la forme pipiens est plus résistante que la forme molestus.

### Perspectives 2015

Au cours de l'année 2015, nous allons continuer le travail sur la résistance du complexe *Cx.pipiens* en étudiant le mécanisme moléculaire et aussi nous travaillerons sur « Bionomie, réceptivité au *Plasmodium falciparum* et la sensibilité aux insecticides de l'espèce *Anopheles sergentii* au Maghreb ». Ce projet vient d'être accepté pour financement dans le cadre d'une ACIP.

### Publications 2014

Angelakis E, Mediannikov O, Socolovschi C, Mouffok N, Bassene H, Tall A, Niangaly H, Doumbo O, Znazen A, **Sarih M**, Sokhna C, Raoult D. 2014. *Coxiella burnetii*-positive PCR in febrile patients in rural and urban Africa. *Int J Infect Dis.* 19;107-110.

Souidi Y., Boudebouch N., Ezikouri S., Belghyti D., Trape JF., **Sarih M**. 2014. *Borrelia crocidurae* in *Ornithodoros* ticks from northwestern Morocco: a range extension in relation to climatic change? *J Vector Ecol.* 2014 Dec;39(2):316-20

### Equipe Leishmanioses

Responsable : **Meryem LEMRANI, PhD**

Adil El Hamouchi PhD

3 Doctorants

### PARTENAIRES

- **Partenaires nationaux** : La Direction d'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies (DELM); le CH Hassan II et Hôpital Ben Khateb Fès, L'IAV Hassan II, Rabat; Faculté de Médecine et Pharmacie Casablanca, FST Mohammedia, Faculté des Sciences Kénitra. Faculté des Sciences Ain Chock, Casablanca
- **Partenaires internationaux** : Réseau des Instituts Pasteur dans le cadre du réseau Leish RIIP, Faculté de Médecine la Timone Marseille, France ; Faculté de Pharmacie, Université Al Qods, Palestine, Institut de Microbiologie et Hygiène, Université la Charité Berlin, Allemagne. IC3, Barcelone, Espagne

Le laboratoire de Parasitologie s'intéresse essentiellement à la leishmaniose dans ses deux formes : la leishmaniose viscérale (LV) et la leishmaniose cutanée (LC)

En ce qui concerne la LV nous avons continué un travail entamé il y'a 6 ans sur la susceptibilité génétique à cette forme de maladie. Dans les zones d'endémies la plupart des infections sont asymptomatiques. L'ampleur de ce phénomène n'a pas été pleinement évaluée. Les facteurs qui déterminent comment l'individu développe la forme symptomatique ou asymptomatique ne sont pas bien définis. Le profil génétique de l'hôte, les facteurs environnementaux ou la souche parasitaire peuvent être impliqués dans la susceptibilité.

Dans ce contexte nous avons choisi l'analyse de polymorphisme génétique de plusieurs gènes impliqués dans l'immunité innée. Cette année le travail a continué sur l'implication des polymorphismes du TLR2 et TLR 4 dans le devenir de l'infection par *Leishmania infantum*. On a choisi à cet effet d'étudier deux mutations faux-sens Asp299Gly et Thr399Ile qui affectant le domaine extracellulaire du récepteur TLR4. Nous nous sommes également intéressés à rechercher une éventuelle association entre le polymorphisme Arg753Gln du gène TLR2. Nous

avons également analysé statistiquement les résultats des polymorphismes du TNF sur la susceptibilité à la LV.

Concernant la LC, le travail sur la diversité génétique de *Leishmania tropica* isolé chez les patients atteints de leishmaniose cutanée a été poursuivi par amplification et séquençage du gène de la sous unité ribosomale 5.8S chez une centaine de patients. Les résultats ont été analysés par le test AMOVA pour rechercher des associations possibles des variants intraspécifiques de *L.tropica* avec les différents paramètres démographiques et géographiques des patients.

Au cours de cette année, le laboratoire des leishmanioses a pu décrocher le financement de 2 projets de recherche. Nous avons également rédigé et corrigé un certain nombre de publications dont 4 sont déjà apparues dans des journaux internationaux et d'autres sont soumis ou en cours de correction.

### Publications 2014

Nargys Es-Sette, Malika Ajaoud, Laurence Bichaud, Salsabil Hamdi, Fouad Mellouki, Rémi N. Charrel & **Meryem Lemrani**. *Phlebotomus sergenti* a common vector of *Leishmania tropica* and Toscana virus in Morocco. *J Vector Borne Dis* 51, June 2014, pp. 86–90

T. Ainane, A. Abourriche, M. Kabbaj, M. Elkouali, A. Bennamara, M. Charrouf, M. Talbi and **M. Lemrani**. Biological activities of extracts from seaweed *Cystoseira tamariscifolia*: Antibacterial activity, antileishmanial activity and cytotoxicity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2014, 6(4):607-611

Es-Sette Nargys, Ajaoud Malika, Laamrani-Idrissi Abderrahman, Mellouki Fouad and **Lemrani Meryem**. Molecular detection and identification of *Leishmaniainfection* in naturally infected sand flies in a focus of cutaneous leishmaniasis in northern Morocco. 2014, *Parasites & Vectors* 2014 Jul 2;7:305. doi: 10.1186/1756-3305-7-305.

Ejghal R, Hida M, Idrissi ML, Hessni AE, **Lemrani M**. SLC11A1 polymorphisms and susceptibility to visceral leishmaniasis in Moroccan patients. *Acta tropica* ; *Acta Trop.* 2014 Aug 20 ; 140C :130-136. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.08.013.

## Laboratoire de Microbiologie

### Equipe de Bactériologie Moléculaire

Responsable : **Mohammed TIMINOUNI**

Nayme Kaotar (Assistante de recherche)

4 Doctorants

### PARTENAIRES

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

Les études menées au niveau du laboratoire durant les 10 ans (2004-2013), montre une augmentation significative de la prévalence des entérobactéries productrices de BLSE qui passe de 1,25% entre 2004-2009 à 6,10% durant la période 2010-2013. La majorité des souches (95%) sont multi-résistantes aux antibiotiques. Le typage moléculaire montre la prédominance de bla<sub>CTX-M-15</sub> et la coexistence de d'autres β-lactamase plasmidique de type AmpC (18,6%) et carbapénémase (7,5%). Le criblage de la coexistence des gènes de résistance plasmidiques aux quinolones, montre que 59,2 % des souches étudiées sont porteurs des gènes aac(6')-Ib-cr et 22,9% des isolats hébergeant le gène qnr. Sur la base de ces résultats notre laboratoire a focalisé ses efforts durant l'année 2014 sur la recherche des alternatives thérapeutiques, en étudiant les premières étapes de la contamination et la dissémination des bactéries multirésistantes, à savoir l'adhésion bactérienne et la formation de biofilm. 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, dont l'impact économique et sanitaire est considérable.

Les travaux réalisés montrent que :

- Toutes les souches isolées sont capables de former des biofilms, cela concorde avec plusieurs études récemment publiées qui ont montré que 99% des bactéries vivent en biofilm, qui leur confère une sorte de survie et de résistance aux agressions externes.
- Evaluation de l'activité antimicrobienne de certains désinfectants très reconnus par leurs activités a permis de déterminer leurs concentrations minimales inhibitrices.
- L'effet antiadhésif des désinfectants utilisés est estimé à un taux dépassant 70% pour les différentes dilutions étudiées et à 90% vis-à-vis des concentrations initiales. Tandis que l'effet anti-biofilm montre un taux d'élimination variant entre 10% et 95% en fonction des paramètres suivants : le principe actif, le temps de contact, la concentration et la souche testée.

Nos résultats ont montré que tous les produits testés sont doués d'une activité antiadhésive intéressante et que le peroxyde d'hydrogène est doté d'une grande efficacité anti-biofilm, suivi par les produits alcoolisés et les hypochlorites de sodium.

- Concernant l'évaluation de l'activité enzymatique de certaines protéases et polysaccharidases pour répondre à la complexité de la matrice rigide qui protège le biofilm et qui est très résistante aux détergents classiquement utilisés, nos travaux, ont démontré que l'effet antiadhésif des huit enzymes testés est estimé à un taux qui arrive à 88%. Alors que l'effet anti-biofilm de ces enzymes testés est estimé à un taux dépassant 92%.
- Notre étude a montré que tous les produits testés possèdent une activité antiadhésive intéressante et que les polysaccharides sont dotés d'une grande efficacité anti-biofilm qui dépasse l'efficacité des protéases.

#### **Publications 2014**

Barguigua A, Ouair H, El Otmani F, Saile R, El Mdaghri N, El AzhariM, **Timinouni M**. Fecal carriage of extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in community setting in Casablanca. *Scand J Infect Dis*. 2014 20:1-6.

Idrissa Diawara, Khadija Bekhti, Driss Elhabchi, Rachid Saile, Naima Elmdaghri, **Mohammed Timinouni**, Mohamed Elazhari. Staphylococcus aureus nasal carriage in hemodialysis centers of Fez, Morocco. *Iranian Journal of Microbiology*. 2014, 6: 175-183

Ibtissem Kara Terki, Hafida Hassaine, Salwa Oufriid, Samia Bellifa, Imen Mhamedi, Meriem Lachachi and **Mohammed Timinouni**. Detection of icaA and icaD genes and biofilm formation in Staphylococcus spp. isolated from urinary catheters at the University Hospital of Tlemcen (Algeria). *African Journal of Microbiology Research*, 2013, 7: 5350-5357.



Meriem Lachachi, Hafida Hassaine, Kaotar Nayme, Samia Bellifa, Imene M'hamedi, Ibtissem Kara Terki and **Mohammed Timinouni**. Detection of biofilm formation, icaADBC gene and investigation of toxin genes in Staphylococcus spp strain from dental unit waterlines, University Hospital Center (UHC) Tlemcen Algeria. African Journal of Microbiology Research. 2014, Vol 8: 559-565

Mohamed Elazhari, Fatima Elothmani, Abdellatif Errouagui, Driss Elhabchi, Saile Rachid, **Mohammed Timinouni**. Staphylococcus aureus nasal carriage in centers of Casablanca (Morocco). African Journal of Microbiology Research. 2014, 8: 375-382

Salwa Oufriid, El Mostapha Mliji, Hassan Latrache, Mustapha Mabrouki, Fatima Hamadi, Mustapha Talmi, **Mohammed Timinouni**. Plasmid Mediated Resistance to Cephalosporin and Adhesion Properties in E.Coli. Int. Journal of Engineering Research and Applications: 2014, 4: 55-62

Loubna Jamali, Fatima Haouzane, Mohammed Bouchakour, Salwa Oufriid, Zineb Ghazlane<sup>1</sup>, Naima El Mdaghri, Sellama Nadifi<sup>2</sup>, and **Mohammed Timinouni**. Prevalence of plasmid mediated quinolone resistance genes among enterobacteriaisolates in Moroccan community. International Journal of Innovation and Scientific Research, 2014, 11: 387-399

Asmae Aboulkacem, Abouddihaj Barguigua, Itto Maroui, **Mohammed Timinouni** and Abdelhaq Belhaj. Genetic characterization of environmental and clinical Pseudomonas aeruginosa strains degrading the n-alkanes. International Journal of Scientific and Research Publications, 2014, 4: 3232-3237

Ghazlane Zineb, Mliji El Mostafa, Ghanmi Youssef, Kerouani Abdellatif, Oufriid Salwa, Houari Abdellah, K. Ibensouda Saad, Elmdaghri Naima, **Timinouni Mohammed**. Anti-Adhesion and Anti-Biofilm Effectiveness of Disinfectants Used In Hemodialysis against both Staphylococcus Warneri and Staphylococcus Sciuri Biofilms. Int. Journal of Engineering Research and Applications. 2014, 4:86-92.

Ghazlane Zineb, Latrache Hassan, Mabrouki Mostafa, Houari Abdellah, K.Ibensouda Saad, **Timinouni Mohammed**, Elmdaghri Naima, Mliji El Mostafa. Virulence Phenotype, Physicochemical Properties and Biofilm Formation of Pseudomonas aeruginosa on Polyethylene Used in Drinking Water Distribution Systems. Int. Journal of Engineering Research and Applications. 2014, 4: 75-85.

### Equipe de Bactériologie Médicale

Responsable: **Mohammed AZHARI, PhD**

Fatna BOURJILAT, PhD

3 Doctorants

### PARTENAIRES

- **Institutionnel** : Laboratoire de Bactériologie Moléculaire. IPM, Casablanca ; Laboratoire de Microbiologie Alimentaire. IPM, Casablanca
- **Nationaux** : Laboratoire de Microbiologie, CHU Ibnou Rochd, Casablanca
- **Internationaux** : France : Institut Pasteur Paris : Laboratoire National de référence des leptospires.

L'équipe de bactériologie médicale travaille sur :

- Le portage intestinal des Entérocoques et Entérobactéries communautaires résistants à la Vancomycine et aux bétalactamines, respectivement.
- Identification et caractérisation des Staphylococcus aureus résistants à la méthicilline isolés d'un milieu hospitalier à Marrakech.
- Criblage des Entérobactéries communautaires résistantes aux carbapénèmes.
- Etude épidémiologique de la leptospirose chez l'homme dans 3 zones à risque : l'abattoir de Casablanca, le marché de poulet et le port de Casablanca.

Durant l'année 2014, un total de 120 entérocoques (*faecalis*, *faecium* et *gallinarum*) a été identifié à partir de selles de patients ambulants de Casablanca et ses régions. Le profil de résistance a donné presque 10% de souches résistantes à la vancomycine et le dépistage moléculaire réalisé sur quelques-unes des souches a confirmé l'espèce bactérienne et a montré la présence de l'un des gènes de résistance : Van A/B ou C. Parallèlement, parmi 200 autres selles de patients communautaires de la même région, nous avons identifié 35 entérobactéries (dominées par *Escherichia coli*) résistantes aux bêta-lactamines (BLSE).

D'autre part, une soixantaine de souches de *Staphylococcus aureus* nosocomial résistant à la méthicilline (SARM) et isolé dans un hôpital de Marrakech, a montré la présence des gènes de synthèse de biofilms et/ou de toxines (entérotoxines, épidermolysines, leucocidines, hémolysines, edins A/B/C).

Enfin, à partir de 490 sérums humains, le titrage des Anticorps IgM et IgG anti *Leptospira* par ELISA a montré une prévalence élevée en anticorps chez les personnes du marché de poulet (45 cas (37,2 %) dont 19 (15,7 %) douteux), suivie par celles du port (32 cas (19,9 %) dont 23 (14,3 %) douteux) et le taux le plus bas est trouvé chez les gens de l'abattoir de viande (**33 cas (15,86 %)** dont 23 (11,05 %) douteux). La technique du MAT réalisée sur les séropositifs a donné 7 cas, 2 cas et 1 cas positifs, chez les personnes du marché de poulet, du port de poisson et de l'abattoir, respectivement. Le serovar dominant est *Leptospira icterohaemorrhagiae*.

### **Perspectives 2015 :**

Nous souhaitons monter le laboratoire de la leptospirose avec toutes les techniques biologiques (sérologie, culture, MAT et biologie moléculaire).

Pour les souches de staphylocoques, nous procéderions au typage moléculaire : SCCmec, PFGE et spa typing et la recherche des gènes de résistance aux aminoglycosides.

Pour les entérocoques : définir les gènes de résistance à la vancomycine de toutes les souches, et ceux responsables de la résistance aux aminoglycosides des bactéries *VancoR*.

Pour les entérobactéries à BLSE isolées de selles, nous chercherions les gènes responsables de résistance et leurs séquençages.

Pour le criblage des entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella* et *Enterobacter*) résistantes aux carbapénèmes, nous identifierions les gènes des carbapénémases (OXA, KPC, IMP, VIM....) de toutes les souches identifiées au sein de notre laboratoire durant 2013 et 2014 et montrant une résistance à aux moins 3 familles d'antibiotiques.

Enfin, Etude épidémiologique de la brucellose chez les animaux et les humains de deux régions à forte exposition : Sidi Kacem et Jerada pourrait être réalisée, avec une identification des *Brucella* par culture bactérienne, sérologie et biologie moléculaire. L'étude de la résistance aux antibiotiques est également programmée (projet soumis au CRDF au titre de l'année 2015).

### **Publications 2014**

Barguigua A, Ouair H, El Otmani F, Saile R, El Mdaghri N, **El Azhari M**, Timinouni M. Fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in community setting in Casablanca. *Scand J Infect Dis.* 2014 20:1-6.

Idrissa Diawara<sup>1</sup>, Khadija Bekhti, Driss Elhabchi, Rachid Saile, Naima Elmdaghri, Mohammed Timinouni, **Mohamed Elazhari**. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in hemodialysis centers of Fez, Morocco. *Iranian Journal of Microbiology.* 2014, 6: 175-183

**Mohamed Elazhari**, Fatima Elothmani, Abdellatif Errouagui, Driss Elhabchi, Saile Rachid, Mohammed Timinouni. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in centers of Casablanca (Morocco). *African Journal of Microbiology Research.* 2014, 8: 375-382

## Equipe des Chlamydia et Mycoplasme

Responsable : Fouzia RADOUANI, PhD

Un Doctorant

3 étudiants en Master.

### PARTENAIRES

Centre de Biologie Médicale –IPM ; Service de Cardiologie, Centre Hospitalier

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

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

### Projet 1: Chlamydomydia pneumoniae et Maladies cardiovasculaires

L'objectif principal est d'étudier la part de l'infection à *C. pneumoniae* dans les maladies cardiovasculaires, en évaluant le degré d'association par une étude Cas/témoins et la caractérisation moléculaire des souches circulantes.

Depuis décembre 2012 à ce jour, nous avons pu recruter 118 patients dans le service de chirurgie Cardiovasculaire au CHU Ibn Rochd Casablanca. Les patients ont bénéficié d'un examen clinique complet (électrocardiogramme, angiographie scan, écho-Doppler ...) et une fiche clinique a été remplie (diabète, hypertension, dyslipidémie, tabac et alcool). Un prélèvement sanguin a été effectué pour des tests biochimiques. Nous avons opté à la recherche de l'ADN du germe dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMCs) par nested PCR, et éventuellement dans les plaques d'athérome chez des sujets bénéficiaires d'une intervention chirurgicale.

A ce jour, un total de 92 PBMCs et 34 plaques athérome : artère fémorale (n=16), aorte (n=14), artère iliaque (n=2), carotide (n=1), et artère mammaire (n=1) ont fait l'objet d'une recherche de l'ADN de *C. pneumoniae*. La caractérisation moléculaire des souches détectées par séquençage est en cours.

L'analyse des données démographiques ont révélé que les hommes sont plus affectés par les maladies cardiovasculaires que les femmes avec respectivement 77% et 23%, le sexe ratio M /F = 3.4. L'exploitation des facteurs de risque pathologiques a révélé 41% diabétiques, 38% hypertendus et 33% dyslipidémiques. L'exploitation des facteurs de risque comportementaux a montré 54% fumeurs et 13 % utilisateurs d'alcool.

La Nested PCR a permis la détection de l'ADN de *C. pneumoniae* dans 60.5% des PBMCs et 85% (29/34) des plaques d'athérome, elle a été détectée dans 56% des maladies occlusives de l'artère périphérique, 40% de l'ischémie du myocarde et 3.6 % des sténoses de l'aorte. Aucune différence significative n'a été observée entre la détection de l'ADN au niveau des PBMCs et des plaques d'athérome ( $p>0.05$ ). En effet, parmi les 28 patients positives, 18 sont positives à la fois en PBMCs et plaques d'athérome. Nos résultats ont également montré que chez 18% des patients, les Maladies Cardiovasculaires pourraient être liées uniquement à *C. pneumoniae*, alors que chez 82% ils sont associées à, au moins un des facteurs de risque.

Ces résultats préliminaires permettent de conclure que *C. pneumoniae* pourrait être à l'origine de l'initiation, l'accélération ou la complication du processus d'apparition des maladies cardiovasculaires chez les sujets étudiés. Afin de confirmer l'association entre *C. pneumoniae* et maladies cardiovasculaires, nous prévoyons d'augmenter l'effectif de notre échantillon, effectuer une étude immunologique. Et pour confirmer l'association, une étude Cas/ Témoins est en cours.

**Projet 2: Les Mycoplasmes urogénitaux dans les infections génitales : Prévalence et Sensibilité aux antibiotiques**

Le but principal de cette étude est d'évaluer le taux d'infection par les mycoplasmes urogénitaux, étudier la sensibilité aux antibiotiques des souches circulantes et effectuer une étude moléculaire des gènes de résistance.

Les résultats obtenus lors de l'étude nous a permis d'évaluer et mieux connaître la prévalence des mycoplasmes urogénitaux chez les sujets étudiés. L'étude de la sensibilité aux différentes familles d'antibiotiques a permis de conclure qu'il y a une grande hétérogénéité au niveau de l'action des différentes familles d'antibiotiques sur les souches de mycoplasmes urogénitaux isolées. Une bonne sensibilité aux Macrolides et aux Quinolones ; cependant une résistance à d'autres antibiotiques a été observée, ce qui explique l'apparition des souches émergentes.

**Publication 2014**

**Radouani Fouzia**, Prokoph Andreas, Bellik Abderrahmane, El Yazouli Loubna, Benmoussa Douaa, Elmdaghri Naima. Urogenital Mycoplasma in Moroccan Population: Prevalence and Antibiotic Susceptibility. International Journal of Science and Technology Volume 3 No. 7, July, 2014

**Equipe des Méningocoques**

Responsable : **Aziza RAZKI-MIKOU**

**PARTENAIRES**

- **Nationaux** : Laboratoire de Microbiologie, CHU Ibnou Rochd, Casablanca
- **Internationaux** : France : Institut Pasteur Paris : Centre National de Référence des Méningocoques. Unité des infections bactériennes invasives

**Objectifs : Mise en place d'un laboratoire des Méningocoques**

La méningococcie invasive est une infection grave, répandue dans le monde entier. *Neisseria meningitidis* (N.m) demeure l'une des principales causes de méningite bactérienne à tous les âges, mais en majorité chez l'enfant. C'est une bactérie fragile, pathogène strict de l'homme. L'infection peut être fatale ou peut laisser des séquelles. Par son potentiel épidémique invasif ; la méningococcie est considérée comme l'une des principales causes de décès. Au Maroc le taux de létalité dépasse les 20%.

La bactérie peut néanmoins atteindre des sites anatomiquement stériles et être responsable d'infections graves appelées infections invasives à méningocoques (IIM). Ces IIM sont à déclaration obligatoire et représentent un important problème de santé publique dans le monde. Elles exigent une prise en charge d'urgence et imposent une surveillance épidémiologique constante.

L'objectif du laboratoire est la surveillance de l'épidémiologie du méningocoque, grâce aux marqueurs phénotypiques et génotypiques.

L'étude comprend deux volets

- Dresser le profil génotypique des souches de méningocoques, et plus particulièrement de séro groupe B. La variabilité génétique des souches de N.m de séro groupe B isolées à partir de LCR et/ou Hémocultures sera évaluée par Multilocus Sequence Typing (MLST).
- Surveiller la résistance des isolats du méningocoque B aux différents antibiotiques à visée thérapeutique et prophylactique.
- Ceci nous permettra d'identifier des clones de méningocoques responsables d'infections majeures dans notre région. Bien que les méningocoques puissent remanier très rapidement leur génome par le processus de transformation et recombinaison, certains clones ou groupes de clones génétiquement très proches ont été associés à des élévations de l'incidence de la maladie pendant plusieurs décennies à travers le monde. Un clone avec un potentiel épidémique peut aboutir à une dissémination mondiale en quelques années.
- Ce projet se déroulera en quatre étapes :
- Equipement du laboratoire ; partage des ressources biologiques avec le service de bactériologie du CHU Ibn Rochd et renforcement de l'équipe.
- Mise en place des techniques de Microbiologie et de Biologie moléculaire, développement et validation des méthodes d'analyse.
- Collecte des souches, identification des souches de N. meningitidis et caractérisation des clones invasifs par génotypage des souches.
- Mise en place et coordination du réseau de surveillance des Infections Invasives à Méningocoques (CHU et IPM).

Des réunions et un stage sont prévus dans le cadre de ce projet ACIP.

## Publications 2014

Karima Soudi, Marie-Elisabeth Bougnoux, Rhimou El Hamoumi, Dorothée Diogo, Naima El Mdaghri, Christophe d'Enfert and **Aziza Razki**. Phylogeny and Diversity of *Candida albicans* Vaginal Isolates from Three Continents Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci. 2014.3(7): 471-480.

Karima Soudi, Rhimou El Hamoumi, Nouzha Chaïb, Naima El Mdaghri, **Aziza Razki**. Candidoses vaginales à Casablanca : Implication des espèces non albicans et particularités étiologiques : European scientific journal

## Equipe Pathogénèse de *Helicobacter pylori*

Responsable : **Fatima MAACHI PhD**

Saloua NADIFIYINE PhD

2 Doctorants

### PARTENAIRES

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

## **Etude du polymorphisme des gènes du TNF alpha et son récepteur TNFRI et leur implication dans la carcinogénèse gastrique.**

Le groupe d'âge 31 à 40 ans présentait la plus forte prévalence de l'infection par *H. pylori* et le taux le plus élevé de gastrites chroniques inflammatoires. Jusqu'en 2000 une éventuelle implication du facteur pro-inflammatoire dans la carcinogénèse gastrique et spécialement le TNF alpha n'avait jamais été décrite. Depuis, plusieurs études confirmant ce concept ont été réalisées. Elles portaient essentiellement sur les SNP-308 et 238. Aujourd'hui, notre travail nous a permis de révéler la présence d'un nouveau SNP localisé en position -193 du promoteur du gène codant pour le TNF alpha. Ce SNP a été significativement lié à l'apparition d'ulcère chez des patients infectés par *H. pylori*. En parallèle, nous avons démontré qu'il existait une association entre l'allèle -238 A du gène codant pour le TNF alpha et le cancer gastrique.

La caractérisation et la compréhension des variations génétiques du TNF alpha ne seront complètes sans l'étude moléculaire de son récepteur TNFR1. Notre étude a démontré une association significative entre le génotype -609 TT et l'apparition du cancer gastrique. L'étude de la conformation de TNFRI par modélisation moléculaire et les modifications apportées par la transition G->T pourront expliquer en partie les causes de l'inhibition de la voie de l'apoptose.

### **Perspective 2015**

#### **Traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* par trithérapie classique guidée par un test moléculaire de détection des résistances aux antibiotiques**

Aujourd'hui *H. pylori* est mieux connu et son traitement d'éradication fait l'objet d'une recommandation officielle préconisant en première intention une trithérapie de 7 à 14 jours, associant deux antibiotiques, l'amoxicilline et la clarithromycine, et un inhibiteur de la pompe à proton (IPP). Or *H. pylori* développe une résistance croissante à la clarithromycine faisant chuter l'efficacité de cette recommandation. En effet la résistance à la clarithromycine enregistrée dans notre laboratoire était de 20% (une étude de 150 dossiers de patients).

La trithérapie IPP + amoxicilline + lévofloxacine (la famille des fluoroquinolones) 10 jours est proposée ensuite pour traiter les échecs du traitement de 1ère ligne, mais des taux de résistance aux quinolones enregistrés étaient supérieurs à 14%.

Les objectifs de l'étude sont :

- Déterminer des résistances aux macrolides et aux quinolones par HelicoDR® (Biopsie antrale + Biopsie fundique + Broyat + Extraction ADN + PCR multiplex + Hybridation sur bandelettes). C'est un test moléculaire qui permet de reconnaître les mutations entraînant une résistance à la clarithromycine et à la lévofloxacine. Ceci va nous permettre (i) Estimer le taux de résistance de *H. pylori* à la clarithromycine et aux fluoroquinolones sur une grande population. (ii) Estimer le pourcentage d'efficacité thérapeutique de l'association IPP, amoxicilline et lévofloxacine en cas de sensibilité aux quinolones
- Comparer le taux d'éradication de *H. pylori* chez les patients infectés selon qu'ils reçoivent un traitement probabiliste ou un traitement basé sur les résultats du test moléculaire de détection de la résistance aux antibiotiques
- Démontrer la faisabilité et l'efficacité de la stratégie de la trithérapie guidée par l'étude de la sensibilité des souches par HelicoDR®.

Cette étude pourrait enfin avoir un intérêt en termes de Santé Publique en proposant une alternative au problème de la résistance croissante de *H. pylori* à la clarithromycine. Elle permettrait en plus de chiffrer le coût des options thérapeutiques.

## Laboratoire de virologie

### Equipe des hépatites virales

Responsable : **Soumaya BENJELLOUN, PhD**

Sayeh Ezzikouri (PhD)

Mina Lakhssir (Ingénieur en chef/Diagnostic)

Meriem Hijri (Ingénieur en chef/Diagnostic)

Sanâa Tazi (Ingénieur en chef/Diagnostic)

3 Doctorants

### PARTENAIRES

- **Nationaux** : Centres Hospito-Universitaires de Casablanca, Rabat et Fès ; Faculté des Sciences de Casablanca (Ben'Msik, Ain Chock), El Jadida, Fès, Rabat, Mohammedia ; Centres d'Hémodialyses ; Centres de Transfusions Sanguines du Royaume ; Gastroentérologues secteurs publics et privés.
- **Internationaux** : France : Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Unité 1052, Lyon ; INSERM, Unité 785, Villejuif ; Institut Pasteur de Paris, Unité d'Organisation Nucléaire et Oncogénèse, INSERM U993 ; Institut Pasteur de Paris, Unité de Rétrovirologie Moléculaire, CNRS URA 3015 ;  
Royaume Uni : University of Birmingham, Imperial college of Science technology and Medicine; University of Southampton, Tremona Road, Southampton;  
Italie : Azienda Ospedaliero-Universitaria Di Parma  
Espagne : Fundacion Para La Investigacion Medica Aplicada Fima  
Suisse : Université De Genève, Hospices Cantonaux Chuv- Lausanne ;  
Allemagne : Klinikum Der Universität München ; Medizinische Hochschule ; Hannover; Universitätsklinikum Freiburg; Mosaiques Diagnostics GmbH ; -Klinikum Der Universität Koeln;  
Japan: Transboundary Animal Diseases Center, Joint Faculty of Veterinary Medicine Kagoshima University  
USA: University of Connecticut Health Center, Farmington; University of Chicago; Wyndale lane, Chevy Chase.  
Amérique Latine : IVIC Caracas (Venezuela)  
Tunisie : Institut Pasteur de Tunis, Laboratoire de Virologie Médicale ;  
Algérie : Institut Pasteur d'Alger, Laboratoire des Hépatites Virales ;  
Egypte: The Holding Company for Biological Products & Vaccines LLC (VACCERA); Menoufiya University; National Research Center;  
Cameroun : Institut Pasteur du Cameroun, Yaounde, Service de Virologie ;

Le laboratoire des hépatites virales, s'intéresse à accroître ses connaissances épidémiologique et biologique liés aux infections virales hépatiques et des complications induites par ces virus et les pathologies intercurrentes qui leurs sont fréquemment associées chez les patients. En plus de son activité de diagnostic et d'expertise, le but de ses programmes de recherche est de répondre à certains problèmes majeurs actuels et futurs afin de proposer des solutions pour une meilleure prise en charge diagnostic et thérapeutique, ainsi qu'une prévention plus complète de ces

redoutables pathologies, et ce en étroite collaboration avec des équipes multidisciplinaires. Au courant de l'année 2014, l'équipe de ce laboratoire s'est intéressée aux études sur la variabilité du VHB et du VHC et l'évolution de l'atteinte hépatique, les facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire au Maghreb et association avec les altérations génétiques et épigénétique, ainsi que les facteurs génétiques liés à l'hôte et leur impact fonctionnel sur l'immunité innée et identification des biomarqueurs de guérison spontanée de l'infection aigue par le VHB/VHC.

L'analyse moléculaire des différents gènes de susceptibilité aux hépatites chez la population marocaine a permis de mettre en évidence des polymorphismes qui sont impliqués dans cette pathologie, en ayant soit un effet protecteur soit prédisposant à l'infection par les virus B et C. La caractérisation génétique et épigénétique du carcinome hépatocellulaire (CHC) a permis de montrer une hyperméthylation des gènes SOCS1, RIZ1, MIR203 et TNFRSF10C. L'analyse de l'indice de méthylation en relation avec les altérations génétiques et/ou chromosomiques a montré l'existence d'une association entre l'hyperméthylation des GSTs (NRG1, SOCS1, RIZ1 et TNFRSF10C) et la présence de mutations sur le gène TP53 et la perte de la région chromosomique 17p.

D'autres travaux ont été réalisés sur l'évaluation de l'impact des variants génétiques de TLR-3 sur l'induction de la réponse immune innée face à l'infection par le VHC, et l'étude de l'apport des kinases de stress PKR et MAPKinase dans le mécanisme d'induction des cytokines pro-inflammatoires au cours de l'infection par le VHC et d'autres déjà publiés ou en cours de publication sur l'évaluation de l'effet antivirale de certaines molécules antivirale et leur mécanismes d'action sur le VHC en utilisant des systèmes replicons VHC.

## Perspectives 2015

Trois projets seront entamés durant l'année 2015 :

**Projet 1:** The many faces of Hepatitis C virus: Impact of defective genomes on pathogenesis of Liver disease by assessment of exosomes secretion (**ACIP 2014-2015**) dont les principaux objectifs sont:

- Rechercher les mutants VHC circulants chez les individus infectés.
- Etudier l'impact des particules défectueuses du VHC dans la pathogenèse de l'infection.
- Mettre en œuvre une approche scientifique collaborative visant la validation et la caractérisation de nouvelles connaissances sur la diversité du génome du VHC.

**Projet 2:** Polymorphismes génétiques majeurs associés aux pathologies métaboliques et prédisposition individuelle au cancer du foie. Les objectifs sont:

- Identifier parmi les allèles de prédisposition à l'obésité et au DT2 lesquels seraient associés à une augmentation du risque de carcinome hépatocellulaire
- Mettre en évidence l'éventuelle modulation du risque de cancer en fonction de la présence concomitante des facteurs de risque infectieux

**Projet 3:** Etude de polymorphismes impliqués dans la clearance naturelle du Virus de l'Hépatite C chez les patients vivants avec le VIH/SIDA au Maroc (**FASP**). L'objectif est de :

- Déterminer la fréquence des SNPs du gène IL28B chez les patients vivants avec le VIH/SIDA infectés par le VHC ;
- Déterminer le rôle de ces polymorphismes dans la clearance naturelle de l'infection par le VHC chez cette cohorte de patients VIH+



## Publications 2014

**S. Ezzikouri, S. Benjelloun.** Tests génétiques prédictifs : cas des polymorphismes du gène de l'IL28B et infection par le virus de l'hépatite C. *Journal de Biologie Médicale / Volume 3-Numéro 10 / Juill-Sept 2014* : 100-102.

Rebbani K, **Ezzikouri S**, Marchio A, Kandil M, Pineau P, **Benjelloun S**. MDM2 285G>C and 344T>A gene variants and their association with hepatocellular carcinoma : a Moroccan case-control study. *Infect Agent Cancer*. 2014 Apr 7;9(1):11.

Rebbani K, **Ezzikouri S**, Marchio A, Ababou M, **Kitab B**, Dejean A, Kandil M, Pineau P, **Benjelloun S**. Common polymorphic effectors of immunity against hepatitis B and C modulate susceptibility to infection and spontaneous clearance in a Moroccan population. *Infect Genet Evol*. 2014 Aug;26:1-7. doi: 10.1016/j.meegid.2014.04.019. Epub 2014 May 4.

**Ezzikouri S**, Ozawa M, Kohara M, Elmdaghri N, **Benjelloun S**, Tsukiyama-Kohara K. Recent insights into hepatitis B virus-host interactions. *J Med Virol*. 2014 Jun;86(6):925-32.

**Kitab B, Ezzikouri S**, Alaoui R, Nadir S, Badre W, Trepo C, Chemin I, **Benjelloun S**. Occult HBV infection in Morocco: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2014 Jul;34(6):e144-50. doi: 10.1111/liv.12482. Epub 2014 Mar 11.

Abdelaaziz Ouahrouch, Moha Taourirte, Joachim W. Engels, **Soumaya Benjelloun** and Hassan B. Lazrek. Synthesis of New 1,2,3-Triazol-4-yl-quinazoline Nucleoside and Acyclonucleoside Analogues. *Molecules* 2014, 19, 3596-3611; doi:10.3390/molecules19033596

**Ezzikouri S**, Rebbani K, Fakhir FZ, Alaoui R, Nadir S, Diepolder H, Thursz M, Khakoo SI, **Benjelloun S**. The allele 4 of neck region liver-lymph node-specific ICAM-3-grabbing integrin variant is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus and decrease of viral loads. *Clin Microbiol Infect*. 2014 May;20(5):O325-32.

**Ezzikouri S**, Alaoui R, Tazi S, Nadir S, Elmdaghri N, Pineau P, **Benjelloun S**. The adiponutrin I148M variant is a risk factor for HCV-associated liver cancer in North-African patients. *Infect Genet Evol*. 2014 Jan;21:179-83

### Equipe d'Immuno-virologie

Responsable: **Lahcen WAKRIM, PhD**

Laila AMAR, PhD

Un Doctorant

### PARTENAIRES : ALCS

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. Ces données devraient donc nous interpeller sur la nécessité de mettre en place un système de surveillance épidémiologique de l'évolution génétique des souches de VIH circulant et de l'émergence des résistances pour faire face en particulier, au risque croissant des échecs thérapeutiques. L'identification des souches circulantes et leur suivi permettront de guider les cliniciens pour la prescription des traitements adaptés en fonction de l'évolution de la diversité du virus et de la résistance.

Le thème principal du laboratoire d'Immuno-virologie est la surveillance de la variabilité génétique des souches de VIH circulant au Maroc. Cette surveillance basée sur l'analyse phylogénétique du gène de la protéase a permis d'identifier parmi la population étudiée différents sous-types de VIH dont 27 sous-types B (56%) et 21 sous-types non-B (44%). Parmi les sous-types non-B, on distingue 2 C, 1 A1, 1F et 17 formes recombinantes CRF\_02-AG (35%). Le sous-type B et la forme recombinante CRF\_02-AG constituent la grande majorité des souches de VIH isolées chez les individus de la population étudiée (91%).

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

Un autre travail a porté sur l'évaluation de l'impact du polymorphisme DC-SIGNR sur la susceptibilité à l'infection par le VIH-1. Pour cela, nous avons procédé à l'analyse du polymorphisme génétique de la molécule DC-SIGNR au niveau de la région neck chez des patients infectés par le VIH (n = 139) et des sujets témoins non infectés (n = 109). Un total de 9 génotypes a été trouvé comme polymorphisme des répétitions en tandem sur la région neck. La distribution génotypique entre les patients infectés et les témoins a montré que la fréquence du génotype 6/5 est significativement plus élevée chez les patients infectés par le VIH-1 par rapport au témoin.

Concernant le volet sur les virus entériques, nous nous sommes intéressés à l'évaluation du niveau de pollution virale dans différents types de matrices de l'environnement : les eaux de mer, les eaux de puits, les moules et les sédiments marins dans deux régions différentes au nord (M'diaq) et à l'ouest (Dar Bouazza et Oulad Azzouz) du Maroc.

Nos résultats montrent la présence d'une pollution virale d'origine fécale humaine dans toutes les matrices. D'où la nécessité d'introduction du paramètre viral dans le contrôle de la qualité des eaux de consommations et des coquillages et de la salubrité des eaux de baignades.

## **Perspective 2015**

**Projet 1:** Nous prévoyons de continuer la surveillance épidémiologique de la variabilité génétique du VIH-1 circulant au Maroc et l'évolution de la résistance aux antirétroviraux, afin de réaliser les objectifs suivants :

- Détermination de la prévalence des souches de VIH résistantes aux antirétroviraux en circulation dans la population des sujets infectés non traités, par la détermination de la nature et la fréquence des mutations associées à la résistance.
- Suivi de la diversité génétique du VIH afin d'améliorer le diagnostic et les stratégies de dépistage de ce virus.
- Evaluation des tendances relatives à la transmission et identification des facteurs épidémiologiques correspondants.

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

- Identification des allèles de 3 molécules DC-SIGN, HLA-B\*40-06 associée à la progression du SIDA et de la tuberculose et HLA-A\*11-01 associé à la résistance à ces deux maladies.
- Etude du polymorphisme de ces 3 protéines dans la population marocaine des personnes vivant avec le VIH et comparer les résultats obtenus aux résultats publiés sur les ethnies caucasienne, asiatiques et subsahariennes.
- Suivi clinico-biologique des patients co-infectés VIH/TB dans le but d'une meilleure prise en charge des patients.

**Projet 3:** Isoler, quantifier et typer les virus entériques pathogènes pour l'homme dans différentes matrices dont (i) Les coquillages destinés à l'exportation et à la restauration pour 100 échantillons. (ii) Les eaux minérales et eaux de sources naturelles en bouteille pour 100 échantillons. (iii) Les légumes irrigués par les eaux de puits pour 100 échantillons. (iv) Les eaux superficielles et les fruits de mer dans les côtes marocaines. Les objectifs de ce travail sont :

- Rechercher différents virus entériques et identifier les virus les plus fréquents comme indicateurs de contamination virale des milieux aquatique et des aliments.
- Etablir une phylogénie des souches isolées.
- Contribuer à la réalisation des enquêtes épidémiologiques sur les contaminations virales à transmission hydrique.

### Equipe de Virologie Médicale

Responsable : **Jalal NOURLIL MDr**

Latifa ANGA, PhD

Abdellah FAOUZI (Biologiste)

### PARTENAIRES

- **Nationaux :** Observatoire Régional de la Santé – Région du grand Casablanca, Ministère de la Santé ; Direction d'Epidémiologie et de Lutte contre les maladies – Rabat, Ministère de la Santé ; Service des Urgences Pédiatriques – Hôpital Universitaire d'Enfants A. Harouchi, Casablanca ; Services des Maladies Infectieuses–CHU Ibn Rochd, Casablanca ; Sanofi – Pasteur ; Réseau de Surveillance de la Grippe, Casablanca ; Laboratoire de Physiologie et de Biologie Moléculaire – Facultés des Sciences Ben M'sik, Casablanca ; Laboratoire de Physiologie et Génétique Moléculaire – Faculté des Sciences, Aïn Chock, Casablanca
- **Internationaux:** Centre collaborateur OMS de Recherche sur les Entérovirus et les Vaccins Viraux : Institut Pasteur Paris ; CNR des Virus de la Grippe-Institut Pasteur Paris ; Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence-Institut Pasteur Paris ; CNR Rage et CC OMS de Recherche sur la Rage-Institut Pasteur Paris ; Laboratoires de Virologie du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP)-Groupe Entérovirus ; IP Alger, Laboratoire des Entérovirus, IP Dakar, IP Madagascar, IP St-Petersburg IP, IP Service de Virologie Clinique ; Laboratoire Santé Environnement et Microbiologie IFREMER Nantes ; Département d'Hygiène Alimentaire et de Santé Environnement, Université d'Helsinki, Finland ; Service de Virologie Humaine et Moléculaire, CHU Caen; CNR Grippe Hong Kong; EQAP Influenza; Unité laboratoires de Santé Publique-WHO EMRO.

Les projets de recherche du laboratoire de la virologie portent sur deux thématiques :

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

\* Virus et environnement : cette dernière activité menée depuis 2009, sera suspendue faute de budget et de ressources humaines).

**Projet 1: DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DES VIRUS RESPIRATOIRES:** Les virus de la grippe sont hautement variables, pouvant être à l'origine de pandémies : "Grippe Espagnole" (1918-19), Grippe de Hong Kong (1957), Grippe asiatique (1968) ou récemment Grippe dite « porcine » ou H1N1pdm (2009).

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

#### **Résultats préliminaires:**

\* Mise en place des techniques moléculaires:

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

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

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

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

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

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

#### **Résultats attendus:**

- Analyser les échantillons conservés, ciblant les autres virus respiratoires par PCR en temps réel (mono ou duplex)
- Evaluer l'utilisation de la technologie Luminex (équipement disponible à l'IPM) afin de réaliser le diagnostic en multiplex ciblant plusieurs virus.

#### **Publications 2014**

**Latifa ANGA; Abdellah FAOUZI;** Laila BENABESS; Amina IDRISSE; Mohamed HASSAR; Rachida CADI; **Jalal NOURLIL.** Molecular characterization of influenza B during 2010-2013 in Casablanca-Morocco. International Journal of Development Research Vol. 4, Issue, 3, pp. 467-473, March, 2014

**Latifa Abdellah. A.FAOUZI;** Nadia. FARIA; Laila. BENABES; Hasna AMDIOUN; Amina. IDRISSE; Mohamed. HASSAR; Rachida. CADI; **Jalal. NOURLIL.** Epidemiology and Clinical manifestations of pandemic A(H1N1)pdm09 in Casablanca (Morocco): May 2009–May 2010: International Journal of Current Research Vol. 5, Issue, 12, pp.3970-3974, December 2013.

## Laboratoire de Biologie et Développement

### Equipe de génétique moléculaire humaine

Responsable: **Abdelhamid BARAKAT, PhD**

Halima Nahili (PhD)

6 Doctorants

**PARTENAIRES** : Institut de neurosciences de Montpellier ; Institut Pasteur Paris ; laboratoire de Génomique médicale et oncogénétiques Institut Pasteur de Tunis ; Laboratoire de Transmission, contrôle et immunobiologie des infections Institut Pasteur de Tunis ; Cologne Center for Genomics, University of Cologne, Germany ; 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.

Les réalisations du laboratoire au cours de l'année 2014 se sont matérialisés par 14 publications dans des journaux internationaux à comité de lecture, la soutenance de deux thèses nationales, l'acceptation de deux projets par le RIIP et par l'acceptation d'un cours international "1st North African Workshop on Genomics and Community Genetics".

La grande part des publications a concerné le projet « diabète et syndrome métabolique », en effet le projet européen MEDIGENE est pour beaucoup dans cette dynamique, il est dans sa troisième année et le laboratoire a beaucoup investi dans cette thématique, d'ailleurs les deux thèses soutenus cette année sont sur la thématique diabète et syndrome métabolique. Le laboratoire a aussi organisé à Casablanca la troisième rencontre annuelle du projet MEDIGENE du 27 février au 1 Mars avec la participation de 45 scientifiques étrangers.

Au cours de l'année, le laboratoire a aussi beaucoup travailler sur le projet des surdités héréditaires, en effet on a recruté plus de 80 familles, en collaboration avec des médecins ORL et des associations gérant les écoles de sourd. L'analyse moléculaire a, pour la première fois intégré la technique d'exome sequencing. La manipulation a été effectuée par la société integragene et l'analyse bioinformatique a été effectuée au laboratoire par deux étudiants en thèse : Hicham Charoute et Amina Bakchane, qui ont bénéficié de stage de formations sur cette technique d'analyse. Les résultats obtenus sont très promoteurs et ouvrent de nouvelles perspectives pour une meilleure connaissance des mécanismes de surdité au Maroc.

Une publication majeure est celle relative à la base de données marocaines sur les maladies génétiques "**The Moroccan Genetic Disease Database (MGDD) : a database for DNA variations related to inherited disorders and disease susceptibility. European Journal of Human Genetics (2014) 22, 322–326**". Cette publication a eu un impact majeure et on a eu la reconnaissance de beaucoup de scientifiques au niveau international, vues toutes les données et les informations importantes qu'elle a recélé.

### Perspective 2015

Pour l'année 2015, plusieurs défis attendent le laboratoire, en premier lieu la réalisation des projets dont on a eu le financement, le projet sur l'autisme et le projet sur le syndrome d'Usher. De même que la poursuite du travail sur le projet MEDIGENE, qui rentre dans sa dernière année, en effet il faut doubler les efforts pour atteindre les objectifs du projet ; pour cela l'équipe responsable du projet va être renforcée par deux étudiants en master cette année.

Un grand effort va être accompli au niveau du recrutement des malades nécessaires pour l'accomplissement des nouveaux projets, mais aussi pour compléter ceux en cours ; ceci nécessitera beaucoup de déplacements dans les différents hôpitaux à Casablanca et dans les autres villes du Maroc et aussi beaucoup de réunions avec les médecins cliniciens dont la collaboration est nécessaire pour faire aboutir les différents projets. Au niveau des techniques, le laboratoire continuera cette année l'introduction de nouvelles techniques de séquençage et d'analyses bioinformatiques.

### **Equipe de génétiques de reproduction et génétique des populations**

Responsable : **Hassan ROUBA, PhD**

Erouagui Abdellatif (Ingénieur d'état)

5 Doctorants

#### **PARTENAIRES :**

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

#### **THEMATIQUES DE RECHERCHE :**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En effet, nous analysons la diversité génétique d'un certain nombre de marqueurs moléculaires simples et d'autres haplo typiques (STRs, SNPs, STR/STR et STR/SNP) au niveau du chromosome à transmission paternelle du génome humain. Les marqueurs choisis pour cette étude sont ceux dont on dispose déjà d'une banque de données sur les populations marocaines, africaines et européennes, dont les données populationnelles sont disponibles dans la biobibliographie et qui ont une utilité épidémiogénétique.

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

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

## Publications 2014 des 2 équipes de Génétique humaine :

Lasram K, Ben Halim N, Benrahma H, Mediène-Benchekor S, Arfa I, Hsouna S, Kefi R, Jamoussi H, Ben Ammar S, Bahri S, Abid A, Benhamamouch S, **Barakat A**, Abdelhak S. Contribution of CDKL rs7756992 and IGF2BP2 rs4402960 polymorphisms in type 2 diabetes complications, obesity risk and hypertension in the Tunisian population. *J Diabetes*. 2014 Mar 18

Said Hilmani, **Abdelhamid Barakat**, Abdennabi EL Kamar, Abdessamad EL Azhari, Omar Abidi. Prognostic factors of survival in Moroccan patients with Glioblastoma. *Journal of Solid Tumors*, 2014, Vol. 4, No. 1, 42-49.

Ouatou S, Ajjemami M, Charoute H, Sefri H, Ghalim N, Rhaissi H, Benrahma H, **Barakat A**, **Rouba H**. Association of APOA5 rs662799 and rs3135506 polymorphisms with arterial hypertension in Moroccan patients. *Lipids Health Dis*. 2014 Apr 1; 13:60.

Hicham Charoute, Halima Nahili, Omar Abidi, Khalid Gabi, **Hassan Rouba**, Malika Fakiri and **Abdelhamid Barakat**,. The Moroccan Genetic Disease Database (MGDD): a database for DNA variations related to inherited disorders and disease susceptibility. *European Journal of Human Genetics* (2014) 22, 322–326

Hsouna S, Ben Halim N, Lasram K, Meiloud G, Arfa I, Kerkeni E, Romdhane L, Jamoussi H, Bahri S, Ben Ammar S, Abid A, **Barakat A**, Houmeida A, Abdelhak S, Kefi R. Study of the T16189C variant and mitochondrial lineages in tunisian and overall mediterranean region. *Mitochondrial DNA*. 2014 Sep 10:1-6.

Abdeltif Errouagui, Hicham Charout<sup>1</sup>, Nouredine Ghalim, **Abdelhamid Barakat**, Mostafa Kandil, and **Hassan Rouba**. Relationship with Vitamin D Receptor (RVD) Gene and Essential Arterial Hypertension in Moroccan Population. *International Journal of Innovation and Applied Studies*. Vol. 8 No. 2 Sep. 2014, pp. 556-566;

Maria Ajjemami, Houria Rhaissi, Houda Benrahma, Hicham Charoute, Errouagui Abdeltif<sup>1</sup>, Fouzia Lakbakbi el yaagoubi, Mostafa Kandil, **Abdelhamid Barakat**, **Hassan Rouba**. Association between polymorphism in APOC3, and Metabolic Syndrome in the Moroccan Population. *International Journal of Scientific and Research Publications*, Volume 4, Issue 10, October 2014

Lasram K, Ben Halim N, Hsouna S, Kefi R, Arfa I, Ghazouani W, Jamoussi H, Benrahma H, Kharrat N, Rebai A, Ben Ammar S, Bahri S, **Barakat A**, Abid A, Abdelhak S. Evidence for association of the E23K variant of KCNJ11 gene with type 2 diabetes in tunisian population: population-based study and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:265-274.

Sefri H, Benrahma H, Charoute H, Lakbakbi el Yaagoubi F, Rouba H, Lyoussi B, Nourilil J, Abidi O, **Barakat A**. TNF A-308G>A polymorphism in Moroccan patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study and meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2014 Sep; 41(9):5805-11

Errouagui Abdeltif, Houda Benrahma, Hicham Charoute, **Hamid Barakat**, Mostafa Kandil, **Hassan Rouba**. Vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D status and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Moroccan patients. *International Journal of Scientific and Research Publications*, Volume 4, Issue 8, August 2014

Benrahma H, Charoute H, Lasram K, Boulouiz R, Atig RK, Fakiri M, **Rouba H**, Abdelhak S, **Barakat A**. Association analysis of IGF2BP2, KCNJ11 and CDKL1 polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in moroccan population: a case-control study and meta-analysis. *Biochem Genet*. 2014 Oct; 52(9-10):430-42.

Eloualid A, **Rouba H**, Rhaissi H, **Barakat A**, Louanjli N, Bashamboo A, McElreavey K. Prevalence of the aurora kinase C c.144delC mutation in infertile Moroccan men. *Fertil Steril*. 2014 Apr;101 (4):1086-90.



## Equipe des Venins et Toxines

Responsable : **Noredine GHALIM PhD, HDR**

Naoual Oukkache, PhD

Fatima Chgoury (Ingénieur, Doctorante)

4 Doctorants

### PARTENAIRES

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

Les envenimations scorpioniques et ophidiennes constituent un accident à la fois fréquent et grave, c'est un véritable fléau, surtout durant la saison chaude. Nos travaux de recherche s'intéressent à la purification et la caractérisation biochimique, immunologique et pharmacologique des molécules des venins à partir des espèces de scorpions et de serpents les plus dangereux au Maroc. Ces travaux nous permettront de mieux comprendre la physiopathologie des envenimations, d'orienter le diagnostic et d'améliorer l'immunothérapie, qui est le seul traitement spécifique.

Durant l'année 2014, cinq thèmes ont été abordés :

**1-Comparaison des voies d'injection des venins :** A travers des études d'évaluation de la létalité des venins de scorpions et de serpents, nous avons constaté que les venins des vipères *Cerastes cerastes* (Cc), *Macrovipera lebetina* (Ml) et *Bitis arietans* (Ba) sont trois fois plus toxiques, lorsqu'ils sont injectés par voie IV que par voie IP. Cependant, la toxicité ne change pas selon la voie dans le cas des scorpions *Androctonus mauretanicus* (Am), *Buthus occitanus* (Bo) et du serpent *Naja haje* (Nh).

**2-Effets neurotoxique et myotoxique des venins de scorpions et immunothérapie :** Dans une étude de comparaison des effets neurotoxique et myotoxique des venins, nous avons constaté que l'antivenin polyvalent Inoscorpi était en mesure d'empêcher la létalité provoquée par les venins des scorpions Am, Bo et *Androctonus australis hector* (Aah). Cependant, ce sérum n'a pas pu empêcher les effets neurotoxiques et myotoxiques causés par le venin Am. Ces résultats suggèrent l'addition des venins Am et Bo pour la production d'un antivenin polyvalent efficace.

**3-Purification d'une toxine courte à partir du venin du scorpion *Buthus occitanus occitanus* :** Nous avons nommé cette toxine : Buthutoxine-1. Elle est constituée de 37 résidus d'acides aminés, elle est active sur le canal potassium Kv1.3.

**4-Etude des réactions croisées entre les venins de scorpions Aah, Am :** Ce programme est relatif aux essais expérimentaux sur souris d'immuno-neutralisation par le NbF12-10 (Nanobody bispécifique, de l'IPT) sur la fraction AmF3. L'analyse histologique macroscopique et microscopique des organes suite à l'injection par ICV du nano-anticorps bivalent NbF12-10 a permis de démontrer une régression des lésions observées, en faveur de l'hypothèse de neutralisant les toxines de type Aahl et Aahl.

**5-Évaluation préclinique des sérums antivenimeux expérimentaux:** Des antivenins monovalents constitués de fragments F(ab')<sub>2</sub> ont été produits chez des lapins contre les venins des vipères C.c et MI . Les deux types d'antivenins ont montré la présence de protéines similaires. La DL50 est de 49,75 et 39,07 µg/ml pour anti-Cc et anti-MI respectivement. Des études de réactivité croisée utilisant le test d'Ouchterlony et la technique ELISA ont montré que ces anti-venins reconnaissent de manière croisée les venins Cc, MI et Ba.

#### **Perspective 2015**

- Mise au point et validation du dosage quantitatif et qualitatif du venin de scorpions dans le sang des patients envenimés afin de (i) Montrer la corrélation entre la quantité du venin circulant et la sévérité des symptômes cliniques pour optimiser le traitement. (ii) Déterminer le type de scorpion incriminé (*Androctonus* ou *Buthus*).
- Mimer l'envenimation accidentelle chez des animaux de laboratoire : études pharmacocinétiques, physiopathologiques, avant et après immunothérapie. Tester l'efficacité de l'anti-venin « Inoscorpi ».
- Etudes clinico-biologiques chez des patients envenimés
- Recherche, conception et développement de molécules anti-tumorale, anti-angiogéniques et/ou pro-apoptotiques.
- Etude de faisabilité de production des sérums thérapeutiques en collaboration avec l'industrie pharmaceutique.

#### **Publications 2014**

**Naoual Oukkache**, Rachid El Jaoudi , **Noreddine Ghalim**, **Fatima Chgoury**, Balkiss Bouhaouala, Naima El Mdaghri and Jean-Marc Sabatier (2014), Evaluation of the Lethal Potency of Scorpion and Snake Venoms and Comparison between Intraperitoneal and Intravenous Injection Routes. *Toxins* :6, 1873-1881.

Ibtissam Malih, Muhamad Rusdi Ahmad rusmili, Ting Yee Teeb, Rachid Saïle, **Noreddine Ghalim**, Iekhsan Othman (2014). Proteomic analysis of Moroccan cobra *Naja haje* *legionis* venom using tandem mass spectrometry, *Journal of proteomics* 96:240-252

Abdelghani Bounafaa, Hicham Berrougui, Souade Ikhlef , Abdelkhalid Essamadi , Boubker Nasser, Ahmed Bennis, Najoua Yamoul , **Noreddine Ghalim** , Abdelouahed Khalil. (2014). Alteration of HDL functionality and PON1 activities in acute coronary syndrome patients. *Clin Biochem.* 2014 Sep 15. pii: S0009-9120(14)00658-4.

Sanaa Ouatou, Maria Ajjemami, Hicham Charoute, Hajar Sefri, **Noreddine Ghalim**, Houria Rhaissi<sup>3</sup>, Houda Benrahma, Abdelhamid Barakat and Hassan Rouba (2014). Association of APOA5 rs662799 and rs3135506 polymorphisms with arterial hypertension in Moroccan patients. *Lipids in Health and Disease* , 13:60doi: 10.1186/1476-511X-13-60

Hanaâ Lahrach, Fadwa Essiarab, Mohammed Timinouni, Bachir Hatim, Salma El Khayat, Loubna Er-Rachdi, Jamal Jarir, Anas Kettani, **Noreddine Ghalim**, Hassan Taki, Halima Lebrazi, Benyounes Er-Ramdani, Rachid Saïle. Association of Apolipoprotein E Gene Polymorphism with End-Stage Renal Disease and Hyperlipidemia in Patients on Long-term Hemodialysis. *Renal Failure* 2014 Nov;36(10):1504-9. doi: 10.3109/0886022X.2014.949760.

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

The coordinates of human health are complex even in a single population but they are even more complex in migrants whose life situation is always influenced by the host country and the country of origin. Some migrants may experience several host countries and some return to the country of origin. Thus it is important to survey well being, health status, disease panorama and use of health services of immigrants compared to the native population; such analyses would be incomplete without casting a view on the same indicators and parameters in the country of origin. Thus for this project we have collected a team of experts to cover health aspects of the full cycle of migration, viewing the health situation in Egypt, Tunisia, Algeria and Morocco as representatives of the Mediterranean North African (NA) partner countries, the origins of vast numbers of immigrants in EU. The EU partner countries from France, Italy, Germany (subcontracting Slovenia) and Sweden are not only receivers of the NA immigrants but they also have larger numbers of immigrants from others areas, allowing comparisons between immigrant groups. The team has experience on a variety of health and disease measures and it has an access to a variety of survey and register material relating to population health, disease patterns and function of health care systems. Many of the surveys and diseases registers have been carried out/constructed by the present partners who thus possess unique sources of data."

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

**Réalisations:** Revues sur:

- Obésité et Style de Vie chez les enfants et adultes Nord Africains et les Immigrants NA en Europe
- Cancers chez les migrants
- Consanguinité et maladies génétiques chez les Nord Africains et les Immigrants NA en Europe
- Maladies infectieuses chez les Nord Africains et les Immigrants NA en Europe
- Ethique en recherche en Afrique du Nord
- Flux migratoires des pays d'Afrique du Nord vers l'Europe
- Impact de l'immigration sur l'épidémiologie moléculaire du VIH-1 et le développement de la résistance aux ARV dans les pays d'Afrique du Nord et European
- Organisation d'un atelier sur « Immigration et stratégie de lutte anti-tuberculeuse » 24 Mars 2014

**Publications 2014 :**

**Mazini L**, Matar N, Bouhya S, Mrzouk D, Anwar W, **Khyatti M**. Umbilical Cord Blood Banking for Transplantation in Morocco: Problems and opportunities. Journal of Stem Cells and Regenerative Medicine, 2014.

Hemminki K, Försti A, **Khyatti M**, Anwar WA, Mousavi M. Cancer in immigrants as a pointer to the causes of cancer. Eur J Public Health. 2014 Aug;24 Suppl 1:64-71.

Anwar WA, **Khyatti M**, Hemminki K. Consanguinity and genetic diseases in North Africa and immigrants to Europe. Eur J Public Health. 2014 Aug;24 Suppl 1:57-63.

**Khyatti M**, Trimbitas RD, Zouheir Y, Benani A, El Messaoudi MD, Hemminki K. Infectious diseases in North Africa and North African immigrants to Europe. Eur J Public Health. 2014 Aug;24 Suppl 1:47-56.

Marzouk D, Abd El Aal W, Saleh A, Sleem H, **Khyatti M**, Mazini L, Hemminki K, Anwar WA. Overview on health research ethics in Egypt and North Africa. Eur J Public Health. 2014 Aug;24 Suppl 1:87-91.

Gualdi-Russo E, Zaccagni L, Manzon VS, Masotti S, Rinaldo N, **Khyatti M**. Obesity and physical activity in children of immigrants. Eur J Public Health. 2014 Aug; 24 Suppl 1:40-6.

Toselli S, Gualdi-Russo E, Boulos DN, Anwar WA, Lakhoua C, Jaouadi I, **Khyatti M**, Hemminki K. Prevalence of overweight and obesity in adults from North Africa. Eur J Public Health. 2014 Aug;24 Suppl 1:31-9.

Kassar H, Marzouk D, Anwar WA, Lakhoua C, Hemminki K, **Khyatti M**. Emigration flows from North Africa to Europe. Eur J Public Health. 2014 Aug;24 Suppl 1:2-5.

Miri L, Wakrim L, Kassar H, Hemminki K, **Khyatti M**. Impact of Immigration on HIV-1 molecular epidemiology in West Africa, Maghreb and Southern Europe. AIDS Rev. 2014 Apr-Jun;16(2):109-16.

Elamrani A, Moumad, Attaleb, Benhassou, Försti, Ennaji, El Mzibri, **Khyatti M**. Absence of CHEK21100delC, R145W and I157T mutations in breast cancer in a Moroccan population. Journal of Cancer Research and Treatment, 2014 2 (1), pp 6-9.

### **Equipe des Cellules Souches et Thérapie Cellulaire**

Responsable : **Loubna MAZINI, PhD**

Ouafa Ouardy (Assistante de laboratoire et Doctorante)

2 étudiants Master

#### **PARTENAIRES :**

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

Dans la perspective de l'application thérapeutique des cellules progénitrices endothéliales pour la réparation des tubules rénaux, des cellules souches mésenchymateuses (CSM) du sang placentaire ont été transformées in vitro en progéniteurs endothéliaux par activation avec les facteurs de croissance VEGF et b-FGF. Comme cela a été mentionné dans le rapport de 2013, cette transformation cellulaire a été accompagnée par l'acquisition des marqueurs membranaires endothéliaux et la perte des marqueurs mésenchymateux. L'expression de la Cytokératine 8/18 et le VEGF a été également observée chez les cellules progénitrices endothéliales, preuve du changement structurel des CSM. Des molécules d'adhésion apparaissent et témoignent de l'acquisition de l'aptitude des cellules progénitrices à migrer d'une niche à une autre.

Des résultats préliminaires ont montré la détection des ARNm du CXCR-4 et CXCR-7, deux chemokines sécrétées par les progéniteurs endothéliaux et qui sont impliqués dans le

phénomène de homing cellulaire vers les sites endommagés au niveau rénale. D'autres travaux sont également en cours afin de définir le mécanisme de migration de ces cellules progénitrices ainsi que leur mécanisme d'action sur les tubules endommagés. Pour cela, des prélèvements de tubules rénaux endommagés doivent être réalisés en collaboration avec des cliniciens et après accord du comité d'éthique. Par ailleurs, l'étude de l'expression génétique des marqueurs Pax-2 et WT1 permettront de définir l'irréversibilité du phénomène de la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM).

Dans un autre contexte, et en raison de la difficulté des réalisations des prélèvements de sang placentaire, une autre source de cellules souches a été considérée et un premier travail sur la séparation et l'expansion in vitro des cellules souches mésenchymateuses du tissu adipeux a été effectué. Le tissu adipeux peut effectivement être lui aussi une source de progéniteurs endothéliaux. Des résultats préliminaires sur l'utilisation des CSM pour la régénération cutanée sont très prometteurs. En effet, des essais utilisant ces CSM dans le cas de la sclérodermie et des ulcères non cicatriciels des membres inférieurs ont été réalisés en collaboration avec le service de médecine régénératrice et plastique du centre hospitalier Ibn Roch de Casablanca.

### **Perspectives 2015**

Un autre projet sur la promotion de la régénération osseuse par les CSM est en cours de développement avec plusieurs partenaires académiques. Ce projet consiste à allier l'ingénierie tissulaire à un biomatériau afin de reconstituer le tissu osseux in vitro mais aussi in vivo chez la souris.

### **Publications 2014**

**Mazini L**, Matar N, Bouhya S, Mrzouk D, Anwar W, Khyatti M. Umbilical Cord Blood Banking for Transplantation in Morocco: Problems and opportunities. *Journal of Stem Cells and Regenerative Medicine*, 2014.

Marzouk D, Abd El Aal W, Saleh A, Sleem H, Khyatti M, **Mazini L**, Hemminki K, Anwar WA. Overview on health research ethics in Egypt and North Africa. *Eur J Public Health*. 2014 Aug;24 Suppl 1:87-91.

## Activités de recherche au Département Sécurité Sanitaire des Produits, Aliments et Environnement

Responsable : **Nezha COHEN, PhD, DES, DVM**

Brahim BOUCHARIF (PhD)  
Bouchra KARAOUANE (PhD)  
Hayat ENNAJI (PhD)  
Mostafa Mliji (PhD)  
Nadia OUBRIM (PhD)  
Mohammed Bennani (PhD)  
6 Doctorants

### **PARTENAIRES**

#### **Institutionnels :**

Laboratoire de virologie Médical, IPM, Casablanca  
Laboratoire de Bactériologie Moléculaire IPM, Casablanca

#### **Nationaux :**

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

#### **Internationaux :**

Institut Pasteur de Lille

Réseau International des Instituts Pasteurs et Institut Associés :

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

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

Laboratoire de biologie - Faculté des Sciences de Sfax Tunisie

Laboratoire de microbiologie des aliments - Institut Pasteur d'Alger

Laboratoire de microbiologie des aliments - Institut Pasteur de Tunis

Pôle technologique Borge Sadria - Tunisie

L'assurance de la sécurité sanitaire et de la qualité des aliments et de l'environnement est une question d'intérêt vital pour le développement économique d'un pays. L'Institut Pasteur du Maroc, dans une optique de renforcement du système de contrôle sanitaire, a développé depuis 1993 plusieurs activités, dans le but de protéger la santé du consommateur et de garantir la qualité des produits destinés à être distribués au niveau national ou ceux destinés à l'export.

La vocation du DSPAE étant, la surveillance de la qualité des produits alimentaires, des eaux et de l'environnement, ses laboratoires (i) effectuent des contrôles de la salubrité des eaux (eaux de boisson, eau de baignade, eau de puits, eau chaude sanitaire, eau des systèmes de chauffage...) et des aliments (autocontrôle et surveillance des matières premières, des produits semi-finis et des produits finis), (ii) assurent les contrôles officiels des eaux et des produits alimentaires destinés à l'exportation avant expédition ainsi que les produits importés, (iii) soutiennent le développement des industries agroalimentaires et des réseaux de distribution, (iv) assurent l'accompagnement des industriels et l'apport du soutien technique aux laboratoires d'autocontrôles des entreprises en plus de promouvoir l'hygiène en restauration et en industrie agroalimentaire par le biais de la formation, des conseils, des audits et des études HACCP.

Depuis l'an 2000, les laboratoires du DSPAE ont effectué divers travaux de recherche comprenant non seulement les analyses des substances, qui peuvent être vectrices d'infection : eaux, produits alimentaires d'origine animale, végétaux, air,... ; mais également l'évaluation de la qualité et de l'efficacité des produits à usage médical, paramédical, et même des travaux d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de pathogènes dans certains produits et substances. Cette activité de recherche a permis de participer au développement des méthodes rapides en microbiologie et leurs applications biotechnologiques.

La synthèse des travaux publiés en 2014 résume, en partie, les résultats des enquêtes épidémiologiques de terrain dans le cadre des activités de recherche menées au cours de ces cinq dernières années, à travers des concepts de la microbiologie des aliments et de l'environnement, ainsi que la qualité du processus analytique et l'évaluation qualitative et quantitative des risques liés aux dangers microbiologiques auxquels s'expose la population marocaine via les aliments et l'environnement.

Les résultats montrent l'importance et l'intérêt d'utiliser des techniques de biologie moléculaire pour la recherche des gènes de virulence des pathogènes et l'utilité de la PCR, non seulement pour sa rapidité et sa spécificité dans la détermination de l'espèce, comparativement aux techniques bactériologiques classiques, mais également pour la mise en évidence des différents gènes de virulence des pathogènes isolés des produits alimentaires, des eaux et de l'environnement et la caractérisation des souches circulantes.

Sur la base de l'analyse statistique des données sur les toxi-infections alimentaires enregistrées par la Direction d'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies, il apparaît clairement qu'au Maroc, les maladies d'origine alimentaire liées aux *Listeria monocytogenes*, *E. coli* entérohémorragiques, *Vibrio* entéropathogènes et bien d'autres pathogènes émergents sont gravement sous-estimés.

Afin de fixer les priorités dans un programme national de salubrité des aliments, il est nécessaire d'évaluer correctement l'impact des toxi-infections alimentaires collectives. Dans ce contexte, la surveillance de ces maladies doit être privilégiée.

La participation du DSPAE dans la surveillance épidémiologique des maladies liées au milieu peut être considérée comme une contribution volontaire à la surveillance de plusieurs pathogènes d'origine alimentaire, elle est donc d'une grande importance dans la mesure où les travaux réalisés dans le cadre des enquêtes de terrain pour l'appréciation de la qualité de certains produits permettent l'évaluation des risques liés à des dangers microbiens. Ces travaux ont contribué à faire le point sur la prévalence de certains dangers émergents et d'apporter quelques éléments essentiels à une éventuelle évaluation des risques pour la santé des populations. Ils représentent également un moyen de quantifier l'étendue réelle de la problématique de la sécurité sanitaire de certains produits et substances.

Un certain nombre de méthodes de diagnostic rapides sont ainsi disponibles et donc utiles à l'apport d'une réponse rapide aux épidémies et permettent la planification pour une évaluation des programmes de santé. Par l'intermédiaire des laboratoires, grâce aux rapports d'enquête, les analyses des données des contrôles de surveillance de routine, il serait intéressant de développer dans un futur proche la notion de «surveillance intégrée», comme un objectif national à court terme afin d'optimiser les possibilités de réduire l'incidence des infections. Le processus nécessitera une collaboration étroite et un échange d'informations entre la santé agricole, animale et humaine. Leur utilité serait renforcée par la facilitation de l'analyse comparative des caractéristiques des isolats microbiens trouvés à différentes étapes de la production alimentaire, la transformation et la distribution, avec des isolats prélevés chez les consommateurs suspectés de souffrir d'une TIAC. En plus de fournir les informations nécessaires pour la traçabilité des produits et donc la possibilité de rappel du produit alimentaire suspect, la surveillance intégrée permet d'optimiser les mesures et d'atténuer les coûts dans la gestion des risques. En outre, la disponibilité des données serait d'une grande utilité pour atteindre les objectifs de santé dans la réduction de l'incidence de ces maladies.

### **Publications 2014**

-Mounjid J., **Cohen N.**, Fadlaoui S. and Oubraim S., Evaluation of physicochemical and bacteriological quality of Oued Merzeg (Suburbain of Casablanca, Morocco), *International Research Journal of Environmental Sciences*, 3(6),75-80 (2014).

-B. El Amraoui, M. El Amraoui, **N. Cohen**, A. Fassouane. Anti-*Candida* and anti-*Cryptococcus* antifungal produced by marine microorganisms, *Journal de Mycologie Médicale* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.04.004>: 484:p5.

-Mounjid J., **Cohen N.**, Fadlaoui S., B elhouari A. and Oubraim S., Contribution à l'évaluation de la qualité physico-chimique du cours d'eau Merzeg (Périurbain de Casablanca, Maroc), *Larhyss Journal* ISSN 1112-3680, N° 18 Juin 2014, pp.31-51.

-K. Hajjami, M.M. Ennaji, S. Fouad, **N. Cohen**. Detection, counting parasite eggs and assessing of their viability in Wastewater sludge of Settat treatment plant. *European Journal of Water Quality* 01/2014; 44(1):55 - 66.

-Souad Merzougui, Mustapha Lkhider, Noel Grosset, Michel Gautier, **Nozha Cohen**. Prevalence, PFGE Typing, and Antibiotic Resistance of *Bacillus cereus* Group Isolated from Food in Morocco. *Foodborne Pathogens and Disease*. February 2014, 11(2): 145-149.

-Safaa Fouad, Kaoutar Hajjami, **Nozha Cohen**, Mohamed Chlaida. Qualité physico-chimique et contamination métallique des eaux de l'Oued Hassar : impacts des eaux usées de la localité de Mediouna (Périurbain de Casablanca, Maroc). *Afrique Science*. 01/2014; 10(1):91 - 102. –



## Plateforme Transverse : Cellule Bio-informatique

### Equipe de la cellule Bio-informatique :

Fouzia RADOUANI, PhD  
Mohamed TIMINOUNI, PhD  
Lahcen WAKRIM, PhD  
Hamid BARAKAT, PhD  
Adnane LAGHRISSI, Ingénieur d'état  
Khalid GABI, Ingénieur Général

La science de la bio-informatique ou biologie computationnelle est de plus en plus utilisée pour améliorer la qualité de la vie. Elle est constituée par l'ensemble des concepts et des techniques nécessaires à l'interprétation de l'information génétique (séquences) et structurale (repliement 3D) de l'ADN. La bio-informatique a été développée sur la nécessité de comprendre le code de la vie, pour ce fait les projets de séquençage de l'ADN massives ont évolué et ont recommandé l'usage des outils de bio-informatique. Le but ultime de la bio-informatique est de découvrir la richesse de l'information biologique caché dans la masse de la séquence et sa structure et d'obtenir une vision claire de la biologie fondamentale des organismes et utiliser cette information pour améliorer le niveau de vie de l'humanité. Elle est utilisée maintenant et dans l'avenir dans les domaines de la médecine moléculaire pour aider à produire des médicaments plus efficaces et personnalisés et présente des avantages environnementaux dans l'identification des bactéries des déchets de nettoyage et d'agriculture.

### Contexte :

Depuis l'année 2000, les chercheurs de l'IPM, visant la compréhension de certaines pathologies et mécanismes se sont intéressés à l'utilisation de la bio-informatique dans leurs projets de recherche, que ce soit en virologie, bactériologie ou en génétique humaine.

En 2011, l'Institut Pasteur du Maroc en collaboration avec quatre Universités Marocaines et trois institutions nationales ont été appelé pour rejoindre 15 pays Africains (32 Institution Africains) et 2 Américaines pour constituer un Réseau Africain de Bioinformatique, dans le cadre d'un projet dénommé **H3Abionet** qui a comme principale mission le développement des capacités en bio-informatique à travers l'Afrique en assurant :

- L'expertise et support du projet H3Africa
- Mener des études en génomique et population ciblant la population Africaine.

L'atteinte des objectifs sera faite à travers 5 activités majeures :

- Education et formation
- Recherche et développement des outils
- Développement des infrastructures en informatique
- Support des utilisateurs et communication
- Assurer un programme d'accréditation pour aider, préparer et développer des laboratoires en ligne avec les normes internationales en vigueur

Le financement du projet H3Abionet est assuré par le gouvernement Américain via le National Institute of Health (NIH).

En 2014, l'IPM, a été appelé par la direction du Réseau International des Instituts Pasteurs pour participer à la mise en place d'un réseau Pasteur de Bio-informatique dénommé «**IPIN- BIO-IT**».

## Réalisations :

Durant l'année 2014, la mise en place de la plateforme bio-informatique avec un serveur dédié et du personnel formé a constitué l'objectif principal. Ainsi le personnel constituant l'équipe responsable de cette plateforme a bénéficié de formations et a développé des collaborations à l'échelle nationale et internationale.

### ➤ Infrastructure

Mise en place de la Plateforme de bio-informatique : un serveur dédié à la bio-informatique est installé, et des outils sont en cours d'installation.

### ➤ Formation

Le personnel constituant l'équipe Bio informatique de l'IPM a bénéficié d'un certain nombre de formations (cours et workshops) à l'échelle Internationale :

- Workshop Ebiokit en Tanzanie en 2013
- Workshop NGS à l'IPT en 2014

### ➤ Encadrement

L'Institut Pasteur du Maroc a toujours joué le rôle de HUB pour les étudiant accueillis dans les laboratoires de l'institut pour réaliser leurs travaux de fin d'étude (licence, master, Doctorat).

Dans cet objectif, l'IPM et l'ENSAT, membres du réseau H3Abinet ont collaboré pour la supervision des étudiants en Master Bio-informatique, au cours de leurs stages à l'IPM, les étudiants ont pu développer un certain nombre d'outils de Bio-informatique.

Les travaux de recherche dans le laboratoire de génétique Humaine ont abouti au développement de deux bases de données de maladies génétiques au Maroc :

- ✓ Une base de données des maladies génétiques trouvées chez des patients Marocain «Moroccan Genetic Disease Database (MGDD)», accessible via <http://mgdd.pasteur.ma>. La MGDD donne un aperçu sur le spectre des troubles génétiques étudiées dans la population marocaine.
- ✓ La deuxième base de données développée est pour collecter et documenter les mutations fondatrices liées aux maladies génétiques chez la population méditerranéenne, accessible via <http://mfmd.pasteur.ma/>.

### ➤ Manifestations scientifiques

#### • Organisation de workshop

Workshop Galaxy en Octobre 2014

#### • Contribution à l'Organisation de conférence

- Organisation de la conférence International de bio-informatique de l'ISCB/ASBCB en collaboration avec Université de Cape Town et l'IPT
- Organisation du H3Abinet consortium meeting en Octobre 2014

### ➤ Publications

Hicham Charoute, Halima Nahili, Omar Abidi, Khalid Gabi, Hassan Rouba, Malika Fakiri, Abdelhamid Barakat. **The Moroccan Genetic Disease Database (MGDD): a database for DNA variations related to inherited disorders and disease susceptibility.** Eur J Hum Genet. 2014 Mar;22(3):322-6.

## Recherche & Enseignement à l'IPM Tanger

Responsable : **Mohammed ABID, PhD**

Fatima EL MALKI, PhD

Latifa ENNANEI (DESS Chercheur)

Hadbaa ECH-CHAOUI (Assistant de recherche)

Hicham BAKKALI (Assistant de recherche et Doctorant)

2 Doctorants

### PARTENAIRES

#### ➤ Nationaux :

Universités de la Région du Nord : -Conventions de partenariat avec Faculté des Sciences de Tétouan ; Faculté des Sciences et Techniques de Tanger ; Faculté des Sciences pluridisciplinaires de Larache ;

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

#### ➤ Internationaux

Institut Pasteur de Guadeloupe, John Hopkins University (Philadelphia, USA) ;

### Domaines de recherche

**Projet 1** : Epidémiologie de la tuberculose au Nord du Maroc : Diversité Génétique des souches *Mycobacterium tuberculosis*

**1<sup>è</sup> étude : Diversité génétique des souches *Mycobacterium tuberculosis*** : Recherche des souches MDR et XDR. Un total de 241 souches cliniquement et symptomatiquement tuberculeuses a été sélectionné et enrôlé dans l'étude. 91 souches sur les 171 étudiées sont culture positive. Sur les 25 cultures qui ont subi un antibiogramme ; 12% sont RIF mono-résistants, 8% sont isoniazide résistants, et 20% sont MDR. Les tests de génotypages de 76 isolats ont donné les résultats suivants : 2 sont isoniazid-résistant (2.6%), 5 sont rifampicin-résistant (6.5%), et 34 sont MDR TB (45%). Le résultat le plus intéressant de cette étude est que la comparaison phénotype/génotype montre que toutes les souches qui ont une mutation sur le gène *rpoB* sont phénotypiquement à la rifampicine et/ou isoniazide. Nous avons identifié deux mutations par séquençage intéressantes sur ces souches : en position 421 et 455, ce qui les met hors région hotspot RRDR, utilisée pour le « design » des tests de diagnostic.

**2<sup>è</sup> étude : Etude comparative entre Mas PCR (multiple allele-specific PCR) pour l'isoniazide, le Hain Test et l'antibiogramme comme gold standard.**

**L'objectif est** de mettre au point une technique maison utilisant une seule réaction de PCR pour déterminer si une souche est résistante à l'isoniazide sans passer par l'antibiogramme. Nous

avons sélectionnés 38 souches monorésistantes ou MDR sur lesquelles nous avons mis au point la technique Mas PCR. Pour cela nous avons sélectionnés deux régions : KatG et Mab sur la région RRDR. Les résultats de cette étude sont en cours d'interprétation, mais concordent à dire que cette technique maison, pas chère et facile est prometteuse. Les résultats préliminaires sont mentionnés sur le tableau suivant.

**3<sup>e</sup> étude : Mise au point d'un Kit de Diagnostic rapide de la tuberculose.** La première phase consiste à mettre au point un test rapide d'identification de Mycobacterium tuberculosis en phase finale. Il permet la détection de Mycobacterium tuberculosis dans un tube par fluorescence à l'œil nu. Un article dans ce sens est soumis pour publication. Ce projet est en collaboration avec Mascir. La technique utilisée est basée sur la technique LAMP (Loop Mediated Isothermal Amplification). Elle a été validée sur 60 isolats cliniques. La deuxième phase du projet consiste à mettre au point un Kit de détection de la résistance à la rifampicine et l'isoniazide. La technique utilisée est de haute technologie et est basée sur le point de fusion. Nous sommes à l'étape de validation du test sur des souches clinique de différents phénotypes. Les résultats sont très prometteurs.

## **Projet 2 : Épidémiologie de la multi-résistance bactérienne aux antibiotiques et nouvelles approches thérapeutiques.**

**1<sup>e</sup> étude :** Mise en évidence de l'ampleur de l'antibio-résistance in vitro et contribution à l'évaluation de son impact sur l'efficacité thérapeutique in vivo.

**2<sup>e</sup> étude :** Caractérisation phénotypique et moléculaire des entérobactéries multirésistantes (BLSE, Qnr, Cpase,..) dans la région Nord-ouest du Maroc (en collaboration avec l'équipe de valorisation des microorganismes : génomique et bioinformatique, FST-Tanger. Notre étude a été réalisée sur une collection d'environ 500 isolats d'entérobactéries collectés à Tanger, Tétouan et Larache. Les résultats de l'antibiogramme ont montré l'émergence des souches résistantes à la majorité des 14 antibiotiques testés sauf pour l'Amikacine. Les résultats du séquençage montrent qu'Enterobacter aérogène possède le variant qnrB6 du plasmide pWCH-LM3. E. coli et K. pneumonia possèdent deux variantes :qnrB3 et qnrB19 chez E. coli et qnrB1 et qnr42 chez K. Pneumonia. Chez Citrobacter freundii nous avons détecté plusieurs variantes du gène qnr: qnrB10, qnrB12, qnrB13, qnrB23, qnrB24 qnrB29 ou qnrB41. Pour qnrS nous avons trouvé le variant qnrS1 chez K. pneumonia et qui est le plus isolé dans le monde.

### **Perspectives 2015:**

- Criblage d'avantage de déterminants génétiques : qnrC, qnrD et qepA pour les gènes en rapport avec la résistance au quinolones/fluoroquinolones ainsi que la détection les mutations chromosomiques gyrA et parC.
- Criblage des gènes carbapénémases : KPC, VIM, IMP et OXA48.
- Déterminer les différents variants par séquençage et RFLP.
- Déterminer la phylogénie par PFGE.

### **Publications 2014:**

Fadwa El Fassi, **Fatima El Malki**, Houda Benaicha, Mohamed Idaomar, Said Barrijal High levels multi-resistance to antibiotics among extended spectrum  $\beta$ -lactamases-producing Enterobacteriaceae from Northwest Morocco. Current Research in Microbiology and Biotechnology Vol. 2, No. 4 (2014): 438-443

L'institut Pasteur du Maroc a assuré l'encadrement et la soutenance de **39 Masters**, **22 thèses de Doctorat National** et **70 publications** dans des journaux internationaux indexés durant l'année 2014.

Actuellement **42** étudiants doctorants préparent leur thèse au niveau des laboratoires de Recherche de l'institut.

**Les manifestations scientifiques organisées** sont réparties en réunions, tables rondes, ateliers, conférence et workshop :

- ✓ **Réunion MATI du 24 au 26 Novembre 2014** ; cette réunion s'est déroulée sous forme de plénières, tables rondes et 4 ateliers portant sur les envenimations scorpionique et ophidienne, arboviroses émergentes, hépatites chroniques et cancers et résistance aux antibiotiques.
- ✓ **Réunion du consortium du réseau H3A bionet** du 13 au 14 octobre 2014
- ✓ **workshop de bio-informatique (Galaxy)** le 13 octobre 2014
- ✓ **Quatrième édition du Congrès Maghrébin sur les Toxi-infections alimentaires sous le patronage de sa majesté le roi Mohamed 6** sous le thème: Sécurité sanitaire des aliments face aux mutations sociétales et à la mondialisation, à Fès les 17,18 et 19 Avril 2014.
- ✓ Atelier sur la Microbiologie prévisionnelle le 15 avril 2014
- ✓ Atelier sur les Principes et mise en place de la démarche HACCP, le 16 avril 2014



**Département De Sécurité Des Produits,  
Aliments Et Environnement**

## Composition

### Equipe

M. **ALLALI**, Chef de Département

Nezha **COHEN**, Chef de Division Microbiologie

Brahim **BOUCHRIF**, Chef de Service Bactériologie alimentaire

Driss **EL HABCHI**, Chef de service Toxicologie

## Missions

L'IPM est une institution de santé publique. Il accorde une importance majeure à la sécurité alimentaire, et considère la protection de la santé publique comme l'une de ses préoccupations majeures. Pour cela, trois unités ont été mises en place :

- Une unité de contrôle et de sécurité alimentaire, qui a pour missions :
  - ✓ Les analyses microbiologiques, chimiques et toxicologiques des denrées alimentaires.
  - ✓ La sensibilisation du personnel des structures de restauration collective et des industries agro-alimentaires aux grandes règles d'hygiène.
  - ✓ L'assistance, le conseil et le diagnostic.
- Une unité Eau et environnement, chargée du contrôle de la qualité des eaux.
- Une unité de contrôle pharmaceutique et cosmétique : cette unité assure le contrôle de la production locale en matière de sérums, solvants, réactifs et milieux de culture et le contrôle physiologique et microbiologique d'échantillons provenant de firmes externes.

## Bilan d'activité global Casablancaet Tanger -Réalizations 2014/2012-2013

Le Chiffre d'affaires réalisé par le Département de Sécurité des Produits Aliments et Environnement a connu une baisse en 2014. Ceci est dû essentiellement à la perte de conventions (06 hôtels du groupe FRAM Hôtel, Atlas Servair, hôtel Husa Casablanca, Marjane Rabat et les eaux d'Oulmes).

Le tableau suivant récapitule la répartition des Chiffres d'Affaires réalisés entre 2012 et 2014 par activité (Casa-Tanger)

Désignation	CA 2012	CA 2013	CA 2014
<b>Microbiologie des aliments</b>	2 625 622	2 550 114	2 304 750
<b>Microbiologie de l'environnement</b>	480 192	630 585	520 546
<b>Chimie et Toxicologie</b>	459 000	679 591	401 000
<b>Contrôle pharmaceutique et cosmétique</b>	196 110	322 933	200 304
<b>Audits, formations</b>	129 000	146 196	134 640
<b>Déplacements</b>	108 844	161 490	70 620
<b>Chiffre d'affaires global</b>	<b>3 648 000</b>	<b>4 495 909</b>	<b>3 631 860</b>

Le tableau suivant retrace l'évolution du taux de réalisation des Chiffres d'Affaires (Casa et Tanger) entre 2012 et 2014

CASA + TANGER	CA 2012 en Dhs	CA 2013 en Dhs	CA 2014 en Dhs
<b>CA prévu</b>	4 000 000	5 000 000	5 000
<b>CA réalisé</b>	3 648 000	4 495 909	3 631 860
<b>% des réalisations</b>	91%	90%	72,6%
<b>Evolution par rapport à 2013</b>			-20%
<b>Evolution par rapport à 2012</b>	---	23%	-1%

## Activités analytiques par laboratoire

La répartition de l'activité par laboratoire se présente comme suit :

### Division de Microbiologie (Casa+Tanger)

Désignation	Echantillons			Paramètres		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
Contrôle des produits alimentaires	4 861	4 824	4 725	35 483	33 944	28 350
Contrôle de l'environnement	669	930	766	5 830	9 540	5 362
Contrôle des milieux, produits pharmaceutiques et cosmétiques	822	898	889	2 047	3 592	3 116
<b>Total des réalisations</b>	<b>6 352</b>	<b>6 652</b>	<b>6 380</b>	<b>43 360</b>	<b>46 076</b>	<b>36 828</b>

### Division de Chimie-Toxicologie (Casa+Tanger)

Désignation	Echantillons			Paramètres		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
Laboratoire de chimie des eaux	556	764	458	11 120	15 280	6 412
Laboratoire de chimie alimentaire et toxicologie	1552	744	777	712	1046	800
<b>Total des réalisations</b>	<b>1 108</b>	<b>1 508</b>	<b>1 235</b>	<b>11 832</b>	<b>1 626</b>	<b>7 212</b>

L'année 2014 a été marquée par la signature de nouvelles conventions :

- La multinationale « Sews Cabind » avec trois sites à Casablanca : contrôle alimentaire ;
- Cosmorient à Marrakech : cosmétique ;
- Oil Argane à Marrakech : cosmétique ;
- Biolens Lab à Mohammedia : cosmétique ;
- Ould Ali épices à Beni Mellal : contrôle alimentaire ;
- Epices Assaada à Beni Mellal : contrôle alimentaire ;
- Distra à Casablanca: pharmaceutique.





## Commercial

## SERUMS, VACCINS ET PRODUITS BIOLOGIQUES

**M. Driss BAKOURI**, Chef de Division ;  
**Dr Fouzia MOUMAD**, Pharmacien Responsable ;  
**Jamal JARIR**, Responsable secteur public ;  
**Said AIT OUTOUHEN**, Responsable secteur privé ;  
**Mme Sanae NAHED** ;  
**Mme Latifa SEBBANI**.

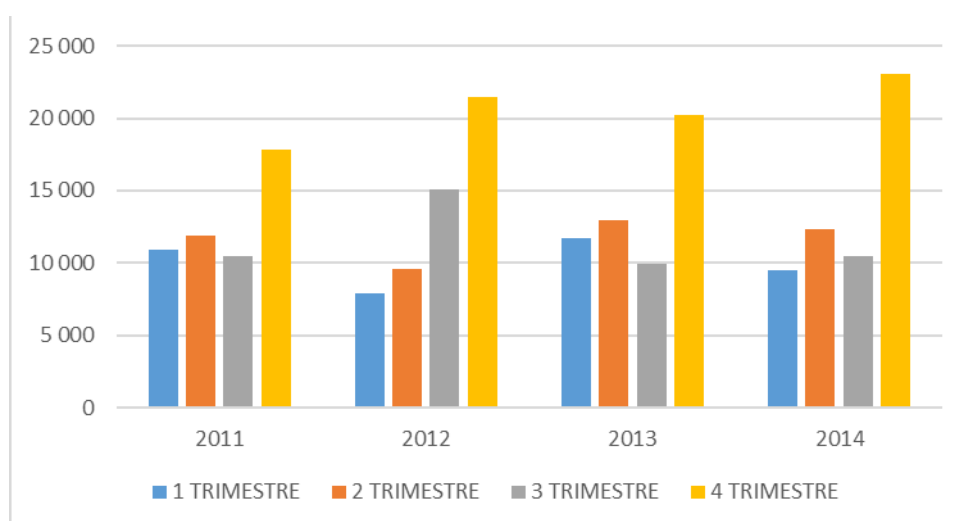
## PRODUITS DISTRIBUES PAR L'IPM

- **Stamaril** - Vaccin à virus vivant atténué contre la fièvre jaune
- **Typhim Vi** - Vaccin polysidique capsulaire Vi purifié contre la fièvre typhoïde
- **Vaxigrip** - Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté
- **Verorab** - Vaccin rabique inactivé purifié pour la prévention de la rage avant et après exposition
- **Sérum antitétanique (SAT)** - Usage prophylactique chez les personnes à risque de blessures infectées
- **Vaccin BCG** - Immunisation active contre la tuberculose
- **Vaccin antidiphthérique et antitétanique (DT)** - Primo vaccination et revaccination chez les adultes, adolescents et les enfants de plus de 7 ans
- **Onco BCG** - Traitement des carcinomes de l'endothélium urinaire de la vessie
- **Tuberculine PPD** - Test tuberculinique
- **BCG Culture SSI** - traitement des carcinomes de l'endothélium urinaire de la vessie
- **Sérum antirabique** pour l'immunisation passive contre la rage
- **Mencevax** - Vaccin méningococcique polysidique des groupes A, C, W135 et Y non conjugué contre la méningite
- **Engerix B** - Vaccin de l'hépatite B recombinant adsorbé contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B (VHB)

## ACTIVITES

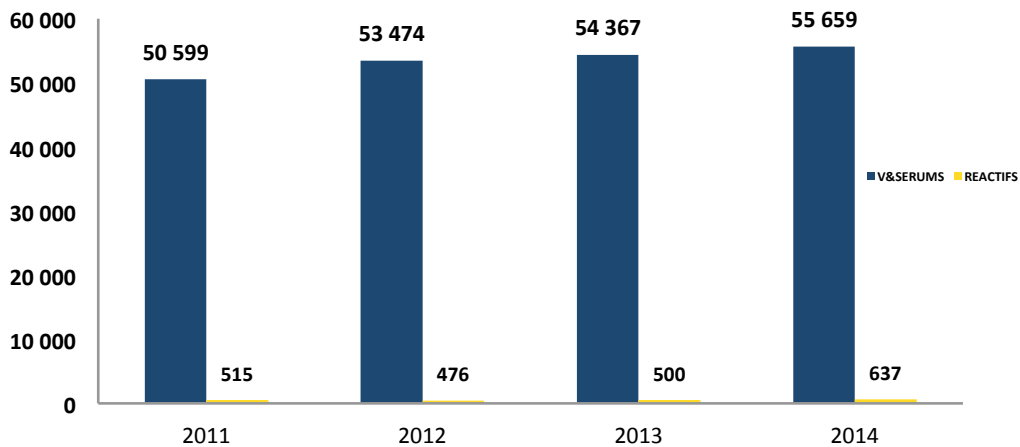
Le graphique suivant retrace l'évolution de l'activité sur les quatre dernières années :

**Evolution annuelle des ventes 2011-2014**

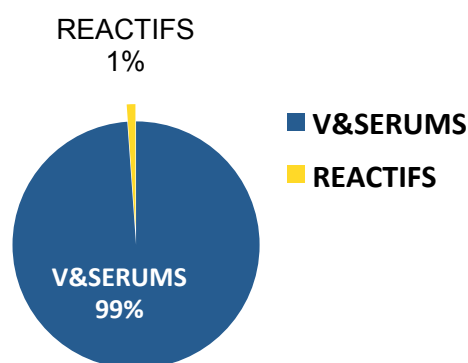


Le montant de ventes arrêtées au 31/12/2014 est de 55 MDH. Malgré l'importance de ce chiffre, les ventes ont connu une baisse par rapport aux prévisions, ceci est dû aux ruptures répétitives par défaillance des fournisseurs presque sur toute la gamme des produits commercialisés par l'Institut ; à savoir : le sérum antitétanique, la tuberculine, le sérum antirabique, Stamaril, Typhim, le BCG culture et le vaccin de la méningite.

La Division Sérums & Vaccins est le principal générateur des recettes de l'institut et participe à hauteur de 63% du total du chiffre d'affaires global de l'Institut, soit 55 MDH sur un CA global de 87MDH.



Le graphique ci-après montre que les Sérums & Vaccins constituent, à eux seuls, 99% du total des ventes de la Division. Par ailleurs, le pourcentage des ventes de réactifs est de 1% constitué essentiellement de la vente des souris blanches et des milieux de culture principalement Lowenstein-Jensen dont la production est assurée par notre propre unité de production.



Malgré la faiblesse de la demande des marchés conclus avec l'Etat et les ruptures répétitives, le niveau des ventes au cours des deux dernières années a été maintenu grâce à l'accroissement de la demande pour certains vaccins, tels que le vaccin antirabique, le vaccin BCG culture & le vaccin méningococcique tétravalent.

Au cours de l'année 2014, des efforts ont été déployés pour éviter les ruptures. Ainsi des plannings de commandes ont été envoyés au début de l'année et les marchés cadres ont été lancés suite à la décision du Conseil d'Administration.

Au cours de l'exercice 2014, la demande en sérum antirabique n'a pas été honorée à cause d'un problème de production.

La demande en vaccin antirabique a continué d'augmenter d'une année à l'autre vu l'importance des budgets alloués à ce produit par les communes, ainsi que la vaccination gratuite au niveau des bureaux d'hygiène. Néanmoins, une rupture a été constatée au cours des mois d'Octobre et Novembre de l'année 2014.

### **OPERATION PELERINAGE**

Chaque année l'IPM assure l'approvisionnement en vaccins nécessaires pour l'ensemble des pèlerins pris en charge par le Ministère des Habous et des Affaires Islamiques et du Ministère du Tourisme : vaccins contre la méningite (MENGEVAX) et la grippe saisonnière. Cette opération est coordonnée par le Ministère de la Santé.

Pour la grippe saisonnière, une Circulaire du Ministère de la Santé a rendu obligatoire la vaccination pour tous les pèlerins se rendant aux lieux saints, d'où l'augmentation des recettes générées par ce vaccin .



## Soutien Scientifique Et Experimental

## Unité de Production des Milieux de Culture et Réactifs de Laboratoire

### Composition

**Abdelaziz KAROUMI**, Responsable

Mme Zaim Fatima ;  
Mme Dahiry Khadija ;  
M. Gradess Rachid ;  
M. Aboussena Redouane ;  
M. Rabhi Allal ;  
Mme Ghazlane Zineb.

### Missions

Le but de la création de l'Unité de production des milieux de culture et réactifs de laboratoire était de répondre aux besoins des services internes de l'IPM et du marché national en milieux de culture déshydratés et prêts à l'emploi.

Cette unité, unique en son genre au Maroc, a une capacité actuelle de production de plus de 100 types de milieux de culture. Elle est équipée de matériel de pointe, et régulièrement mis à niveau de façon à répondre aux exigences des normes en vigueur.

### Bilan d'activité- Réalisations 2014

Au 31/12/2014, 518 lots de milieux de culture et réactifs de laboratoires ont été produits, contrôlés par le service compétent du Département de la Sécurité Alimentaire et de l'environnement (DSAE) et livrés aux services demandeurs. Les quantités de milieux de culture livrées ont enregistré une légère hausse, ce qui s'est traduit par une augmentation du Chiffre d'affaire réalisé en 2014 comparativement à celui de 2013. Il faut noter que la quasi-totalité des milieux de culture gélosés demandés par le DSAE sont conditionnés et livrés en boîtes de pétri.

**Tableau 1 : Production 2014**

Clients	Tubes	Flacons	Boites Pétri
DSAE	6284	9988	10220
CBM	7677	383	6116
Commercial	12285	439	100
IP TANGER	2797	2957	10
RECHERCHE	2068	1261	8
Total	<b>31111</b>	<b>15028</b>	<b>16454</b>

Le graphique suivant montre la répartition des livraisons en 2014 par client. En effet 42% des livraisons de l'Unité sont destinées au DSAE qui est notre principal client, suivi du CBM, avec 23%. La division commerciale arrive en 3ème position avec 21%.

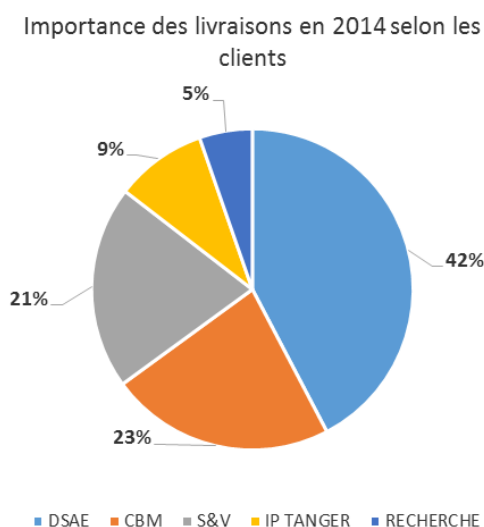


Fig.4

## Recettes et Dépenses En 2014

- Recettes

Tableau 2 : Recettes en 2014

Clients	CA en 2014
Clients Internes IPM	506 000
Secteur privé	123 000
Secteur Public	/
<b>TOTAL en DH HT</b>	<b>629 000</b>

Le service Production des milieux et réactifs a ainsi généré un chiffre d'affaire de 629 000 DH

- Dépenses

Tableau 3 : Dépenses en 2014

Désignation	Action	2014
Ressources Humaines	Formation Continue	/
Achats	Matériel Consommable & produits d'hygiène	168 750.00
	Produits chimiques	
Maintenance	Pièces de rechanges & Solvants	15 884.00
Certification	Qualification matériel technique	11 100.00
	Assurance Qualité	/
	Accompagnement et Audits	/
Marketing		
<b>TOTAL</b>		<b>196 784.00</b>

Soit un balance positive de : 629 000,00 – 196 784,00 = 432 216 ,00 Dh

## Centre Expérimental de Tit-Mellil

### Composition

Responsable : Lotfi BOUSSADDA

M. Benabdelkrim Jamal

M. Elhabity Mohamed

M. Krikiss Faress

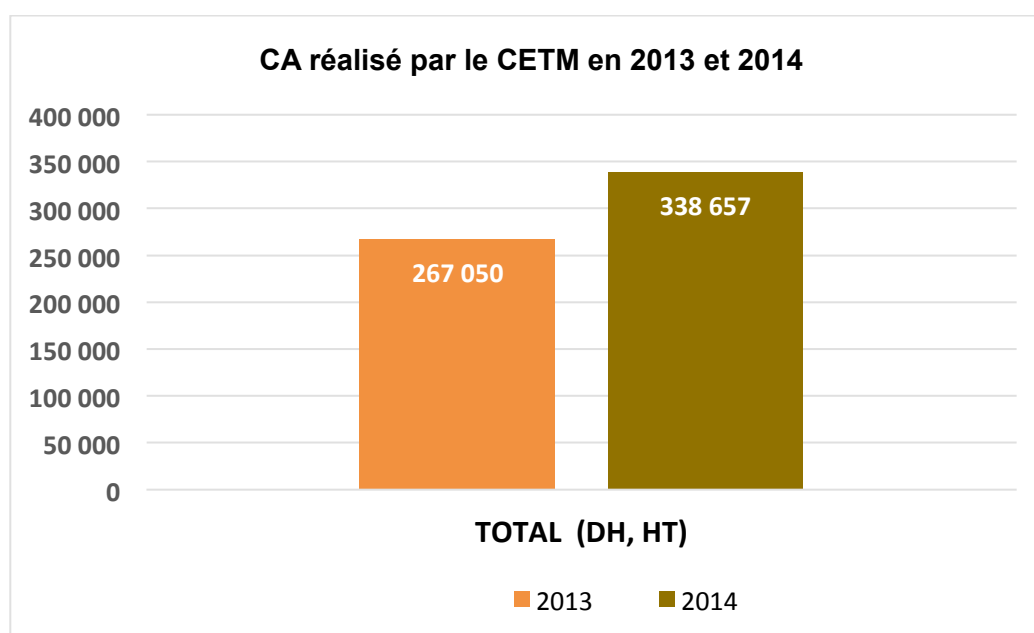
M. Elhajjaji Driss

### Recettes et Dépenses En 2014

Le tableau suivant récapitule les Recettes (vente des souris, rats et sang de cheval) enregistrées entre 2013 et 2014.

Désignations	2013	2014
Souris blanches	10 238	12 980
CA réalisé (DH HT)	255 950.00	324 500.00
Rats blancs	60	66
CA réalisé en (DH, HT)	2700.00	2970.00
Sang de cheval (ml)	7000	8950
CA réalisé en (DH, HT)	8400.00	11187.00
Irritation cutanée primaire chez le lapin (CHU, NESTLE, LPEE) (Test)	11 Tests	26Tests
CA réalisé en (DH, HT) *	-	-
Toxicité sur souris (Test)	06	05
CA réalisé en (DH HT)*	-	-
TOTAL (DH, HT)	267 050.00	338 657.50

Le graphique suivant récapitule les Chiffres d'Affaires réalisés en 2013 et 2014







## Division Médicale

## DIVISION MEDICALE

Site de Casablanca	Site de Tanger
Responsables <b>Dr. Hassan RICH</b>	Dr Khalid ABARRAH
<b>Collaborateurs :</b> Dr. Fatima BOUQDIR Dr Nourredine BOUCHRIT	Dr Chafik MERROUCH
Aicha MALHOUN Khadija NOUAOURI Nourredine EZZERDI Soufiane MACHRAOUI	M. Abd El mounaim Nafii M. Khadija El Achak

### Présentation

La Division Médicale coiffe les activités suivantes :

- Les prestations de Vaccinations et notamment celles des voyageurs. L'institut Pasteur du Maroc est le seul établissement du Royaume agréé par L'OMS pour le vaccin contre la fièvre jaune.  
Il assure aussi les prestations vaccinales individuelles ou en milieu professionnel pour des entreprises grâce aux campagnes de vaccinations saisonnières contre la grippe et tout le long de l'année contre l'hépatite virale B ou le Tétanos etc.
- Le Traitement anti rabique : La Division constitue le Centre anti rabique de Casablanca : il assure la prise en charge du traitement antirabique des personnes exposées 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.
- La Santé au travail : La Division prend en charge également l'activité de prévention médicale. Il assure la vaccination du personnel de l'institut et organise une consultation médicale périodique rentrant dans le cadre de la sante de travail. Il est également membre de la commission médicale assurant l'homologation des certificats de maladie

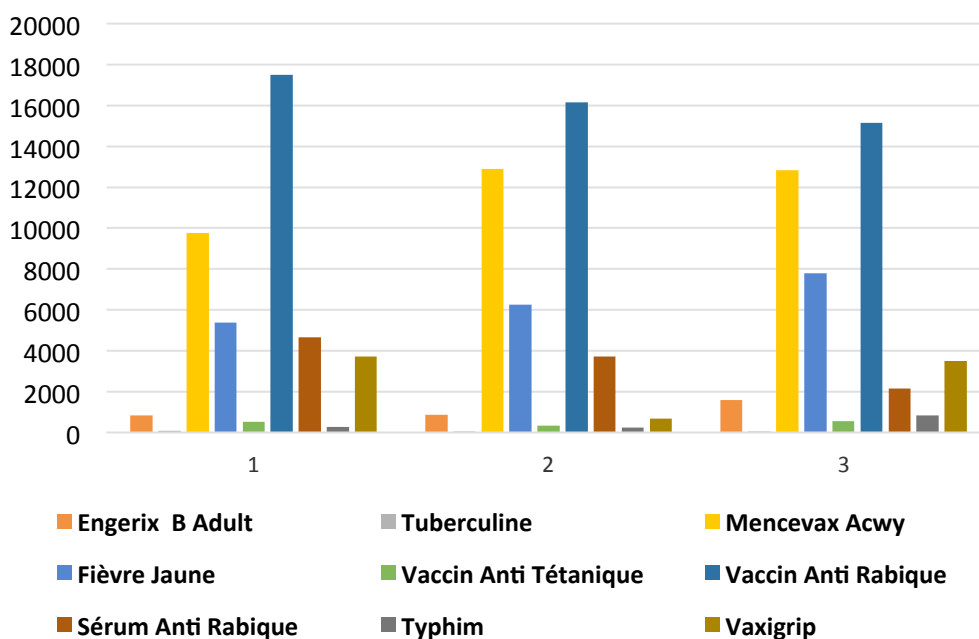
Le tableau suivant retrace le listing des Vaccins et sérums dispensés par la Division Médicale

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
Serum 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 Institute
Mencevax	GSK
Engerix B	GSK
Typhim®	Vaccin typhoïdique polysidique Sanofi / France

La demande en vaccin méningococcique «*Mencevax*» a connu une augmentation exceptionnelle durant la saison de pèlerinage c-à-d durant les mois de Juin, Juillet et Août suite aux exigences du pays d'accueil, l'Arabie Saoudite qui a imposé la vaccination contre la méningite pour le Pèlerin et l'Omra.

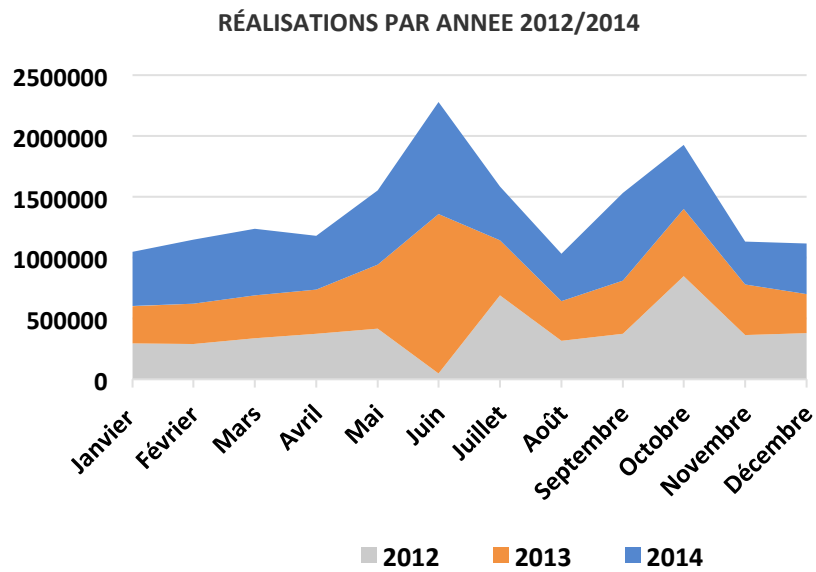
Le Vaccin antirabique vient en deuxième position concernant les produits dispensés par l'entité médicale, ce qui reflète l'ampleur de la problématique de la Rage dans notre contexte.

Le graphique suivant récapitule le Nombre de doses dispensée/Produit/année



## Réalisations de 2012 à 2014

La courbe suivante retrace les réalisations par année de 2012 à 2014



Comme le montre la courbe ci-dessus, l'année 2014 a enregistré une nette évolution par rapport aux années 2013 et 2012



**Département Administratif Financier**  
**Support et Ressources Humaines**

### Composition

**M. Tayeb DIOURI**, Chef de Département ;  
**Mme Zhor LAARIF**, Chef de la Division Ressources Financières ;  
**Mme Nezha BELHASSEN**, Chef de Service Liquidation et Trésorerie ;  
**M. Mustapha ABDERRAZAK**, Chef de Service Comptabilité.

### Ressources de l'Institut Pasteur du Maroc

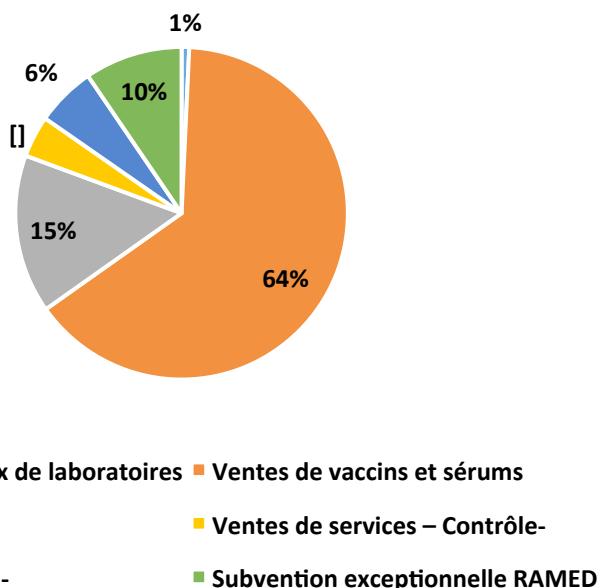
Les recettes de l'Institut Pasteur du Maroc proviennent des ressources propres et des subventions de l'Etat.

#### 1. Ressources Propres

Les ressources propres de l'Institut Pasteur du Maroc proviennent principalement de la vente des vaccins et sérums, des analyses biologiques, de la vaccination destinée aux voyageurs et des analyses agro-alimentaires et environnementales.

Le graphique suivant illustre la répartition des recettes propres de l'IPM au titre de l'année 2014 :

Répartition du Chiffre d'Affaires de l'IPM- Année 2014



Le taux de réalisation des ressources propres au titre de l'année 2014 est de l'ordre de **79 %** par rapport aux prévisions budgétaires de la même période.

La Division Sérums et Vaccins a réalisé un chiffre d'affaire de 56 MDH, soit un taux de réalisation de **94 %** par rapport aux estimations budgétaires de l'année 2014.

Le Centre de Biologie Médicale a réalisé un chiffre d'affaires de 13MDH sans le service de RAMED, soit un taux de réalisation de 47% des prévisions budgétaires de l'année 2014.

Le Département Hygiène et Sécurité Alimentaire et Environnemental a réalisé un chiffre d'affaires de 3,5 MDH soit 49% des prévisions budgétaires.

La Division Médicale de Vaccination a réalisé un chiffre d'affaire de l'ordre de 5 MDH DH, soit 74% des prévisions budgétaires.

La rubrique de produits accessoires contient les frais de déplacement facturés sur les clients pour les interventions conclues par le SAE en dehors de Casablanca et des prestations de vaccinations anti grippe, ainsi que la vente des voitures reformées qui s'élève à 261 156 DH.

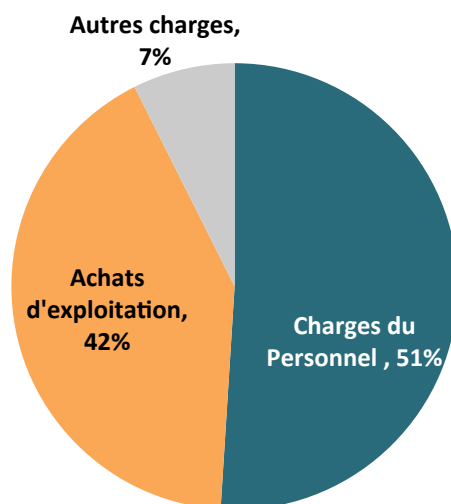
## 2. Subventions de l'Etat

En 2014, l'IPM a bénéficié d'une subvention de 39 Millions de DH répartie en subvention d'exploitation de 29 Millions de DH, et une subvention d'investissement de 10 Millions de DH.

## CHARGES D'EXPLOITATION

En 2014, les charges d'exploitation de l'IPM ont atteint 122,6 MDH avec un taux d'engagement de 88,5% et de paiement de 67,%.

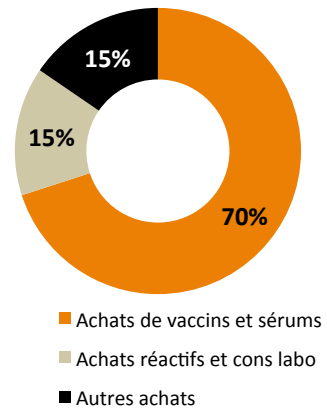
La répartition des charges d'exploitation se présentent comme suit :



### 1. Les Achats

En 2014, les achats de l'IPM ont atteint 55 Millions de DH, dont 38,5 Millions de DH pour les sérums et vaccins et 8 Millions de DH pour les réactifs et consommables de laboratoire. Le reste (8,5 Millions de DH) concerne les achats non stockés comme électricité, eau, la sous-traitance le carburant, gaz...etc.

Natures des achats	Montant (MDH)
Achats de vaccins et sérums	38,5
Achats réactifs et consommables de laboratoire	8
Autres achats	8,5
<b>TOTAL</b>	<b>55</b>



## 2. Autres Charges

Elles concernent les charges externes (les entretiens, les assurances, les transports et déplacements au Maroc et à l'étranger) et les impôts, taxes et droits de douanes avec un encours total de 8,8 MDH réparti comme suit :

Natures	Montant en M DH -Année 2014-	Taux en %
Charges externes	2,6	30%
Impôts et taxes	6,2	70%
<b>TOTAL</b>	<b>8,8</b>	<b>100%</b>

## CHARGES D'INVESTISSEMENT 2014

En 2014, le montant des charges en investissement est de **2,3 MDH** soit un taux d'engagement de 23% réparti comme suit :

Rubrique	Montants Engagés
Frais Préliminaires	507 300
Etudes liées à la gestion	138 000
Agencement	64 950
Matériel et Outillage	258 163
Matériel de transport	560 800
Matériel de bureau	92 058
Matériel informatique	656 589
<b>TOTAL</b>	<b>2 277 862</b>



## DEPARTEMENT SUPPORT

### DIVISION ACHATS ET AFFAIRES GENERALES

#### Composition

**M. Abdelkrim NAJI**, Chef de la Division Achats et Moyens Généraux

**Mme Fatiha EL BAZ**, Chef de Service Approvisionnement

L'IPM a programmé seize (16) appels d'offres dont treize (13) ont été lancés au cours de l'exercice 2014 relatifs au budget de fonctionnement (Achat des produits laboratoire et des services...) et d'investissement (matériel médicotechnique, matériel informatique et logiciel)

Les appels d'offres lancés en 2014 ont donné lieu à quatorze (14) marchés. Ils ont porté sur les achats de réactifs, de consommables de laboratoire et de services.

L'IPM a conclu six (6) marchés négociés concernant l'acquisition de vaccins, de réactifs de laboratoire et maintenance de matériel de laboratoire, mise à jour de logiciels et achat de véhicules.

Sur vingt (20) marchés établis en 2014, seuls deux (2) marchés ont été soumis au visa du Contrôleur d'Etat de l'IPM.



1822-1895

Louis Pasteur dans son laboratoire, peint par A. Edelfeldt en 1885