



Centre de Sérums
et Vaccins



2022

Rapport de performance

SOMMAIRE

L'Institut Pasteur du Maroc en BREF.....	01
Faits marquants 2022.....	05
I. Bilan Programme santé publique	
1. Projet Recherche Enseignement.....	09
2. Projet Biologie Médicale.....	55
3. Médecine préventive.....	66
4. Projet Santé Environnement.....	69
II. Bilan Programme Pharmaceutique	
5. Production des sérums, vaccins et produits biologiques.....	72
6. Distribution des sérums, vaccins et produits biologiques.....	78
III. Bilan Programme Management	
Stratégique et Support.	
7. Projet Gestion Financière.....	91
8. Projet Support.....	85
9. Projet Appui Management Stratégique.....	102

L'Institut Pasteur du Maroc en BREF

L'Institut Pasteur du Maroc a été créé en 1919 à Casablanca par l'Institut Pasteur de Paris pour lutter contre les maladies infectieuses dans la région. Au fil des ans, il s'est développé pour inclure des départements de recherche et d'enseignement, des laboratoires d'analyse, et des activités en santé publique. En 1967, l'Institut est devenu un établissement public sous la dénomination Centre de Sérums et de Vaccins et a diversifié ses activités pour inclure la recherche sur les maladies tropicales négligées et les maladies chroniques. Au cours des décennies suivantes, le centre a collaboré avec d'autres instituts Pasteur et organismes de recherche pour faire progresser la recherche sur les maladies infectieuses. Le Centre a également joué un rôle crucial dans la lutte contre la rage, la mise au point d'un vaccin contre la fièvre typhoïde et la recherche sur la leishmaniose. Plus récemment, le Centre de Sérums et Vaccins a été impliqué dans la lutte contre la pandémie de COVID-19, en menant des recherches sur le virus et en fournissant des tests de dépistage à la population marocaine. Aujourd'hui, le Centre est une institution de renommée mondiale qui se consacre à la recherche sur les maladies infectieuses et chroniques, à la formation et l'audit en santé publique et à la production de vaccins pour les populations du Maroc et d'Afrique.

Vision

Contribuer à la protection de la santé de la population par une expertise de santé publique de haut niveau et une production pharmaceutique pérenne et de qualité.

Valeurs

La nouvelle stratégie de l'institut Pasteur du Maroc est guidée par les valeurs suivantes : l'efficacité, l'efficacité, la qualité des services, le partenariat, l'innovation, la responsabilité et la reddition des comptes.

Missions

Promouvoir et développer la recherche scientifique ; Contribuer à l'enseignement des disciplines biologiques liées à ces activités.

Apporter sur des bases contractuelles une contribution d'expertise, d'analyses et conseil à tout individu, à toute entreprise, administration et autre institution régionale, nationale ou internationale.

Préparer ou importer des sérums, vaccins, ferments et produits biologiques nécessaires aux besoins du pays en ce qui concerne la médecine humaine.

Stratégie

Le plan stratégique de l'Institut a pour vision de positionner l'IPM en tant qu'Institut National de Santé Publique, jouant un rôle essentiel dans la protection de la santé de la population grâce à son expertise de santé publique de haut niveau et à une production pharmaceutique de qualité et durable. Les valeurs communes qui guident la sélection des objectifs et des actions stratégiques sont les suivantes : la gestion orientée vers les résultats, la proximité avec les besoins, l'innovation, l'ouverture tant sur le plan national qu'international, la recherche constante de qualité et d'efficacité.

Afin de concrétiser cette vision, le plan stratégique de l'IPM pour la période 2019-2023 se décline en trois programmes stratégiques :

Programme 1 : Santé Publique

Programme 2 : Production, importation et distribution de sérums, vaccins et produits biologiques

Gouvernance

Textes régissant l'Institut Pasteur du Maroc

Concernant l'organisation financière et comptable, l'IPM est soumis au Code Général de Normalisation Comptable (CGNC) conformément au décret n°2-89-61 du 10/11/1989 et à l'arrêté du Ministère de l'Économie et des Finances n° 2894 du 6 juin 2005 portant organisation financière et comptable de cet établissement.

Pour ce qui est des achats et gestion des marchés, l'IPM se réfère aux dispositions du Décret n° 2-12-349 du 8 Joumada I 1434 relatifs aux marchés publics ainsi que d'autres textes réglementant les marchés publics.

Le contrôle financier de l'État est exercé sur l'IPM en vertu de la loi n° 69-00 relative au contrôle financier de l'État sur les entreprises publiques et autres organismes. S'agissant du personnel, l'IPM dispose d'un règlement provisoire fixant les conditions d'emploi, de rémunération et d'avancement du personnel, prévoyant dans son article 4 que le personnel est régi par les textes se rapportant aux fonctionnaires similaires de l'État. Le décret n° 2.16.112 du 2 Joumada I 1437 (11 février 2016) fixant la liste des académies régionales d'éducation et de formation, leurs sièges et leurs circonscriptions.

Le conseil d'administration

L'Institut Pasteur est administré par un Conseil d'Administration, sous la présidence de Monsieur le Ministre de la Santé et de la Protection Sociale ou de son représentant, et est composé, des membres suivants :

- Le Ministre chargé de l'Économie et des Finances, ou son représentant
- Le Ministre chargé de l'Agriculture, de la Pêche Maritime, du Développement Rural et des Eaux et Forêts ou son représentant
- Le Ministre chargé de l'Éducation Nationale, du Préscolaire et des Sports ou son représentant ;
- Le Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
- Un représentant des services techniques du Ministère chargé de la Santé Publique.

Au Conseil peut s'adjoindre, à titre consultatif, toute personne dont il juge la présence utile. Le Conseil d'Administration se réunit, sur convocation de son président aussi souvent que les besoins de l'institut l'exigent, et au moins deux fois par an : Avant le 31 mai, pour arrêter les comptes de l'exercice écoulé et le programme d'action de l'exercice suivant, Avant le 31 décembre, pour examiner et arrêter le budget du

centre. Le conseil d'administration délibère à la majorité de membres présents, dont le nombre ne peut être inférieur à quatre, sur toutes les questions intéressant le centre en cas de partage des voix, celle du président est prépondérante.

Le Conseil d'Administration a notamment pour mission :

- De conclure toute convention avec les organismes publics ou privés marocains ;
- D'approuver les programmes de recherche et de production, annuels et à long terme;
- D'arrêter les budgets et le complet du centre ;
- De proposer à l'approbation du ministre chargé de la santé publique et du ministre chargé des finances l'affectation de ressources particulières au financement des programmes de recherche et de production;
- De soumettre à l'homologation du ministre chargé de la santé publique le prix de vente des produits fabriqués par l'institut.

Comité Technique et Scientifique

Le CTS est présidé par le directeur et est composé de 04 membres de droit.

- Un représentant des services techniques du ministère de la Santé et de la Protection Sociale ;
- Un représentant du ministère de l'Agriculture et de la Pêche Maritime, du Développement Rural et des Eaux et Forêts ou son représentant
- Un représentant du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
- Les spécialistes intéressés à l'activité technique ou scientifique de l'Institut désignés par le Directeur.

Il est chargé de tout aspect technique ou scientifique intéressant l'IPM. Il se réunit avant et après chaque réunion du Conseil d'Administration et aussi souvent que les besoins de l'institut l'exigent.

Comité de Direction de L'IPM

Créé le 11 Juillet 2019, le comité de Direction de l'IPM pour mission d'assister la Direction dans la gestion des affaires de l'institut, il est également chargé d'appuyer la Direction dans l'élaboration et la mise en œuvre des plans stratégiques, du projet de budget annuel de l'institut et le suivi de son exécution, le suivi et la mise en œuvre des résolutions du conseil d'administration, du conseil technique et scientifique et des recommandations des instances de contrôle, de l'élaboration du projet de réglementation intérieur de l'institut avant sa soumission au conseil d'administration pour approbation et la coordination des activités de l'institut, ainsi que la gestion de toute action visant à améliorer le fonctionnement de l'institut.

Commission des approvisionnements

Créé par décision le 7 Août 2014, elle a pour mission d'assurer la validation de la nomenclature des produits de tous les départements hors activités pharmaceutiques, d'assurer l'interface entre les demandeurs d'achats et la division achats généraux, l'étude technique des soumissions relatives aux Appels d'Offres, le suivi des commandes, le suivi des livraisons et d'assurer la conformité des produits livrés par rapport aux produits commandés.

Comité de Biosécurité et bio sûreté

Créé par Décision le 1er décembre 2015, le comité est chargé de l'élaboration des cartographies des risques biologiques d'IPM, des procédures /règles et instruction de biosécurité, l'élaboration des modes opératoires selon les risques identifiés et des plans d'urgences, de la veille à la conformité des travaux, de la formation du personnel, des investigations d'incidents, etc.

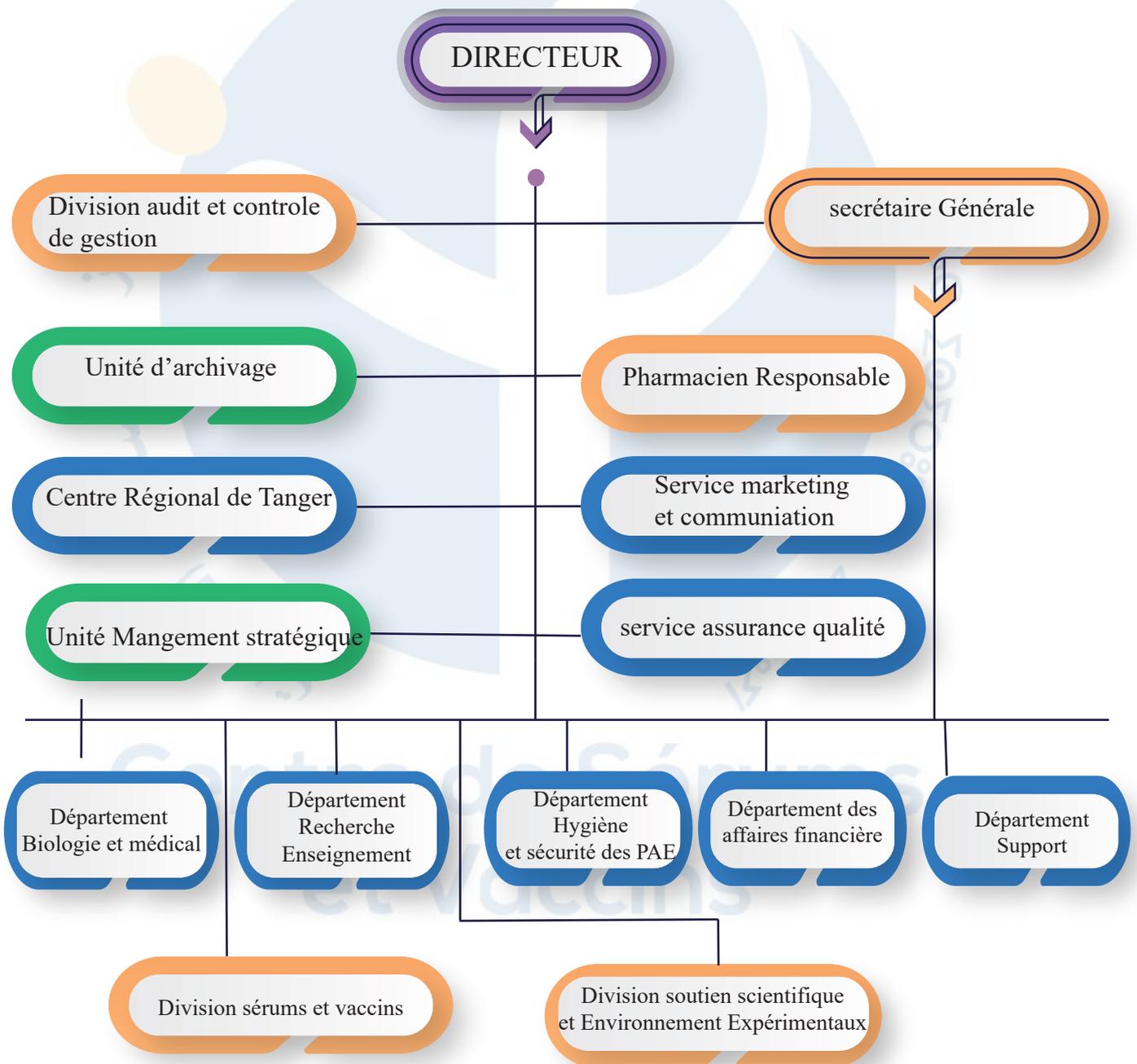
Comité de Sécurité et d'Hygiène (CSH)

Il contribue à la protection de l'environnement et de la santé du personnel et à l'amélioration de leurs conditions de travail. Depuis sa création, la commission qualité s'est réunie une seule fois.

Comité d'Audit

Créé le 27-02-2020, le comité d'Audit est une émanation du Conseil d'Administration. Il l'assiste sur le plan de la surveillance des règles de conformité des rapports financiers, du respect des prescriptions juridiques et réglementaires, ainsi que de la qualification, de l'indépendance et de l'action des auditeurs externes.

Organigramme de L'IPM



Faits marquants

Désignation de l'Institut comme centre d'Excellence Nord Africain en matière de Vaccinologie (UA/CDC Africa)



Workshop de Micro-planification du Centre d'Excellence en matière de Vaccinologie de l'IPM en partenariat avec CDC Africa



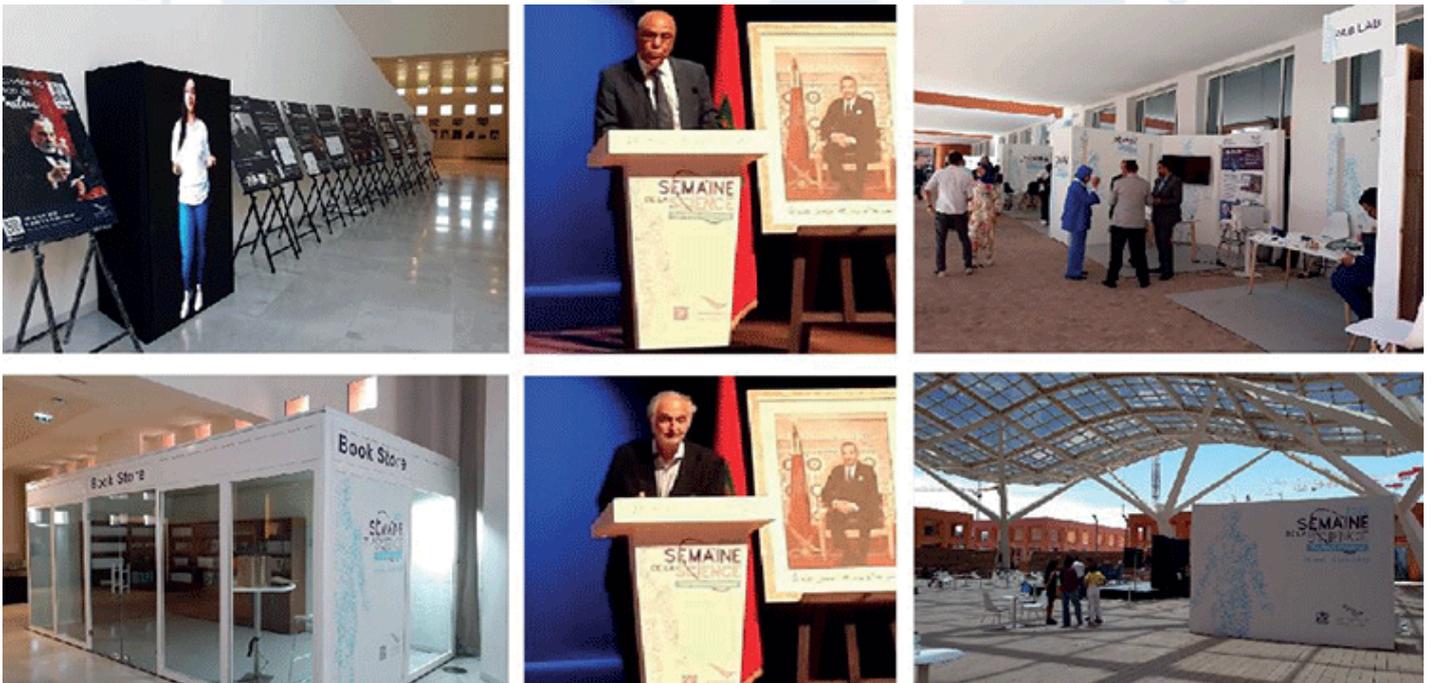
Cet événement a été planifié suite à la désignation de l'Institut Pasteur du Maroc par le CDC Africa en tant que centre d'excellence pour la vaccination contre la COVID-19. Dans ce rôle, l'Institut s'est engagé à renforcer les capacités des professionnels de la santé en leur transmettant les meilleures pratiques concernant le stockage, la distribution et l'utilisation des vaccins.

La mise en place d'un laboratoire de contrôle de qualité des vaccins (Backup)

La mise en place d'un laboratoire spécialisé dans le contrôle de qualité des vaccins, en collaboration avec le Bureau de la Réduction Coopérative des Menaces, Programme de l'Engagement Biologique, relevant du Département d'État des États-Unis. Le laboratoire consiste à assurer la qualité des vaccins fabriqués par l'établissement .



La célébration du Biocentenaire Louis Pasteur 1822 - 2022



L'Institut a conjointement célébré le biocentenaire de Louis Pasteur (1822-2022) avec l'université Mohamed VI Polytechnique les 30 et 31 mai 2022, à l'occasion de la Semaine de la science 2022, organisé par l'UM6P du 30 mai au 5 juin 2022.

Lors de cet événement, l'Institut a participé en présentant quatre conférences, neuf communications orales et 48 posters. Deux laboratoires se sont distingués par leur excellence: le laboratoire de bactériologie moléculaire a été récompensé du prix de la meilleure présentation orale, tandis que le laboratoire de santé environnementale a remporté le prix du meilleur poster

Renouvellement de l'accréditation du laboratoire de microbiologie des aliments de l'IPM



Le laboratoire de microbiologie des aliments de l'Institut a reçu avec succès le renouvellement de son accréditation NMISO17025 V 2018 pour la sixième année consécutive, délivrée par le ministère de l'Industrie et du Commerce. Cette accréditation confirme que le laboratoire est compétent et conforme aux normes internationales pour réaliser des analyses microbiologiques. Grâce à cette accréditation, le laboratoire est autorisé à effectuer une variété d'analyses microbiologiques dans divers domaines

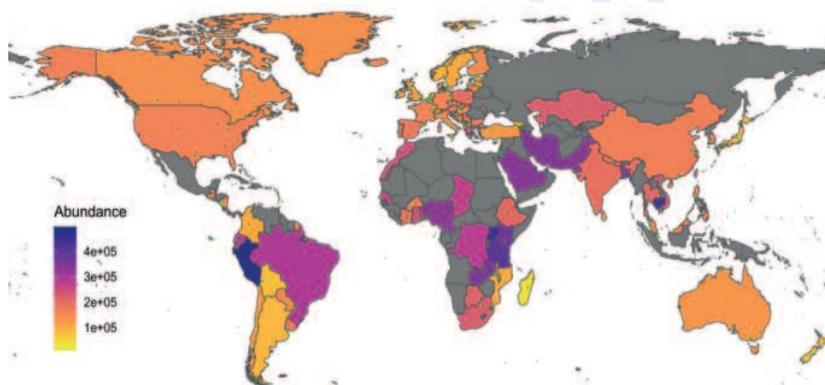
L'organisation d'une cérémonie pour Honorer le personnel partant à la retraite

Le Mercredi 12 octobre 2022, une émouvante cérémonie de retraite a été organisée à l'Institut pour honorer le personnel qui a pris leur retraite au cours des années 2020, 2021 et 2022.

Présidée par Monsieur le Directeur, cette cérémonie a rassemblé l'ensemble du personnel de l'Institut. Cette occasion spéciale a été l'opportunité de rendre un hommage sincère et chaleureux aux employés retraités qui ont dédié de nombreuses années de service au secteur de la santé publique. Leur engagement, leur intégrité et leur sens des responsabilités ont été soulignés, mettant en lumière leur contribution essentielle à l'amélioration de la santé et du bien-être des citoyens



La contribution du laboratoire de Sécurité des Aliments Produits & Environnement de l'IPM à l'étude internationale de la surveillance des antimicrobiens des ARG



Le laboratoire de sécurité des aliments et de l'environnement de l'Institut Pasteur du Maroc a joué un rôle essentiel dans une étude mondiale sur la résistance aux antimicrobiens (RAM), en collaboration avec l'Université Technique du Danemark et plus de 240 autres laboratoires et entités internationales.

Programme Santé Publique

Centre de Santé
et Vaccination

Laboratoire Maladies Vectorielles :

L'équipe du Laboratoire Maladies Vectorielles a réalisé trois projets de recherche au cours de l'année 2022. Ces projets ont été menés avec diligence et détermination dans le but de mieux et combattre les maladies transmises par les vecteurs :

01 Projet

Arthropods and SARS-COV-2 transmission and dissémination

Le projet est en collaboration avec l'Institut Pasteur de Paris et l'Institut Pasteur de Dakar. Il est financé par « des Actions Concertées Interpasteuriennes (ACIP) ».

L'objectif général du projet consiste à étudier d'autres modes possibles de transmission du SRAS-CoV-2. Nous comblerons ces lacunes critiques sur le terrain et en laboratoire grâce à

Objectifs spécifiques :

- Réaliser des enquêtes sur les arthropodes hématophages et non hématophages dans les foyers connus de transmission du SRAS-CoV-2 afin d'évaluer leur risque d'être porteurs du virus et leur implication possible dans les processus de dissémination et de transmission ;
- Évaluer en laboratoire la compétence vectorielle des moustiques urbains ;
- Explorer les stades immatures des moustiques en tant que voie plausible d'infection par le SRAS-CoV-2.

Réalisations en 2022 :

Au cours de cette année, nous avons collecté 92 spécimens de moustiques dans deux sites (56 de site 1 et 37 de site 2) au niveau des deux hôpitaux de Casablanca : Hôpital My Youssef et Hôpital Bouafi. L'identification de ces spécimens révèle que sont tous de *Culex pipiens*. La recherche de l'infection de ces moustiques par le virus SARS-CoV-2 a été réalisée par RT-PCR. Tous les échantillons de moustiques testés ont été négatifs.

02 Projet

Cartographie de la résistance du vecteur du virus de West Nile, *Culex pipiens*, au Maroc

Ce projet est en collaboration avec l'Institut des Sciences de l'Évolution de Montpellier, Université de Montpellier, France.

Réalisations en 2022 :

Pour une gestion efficace des populations de vecteurs de maladies, tels que les moustiques *Culex pipiens*, il est important de comprendre leur diversification, leur échange génétique et leur résistance aux insecticides. Le contrôle de ces vecteurs de maladies nécessite une connaissance approfondie de leur distribution et de leurs schémas de dispersion, ainsi que des différents gènes impliqués dans la résistance aux insecticides. Dans cette étude, nous avons enquêté sur les populations naturelles de *C. pipiens* dans différentes zones bioclimatiques au Maroc pour cartographier la résistance aux insecticides. Nous avons mesuré les niveaux de résistance aux différents insecticides et identifié les allèles de résistance, ainsi que leur répartition géographique. Nous avons également cherché à évaluer le rôle de l'anthropisation dans la sélection des allèles de résistance en suivant l'évolution des gènes de résistance pendant quatre ans. Enfin, nous avons également évalué l'association entre l'autogénie déterminée par la dissection

Perspectives :

En combinant ces données, nous espérons être en mesure de développer des stratégies de contrôle efficaces pour les populations de moustiques *C. pipiens* dans différentes zones bioclimatiques du Maroc

03 Projet

Programme de « Recherche Pasteurienne Internationale en Réponse au Coronavirus en Afrique » (REPAIR) investigation multidisciplinaire de la pandémie COVID-19 en Afrique.

L'Institut Pasteur du Maroc est membre du consortium de recherche qui conduira les actions du Programme REPAIR financé par le Ministère des Affaires Etrangères français. Ce projet est composé de trois WP :

WP1 : Participation à l'évaluation multicentrique des performances des tests moléculaires.

Evaluation du test RPA développé par IP Dakar Evaluation du LAMP SARS développé par IP Cameroun

WP2 : Etude de la Dynamique moléculaire du SARS-Cov2 : Sélection de 100 échantillons RT PCR positifs, représentatifs de la diffusion de l'épidémie dans le temps et dans l'espace et séquençage illumine conduits sous la responsabilité de l'IP Maroc.

WP3 : Etude de la cinétique d'acquisition des anticorps anti-SARS-Cov2 suivie sur une période de 12 mois sur une cohorte de 300 malades hospitalisés RT-PCR positif. Seront collectés 3000 prélèvements séquentiels à prélevés J0, J3, J7, J10, J14, J21, puis à M1, M3, M6, M12. 2. Enquêtes de Séroprévalence de SARS-COV2 conduites auprès des banques de sang sur les dons collectés : 14000 prélèvements en 4 passages. 3. Enquêtes transversales de séroprévalence SARS-Cov2 chez les professionnels de santé Population de l'étude : 15000 personnes en un seul passage.

Les résultats de ce projet ont fait l'objet de quatre publications :

1. Development and comparative evaluation of SARS-CoV-2 S-RBD and N based ELISA tests in various African endemic settings. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2023.22;105(4):115903. [https://doi: 10.1016/j.jvacx.2023.100288](https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2023.100288)

2. Mix-and-match COVID-19 vaccines trigger high antibody response after the third dose vaccine in Moroccan health care workers. *Vaccine X* . 2023 Aug;14:100288. doi: 10.1016/j.jvacx.2023.100288

3. Kinetics of SARS-CoV-2 IgM and IgG Antibodies 3 Months after COVID-19 Onset in Moroccan Patients. 2022. *AJTM*, 108 (1), 2022, 145–154. [https://doi:10.4269/ajtmh.22-0448](https://doi.org/10.4269/ajtmh.22-0448)

4. Anti-SARS-CoV-2 Antibody Responses 5 Months Post Complete Vaccination of Moroccan Healthcare Workers. 2022. *Vaccines* 18 ; **Publications du Laboratoire Maladies Vectorielles**

① Houda Amellal, Najlaa Assaid, Khadija Akarid, Abderrahmane Maaroufi, Sayeh Ezzikouri, M'hammed Sarih. Mix-and-match COVID-19 vaccines trigger high antibody response after the third dose vaccine in Moroccan health care workers. *Vaccine X* . 2023 Aug;14:100288. doi:10.1016/j.jvacx.2023.100288

② Chaouki Benabdessalem 1, Wafa Ben Hamouda, Soumaya Marzouki et al.. Development and comparative evaluation of SARS-CoV-2 S-RBD and N based ELISA tests in various African endemic settings. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2023.22;105(4):115903. [https://doi: 10.1016/j.jvacx.2023.100288](https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2023.100288)

③ Najlaa Assaid, Soukaina Arich, Hicham Charoute, Khadija Akarid, Mohamed Anouar Sadat, Abderrahmane Maaroufi, S a y e h

Thèse de doctorat ou master soutenus en 2022

Ezzikouri, and M'hammed Sarih. Kinetics of SARS-CoV-2 IgM and IgG Antibodies 3 Months after COVID-19 Onset in Moroccan Patients. 2022. AJTM, 108 (1), 2022, 145–154. <https://doi:10.4269/ajtmh.22-0448>

④ Alexander R. Kneubehl, Sebastián Muñoz Leal, Serhii Filatov, Daniel G. de Klerk, Ronel Pienaar, Kimberly H. Lohmeyer, Sergio E. Bermúdez, Thanchira Suriyamongkol^{6,7}, Ivana Mali⁸, Esther Kanduma⁹, Abdalla A. Latif¹⁰, M'hammed Sarih¹¹ et al. Amplification and sequencing of entire tick mitochondrial genomes for a phylogenomic analysis. 2022. Scientific reports. 12:19310 | <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23393-5>

⑤ Arich S, Haba Y, Assaid N, Fritz ML, McBride CS, Weill M, Taki H, Sarih M, Labbé P. No association between habitat, autogeny and genetics in Moroccan Culex pipiens populations. 2022. Parasit Vectors. 3, 405.

⑥ Rahola N, Günay F, Öztürk M, Alten B, Aqeel HA, Saadawi WK, Shaibi T, Kavran M, Petrić D, Mitrović J, Pajovic I, Velo E, Kadriaj P, Rogozi E, Jani V, Manucharyan A, Paronyan L, Sawalha S, M'ghirbi Y, Bouattour A, Rhim A, Ouni A, Samy AM, Abozeid S, Sarih M, et al. Assessment of expertise in morphological identification of mosquito species (Diptera, Culicidae) using photomicrographs. 2022. Parasite, 29+-45. doi:10.1051/parasite/2022045

⑦ Najlaa Assaid, Soukaina Arich, Hicham Charoute, Khadija Akarid, Sayeh Ezzikouri, Abderrahmane Maaroufi, M'hammed Sarih. Anti-SARS-CoV-2 Antibody Responses 5 Months Post Complete Vaccination of Moroccan Healthcare Workers. 2022. Vaccines 18 ; 465. doi: 10.3390/vaccines10030465.

La détermination de la persistance des anticorps anti-SARS-CoV-2 chez les personnes de la Santé vaccinées (BBIBP-CorV & ChAdOx1 nCoV-19), soutenu par Mlle. KHOLAIQ Halima, Faculté des Sciences Ben M'siq. Casablanca.

Laboratoire de Parasitologie**01** Projet**Développer un test de diagnostic moléculaire des leishmanies (Point Of Care)**

Le laboratoire des leishmanioses est impliqué, depuis 2017 dans un projet PEER, en partenariat avec l'Institut Pasteur Tunis (coordinateur du projet), l'Institut Pasteur Alger, Université de Santé Publique, Liban ; en plus d'un partenaire/support américain du « Infectious Disease Research Institute ». L'objectif de ce projet est de développer et évaluer un test POC (Point of care) de faible coût, rapide (40mn), fiable et simple pour la détection et l'identification des espèces de leishmanies directement dans l'échantillon biologique par une amplification par isotherme Recombinase Polymerase Amplification (RPA) couplé à une détection des amplicons par à Lateral Flow Chromatography (LF).

La réalisation de ce projet s'est confronté à plusieurs problèmes à cause de la pandémie, néanmoins les résultats sont prometteurs et la suite des travaux sera faite dans le cadre d'un autre projet financé par Science For Africa (SFA) à partir de fin 2023.

Les résultats obtenus en 2022 dans le cadre de ce projet ont fait l'objet d'une publication dans Microorganisms.

02 Projet**« LeiShield-MATI-RISE »**

Depuis 2018, notre laboratoire fait partie d'un consortium « LeiShield-MATI-RISE » regroupant les 4 pays de la région MATI, en

Plus d'autres établissements de recherche et universités européennes et coordonné par l'Institut Pasteur.

Ce consortium adopte une approche de recherche intégrative, afin de mieux comprendre cette maladie, il met en synergie trois études complémentaires sur «la génétique de *Leishmania*», «la réponse immunitaire de l'hôte», ainsi que «le vecteur et la transmission».

Au cours de l'année 2022, nous avons continué notre travail entamé dans le cadre du projet LeiShield-MATI, en étudiant l'impact des facteurs cliniques et génétique sur la leishmaniose cutanée à *Leishmania tropica* par le séquence du génome entier directement des échantillons biologiques par la technique «the SureSelectXT HS Target Enrichment System». Le projet "LeiShield-MATI-RISE" est aussi un programme d'échange de personnel entre les membres du consortium regroupant. Durant l'année 2022, sept personnes de notre équipe ont effectué des détachements (16 mois au total) dans des laboratoires des pays membres du consortium: à l'IMT à Anvers en Belgique, à l'IPT en Tunisie et à l'IP, Paris.

A son tour, notre laboratoire a accueilli quatre personnes pour une durée de quatre mois dans de L'IP, Paris et l'IPT, Tunisie.

Les résultats de ces travaux ont été soldés par deux publications en 2022

03 Projet

la leishmaniose cutanée zoonotique

Une autre partie du travail réalisé au courant de cette année est relative au projet sur la leishmaniose cutanée zoonotique, financé par Le CNRST, elle est axée sur la diversité génétique de *Leishmania major* et l'impact de ses variants sur la réponse immunitaire in situ chez les patients infectés.

Les résultats de ce travail obtenu en 2022 ont fait l'objet d'une publication dans Plos NTD

Publications du Laboratoire de Parasitologie

- 1 Daoui O, Benaïd H, Kbaïch MA, Mhaidi I, Aderdour N, Rhinane H, Bouhout S, Akarid K, Lemrani M. Environmental, Climatic, and Parasite Molecular Factors Impacting the Incidence of Cutaneous Leishmaniasis Due to *Leishmania tropica* in Three Moroccan Foci. *Microorganisms*. 2022 Aug 25; 10(9):1712. doi:10.3390/microorganisms10091712. PMID: 36144314; PMCID: PMC9506065.
- 2 Ait Maatallah I, Akarid K, Lemrani M. Tissue tropism: Is it an intrinsic characteristic of *Leishmania* species? *Acta Trop*. 2022 Aug; 232:106512. doi: 10.1016/j.actatropica.2022.106512. Epub 2022 May 12. PMID: 35568069.
- 3 El Idrissi Saïk I, Benlabsir C, Fellah H, Lemrani M, Riyad M. Transmission patterns of *Leishmania tropica* around the Mediterranean basin: Could Morocco be impacted by a zoonotic spillover? *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 Jan 13;16(1):e0010009. doi: 10.1371/journal.pntd.0010009. PMID: 35025884; PMCID: PMC8757988.
- 4 El Mazini S, Ejghal R, Bekhti K, Lemrani M. The Sporadic cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum* in Morocco: A presumably trend towards endemicity. *Acta Trop*. 2022 Mar;227:106288. doi: 10.1016/j.actatropica.2021.106288. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34933005.
- 5 Mhaidi I, Ait Kbaïch M, El Kacem S, Daoui O, Akarid K, Spitzova T, Halada P, Dvorak V, Lemrani M. Entomological study in an anthroponotic cutaneous leishmaniasis focus in Morocco: Fauna survey, *Leishmania* infection screening, molecular characterization and MALDI-TOF MS protein profiling of relevant *Phlebotomus* species. *Transbound Emerg Dis*. 2022 May; 69(3):1073-1083. doi: 10.1111/tbed.14064. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33686765.

Thèse de doctorat ou master soutenus en 2022

Thèse de doctorat soutenue par Melle Sofia El Kacem :

Etude moléculaire et phylogénétique de deux entités de la leishmaniose cutanée au Maroc : *Leishmania tropica* et *Phlebotomus sergenti*, le 19 Mai 2022 à Faculté des Sciences Ben M'siq. Casablanca.

Service de Microbiologie**Laboratoire des Chlamydiae et Mycoplasmes**

Les missions du laboratoire consistent pour un premier volet à l'exploration des infections à Chlamydiae et Mycoplasmes dans les pathologies qui leur sont associées, pour un deuxième volet, le laboratoire est engagé dans le développement et la pratique de la discipline de la bioinformatique dans des activités de microbiologie, particulièrement en matière d'analyse de données génomiques et protéomiques, ainsi que le développement des outils d'analyse et de bases de données.

01 Projet

Exploration des infections à *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* dans les pneumopathies atypiques de l'enfant au Maroc, avec évaluation des facteurs de risque socio-économiques et environnementaux associés

Objectifs :

L'objectif principale est d'évaluer la part des infections dans les pneumopathies atypiques ainsi que l'exploration des facteurs de risque associés.

Réalisations :

La pneumonie est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans dans le monde. Différents agents pathogènes sont impliqués dans l'étiologie en milieu pédiatrique. La distribution de ces organismes est spécifique à l'âge. *Streptococcus*

pneumoniae et *Haemophilus influenzae* sont fréquents chez les jeunes enfants, En outre, les bactéries atypiques sont également incriminées principalement *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae*, sont responsables respectivement de 40 % chez les enfants et de 6 à 20 % des pneumonie. L'objectif de cette étude est d'évaluer la part et l'association des infections à *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* aux pneumonies communautaire dans une cohorte d'enfants marocains, ainsi que l'évaluation des facteurs de risque socio-économiques et environnementaux associés. A ce jour, un total de 211 enfants de moins de 15 ans présentant une pneumonie après un examen clinique ont été enrôlés. Un consentement éclairé écrit a été obtenu et les informations cliniques et environnementales ont été enregistrées. De plus, des échantillons nasopharyngés ou oropharyngés ont été prélevés pour la détection de *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* par Nested PCR. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de la version 4.1.2 du logiciel R, et une valeur P inférieure à 0,05 a été considérée comme confirmant l'association. *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* ont été détectés respectivement dans 1,3 % et 6,1 % des cas. L'infection à *Chlamydia pneumoniae* était associée à l'allaitement mixte, à la polypnée et un nombre élevé de lymphocytes sanguins, avec respectivement aux valeurs P (0,012, 0,005 et 0,002). Les résultats de notre étude ont révélé que la pneumonie communautaire est liée à différents facteurs de risque environnementaux et cliniques. Les souches détectées seront caractérisées par séquençage

Perspectives:

1. Deux articles sont en cours de finalisations pour soumission, en plus que la participation à de nouveaux congrès est prévue.

2. Le séquençage des souches de Chlamydiae et Mycoplasmes détectées est en cours, et les résultats qui en découlent feront objet d'une troisième publication.

02 Projet

H3ABioNet: informatics solutions for H3Africa

Objectifs :

Le projet H3ABionet a pour objectif, le développement de compétences à l'échelle de l'Afrique, puis le développement des outils des ressources de bioinformatique pour être au service de la communauté scientifique Africaine. Pour ce-faire, plusieurs projets ont été mis en place dans le cadre du réseau H3ABionet et auxquels nous avons été membre actifs.

Réalisations :

Durant cette année , nous avons été impliqué dans les activités de différents groupes de travail du projet H3ABionet, les détails de ces activités sont décrits ci-dessous :

1. Groupe de travail médecine génomique :
 - Rédaction et publication d'articles
 - Développement du Portail Africain de Médecine Génomique (AGMP)
 - Collecte et conservation des données
 - Diriger l'édition de l'eBook de médecine de précision africaine, et responsable de la rédaction d'un chapitre
2. Groupe de travail sur les normes de données
 - développement des normes des projets africains
 - rédaction de l'article sur les normes de données et publication
3. Groupe de travail sur l'harmonisation des données
 - Développement des modules harmonisés des maladies africaines

- Rédaction du document d'harmonisation des données pour mener des projets de recherche d'une façon harmonisée

4. Groupe de travail ethnolinguistique

5. Groupe de travail sur l'éducation et la formation

- Mise en place de classes localement pour les formations H3ABionet (IBT, Int_BT, AGMT, NGS)

6. Participer activement à toutes les réunions des groupes de travail

7. Participation à différentes formations, séminaires, cours et webinaires offerts dans le cadre du projet H3ABionet

8. Participation aux réunions annuelles du consortium H3ABionet

9. Pour assurer la pérennité, en développant de nouveaux projets et de nouvelles collaborations et en dispensant des formations et en continuant à participer à des projets de bioinformatique

10. Membre représentant H3ABionet dans les activités du groupe de travail H3African Education and connected training et actif dans toutes ses activités

- Responsabilité de coprésident assurant les activités au sein du groupe de travail

- Établir les points de l'ordre du jour des réunions et présider les réunions

- L'évaluation des résumé des participants aux réunions annuelles du consortium H3Africa

- Participer aux réunions annuelles du consortium H3Africa

Formation et enseignement dans le cadre du projet H3ABionet

Les cours de bioinformatique en collaboration avec le réseau H3ABionet

1- BT_2022

2- AGMT_2022

3- Int_BT_2022

4- WCT-NGS_2022

03 Projet

Caractérisation de l'architecture épidémio-génétique du cancer du sein en Afrique du Nord: impact thérapeutique et socio-économique

Objectifs

C'est un projet Maghrébin qui rentre dans le cadre de la collaboration Maroc-tunisienne pour effectuer une étude génétique et évaluer les profils génomiques des patients souffrant d'un cancer du sein type inflammatoire.

Réalisations :

- L'approbation du comité éthique:
- Recrutement des patients et collecte des prélèvements :
Nous sommes à 12 patientes IBC, chez qui les questionnaires ont été dûment informés.
- Le volet étude épidémiologique :
Une bonne recherche bibliographique a été effectuée, des articles portant sur la thématique ont été collectés, et l'analyse statistique ainsi que la rédaction de l'article est en cours.

04 Projet

Bioinformatics approaches to explore the genetic causes of Chlamydiae resistance to antibiotics

Objectifs

Les objectifs de ce projet visaient à appliquer des approches de bioinformatique pour explorer les causes génétiques des infections à Chlamydiae et la problématique liée à leur résistance aux antibiotiques.

Réalisations :

- Le travail est passé par trois étapes :
- une revue de la littérature pour explorer les gènes et mutations associés à la résistance aux antibiotiques,
 - développer une base de données qui nous permettra de rassembler les gènes récupérés et les mutations associées à la résistance,

Projet Recherche & Enseignement

III -effectuer une analyse in silico de toutes les protéines codées par les variantes des gènes récupérés afin d'identifier leurs effets fonctionnels et structurels. Les résultats ont révélé que les variations récupérées peuvent affecter les fonctionnalités, les structures des protéines et leurs interactions avec d'autres protéines, ce qui peut impacter les mécanismes de sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

La base de données développée et les résultats de l'analyse in-silico réalisée constitueraient une ressource utile et conviviale pour une exploration et une conception de médicaments plus approfondies pour la médecine de précision afin de résoudre les problèmes de résistance des souches de chlamydiae. Cela peut être réalisé en collaboration entre des bioinformaticiens, des médecins, des biologistes, des pharmaciens, des scientifiques en chimie et en biochimie. Les résultats de ce travail ont fait l'objet d'une publications internationales en 2022.

Notre équipe est impliqué dans de nouveaux projets qui sont acceptés pour financement,

05 Projet

Consortium North Africa Human Microbiome avec MicAfrica

Objectifs:

l'objectif est d'effectuer l'analyse du Microbiome chez la population Nord Africaine, les prélèvements seront originaires de différents sites de l'organisme.

Réalisations :

Le projet a commencé par une collecte des informations relatives au Microbiome Humain Nord africain à partir de la littérature, ces

Informations vont servir au développement d'une base de données de Microbiome Nord Africain, qui servira comme référence pour la communauté scientifique en santé publique.

Ce travail est basé sur notre expérience dans le développement des bases de données, puisque nous avons réussi à développer celle des données relatives aux gènes et mutations associés à la résistance des souches des Chlamydiae aux antibiotiques.

Actuellement, nous sommes à l'étape de traitement des données (data curation) et le design de la base de données.

06 Projet

Evaluation de l'association de l'infection à Chlamydiae pneumoniae au cancer de poumon

Les résultats de cette étude obtenus en 2022 ont fait l'objet d'une publication soumise, qui va apparaître en 2023

Conférences

- Bioinformatics approaches to control Uro-genital infection leading to cancer (e. g. Chlamydia trachomatis)
- In Silico analysis to identify the SNPs' structural and functional effects on chlamydia trachomatis sensitivity to rifampin
- Participation en virtuelle dans la conférence annuelle du projet Mic Africa: Titre: State of Art of Precision Medicine in Africa

Publications: 2022

- A View on Genomic Medicine Activities in Africa: Implications for Policy. Jongeneel CV, Kotze MJ, Bhaw-Luximon A, Fadlelmola FM, Fakim YJ, Hamdi Y, Kassim SK, Kumuthini J, Nembaware V, Radouani F, Tiffin N, Mulder N. Front Genet. 2022 Apr 27;13:769919. doi: 10.3389/fgene.2022.769919. eCollection 2022. PMID: 35571023
- African Genomic Medicine Portal: A Web Portal for Biomedical Applications. Othman H, Zass L, da Rocha JEB, Radouani F,

Samtal C, Benamri I, Kumuthini J, Fakim YJ, Hamdi Y, Mezzi N, Boujemaa M, Okeke CJ, Tendwa MB, Sanak K, Chaouch M, Panji S, Kefi R, Sallam RM, Ghoorah AW, Romdhane L, Kiran A, Meintjes AP, Maturure P, Jmel H, Ksouri A, Azzouzi M, Farahat MA, Ahmed S, Sibira R, Turkson MEE, Ssekagiri A, Parker Z, Fadlelmola FM, Ghedira K, Mulder N, Kamal Kassim S. J Pers Med. 2022 Feb 11;12(2):265.

doi:10.3390/jpm12020265. PMID: 35207753

3- Benamri I et al. "An in silico analysis of rpoB mutations to affect Chlamydia trachomatis sensitivity to rifampin." Journal of Genetic Engineering and Biotechnology 20.1. <https://doi.org/10.1186/s43141-022-00428-y>

Laboratoire de Bactériologie Moléculaire

L'activité principale du laboratoire est de surveiller en continu et de façon pérenne la sensibilité aux antibiotiques des infections bactériennes communautaires traitées en ambulatoire. Ses objectifs sont d'estimer la part respective des infections bactériennes diagnostiquées en ville, la proportion de formes résistantes aux différents antibiotiques utilisés en pratique courante, et de suivre les tendances des résistances avérées ou émergentes.

01 Projet

Surveillance de l'Antibio-Résistance en Afrique : SARA Objectifs

Le projet SARA vise à mettre en place un réseau de surveillance de l'antibiorésistance dans le secteur humain (souches pathogènes en pratique clinique) pour définir les stratégies de lutte contre l'antibiorésistance les mieux adaptées pour les pays d'Afrique à faibles ressources. Le projet apportera une contribution essentielle en renforçant les capacités des acteurs majeurs dans ce domaine dans ces 6 pays, constitués en réseau, et en intégrant leurs stratégies, données épidémiologiques, microbiologiques et capacités de surveillance.

Réalisations :

La prévalence d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* producteurs de Carbapénémases est en augmentation dans le monde entier. L'objectif de notre étude est de déterminer le profil de résistance des isolats cliniques d'*E. coli*/*K.pneumoniae* uropathogènes responsables d'infections urinaires et d'origine environnementale au Maroc. Cette étude a été réalisée sur une période de 12 mois de janvier à décembre 2022 au laboratoire de bactériologie moléculaire de l'Institut Pasteur du Maroc IPM. Notre étude a porté sur un total de 852 souches collectées aux laboratoires d'analyses médicales de différentes villes du royaume et d'environnements. L'identification des souches bactériennes a été réalisée par le système Biomérieux VITEK, puis la sensibilité des souches aux antibiotiques a été testée par l'antibiogramme standard et la recherche des gènes de résistance a été réalisée par PCR. L'étude du profil de résistance aux antimicrobiens montre une forte résistance de toutes les souches aux ATB testés, avec la plus forte résistance aux β -lactames suivie par les quinolones, et les aminoglycosides. Seuls les carbapénèmes conservent une bonne activité sur les souches étudiées avec des pourcentages de résistance de 6,8%, et 7,4% pour l'IMP et l'ETP successivement. La détection des gènes de résistance dans les différentes familles d'ATB étudiées a permis d'établir les profils suivants : Pour les Carbapénémases 85% des BLSE détectées, avec 1,2% NDM, 0,7% OXA48.

02 Projet

Molecular characterization of clinical / community and environmental *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Morocco : Evolutionary insight from whole-genome sequencing : phylogenetic and bioinformatic analysis".

Objectifs

Etablir le profil de résistance et à identifier les gènes de la carbapénémase dans les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* présentant un profil de résistance aux carbapénèmes

Réalisations :

Pseudomonas aeruginosa (Pa) reste l'une des espèces Gram négatives les plus importantes sur le plan clinique. Les carbapénèmes sont souvent le dernier recours pour traiter les infections dues à des isolats multirésistants tels que Pa. Cette étude visait à établir le profil de résistance et à identifier les gènes de la carbapénémase dans les isolats présentant un profil de résistance aux carbapénèmes. Parmi les 134 isolats de Pa collectés à la fois dans la communauté (patients ambulatoires) (46) et à l'hôpital (patients hospitalisés) (88) de janvier 2021 à décembre 2021 au Maroc, 18 (8 provenaient des patients ambulatoires et 10 des patients hospitalisés) étaient résistants aux carbapénèmes.

L'identification de ces souches a été confirmée par MALDI-TOF. L'antibiogramme contre 16 antibiotiques a été réalisé et interprété selon les recommandations de l'EUCAST, 2022. La colistine (100 % de sensibilité) et le céfiderocol (88,88 %) étaient les agents les plus actifs contre les Pa résistants aux carbapénèmes (CRPa). La détection phénotypique par les tests NP-CARBA et NG-CARBA de la production de métallo- β -lactamase (M β L) a été confirmée par amplification PCR et séquençage. 3 isolats de CRPa co-hébergeant les gènes blaVIM-2-blaNDM-1 (2 isolats), et blaVIM-2-blaIMP-8 (1 isolat) ont été détectés. Dans cette étude, nous décrivons, pour la première fois, la coexistence de ces gènes M β L et la résistance au céfiderocol dans les souches de CRP au Maroc.

Publications : 2022

- Antibacterial Activity of Lavandula mairei Humbert Essential Oil Against a Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii DOI:10.4274/mjima.galenos.2021.2021.3
- Molecular Characterization of Gene-Mediated Resistance and Susceptibility of ESKAPE Clinical Isolates to Cistus monspeliensis L. and Cistus salviifolius L. Extracts, <https://doi.org/10.1155/2022/7467279>
- Detection of ESBLs and carbapenemases among Enterobacteriaceae isolated from diabetic foot infections in Ouargla, Algeria doi:10.3855/jidc.16660.
- Insite into Herbal Medicinal Practices among the Students of Sultan Moulay Slimane University, Morroco: A Retrospective Cross-Sectional Study, DOI: 10.4236/as.2022.136044

Masters soutenus en 2022

HANAFI Chaymae : Etude Phénotypique et Génotypique des entérobactéries multirésistantes d'origine communautaires de la région Oujda –Maroc, soutenu le 30/06/2022, Master Biologie et Santé, Faculté des Sciences Ben M'sick

NAFAI Manal : Étude de l'antibio-résistance et de la virulence des entérobactéries responsables des infections urinaires à Tanger, Maroc, soutenu le 10/07/2022, Master International Sciences de la Santé, Faculté des Sciences Ben M'sick

SIDIBE Bailo : Etude de la formation de biofilm par Pseudomonas aeruginosa externe, isolé dans la région de Casablanca (Maroc), soutenu le 29/06/2022, Faculté des Sciences et Techniques Mohammadia.

Organisation de cours :

COURS RIIP 2022 : EMERGENCE, BACTERIOLOGIE ET SANTE PUBLIQUE

Intitulé du cours : « EMERGENCES, BACTERIOLOGIE ET SANTE PUBLIQUE »

03 Projet

Identifier les composés naturels pour lutter contre les bactéries multi résistantes

Objectifs

Identifier de nouvelles molécules naturelles, synthétiques ou héli-synthétiques capables de résoudre la problématique mondiale de la résistance aux antibiotiques.

Réalisations :

- a. Extraction des substances naturelles bioactives à partir des plantes et des algues marines,
- b. Etude de l'activité antibactérienne des substances préparées à l'état brute,
- c. Etude de l'activité antibactérienne des substances synthétisées chimiquement.

Perspectives

L'intégration de l'intelligence artificielle (IA) dans le processus de criblage des molécules permettra d'optimiser cette étape. Pour les molécules présentant un potentiel antibactérien élevé, une phase expérimentale 'essai in vivo' sur des animaux sera ajouté. Pour réaliser ces projets, nous entreprendrons la recherche de financements externes.

Thèse de doctorat ou master soutenus en 2022

FATHALLAH Siham : Comparaison de l'activité antimicrobienne de quatre variétés différentes du Romarin. Master « Biologie et matériaux du milieu buccal » Faculté de Médecine Dentaire De Rabat, soutenu 15/09/2022

GHATESS Manal : Évaluation de l'activité antimicrobienne in vitro des nouvelles molécules synthétiques et l'huile essentielle de Thymus mastichina Master Biologie Santé - Faculte des sciences ain chock, Université hassan II de Casablanca, soutenu 17/07/2022

Publication : 2022

Redouane Achagar, Abdelhakim Elmakssoudi, Abderrahmane Thoume, Mohamed Dakir, Abdelaziz Elamrani, Yassine Zouheir, Mohamed Zahouily, Zouhair Ait-Touchente, Jamal Jamaledine and Mohamed M. Chehimi (2022). Nanostructured Na₂CaP₂O₇: A New and Efficient Catalyst for One-Pot Synthesis of 2-Amino-3-Cyanopyridine Derivatives and Evaluation of Their Antibacterial Activity. Appl. Sci. 2022, 12, 5487.

Chemical Composition, Biological Activities, Molecular Docking Study and ADMET Analysis of Lavandula mairei Humbert Essential Oil. Chemistry and Biodiversity. The submission number for Research Article is cbdv.202201251.

Laboratoire d'Oncologie Gastrique

Le laboratoire mène des activités de recherche portant principalement sur les sujets suivant :

- a Etude de la résistance de *helicobacter pylori* aux antibiotiques.
- b Etude du microbiote gastrique et évaluation de Biomarqueurs du cancer gastrique.

Détection phénotypique et génotypique de la résistance de l'helicobacter pylori (*H.pylori*) aux antibiotiques

H. pylori est la principale cause de maladies gastriques, notamment, les gastrites, les ulcères et les cancers de l'estomac. Le cancer gastrique est l'un des néoplasmes les plus agressifs dans le monde. L'éradication de l'infection à *H. pylori* par antibiothérapie est le principal mode de traitement de *H.pylori*. Il est démontré par plusieurs études que l'antibiothérapie a participé dans la réduction de l'incidence du cancer gastrique. Cependant, dans les dernières décennies, la résistance de *H.pylori* vis-à-vis des antibiotiques utilisés dans la thérapie a augmenté, mettant cette bactérie parmi les 12 bactéries les plus résistantes. Les spécialistes imputent volontiers cette résistance à la surconsommation d'antibiotiques des affections courantes et que cette résistance croissante de *H. pylori* compromet, à l'avenir, les stratégies de prévention. Au Maroc, peu d'études se focalisent sur le problème de la résistance de *H.pylori* aux antibiotiques et sur la virulence de la bactérie.

Notre laboratoire s'intéresse de près à cette problématique par l'étude phénotypique et génotypique de la résistance de l'helicobacter pylori (*H.pylori*) aux antibiotiques chez l'adulte.

Objectifs:

- Détection phénotypique de la résistance de *H.pylori* aux antibiotiques par la mise en culture de la bactérie et la détection élargie de la résistance aux plusieurs antibiotiques.
- Détection génotypique de la résistance de *H.pylori* à la Clarithromycine et au Metronidazole.
- Impact de la virulence de *H.pylori* à travers ses facteurs de virulence Cag A et Vac A sur la résistance à la Clarithromycine et au Metronidazole.

Réalisations :

- La détection genotypique de la résistance de H.pylori à la Clarithromycine et au Metronidazole a révélé une résistance de 62,70 % au metronidazole et de 14.6% à la Clarythromycine .
- L'Impact de la virulence de H.pylori à travers ses facteurs de virulence Cag A et Vac A sur la résistance à la Clarithromycine et au Metronidazole est positif.

02 Projet

La diminution notable de l'efficacité du traitement d'éradication de cette bactérie, liée principalement à l'émergence de souches bactériennes résistantes, a conduit à revoir les recommandations pédiatriques. Les résultats du laboratoire sur la résistance de H.pylori chez l'adulte nous ont motivés à faire une étude semblable chez l'enfant sachant que c'est une infection transmise à l'enfance. Notre projet s'intéresse à l'étude phénotypique et génotypique de la résistance à la clarithromycine chez les enfants , et l'étude des facteurs de virulence de H.pylori chez les enfants infectés par H.pylori.

Objectifs

- Détermination de la prévalence de la résistance à la clarithromycine et au metronidazole chez les enfants au Maroc .
- Correlation entre la résistance aux antibiotiques et les facteurs de virulence de H.pylori.

Réalisations :

L'étude de la résistance au Metronidazole chez les enfants est toujours en cours.

Perspectives

- 1) Détermination de la prévalence de la résistance à la clarithromycine et au metronidazole chez les enfants .
- 2) Correlation entre la résistance aux antibiotiques et les facteurs de virulence de H.pylori.
- 3) Détection phénotypique de la résistance de H.pylori aux antibiotiques.

Publications

- Essaidi Imane, Boudier Ghizlane, Joumyi Mohamed Reda, Boura Hasna, Elyounsi Ilhame, Benomar Hakima, Badre Wafa, Zerouali Khalid, Maachi Fatima .Comparative Study of Helicobacter Pylori Resistance to Clarithromycin and Metronidazole and Its Association with Epidemiological Factors in A Moroccan Population : Asian Pac J Cancer Prev, 23 (8), 2755-2761.2022
- Essaidi Imane, Boudier Ghizlane, Joumyi Mohamed Reda, Boura Hasna, Elyounsi Ilhame, Benomar Hakima, Badre Wafa, Zerouali Khalid, Maachi Fatima .Helicobacter pylori resistance to metronidazole and its association with virulence factors in a Moroccan population .PAMJ - 42(144). 22 Jun 2022
- Mohamed Reda Joumyi, Ghizlane Boudier, Imane Essaidi, Hasna Boura, Wafaa Badre, Hakima Benomar, Khalid Zerouali, Halima Lebrazi, Anass Kettani, Fatima Maachi .The EPIYA-ABCC motif of Helicobacter pylori cagA gene and gastric carcinogenesis in Casablanca population. African Health Sciences, Vol 22 Issue 1, March, 2022.

Masters soutenus

AALALA Aicha : Etude épidémiologique et de l'association de facteur de virulence Vac A avec la carcinogénèse gastrique , soutenu le 19 juillet 2022 à l'université Sidi Mohamed de FÈS.

FERRI Karima : Etude de l'association du facteur de virulence Vac A avec la carcinogénèse gastrique liée à l'infection par *Helicobacter pylori* soutenu le 25 juillet 2022 à l'Université Mohamed V - Rabat .Faculté de Médecine et de pharmacie.Rabat .

SABRI Abderrazak :Etude de l'association de la région S du gène VacA d'*Helicobacter pylori* et la carcinogénèse gastrique soutenu le 13 juillet 2022 à la Faculté des sciences Ben Msik Université Hassan II Casablanca

SY Ababacar : Etude de l'épidémiologie de l'infection à l'helicobacter pylori et de l'implication de certains facteurs dans la carcinogénèse gastrique chez des patients Marocains Hp positifs.Master 2 épidémiologie clinique soutenu le 29 Aout 2022 à Université Toulouse 3, Faculté de médecine Toulouse Cedex .

Service de Virologie

Laboratoire Santé Environnementale :

Etude du rôle de l'exposome (facteurs environnementaux tels que : microbiome) et son interaction avec les omics dans l'apparition et /ou la progression des maladies.

Activités :

- Etude des facteurs démographiques, socio-économiques, mode de vie, santé mentale, historique des maladies, régime alimentaire...
- Mesure des expositions aux risques exogènes des contaminants chimiques environnementaux persistants et leurs relations avec l'apparition et /ou la progression de certaines maladies.
- Analyse des omics (SNPs, DNA Methylation, mi-RNA, GWAS, EWAS, exome, transcriptome, métabolome....) liés aux maladies Transmissibles et non transmissibles.
- Analyse de microbiome et sa relation avec certaines maladies
- Santé Digitale

01 Projet

The use of a Machine Learning Framework to Discriminate COVID-19 from other Acquired Pneumonia using Chest X-Ray and CT images

Le diagnostic de la maladie causée par le coronavirus SARS-Cov 2 (COVID-19) constitue un grand problème mondiale vu le nombre très élevé des personnes atteintes par cette maladie et que la seule méthode de diagnostic fiable jusqu'à présent est la RT-PCR. Cette dernière est très lourde et nécessite du diagnostic rapide et le suivi immédiat des patients. Nous proposons des méthodes de détection automatisées basées sur des algorithmes d'intelligence artificielle (AI) (Machine Learning et Form Recognition), sur des images de tomodensitométrie (CT) ou de radiographie, pour distinguer la maladie COVID-19 des autres pneumonies acquises en communauté (CAP). Les méthodes de l'IA seront utilisées en plus des tests de RT-PCR.

Réalisations :

Développement d'un algorithme capable de différencier les lésions Covid-19 des autres pneumonies à 99.98% de précision. Les résultats obtenus ont fait l'objet d'une publication en 2022.

Perspective

Détection précoce et suivi des lésions tumorales du cancer de poumons CP des méthodes radiologiques de TDM par des algorithmes. En effet, la détection précoce du cancer du poumon est essentielle pour améliorer le pronostic et augmenter les chances de survie des patients. La tomographie assistée par ordinateur (TDM) est l'une des méthodes de dépistage les plus efficaces pour détecter les nodules pulmonaires précoces pouvant indiquer un cancer du poumon. Plusieurs études ont montré que la tomographie assistée par ordinateur est plus sensible que la radiographie du thorax pour détecter les petits nodules pulmonaires. La TDM peut également aider à différencier les nodules bénins des nodules malins grâce à des caractéristiques spécifiques telles que la taille, la forme et les contours. Cependant, la TDM peut également donner lieu à des faux positifs, qui nécessitent des examens de suivi supplémentaires tels qu'une biopsie, ce qui peut entraîner des risques supplémentaires pour les patients.

02 Projet

Analyse de l'impact du microbiote vulvo-vagino-cervical /HPV sur le cancer du col de l'utérus au Maroc: Etude cas/témoin

Ces dernières années, les études sont en plein essor sur la relation entre le microbiome et les cancers. Dans ce projet nous proposons d'utiliser l'approche métagénomique pour étudier la diversité du Microbiote vaginale chez des femmes atteintes du CCU et des femmes ayant le HPV positif et n'ayant pas développées un cancer cervicale pour la première fois au Maroc. A partir des frottis cervicaux vaginaux et des biopsies (les biopsies sont facultatives), nous allons évaluer l'impact de la diversité microbienne vaginale (bactéries, mycoses et virus) sur l'infection par l'HPV et son génotype sur la progression vers le développement d'un cancer cervical. Nous comptons élaborer plusieurs étapes afin d'élucider cette problématique à savoir :

- L'Identification et comparaison des profils des Viromes et Bactériomes vaginaux en se basant sur des outils bioinformatiques, afin de différencier les différents taxons chez la population étudiée d'une part et de quantifier la proportion de chaque espèce microbienne.
- L'analyse du métabolome et du transcriptome chez la population étudiée.
- La recherche d'une éventuelle association entre les différents génotypes de l'HPV et le sur-peuplement de ou le sous-peuplement certains groupes bactériens/viraux.
- La corrélation des résultats obtenus (l'identification taxonomique et l'étude du métabolome et le transcriptome) avec les résultats de l'enquête épidémiologique que nous allons réaliser au cours de cette étude.
- D'autre part, les études basées sur l'intelligence artificielle digitale dans le domaine de la médecine moderne prendront de plus en plus de place importante. Notre objectif à également s'inscrit dans cette thématique et a pour but de développer un algorithme fiable, logique, cohérent et capable de contribuer au diagnostic du CCU.

Réalisations :

Génotypage de l'HPV.

Analyse métagénomique (en cours) Rédaction de 3 articles en cours de correction

03 Projet

Étude de l'impact des déterminants génétiques, épigénétiques, biochimiques et environnementaux du diabète de type 2 et à ses complications au Maroc »

Objectifs

Le diabète de type 2 (DT2) représente un véritable problème de santé publique dans le monde. Son incidence a augmenté considérablement dans une courte période (2 à 3 générations). Il représente la seconde cause de mortalité dans les pays développés après le cancer et fait partie du top 5 des maladies non transmissibles au Maroc. L'amélioration de la prévention, du diagnostic et du traitement du DT2 chez la population Marocaine passe par une meilleure connaissance des facteurs épidémiologiques, étiologiques et leurs interactions avec la génétique et l'épigénétique. La pollution chimique constitue un facteur supplémentaire majeur de risque de maladies métaboliques. Ce projet pourrait apporter des informations nouvelles sur les causes primaires de diabète de type II au Maroc. Il pourrait également mettre la lumière sur la compréhension des voies physiopathologiques du DT2 et l'identification potentielle de nouveaux biomarqueurs et cibles thérapeutiques pour la gestion du DT2 et ses complications. Les résultats obtenus de ce travail vont générer également des informations nouvelles sur l'étiologie de cette maladie et les facteurs de risques liés au style de vie, l'alimentation, le niveau social et culturel.

Réalisations :

Les résultats de cette étude ont fait l'objet de quatre publications en 2022.

Publications :

- ① Hanane Touijer, Najoua Benchemsi, Salsabil Hamdi, Abdellatif Janati Idrissi, Dalila Boustia, Irfan Ahmad, Sayyad Ali Raza Bukhari, Muhammad Irfan, Lijing Chen , Hicham Bekkari. Qualitative screening of Yeast biodiversity for hydrolytic enzymes isolated from the gastrointestinal tract of a coprophage "Gymnopleurus sturmi" and dung of ruminants. *Fermentation*, 2022, *Fermentations*. 8(12), 692; <https://doi.org/10.3390/fermentation8120692>.
- ② Douae EL Ghouali, Stacy Pirro, Sofia Sehli , Mohammed Merzouki , Najib Al Idrissi, Lahcen Belyamani, Salsabil Hamdi, Hassan Ghazal. The complete genome sequence of *Androctonus mauritanicus*, the Moroccan black thick-tailed scorpion Biodiversity Genomes, Novembre 2022 <https://doi.org/10.56179/001c.55548>
- ③ Kaoutar Faddane, Houda Mounni, Imad Cherkaoui, Mohammed Lakranbi, Fatima Bourjilate, Salsabil Hamdi. Seroprevalence Of Brucellosis Among Farmers In Morocco Rachid Saile, Mohamed El Azhari. *Moroccan Journal Of Public Health* 2022 (Accepted).
- ④ Meryem Bouqdayr, Hanâ Baba , Asmae Saih , Anass Abbad , Salsabil Hamdi , Latifa Marih , Mustapha Sodqi , Ahd Ouladlarsen, Kamal Marhoum El Filali, Samya Moussamih, Rachid Saile, Anass Kettani , Lahcen Wakrim. MBL2 gene polymorphisms related to HIV-1 infection susceptibility and treatment response. *Hum Immunol.* 2022

- Oct 15;S0198-8859(22)00201-4. doi: 10.1016/j.humimm.2022.09.007. Online ahead of print.
- ⑤ Chaimae Samtal, Islam El Jaddaoui, Salsabil Hamdi, Laila Bouguenouch, Karim Ouldin, Chakib Nejjari, Hassan Ghazal and Hicham Bekkari. Review of Prostate Cancer Genomic Studies in Africa" *Frontiers in Genetics*,. 2022 Oct 11;13:911101. doi: 10.3389/fgene.2022.911101. eCollection 2022.
- ⑥ Houda El Alami, Imane addou, Ghizlane Benaadi, Mustapha Lkhider, Lahcen Wakrim, Malika Allali, Omar Abidi, Hassan Ghazal, Najib Al Idrissi, Naima Nabih, Abderrahim Naamane, Abderrahmane Maaroufi, Naima Khilil, Salsabil Hamdi. Prevalence of dyslipidemia and the association between glycosylated hemoglobin A1C and lipidic parameters in Moroccan patients with type 2 diabetes mellitus. *Pan African Medical Journal*. PAMJ. Volume 43 (86). 19 Oct 2022 .
- ⑦ Kaoutar Faddane, Houda Moumni, Imad Cherkaoui, Mohammed Lekranbi, Salsabil Hamdi, Sayeh Ezzikouri, Rachid Saile, Mohamed El Azhari. Seroprevalence of human Brucellosis in Morocco and associated risk factors. *Veterinary World* 2022 Sep;15(9):2224-2233. doi: 10.14202/vetworld.2022.2224-2233. Epub 2022 Sep 17
- ⑧ Sofia Sehli, Abdellah Idrissi Azami, Nouzha Dini, Nihal Habib, Bouchra Chaoui, Salsabil Hamdi, Najib Al Idrissi, Saaïd Amzazi, Imane Allali, Chakib Nejjari, Hassan Ghazal. Gut Microbiome 16S rRNA Gene Amplicon Taxonomic Profiling of Hospitalized Moroccan COVID-19 Patients. *Microbiol Resour Announc*. 2022 Jun 8;e0025622. doi: 10.1128/mra.00256-22.
- ⑨ Islam El Jaddaoui, Najib Al Idrissi, Salsabil Hamdi, Lahcen Wakrim, Saaïd Amzazi, Chakib Nejjari, Abdelatif Elouahabi, Youssef Bakri, Hassan Ghazal. Plant-based vaccines against COVID-19 for massive vaccination in Africa, *Front. Drug. Deliv. Sec. Vaccine Delivery* doi: 10.3389/fddev.2022.909958
- ⑩ Zakia Boudar, Sofia Sehli, Sara Eljana-hi, Najib Al Idrissi, Salsabil Hamdi, Nouzha Dini, Hassan Brim, Saaïd Amzazi, Chakib Nejjari. Metagenomics Approaches to Investigate the Neonatal Gut Microbiome Michele Lloyd-Puryear, Hassan Ghazal, *Front. Pediatr.*, 21 June 2022
<https://doi.org/10.3389/fped.2022.886627>.
- ⑪ Asmae Saih, Imane Ettaki, Hanâ Baba, Meryem Bouqdayr, Hassan Ghazal, Salsabil Hamdi, Samya Moussamih, Houda Bennani, Rachid Saile, Anass Kettani, Lahcen Wakrim. In-Silico Molecular Docking, Validation, Drug-Likeness, and ADMET Studies of Antiandrogens to Use in the Fight against SARS-CoV-2. *Physical Chemistry Research* 2022- 11 (1), 9-21.10.22036/PCR.2022.324549.2016
- ⑫ Khaoula Echabbi, Elmoukhtar Zem-mouri, Mohammed Douimi, Salsabil Hamdi. A General Preprocessing Pipeline for Deep Learning on Radiology Images: A COVID-19 Case Study. *Springer, Cham* 2022 P: 232-241
- ⑬ Houda El Alami, Hassan Ghazal, Omar Abidi, Najib Al Idrissi, Malika Allali, Lahcen Wakrim, Abderrahmane Naamane, Naima Khilil, Salsabil Hamdi. Lack of association between methylation status of CpG in the M C P - 1 promoter and type 2 diabetes mellitus and its complications in a Moroccan population. *Gene report*. Volume 26, March 2022, 101523
- ⑭ Houda El Alami, Hassan Ghazal, Omar Abidi, Lahcen Wakrim, Abderrahmane Naamane, Naima Khilil, Salsabil Hamdi. Relationship between insertion/deletion (I/D) polymorphism of angiotensin converting

Laboratoire de d'Immunovirologie**01** **Projet****Impact du polymorphisme du gène MBL2 sur la susceptibilité à l'infection par le VIH-1 et sur la réponse au traitement.**

L'objectif est d'étudier l'impact de 10 polymorphismes du gène MBL2 situés dans les régions promotrice, 5'UTR et exon 1 sur la physiopathologie du VIH-1. Le génotypage des polymorphismes de 400 individus, dont 200 patients VIH-1 positifs et 200 témoins, a été réalisé par séquençage PCR. Nos résultats ont montré que 2 polymorphismes rs503037 et rs1800451 sont associés à un risque élevé de susceptibilité à l'infection par le VIH-1 tandis que 2 autres, rs7096206 et rs11003123 ont montré un effet protecteur. De plus, les polymorphismes rs11003124, rs7084554, rs36014597 et rs11003123 sont associés à la réponse au traitement par les antirétroviraux.

02 **Projet****Association entre le polymorphisme de la méthylène-tétrahydrofolate réductase C677T et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 au Maroc.**

Dans cette étude cas-témoins, nous avons cherché à déterminer l'association entre le polymorphisme MTHFR C677T et la sensibilité à l'infection par le VIH-1, le développement du SIDA et la réponse au traitement chez des sujets Marocains infectés par le VIH. Le polymorphisme C677T a été génotypés chez 214 participants vivant avec le VIH-1 et 318 témoins sains. Les résultats de l'étude n'ont révélé aucune association statistiquement significative entre le

enzyme (ACE) gene and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in the Mena Region: A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. *Diabetes Metab Syndr*. 2022 Jan 7;16(1):102386. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102386.

15 Houda El Alami, Imane Haddou, Ghizlane Benaadi, Mustapha Lkhider, Driss El Habchi, Lahcen Wakrim, Naima Nabih, Omar Abidi, Naima Khlil, Abderrahmane Maaroufi, Abderrahim Naamane, Salsabil Hamdi. Prevalence and risk factors of chronic complications among patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Morocco: a cross sectional study. *Pan African Medical Journal*. *Pan Afr Med J*. 2022 Mar 8;41:182. doi: 10.11604/pamj.2022.41.182.25532. eCollection 2022. PMID: 35655685

Organisation des congrès

- Bicentenaire Louis Pasteur à UM6P à bengruir, semaine de la science 29 -30 Mai 2022 .
- Autumn school : Interdisciplinary Perspectives on Digital Health- Developments, Results and Approches" 24 et 25 Novembre 2022, UM6SS -Casablanca

Masters soutenus en 2022

Samira Ihadi : Étude de de la méthylation du gène MCP-1 avec le développement des complications du DT2. 18 Juillet 2022 Faculté des sciences Ain chock

Mohamed Ali Elouarid Study of the methylation status of the promoter region of MTHFR gene and Type 2 diabetes mellitus 22 juillet 2022 UM6SS

Zouine Chaimae Etude ; du profil de méthylation de la région promotrice du gène MCP1 chez une population Marocaine Diabétique de type 2 ; 22 juillet 2022, UM6SS

Lkhanjal Mohamed Amin, Rôle de la méthylation de la région promotrice du gène MCP-1 dans le développement des complications du diabète de type 2 au Maroc, 22 juillet

Polymorphisme MTHFR C677T et l'infection par le VIH-1. Après avoir divisé les sujets VIH-1 selon leur statut vis-à-vis du SIDA, aucune différence significative n'a été observée entre le polymorphisme C677T et le développement du SIDA. De plus, en ce qui concerne le résultat de la réponse au traitement, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée avec le polymorphisme MTHFR C677T. Nous concluons que, dans le contexte génétique de la population marocaine, le polymorphisme MTHFR C677T n'affecte pas la sensibilité à l'infection par le VIH-1, le développement du SIDA ou la réponse au traitement. Ce travail a fait l'objet d'une publication en 2022

Publications :

Baba H, Bouqdayr M, Saih A, Bensghir R, Ouladlarsen A, Sodqi M, Marih L, Zaidane I, Kettani A, Abidi O, Wakrim L. Association between Methylene-Tetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Morocco. *Lab Med.* 2022 Aug 29;lmac081. doi: 10.1093/labmed/lmac081. Epub ahead of print. PMID: 36036632.

<https://academic.oup.com/labmed/advance-article-abstract/doi/10.1093/labmed/lmac081/6678484?redirectedFrom=fulltext>
Sept autres publications sont citées par le laboratoire Santé Environnementale, soit un total de Huit Publications

Thèse de doctorat ou master soutenus en 2022

Impact des polymorphismes des gènes CD209, PDCD1 et MTHFR sur l'évolution de l'infection par le VIH-1: Étude génétique et par modélisation moléculaire.

Soutenu par Melle Hanae BABA le 19 mai 2022 à la Faculté Ben M'sik Casablanca

Masters soutenus :

NAOUI Mohamed Yassine Impact du polymorphisme génétique au niveau de la région promotrice du gène mbl-2 sur la susceptibilité à l'infection par le VIH0, 01 Septembre 2022 Master Sciences, Technologies et Santé Université Clermont Auvergne - UFR de médecine

DOUNIA TAOUIL. Rôle des polymorphismes de la région promotrice du gène MBL2 dans la prédisposition génétique au diabète de type 2, 04 Juillet 2022 Université Hassan 1er Faculté des Sciences et Techniques Settat

Organisation de cours :

Organisation d'un cours international sous le thème : Identification et Suivi Epidémiologique des Résistances aux Antibiotiques, du 16 au 20 Mai 2022.

Laboratoire Hépatites Virales

Le laboratoire des hépatites virales (LVH), créée en 1991, contribue à la lutte contre les hépatites virales et leurs complications (cirrhose et carcinome hépatocellulaire). Le LVH est impliqué dans des partenariats de recherche scientifique, de formation et de services de santé publique. Il participe activement à des missions de santé publique et est porteur de plusieurs projets de recherche visant à proposer des solutions pour une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi qu'une prévention plus complète de ces pathologies redoutées. En 2020, le laboratoire a intégré des travaux de recherche sur le COVID-19.

01 Projet

Droplet Digital PCR (ddPCR) application to SARS-CoV-2 detection in North and Sub-Saharan Africa

La pandémie de COVID-19 en cours causée par le SARS-CoV-2, pose un défi sans précédent à l'humanité. Pourtant, COVID-19 est étrangement et tragiquement sélectif. Des facteurs génétiques humains peuvent contribuer à la transmissibilité extrêmement élevée du SARS-CoV-2 et à la progression implacable de la maladie, mais ces facteurs sont en grande partie inconnus. Par conséquent, dans ce travail pionnier nous nous intéressons à l'expression des gènes qui codent pour les protéines de l'hôte permettant l'entrée du virus dans les cellules. De plus, nous explorons un certain nombre de polymorphismes génétiques présents dans ces gènes et conditionnant partiellement l'activité protéique ou l'expression génique. Grâce à ce travail nous espérons offrir la possibilité de mieux comprendre les voies moléculaires et les formes prises par la COVID-19 au Maroc pour une intervention thérapeutique sur mesure.

02 Projet

Implication of dopamine, serotonin and hypoxia-inducible-factor pathways as determinant factors of SARS-CoV-2 pathogenesis and COVID-19 severity: Towards therapeutic application

La dopa-décarboxylase (DDC) présente un lien de coexpression plus significatif avec le gène ACE2, codant pour le récepteur du SRAS-CoV-2. L'enzyme DDC synthétise la dopamine, une catécholamine immuno-modulatrice, qui agit également comme neurotransmetteur, établissant un lien entre les systèmes immunitaire et neuronal. Des évidences ont montré que l'expression de DDC est associée aux infections virales et à la mort cellulaire induite par les virus. Des études sont nécessaires pour clarifier la corrélation entre le DDC et l'ACE2 au cours de l'infection par le SRAS-CoV-2. De plus, chez les patients souffrant de formes sévères de COVID-19, l'hypothèse d'un dysfonctionnement de la voie de biosynthèse de la dopamine devrait être explorée. Le DDC et l'ACE2 sont tous deux régulés par l'hypoxie, une condition déclenchée par l'infection par le SRAS-CoV-2 et contribuant à l'inflammation. Les objectifs de ce travail sont d'étudier l'association de l'infection par le SRAS-CoV2 et des données cliniques du COVID-19 avec la voie biosynthétique/métabolique de la dopamine (niveaux de dopamine, expression de l'ARNm et SNP des gènes associés à la voie) chez des patients présentant une gravité différente du

COVID-19 et d'évaluer l'activité anti-SARS-CoV-2 des médicaments approuvés par la FDA ciblant la biosynthèse/métabolisme de la dopamine et les voies de signalisation de

03 Projet

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

Plusieurs études ont démontré que les facteurs viraux et de l'hôte influencent l'évolution de l'infection aiguë et la progression du VHC et du VHB vers un stade avancé de l'infection (fibrose, cirrhose et cancer du foie). En plus, les travaux antérieurs ont montré que les lipides et les facteurs de transcriptions jouent un rôle très important durant ces infections. Nous se focalisons sur les variations génétiques qui affectent le métabolisme lipidique et les facteurs de transcriptions.

A. Hépatite E chez les immunodéprimés

L'hépatite E était considérée comme une hépatite aiguë constamment résolutive. Des données récentes indiquent au contraire que l'infection aiguë peut évoluer vers une forme chronique dans différentes situations d'immunodépression. L'objectif général du projet est d'estimer la prévalence de l'hépatite E chez les sujets immunodéprimés et d'évaluer les réponses immunologiques au cours de l'infection. En plus, nous étudierons la prévalence de l'hépatite E chez d'autres groupes de sujets.

B. Microbiote et maladies hépatiques

La microflore intestinale humaine, désignée par le terme de microbiote, est caractérisée par une grande complexité puisqu'elle est composée de 400 à 600 espèces bactériennes différentes. Multiples facteurs pouvant modifier et déréguler le microbiote. Ce dérèglement, défini par le terme de dysbiose. Cette dernière s'avère être le dénominateur commun à plusieurs pathologies tel que l'obésité, les hépatopathies et les maladies inflammatoires chroniques. L'objectif de ce projet est d'étudier le rôle du microbiote intestinal dans le développement des hépatopathies chroniques allant d'une hépatite chronique jusqu'au cancer du foie. Par la suite, nous nous focaliserons sur l'épigénome et les variations génétiques et leurs interactions avec le microbiote intestinal.

C. Développement des molécules antivirales contre l'infection par le virus de l'hépatite B

Le virus de l'hépatite B (VHB) est une cause majeure de maladie hépatique et de carcinome hépatocellulaire. Les traitements actuels utilisant les nucléos(t)ides entécavir ou tenofovir par voie orale permettent la suppression durable de la réplication du VHB, et des bénéfices cliniques chez la plupart des personnes atteintes d'Hépatite B. Cependant, le rebond du VHB survient généralement rapidement après l'arrêt du traitement à cause de la persistance des réservoirs génomiques du VHB sous forme d'anneau fermé d'ADN (cccDNA) et d'ADN-VHB intégré au niveau des chromosomes. L'objectif global de ce projet est de combiner une approche bioinformatique et biologique pour développer des nouvelles molécules contre le VHB.

D. Caractérisation des hépacivirus chez les animaux : vers le développement d'un modèle animal

Plusieurs maladies infectieuses humaines ont des origines animales et nous continuons à être exposés à des nouveaux agents pathogènes. Les

Zoonoses sont considérées à l'heure actuelle comme un problème émergent de santé publique. Récemment, des virus hépatotropes ont été découverts chez un certain nombre d'animaux notamment les chevaux, des bovins, des rongeurs et des chauves-souris. Ces virus récemment découverts appartiennent à la famille des Flaviviridae qui regroupe le virus de l'hépatite C et qui sont génétiquement liés. Dans ce projet, nous envisagerons de mener recherche et caractérisation des virus hépatotropes chez certains animaux. Les résultats attendus dans ce travail contribueront dans la compréhension l'origine de l'infection par le virus de l'hépatite C dans l'espoir de développer un modèle animal pour le VHC.

E. Inflammation et activation de la réponse immunitaire chez les sujets vivant avec le VIH

Une recherche approfondie sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) nous a permis progressivement de comprendre les mécanismes qui relient l'infection par le VIH-1 et la survenue de l'immunodéficience. L'infection et l'appauvrissement des lymphocytes T CD4⁺ représentent l'événement le plus fondamental de l'infection par le VIH-1. Cependant, ces dernières années, le rôle joué par l'activation immunitaire et l'inflammation chroniques dans la pathogenèse du VIH sont devenus de plus en plus évidents.

Paradoxalement, les taux d'activation immunitaire sont directement associés à la progression de la maladie VIH-1. En outre, les patients infectés par le VIH-1 présentent des similitudes intrigantes avec les personnes âgées. Leur système immunitaire est caractérisé par une perte de capacité régénératrice et une accumulation de cellules T vieillissantes. Dans ce travail pionnier chez les sujets marocains, nous essayerons d'évaluer l'impact des antirétroviraux sur l'activation immunitaire et de l'inflammation par le dosage de certains biomarqueurs. L'objectif ultime de cette étude est de prédire et diminuer la survenue des événements non classant SIDA.

Publications 2022

- ① Local Burden of Disease sub-Saharan Africa HIV Prevalence Collaborators, [Ezzikouri S](#), et al. Mapping age- and sex-specific HIV prevalence in adults in sub-Saharan Africa, 2000-2018. *BMC Med.* 2022 Dec 19;20(1):488.
- ② GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators, [Ezzikouri S](#), et al. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2022 Aug 20;400(10352):563-591.
- ③ GBD 2019 Hepatitis B Collaborators, [Ezzikouri S](#), et al. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Sep;7(9):796-829.
- ④ Ezzemani W, Kettani A, Sappati S, Kondaka K, El Ossmani H, Tsukiyama-Kohara K, Altawalah H, Saile R, Kohara M, Benjelloun S, [Ezzikouri S](#). Reverse vaccinology-based prediction of a multi-epitope SARS-CoV-2 vaccine and its tailoring to new coronavirus variants. *J Biomol Struct Dyn.* 2022 May; 13:1-22.
- ⑤ Ezzemani W, Windisch MP, Altawalah H, Guessous F, Saile R, Benjelloun S, Kettani A, [Ezzikouri S](#). Design of a multi-epitope Zika virus vaccine candidate - an in-silico study. *J Biomol Struct Dyn.* 2022 Mar 23:1-10
- ⑥ Söderlund-Venermo M, Varma A, Guo D, Gladue DP, Poole E, Pujol FH, Pappu H, Romalde JL, Kramer L, Baz M, Venter M, Moore MD, Nevels MM, [Ezzikouri S](#), Vakharia VN, Wilson WC, Malik YS, Shi Z, Abdel-Moneim AS. World Society for Virology first international conference: Tackling global virus epidemics. *Virology.* 2022 Jan;566:114-121.
- ⑦ Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration, [Ezzikouri S](#), et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2022 Mar 1;8(3):420-444.
- ⑧ Kayesh MEH, Md Abul Hashem, Sanada T, Kitab B, Md Haroon Or Rashid, Akter L, [Ezzikouri S](#), Murakami S, Ogawa S, Tanaka Y, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. Characterization of innate immune response to hepatitis B virus genotype F acute infection in tree shrew (*Tupaia belangeri*) model. *Frontiers in Virology*, 2022 : 74
- ⑨ Abounouh K, Kayesh MEH, Altawalah H, Kitab B, Murakami S, Ogawa S, Tanaka Y, Dehbi H, Pineau P, Kohara M, Benjelloun S, Tsukiyama-Kohara K, [Ezzikouri S](#). Blocking neddylation elicits antiviral effect against hepatitis B virus replication. *Mol Biol Rep.* 2022 Jan;49(1):403-412.
- ⑩ [Ezzikouri S](#), Nourlil J, Tsukiyama-Kohara K, Kohara M, El Ossmani H, Windisch MP, Benjelloun S. *J Biomol Struct Dyn.* 2022 Apr;40(7):3129-3131.

Laboratoire de Génomique et Génétique humaine

Le laboratoire de Génomique et Génétique Humaine (LGGH) travaille sur deux programmes de recherche, portant sur la diversité génétique et la santé des populations. Le premier programme intitulé Génomique Médicale a une approche génomique pour identifier la base moléculaire de maladies monogéniques et multifactorielles dans la population Marocaine. Le deuxième programme biologie de développement porte sur l'étude génétique des désordres de développement sexuel et de la diversité génétique de la population Marocaine. Les sujets traités dans le cadre de ces deux programmes abordent l'étude génomique des maladies telles que les Surdités héréditaires, les maladies neurologiques, les déficits immunitaires combinés sévères, l'infertilité masculine, le syndrome métabolique, Xeroderma pigmentosum et la Rétinite pigmentaire.

Les maladies autosomiques orphelines et maladies polygéniques, pour cette axe de recherche plusieurs projet ont été lancés qui consistent tous à l'étude génétique et moléculaire chez les patients Marocains afin de chercher les mutations les gènes causals dans notre population. L'étude des surdités héréditaires chez la population marocaine a toujours été un sujet constituant du laboratoire, cette étude a générée beaucoup de publications depuis 2004 et a fait du laboratoire le cadre de projet de collaboration. L'oncogénétique est un axe très important, nous avons commencé par la recherche des mutations du gène Rb responsable du Retinoblastome d'autres sujet ont été lancée entre autres le Glioblastome, le cancer du poumon et le Xeroderma Pigmentosum. Ceci permet ainsi au laboratoire de s'intéresser à cette maladie et de proposer aux cliniciens des tests génétiques qui sont important dans la confirmation du diagnostic et aussi au conseil génétique aux malades.

Le deuxième axe est la génétique du développement et du chromosome Y qui est autre axe important de notre laboratoire, l'étude de l'infertilité masculine et des ambiguïtés sexuelles est un des projets principaux de notre activité. L'infertilité masculine 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. Les études sur la diversité génétique des populations humaines ont pour objectif principal leur caractérisation et l'étude de leur affinité ou de leur différenciation vis-à-vis d'autres populations de la même région, ethnie, groupe linguistique, ... Par ailleurs, les résultats obtenus constituent aussi une source de données très intéressantes pour la reconstitution de leur histoire biologique qui ne peut que compléter les informations éventuellement disponibles à partir des études paléontologiques, linguistiques, ou de leur histoire écrite ou orale.

01 Projet

Génomique des maladies génétiques chez les patients Marocains Génétique des maladies neuromusculaire

Les troubles neurologiques héréditaires représentent un large groupe de maladies héréditaires affectant principalement le système nerveux, dont la majorité ont un mode de transmission mendélien. Notre consiste à approfondir nos connaissances concernant les Troubles Neurologiques Héréditaires. Ceci à travers la réalisation dans un premier temps d'une analyse génétique à travers l'utilisation de la technique de séquençage d'exome entier (WES) nous permettant d'identifier les mutations causales de ces troubles chez des familles marocaines, suivie d'une étude bio-informatique dite « in silico » sur des gènes impliqués dans les Troubles Neurologiques Héréditaires. Cette étude permettra de mieux comprendre l'effet des polymorphismes mono-nucléotidiques (SNP) non-synonymes délétères sur le produit protéique du gène en question ainsi que sur les différentes interactions établies entre ses acides aminés, pouvant ensuite altérer d'une façon majeure la structure et la fonction protéique.

Les résultats générés à partir de l'analyse génétique par WES, nous ont permis d'identifier deux mutations : la première mutation de novo p. Ser72Leu identifiée en mode hétérozygote chez un enfant de 10 ans au niveau du gène PMP22 a été reportée pour la première fois au Maroc ainsi qu'en Afrique, cette mutation est responsable de la Maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 3 appelée aussi Syndrome de Dejerine-Sottas. La deuxième mutation p. Ala177Thr identifiée au niveau du gène RNASEH2B en mode homozygote chez une femme âgée de 45 ans et en mode hétérozygote chez son père et son frère, est une mutation commune au sein de la population marocaine et nord-africaine, elle est notamment responsable du Syndrome d'Aicardi-Goutières de type 2. D'une autre part, les résultats obtenus à partir de l'étude bio-informatique nous ont permis d'identifier 19 SNPs non-synonymes délétères au niveau du gène RRM2B, parmi lesquels 18 altèrent la stabilité et les interactions protéiques, 16 occupait des régions très fortement conservées de la protéine et 7 ont été déjà rapportés chez des patients atteint de divers troubles neurologiques d'aspect héréditaire.

02 Projet

Projet surdité et cécité héréditaire au Maroc

La surdité est définie comme étant une diminution ou perte du sens de l'ouïe. Elle est considérée comme le déficit neurosensoriel le plus fréquent chez les pays industrialisés avec 1/1000 nouveaux nés avaient un déficit auditif neurosensoriel. Chez l'enfant, la surdité empêche l'acquisition normale du langage et de la parole et gêne l'intégration scolaire et professionnelle. Au Maroc et selon une enquête élaborée par le Ministère de la Santé (2007), le nombre de cas de surdité est estimé à 150.000. La consanguinité et le statut hétérogène de la population marocaine sont deux caractéristiques essentielles qui font de notre population un bon modèle d'étude des maladies génétiques surtout celles à caractère récessif.

L'hétérogénéité génétique de la surdité et à l'existence des gènes de grandes tailles rendent l'utilisation des méthodes classiques de l'exploration moléculaire (homozygotie par descendance, génotypage par les SNP/microsatellites suivi par le séquençage de Sanger,) très coûteuse et consomme beaucoup de temps, d'où le choix d'une nouvelle technique rapide adoptée au sein de notre laboratoire ces deux dernières années qui est Whole Exome Sequencing. Au cours de cette année. On a pu montrer l'implication de nouveaux gènes dans la population marocaine et de trouver aussi de nouvelles mutations en utilisant les techniques de NGS.

Les dystrophies rétiniennes héréditaires progressives, caractérisées par une dégénérescence des photorécepteurs en bâtonnets puis des cônes Photorécepteurs, sont connus sous le nom de rétinite pigmentaire (RP), pour lesquels 89 gènes ont été identifiés. Jusqu'à maintenant, seules cinq familles marocaines atteintes de RP avec un diagnostic génétique ont été signalées, ce qui justifie notre investissement dans la fourniture d'informations cliniques et les études génétiques des familles atteintes de RP au Maroc.

Le diagnostic clinique basé sur une combinaison d'antécédents de cécité nocturne, de bâtonnet ou de cône de bâtonnet anormal réponses en électro rétino-graphie (ERG) et champ visuel rétréci ou difficulté à percevoir les objets latéraux ont identifié trois Familles marocaines avec un phénotype RP. Les proposants de ces familles ont subi un séquençage complet de l'exome (WES), Le séquençage NGS a révélé des mutations de composés hétérozygotes dans CRB1: c.1690G>T//c.1913C>T et dans ABCA4:c.5908C>T//c.6148G>C et une mutation d'épissage homozygote PDE6B vers 1920+2T>C.

Nous avons réalisé la première description de patients marocains porteurs du phénotype RP porteur de mutations pathogènes dans les gènes CRB1 et ABCA4 et la seconde description d'un individu porteur de RP porteur d'une mutation PDE6B, associée à un œdème maculaire cystoïde. Ces données contribuent à élargir le diagnostic génétique des phénotypes RP au Maroc

01 Projet

Séquençage du Virus Covid et autres ADN

Le séquençage de l'ADN est utilisé depuis longtemps pour lire le code génétique des organismes vivants. Dans le domaine médical, il est utilisé par de nombreuses disciplines biologiques: cytogénétique, génétique, pharmacologie, biochimie spécialisée, toxicologie et microbiologie. Les techniques se sont automatisées pour devenir d'exécution rapide et hautement performantes. On parle aujourd'hui de séquençage de nouvelle génération (Next generation sequencing ou NGS).

Afin d'améliorer ses capacités de recherche en génomique, l'institut a créé en 2021 un Centre de Séquençage Génomique. Le centre de séquençage génomique a permis à l'institut de se doter d'une plateforme de séquençage génomique à haut débit permettant le développement d'outils de diagnostic et de caractérisation rapides, sensibles pour assurer l'une des principales missions de l'Institut, l'expertise et la surveillance avec pour objectif ultime de répondre aux enjeux de recherche et de santé publique dans le domaine des maladies infectieuses et non infectieuses.

L'objectif de ce projet est de doter l'Institut d'une plateforme génomique de séquençage à haut débit permettant le criblage des agents pathogènes et l'identification de biomarqueurs d'intérêts dans le but de fournir des outils basés sur des technologies de pointe afin de répondre aux besoins de santé publique à l'échelle nationale.

Au cours de l'année 2022, la mise en place de la plateforme a été réalisée par l'acquisition d'un séquenceur NGS (Illumina MiSeq) et d'un Séquenceur Sanger (Applied SeqStudio) et aussi l'équipement du laboratoire par tous le petit matériel nécessaire à la réalisation du séquençage. La réalisation majeure du centre de séquençage génomique de l'Institut est le rôle primordial qu'il a joué et qu'il joue encore pour le séquençage du virus SarsCov2. En effet au cours de l'année, le laboratoire a séquencé plus de 800 échantillons positif (56% des séquences marocaine sur la base de donnée GISAID) et a pu suivre l'évolution des variant de ce virus et mettre à disposition du ministère de santé publique et la protection sociale toutes les informations qui ont grandement moduler la réponse du ministère et du Maroc face à l'épidémie.

02 Projet

the Africa CDC pathogen genomics initiative

Au cours de la dernière décennie, les données de séquençage génétique des agents pathogènes ont gagné en importance et sont désormais un contributeur clé à la détection et au contrôle des épidémies de maladies infectieuses, aidant au développement de diagnostics, de médicaments et de vaccins, et guidant les activités de réponse aux épidémies. De nouveaux facteurs d'émergence inquiètent désormais les autorités sanitaires. Dans un monde globalisé, les transports terrestres, maritimes et aériens, les guerres et les migrations qu'elles provoquent, la pauvreté, forment une combinaison complexe de facteurs environnementaux et socio-économiques qui exposent l'être humain à de nouveaux risques infectieux. Les récentes épidémies dues aux virus Chikungunya, Ebola, Zika, West Nile, MERS ou encore Sars-Cov2 ont illustré le caractère difficilement prévisible des émergences et le rôle central de certaines espèces vectrices dans la propagation des maladies. L'émergence du nouveau virus corona, le SRAS-CoV-2, a encore accru l'importance des données de séquençage génétique. En Afrique, plus de 75 000 séquences du génome entier ont été partagées dans des bases de données accessibles au public au cours de l'année depuis l'identification initiale du SARS-CoV-2, en grande partie à l'appui du réseau Africa PGI. L'analyse de ces données a eu un impact direct sur la réponse de santé publique. Le Centre de séquençage du génome de l'IPM est un membre actif du réseau national de surveillance génomique et également au sein du réseau Africa CDC PGI. Il participe au renforcement des capacités marocaines dans le domaine de la génomique à haut débit et de labio-informatique associée. le centre de séquençage génomique effectue une surveillance génomique du virus corona 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) circulant au Maroc et bientôt dans certains pays d'Afrique du Nord pour suivre sa propagation et détecter les variantes préoccupantes qui peuvent avoir un impact sur la transmissibilité ou la maladie gravité, participer aux enquêtes sur les éclosions et évaluer l'impact des interventions de santé publique.

Publication du laboratoire pour l'année 2022

- 1 Computational study of the potential impact of AURKC missense SNPs on AURKC-IN-CENP interaction and their correlation to macrozoospermia. Redouane S, Charoute H, Harmak H, Malki A, Barakat A, Rouba H. *J Biomol Struct Dyn*. 2022 Nov 3 :1-20.
- 2 First characterization of LTBP3 variants in two Moroccan families with hypoplastic amelogenesis imperfecta. Nouara F, Amalou G, Bouzidi A, Charif M, Charoute H, Lenaers G, El Arabi S, Bousfiha B, Barakat A. *Arch Oral Biol*. 2022 Oct ;142:105518:1-20.
- 3 Association between G2677T/A polymorphism in ABCB1 gene and the risk of drug resistance epilepsy: An updated systematic review and meta-analysis. Krami AM, Ratib C, Charoute H, Rouba H, Roky R, Barakat A, Nahili H. *Epilepsy Res*. 2022 Sep ;185 :106977.
- 4 Clinical and genetic spectrums of 413 North African families with inherited retinal dystrophies and optic neuropathies. Bouzidi A, Charoute H, Charif M, Amalou G, Kandil M, Barakat A, Lenaers G. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 May 12 ;17(1) :197
- 5 A homozygous nonsense HECW2 variant is associated with neurodevelopmental delay and intellectual disability. Krami AM, Bouzidi A, Charif M, Amalou G, Charoute H, Rouba H, Roky R, Lenaers G, Barakat A, Nahili H. *Eur J Med Genet*. 2022 Jun ;65(6):104515.
- 6 Computational Analysis of the Potential Impact of MTC Complex Missenses SNPs Associated with Male Infertility. Harmak H, Charoute H, Redouane S, Filali OA, Barakat A, Rouba H. *Biomed Res Int*. 2022 Mar 18 ;2022 :1664825
- 7 Association of HNF1A gene variants and haplotypes with metabolic syndrome: a case-control study in the Tunisian population and a meta-analysis. Dallali H, Hechmi M, Morjane I, Elouej S, Jmel H, Ben Halima Y, Abid A, Bahlous A, Barakat A, Jamoussi H, Abdelhak S, Kefi R. *Diabetol Metab Syndr*. 2022 Feb 2 ;14(1):25.
- 8 Identification of novel mutations by targeted NGS in Moroccan families clinically diagnosed with a neuromuscular disorder. Rochdi K, Cerino M, Da Silva N, Delague V, Bouzidi A, Nahili H, Zouiri G, Kriouile Y, Gorokhova S, Bartoli M, Saïle R, Barakat A, Krahn M. *Clin Chim Acta*. 2022 Jan 1 ;524 :51-58.
- 9 Syndromic Hearing Loss in Moroccan families is associated to homozygous missense variants in COL4A3 and MASP1. Amalou, G, Aitraise, I, Bouzidi, A, Lenaers, G, Barakat, A. *Human Gene*, 2022, 33, 201053 *Diabetol Metab Syndr*. 2022 Feb 2 ;14(1):25.
- 10 Genetic heterogeneity in GJB2, COL4A3, ATP6V1B1 and EDNRB variants detected among hearing impaired families in Morocco. AitRais, I, Amalou, G, Bousfiha, A, Petit, C, Barakat, A. *Molecular Biology Reports*, 2022, 49(5), pp. 3949–395
- 11 Potential inhibitors of SARS-cov-2 RNA dependent RNA polymerase protein: molecular docking, molecular dynamics simulations and MM-PBSA analyses. Elkarhat Z., Charoute H., Elkhatabi, L., Barakat, A., Rouba, H. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2022, 40(1), pp. 361–374
- 12- First characterization of congenital myasthenic syndrome type 5 in North Africa Khaoula, R., Cerino, M., Da Silva, N., ... Barakat, A., Krahn, M. *Molecular Biology Reports*, 2021, 48(10), pp. 6999–7006 :51-58.

- ⑬ H Syndrome: Two new morrocan cases. Marmech C, El Fetouaki FZ, Barakat A, Skalli H, Chiheb S. H Syndrome: Two new morrocan cases. Our Dermatol Online. 2022 ;13:49-53
- ⑭ Inherited myopathies in the Middle East and North Africa. Rochdi K, Barakat A, Saile R Gene Reports 29 (2022) 101674
- ⑮ Genetic study of sex inversion in humans. Redouane S, Harmak H, Dafrallah L, Benchikh S, El Kahlaoui FZ, Aniq Filali O, Malki A, Barakat A, nassereddine S, Rouba H. Moroccan Journal Of Public Health Vol. 4, N° 1 (2022), 15-42

Deux autres articles sont publiés en collaboration avec Dr. Charoute Hicham, soit un total de 17 articles pour le laboratoire de Génétique

Thèses de doctorat soutenues

Rachdi Khaoula : Optimisation du diagnostic des maladies neuromusculaires par séquençage haut débit : caractérisation génétique et classification des variantes de séquence. Le 25 novembre 2022

Aymane Bouzidi : Démembrement génétique des Dystrophies Rétiniennes et Neuropathies Optiques Héréditaires au Maroc et en Afrique du Nord : spectre clinique et génétique en Afrique du Nord. Analyse de 5 gènes (ABCA4, CRB1, PDE6B, TTLL5, ND4) chez 6 familles marocaines. Le 9 septembre 2022

Masters soutenus

ASSIA IDYAHIA : Recherche de nouveaux déterminants génétiques chez les patients marocains atteints de surdités héréditaires. Faculté des Sciences Ain chock, le 19 Juillet 2022

KENZA ELKHAIR: Recherche des mutations des gènes XP chez la population marocaine. Faculté Mohamed VI des Sciences et de santé le 20 Juillet 2023

MOUTCHOU HAJAR : « Mise en évidence par modélisation et docking moléculaire des inhibiteurs extraits de sources naturelles contre le cancer colorectal ». Master Immunité-Infection-Inflammation, Université Mohammed VI des Sciences de la Santé (UM6SS)

OUCHANE MERYEM: « Recherche par modélisation moléculaire et criblage in silico de molécules antivirales contre les variants préoccupants Omicron BA.2 et B.1.1.529 du virus SARS-CoV-2 ». Master Immunité-Infection-Inflammation, Université Mohammed VI des Sciences de la Santé (UM6SS),

Unité d'Epidémiologie, Biostatistique et Bioinformatique

L'Unité d'Epidémiologie, Biostatistique et Bio-informatique est chargée d'analyser et de valoriser les données biologiques en utilisant des méthodes Statistiques de Bioinformatiques avancées et innovantes. Sa mission principale consiste à collaborer avec les différentes structures de recherche de l'Institut Pasteur du Maroc afin de fournir un soutien méthodologique et scientifique aux chercheurs et doctorants engagés dans des travaux de recherche.

Au cours de l'année 2022, les travaux de recherche de cette unité ont été axés sur l'utilisation des méthodes de la Bioinformatique structurale afin d'identifier des molécules pouvant présenter des propriétés thérapeutiques potentielles. Cela peut inclure la recherche de composés chimiques capables d'interagir spécifiquement avec une protéine cible associée à une maladie donnée. Les méthodes bioinformatiques avancées permettent d'évaluer la complémentarité structurale entre les molécules candidates et la protéine cible, offrant ainsi des pistes pour le développement de médicaments ciblés et plus efficaces. En outre, la bioinformatique structurale est utilisée pour étudier les interactions moléculaires complexes entre différentes protéines impliquées dans des maladies génétiques. Ces interactions peuvent jouer un rôle clé dans le développement et la progression de ces maladies, et leur compréhension approfondie est cruciale pour la mise au point de stratégies de traitement et de prévention.

01

Projet

Le syndrome d'Usher est une maladie héréditaire caractérisée par une perte auditive neurosensorielle, une rétinite pigmentaire et parfois une dysfonction vestibulaire. Il existe trois formes cliniques de ce syndrome selon la sévérité et l'âge de début des symptômes. En outre, plus de dix gènes sont connus pour être à l'origine de cette pathologie. Ces gènes codent pour des protéines de natures diverses, qui interagissent et forment un complexe de protéines appelé « Interactome d'Usher ». Le projet MUSICAL a trois principaux objectifs : (1) déterminer l'organisation structurale des complexes de protéines Myo7a/Myo15 et PDZD7/whirlin, (2) identifier les mutations pathogènes et (3) comprendre leur impact sur les protéines et les interactions protéine-protéine.

Notre équipe est responsable du Working Package 2 qui a comme activité principale l'identification de nouvelles mutations dans les protéines WHRN, PDZD7, MYO7 and MYO15 chez la population Marocaine. Le recrutement des patients a été réalisé en collaboration avec l'Hôpital Universitaire de Rabat, Casablanca et des médecins privés. Nous travaillons également avec des associations qui s'occupent des enfants sourds. Nous avons l'ADN des patients en utilisant un panel de séquençage de nouvelle génération (NGS). Ce panel permet de dépister plus de 100 gènes associés à la perte auditive, y compris les gènes Myo7A, Myo15A, WHRN et PDZD7. De plus, une analyse Bioinformatique a été réalisée pour prédire l'impact des variations génétiques répertoriées dans les banques de données sur les structures 3D ces protéines.

Réalisations :

Nous avons identifié plusieurs nouvelles mutations dans les WHRN, MYO7A et MYO15A. L'impact fonctionnel et structurel de ces mutations et en cours d'étude par les autres équipes du projet. Des méthodes des moléculaires et protéomiques (mutagène dirigée, clonage et cristallographie) seront utilisées pour caractériser l'effet de ces mutations sur les interactions entre les protéines Myo7A, Myo15A, WHRN et PDZD7.

Une étude Bioinformatique a été réalisée pour identifier des variations génétiques ayant des effets potentiels sur l'interaction entre les deux protéines MYO15A et WHRN. Dans ce travail nous avons simulé la dynamique du complexe MYO15A/WHRN à l'aide des approches de la modélisation moléculaire et la dynamique moléculaire. Les résultats de ce travail seront valorisés par un article scientifique qui est en cours de rédaction.

Publications

- ① Chbel F, Charroute H, Boulouiz R, Hamdaoui H, Mossafa H, Benrahma H, et al. Detection of a new deleterious SGCE gene variant in Moroccan family with inherited myoclonus-dystonia. Clin Case Rep. mars 2022;10(3):e05568.
- ② Charoute H, Elkarhat Z, Elkhatabi L, El Fahime E, Oukkache N, Rouba H, et al. Computational screening of potential drugs against COVID-19 disease: the Neuropilin-1 receptor as molecular target. Virusdisease. mars 2022;33(1):23-31.
- ③ Bouhouche A, Tabache Y, Askander O, Charoute H, Mesnaoui N, Belayachi L, et al. Novel ITGB2 Mutation Is Responsible for a Severe Form of Leucocyte Adhesion Deficiency Type 1. BioMed Res Int. 2022;2022:1141280.
- ④ Alami IE, Ghibid A, Charoute H, Khaali W, Brahim SM, Tawfiq N, et al. Prognostic value of Epstein-Barr virus DNA load in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. Pan Afr Med J. 2022;41:6.

Neuf autres articles sont publiés en collaboration avec des collègues d'autres équipes: Sept articles en collaboration avec l'équipe de Génétique et deux Publications en collaboration avec Dr. Sarih.M ; soit un total de 13 articles en 2022

Thèse de doctorat ou master soutenus en 2022

Masters :

Chentoufi Fatima Ezzahra, « Identification de nouvelles molécules ayant une activité antibactérienne contre les souches d'Escherichia coli multi-résistantes par des approches In Silico : modélisation et docking moléculaire ». Master Immunité-Infection-Inflammation, Université Mohammed VI des Sciences de la Santé (UM6SS), soutenu le 27 octobre 2022.

Moutchou Hajar, « Mise en évidence par modélisation et docking moléculaire des inhibiteurs extraits de sources naturelles contre le cancer colorectal ». Master Immunité-Infection-Inflammation, Université Mohammed VI des Sciences de la Santé (UM6SS), soutenu le 27 octobre 2022.

Ouchane Meryem, « Recherche par modélisation moléculaire et criblage in silico de molécules antivirales contre les variants préoccupants Omicron BA.2 et B.1.1.529 du virus SARS-CoV-2 ». Master Immunité-Infection-Inflammation, Université Mohammed VI des Sciences de la Santé (UM6SS), soutenu le 22 Juillet 2022.

Laboratoire d'Oncologie et thérapie cellulaire

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

- ① Le cancer du cavum: cancer associé au virus Epstein-Barr, qui représente le premier cancer de la sphère O.R.L.
- ② Le cancer du col: cancer associé aux papillomavirus, qui représente la deuxième localisation cancéreuse chez la femme.
- ③ Le cancer du sein: étude de l'étiologie virale et génétique du cancer du sein qui représente le premier cancer chez la femme au Maroc.
- ④ Le cancer du poumon : recherche de mutations génétiques dans le sang circulant (médecine de précision et biopsie liquide) pour déterminer des protocoles thérapeutiques ciblés et personnalisés

Plusieurs projets de recherche, ont été menés & développés en collaboration avec des équipes institutionnelles, de même qu'avec des partenaires nationaux et internationaux autour de ces thématiques.

01 **Projet**

Caractérisation de l'architecture épidémio-génétique du cancer du sein en Afrique du Nord : Impact thérapeutique et socio-économique - Coopération Maroc-Tunisienne, Ministère de l'Enseignement Supérieure

Le cancer du sein (CS) représente la néoplasie la plus fréquente chez la femme à travers le monde. En Afrique du Nord, il est aussi le cancer le plus fréquent chez les femmes, représentant 25 à 35% de tous les cancers féminins. Comparé aux pays occidentaux, l'incidence de cette pathologie en Afrique du nord est plus faible, cependant, il a été rapporté qu'elle est plus agressive en Afrique du Nord avec une proportion particulièrement élevée de jeunes patientes et de cas de CS inflammatoires. Le cancer du sein est aussi une maladie multifactorielle associée à différents facteurs de risque, notamment des facteurs démographiques, hormonaux et environnementaux sans oublier l'histoire familiale qui demeure le facteur épidémiologique le plus associé au CS. Compte tenu de la complexité de cette pathologie et de son hétérogénéité génétique et

moléculaire, nous envisageons, dans le cadre de ce projet d'étudier les facteurs de risque épidémiologiques et caractériser l'architecture génétique du CS en Afrique du Nord en utilisant des nouvelles technologies de séquençage (NGS). Ce projet tiendra compte aussi de l'hétérogénéité des population Nord Africaines qui se composent de différents groupes ethniques majoritaires (berbères, arabes et sahraoui). Ce projet permettra ainsi une meilleure connaissance des caractéristiques épidémio-génétiques de cette maladie dans les différentes sous-populations Nord Africaines, ce qui permettra d'améliorer la prise en charge thérapeutique des malades et la mise en place de mesures préventives adéquates pour les femmes à haut risque. De plus, la mise en place du diagnostic génétique du CS dans les pays nord Africains en utilisant des outils de prédiction de risque adaptés à ces populations permettra une détection précoce de la maladie ce qui réduira en conséquence: les taux de mortalité, l'utilisation des traitements agressifs et leurs coûts et les conséquences psychosociales qui en résultent

02 Projet

Identifier des biomarqueurs pour une médecine personnalisée en oncologie (Biopsie liquide pour l'orientation clinique des patients atteints du cancer du poumon : IRC- Appel à mini Projets 2019)

Malgré les progrès récents en matière de diagnostic et de traitement en oncologie, le cancer du poumon constitue la principale cause de décès par le cancer dans le monde. Histologiquement, on distingue deux principaux types, le cancer de poumon non à petites cellules « NSCLC » constitue le type histologique le plus fréquent et représente à lui seul 80-85% des cas. Le cancer bronchique constitue une maladie multifactorielle et complexe résultant des différentes interactions entre les facteurs environnementaux et génétiques. La mise en évidence d'altérations génétiques au sein des tumeurs pulmonaires a permis de mettre en place des stratégies plus efficaces pour le diagnostic précoce ainsi que l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, en développant des thérapies ciblées. Grâce aux avancées dans les technologies de séquençage, plusieurs gènes ont été identifiés, étant impliqués dans la carcinogenèse pulmonaire, à savoir : EGFR, KRAS, BRAF, ALK, ROS ...etc. Ces gènes sont impliqués dans plusieurs voies de signalisation qui régulent un certain nombre de fonctions cellulaires importantes. À l'heure actuelle, les laboratoires utilisent les techniques de PCR et de séquençage ; pour effectuer l'analyse des gènes qui ont une implication dans l'orientation thérapeutique à partir de biopsies fixées de tumeurs. Cependant les biopsies du cancer du poumon présentent plusieurs contraintes que ça se soit pour les obtenir vu l'état de santé des patients ainsi que la qualité/quantité de l'ADN obtenu de ces biopsies. L'objectif du projet est de développer un test sanguin pour guider la thérapie clinique des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules. L'analyse reposera sur la capture des cellules tumorales circulantes (CTC), ainsi que le cfDNA de la tumeur à partir d'échantillons de sang, de les amplifier par PCR multiplex et de détecter les mutations par séquençage, permettant ainsi de décider rapidement de la démarche thérapeutique à entreprendre.

03 Projet

Application de l'Intelligence Artificielle dans la prise en charge du cancer du Nasopharynx : CNRST- Programme ALKHAWARIZMI d'Appui à la Recherche dans le Domaine de l'Intelligence Artificielle et ses Applications

Le cancer du nasopharynx (NPC) est une entité spécifique différente du reste des cancers de la tête et du cou. Au Maroc, le cancer du NPC représente le premier cancer de la tête et du cou après le cancer du larynx. Ce cancer présente au cours de son évolution un taux élevé de métastases ganglionnaires et viscérales, qui expliquent une partie des échecs thérapeutiques, malgré sa haute radio- et chimio-sensibilité. Malgré l'existence des paramètres pronostiques classiques, le clinicien reste largement démuni pour décider et orienter le traitement au cours des différents stades évolutifs de la maladie. En revanche, certaines explorations aussi bien biologiques que radiologiques sont encore en évaluation et pourraient avoir une valeur importante dans l'évaluation de la maladie métastatique, tels :

la quantification de la charge virale en virus d'Epstein-Barr, le taux d'hémoglobine, la tomographie par émission de positons (TEP scan), etc. Dans ce contexte, nous menons actuellement une étude portant sur l'évaluation des marqueurs pronostiques de NPC chez la population marocaine. Une étude qui a permis la constitution d'une importante base de données relative aux patients NPC rassemblant plusieurs paramètres pronostiques aussi bien biologiques que radiologiques en plus des paramètres classiques. L'analyse dynamique de ces paramètres pourrait servir pour mieux comprendre le NPC dans sa globalité et également développer un modèle capable de prédire un pronostic précis et fiable pour chaque patient. Récemment l'application de l'Intelligence Artificielle (IA) dans le domaine médical a connu un progrès. L'intégration de l'IA dans le traitement des données de santé a permis l'amélioration du diagnostic et du pronostic de plusieurs cancers. Dans ce sens, nous proposons un projet dont le but sera d'utiliser les nombreuses données clinico-biologiques, radiologiques et pathologiques collectées dans cette étude pour la définition d'un modèle pronostic compatible pour un suivi personnalisé et globale du NPC.

- ① Limami Y, Akif A. Khawaja, Khalki L, Zaid N, Khyatti M, El Turk J, Ammara M, Mtairag EM, Oudghiri M, Naya A, Taberkant M, Zaid Y. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine does not alter platelet aggregation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2022; 48(01): 109-111. DOI: 10.1055/s-0041-1728831
- ② Houda Kaanane, Nezha Senhaji, Hind Berradi, Nadia Benchakroun, Abdellatif Benider, Mehdi Karkouri, Hicham El Attar, Orfeu Flores, Meriem Khyatti, Sellama Nadifi. The influence of Interleukin-6, Interleukin-8, Interleukin-10, Interleukin-17, TNF-A, MIF, STAT3 on lung cancer risk in Moroccan population. *Cytokine* 151 (2022) 155806. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155806>
- ③ Imane EL Alami, Amina Ghibid, Hicham Charoute, Wafaa Khaali, Selma Mohamed Brahim, Nezha Tawfiq, Rachida Cadi, Khalid Belghmi, Mohammed El Mzibri, Meriem Khyatti. Prognostic value of Epstein-Barr virus DNA load in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis, *Pan African Medical Journal*. 2022;41(6). 10.11604/pamj.2022.41.6.28946
- ④ Natascia Rinaldo, Stefania Toselli, Emanuela Gualdi-Russo, Meriem Khyatti, Amina Ghibid and Luciana Zaccagni. Anthropometric Assessment of General and Central Obesity in Urban Moroccan Women. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 6819. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116819>
- ⑤ Rajaa Benzeid, Amina Ghibid, Nadia Benchechroun, Karima Bendahhou, Naima El Benna, Amal Guensi, Abdellatif Benider, Nezha Tawfiq, Abdelkarim Filali Maltouf, Mohammed El Mzibri, Mohammed Attaleb, Meriem Khyatti, Imane Chaoui. GSTP1 Ile105Val and GPX1 Pro198Leu Polymorphisms and Their Association with Response to Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*, 2022;6(1):64–72. doi: 10.14744/ejmo.2022.89238
- ⑥ Aainouss A., Momen G., Belghiti A., Bennani K., Lamaammal A., Chetioui F., Messaoudi M., Blaghen M., Mouslim J., Khyatti M., El Messaoudi M.D. PERFORMANCE OF GENEXPERT MTB/RIF IN THE DIAGNOSIS OF EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS IN MOROCCO. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet* 2022, vol. 12, no. 1, pp. 78–84 DOI: 10.15789/2220-7619-POG-1695

- 7) Amina Ghibid, Ghofrane Cherkaoui Salhi, Imane Elalami, Hasnaa Belgadir, Nezha Tawfiq, Karima Bendahou, Mohammed El Mzibri, Rachida Cadi, Naima El Benna, Amal Guensi & Meriem Khyatti. 2022. Pretreatment [18 F]FDG PET/CT and MRI in The Prognosis of Nasopharyngeal Carcinoma. *Annals of nuclear medicine*, 36(10), 2022 DOI: 10.1007/s12149-022-01770-4
- 8) Selma Mohamed Brahim, Ekht Elbenina Zein, Crystel Bonnet, Cheikh Tijani Hamed, Malak Salame, Mohamed Vall Zein, Meriem Khyatti, Ahmedou Tolba and Ahmed Houmeida. Screening of BRCA1/2 variants in Mauritanian breast cancer patients *BMC Cancer* (2022) 22:802
- 9) Khalid Moumad, Wafa Khaali, Abdellatif Benider, Wided Ben Ayoub, Mokhtar Hamdi-Cherif, Kada Boualga, Elham Hassen, Amina Ghibid, El Khalil Ben Driss, Nadia Benchakroun, Marilyns Corbex and Meriem Khyatti. 'The involvement of Interleukin-10 promoter genetic polymorphism in Epstein-Barr virus-associated Nasopharyngeal Carcinoma from North Africa'. *Eurasian journal of medicine and oncology*, 2022;6(3):232–240 DOI: 10.14744/ejmo.2022.78475
- 10) Amina Ghibid, Hasna Debagh, Imane Elalami, Wafa Khaali, Nezha Tawfiq, Nadia Benchakroun, Abdellatif Benider, Khalid Belghmi, Mohammed El Mzibri, Rachida Cadi & Meriem Khyatti. 'Assessment of lipid peroxidation status in serum of Moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma'. accepté pour publication dans *contemporary Oncology*, 2022
- 11) Rajaa Benzeid, Amina Ghibid, Nezha Tawfiq, Nadia Benchakroun, Karima Bendahhou, Abdellatif Benider, Amal Guensi, Naima El Benna, Abdelkarim Filali Maltouf, Mohammed Attaleb, Imane Chaoui, Meriem Khyatti, Mohammed El Mzibri. 'Genetic polymorphisms in ERCC1 gene and their association with response to radiotherapy in Moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma' *Asian pacific journal of cancer prevention*, Accepté pour publication dans *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention (APJCP-2205-8111)* 2022.

Laboratoire Venins et Toxines

En raison de la complexité des venins et des toxines, comprenant des effets à la fois bénéfiques et néfastes, le laboratoire "Venins & Toxines" est spécialisé dans l'étude des venins de serpents et de scorpions les plus dangereux au Maroc et leur potentiel thérapeutique. Nous utilisons les technologies avancées en biochimie, physiopathologie, immunohistochimie pharmacologie, vénomique et antivénomique pour caractériser les venins, développer des antivenins plus spécifiques, innovants et efficaces, ainsi que concevoir de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement de maladies telles que le cancer et les infections virales. Notre laboratoire travaille également à développer des tests de diagnostic pour améliorer les résultats cliniques et sauver des vies.

01 **Projet**

Mettre au point une nouvelle génération d'antivenins issus de la Biotechnologie:

Ce projet fait partie intégrante d'un programme de collaboration entre les Instituts Pasteur de Paris, du Maroc, d'Algérie, de Tunisie et d'Iran, intitulé "Vers une gestion globale des venins et des envenimations : l'approche translationnelle de l'IPIN". L'objectif de ce programme est de produire une nouvelle génération d'antivenins (NGA) en utilisant des technologies innovantes permettant de simplifier, d'accélérer, de purifier, de stabiliser et d'améliorer la spécificité des antivenins, tout en augmentant leur pouvoir neutralisant et en réduisant leur coût.

Réalisations :

Les étapes réalisées sont les suivantes :

- Collecte du venin de cobra *Naja haje* ;
- Caractérisation du venin du point de vue de la toxicité, de la physiopathologie et de la spectrométrie de masse ;
- Fractionnement du venin par chromatographie sur gel ;
- Caractérisation des fractions purifiées du point de vue de la toxicité, de la SDS-PAGE et de la spectrométrie de masse ;
- Purification des molécules les plus toxiques à partir de la fraction toxique par HPLC ;
- Identification et caractérisation des molécules responsables de la mortalité ;
- Immunisation des dromadaires ;
- Construction des banques de lymphocytes T et développement des nanobodies contre deux types de toxines (Neurotoxines et cytotoxines).

Perspectives:

Notre perspective sera la suivante :

- Caractériser les Nanobodies développés. Pour cela, nous attendons une confirmation du responsable du laboratoire des nanobodies de l'Institut Pasteur de Paris pour l'accueil d'une doctorante chargée de ce travail.
- Publier les résultats obtenus.

02 **Projet**

Conception de peptides antiviraux contre le SARS-CoV-2 inspirée de la structure des peptides présents dans les venins de serpents et de scorpions

Objectifs:

L'objectif de ce travail est de développer de nouveaux peptides antiviraux ciblant spécifiquement la protéine Spike du SRAS-CoV-2 ainsi que ses variants en utilisant des approches structurales, tout en évaluant leur activité antivirale.

Réalisations :

Les étapes réalisées sont les suivantes:

- Recrutement du doctorant ;
- Organisation de plusieurs réunions pour mettre en place la méthodologie de travail ;
- Création du groupe de travail en incluant les experts, dont la revue est en cours de soumission ;
- Identification de molécules de venin de scorpions et de serpents qui interagissent avec la protéine Spike du SRAS-CoV-2, en utilisant des approches de modélisation moléculaire et des outils Bioinformatiques avancés.

Perspectives:

Les étapes réalisées sont les suivantes :

- Synthèse des candidats antiviraux ;
- Validation de l'activité antivirale des candidats ;
- Mise en place de la technologie Ligand Fishing pour l'identification des molécules thérapeutiques ;
- Organisation d'un workshop.

03 Projet

Caractérisation des venins de scorpion par les approches protéomiques Top-down et Bottom-up et identification in silico de peptides anticancéreux.

Objectifs

Ce projet avait pour objectif d'étudier la composition des venins de scorpions marocains des genres *Androctonus*, *Buthus*, *Hottentotta* et *Scorpio* en utilisant des approches protéomiques (Top down et Bottom up), les techniques les techniques chromatographiques (électrophorèse et RP-HPLC) et la spectrométrie de masse

Bottom-up ont montré que les venins d'*Androctonus mauritanicus* et de *Buthus occitanus* sont des mélanges complexes de peptides regroupés en différentes familles, principalement les neurotoxines spécifiques aux canaux ioniques Na^+ (NaScTxS) et K^+ (KScTxS).

Ces données sur la composition détaillée des venins vont contribuer, d'une part, à identifier les cibles des toxines, à orienter le diagnostic et à améliorer la production des antivenins, et d'autre part, à identifier de nouvelles molécules à visée thérapeutiques

Réalisations :

Nos résultats nous ont permis de dresser les cartes peptidiques des venins des scorpions étudiés et de mettre en évidence leur variabilité inter et intraspécifique qui dépend principalement de l'espèce, du genre et de la localisation géographique. Les approches top-down et

04 Projet

Exploration du potentiel anticancéreux des venins de cobra *Naja haje* et du scorpion *Buthus occitanus* du Maroc sur des modèles de carcinome hépatocellulaire humain en culture 2D et 3D.

Objectifs :

Ce présent travail vise à évaluer le pouvoir anticancéreux des venins de deux espèces venimeuses du Maroc, à savoir le cobra *Naja haje* et le scorpion *Buthus occitanus*. Pour cela, un modèle de culture cellulaire conventionnelle ainsi qu'un modèle en trois dimensions ont été utilisés. L'objectif de la culture en 3D est de créer un micro-environnement tumoral similaire à celui *in vivo*, pour lequel les cellules cancéreuses ont été cultivées avec les cellules voisines pour former des sphéroïdes.

Réalisations :

Les venins des deux espèces ont été caractérisés par électrophorèse et fractionnés par chromatographie de filtration sur gel. Les différentes fractions obtenues ont été testées contre des cellules de carcinome hépatocellulaire (CHC) cultivées en 2D et en 3D. Les fractions ayant montré des effets prometteurs dans l'inhibition de la prolifération des cellules de CHC ont ensuite été repurifiées par chromatographie liquide à haute pression (HPLC). Ensuite, une analyse de la composition protéique par spectrométrie de masse a été réalisée sur les fractions ayant un effet antiprolifératif. Les résultats de ce travail ont fait l'objet de deux publications dans deux journaux indexés et une autre en cours.

05 Projet

Étude épidémiologique, toxicologique et physiopathologique des venins des scorpions les plus dangereux en Afrique du Nord & l'évaluation de l'efficacité de l'antivenin.

Objectifs :

- Établissement du profil épidémiologique des cas de piqûres de scorpion admis au Centre Hospitalier Régional d'Agadir.
- Caractérisation du profil toxicologique et des effets physiopathologiques des venins des scorpions dangereux au Nord d'Afrique.
- Etude de la répartition tissulaire des toxines de scorpion.
- Etude de l'importance de l'utilisation de l'Immunothérapie.

Réalisations :

- Enquête rétrospective et descriptive dans la région d'Agadir.
- Caractérisation du profil toxicologique et Etude des altérations causées par les venins de scorpions les plus dangereux en Afrique du Nord.
- Etude histologique et immunohistochimique de la capacité d'un antivenin spécifique à neutraliser les altérations tissulaires causées par le venin.
- Trois publications soumises.

06 Projet

Caractérisation exhaustive des venins: étude de la variation, identification des molécules bioactives et exploration du potentiel thérapeutique.

Objectifs :

- Caractérisation de la variation des venins: Il est important d'étudier les variations existantes dans les venins provenant de différentes espèces de serpents et scorpions. Cela implique de collecter des échantillons de venins provenant de différentes sources et de comparer leurs compositions pour identifier les différences et les similarités entre les différentes populations et espèces.

- Identification des composants bioactifs : L'objectif principal est d'analyser et d'identifier les différents composants bioactifs présents dans les venins. Cela implique d'utiliser des techniques d'analyse avancées telles que la spectrométrie de masse, la chromatographie et d'autres méthodes permettant d'isoler et de caractériser les différents composants présents dans les venins.

- Étude de l'évolution des venins :

L'évolution des venins peut être étudiée en comparant les compositions et les propriétés des venins de différentes espèces apparentées. Cela peut aider à comprendre comment les venins ont évolué au fil du temps et comment ils se sont adaptés à différentes proies ou à d'autres aspects de leur environnement.

- Exploration du potentiel thérapeutique : Une fois les composants bioactifs identifiés, l'objectif est d'explorer leur potentiel thérapeutique. Certains composants présents dans les venins peuvent avoir des propriétés médicinales intéressantes. Cette étude peut conduire à la découverte de nouveaux médicaments ou à des pistes de recherche pour le développement de traitements plus efficaces contre certaines maladies.

Réalisations :

- Analyse protéomique des espèces de scorpions les plus dangereuses au Maroc.
- Identification des toxines responsables de mortalité et celles responsables de toxicité.
- Etude de la variabilité des venins de plusieurs espèces par HPLC et Spectrométrie de masse.

07 Projet

Neutralisation des effets toxiques et physiopathologiques induits par les venins des serpents les plus dangereux au Maroc (*Cerastes cerastes*, *Daboia mauritanica*, *Bitis arietans* et *Naja haje*) à l'aide d'antivenins monovalents et polyvalents.

Objectifs :

- Explorer les activités toxicologiques, biologiques et physiopathologiques induites par les venins de trois des vipères les plus dangereuses du Maroc : *Cerastes cerastes*, *Daboia mauritanica* et *Bitis arietans*.
- Purification des différentes enzymes issues du venin des trois vipères *Cerastes cerastes*, *Daboia mauritanica* et *Bitis arietans* responsables des effets toxiques, hémorragiques, oedématisés et myotoxiques.
- Produire des antivenins spécifiques monovalents ciblant ces espèces et évaluer leur capacité à neutraliser les effets toxiques et physiopathologiques induits par les venins de ces serpents, en les comparant à un antivenin commercialisé au Maroc.

Réalisations :

- Production des antivenins monospécifiques contre les venins *Cerastes cerastes*, *Daboia mauritanica* et *Naja haje*.
- Caractérisation des effets toxicologiques et physiopathologiques du venin des trois vipères marocaines : Évaluation de l'efficacité de l'antivenin monovalent et commercialisé pour la neutralisation.
- Évaluation de l'efficacité des antivenins monovalents et commercialisés pour neutraliser les effets toxiques et physiopathologiques induites par le venin du cobra marocain *Naja haje* : Une étude comparative.
- Etude immunohistochimique.

08 Projet

Évaluation de l'efficacité de *Calligonum comosum* comme traitement antivenimeux.

Objectifs :

L'objectif de ce projet est d'examiner l'aptitude d'extrait aqueux de *Calligonum comosum* à neutraliser les toxines venimeuses et à prévenir leurs effets nocifs spécifiquement l'hémorragie.

Réalisations :

Plusieurs tests ont été réalisés pour évaluer les effets de *Calligonum comosum*, notamment sa toxicité aiguë, son potentiel antihémorragique, son effet sur l'œdème et sa myotoxicité. Les tests *in vivo* ont permis de mesurer les réponses biologiques, les paramètres biochimiques et les altérations histologiques. L'intérêt de la plante *Calligonum comosum* dans la neutralisation des saignements causés par les venins de vipères a également été étudié.

Publications:

- ① Choraria, A., Somasundaram, R., Janani, S., Rajendran, S., Oukkache, N., Michael, A. (2022). Chicken egg yolk antibodies (IgY)-based antivenom for neutralization of snake venoms: a review. *Toxin Reviews*, 41(3), 1018-1029.
- ② Lafnoue, A., Lee, S. Y., Heo, J. Y., Daoudi, K., Darkaoui, B., Chakir, S., Oukkache, N. (2022). Anti-Cancer Activity of *Buthus occitanus* Venom on Hepatocellular Carcinoma in 3D Cell Culture. *Molecules*, 27(7), 2219.
- ③ Darkaoui, B., Lafnoue, A., Chgoury, F., Daoudi, K., Chakir, S., Mounaji, K., Naoual, O. (2022). Induced pathophysiological alterations by the venoms of the most dangerous Moroccan scorpions *Androctonus mauretanicus* and *Buthus occitanus*: A comparative pathophysiological and toxic-symptoms study. *Human & Experimental Toxicology*, 41, 09603271211072872.
- ④ Oukkache, N., Marcelino, J.; Maaroufi, A. (2022). Development of two monovalent antivenoms against two Moroccan viper venoms—*Daboia Mauritanica* and *Cerastes Cerastes*. *Vaccine Technology VIII*. https://dc.engconfintl.org/vaccine_VIII

5) Khourcha, S., Chakir, S., Lafnoune, A., Darkaoui, B., Daoudi, K., Chgoury, F., Oukkache, N. (2022). The histological changes induced by the neurotoxic venom of Moroccan snake *Naja haje*. (IJRE) International Journal of Research and Ethics (ISSN 2665- 7481), 5(1). (Conference paper).

Un 6ème article est publié en collaboration avec Dr. Hicham Charoute,

Conférences

- N Oukkache. Knowledge of scorpion envenoming in Morocco. collaborative projects that potentially can become blueprints for efforts by other countries across the MENA region : WHO Meeting. 23 february 2022

- N Oukkache. Venins & toxines : Menaces ou opportunités thérapeutiques. Semaine de la science : Bicentenaire Pasteur. 30-31 Mai 2022. Ben Guerir.

Master :

Soukaina Fayq. Caractérisation des molécules responsables de mortalité dans le venin des scorpions les plus dangereux au Maroc « *Androctonus mauretanicus* et *Buthus occitanus* ». 19 juillet 2022. Faculté des sciences Ain Chock (FSAC), Université Hassan II de Casablanca

Abdourahmane GUENNA. Etude comparative des effets toxicologiques et biologiques du venin de la vipère *Bitis arietans* et de cobra *Naja haje*. 05 juillet 2022 Faculté des Sciences Ben M'Sick, Université Hassan II de Casablanca

Salma Chbani. Profil toxicologique du venin Cobra *Naja haje*. 10 Octobre 2022. Centre d'Etudes Supérieures Industrielles (CESI), Mont-Saint-Aignan, France Cycle d'Ingénieur Généraliste

Thèse de doctorat:

Khadija Daoudi. Caractérisation des venins de scorpion par les approches protéomiques Top-down et Bottom-up et Identification in silico de peptides anticancéreux. 12 novembre 2022. Faculté des sciences Ain Chock (FSAC), Université Hassan II de Casablanca

Autres :

- Membre du groupe de travail en collaboration avec l'OMS sur la gestion des piqûres de scorpion en Libye

- Membre du projet européen du Réseau Européen sur le Venin (European Venom Network - EUVEN)

- Membre du groupe consultatif technique et scientifique de l'OMS sur le développement des antivenins.

- Acceptation du projet AREF intitulé « Renforcement des compétences en venomics et antivenomics : une exigence pour renforcer les capacités de recherche en vue d'améliorer la thérapie contre les morsures de serpent en Afrique » en collaboration avec le Dr Hadiza Lawal de l'Université du Nigeria.

- Coordination d'un projet élaboré par l'OCP en collaboration avec l'UM6P intitulé « Identification des modèles de molécules de venin de serpent et de scorpion interagissant avec la protéine Spike du SRAS-CoV-2. Conception et synthèse de candidats antiviraux ciblant la protéine Spike du SRAS-CoV-2. »

- Jury de deux thèses de doctorat qui portent sur la thématique des envenimations scorpioniques.
- Membre du jury de sélection pour le recrutement de la faculté de médecine à l'UM6P
- Nomination du Dr OUKKACHE en tant que "Championne de la campagne contre les morsures de serpent" lors de la Journée internationale de sensibilisation aux morsures de serpent.
- Rédaction de 2 numéros des Lettres Pasteur, l'un consacré aux envenimations ophidiennes et l'autre aux envenimations scorpioniques.
- Campagnes de sensibilisation menées sur le terrain, à la radio et dans les journaux en période estivale, destinées à sensibiliser les populations à haut risque d'envenimation par les serpents et les scorpions.

Laboratoire Venins & Toxines

Les thématiques de recherche scientifique menées au sein du laboratoire Venins & Toxines touchent potentiellement :

- Aux envenimations scorpioniques et ophidiennes, qui constituent un problème de santé publique fréquent au Maroc. Dans cette optique, d'importantes études de caractérisations protéomiques, physiopathologiques et immunologiques des molécules toxiques identifiées à partir des venins de serpents et de scorpions ont été explorées et d'autres en voie de prospection. Ces travaux ont pour objectif de comprendre la pathogénèse des perturbations biologiques engendrées et d'améliorer l'approche thérapeutique antivenimeuse ;
- Aux applications pharmacologiques des composantes venimeuses en tant que sondes moléculaires et modèles possibles pour la découverte de nouveaux médicaments, c'est le cas par exemple des peptides à effet : antimicrobien, antihémorragique et anti nécrotique. Cette alternative offre des débouchés particulièrement féconds à la recherche médicale et à la thérapeutique moderne au profit des maladies humaines.

01 **Projet**

Caractérisation protéomique et physiopathologique du venin de la vipère *Bitis arietans*

Au Maroc, les vipères : *Cerastes cerastes*, *Daboia mauritanica* et *Bitis arietans* sont caractérisées par une large distribution et par leur incrimination dans de nombreux cas d'envenimation vipérine. Pour améliorer la prise en charge thérapeutique, diverses approches vénomiques et anti-vénomiques des venins de vipères *Cerastes cerastes* et *Daboia mauritanica* ont été entreprises. Dans cette optique, le venin de la vipère *Bitis arietans* sera soumis à la même démarche méthodologique.

Objectifs :

- Identification des différentes composantes toxiques, hémorragiques et myotoxiques du venin *Bitis arietans* ;
- Études physiopathologiques : hémorragique et dermo-nécrotique

Réalisations :

Dans un premier temps, on a procédé au fractionnement moléculaire du venin *Bitis arietans*. Dans un second temps, on a mis en évidence ses perturbations hématologiques et myotoxiques. Dans un dernier temps on a caractérisé les activités hémorragiques et myotoxiques relative à ce venin et ses fractions purifiées.

Mémoire de Master soutenu :

Halima Frej. Caractérisation biochimique et physiopathologique du venin de la vipère Marocaine *Bitis arietans*. Faculté des Sciences Ain Chok- Casablanca. 01 Juillet 2022.

Renforcer la diffusion des productions scientifiques de l'Institut dans les manifestations scientifiques nationales et internationales

Production scientifique : Publications

L'année 2022 a été marquée par la publication de 84 articles scientifiques publiés dans des revues à comité de lecture.

Figure n° 1 : Publications Scientifiques 2015 -2022

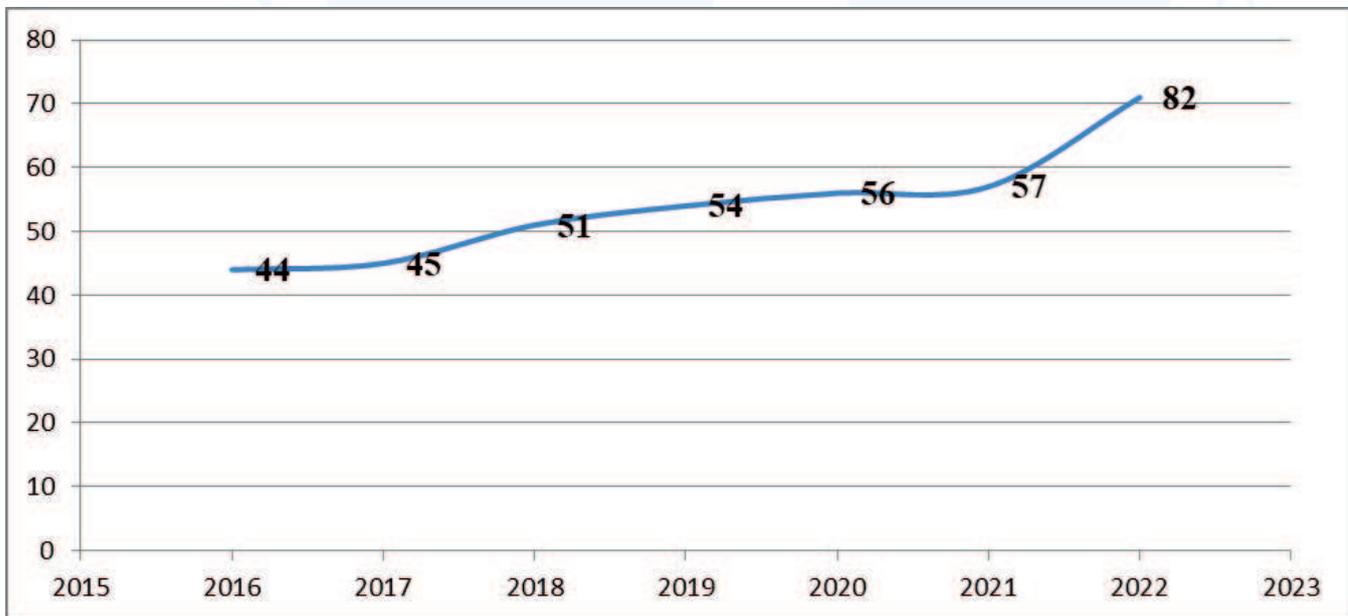


Figure n° 2 :Nombre de publications sur les dernières années

Année	Pub. Affiliées
2016	22
2017	32
2018	34
2019	30
2020	39
2021	38
2022	82
Total	277

Figure n° 3 : Champs disciplinaires couverts par le Corpus Pasteur (2017-2022)

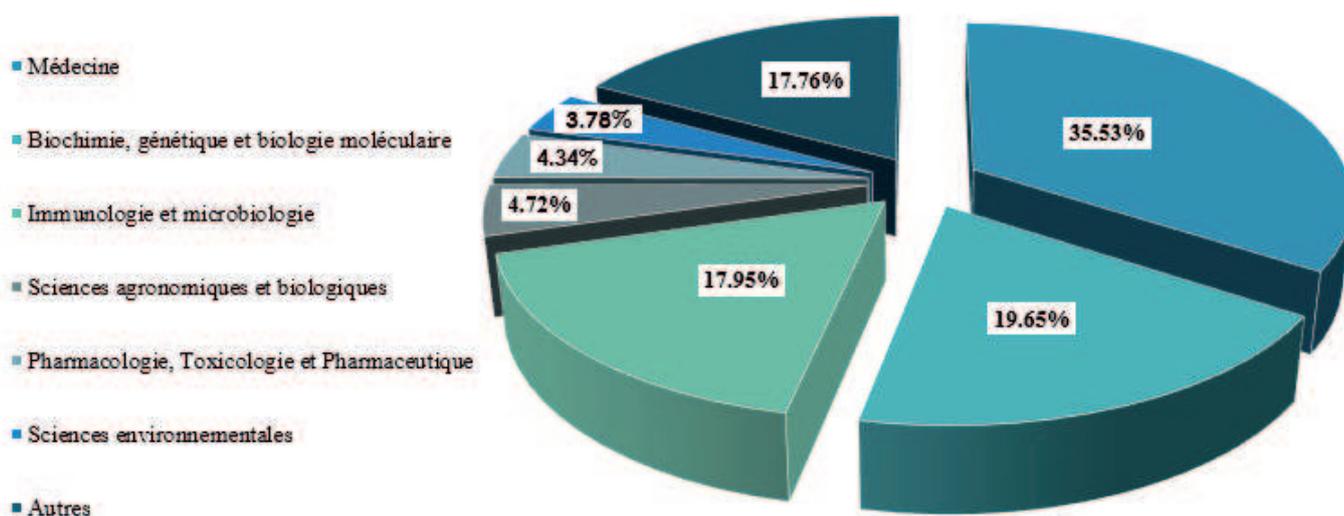
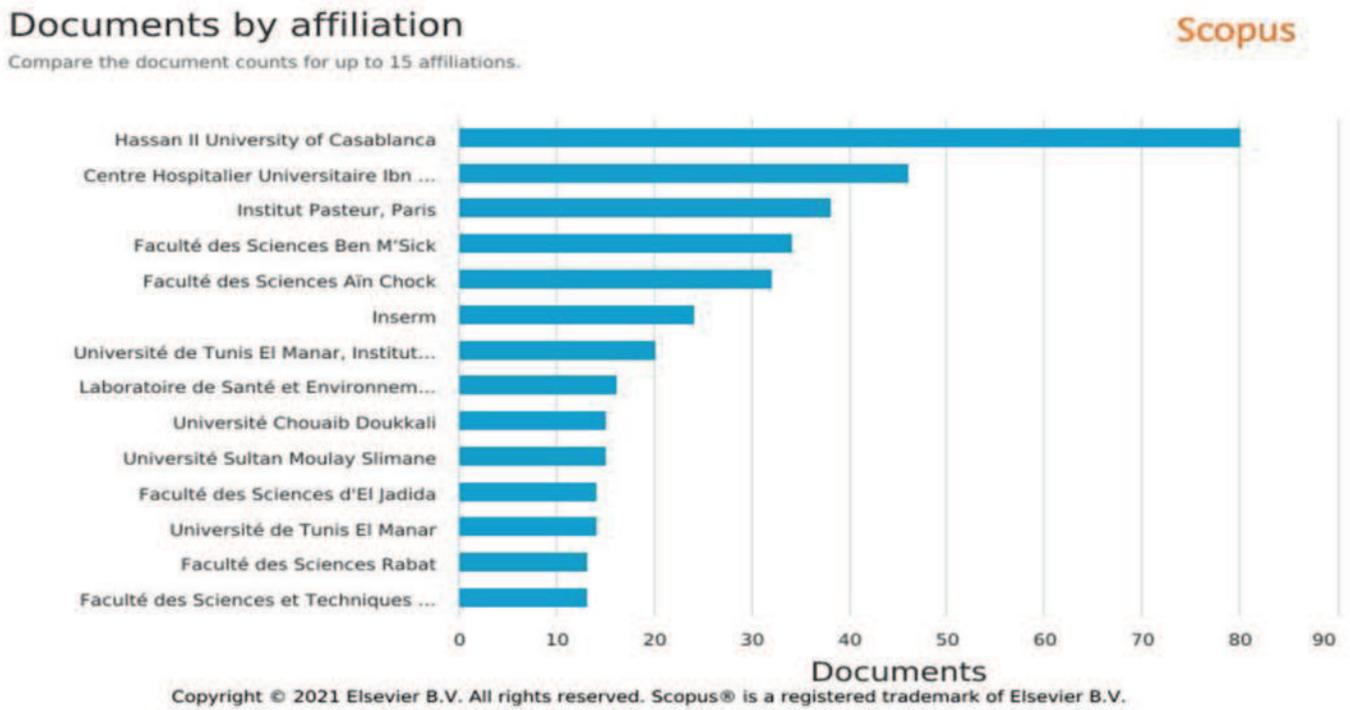


Figure n° 4 : Principaux organismes de collaboration

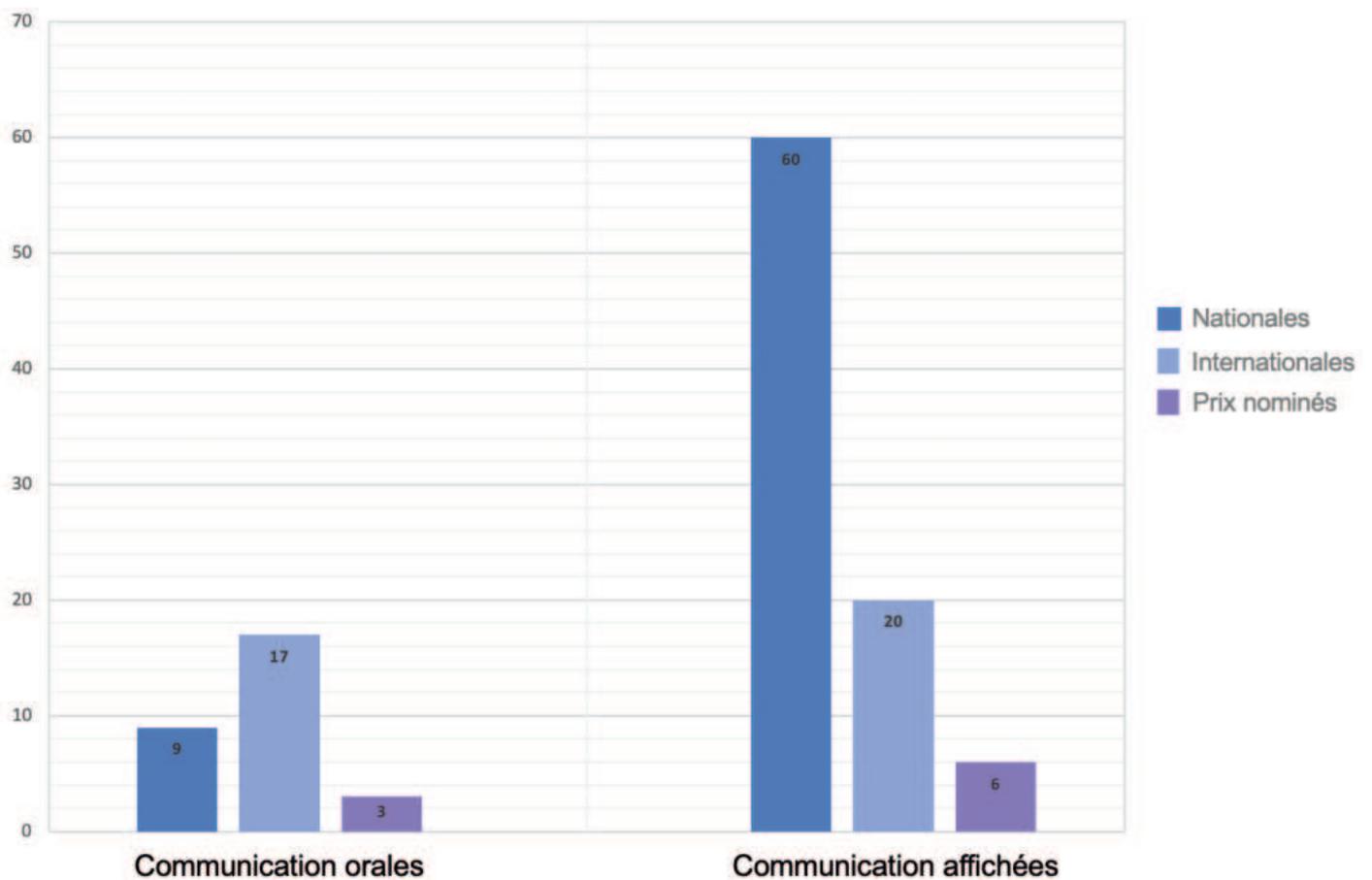


Centre de Sérums
et Vaccins

Participation à des manifestations scientifiques

Les chercheurs de l'Institut Pasteur du Maroc ont participé dans plusieurs manifestations scientifiques par des communications orales et affichées, à l'échelle nationale et internationale.

26 communications orales ont été présentées dont 17 nationales et 9 internationales ; 03 communications ont été classées parmi les trois meilleurs présentations. Le nombre de communications affichées s'élève à 80 communications dont 20 internationales et 6 posters nominés.



Centre de Sérums
et Vaccins

Projet Biologie Médicale

Le Centre de Biologie Médicale (CBM) joue un rôle essentiel au sein de l'Institut. Ce département est constitué de 11 laboratoires (Biochimie/Immunochimie ; Hépatites Virales/Sérologie ; Biologie moléculaire; Virologie Médicale; Hépatites Virales/Sérologie/Allergologie /Immunopathologie; Mycobactéries; Bactériologie/Parasitologie; Cytogénétique/Hématologie ; HLA ; Hormonologie et Marqueurs tumoraux ; Anatomicopathologie) qui fonctionnent de manière interdépendante tout en partageant des missions et des valeurs communes, centrées sur les préoccupations de la population marocaine. L'objectif principal est de fournir des services d'excellence et une prise en charge appropriée pour répondre aux besoins de la communauté.

Le CBM rassemble divers laboratoires dirigés par des médecins spécialisés dans différents domaines tels que la biologie, la cytogénétique, l'anatomicopathologie et la virologie, ainsi que des biologistes expérimentés. L'une de ses principales forces réside dans sa capacité à réaliser des analyses médicales en biologie médicale générale ainsi que dans des domaines spécialisés, notamment les évaluations de performances des kits de diagnostic. Il joue également un rôle essentiel dans les missions de santé publique en mettant à profit son expertise et son savoir-faire dans le domaine des maladies transmissibles telles que la tuberculose, les hépatites virales, les infections respiratoires aiguës, la rage, le Sars-Cov-2 et le virus MonkeyPox, ainsi que dans le domaine des maladies non transmissibles, comme l'hypothyroïdie congénitale, entre autres.

Principaux Objectifs :

1. Développer une plateforme commune de Biologie Médicale Spécialisé
2. Elargir le portefeuille des clients bénéficiant des prestations de Biologie Médicale.
3. Mettre en conformité par rapport à la norme 15189 le processus technique le laboratoire de biologie médicale.
4. Mettre en conformité par rapport à la norme 15189 le système de management de la qualité.

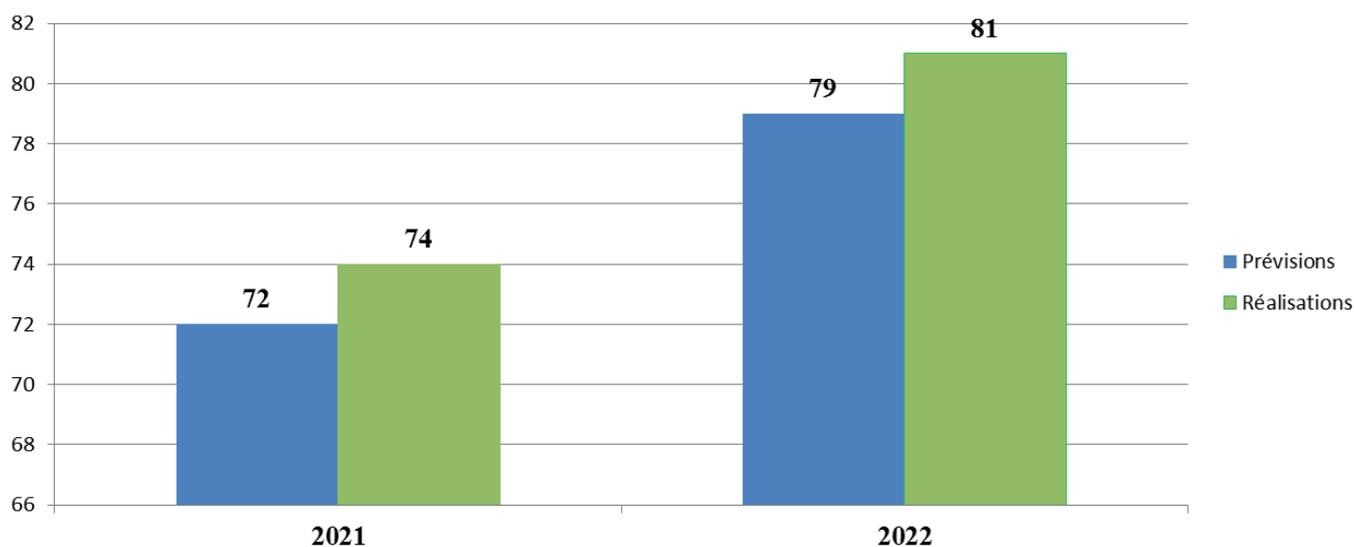
Centre de Sérums
et Vaccins

Indicateurs clés

Objectif stratégique 1 : Rehausser la performance des activités de biologie médicale

Objectif de performance (OP) 1.1 : augmenter d'au moins 50% le nombre des analyses de biologie médicale

Nombre des analyses mise en place

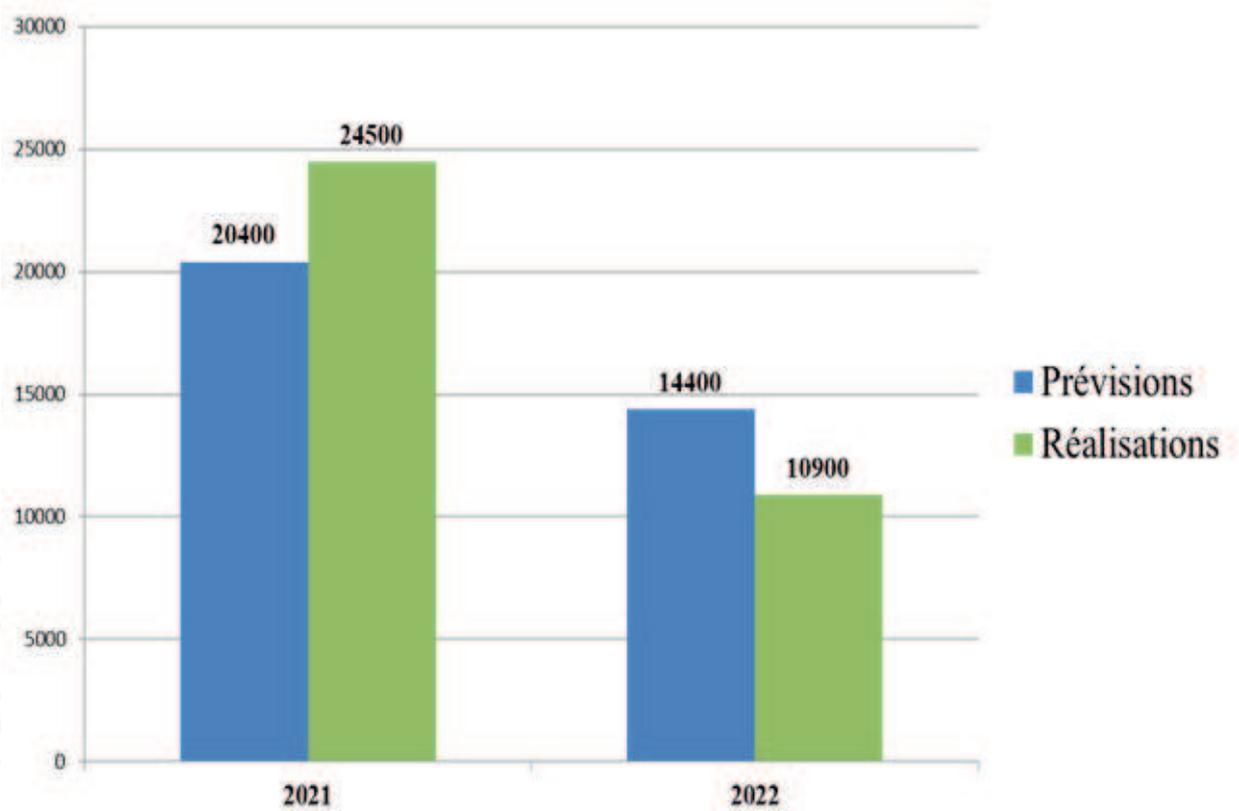


Le nombre des nouvelles analyses spécialisées mises en place au cours de cette année a dépassé les prévisions. Ainsi, le nombre total des analyses médicales cumulées est de l'ordre de 81. La liste des analyses spécialisées mise en place au cours de l'année 2022 comprend les paramètres suivants :

- PCR pour la détection et la confirmation des Orthopoxvirus et du virus MonkeyPox
- PCR Multiplexe pour la détection et l'identification des variants SARS-CoV-2
- Séquençage du SARS-CoV-2 par Technologie Nanopore
- Recherche du transcrit Bcr Abl par GenExpert
- Recherche des mutations Facteurs II et V par GenExpert
- Hépatite E- détection ARN viral
- HPV génotypage

Objectif de performance (OP) 1.2 : Augmenter annuellement de 20 % le chiffre d'affaire des activités de biologie médicale.

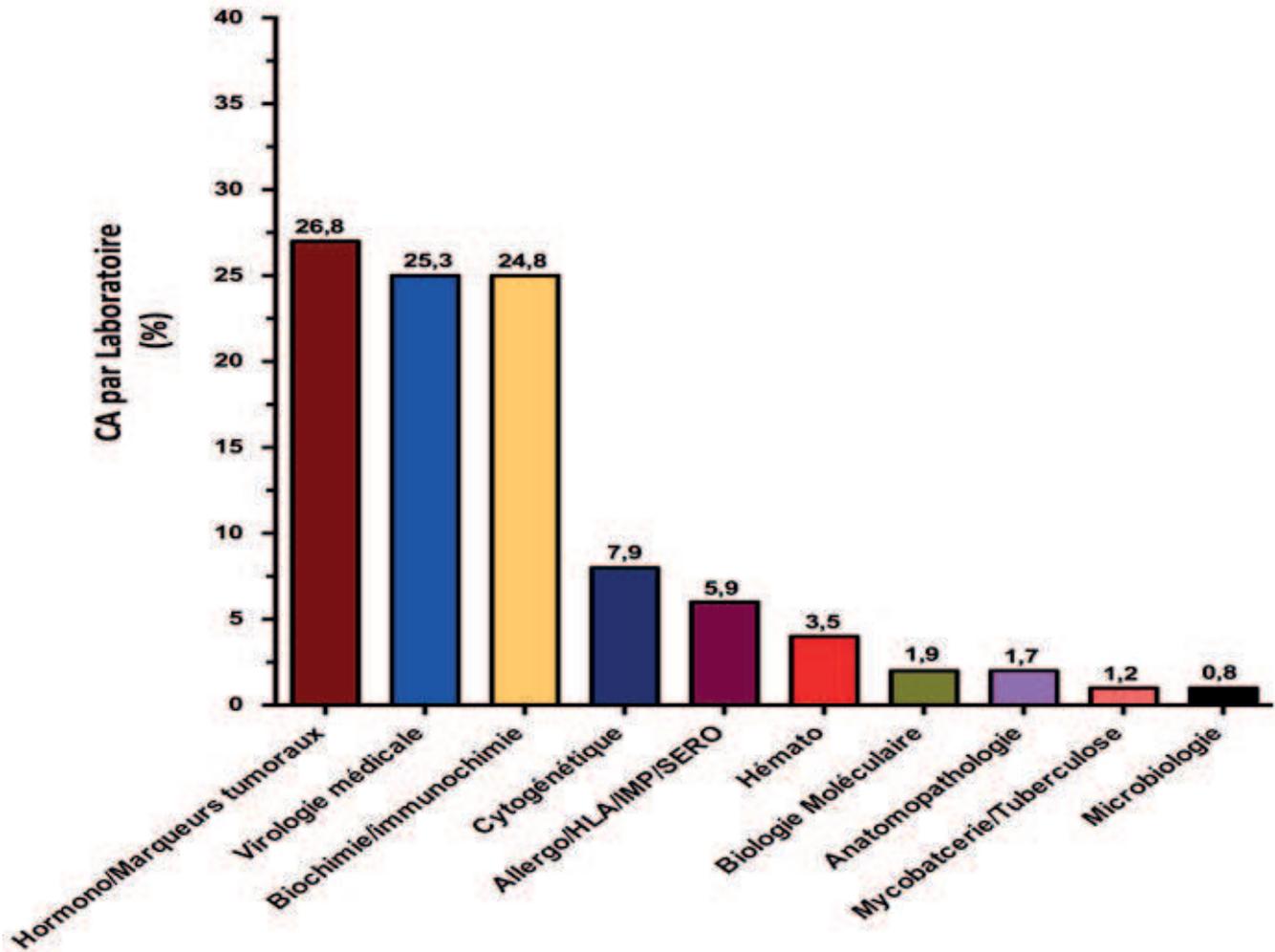
Réalisations en terme Chiffre d'affaire



Les réalisations en matière de Chiffre d'affaires (CA) en 2022 pour le CBM sont d'une valeur de 10,9 MDHS. Les résultats financiers obtenus étaient bien en deçà des attentes. Cette contre-performance est expliquée à la fois par une surestimation des prévisions initiales et par une baisse significative des réalisations de certains examens en relation avec la pandémie de Covid-19.

Centre de Sérums
et Vaccins

Réalisations par laboratoire en terme Chiffre d'affaire



L'analyse du CA réalisé par entité montre que les laboratoires de Biochimie spécialisés (Hormonologie/marqueurs tumoraux et biochimie/immunochimie) et de Virologie Médicale ont réalisé des taux respectifs de 51,6% et 25,3% en 2022.

Centre de Sérums
et Vaccins

Chiffre d’Affaires par type de Clients

Types de clients	CA en MDHS
Patients	4.3
CNOPS	2.6
Organismes non conventionnés	3.9
Total	10.9

L’analyse du CA réalisé par type de clients au cours de cet exercice montre que la catégorie des patients non conventionnés constitue un portefeuille client important pour le CBM.

Objectif stratégique 2 : Accréditer les activités de biologie médicale selon la norme ISO 15189

Comptant sur l’engagement de la Direction, le CBM s’est lancé dans une démarche d’amélioration et de l’excellence opérationnelle. Dans cette perspective, l’année 2022 a vu la participation des entités Virologie médicale et Hormonologie/Marqueurs tumoraux aux évaluations externes de la qualité :

- EQA RCPACAP / financé par l’OMS : Virus responsables des Fièvres Hémorragiques Virales (VHF) (Ebola Virus ; Marburg Virus, Lassavirus ; Rift Valley Fever; Crimée Congo hemorrhagic Fever).
- EQA NEQAS-UK / financé par le CDC Africa SARS-CoV-2 (deux distributions).
- EQA QCMD / financé par le Projet MedilabSecure (SARS-CoV-2 ; West Nile Virus ; Dengue virus ; Chikungunya Virus).
- EQA RKI / financé par le RKI (Dengue Virus ; Virus Crimée Congo Hémorragique Fever ; Rift Valley Fever Virus; Ebola Virus ; MERS-CoV).
- TSH QC, Newborn Screening Quality Assurance Program (NSQAP), CDC Atlanta. Afin de mieux appréhender et appliquer les termes relatifs à l’assurance qualité et de se conformer aux exigences normatives et réglementaires dans l’environnement des laboratoires, le CBM a bénéficié de plusieurs formations pertinentes :
 - Formation sur la norme **ISO 31000** management des risques : Analyse des risques au Laboratoire.
 - Formation sur la norme **ISO 14001** : Système de Management de l’Environnement.
 - Formation sur la norme **ISO 45001** : Système de Management de la Santé et Sécurité au travail.

Activités d'expertise

A l'occasion de la pandémie de COVID-19, des évaluations de performance de kit de diagnostic ont été réalisées par le biais des entités Virologie Médicale et Hépatites Virales du CBM. Ces examens d'évaluation de performances ont permis au CBM de réaliser un CA d'une valeur nette de 168000,00 DHS.

Liste des tests de performance effectués au niveau du laboratoire de Virologie Médicale:

NOM DU KIT	FABRIQUANT	DISTRIBUTEUR
ELU COVID-19 Rapid Antigen Test (Evaluation 2)	ELU	ELU MEDICAL
Flowflex SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test	ACON BIOTECH	MEDIQCO19
MDx COVID-19 AG Rapid Test	MEDIAN Diagnostics	PHAARMAXEL
Toda Coronadiag Ag	TODAPHARMA	POEYA
COVID-19 Antigen Cassette	LINEAR Chemicals	MAISON DU MEDICAL ET LABO
COVID-19 FLU AB Antigen Rapid Test Device	ECOTEST	SOPHIACO
SARS-CoV-2 Ag FIA Test VivaDiag	VIVACHECK BIOTECH	INOPHARM
MO-SCREEN Test Kit Corona Ag	QIAGEN	GDD
GENEDIA W Covid Ag	GC MEDICAL SCIENCE	PROFAL
COVID-19 AG Rapid Test kit	SINGUWAY	TEST MEDIC
COVID-19 AG Rapid Test kit	BEIER	EMB
NG-Test Sars-CoV-2 Ag	NG-Biotech	PHARMA 5
Fluorecare SARS-CoV-2 Spike Protein test Kit	SHENZEN Microprofit BIOTECH	SPIROMED
Humasis COVID-19 Ag Test	HUMASIS	GENPHARMA
Clintest Rapid COVID-19 Antigen Test	SIEMENS HEALTHINEERS	MEGAFLEX
QIAstat DX	QIAGEN	GDD
Coronavirus (2019-nCoV) Antigen test	HOTGEN	NP – DMP
Di Sars-CoV-2 MOC/I Multiplex	Innova Diagnostics	Projet REPAIR
TaqMan SARS-CoV-2 Mutation Panel	ThermoFisher	Projet CDC Africa

Le laboratoire des Hépatites Virales a pu également effectuer l'analyse de performance analytique du kit sérologique rapide COVID-19 IgG/IgM (ECOTEST) (SOPHIACO)



Activités Santé publique

L'Institut assure des activités de support au profit de certains programmes de lutte contre les maladies transmissibles (COVID-19 ; Hépatites virales ; Tuberculose...) et non transmissibles (Hypothyroïdie Congénitale, greffe). Au cours de l'année 2022, le Service des Hépatites Virales a effectué une enquête de séroprévalence des anticorps Anti-Sars-Cov2 chez 21074 donneurs de sang en collaboration conjointe avec la direction régionale de santé Casablanca/Settat et le centre de transfusion sanguine de Casablanca- El Jadida. Les résultats obtenus indiquent que parmi 21074 participants 20231 (96%) ont été détectés positifs en anti-RBD prouvant que les quatre vaccins utilisés au Maroc produisent une réponse immunitaire humorale robuste chez la majorité des participants.

Le Service de Virologie Médicale a pu traiter 31275 prélèvements reçus pour PCR COVID-19 dans le cadre du plan national de veille et de riposte à l'infection par le Coronavirus 2019-nCoV. Ce service a pu également examiner 9 demandes en virus MONKEYPOX chez des patients suspects.



Le laboratoire de Biologie Moléculaire a pu effectuer, dans le cadre du plan national de lutte contre les hépatites virales élaborées par le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, 205 tests de biologies moléculaires en charge virale VHC sur GeneXpert.

Dans le même contexte, le service des Mycobactéries/Tuberculose continue à être un laboratoire d'appui et de soutien contre l'épidémie de la Tuberculose à l'échelle nationale (PNLAT). En fait, ce service se présente comme un Laboratoire de Référence National (LRN) pour la région Casablanca/Settat depuis 1994. Il a assuré pour le PNLAT le diagnostic microbiologique de la Tuberculose et de suivi de la résistance antituberculeux (Voit le tableau ci-dessous). Par cette occasion, on dénote une baisse notable des demandes émanant des différentes structures sanitaires du Ministère de la Santé et de la Protection Sociale du fait de l'impact négatif de la pandémie de COVID-19 sur les activités et les réalisations du PNLAT.

Analyse	Nombre d'examen
BKD	205
BKC négative	664
BKC positive	146
GenXpert-Rif Ultra	74
Hain test de première ligne	200
Hain test de deuxième ligne	91
Total	1380

Dans le volet de lutte contre les maladies non transmissibles, le laboratoire HLA a participé activement à la réalisation de 05 greffes au CHU de Casablanca à partir de donneurs vivants, et 04 greffes à partir de donneurs en état de mort encéphalique en partenariat avec l'équipe de Néphrologie. La contribution du Service Hormonologie/ Marqueurs Tumoraux s'est focalisée sur le dépistage néonatal de l'Hypothyroïdie Congénitale par dosage immunométrique de la TSH effectué sur un échantillon de sang séché. Le processus du dépistage a concerné les nouveau-nées émanant de la région Grand Casablanca-Settat (11 structures sanitaires). 7505 échantillons ont été analysés, un cas positif dépisté et un cas suspect détecté. Le faible taux positif (1/7505) observé dans notre échantillon est dû essentiellement à la qualité médiocre des prélèvements de sang réalisés (taux de conformité inférieur à 30 %).

Participation à des projets

Laboratoire de Virologie Médicale

01 Projet

REPAIR (RIIP)

Le Programme REPAIR est un projet régional a été mis en place pour de mieux comprendre l'évolution du SARS-COV 2 en Afrique. Le projet REPAIR se déploie autour de 5 axes spécifiques qui seront ciblés par une ou plusieurs actions de recherche divisées en 5 groupes de travail ou « Working Packages (WP) »

- 1- Evaluation multicentrique des performances de tests moléculaires et identification des mutations en rapport avec des VOC :
 - Évaluation du kit DI SARS-COV-2 MOC/I Multiplex
 - 239 échantillons traités pour identification des VOC (Alpha, Beta, Gamma, Delta, Mu, Omicron) avec le kit DI SARS-Co-2 MOC/I.
- 2- Participation de deux membres de l'équipe à un cours intitulé « Principes Bio-Informatique et analyse des séquences : besoins informatiques essentiels, contrôle de qualité des séquences, mapping, assemblage et phylogénie de base (Tunis en septembre 2022)

02 Projet

PCR variants CDC Africa

Ce projet pilote a été initié afin de détecter les variantes du SRAS-CoV-2 à l'aide du test de génotypage moléculaire « Thermo Fisher TaqMan SARS-CoV-2 Mutation Panel », le suivi des VOC les plus courants et la contribution à la surveillance de l'infection par le SARS-CoV-2 en Afrique.

- 1 Évaluation du Kit TaqMan SARS-CoV-2 Mutation Panel et identification des mutations en rapport avec les VOC avec les kits TaqMan SARS-CoV-2 Mutation Panel
- 2 Traitement des échantillons positifs en vue de leur séquençage NGS au niveau de la plateforme séquençage de l'IPM :1046 Prélèvements traités pour identification des VOC (Alpha, Beta, Gamma, Delta, Mu, Omicron) avec les kits TaqMan SARS-CoV-2 Mutation Panel
- * Sélection des échantillons selon les valeurs Ct des PCR, extraction et transmission des ARN à la plateforme : 201 prélèvements séquencés (période juillet à décembre 2022)

03 Projet

MediLabSecure

Le projet européen MediLabSecure coordonné par l'Institut Pasteur met en réseau 22 pays bénéficiaires non-membres de l'Union Européenne, dans la zone Méditerranée et Sahel. Avec une approche "One Health", ce réseau s'intéresse aux maladies virales émergentes et a pour objectif d'améliorer la préparation et la réponse à ce type de menaces.

- a. Participation aux EQA QCMD pour les virus :SARS-CoV-2, West Nile Virus, Dengue virus, Chikungunya Virus
- b. Organisation d'un Workshop au laboratoire pour la mise en place du séquençage NGS du SARS-CoV-2 par la technologie Nanopore sur MinIon au mois d'aout 2022.

Laboratoire des Hépatites Virales

Projets en collaboration avec le Réseau International des Instituts Pasteurs (RIIP)

Implication of dopamine, serotonin and hypoxia-inducible-factor pathways as determinant factors of SARS-CoV-2 pathogenesis and COVID-19 severity: Towards therapeutic application

- ◉ Droplet Digital PCR (ddPCR) application to SARS-CoV-2 detection in North and Sub-Saharan Africa
- ◉ Association of SARS-CoV-2 variants of concern and COVID-19 severity with the activity of catecholamine biosynthetic/metabolic pathway. Prognostic value and therapeutic applications (CoV-Catechol)

Projet en collaboration avec CDC Africa

Evaluation de l'efficacité vaccinale et l'immunité humorale post vaccinale contre la COVID-19 chez la population Marocaine

Laboratoire Bactériologie-Parasitologie Médicale

Projet en collaboration avec le Fonds de solidarité pour les projets innovants, les sociétés civiles, francophonie et le développement humain

Approche intégrée pour le contrôle durable de la morbidité et la mortalité

Activités d'encadrement

Le CBM assure une formation de grande qualité au profit des étudiants, stagiaires, PFE, Masters et Doctorants et leur permettent à travers ces formations une meilleure intégration dans la vie active.

Durant l'année 2022, le CBM a participé à l'encadrement de 26 étudiants en thèse, 22 Masters/PFE et 242 stagiaires (stage d'apprentissage, d'observation, ou de perfectionnement).

Laboratoire	Thèse	Master/PFE	Stagiaires
Anatomopathologie	-	-	30
Bactériologie-parasitologie	1	4	25
Biochimie/Immunochimie	1	6	42
Biologie Moléculaire	3	-	-
Cytogénétique/Hémato	2	2	16
Hépatites Virales/Sérologie	14	4	34
HLA	3	6	-
Hormonologie/MT	-	-	36
Allergologie/IMP	-	-	12
Mycobactéries	2	-	12
Virologie Médicale	-	-	35
Total			

Activités de gestion et d'organisation

Les équipes de CBM participent également en externe à des missions d'ordre organisationnelles, réunions de suivi, des ateliers de formation...

- Comité de Veille Epidémiologique Ebola à la DELM
- MENA-ISON: Middle East & North Africa Influenza Stakeholders Network
- GOARN-WHO: Global Outbreak and Alert Response Network
- Commission d'Autorisation de Mise sur Marché (AMM) des Réactifs de laboratoire à usage de diagnostic in vitro: DMP (Direction du Médicament et de la Pharmacie)
- Commission d'évaluation des réactifs à usage de diagnostic in vitro (DMP)
- Comité National de Lutte contre les hépatites virales
- Comité de coordination régional pour le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale
- Comité de de Coordination Tuberculose du PNLT

Projet Médecine préventive

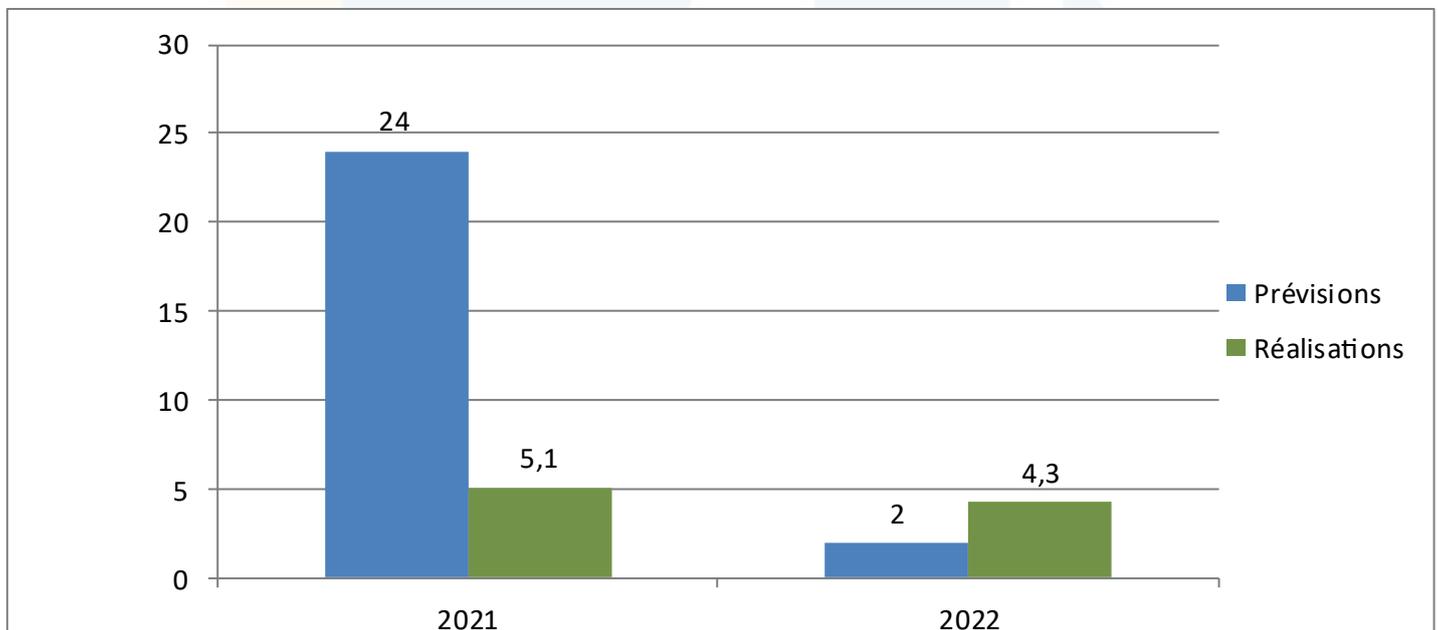
Indicateurs clés

Objectif de performance : Augmenter de 10% chaque année le chiffre d'affaires des prestations de vaccination

Le chiffre d'affaires réalisé par les prestations de vaccination et de conseil des voyageurs (MDHS)

22%

215%

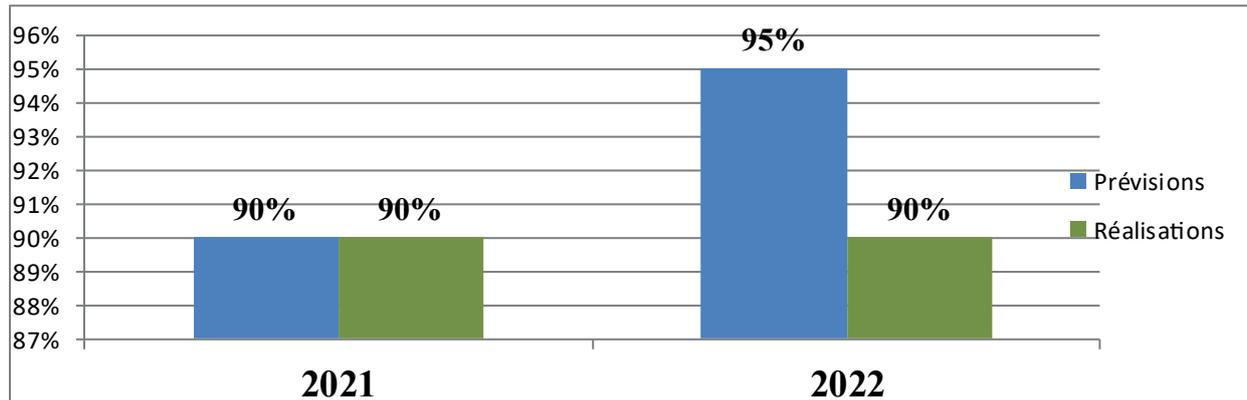


Le chiffre d'affaires a connu une importante évolution par rapport aux prévisions vu la reprise de la campagne de pèlerinage et les déplacements intercontinentaux qui étaient bloqué a cause de la pandémie Covid 19.

Objectif de performance : améliorer la satisfaction des patients bénéficiant des soins prophylactiques contre la rage



95%



Taux de satisfaction des patient bénéficiant de la prestation de vaccination anti rabique

Plusieurs efforts ont été déployés afin de répondre aux attentes des patients mordus et maintenir la performance perçue de cette prestation

Ateliers et conférences scientifiques

L'Institut Pasteur du Maroc en collaboration avec africa CDC, centre de contrôle et de prévention des maladies relevant de l'Union africain, ont organisé un atelier sur le développement d'un centre d'expertise de vaccinologie, et ceux du 7 au 11 mars 2022, en partenariat avec la Fondation Master Card et l'United Nations International Children Emergency Fund (UNICEF).

cet atelier a été organisé dans le cadre de la désignation de l'Institut Pasteur du Maroc par le CDC Africa comme centre d'excellence pour la vaccination contre la covid- 19.

Dans ce cadre, L'institut est appelé à contribuer au renforcement des capacités des professionnels de santé, en leur enseignant les meilleures pratiques en matière de stockage et les distributions et d'utilisation des vaccins.

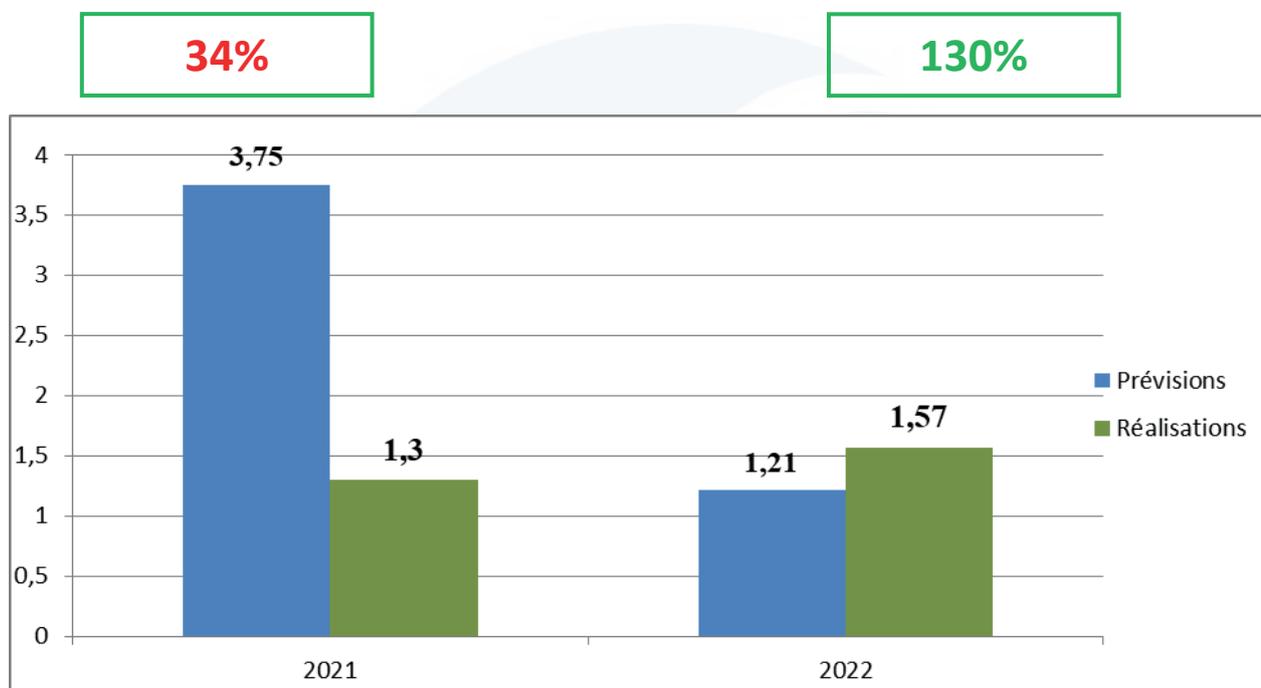
Cet atelier avait pour objectif la réflexion de la microplanification des actions pour le renforcement des capacités du centre d'expertise et de formation en vaccinologie comme un hub régional pour l'Afrique du Nord.



Centre de Sérums
et Vaccins

Indicateurs clés

Objectif stratégique : Elargir la gamme des prestations de santé environnement et diversifier le portefeuille client



Chiffre d'affaires des prestations de santé environnement (MDH)

Analyses des Produits Alimentaire et Environnementales (PAE)

Accréditation du laboratoire de microbiologie des aliments

Le laboratoire de microbiologie des aliments de l'Institut a obtenu le renouvellement de son accréditation NMISO17025 V 2018 pour la sixième année consécutive, délivrée par le ministère de l'Industrie et du Commerce. Cette accréditation confirme la compétence et la conformité du laboratoire aux normes internationales en matière d'analyses microbiologiques.

Grâce à cette accréditation, le laboratoire est habilité à effectuer un large éventail d'analyses microbiologiques dans divers domaines. En particulier, il est qualifié pour réaliser des analyses microbiologiques approfondies sur les aliments, garantissant ainsi la sécurité et la qualité des produits destinés à la consommation.

En plus des analyses sur les aliments, le laboratoire est également spécialisé dans les analyses microbiologiques des surfaces. Cela signifie qu'il peut examiner de manière rigoureuse et méticuleuse les différentes surfaces dans les installations de production alimentaire, détectant ainsi la présence de micro-organismes potentiellement dangereux.

En outre, le laboratoire est compétent en matière de prélèvements sur les surfaces. Cette compétence est cruciale pour garantir des prélèvements appropriés et représentatifs dans le cadre des enquêtes sanitaires ou des inspections de routine, contribuant ainsi à la prévention des risques microbiologiques.

L'accréditation NMISO17025 V 2018 est une reconnaissance majeure de l'excellence du laboratoire dans le domaine de la microbiologie des aliments, soulignant son engagement continu envers la qualité, la précision et la fiabilité de ses analyses. Cela permet également aux entreprises de l'industrie alimentaire de bénéficier de l'expertise de ce laboratoire certifié pour garantir la sécurité alimentaire et se conformer aux réglementations en vigueur.

Royaume du Maroc
Ministère de l'Industrie et du Commerce



المملكة المغربية
وزارة الصناعة والتجارة



PORTEE D'ACCREDITATION
LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE DES ALIMENTS DE L'INSTITUT PASTEUR
DOSSIER D'ACCREDITATION N° MCI/CA AL 82/2016

Laboratoire : laboratoire de microbiologie des aliments de l'Institut Pasteur

Adresse : 1, Place Louis Pasteur 20360 Casablanca

Responsable technique : M. BOUCHRIF Brahim

Tél : 0522434475

Fax : 0522260957

Email : brahim.bouchrif@pasteur.ma

Révision : 04 du 09/06/2022

Cette version annule et remplace la version 03 du 17/06/2021

Prestations de contrôle et expertise en santé environnement

Au cours de cette année, l'institut a réussi à développer son portefeuille client et à attirer de nouveaux clients dans les domaines de l'Analyse des Produits Alimentaires et des Analyses Environnementales. Cette expansion a été le fruit d'efforts soutenus et d'une expertise croissante dans ces domaines spécialisés.

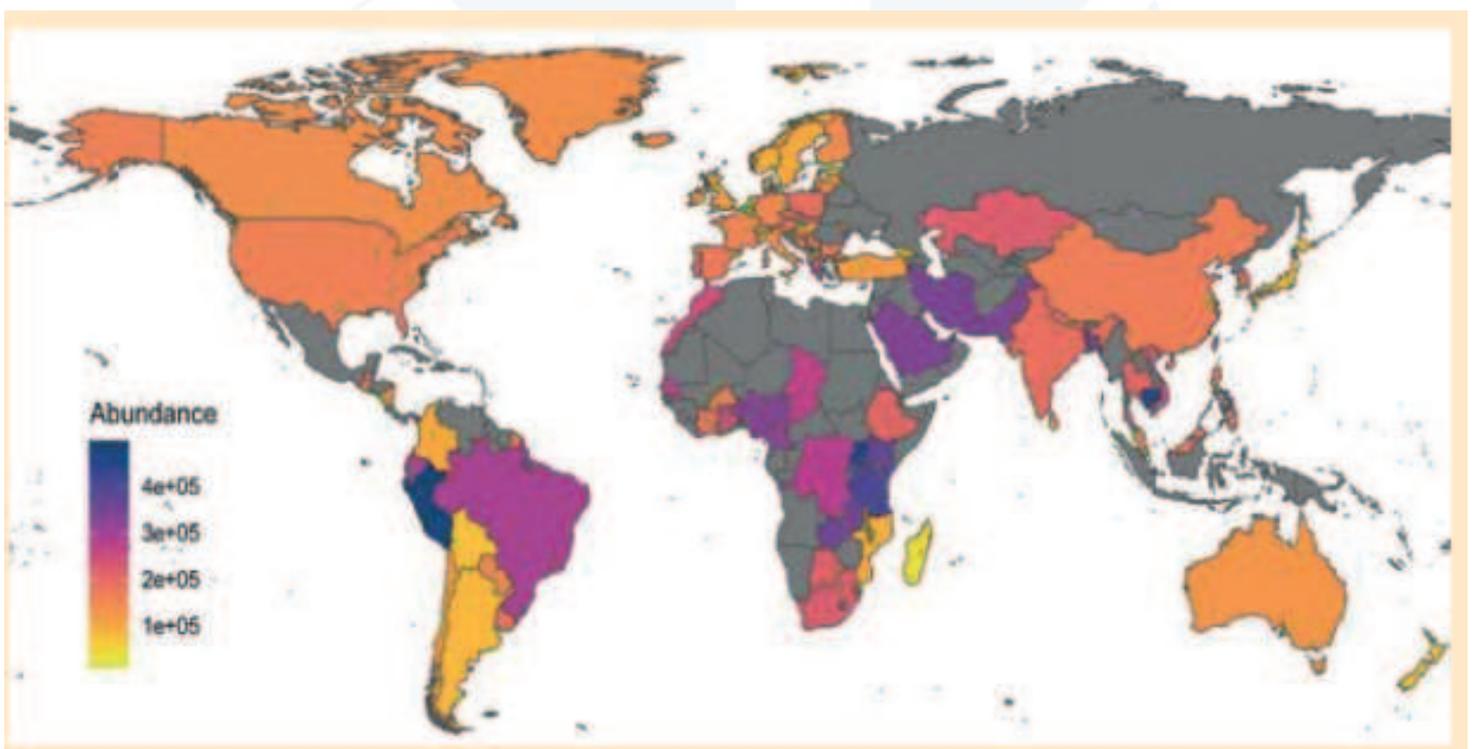
Grâce à tous ces efforts combinés, l'institut a pu se démarquer comme un acteur majeur et fiable dans le domaine de l'Analyse des Produits Alimentaires et Environnementales. Sa capacité à accueillir de nouveaux clients et à entretenir des relations solides avec ses clients existants a renforcé sa position sur le marché et à ouvrir de nouvelles opportunités de croissance pour l'avenir.

Activités Santé publique

Le laboratoire de sécurité des aliments produits et environnement de l'Institut a joué un rôle essentiel dans une étude conduite par l'Université Technique du Danemark, impliquant plus de 240 laboratoires et entités à travers le monde. Cette étude portait sur la résistance aux antimicrobiens (RAM), un problème majeur pour la santé mondiale. En surveillant l'émergence et en suivant l'évolution de la transmission des gènes de résistance aux potentiels (ARG), cette recherche s'est avérée être un outil fiable pour élaborer des stratégies durables de lutte contre cette menace grandissante.

L'étude s'est concentrée sur le séquençage métagénomique des ARG dans 757 échantillons d'eau utilisée provenant de 243 villes de 110 pays, collectés sur une période allant de 2016 à 2019. Les résultats de cette étude ont prétendu que certaines zones géographiques étaient plus sujettes aux événements de transmission de la résistance aux antimicrobiens et devraient donc bénéficier d'une attention particulière.

Cette recherche internationale a mis en évidence l'importance de la collaboration entre les institutions scientifiques et les laboratoires du monde entier pour traiter efficacement les problèmes de santé mondiale tels que la résistance aux antimicrobiens. En participant à cette étude, le laboratoire de sécurité des produits alimentaires et environnement de l'Institut Pasteur du Maroc a démontré son engagement envers la recherche et la contribution significative à la compréhension et à la lutte contre cette menace critique pour la santé publique. Les données recueillies dans cette étude constituant une base solide pour le développement de politiques et de stratégies visant à prévenir et à contrôler la propagation de la résistance aux antimicrobiens dans le monde.





Programme Pharmaceutique

Centre de Sérums
et Vaccins

Phase I : Projet ATLAS fill & finish du vaccin ANTICOVID

La pandémie de COVID-19 représente la crise mondiale la plus importante de notre époque et constitue le défi majeur que nous avons affronté en un siècle. Cette crise sanitaire planétaire a mis en évidence les disparités dans l'accès aux soins entre différentes nations et régions, suscitant une prise de conscience collective quant à la nécessité d'atteindre la souveraineté sanitaire au niveau des pays.

L'ambition du Maroc est grande. Elle est à la hauteur des atouts de notre Royaume avec pour socle les Hautes Orientations Royales, et pour moteur l'opérationnalisation du Nouveau Modèle de Développement.

Le lundi 5 juillet 2021, le roi Mohammed VI que Dieu l'assiste, avait présidé la cérémonie de lancement et de signature de conventions relatives au projet de fabrication et de mise en seringue au Maroc du vaccin anti-Covid-19.

Ce projet structurant a pour objectif la production du vaccin anti-Covid, ainsi que d'autres vaccins clés, de manière à promouvoir la souveraineté sanitaire du Royaume face aux dépendances extérieures, et de faire du Maroc une plateforme de biotechnologie de premier plan à l'échelle du continent africain et du monde dans le domaine de l'industrie du "fill & finish". Le contrat Qualité de sous-traitance des opérations du Fill & Finish a été signé le 04.10.2021 entre le Centre des Sérums et Vaccins, établissement pharmaceutique industriel public sous la tutelle du ministère de la santé et de la protection sociale, et le groupe Pharmaceutique SOTHEMA.

Fruit d'un partenariat public-privé, la première phase du projet de fabrication est achevée avec succès et elle a abouti à la production de plus de 3 millions de doses du vaccin contre la Covid-19.

Enregistrement des vaccins et produits biologiques

Depuis le lancement du projet, une mise au point du planning de préparation du dossier d'enregistrement a été établie dans l'objectif d'arrêter la liste des documents requis pour le montage du dossier d'AMM conformément à la réglementation en vigueur. Le planning de transmission des documents à fournir pour compiler le dossier d'AMM a été préparé en concertation avec les parties prenantes du projet (BIBP, Sothema et l'équipe de l'IPM). Tout le long du projet, des réunions de coordination hebdomadaires ont été tenues pour suivre l'état d'avancement de la préparation et de la validation des documents élaborés. L'organisation du dossier d'AMM sous format CTD a été réalisée au fur et à mesure de l'avancement du procédé de fabrication du produit.

Actuellement, le dossier d'AMM est en phase finale de préparation, le dépôt de la demande d'enregistrement du produit auprès de la DMP est prévu au cours de cette année .

Transfert analytique :

- Formation des équipes, documentation, Qualification & Validation des équipements, disponibilités des réactifs et des échantillons : CSV-DMP-Atryon.
- Définition de la stratégie de transfert et rédaction du protocole : CSV-Atryon-Sinopharm.
- Mise en œuvre du rapport du transfert analytique : CSV -Atryon-Sinopharm.
- Suivi du transfert des méthodes analytiques chez le sous-traitant : CSV -DMP-Atryon-Sothema.



Document	Date d’approbation
Method Transfer Protocole for In-Vitro Relative Potency of Final Bulk and Final Product of COVID-19	11.Nov.2021
Method Transfer Report for In-Vitro Relative Potency of Final Bulk and Final Product of COVID-19	25.Nov.2021

Renforcement des capacités de l’institut :

La mise en place d’un laboratoire de contrôle des vaccins et produits biologiques :

En collaboration avec le Bureau de la Réduction Coopérative des Menaces, Programme de l’Engagement Biologique ,relevant du Département d’État des États-Unis, l’Institut a entrepris la conception et le développement d’un laboratoire de contrôle de la qualité des vaccins. Les travaux de construction sont déjà bien avancés, atteignant un taux d’avancement de 90 %. De plus, et pour garantir une mise en œuvre réussie, le laboratoire dispose des équipements nécessaires, qui sont actuellement en cours d’installation et de mise en marche.

Ce laboratoire revêt une importance capitale, car il joue un rôle essentiel dans l’assurance de la qualité des vaccins produits par l’Institut. Grâce à cette infrastructure de pointe, les procédures de contrôle et de vérification seront effectuées avec une rigueur accrue, garantissant ainsi l’efficacité et la sécurité des vaccins destinés à la population.

Une fois achevé, ce laboratoire sera un atout majeur pour l'Institut, permettant non seulement d'améliorer ses propres capacités de production et de contrôle, mais également de renforcer sa position en tant qu'acteur majeur dans le domaine de la santé publique au niveau national et régional.



Formation et coaching des équipes :

Nos équipes ont eu l'opportunité de suivre 15 modules de formation spécialisée, soigneusement conçues pour développer leurs compétences et leur expertise dans le domaine de contrôle des vaccins.



Mise en place du Système de Management de la Qualité (QMS) :

Nous avons élaboré et mis en place un QMS complet qui comprenait 64 procédures, instructions de travail et rapports approuvés. Ce système a été essentiel pour garantir la conformité avec les normes de qualité les plus strictes tout au long du processus de fabrication. Le QMS a joué un rôle crucial dans l'assurance de la qualité du vaccin produit, ce qui est d'une importance capitale pour la santé publique.

IPM		PROCEDURE GENERALE GESTION DES FORMATIONS		Code : IPM-PROC-FOR-032 Version n° : 03 Date d'application : 21 Dec 2021 Page : 1 / 13	
HISTORIQUE DES MODIFICATIONS					
Version	Nature de la modification	Page	Date	Date de prochaine révision	
1	Création	-	2010		
2	Mise à jour	Toutes	25 Mai 2018		
3	Mise à jour selon les exigences du Comité International d'Harmonisation (ICH). Mise en conformité par rapport à la réglementation pharmaceutique en vigueur. Changement de titre et de contenu.	Toutes	17 Dec 2021	17 Dec 2024	
Approuvé par :					
Elaboré par :	Nom & Prénom	Fonction	Date	Vice	
	Mme HADDOUCH N.	Responsable QMS/IT	17 Dec 2021		
	Mr. LAJOU M.	Chargé de la Coopération de Département Support	20 Dec 2021		
	Mr. SABRI A.	Responsable Assurance Qualité	21 Dec 2021		
	Mr. MARQUEE A.	Directeur de l'IPM	21 Dec 2021		
Exemplaire n° : Destinataire :					

Acquisition des nouveaux équipements :

En matière d'équipements, l'institut a renforcé ses capacités en procédant à l'acquisition de nouveaux équipements de pointe. Cette initiative a été entreprise dans le but de renforcer les capacités de son laboratoire de contrôle analytique des vaccins, et d'augmenter l'efficacité des processus de contrôle analytique, ce qui se traduit par des résultats plus rapides et plus fiables.

Phase II : Production locale des autres Sérums Vaccins et Produits Biologiques

Acquisition des licences pour la fabrication locale des vaccins :

La démarche d'acquisition des licences pour le fil and finish a été lancée depuis avril 2022, par signature le 14 avril 2022 d'un contrat cadre entre le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale (MSPS), le Centre des Sérums et Vaccins (CSV) et le Groupement Bio Invests. Ce contrat permettra à terme la négociation et l'acquisition, au profit de l'Etat (CSV), des licences pour réaliser des opérations de fabrication locale (Fil and finish) d'un portefeuille de 21 vaccins et Produits bio thérapeutiques, pertinents pour bâtir une souveraineté vaccinale et biotechnologique nationale.

Les licences négociées par BioInvests et transférés au CSV pour la fabrication locale concernent les produits suivants : 1) Vaccin anti pneumococcique PCV13, 2) Vaccin HPV2, 3) Vaccin antirabique, 4) Vaccin antirotavirus liquide, 5) Vaccin Hexavalent (comprenant 6 vaccins : Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, Haemophilus Influenzae B, Hépatite B) et 6) Un anticorps monoclonal pour le traitement des cancers.

Enregistrement des vaccins et produits biologiques

L'acquisition des licences est suivie par les opérations d'enregistrement et d'obtention de l'AMM. Dans ce cadre, voici l'état d'avancement de l'enregistrement des vaccins candidats à la fabrication locale :

Vaccins ayant obtenus l'AMM et éligibles pour fabrication locale :

- Vaccin anti pneumococcique liquide PCV 13 ;
- Vaccin liquide anti HPV2 ;
- Vaccin antirabique ;

Vaccins dont la demande d'AMM est en cours d'étude par la DMP :

- Vaccin antirotavirus liquide (boite unitaire d'ampoule unidose)
- Vaccin antirotavirus liquide (boite de 50 ampoules unidoses)

Vaccins et produits biologiques dont les dossiers de demande d'AMM sont en cours de préparation pour être déposés à la DMP :

- Hexavalent (composé de 6 vaccins : Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, Haemophilus Influenzae B, Hépatite B)
- Anticorps monoclonal anticancéreux.

Transfert technologique :

Le LNCM (Laboratoire National de Contrôle des Médicaments) et le CSV ont entamé les opérations de transfert des méthodes analytiques pour les vaccins PCV13 et HPV2 depuis juillet 2022. Voici l'état d'avancement des opérations de transfert technologique :

Le transfert de méthodes analytiques pour le vaccin PCV13 en faveur du LNCM et du CSV :

Étapes réalisées :

- Audit des laboratoires du LNCM et du CSV par une équipe d'experts chinois pour évaluer les besoins ;
- Formation des équipes sur les méthodes analytiques à transférer ;
- Transfert des méthodes non spécifiques (au nombre de 8) ;

Étapes en cours :

- Acquisition des équipements et réactifs ;
- Transfert technologique des 3 méthodes spécifiques.

Le transfert de méthodes analytiques pour le vaccin HPV2 en faveur du LNCM et du CSV :

Étapes réalisées :

- * Audit des capacités des laboratoires du LNCM et CSV ;
- * Elaboration du protocole de transfert des méthodes ;

Étapes en cours :

- * Formation des équipes des deux laboratoires (LNCM et CSV) ;
- * Transfert des méthodes aux deux laboratoires.

Contractualisation PPP des opérations de fil and finish avec MarBio :

Etablissement du Term Sheet (TS) pour le PCV13 :

Trois projets de Term Sheets ont été soumis pour approbation à MarBio , depuis le 07 mai 2022. Ces TS concernent les vaccins suivants : PCV13, vaccin antirabique et le vaccin HPV2

A long terme : Contrat PPP CSV-Sensyo :

Un contrat PPP à long terme conforme à la réglementation en vigueur des PPP est en cours d'élaboration, conformément aux dispositions de la loi no 86-12 relative aux Contrats de Partenariat Public-Privé.

Etapas réalisées :

- Réalisation de l'évaluation préalable du projet
- Approbation du projet par la commission nationale du partenariat public privé
- Approbation du projet par le Ministre de l'Economie et des Finances
- Mise en place du Comité de Pilotage du projet avec des représentants du Ministère de l'Economie et des Finances et du Ministère de la santé et de la Protection Sociale,
- Approbation par le comité de pilotage de recourir à l'approche négociée avec SPT pour la transaction du contrat PPP.

Etapas en cours :

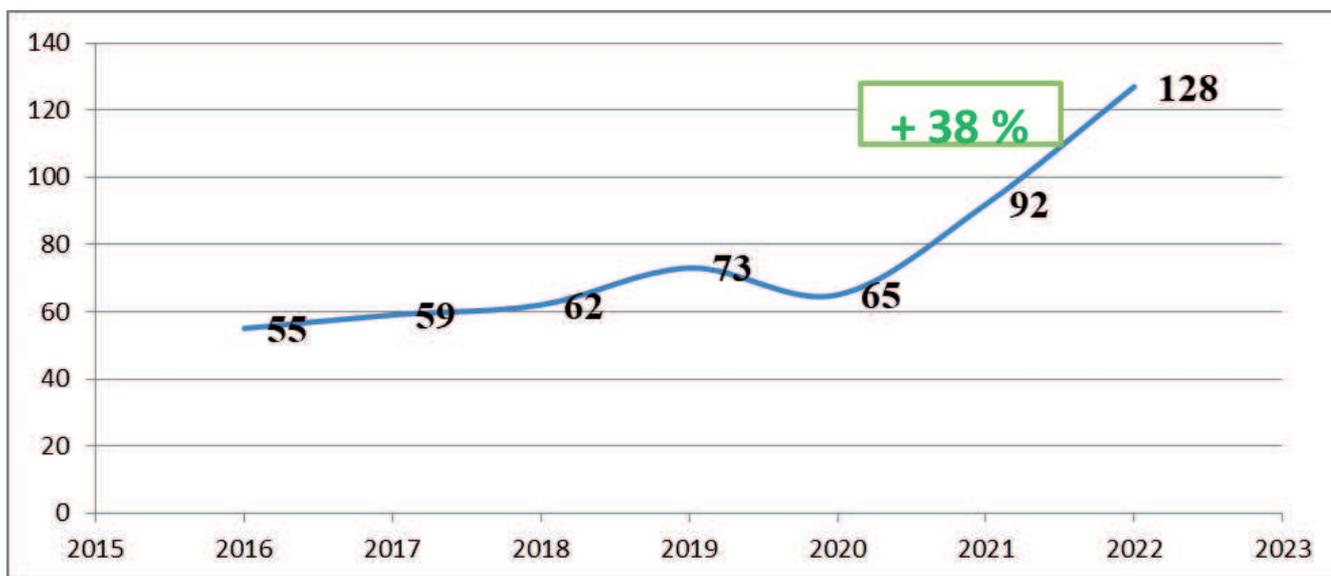
Recrutement de l'assistance juridique et financière pour l'élaboration et signature du contrat PPP.

Indicateurs clés

Objectif Stratégique : Renforcer la performance des activités de distribution des Sérums et vaccins

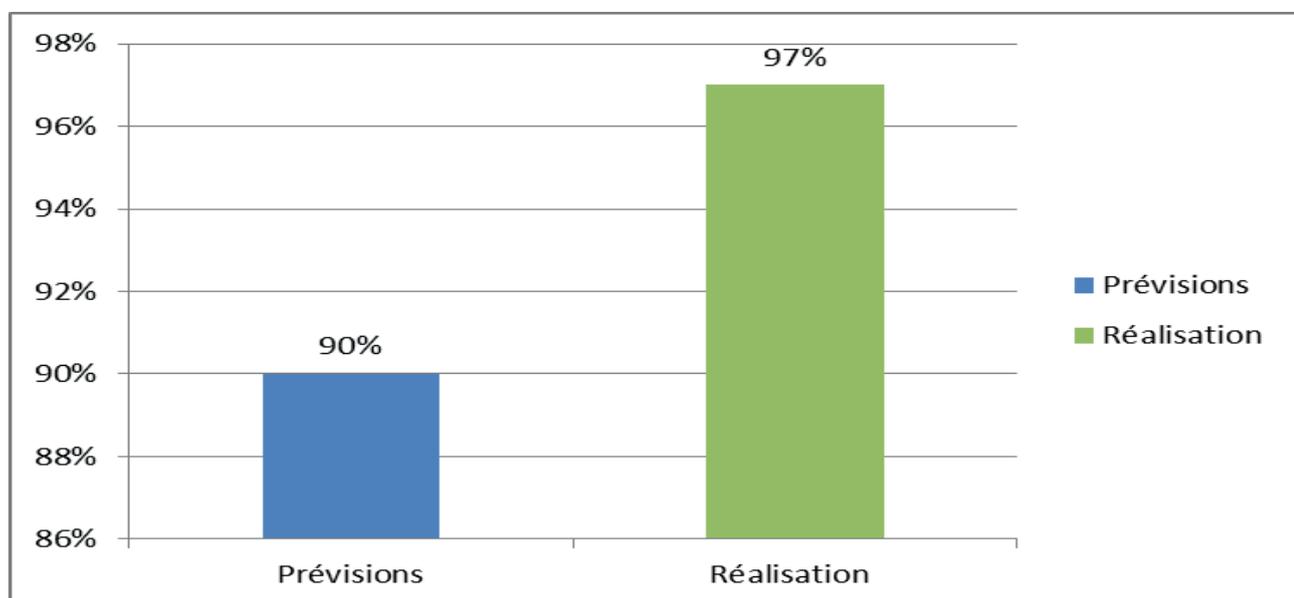
Objectif de performance (OP) : Augmenter de 10 % annuellement le chiffre d'affaires des activités commerciales pharmaceutiques

L'évolution du CA des activités pharmaceutiques



Objectif de performance (OP) : Mettre en conformité les activités pharmaceutiques aux bonnes pratiques de distribution BPD

Taux de conformité au référentiel des BPD



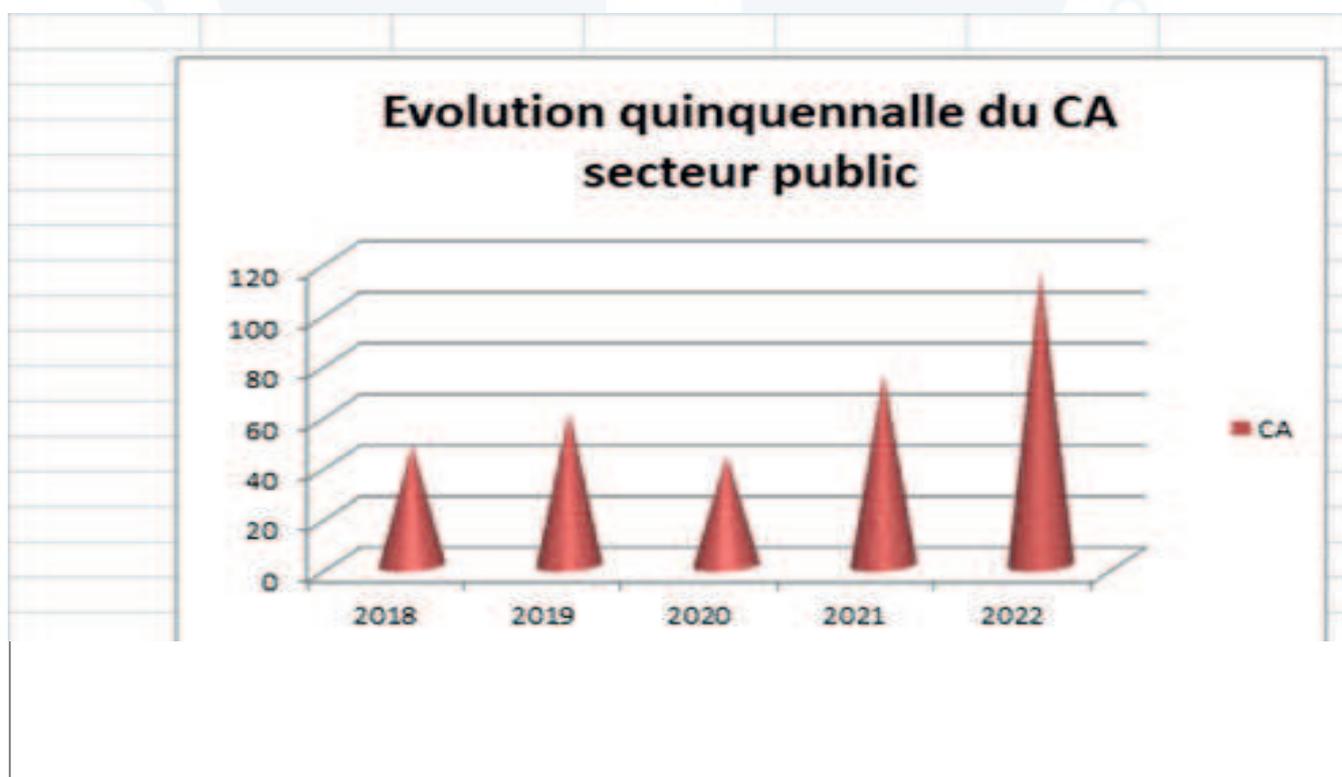
Projet de production des sérums vaccins et produits biologiques

Cette année, nous avons réalisé un taux de conformité exceptionnel de 97% par rapport au référentiel des Bonnes Pratiques de Distribution (BPD), démontrant ainsi notre engagement indéfectible envers la qualité et la rigueur dans la gestion de nos opérations liées aux vaccins et sérums. Ce résultat est le fruit d'une série d'actions entreprises par notre institut, notamment l'externalisation de l'activité de transport réfrigéré des vaccins et sérums. Cette démarche a été entreprise pour garantir un transport en conformité avec les normes en vigueur.

Afin de continuer à améliorer notre performance, nous avons récemment lancé un appel d'offres en vue de sous-traiter le stockage en chambre froide. Cette initiative nous permettra de disposer d'une capacité de stockage supplémentaire pour nos produits sensibles, tout en assurant le respect strict des conditions de conservation requises. Ce pas en avant renforcera davantage notre engagement envers la qualité et la sécurité de nos produits, et nous permettra de maintenir notre taux de conformité à des niveaux élevés.

Distribution et commercialisation des sérums-vaccins: Secteur public

Durant les cinq dernières années, Les ventes du secteur public (SPUB) sont en moyenne 68 Millions de dirhams .Le chiffre d'affaire en 2022 a subi une importante augmentations suite à l'acquisition de nouveaux marchés à savoir le Rotasiil et le Verorab avec le Ministère de la Santé et la Protection Sociale.



Le CA de 2022 a connu une augmentation de 53.33 % par rapport au CA de 2021.

Etat de ventes par client

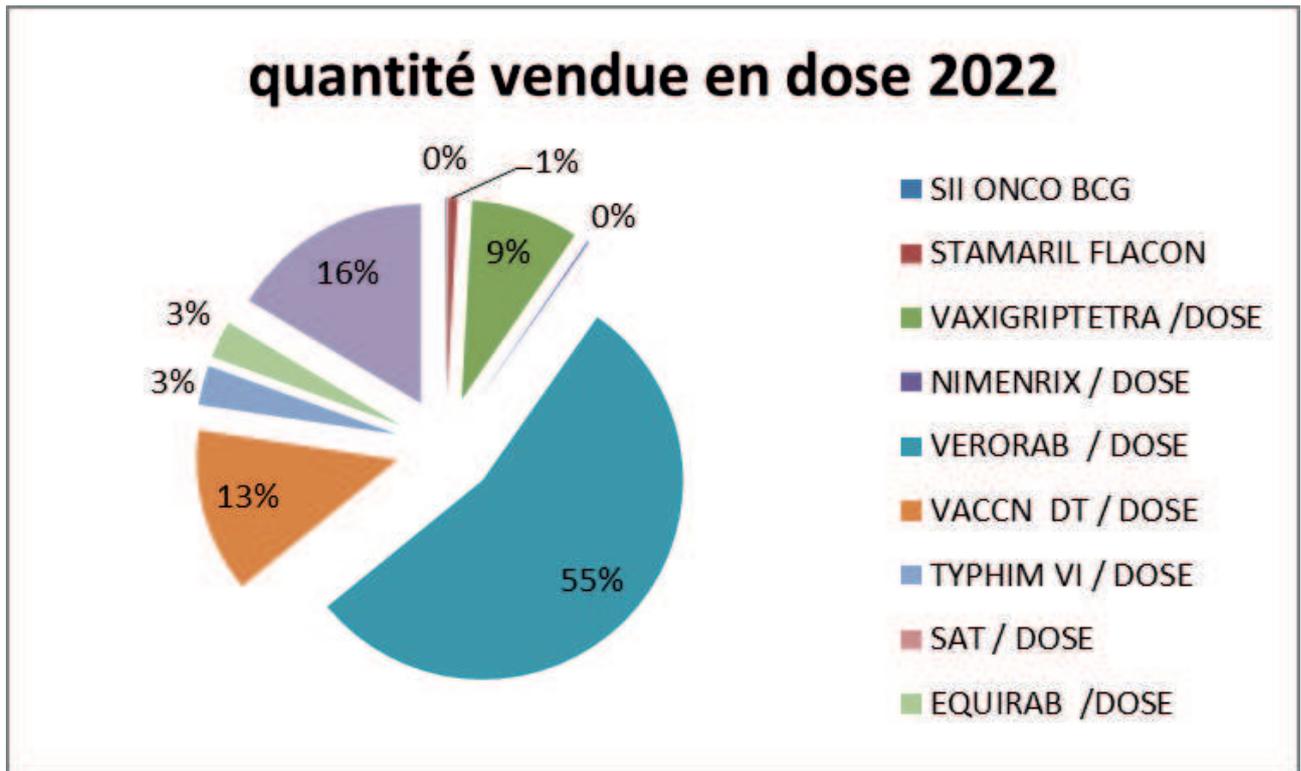
Pour le traitement contre la rage, un client potentiel vient de se joindre à la liste des collectivités locales qui est le Ministère de la Santé et la Protection Sociale avec une réalisation importante d'un CA de 34 807 660.77 MDHS par rapport à 2020 qui était de 10 329 536.69 MDHS.

CLIENT	CA en kdhs
Collectivités locales	37 381
Ministère de la sante	34 807
La défense nationale	1 486
hôpitaux	1 364
Campagne pèlerinage	0
Total	75 038

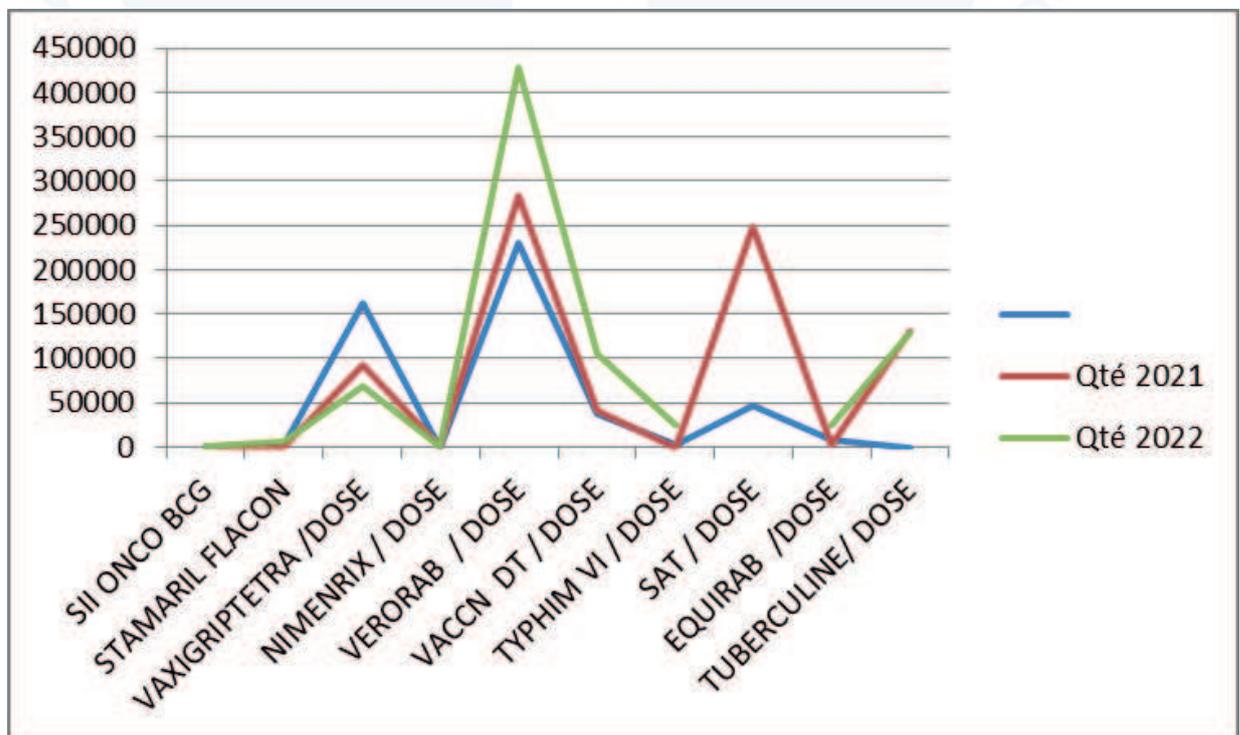
Les ventes quantitatives

L'exercice 2022 a connu une augmentation considérable des ventes pour certain produit potentiel tel que le VERORAB par rapport aux ventes de 2021.

<i>GAMME DES VACCINS</i>			
	QTE 2020	QTE2021	QTE 2022
SII ONCO BCG	275	599	482
STAMARIL FLACON	2000	1880	6090
VAXIGRIPTETRA /DOSE	163 000	92 700	68 500
NIMENRIX / DOSE	0	480	1249
VERORAB / DOSE	230 300	283 180	427 840
VACCN DT / DOSE	38 000	41 259	104 746
TYPHIM VI / DOSE	2000	0	25200
<i>GAMME DES SERUMS</i>			
	QTE 2020	QTE2021	QTE 2022
SAT / DOSE	47 636	248 272	
EQUIRAB /DOSE	8464	2622	23 997
<i>GAMME DES TESTES</i>			
	QTE 2020	QTE 2021	QTE 2022
TUBERCULINE/ DOSE	0	131 250	128 805



ETAT COMPARATIF DES VENTES PAR PRODUIT



Les principaux produits distribués par Secteur .PUB ont connus une augmentation à la hausse considérable durant l'année 2022, à savoir le vaccin et le sérum contre la rage(VERORAB et EQUIRAB), le vaccin contre la grippe(VAXIGRIPTETRA) et le sérum ANTITETANIQUE (SAT) .

Nous avons également réussi à décrocher deux nouveaux marchés prometteurs. Le premier marché concerne le vaccin contre le ROTAVIRUS, une maladie virale dangereuse, pour un montant considérable de 55 Millions de dirhams, et le second marché concerne le vaccin contre la RAGE. Ce dernier représente une avancée majeure dans la prévention de cette maladie redoutable et représente un montant significatif de 53 Millions de dirhams. Notre capacité à obtenir ces deux marchés souligne notre expertise dans le domaine de la santé et notre capacité à répondre aux besoins en matière de protection contre les maladies .

Distribution et commercialisation des sérums-vaccins: Secteur privé

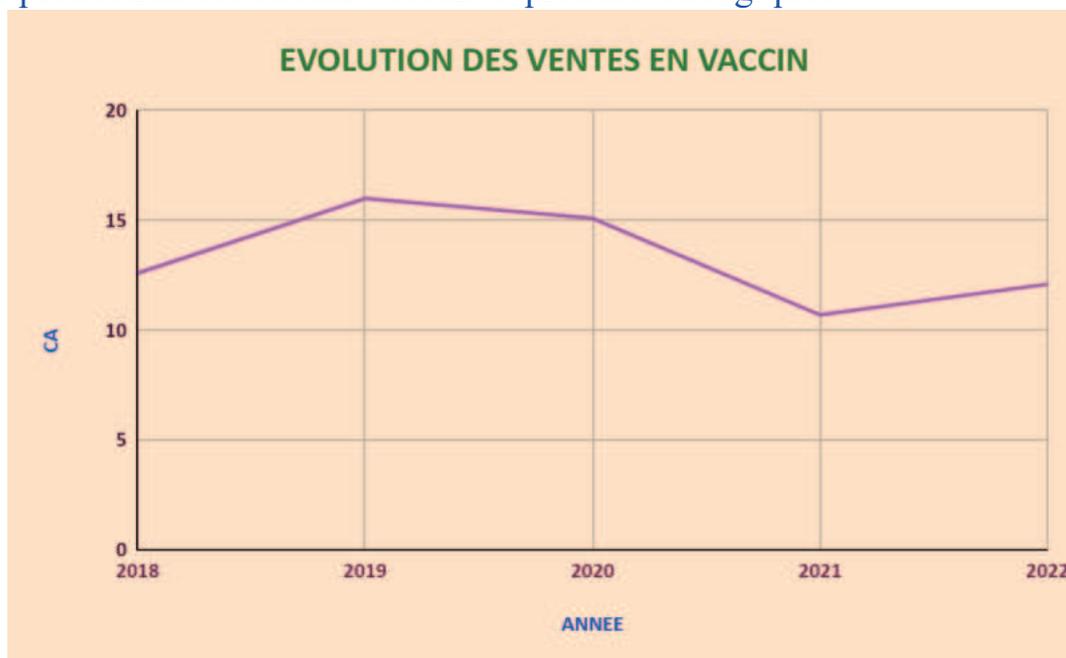
Le service Secteur Privé assure l'approvisionnement des produits aux grossistes répartiteurs, aux cliniques et centres assimilés, aux pharmacies et laboratoires d'analyses biologiques.

Les réalisations de cette entité représentent 10% du chiffre d'affaires (CA) global de la Division Sérums et Vaccins pour l'exercice 2022, environ une augmentation de 12% du CA globale par rapport à 2021.

Bilan des ventes des vaccins et Sérums pour l'année 2022

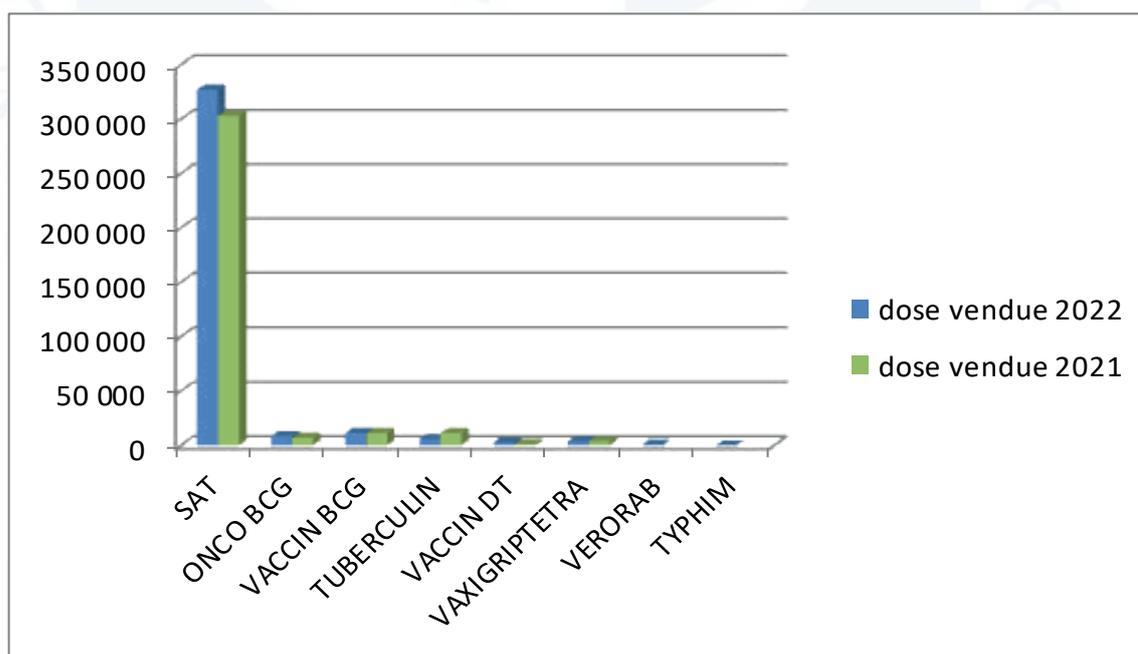
PRODUIT	QTÉ VENDUE/DOSE	CHIFFRE D'AFFAIRE (DH)
SAT	326 940	5642986,01
ONCO BCG	8420	5 164 870
VACCIN BCG	11 128	406 645,18
TUBERCULIN	5730	61 888,92
VACCIN DT	2845	24 215,1
VAXIGRIPTETRA	3520	249 538,95
VERORAB	570	79 977,84
TYPHIM	200	4366,30

Chiffre d'affaire total (DH) : 11 634 488,30 DHS



Le CA du secteur privé a connu une hausse de 12% par rapport à l'année 2021, marquée principalement par l'augmentation des ventes de certains produits tels que l'ONCO BCG.

ETAT COMPARATIF DES VENTES PAR PRODUIT- SECTEUR PRIVE



Bilan des ventes des milieux de culture et souris de laboratoire:

PRODUIT	QTE VENDUE/UNITE	CHIFFRE D'AFFAIRES (DH)
MILIEUX DE CULTURE	30985	456 140.47
SOURIS	6395	223 825
RAT	92	4140

Le CA des milieux de cultures et souris de laboratoires a atteint 684 105.47 DH, il représente 5.7 % du CA global du secteur privé

Programme Management Stratégique et Support

Centre de Sérums
et Vaccins

Projet support

Domaine achat et logistique

La planification annuelle prévisionnelle des achats

La planification des achats a débuté en début d'année par la collecte des besoins d'achats annuels, étant donné que les utilisateurs ont déjà une perception claire des objectifs à atteindre. Une des réalisations majeures de cette année est que le département des achats a réussi à atteindre 90 % de son plan d'achats prévu, que ce soit à travers des appels d'offres, des marchés négociés ou des bons de commande.

L'amélioration des performances du service

Le service d'achat a récemment mis en place plusieurs mesures visant à améliorer l'efficacité de son processus de traitement des dossiers de paiement des fournisseurs. Dans cet effort, une attention particulière a été portée à l'analyse périodique des raisons de rejet des dossiers proposés. Cette analyse permet d'identifier les motifs récurrents de rejet et de prendre des mesures pour les résoudre, garantissant ainsi un délai de traitement plus rapide et une meilleure fluidité du processus.

De plus, le service d'achat s'engage à informer et à sensibiliser régulièrement les parties concernées sur les procédures d'achat et de gestion des stocks, en particulier celles qui ont été mises à jour. Cela permet de maintenir tous les acteurs informés des changements et des nouvelles directives, favorisant ainsi une compréhension commune et une adhésion aux procédures définies.

Enfin, afin d'assurer une gestion efficace des stocks, un système informatique de notification a été mis en place. Ce système génère des alertes automatiques lorsque les seuils de sécurité des produits et articles sont obtenus, permettant ainsi une réaction rapide pour éviter les ruptures de stock ou les pénuries. Cette mesure proactive aide à maintenir un niveau de stock adéquat et à garantir

la disponibilité des produits nécessaires pour soutenir les opérations de l'organisation. En résumé, le service d'achat a entrepris des actions concrètes pour améliorer le traitement des dossiers de paiement des fournisseurs, en analysant les motifs de rejet, en informant et en sensibilisant les parties prenantes aux procédures actualisées, et en mettant en place un système informatique de notification pour la gestion des stocks. Ces initiatives contribuent à une meilleure et à une efficacité de gestion plus optimale des processus d'achat et de gestion des stocks.

Domaine capital humain

En l'année 2022, Nous avons organisé un concours dans le but de sélectionner et recruter 20 agents qualifiés pour rejoindre notre équipe au cours de l'année 2022. Cette initiative visait à renforcer nos effectifs et à bénéficier de nouvelles compétences et talents pour atteindre nos objectifs organisationnels.

Parallèlement à cette initiative de recrutement, nous avons accordé une importance particulière à la progression de carrière de nos agents existants. Nous avons mis en place des mesures pour promouvoir l'avancement de grade et d'échelon au sein de notre organisation. Cela nous a permis de reconnaître et de récompenser les efforts et le mérite des agents qui ont démontré leur engagement et leurs compétences professionnelles.

En outre, nous avons pris des décisions cruciales en ce qui concerne les postes de responsabilité au sein de notre structure. Nous avons nommé six responsables compétents et qualifiés pour occuper ces postes clés. Ces nominations ont été basées sur l'expérience, les compétences et les résultats probants obtenus par ces individus au sein de notre établissement. Dans l'ensemble, ces différentes initiatives ont permis d'assurer un renouvellement et une progression au sein de notre équipe. Elles ont également contribué à renforcer notre capacité à relever les défis futurs et à répondre aux besoins croissants de notre établissement.

Domaine Bâtiments et Equipements

Trois projets de construction de bâtiments gérés en mode maître d'ouvrage délégué.

Dans le but d'améliorer les services de santé publique, un centre régional de vaccination et de conseil aux voyageurs sera érigé au site Casablanca. Ce projet vise à offrir des installations modernes et adaptées pour répondre aux exigences croissantes de vaccination et de conseils en matière de santé liés aux voyages.

Le Centre de Tanger aura également un laboratoire de contrôle microbiologique nouvellement construit. Ce laboratoire sera un atout précieux pour l'institut dans la réalisation de recherches scientifiques, la détection et l'analyse des micro-organismes, ainsi que le contrôle de la qualité des produits biologiques.

Un autre projet crucial consiste en la construction d'un laboratoire P3 de virologie au site de Casablanca. Ce laboratoire de pointe sera équipé pour mener des recherches sur les virus hautement pathogènes et potentiellement mortels.

La réhabilitation des locaux vétustes du site de Casablanca

Nous avons entrepris la réhabilitation complète des installations vieillissantes situées sur le site de Casablanca, comprenant les bâtiments dédiés à la distribution de sérums et de vaccins, ainsi que les bâtiments de soutien tels que bâtiment des services administratifs et financiers et le bâtiment de la direction.

Dans le cadre de cette rénovation, nous avons également accordé une attention particulière à l'aménagement de l'espace d'accès, à la rénovation de la façade de la porte principale et à l'amélioration du bureau d'ordre. Ces efforts visaient à créer un environnement de travail fonctionnel, efficace et accueillant pour le personnel et les visiteurs.



En outre, nous avons pris des mesures pour remettre en état le mur de clôture de la façade extérieure, lui redonnant ainsi sa solidité et son esthétique d'origine. Cette rénovation contribue à la préservation de la sécurité et de l'intégrité des installations, tout en améliorant l'aspect général du site.

Projet d'amélioration des infrastructures du Centre des Sérums et Vaccins

Le projet consiste à aménager le laboratoire de contrôle des vaccins situé à l'IPM Casablanca, en coopération avec le gouvernement Américain. Les travaux prévus englobent divers aspects tels que la construction civile et architecturale, l'installation des équipements électriques et mécaniques, ainsi que la fourniture et la mise en place des dispositifs médicaux nécessaires.

En ce qui concerne les travaux civils et architecturaux, cela comprendra la construction des infrastructures nécessaires pour le laboratoire, y compris les murs, les sols, les plafonds, et tout autre élément architectural requis pour assurer un espace fonctionnel et sécurisé. Les aspects liés à la ventilation, à l'éclairage et à l'accès aux locaux seront également pris en compte.

Les travaux électriques impliqueront l'installation de systèmes électriques conformes aux normes en vigueur pour garantir l'alimentation électrique fiable et sécurisée du laboratoire. Cela comprendra la mise en place de câblages, de prises électriques, de disjoncteurs, ainsi que la configuration des tableaux électriques nécessaires.

Enfin, le projet comprendra l'approvisionnement et l'installation des équipements et dispositifs médicaux requis pour le laboratoire de contrôle des vaccins. Cela pourrait inclure des équipements de laboratoire, ainsi que des dispositifs spécifiques pour le contrôle et l'analyse des vaccins. La mise en place de systèmes de stockage appropriés pour les vaccins et les échantillons sera également envisagée.

L'objectif global de ce projet est de créer un laboratoire de contrôle des vaccins entièrement fonctionnel et bien équipé à l'IPM Casablanca, afin de renforcer les capacités de contrôle de la qualité des vaccins.



Projet de coopération avec la fondation Mérieux

Le projet de coopération avec la Fondation Mérieux vise à développer et mettre en place un laboratoire de niveau de sécurité biologique P3 dédié à la recherche sur la tuberculose. Cette collaboration vise à renforcer les capacités de diagnostic, de surveillance et de recherche sur cette maladie infectieuse, qui demeure un problème de santé publique majeur dans de nombreux pays.

Ce projet de coopération vise à fournir un espace de travail sûr et équipé d'équipements et d'infrastructures nécessaires pour mener des études approfondies sur la tuberculose. Le laboratoire sera équipé de technologies de pointe, telles que des systèmes de confinement et de filtration d'air, des hottes de sécurité biologique et des systèmes de contrôle des accès, attestant ainsi la sécurité des chercheurs et la protection de l'environnement. En outre, ce laboratoire P3 permettra d'améliorer les capacités de diagnostic de la tuberculose en permettant des tests plus précis et plus sensibles. Cela contribuera à une détection précoce des cas de tuberculose, à un suivi plus efficace des traitements et à une meilleure compréhension des mécanismes de résistance aux médicaments. Ces informations seront essentielles pour orienter les politiques de santé publique et élaborer des stratégies de lutte plus efficaces contre la tuberculose.

En résumé, le projet de coopération avec la Fondation Mérieux pour la construction d'un laboratoire P3 de tuberculose représente une initiative importante dans la lutte contre cette maladie infectieuse. En renforçant les capacités de diagnostic, de recherche et de surveillance, ce laboratoire contribue à réduire l'impact de la tuberculose sur la santé publique et à améliorer la prise en charge des patients atteints de cette maladie.

Domaine Maintenance des Equipements Techniques

Installations électriques, des chambres froides

Projet support

En 2022, des initiatives ont été entreprises pour améliorer les installations électriques de l'institut, ainsi que pour restaurer les anciennes chambres froides de l'établissement. L'année 2022 a marqué le début d'études approfondies visant à moderniser les installations électriques de l'IPM. Cette décision a été prise dans le but de garantir un approvisionnement électrique fiable et efficace pour l'ensemble de l'établissement. Les études ont porté sur l'évaluation des besoins actuels et futurs en matière d'énergie, l'identification des équipements obsolètes ou défectueux, ainsi que la proposition de solutions innovantes pour améliorer l'efficacité énergétique et la sécurité des installations électriques. L'objectif final était d'optimiser les performances électriques de l'établissement, tout en utilisant les coûts opérationnels liés à la consommation d'énergie.

Parallèlement à ces travaux, des efforts ont été déployés pour restaurer les anciennes chambres froides de l'institut. Ces chambres froides étaient en mauvais état, ce qui affectait leur fonctionnement et leur capacité de stockage. Afin de remédier à cette situation, des mesures de réhabilitation ont été entreprises. Cela s'applique à la réparation des équipements défectueux, au remplacement des éléments endommagés, à la mise en place des systèmes de contrôle de température plus efficaces et à l'amélioration de l'isolation thermique. L'objectif de cette remise en état était de restaurer les capacités de stockage des chambres froides, garantissant ainsi la conservation optimale des produits et la conformité aux normes de sécurité alimentaire.



Mise à niveau des enceintes frigorifique

L'Institut a entrepris au cours de l'année 2022, une importante initiative visant à moderniser son parc d'enceintes frigorifiques. Grâce à cette réforme, nous avons investi dans de nouvelles enceintes frigorifiques de pointe, dotées des dernières avancées technologiques. Ces enceintes offrent une meilleure efficacité énergétique, une capacité de stockage accrue et des fonctionnalités améliorées pour répondre aux besoins spécifiques de nos chercheurs et de nos équipes.

En remplaçant nos anciennes enceintes frigorifiques par des modèles plus performants, nous avons pu optimiser les conditions de conservation des échantillons précieux, des produits biologiques et des autres substances sensibles à la température. Cela contribue directement à la préservation de la qualité et de l'intégrité de notre recherche et de nos découvertes scientifiques.



Domaine Développement Digital

Système de gestion informatisé du courrier

La première phase du projet a été accomplie avec succès, comprenant les étapes suivantes :

Recueil du besoin : Une analyse approfondie des exigences et des objectifs du projet a été effectuée. Cela a permis de définir clairement les fonctionnalités et les caractéristiques essentielles du produit final.

Étude de convergence : Une étude méticuleuse a été réalisée pour identifier les solutions possibles et les technologies les mieux adaptées pour répondre aux besoins du projet. Cette étape permet de garantir la cohérence et l'efficacité globale du système.

Développement des fonctionnalités spécifiques : Les fonctionnalités spécifiques requises ont été développées avec une attention particulière aux détails et à la qualité du code. Des tests unitaires ont été effectués tout au long du processus pour assurer la fiabilité et la robustesse du logiciel.

Déploiement sur environnement de test : Une fois les fonctionnalités implémentées, elles ont été déployées sur un environnement de test dédié. Cela a permis d'effectuer des essais approfondis pour détecter et corriger tout problème potentiel avant le déploiement final.

Actuellement, la deuxième phase du projet est en cours, comprenant les étapes suivantes :

Paramétrage : Des configurations spécifiques sont en cours de mise en place pour adapter le système aux besoins particuliers de l'environnement de production. Cela implique de définir des paramètres clés et des règles spécifiques pour assurer un fonctionnement optimal du logiciel.

Tests fonctionnels : Des tests approfondis sont effectués pour vérifier le bon fonctionnement de toutes les fonctionnalités du système. Ces tests répondent que le produit répond aux spécifications et aux attentes initiales.

Création des profils et utilisateurs : Les profils et les droits d'accès des utilisateurs sont définis et configurés selon leur rôle et leurs responsabilités au sein du système. Cela permet de gérer efficacement les autorisations et d'assurer la sécurité des données.

Déploiement sur environnement de production : Une fois que tous les tests ont été effectués avec succès et que les paramétrages sont finalisés, le logiciel sera déployé sur l'environnement de production. Ce sera l'étape finale où le produit sera mis à la disposition des utilisateurs finaux.

Système de gestion électronique de document : SMQ, Pharmaceutique

La sécurité de ce système de stockage est régulièrement améliorée pour rester à la pointe des avancées technologiques et des meilleures pratiques en matière de sécurité informatique. Les contrôles d'accès, les pare-feux, les audits et autres mesures de sécurité assurent la protection continue des données sensibles, contribuant ainsi à renforcer la confiance des parties prenantes et du public dans l'industrie pharmaceutique.

La mise en place de ce système de stockage de données a été entreprise pour répondre aux exigences réglementaires en matière de protection des données et de confidentialité, qui sont d'une importance capitale dans l'industrie pharmaceutique. En garantissant que seules les personnes autorisées ont accès aux informations spécifiques qui leur sont nécessaires pour accomplir leurs tâches, on s'assure de la préservation de la confidentialité tout au long de la chaîne d'approvisionnement et de production pharmaceutique.

La solution de téléphonie sur IP (VoIP)

Pendant cette année, l'institut a entrepris la mise en œuvre d'une solution de téléphonie sur IP, également connue sous le nom de VoIP (Voice over Internet Protocol). Cette initiative novatrice a permis de moderniser et d'améliorer ainsi les communications au sein de l'institution. La transition vers la VoIP a permis à l'institut de profiter d'un large éventail d'avantages. Tout d'abord, la qualité des appels s'est améliorée, avec une clarté vocale accrue et une réduction significative des perturbations associées aux lignes téléphoniques classiques. Cela a permis d'optimiser les échanges entre le personnel, les étudiants et les parties prenantes externes, améliorant ainsi la collaboration et la communication globale au sein de l'institut.

De plus, la mise en place de cette solution a permis d'intégrer des fonctionnalités avancées telles que la messagerie vocale, la redirection d'appels, la visioconférence et bien d'autres, développer ainsi la polyvalence des communications au sein de l'institut .

Enfin, la sécurité des communications a été renforcée grâce à la VoIP, car les systèmes modernes de téléphonie sur IP offrent des options de cryptage et de protection des données, minimisant ainsi les risques de piratage ou d'interception des appels.

Centre de Sérums
et Vaccins

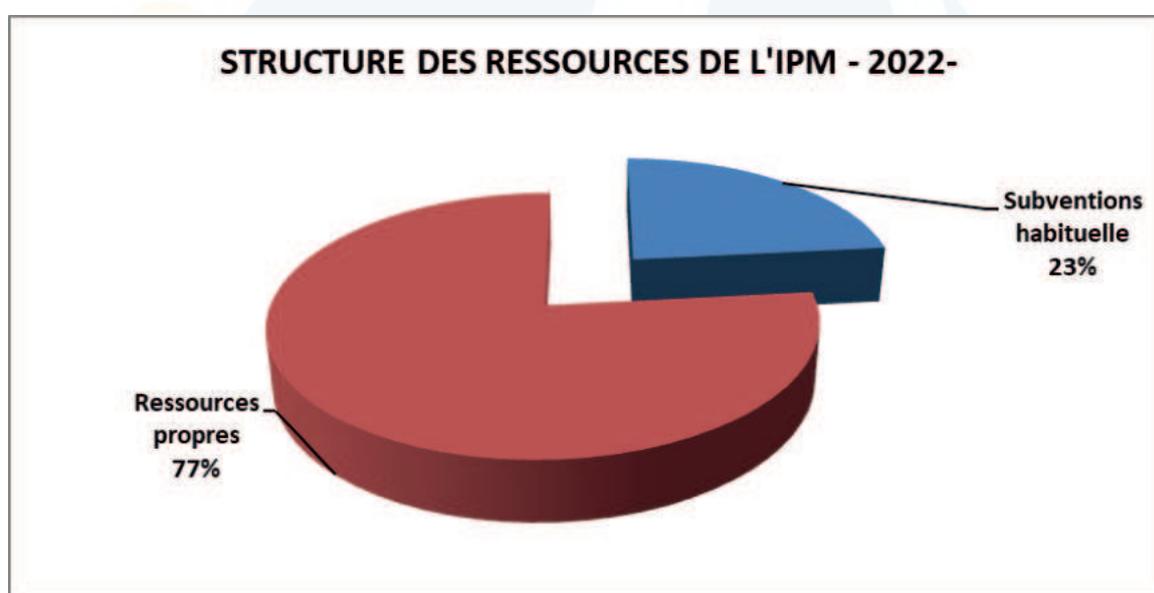
Projet Gestion Financière

Ressources

L'Institut Pasteur du Maroc est un établissement public à autonomie financière sous la tutelle du Ministère de la Santé et de la Protection sociale et le Ministère de l'Economie et des Finances. Ses ressources sont constituées essentiellement par son chiffre d'affaires généré par les activités qu'il exerce, et une partie des subventions d'aides reçues du ministère de la santé qui ne représente que 23% du total des ressources.

Les ressources propres de l'Institut Pasteur du Maroc découlent principalement de la vente des vaccins et sérums qui représente plus de 60% de son chiffre d'affaires global ainsi que des analyses biologiques, de la vaccination destinée aux voyageurs et enfin des analyses agro-alimentaires et environnementales.

Structure des ressources de L'institut

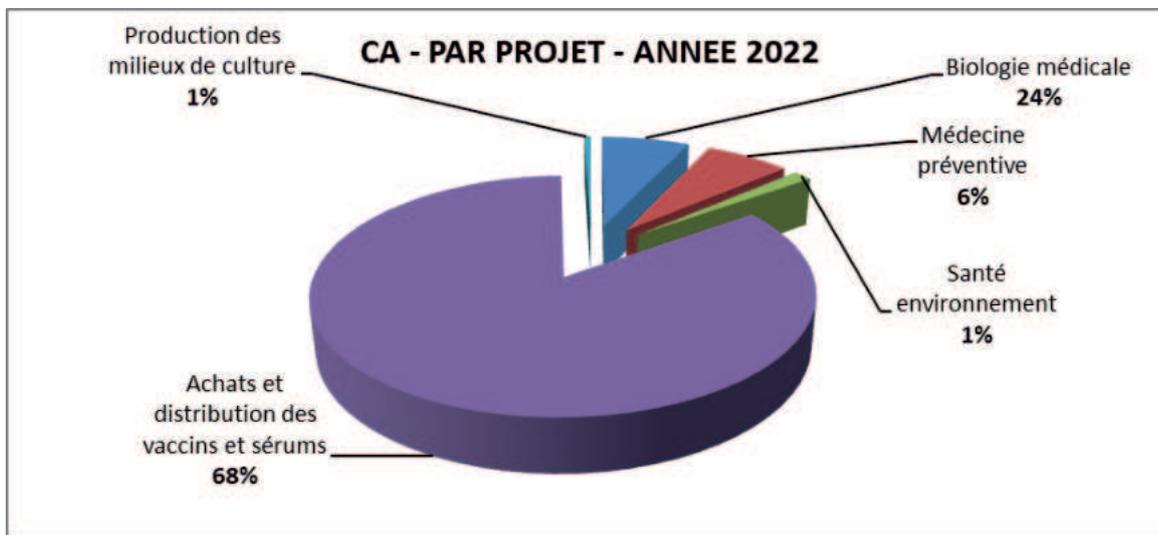


Chiffre D'affaires Par Programme Et Par Projet

programme	Projets	2021 (KDH)	2022 (KDH)	Variation
Santé Publique	Biologie médicale	29 403	10 671	-64%
	Médecine préventive	7 407	10 323	39%
	Santé environnement	1 685	2 305	37%
Affaires pharmaceutiques	Achats et distribution des vaccins et sérums	85 582	130 517	53%
	Production des milieux de culture	810	722	-11%
	Total	124 887	154 539	24%

Malgré la baisse des activités de certaines entités génératrices de revenu le chiffre d'affaires réalisé au titre de l'année 2022 dépasse de 24% celui de l'année dernière.

L'augmentation de l'activité relative à l'achat et distribution des sérums et vaccins qui justifie la hausse générale enregistré au titre de l'année 2022.



Dépenses

Dépenses Engagées

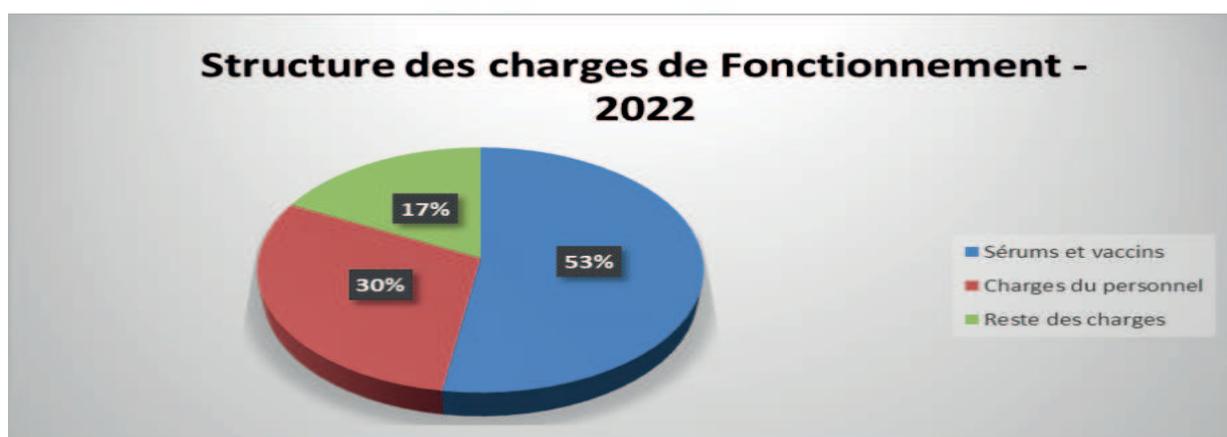
Chapitre Dépenses du Personnel et MDD :

En général, les engagements enregistrés au titre de l'année 2022 s'élèvent à 159 651 KDH contre 247498 KDH prévu initialement soit un taux d'engagement de 65%.

Les dépenses les plus importantes de l'IPM sont celles relatives aux achats des vaccins et sérums et des charges du personnel. Ils représentent à elles seules 83% des charges d'exploitation de l'IPM.

En effet, la ligne budgétaire « achats des vaccins et sérums » a enregistré en 2022 un taux de 53% du total des engagements, ce taux s'explique par l'importance de l'activité Distribution des Vaccins et Sérums au sein de l'Institut.

La masse salariale quant à elle représente 30% du total des charges d'exploitation un taux qui est inférieur par rapport aux années antérieures.

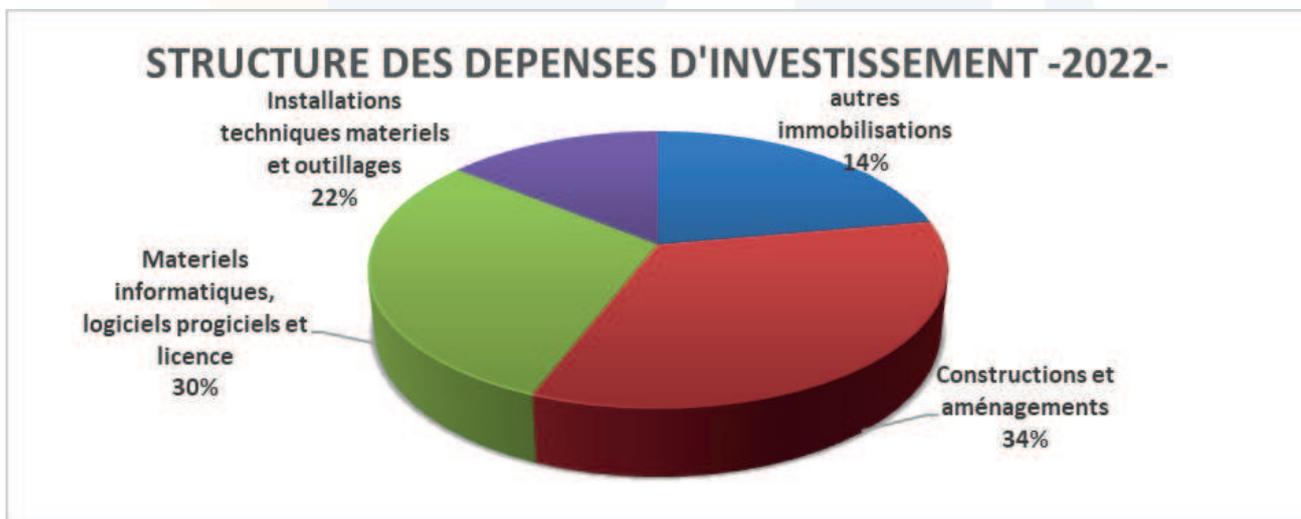


Chapitre Investissement

En plus de la subvention habituelle de 10 MDHS, l'IPM a programmé en 2022 une enveloppe de 45 MDHS. Cette enveloppe inclut essentiellement la convention avec la fondation OCP, la convention avec la région Casablanca et Tanger et des subventions d'aide exceptionnelles octroyé par le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale.

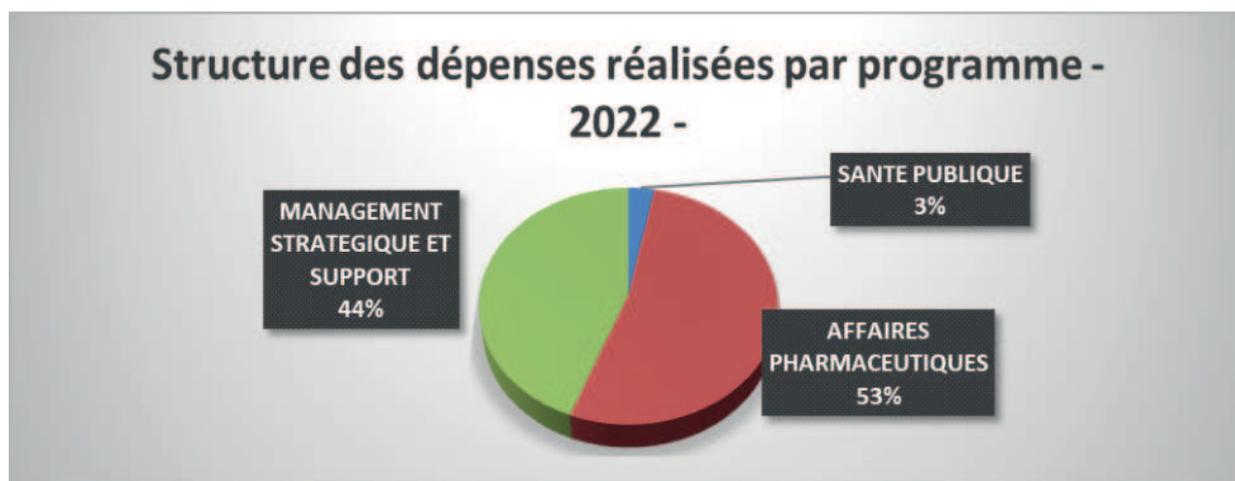
Généralement et exceptionnellement cette année le taux d'engagement global au niveau du chapitre investissement était relativement bas par rapport aux années antérieures, beaucoup d'AO n'ont pas abouti à la conclusion d'un marché suite à plusieurs facteurs entre autres la flambée des prix sur le marché.

Pour la répartition des réalisations par rubrique, Les lignes construction et aménagement représentent 34% du total des réalisations d'investissement suivi par la ligne Achats du matériels informatiques logiciels progiciels et licences avec un taux de 30% ;



Répartition des dépenses de fonctionnement par programme – 2022-

Programmes	Dépenses prévues(KDH)	Réalisations (KDH)	Taux de réalisation
SANTE PUBLIQUE	23 817 108 ;70	4 899 006 ;10	21%
AFFAIRES PHARMACEUTIQUES	130 811 500 ;00	84 192 976 ;78	64%
MANAGEMENT STRATEGIQUE ET SUPPORT	92 870 280 ;30	70 559 834 ;44	76%
Total	247 498 889 ;00	159 651 817 ;32	65%



Le programme « Affaire pharmaceutiques » représente 53% du total des réalisations suivi par le programme management stratégique et support avec un taux de 44%.

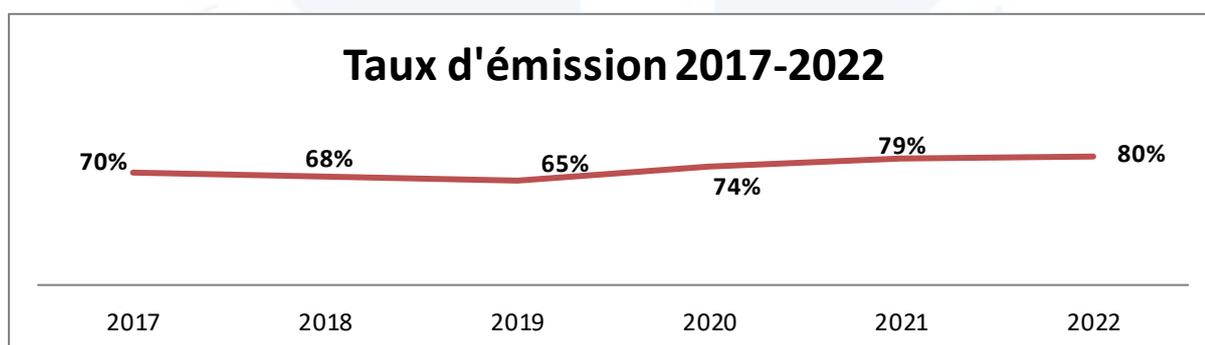
Emissions

Emissions Sur Budget De Fonctionnement

En général, l'IPM a pu liquider en 2022 un montant de 177 millions de DH contre 145,5, réparti comme suit :

- 67 MDH payés sur les engagements propres à 2022 incluant les salaires et charges du personnel.
- 110 MDH payés sur les Dettes des années antérieures à 2022.

Le taux d'émission global en 2022 est de 80% contre 79% en 2020. (Ce taux est calculé sur la base des engagements livrés et facturé).



Emissions Sur Budget D'investissement

L'IPM a liquidé un montant de 7 745 KDHS des dossiers relatifs aux dépenses d'investissement réparti comme suit :

- 7 400 KDHS sur les années antérieures.
- 345 KDHS sur l'année en cours.

Ainsi les restes à payer d'investissement sont passés de 33 361 KDHS à 28 083 KDHS.

Restes à recouvrer

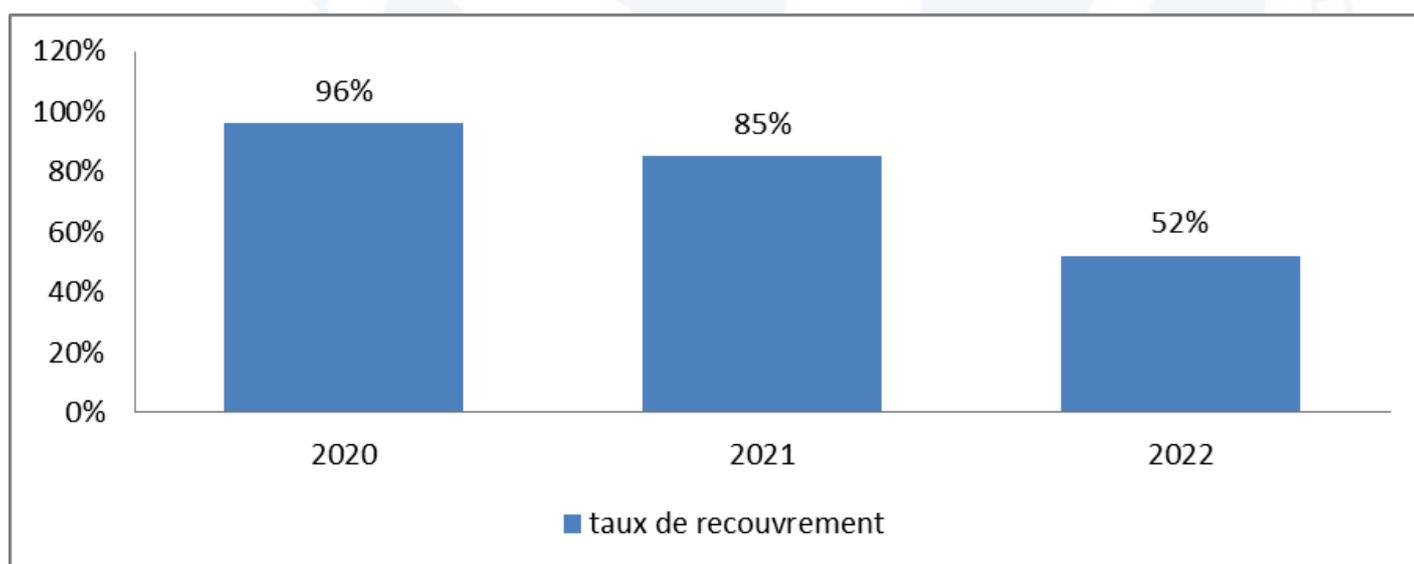
Encaissements Propres A L'exercice 2022

Recettes réalisées sur le chiffre d'affaires propre à 2022 :

Chiffre d'affaires réalisé en 2022	Recettes encaissées sur CA échu 2022	Taux de recouvrement sur CA échu 2022
154 539 180,41 ¹	57 387 860,39	52%

Le taux de recouvrement enregistré au titre de l'exercice 2022 est de 52% contre 85% en 2021. Cette diminution des encaissements propres à 2022 est due à une augmentation du CA échu de 22% durant la même période.

Evolution du taux de recouvrement 2019-2022 :



Encaissements Sur Exercices Antérieurs A 2022

RAR au 31/12/2021	Encaissements sur RAR en 2022	Taux
78 578 258,44 ¹	46 668 535,68	60%

Chiffre d'affaires échu.
Sans créances douteuses.

Le taux de recouvrement sur les exercices antérieurs a accédé à 60% contre 62% en 2021 et 48% en 2019.

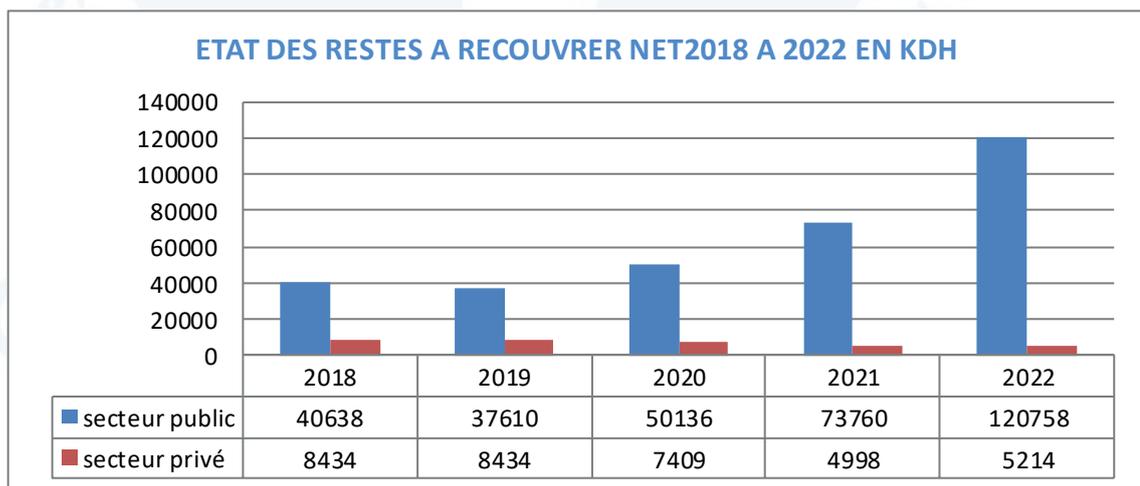
Reste A Recouvrer Par Type De Client

Situation du Reste à recouvrir net en 2022 :

Clients	RAR	Créances irrécouvrables	RAR net
Secteur public	126 038 272,03	5 280 118,35	120 758 153,68
Secteur privé	8 780 465,45	3 566 092,22	5 214 373,23
Total	134 818 737,48	8 846 210,57	125 972 526,91

Le RAR net du secteur public représente 96% par rapport au montant total. Celui du secteur privé n'est que de 4%.

Ceci s'explique par l'importance des marchés conclus avec l'Etat notamment le Ministère de la Santé, la Défense, les Communes, les Offices, ...Etc. La majorité des livraisons a été effectuée vers la fin de l'année 2021 et le début de 2022.



TRESORERIE :

SITUATION DE TRESORERIE AU 31/12/2022 EN K DH

Banque	Solde au 31/12/2021	Solde au 31/12/2022
CCP	172	172
TGR	34 370	61 691
TGR PLACEMENT	4 423	4 478
BMCE	2 817	3 852
BP	54	53
Effets échus à encaisser	363	1 747
TOTAL	42 199	71 993

Le solde de ce poste au titre de l'année 2022 est de 71 993 KDH contre 42 199 KDH en 2021.

*Analyse des états de synthèse bilan 2022**Analyse du bilan**Actif du bilan*

	2021	2022	Variation en %
Actif immobilisé ¹	75 824	73 553	-3%
Actif circulant ²	145 304	138 050	-5%
Trésorerie	42 199	71 993	71%
Total	263 327	283 596	

L'actif immobilisé a connu une évolution de -3% dû principalement à des sorties comptables au niveau des immobilisations en non-valeurs.

L'actif circulant a connu une diminution de 5% par rapport à l'année dernière suite principalement à une diminution de 43% de sa valeur brute du stock au 31/12/2022 se chiffre à 6 724 Kdhs contre 13 256Kdhs (hors provisions) en 2021.

À la fin de l'exercice 2022, le solde du compte client et comptes rattachés a connu une hausse de 44% par rapport à 2021. Et ce suite à la conclusion de plusieurs marchés avec le Ministère pour la cession des vaccins.

Passif du bilan:

	2021	2022	Variation en %
Capitaux propres	151 362	186 105	23%
Passif circulant	111 965	97 492	-13%
Trésorerie	-	-	-
Total	263 327	283 596	8%

Les capitaux propres ont augmenté de 23% ;

Le compte « subventions d'investissement » a évolué positivement de 25 000 KDHS. Cette variation correspond principalement au versement du montant de la subvention d'investissement pour 25 000 KDHS au titre de l'exercice 2022 ;

Le montant de la reprise sur subvention d'investissement de 9 143 KDHS correspond au montant des dotations aux amortissements de l'exercice.

Le passif circulant a diminué de -13% ;

Les dettes fournisseurs s'élèvent à 61 167 kdhs en 2022 contre 47 542 Kdhs en 2021, soit une hausse de 28%.

La rubrique du personnel créditeur a connu une diminution de 96% suite à la liquidation de la provision du départ volontaire.

Analyse du CPC

Centre de Sérums
et Vaccins

Comptes de produit

	2021	2022	Variation en %
Ventes de marchandises	84 821	129 883	53%
Ventes de biens et services produits	37 920	23 499	-38%
Subvention d'exploitation	80 919	42 885	-47%
Autres produits d'exploitation	0	0	-
Reprise d'exploitation, transferts de charges	3 181	6 725	111%
Produits financiers	2 267	496	-78%
Produits non courant	10 237	10 284	0%
Total	219 345	213 772	-3%

Les produits d'exploitation ont connu une diminution de 3% suite à :

- Les subventions d'exploitation ont été de l'ordre de 80 919 KDHS au terme de l'exercice 2021 contre 42 885 KDHS au titre de l'exercice 2022, soit une baisse de l'ordre de -47%. Cette évolution est due à une forte augmentation du chiffre d'affaires en 2022 qui a été compensée par le recul de la subvention d'exploitation.
- les produits financiers ont enregistré une baisse de l'ordre de -78% en 2022 par rapport à l'exercice 2021, une diminution expliquée par les intérêts créditeurs générés au cours de l'année 2022.
- Les produits non courants ont été de l'ordre de 10 284 Kdhs au titre de l'exercice 2022 contre 10 237 Kdhs en l'exercice 2021. Ces produits sont constitués essentiellement des reprises sur subventions

Comptes de charges

	2021	2022	Variation en %
Achats revendus de marchandise	66 028	81 132	23%
Achats consommés de matières et fournitures	9 102	7 998	-12%
Autres charges externes	4 266	3 097	-27%
Impôts et taxes	395	1 914	385%
Charges du personnel	113 231	48 780	-57%
Autres charges d'exploitation	200	970	385%
Dotations d'exploitation	6 938	15 806	128%
Perte de change	734	1 837	150%
Valeur nette d'amortissement des immobilisations cédées	10	9	-10%
Autres charges non courantes	2 210	11 573	424%
Total	203 114	173 116	-15%

Les charges d'exploitation ont également évolué à la baisse, mais de manière plus importante que les produits d'exploitation. C'est ainsi que les charges d'exploitation ont diminué de -40 462 Kdhs en passant de 200 159 Kdhs à 159 697 Kdhs en 2022.

L'analyse des résultats

	2021	2022	Variation en %
Résultat net	11 581	21 871	89%

Le résultat net de l'IPM a été de l'ordre de 21 871 Kdhs contre 11 581 Kdhs en 2021, soit une variation positive de l'ordre de 10 290 Kdhs, qui est expliquée par hausse du résultat courant

Système de suivi de la Performance

Pendant cette année, la division ACG s'est fortement engagée dans la mise en place d'un système de suivi de la performance, et ce, à travers la réalisation de plusieurs actions clés. Voici un aperçu de ces actions :

Élaboration de rapports de performance : La division ACG a pris l'initiative de créer deux rapports essentiels pour évaluer la performance. D'une part, un rapport semestriel qui permet d'examiner les progrès réalisés à mi-parcours, et d'autre part, un rapport annuel complet qui fournit une vue d'ensemble de la performance de l'année entière. Ces rapports constitutifs des outils de référence cruciaux pour identifier les succès et les domaines à améliorer.

Audit de la gestion des ressources humaines : La division ACG a effectué une mission d'audit approfondi sur la gestion des ressources humaines. Cette démarche vise à évaluer l'efficacité des politiques et pratiques en matière de RH, mettant ainsi en lumière les forces et les faiblesses du système actuel. Cette évaluation permettra de prendre des mesures ciblées pour optimiser l'utilisation des ressources humaines au sein de l'établissement.

Audit du domaine achats et logistique Marché 40/2020 : Une mission d'audit a été réalisée dans le domaine des achats et de la logistique, plus précisément sur le marché 40/2020. Cet audit vise à identifier les opportunités d'optimisation des processus d'approvisionnement et de logistique, garantissant ainsi une utilisation efficace des ressources et des économies potentielles.

Réunions semestrielles de feedback et suivi de la performance : Pour assurer un suivi constant de la performance, des réunions ont été organisées à intervalles réguliers avec les coordonnateurs de projets. Ces rencontres permettent de partager les avancées, discuter des défis rencontrés et élaborer des plans d'action appropriés.

Rapport de mission d'audit inopinée : Dans une approche proactive pour évaluer les processus et pratiques de manière inattendue, la division ACG a également élaboré un rapport émis d'une mission d'audit inopinée. Cette démarche vise à identifier d'éventuelles défaillances ou inefficacités qui pourraient éviter aux audits programmés, favorisant ainsi l'amélioration continue et la résolution rapide des problèmes.

En conclusion, la division ACG a pris de nombreuses mesures significatives au cours de cette année pour mettre en place un système de suivi de la performance robuste. Ces initiatives englobant des rapports réguliers, des audits ciblés et des réunions de feedback, témoignent de l'engagement de l'organisation à améliorer ses performances et à atteindre ses objectifs de manière efficace et transparente.

Participation aux activités institutionnelles

Commissions / Comité :	Fonction	Réalisations(Out put)
<ul style="list-style-type: none"> Commission d’approvisionnement achats par A.O. 	Membre	98 Demandes d’achats validées par la commission.
<ul style="list-style-type: none"> Commission d’approvisionnement achats par B.C. 	Membre	154 PV signé par la commission et 154 BC généré par le service achats
<ul style="list-style-type: none"> Commission d’inventaire annuel physique des stocks 	Président	Rapport
<ul style="list-style-type: none"> Comité de Direction de l’IPM (CDD) 	Membre	Matrice de suivi
<ul style="list-style-type: none"> Comité de pilotage formation 	Membre.	PV
<ul style="list-style-type: none"> Commission de suivi des résolutions des organes de gouvernances de l’IPM (C.A. et C.T.S.) et des recommandations des Audits externes. 	Membre	Matrice de suivi
<ul style="list-style-type: none"> Comité de rédaction des procédures 	Membre	Procédures
<ul style="list-style-type: none"> Commission de concours 	Membre	PV

Domaine Assurance Qualité

La généralisation de la démarche qualité et instaurer le management des risques à l’échelle de l’Institut

la démarche de certification ISO 9001 v 2015 des processus management stratégique et support

Dans le cadre du suivi de la mise en œuvre du plan d'action du projet de Certification ISO 9001, plusieurs étapes importantes ont été accomplies afin de garantir la conformité et l'efficacité du processus de certification pour les activités de Pilotage Stratégique et Support de l'institut. Voici les principales réalisations :

Régularisation des 3 livrables fournis par le cabinet Performances Qualité chargé du projet d'accompagnement à la certification ISO 9001 version 2015: Le cabinet Performances Qualité a fourni trois livrables qui ont été soigneusement examinés et validés. Ces livrables revêtent une importance cruciale dans le processus de certification, car ils servent de fondation pour le respect des normes de qualité définies par la norme ISO 9001:2015.

Désignation des nouveaux pilotes pour les Macro-processus et les processus concernés par la certification: La Direction a pris des mesures en désignant de nouveaux pilotes pour les Macro-processus et les processus directement impactés par la certification. Ces pilotes jouent un rôle essentiel dans l'intégration des domaines de qualité dans leurs respectives, veillant ainsi à ce que les exigences de l'ISO 9001:2015 soient respectées.

Grâce à ces étapes clés et à leur réalisation réussie, le projet de Certification ISO 9001 progresse de manière solide et bien prévue. La régularisation des livrables et la désignation de nouveaux pilotes renforcent l'engagement envers la qualité, l'amélioration continue et l'atteinte des objectifs de certification. L'ensemble de l'organisation est mobilisé pour garantir que les activités de Pilotage Stratégique et de Support de l'institut répondent aux normes de qualité les plus élevées et permettent une valeur ajoutée durable aux parties concernées.

Projet d'extension de l'accréditation des activités de contrôle en santé environnement

Dans le cadre du Projet d'extension de l'accréditation des activités de contrôle en santé environnement, notre équipe s'est engagée dans plusieurs actions tout au long de cette année afin d'améliorer et de renforcer les processus de notre laboratoire de Microbiologie des Aliments.

Tout d'abord, nous avons entrepris une révision complète du système documentaire, tant au niveau de la Qualité que de la Technique, dans le laboratoire de Microbiologie des Aliments. Cette démarche visait à mettre à jour et à aligner nos procédures avec les normes et les meilleures pratiques actuelles.

Ensuite, nous avons organisé avec succès la revue de direction du laboratoire le 15 février 2022. Cette réunion a permis de rassembler les parties concernées pour évaluer les performances globales du laboratoire et définir des orientations stratégiques pour l'amélioration continue de nos activités.

Un aspect crucial de notre projet a été l'évaluation effectuée par le Service Marocain d'Accréditation (SEMAG) pour le renouvellement et le contrôle de l'accréditation NM ISO/CEI 17025 v 2018 de notre laboratoire, qui s'est exécutée du 21 au 25 février 2022. Cette évaluation a été une étape essentielle pour maintenir notre accréditation et assurer notre engagement envers les normes de qualité et d'excellence.

Suite à cette évaluation, nous avons pris des mesures proactives en mettant en place des actions correctives pour corriger les écarts constatés lors de l'évaluation. Ces actions ont permis d'améliorer nos processus et de garantir le respect des normes en vigueur.

Enfin, grâce aux efforts déployés par notre équipe et aux résultats positifs de l'évaluation, nous avons réussi à renouveler notre accréditation (AL 82/2016) avec une portée de 21 tests. Cette décision a été prise lors de la réunion de la commission d'accréditation SEMAG, qui s'est tenue le 09 juin 2022. Ce renouvellement reflète notre engagement continu envers l'excellence dans les pratiques de contrôle en santé environnement et notre volonté de répondre aux besoins croissants du secteur.

Ces différentes actions tout au long de l'année ont permis de renforcer la qualité de nos services et de maintenir notre position en tant que laboratoire de référence dans le domaine de la microbiologie des aliments. Nous continuerons à poursuivre nos efforts pour offrir des prestations de pointe, conformes aux normes internationales, et pour contribuer à la préservation de la santé publique et de l'environnement.

Projet de mise en conformité des activités pharmaceutiques aux référentiels de bonnes pratiques de distribution (BPD)

Au cours de cette année, dans le cadre du Projet de mise en conformité des activités pharmaceutiques aux référentiels de bonnes pratiques de distribution (BPD), nous avons pris diverses mesures pour améliorer la qualité de nos activités pharmaceutiques et garantir une distribution sécurisée de nos produits. Ces actions entreprises sont les suivantes :

Participation active à l'élaboration et à la révision des documents Qualité : Nous avons travaillé sur la création et la mise à jour des documents essentiels liés aux bonnes pratiques de distribution, afin d'assurer un suivi rigoureux et conforme aux normes établies.

Participation aux activités opérationnelles pharmaceutiques : Nous avons mis en œuvre des procédures strictes de contrôle de qualité à la réception des produits pharmaceutiques et de libération de lots, garantissant que seuls les produits qui répondent aux normes de qualité les plus élevées sont autorisés à être distribués sur le marché.

Gestion des actions correctives suite à l'inspection de la DMP : À la suite de l'inspection menée par la Direction de Médicament et de la Pharmacie le 20 et 21-09-2021, nous avons pris en compte les écarts et remarques identifiés. Nous avons ensuite mis en place des mesures correctives appropriées pour redresser les points faibles éventuels et nous assurer de notre pleine conformité aux normes requises.

Autres réalisations

Gestion du système documentaire

Pendant cette année, l'Institut a joué un rôle actif dans la participation à l'élaboration de divers documents de qualité. Ces efforts ont été déployés dans différents domaines clés de l'institut, en effet, l'engagement de l'Institut dans l'élaboration de ces documents qualité dans des domaines aussi variés a contribué à renforcer la réputation de l'organisation en matière de rigueur et d'engagement envers l'excellence. Ces efforts soutenus ont sans aucun doute soutenu à maintenir et à améliorer la qualité globale des produits et des services fournis par l'établissement.

Documents élaborés	Laboratoire de Contrôle de Qualité	Activités Pharmaceutiques	Services Support	Total
Procédures	6	5	0	11
Instructions de travail	1	1	3	5
Protocoles	8	1	0	9
Rapports	4	0	0	4
Plans de vérification de méthodes	3	0	0	3
Rapports de vérification de méthodes	2	0	0	2
Trames	2	0	0	2
Méthodes analytiques	4	0	0	4
Supports d'enregistrements	3	13	39	55
GAP Analysis	3	0	0	3
Total	36	20	42	98

Tableau récapitulatif des documents élaborés au cours de l'année 2022

Gestion des activités d'hygiène, de sécurité et de traitement des déchets médicaux et pharmaceutiques :

Grâce à leur engagement et leur dévouement, l'institut a pu atteindre ses objectifs en matière de gestion des déchets médicaux et pharmaceutiques, tout en maintenant une approche respectueuse de l'environnement et de la santé publique

Au cours de cette année, le service d'assurance qualité a été fortement impliqué dans diverses activités essentielles visant à garantir la sécurité, la conformité et l'efficacité des processus au sein de l'institut. En effet, une opération de destruction majeure a été entreprise le 02/06/2022, marquant une étape essentielle dans la préservation de la santé publique et le respect des normes environnementales. Au cours de cette mission cruciale, pas moins de 303 kg de sérums et vaccins, ainsi que 4090 kg de produits consommables, réactifs et produits chimiques, ont été gérés de manière appropriée et sûre.

L'objectif primordial de cette opération était de prévenir toute contamination ou risque potentiel pour la santé publique. En éliminant méthodiquement ces produits, les autorités ont réussi à écarter tout danger éventuel pour les individus et à garantir la sécurité des populations. Par ailleurs, il convient de souligner que cette démarche a été menée en stricte conformité avec les normes environnementales en vigueur.

Le service assurance qualité a été également un acteur clé dans la prise en charge des opérations relatives aux déchets médicaux cette année. Son rôle essentiel dans la supervision et l'assurance de la conformité aux réglementations a permis de garantir la sécurité des travailleurs impliqués et de préserver l'environnement. Cette contribution significative est une preuve tangible de l'engagement de l'organisation envers la santé publique, la sécurité et la protection de notre planète.

Domaine Communication

L'année 2022 a été prometteuse et synchronisée au niveau du service communication du Centre Sérums & Vaccins (IPM). Comme l'illustre la stratégie quinquennale du centre 2019 – 2023, les activités de communication, d'information et de relations publiques sont exécutées par le service communication.

- Site web :

L'un des objectifs stratégiques du service communication du CSV dans le plan stratégique quinquennale est la refonte du site web actuel. Cependant, cela nécessite une mise à plat complète du site. En 2022, le service de communication, en collaboration avec la division système d'information, ont dressé un état des lieux du site actuel, les visuels, le contenu, le logo..., et un audit de l'existant qui permet non seulement de comprendre ce qui fonctionne, notamment les pages et le contenu qui attirent le plus, mais aussi de voir les points d'amélioration possibles comme le taux de rebond, le référencement, etc. Des réunions ont également été tenues avec les différents coordonnateurs de projet afin de fixer les objectifs principaux du site web. Une étude a donc été réalisée pour accompagner le prestataire qui se chargera de la refonte du site internet.



- Réseaux sociaux :



En 2022, Le Centre de Sérums & Vaccins a renforcé sa présence et son impact dans les réseaux sociaux, notamment sur Facebook et Youtube. Avec plus de 64 000 abonnés sur la page officielle Facebook de l'IPM, le service communication a continué sa stratégie de sensibilisation et le partage d'information via les deux réseaux sociaux. YouTube héberge toutes les vidéos de l'IPM. Il est ainsi plus facile de les visionner et de les partager, et cela permet de normaliser les vidéos en ligne de l'institut. Le CSV continue de partager des vidéos de courte durée pour promouvoir ses activités.

- Relations Publiques et médias :

Les médias sont des relais d'opinion essentiels. Ils ont un impact énorme sur les opinions des gens et influencent grandement leurs priorités. L'objectif du service communication du CSV est d'assister les médias dans leur mission d'information et de sensibilisation des citoyens et, dans ce cadre, de contrôler les informations partagées sur l'institut. En 2022, 3 communiqués de presse ont été publiés par l'IPM et partagés sur les différents canaux médiatiques (journal papier – médias électroniques – réseaux sociaux ...), le service communication a également reçu plus de 25 demandes de presse qui ont toutes été traitées.

- Evènements :

Le Centre Serums & Vaccins (IPM) a pu organiser quelques événements en cette année, notamment :

- Organisation des Conférences Pasteur de Santé Publique en interne ;
- Cérémonie de signature d'un Memorandum of Understanding entre L'IPM et CDC Africa dans le cadre du développement d'un Centre de Référence Régional pour la Surveillance Génomique des Agents Pathogènes Emergent et Re-émergents en Afrique du Nord ;
- Organisation d'un Workshop de Micro-planification du Centre d'Excellence en matière de Vaccinologie de l'IPM en partenariat avec CDC Africa ;





Domaine Bibliothèque et Archivage

Système de gestion des archives de l'IPM

Cette année, l'Institut a accompli une réalisation majeure en élaborant le Plan de Classification Fonctionnel, une étape cruciale dans la gestion des archives de l'organisation. Ce plan a été soigneusement élaboré pour classer et organiser de manière efficace les différentes fonctions et activités de l'Institut, permettant ainsi une gestion plus structurée et cohérente de ses documents et données.

Le processus de création du Plan de Classification Fonctionnel a été méthodique et impliquait une équipe dédiée qui a passé du temps à analyser les diverses activités de l'Institut. Ils ont identifié les fonctions clés de l'organisation et ont développé une hiérarchie de classement logique et intuitive pour chacune d'entre elles. Cela garantit que chaque document est attribué à la catégorie appropriée en fonction de son contenu et de son contexte, facilitant ainsi la recherche et la récupération ultérieures.

Une fois le plan élaboré, il a été soumis à l'évaluation du comité des archives, composé de spécialistes et d'experts en gestion documentaire. Leur validation du Plan de Classification Fonctionnel témoigne de son efficacité et de sa pertinence pour répondre aux besoins spécifiques de l'Institut en matière de gestion des archives.

Grâce à cette réalisation, l'Institut dispose désormais d'un système de classification solide et fiable, qui servira de référence à l'ensemble du personnel pour organiser, consulter et préserver les informations essentielles de manière ordonnée. Cela contribuera à optimiser la productivité et l'efficacité de l'organisation, tout en garantissant la protection et la pérennité de ses archives importantes pour les années à venir.

Réhabilitation et aménagement d'une médiathèque

L'Institut a accompli de remarquables réalisations cette année en se concentrant sur le tri, l'inventaire et le conditionnement de près de 60 % des précieuses collections anciennes de la bibliothèque de CASA et Tanger.

Cette initiative majeure visait à traiter et à préserver une partie significative du patrimoine culturel et intellectuel contenu dans la bibliothèque, qui regorge de trésors littéraires et historiques. Le processus de tri a permis de distinguer les ouvrages selon leur état de conservation et leur importance académique, facilitant ainsi leur gestion et leur restauration future.

L'inventaire méticuleux de ces collections s'avère essentiel pour établir une base de données exhaustive de tous les ouvrages présents, permettant aux chercheurs, aux étudiants et aux amateurs d'accéder plus facilement à ces ressources unique Le conditionnement des ouvrages a été réalisé avec un soin particulier, en utilisant des méthodes et des matériaux adaptés à la préservation à long terme. Cette étape cruciale a protégé à protéger les livres des dommages causés par le temps, l'humidité et d'autres facteurs environnementaux, assurant ainsi leur transmission aux générations futures

Autres réalisations

Nous avons entrepris un vaste chantier d'inventaire et de conditionnement, concernant pas moins de 65 % de l'ensemble des archives intermédiaires qui étaient jusqu'alors exécutées dans différentes salles dédiées à cet effet au sein de l'Institut.

Ce projet représente une étape significative dans la modernisation et la rationalisation des pratiques archivistiques au sein de notre établissement. En réalisant un inventaire minutieux de ces archives, l'Institut s'est donné les moyens de mieux connaître la nature et l'étendue de ses documents intermédiaires, ce qui favorise une meilleure organisation et un accès facilité à l'information.

En optimisant la gestion des archives intermédiaires, l'établissement renforce également sa capacité à répondre efficacement aux besoins de ses usagers, qu'il s'agisse de chercheurs, d'étudiants ou de toute personne en quête d'informations historiques ou administratives.

Centre de Sérums
et Vaccins

