

Institut Hospitalo-Universitaire en Maladies Infectieuses Marseille

Rapport annuel évolution IHU Méditerranée Infection

2013

Directeur : Professeur Didier Raoult

Président : Docteur Yolande Obadia



SOMMAIRE

I – Introduction et rapport conseil scientifique 2012 – D.Raoult & C.Rogier	page 1
II – Présentation générale – D.Raoult	page 9
1) Work Package 1 : Contagion – P. Brouqui (texte et diapo)	page 55
2) Work Package 2 : Vecteurs – P. Parola (texte et diapo)	page 83
3) Work Package 3 : Microbiogénomique – P.E Fournier (texte et diapo)	page 95
4) Work Package 4 : Microbiologie et émergence – B. Lascola (texte et diapo)	page 116
5) Work Package 5 : Point of Care – M. Drancourt (texte et diapo)	page 136
6) Work Package 6 : Physiopathologie – J.L Mège (texte et diapo)	page 147
7) Work Package 7 : Collections – P.E Fournier & X. De Lamballerie (texte et diapo)	page 161
8) Work Package 8 : Valorisation – J.M Rolain (texte et diapo)	page 167
III – Infectiopôle Sud – D. Raoult	page 193
IV – Conflits d'intérêts – L. Camoin	page 203
V – Budget annuel	page 205
VI – Organigramme	page 207
VII – Rapport conseil scientifique 2013 – C. Rogier	page 209
VIII – Conclusion	page 218
IX – Annexes	page 220
1) Projet de Service SSA 2020	page 221
2) Projet Girafe	page 223
3) Projet Remedier	page 225

I – INTRODUCTION

Ce rapport est le 2^{ème} depuis la fondation Méditerranée Infection. Il fait suite à la 2^{ème} réunion du conseil scientifique qui a eu lieu le 17-10-2013. Il a été l'occasion d'écouter les conseils de notre conseil scientifique international récemment renforcé, de présenter les projets financés par Infectiopôle sud pendant cette année et de faire le point sur les forces et les faiblesses de l'IHU. Cette présentation générale comporte une introduction que j'ai réalisé, le point sur chacun des work package présenté par le responsable et un élément de conclusion issu des discussions avec notre conseil scientifique ainsi que le rapport de notre conseil scientifique. Enfin les éléments du budget présenté à notre Conseil d'Administration d'octobre 2013. Parmi les éléments spectaculaires de ce conseil scientifique l'évolution de la production scientifique a été remarquable ainsi que la vitesse d'avancement des travaux. En pratique les choses se passent bien, le pôle de maladies infectieuses est le pôle le plus performant de l'Assistance Publique qui produit plus de 20% de la recherche sur l'établissement, c'est un pôle bénéficiaire et qui regroupe les 6 professeurs de l'établissement en terme de Sigaps. Il est à noter que l'IHU Méditerranée Infection se situerait dans les 11 ou 12 premiers en terme de Sigaps et d'établissements de santé en France. La production scientifique marque une augmentation significative depuis la création de la fondation et ceci dans un contexte d'augmentation de la compétition mondiale et progresse dans tous les domaines thématiques. Un des objectifs importants de la fondation était la création de cohortes qui a été un des objectifs majeurs de l'année 2013 avec plus de 1000 personnes dans une vingtaine de cohortes. Enfin la création de start-up et l'organisation des rapports avec les industriels partenaires est un élément clé de l'évolution de la fondation tout en essayant de conserver un leadership dans les relations sciences humaines et sociales et médecine et en particulier dans le domaine des conflits d'intérêts sur lequel une thèse est financée par l'IHU.

Rapport du Conseil scientifique 2012
La Fondation de Coopération Scientifique
« Infectiopôle Sud » et de la Fondation « Méditerranée Infection »
Pr Christophe ROGIER

Dates : 11-13 Octobre 2012

Lieu : Gordes, France

Membres du conseil scientifique de la fondation « Infectiopôle Sud » présents :

Rajae EL AOUAD
Théo BALTZ
Fadhela BOULAHBAL
Patrice COURVALIN
Jean-François DELFRAISSY
Oumar GAYE
Edgardo MORENO
Gérard Marie PAPIEROK
Peter PIOT
Christophe ROGIER,

Membre absent:

Koussay DELLAGI

Membres du conseil de l'IHU « Méditerranée Infection » présents :

Fernando BAQUERO
Jon COHEN
Patrice COURVALIN
Jean-François DELFRAISSY
Peter PIOT
Christophe ROGIER
Alain-Jacques VALLERON

Membres absents:

Jules HOFFMAN (2013)
Eugene V. KOONIN (2013)

Autres personnalités présentes :

Outre Didier RAOULT et Yolande OBADIA étaient également présents Philippe BROUQUI, Laurence CAMOIN, Pierre DELLAMONICA, Chrstian DEVAUX, Michel DRANCOURT, Patrick FORTERRE, Patrick FRANCIOLI, Jean-Pierre GORVEL, Emmanuel LEMICHEZ, Pierre MARTY, Jean-Louis MEGE, Jean-Paul MOATTI, Micheline PITACCOLO, Jacques REYNES, Jean-Marc ROLAIN, Albert SOTTO, Hervé TISSOT-DUPONT, James L. VAN ETTEN, Henri VIAL, Charlotte YELNIK.

Programme du séminaire scientifique

Jedi 11 octobre 2012

9h-9h30	Présentation du nouveau Conseil Scientifique – D Raoult
9h30-9h45	Présentation du rapport d'activité de l'Infectiopôle Sud – Y Obadia
9h45-10h30	Infectiopôle Sud 2012 - D. Raoult
10h30-10h45	Master, Master International et cotutelle de thèse – JL Mège
10h45-11h	Évaluation de l'IHU par les SIGAPS – FJ Aubert
11h-11h30	Présentation du rapport scientifique du Pr Christophe Rogier
11h30-12h	Discussion
12h-14h	Déjeuner

Conseil Scientifique Infectiopôle Sud

14h-17h	Communications des membres 15 à 30 min
	<ul style="list-style-type: none">• Christophe ROGIER• Théo BALTZ• Patrice COURVALIN• Oumar GAYE• Edgardo MORENO• Fadila BOULAHBAL• Gérard Marie PAPIEROK
17h-18h	Discussion - définition orientations Infectiopôle Sud

Vendredi 12 octobre 2012

« Journée Excellence à Marseille »

9h-12h	Conférences
	<ul style="list-style-type: none">• Patrick FORTERRE• James L. VAN ETTEN• Peter PIOT
12h-13h30	Déjeuner
13h30-14h30	Méditerranée Infection: current status and prospects – D Raoult
14h30-15h	Working packages and milestones - M Drancourt
15h-15h15	New recruitments and incentive strategy – JL Mège
15h15-15h45	Sciences humaines et sociales et la fondation : How to improve vaccination coverage? An example of contribution from social science research – JP Moatti
15h45-16h	Pause
16h-18h	BRAINSTORMING (Communications des membres 15 à 30 min)
	<ul style="list-style-type: none">• Jean-François DELFRAISSY• Fernando BAQUERO• Alain-Jacques VALLERON

Samedi 13 octobre 2012

- 9h-12h **Réunion du Conseil Scientifique de l'IHU « Méditerranée Infection »**
1. Stratégie 2013 (Bourses, journée Infectiopôle Sud et programme)
 2. Evaluation par le CS-IHU de la stratégie d'Excellence (séance de questions) en vue de l'établissement du rapport
 3. Demande de partenariat ILM - FMI
 4. Prochaine séance du Conseil Scientifique
 5. Questions diverses
- 10h-10h30 Pause
- 10h30-12h Jurys de sélection des chefs d'équipe, chercheurs séniors et primes incitatives - JL Mège

**Compte-rendu des réunions des CS de la Fondation de Coopération Scientifique «
Infectiopôle Sud » et de l'IHU « Méditerranée Infection »
tenues à Gordes du 11 au 13 octobre 2012**

Les Conseils scientifiques (CS) de la Fondation de Coopération Scientifique « Infectiopôle Sud » (IPS) et celui de l'IHU « Méditerranée Infection » (dont l'IPS est un département) ont été présentés par D. Raoult et se sont réunis. Le rapport du précédent CS tenu en 2011, rédigé par C. Rogier a été approuvé.

La réunion des CS a été organisée en 2012 sous forme de séminaire, sur deux jours et demi, un jour pour chaque CS et une demi-journée en vue de prises de décisions, afin d'optimiser les échanges et de rendre ces instances plus fonctionnelles. Chaque membre des CS a eu l'opportunité d'exposer en 15 à 30 minutes sa vision des maladies infectieuses et chaque présentation a été suivie de débats. Plus de temps (1 heure) a été accordé à trois conférenciers prestigieux (Patrick FORTERRE, James L. VAN ETTEN et Peter PIOT).

Les réalisations de l'IPS et la stratégie de l'IHU ont été présentées et discutées.

Pour ce qui est de l'IPS, le bilan des bourses (nombres de bourses de masters 2, internes, doctorants, post-docs et de professeurs, présentés par thématiques, origines géographiques des boursiers, villes d'accueil,...) et de la production scientifique des boursiers et des équipes qui les accueillent, en termes de publications et de communications, en particulier au cours des journées « Infectiopôle Sud » où les meilleures communications ont été primées, ont été jugés très positivement, favorisant indéniablement le développement de compétences du Sud ainsi que les collaborations entre les membres de l'IPS. Les financements d'équipements (pour 2,5 M€ de 2008 à 2011), équitablement répartis entre les villes, ont aussi eu un rôle important dans le développement de l'IPS et de ses activités, les subventions de l'IPS permettant d'en attirer d'autres.

Le bilan du Master devenu « Master pathologie humaine » avec sa spécialité « Maladies Infectieuses et Contagion – Prévention » (organisation, évolution, nombre et devenir des étudiants,...) et la perspective d'un Master international ont été positivement appréciés.

L'IHU a été présenté en détails, tant en termes d'organisation, de partenariat, de financement et de gestion, d'infrastructure (bâtiment à construire à La Timone à Marseille), de thématiques abordées et de production scientifique. Son évaluation bibliographique, reposant en particulier sur le système des SIGAPS (nouveau), le nombre de publications et leur citation, a permis d'illustrer la qualité de la production et le leadership de ses membres dans un grand nombre de thématiques. L'IHU apparaît indéniablement comme une structure de conception originale et possédant des atouts très importants pour l'atteinte de ses objectifs. L'IHU développe une politique d'incitation financière originale en France (awards) pour favoriser et récompenser la production scientifique. L'activité de l'IHU est centrée sur la contagion-transmission (y compris vectorielle), l'émergence, le diagnostic et la physiopathologie, s'appuyant sur les technologies les plus avancées, des bibliothèques/collections et des cohortes et cherchant à transposer au plus tôt dans la pratique clinique et à valoriser les résultats de ses travaux. Les développements cliniques de médicaments ou de vaccins (*i.e.* essais cliniques) y sont moins représentés ; cela avait été discuté à l'occasion de la réunion précédente du CS.

Parmi les thématiques et disciplines biologiques concernées par les activités de l'IHU, la parasitologie est celle qui est la moins développée et qui a actuellement le moins de visibilité. L'ouverture de l'IHU a été présentée à travers l'exemple de son implantation au Sénégal où les outils et approches développés à Marseille trouvent sur le terrain des applications scientifiquement très productives, sa participation à différents réseaux internationaux (*e.g.* EuroTravNet), ses composantes de surveillance et veille épidémiologique ainsi que dans le cadre d'un projet de collaboration avec l'Institut Malardé en Polynésie française.

Après les réunions, les suggestions suivantes ont été faites par des membres des CS.

Il pourrait être opportun d'introduire quelques mesures incitatives vers l'industrie et la valorisation, même si les brevets à terme financent les inventeurs, car il faut un passage public/privé plus en amont pour une meilleure efficacité. Une action incitative en amont, même légère, favoriserait ce passage. Ce n'est pas le cas des mesures incitatives actuelles qui ne sont qu'académiques. Dans la même logique, la nomination d'une personne en charge des relations avec l'ensemble des organismes de transfert Public /privé, Pôles, Satt,...et des syndicats professionnels (ARIIS, LEEM...) pourrait être utile.

Le format des réunions 2012 a déconcerté certains membres des CS et les a empêchés de donner un meilleur conseil/avis aux dirigeants des fondations. Des présentations scientifiques de la part des collaborateurs seniors de l'IHU ou de l'IPS auraient facilité l'appréciation du travail et du fonctionnement des équipes, le palmarès impressionnant des publications et l'analyse bibliographique ne permettent pas d'avoir ce regard. En effet, même si les présentations des membres des conseils et des conférenciers ont pu avoir un intérêt pour les membres des fondations, les membres des conseils auraient, pour la plupart, apprécié quelques présentations scientifiques des membres des fondations (de Marseille et hors-Marseille), leur donnant l'opportunité de les interroger sur leurs travaux et sur le fonctionnement des fondations.

Il serait bon que les CS disposent d'organigrammes des fondations, d'une brève présentation de l'ensemble des équipes des fondations, des listes de leurs publications ainsi que des subventions et contrats obtenus.

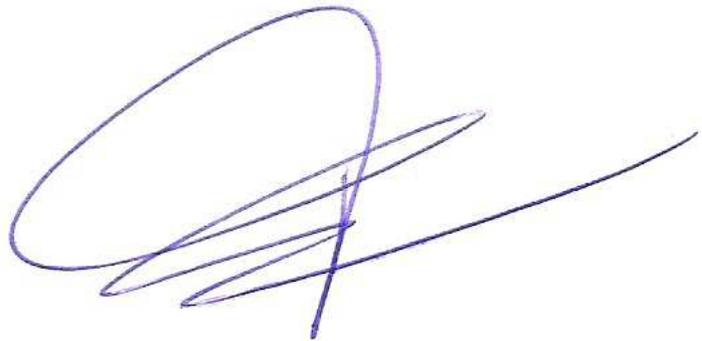
Il serait aussi utile que les termes de référence des CS soient mieux formalisés et que les questions à débattre soient communiquées plus tôt, avant la réunion. Enfin, les membres des CS souhaitent pouvoir se réunir à huis clos pendant les journées afin de mieux formuler leurs recommandations au cours d'une réunion subséquente avec les principaux responsables des fondations.

Depuis la réunion des CS, des avis ont été demandés à leurs membres au sujet de financement de travaux ou de personnel. Même si la concision des demandes est supposée permettre une réponse plus rapide et que la lourdeur de procédures ou de documentations contraignantes feraient perdre aux fondations la souplesse qui est une de leurs forces, Il n'en

demeure pas moins qu'une meilleure formalisation et une documentation minimale de ces demandes est souhaitée par les membres des CS. En l'état actuel des formats et de la précision des demandes, ces membres ont souvent eu du mal ou ont renoncé à émettre un avis, au détriment du service rendu aux fondations.

Il n'en demeure pas moins que l'ensemble des membres des CS a été impressionné par la qualité et l'originalité des réalisations des fondations. Les discussions qui se sont déroulées dans une ambiance très cordiale et constructive ont permis de faire émerger les quelques suggestions exprimées ci-dessus ainsi que d'autres exprimées en séance (*i.e.* non rapportées ici) ou de façon plus informelle. Les membres des CS souhaitent avoir ainsi contribué à aider la direction de l'IPS et de l'IHU dans le choix de ses orientations stratégiques. Ils remercient l'IPS et l'IHU de la qualité de l'accueil qui leur a été réservé.

Antananarivo, le 30 septembre 2013

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

II – PRESENTATION GENERALE

L'IHU Méditerranée Infection est composé de 3 parties :

- La première consiste en la construction d'un **bâtiment** dévolu à la gestion des maladies infectieuses comprenant 3 salles d'hospitalisation permettant de gérer en toute sécurité les malades les plus contagieux une organisation d'une **filière de soins en maladies infectieuses** et contagieuse partant des appels téléphoniques à domicile et des urgences en installant une **standardisation** de la prise en charge des examens paraclinique, des stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Cet objectif doit amener à la publication de recommandations qui pourront être généralisées en France et dans le monde. La première création au monde d'une **filière de maladies présumées contagieuses** devrait amener à une amélioration très significative dans la prévention des épidémies intra hospitalières. La construction du bâtiment avance rapidement et l'ouverture est toujours programmée à la fin 2015, les travaux de construction ont commencé, le permis de construire a été obtenu dans des temps record, et les ajustements architecturaux sont en cours.

Deux éléments pour l'établissement et le fonctionnement de la partie hospitalière qui sont d'une part la réflexion commune avec le **service de santé des armées** qui a décidé d'investir une part du bâtiment et sur le plan clinique et sur le plan biologique, et d'autre part sur l'ajustement d'un projet destiné à gérer la biologie pour les 30 prochaines années avec les exigences des personnels habitués à vivre dans des locaux du siècle dernier. Cette partie continue de faire l'objet d'organisations prenant des modèles internationaux. Les projets tendant à **détecter les circuits destinés à éviter** la contagion et la contamination par les cathéters, et de détecter la compliance au lavage des mains sont en cours et donnent des résultats tout à fait spectaculaires qui changeront très certainement l'avenir de la gestion et de l'enseignement de l'hygiène à l'hôpital. L'attraction de l'IHU s'est aussi traduite par la relocalisation à Marseille du CESP, du service de santé des armées, qui consiste en l'ensemble de la veille pour la défense nationale. Le service comprend 32 personnes. Nous commençons dans l'IHU à avoir des thèses mixtes et nous installons un projet de surveillance et de détection des maladies contagieuses en commun avec le CESP qui devraient concerner, à terme, tous les laboratoires de microbiologie de la région PACA. Ce système sera unique en France. Il imite le système mis en place en Angleterre et dans le Pays de Galle qui permet de détecter extrêmement rapidement la diffusion de clones

nouveaux. Ce système est une extension d'un système déjà mis en place à Marseille dans les hôpitaux universitaires appelé EPIMIL qui a permis de détecter plusieurs spécificités épidémiques.

Enfin l'association à Marseille avec l'IRD, dont le siège a été installé, amène à avoir une réflexion qui pourrait se poser au niveau national sur le **groupement à Marseille de l'ensemble des forces de surveillance** pour les maladies transmissibles en y adjoignant le département INVS des maladies transmissibles ainsi que ceci avait été proposé dans le rapport du Professeur Raoult au ministre de la santé et au ministre de l'enseignement supérieur en 2003 (rapport sur le bioterrorisme. Editeur : ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées).

Au total le **regroupement des forces autour des maladies infectieuses à Marseille avec de la microbiologie fondamentale, qui est le domaine de l'institut Pasteur**, et de la **microbiologie industrielle qui est plus du domaine de Lyon** crée en axe français pertinent. Le 2^{ème} aspect à côté de ce regroupement géographique est le développement de **l'excellence de la microbiologie à Marseille**. Dans ce domaine un certain nombre de points ont été développés avec des résultats spectaculaires concernant : 1 : les vecteurs et les maladies des voyages. 2 : la culture microbienne pour lequel Marseille est probablement l'endroit le plus performant dans le monde permettant de cultiver les virus géants, de nouvelles bactéries, des Archae. Ainsi le tiers des 1 000 bactéries trouvées au moins une seule fois dans le tube digestif a été identifiée pour la 1^{ère} fois à Marseille, ainsi que 2 sur 3 des familles de virus géants et que 3 sur 6 des Archae retrouvés chez l'homme. Nous développons actuellement des stratégies de culture encore améliorées qui devraient continuer de nous permettre cette avance. Ceci s'est associé à des approches pratiques sur le domaine de la manipulation du poids par la manipulation du microbiote humain qui a par exemple une avancée tout à fait spectaculaire sur lequel nous sommes aussi leaders. L'existence de cette collection considérable de microbes nous emmène à essayer de constituer la **première collection mondiale** de microbes isolés au moins une fois chez l'homme. Nous avons identifié que plus de 2000 bactéries ont été isolées au moins une fois chez l'homme et nous comptons créer une biobanque autorisant la collection de l'ensemble de ces microbes mis à disposition de l'ensemble de la communauté scientifique. A cette stratégie de culture généralisée s'associe une stratégie de **microbiogénomique** qui consiste à séquencer systématiquement les génomes de bactéries nouvelles et de les présenter comme étant des espèces à reconnaître dans la littérature internationale. L'année 2012 a amené à séquencer plus de **300 génomes microbiens** et notre centre est un des 1^{ers} concernant la séquence des

microbes isolés chez l'homme. Afin de les évaluer il est nécessaire de créer des biobanques. Pour ce faire nous avons créé **des cohortes**, et en Octobre nous avons protocolé 26 cohortes qui ont permis d'inclure plus de 1000 patients et différents prélèvements qui nous amèneront à évaluer les techniques de diagnostic dans ces différents problèmes.

En pratique nous sommes en train aussi de réaliser un contrat avec l'Arabie Saoudite pour tester systématiquement les pèlerins de la Mecque et détecter les risques infectieux pour le Point of Care, dont nous avons réalisé la 1^{ère} implantation au monde dans un hôpital, a un succès considérable localement. Il a été décliné en Afrique dans 2 sites et fait l'objet de développements que nous souhaitons mettre, d'une part sur les bateaux, et d'autre part avec nos collègues du service de santé des armées.

Sur le plan physiopathologique un réaménagement de la plateforme est en cours qui amène à réaliser des 1^{ères} étapes d'explications pour les pathogènes émergents pour lesquels nous sommes spécialisés et pour lequel nous avons une certaine avance. L'objectif n'est pas de se mettre en compétition avec le centre d'immunologie ou avec l'institut Pasteur ou Max Planck, mais d'identifier les étapes initiales de l'infection par les pathogènes que nous aurons découvert au laboratoire, et que parfois nous sommes les seuls à savoir cultiver. Cette réorientation de physiopathologie devrait la rendre particulièrement compétitive.

Enfin concernant la valorisation des **starts-up** sont créées ou en cours de création. Un lien très fort semble s'être noué avec **le CEA** pour essayer de mettre au point les outils intermédiaires permettant d'aller du proof of concept artisanal à la réalisation d'outils développables sur le plan industriel. Des liens importants ont été mis en place avec Biomérieux et avec la CMA CGM ainsi que programmés dans la création de l'IHU. Pour l'ensemble des milestones nous avons suivi le chemin prévu, nous avons même de l'avance, à une exception qui reste un projet majeur qui est celui de la préparation de l'étape de création de l'IHU en créant des lits de **post urgence infectieux (PUI)** qui, en association avec le Point Of Care (POC), devrait amener à un changement très radical de l'organisation des soins en maladies infectieuses. L'idée étant que, dans le périmètre de chaque urgence, s'installe un point pour la gestion des malades infectieux et contagieux, le POC permet de déterminer le risque de contagion et éventuellement de réadresser les malades à l'IHU et permet d'identifier les microbes et de proposer une stratégie thérapeutique. Le patient peut être hospitalisé dans le PUI pour une durée inférieure à 3 jours au cours desquels les infections aiguës doivent être gérées et permettre soit un retour à domicile, soit en maison de convalescence, soit en service spécialisé non infectieux. Si le

problème se prolongeait à partir de 3 jours le patient sera réaffecté à l'IHU où il sera pris en charge. Les PUI seront gérés par l'IHU comme les POC sont gérés par l'IHU. Ce modèle se mettra en place pour commencer à l'hôpital Nord ensuite nous discutons de son installation à l'hôpital Laveran et peut être à l'hôpital Saint Anne. Ce modèle pourrait devenir un modèle copié dans le monde entier.

- Enfin le 3^{ème} point concerne **Infectiopôle Sud**. Le développement d'Infectiopôle Sud en collaboration avec Montpellier, Nîmes et Nice se poursuit de manière harmonieuse. Ceci a eu un effet cliquet sur l'attraction de nombreux médecins et scientifiques du Sud. Un des éléments majeurs a été la proposition de création d'une unité mixte internationale de l'IRD en association avec Ogobara Doumbo qui est en année sabbatique dans l'IHU. Ce programme s'appelle **GIRAFE** et regroupe l'ensemble des pays francophones de l'Afrique de l'Ouest. Nous pensons que cette proposition est stratégique pour le pays et devrait permettre d'avoir à nouveau une réflexion vers le Sud. Il manque à ce dispositif une réflexion sur l'Afrique du Nord Francophone qui est en cours. Un premier projet d'UMI préliminaire a été déposé par Idir Bitam qui dirige une jeune équipe associée à l'IHU. Ce projet nécessite une maturation qui pourrait se faire dans le cadre de « union pour la méditerranée » (il est nommé projet **REMEDIER**) qui d'ici l'été 2014 sera poursuivie et pourrait trouver une réalisation médicale qui s'appuierait sur les très nombreux partenariats et très nombreux étudiants de très grande qualité d'Afrique du Nord qui sont passés dans l'IHU et qui continueront à y venir. Si nous arrivions à mettre en place ces 2 projets majeurs sur l'Afrique du Nord francophone et l'Afrique de l'Ouest francophone nous aurions la capacité de redévelopper, **dans le cadre de la francophonie**, une approche extrêmement dynamique de la recherche. En effet les meilleurs étudiants des pays francophones demandent souvent à venir en 1^{er} choix à Marseille, tandis que ceux d'Afrique anglophone préfèrent souvent les pays anglophones (l'Angleterre, les Etats-Unis, l'Australie, le Canada ou les pays scandinaves). Ce vivier, d'une qualité hors du commun, constitue incontestablement une des ressources scientifiques du pays qui nécessite un peu d'organisation.

Parmi les points faibles qui étaient connus, qui n'ont pas encore trouvé de solution, le problème **de la TVA** sur le bâtiment qui est en cours de discussion, toutefois le bouclage du budget devrait pouvoir se faire après l'approbation du conseil d'administration grâce à un emprunt de la fondation de 12 millions d'euros, dont le coût sera compensé par une participation de l'Assistance Publique pour l'occupation des locaux.

Enfin une réflexion sur la **parasitologie** doit être menée de manière plus profonde. Ceci avait été repéré comme étant un élément de faiblesse, certains éléments ont été compensés et ont permis une avancée spectaculaire de Marseille dans le classement des villes européennes.

Parmi les éléments de la parasitologie, **l'entomologie médicale** a été particulièrement dynamique sur l'impulsion de Philippe Parola, grâce au recrutement de Jean Michel Berenger qui a été une des membres primés par l'IHU l'année dernière. Pour l'entomologie médicale la situation est particulièrement réussie, d'autant que la détection des microbes pathogènes chez les arthropodes est une des spécialités de longue date des partenaires de l'IHU en particulier en Méditerranée. Ceci devrait être stabilisé par la création d'un poste de PR de vectorologie par AMU. Concernant le **paludisme**, grâce à nos liens avec nos partenaires du service des armées, l'existence d'une équipe dédiée au paludisme dans l'URMITE et l'existence d'une équipe sénégalaise dans l'URMITE qui a consacré la plupart de ses travaux depuis 20 ans dans le paludisme, l'IHU est très lisible, en particulier en épidémiologie et dans le domaine thérapeutique et comme plateforme de vaccination. Ceci devrait encore s'améliorer dans le cadre de la création de GIRAFE. Sur le plan de la **mycologie**, la situation s'améliore grâce aux investissements du laboratoire de parasitologie du CHU dans l'identification des champignons par MALDI TOF.

Il existe une activité moyenne mais lisible sur le diagnostic de la toxoplasmose, en particulier pour la femme enceinte. Pour les **grandes pathologies parasitaires** en revanche la situation n'est pas bonne et des efforts considérables doivent être faits car il n'est pas raisonnable d'avoir l'objectif d'être un centre mondial de recherche sur les maladies infectieuses et parasitaires sans se préoccuper des maladies les plus communes au monde. Parmi les 10 premières causes de mortalité les **diarrhées** en particulier d'origine parasitaires sont un élément important. Il n'y a strictement aucun élément de recherche dans ce domaine et c'est quelque chose qu'il faut développer. Des éléments ont commencé à se mettre en place sur l'analyse du microbiote intestinal eucaryote qui peuvent donner la base d'une future stratégie d'autant que se développe actuellement une stratégie de recherche sur les causes virales de gastroentérites, associée aux causes bactériennes sur lesquelles nous avons un travail de longue date pourrait se réaliser un panel acquérant rapidement une lisibilité. Le 2^{ème} élément est celui des maladies négligées. Parmi celles-ci pour les **helminthiases** nous avons un déficit total. L'équipe d'Alain Dessin qui est spécialisée dans la génétique de l'infection par les helminthiases n'a pas généré de successeurs dans ce domaine et il importe d'avoir une réflexion de fond sur la contribution que peut

avoir l'IHU à ces maladies qui sont parmi les plus fréquentes du monde et pour lesquelles il existe un déficit à la fois international, français et marseillais critique. Ce problème ne pourra être résolu qu'avec une politique dynamique et une stratégie déterminée. Enfin concernant **la leishmaniose** qui représente l'une des pathologies les plus communes au monde, nous avons importé une équipe sur la physiopathologie de leishmaniose. Les travaux en commun avec les équipes de Montpellier qui sont parmi les plus performants au monde sont en cours de réalisation sur les réflexions thérapeutiques et épidémiologiques de cette maladie. Enfin des travaux préliminaires ont été réalisés en commun entre les équipes de Nice et de Marseille sur ce domaine qui est moins absent qu'il ne l'était il y a 3 ans. Au total ces 3 problèmes restent des priorités pour l'année 2014. Redéfinir une **stratégie fonctionnelle pour la parasitologie** y compris hospitalière compte tenu de l'échec des appels d'offre réalisés en 2012. Deuxièmement résoudre au moins partiellement le **problème de la TVA** sur le bâtiment. Troisièmement mettre en place les éléments de **la filière de soin des maladies infectieuses et contagieuses** en installant des POC et PUI dans tous les hôpitaux participant à proximité immédiate des urgences.

GORDES

Conseil Scientifique

17.10.2013



MÉDITERRANÉE
INFECTION 

Didier Raoult

Marseille - France

didier.raoult@gmail.com

www.mediterranee-infection.com



MÉDITERRANÉE
INFECTION 

-What is it?

- Our goals

→ The building

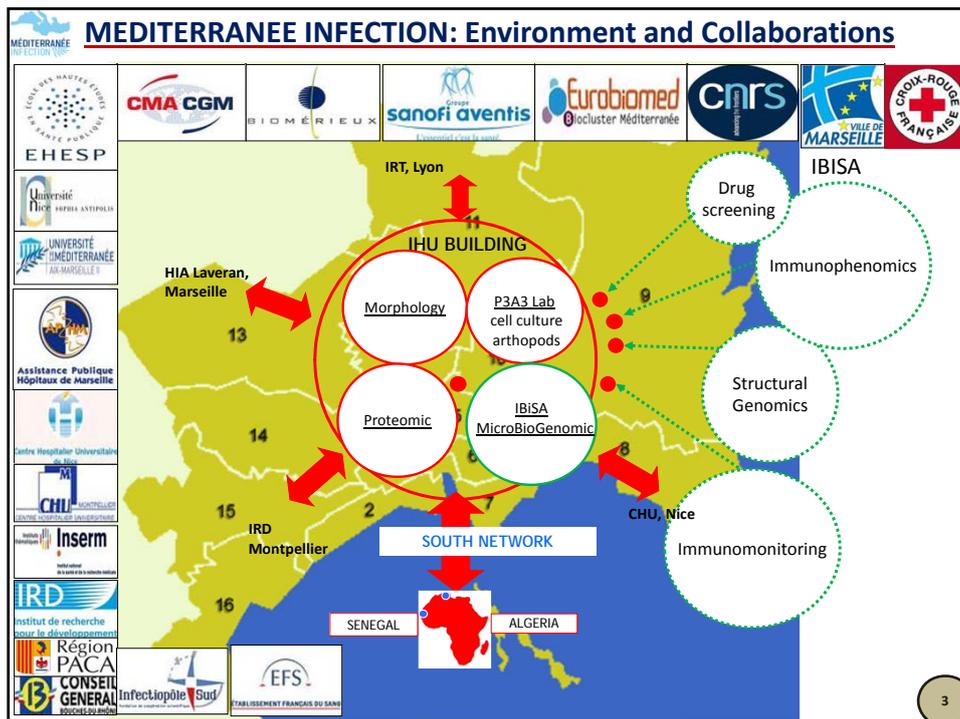
→ Excellence in Marseille

→ Infectiopole Sud

-Our production

- Our priorities

2



-
- Study of contagion management in the 21st century
 - ❖ Observation, evaluation, traceability, prevention in personnel
 - ❖ Flu paradigm, unforeseeable outbreaks, Measles, **Cholera in Haiti**
 - Optimising care (diagnostic treatment)
 - Detection of abnormal phenomena and quantification, syndrome based (seasonal variation, mortality/bacteriemia)
 - Emerging organisms
 - ❖ Problem → sample → isolation → **sequence** → **tool for diagnosis** → evaluation → publication → test dissemination
 - Observatory
 - ❖ Africa (Senegal)
 - ❖ The Comoros
 - ❖ Euro-Mediterranean Maghreb project
 - ❖ E-CDC travellers
 - ❖ WHO centres
 - ❖ Homeless population
 - ❖ Soldiers
 - Environment
 - ❖ Water, ground, arthropods
 - Humans samples
 - ❖ 24.000/year for diagnostic
 - ❖ 10 kits/pathologies

UNIQUE CAPACITIES IN DIAGNOSIS INFECTIOUS AND TROPICAL DISEASES, 2011

- Tested serum specimens : 254.000
- Cultured clinical specimens : 240.000
- Tested specimens, PCR : 332.500
- High-throughput sequencing capacity: 10 gigab/year
- Real-time genomic capacity, 50 genomes year (on-going)
- Biotheque-collections
 - French blood bank: tissue collections
 - CSUR WDCM874 : largest intracellular bacteria collection worldwide
 - EVA (European Viral Archives): largest virus collection worldwide (2.000 strains)



5

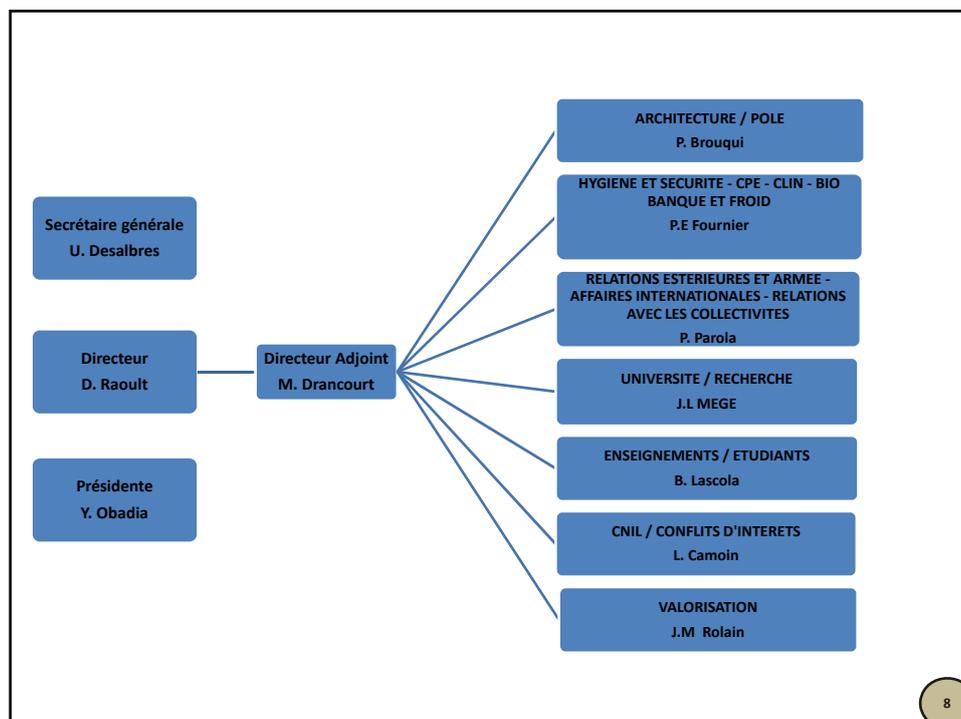
	BUDGET	
	2012 actualisé	2013 budget
RECETTES		
Fonds Dédiés Fonctionnement au 1/1/n	1 492 321	4 639 359
Fonds dédiés Bâtiments au 1/1/n	0	26 832 508
Solde dotation Etat Infectiopôle Sud	920 000	0
Dotations IHU (Fondateurs & partenaires)	1 970 000	1 970 000
Subvention ANR fonctionnement	2 407 250	2 633 566
Subvention ANR Bâtiment	32 532 508	16 266 256
Autres subventions Bâtiment	1 000 000	0
Produits financiers	960 000	750 000
Total des recettes annuelles	41 282 079	53 091 689

6



DEPENSES		
Infectiopôle	1 287 232	1 101 287
<i>Dont doctorants et post-doctorants</i>	1 287 232	1 101 287
<i>Dont thésards, ingénieurs, stages</i>		0
Excellence à Marseille	161 400	568 116
<i>Dont incentive</i>	71 400	180 000
<i>Dont attraction sénior</i>	20 000	57 600
<i>Dont chaires d'excellence</i>		210 316
<i>Dont primes d'installation</i>	20 000	70 200
<i>Dont aides réactives</i>	50 000	50 000
Gestion, Animation	251 768	322 180
<i>Dont congrès, déplacement</i>	31 760	78 180
<i>Dont frais de gestion</i>	161 008	174 000
<i>Dont JIS et conseil scientifique</i>	59 000	70 000
Batiment et Equipement	1 409 812	1 008 417
Total budget de fonctionnement	3 110 212	3 000 000
Construction (hors taxes)	6 700 000	15 330 000
Total budget global	9 810 212	18 330 000
<i>Fonds dédiés Fonctionnement</i>	4 639 359	6 992 925
<i>Fonds dédiés Bâtiment</i>	26 832 508	27 768 764
Total des dépenses	41 282 079	53 091 689

7



8



-What is it?

- Our goals

→ **The building**

→ Excellence in Marseille

→ Infectiopole Sud

-Our production

- Our priorities

9

➤ WP 1 (Contagion management in the hospital:
Construction of a building) : **P. Brouqui**



10

The building

The winner is **Fondeville**

Cost including maintenance: **55M€**

Cost of TVA
21 186 m²

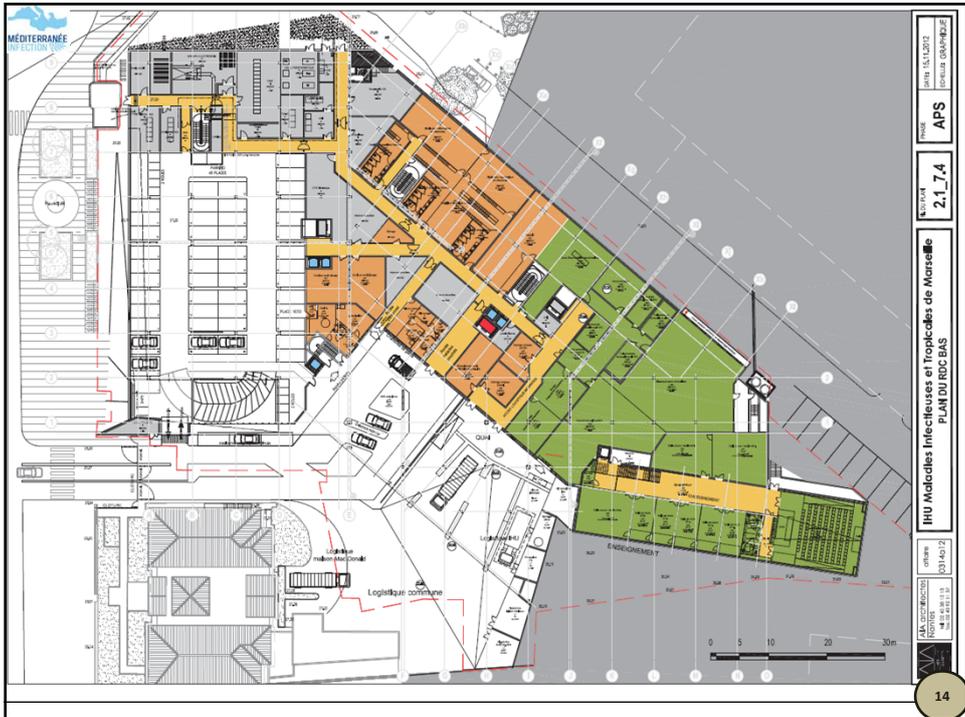
11

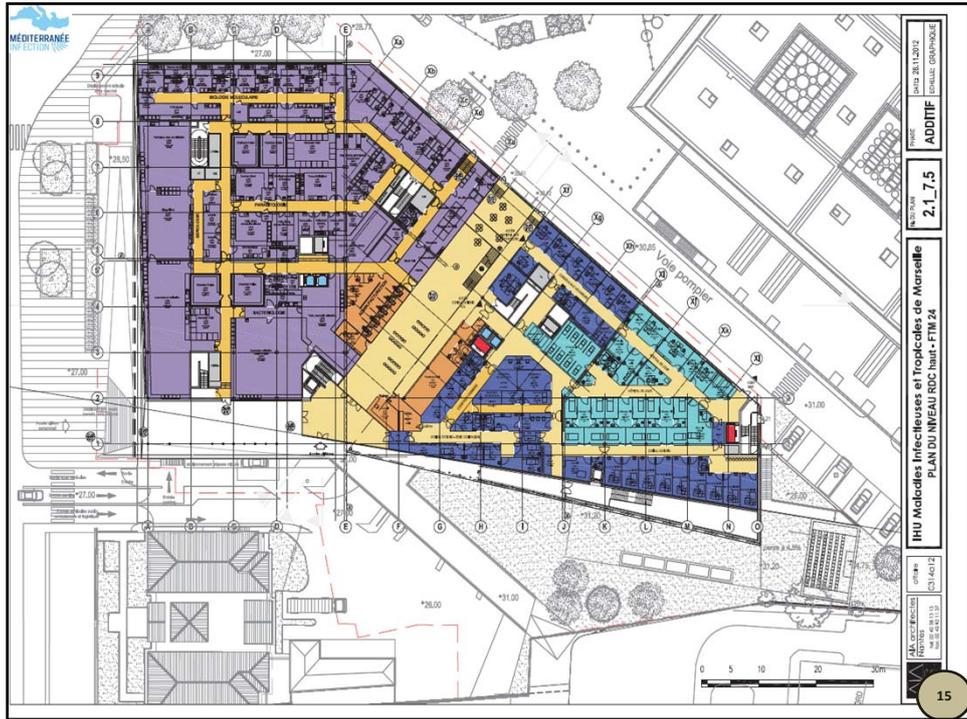
IHU Méditerranée Infection

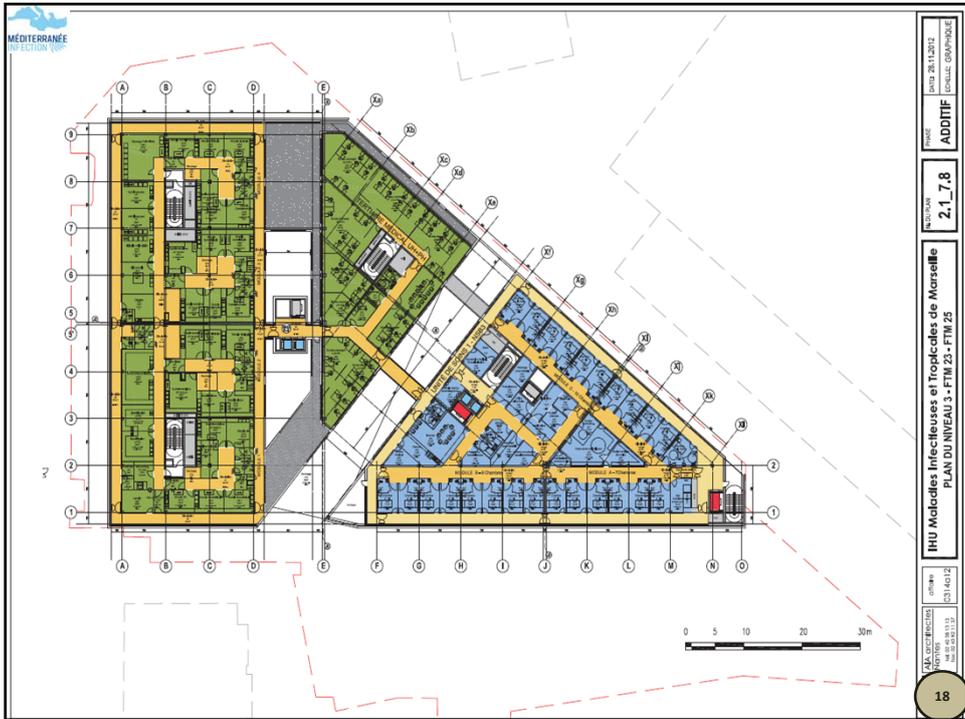
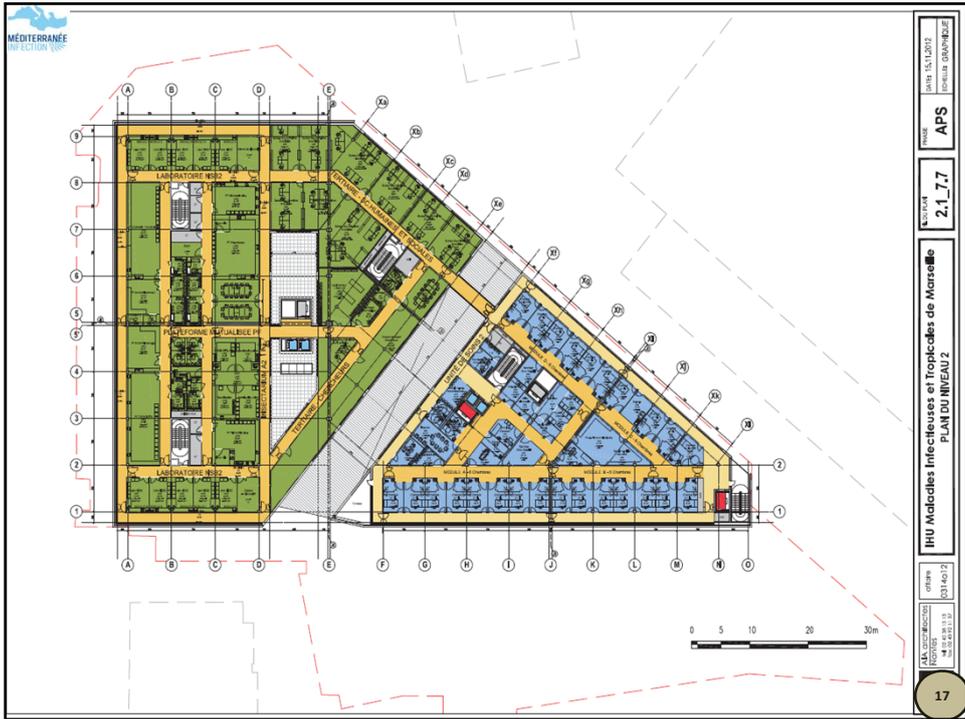
Un projet structurant pour l'institution

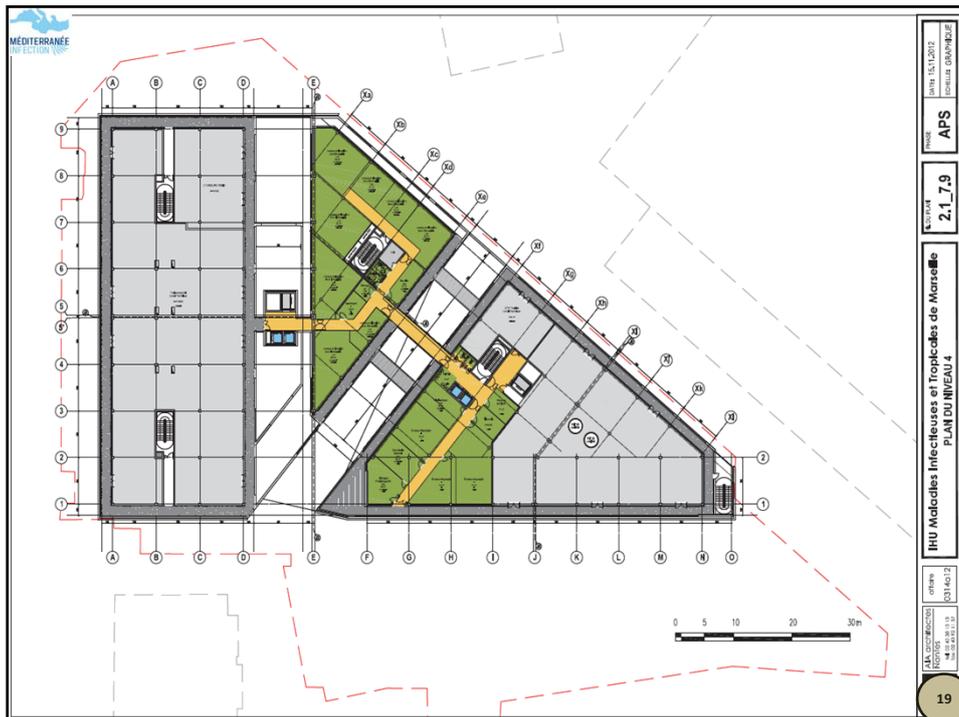
- N°1 de l'appel à projets du Grand emprunt (jury international indépendant)
- IHU le mieux doté (La Fondation reçoit 72,3 M €)
- Symbole de l'excellence internationale de l'AP-HM
- Outil du rayonnement de l'AP-HM dans l'espace méditerranéen, et plus largement dans les pays du Sud
- Une organisation novatrice associant partenaires publics et privés
- Un objectif de leadership européen dans le soin, la recherche, et l'enseignement en maladies infectieuses.

12









Date: 15/12/12
 APS
 Niveau: 2.1.7.9
 IHU Maladies Infectieuses et Tropicales de Marseille
 PLAN DU NIVEAU 4
 19

CONSTRUCTION DE L'I.H.U AVEC DEGRÉ D'AVANCEMENT ET ÉTAPES DE SUIVI
 Publication au J.O 02.12.11

Planning de l'opération :

- **Marché de Conception – Réalisation - Maintenance**
- Réception des candidatures des groupements : **lundi 30 avril 2012**
- Analyse des candidatures : **semaine 18**
- Jury de sélection des candidats admis à présenter une offre : **10 mai 2012**
- Remise du DCE aux candidats sélectionnés : **15 mai 2012**
- Remise des offres/prestations (6 semaines): **27 juin 2012**
- Analyse des offres : **semaines 26 à 28**
- Jury de sélection – Déclaration des offres inacceptables : **13 juillet 2012**
- Remise du dossier de consultation en Procédure Négociée : **27 juillet 2012**
- Réception des offres : **20 août 2012**
- Négociations : **semaines 34 à 36**
- Réception des offres finales : **10 septembre 2012**
- Jury de désignation du lauréat : **14 septembre 2012**
- Mise au point du marché : **semaines 39 à 41**
- Notification du marché : **semaine 41**
- L'objectif est de déposer la demande de PC **fin octobre 2012**
- Libération terrain (installation de chantier du BMT) : **Septembre 2013**
- OS démarrage travaux **Septembre 2013**
- Délai travaux : **23 mois**

L'objectif est une livraison au premier semestre 2015 pour une ouverture de l'IHU au **1^{er} septembre 2015**

20



21



-What is it?

- Our goals

- The building
- **Excellence in Marseille**
- Infectiopole Sud

-Our production

- Our priorities

22

- WP 2 (Monitoring the emergence of vectors and vector-borne diseases) : **P. Parola**
- WP 3 (Microbiogenomics) : **P.E. Fournier**
- WP 4 (Emerging pathogens detection and studies of microbiota) : **B. La Scola**
- WP 5 (Point-of-Care) : **M. Drancourt**
- WP 6 (Physiopathology) : **J.L. Mège**
- WP 7 (Organization of the collections) : **X. de Lamballerie**
- WP 8 (Valorization and transfer) : **J.M. Rolain**
- WP 9 (Life in Mediterranean infection) : **D. Raoult**



23



EXCELLENCE A MARSEILLE

- Objectifs
- Le Pôle
- SIGAPS IHU
- Les cohortes
- Les publications
- Les brevets et développements
- Les nouvelles équipes
- Les découvertes et les réussites
- Teaching
- Ongoing strategies and priorities

24

KEY WORDS AND GOALS # 1 FOR THE 7 COMING YEARS

KEEP GOING

- Giant viruses (B.LA SCOLA, C.DESNUES, P.COLSON)
- Vector borne bacterial diseases (P.PAROLA)
- Endocarditis (D.RAOULT)
- Intracellular bacteria (P-E.FOURNIER, F.FENOLLAR)
(*Q fever, Rickettsia, Bartonella, Whipple's disease*)
- Paleomicrobiology (M. DRANCOURT)
- Culturomics (D.RAOULT)

PROGRESSING

- Obesity and microbiota
- Taxomogenomics (P-E.FOURNIER)
- Travel medicine (P.PAROLA, P.GAUTRET)
- Genetic of emerging resistant bacteria (J-M.ROLAIN)
- Mycobacteria including TB (M.DRANCOURT)
- Microbiogenomics (P-E FOURNIER)
- Point-of-Care (Tropical travellers)
- HIV and starting microbiology

25

EXCELLENCE A MARSEILLE



- Objectifs
- Le Pôle
- SIGAPS IHU
- Les cohortes
- Les publications
- Les brevets et développements
- Les nouvelles équipes
- Les découvertes et les réussites
- Teaching
- Ongoing strategies and priorities

26

Taux absence pour raison de santé 2012 , compte de résultat principal

Tous motifs (maladie ordinaire ,accident de travail , accident de trajet , maladie professionnelle , maternité , CLD/CLM)

libel. Etabl.	Personnel Administratif	Personnel Medico-Technique	Personnel Soignant	Personnel Technique	Total général
ADMINISTRATION CENTRALE	7,17%	4,59%	2,83%	6,19%	5,66%
HOPITAL DE LA CONCEPTION	10,41%	6,43%	9,46%	7,35%	9,14%
HOPITAL NORD	6,16%	7,14%	10,87%	9,57%	10,00%
HOPITAL TIMONE	7,85%	6,21%	9,78%	9,33%	9,06%
HOPITAUX SUD	9,01%	9,03%	10,14%	9,34%	9,82%
TOTAL	7,91%	6,58%	9,83%	8,20%	9,10%
Pôle infectieux	8,09%	3,35%	4,63%	10,83%	5,20%

27

Assistance Publique Hôpitaux de Marseille	DEPENSES PÔLE DU INFECTIEUX	Dépenses 2010		Dépenses 2011	
		23 259 079	24 545 071	14 912 481	14 897 420
Charges directes					
Titre 1 - Charges de personnel		14 912 481		14 897 420	
- personnel non médical		10 502 713	10 258 085		
- personnel médical		4 248 694	4 475 246		
- garde et astreinte personnel médical		161 074	164 090		
Titre 2 - Charges à caractère médical et pharmaceutique		7 508 376		8 820 009	
- consommations pharmaceutiques		748 774	732 646		
- autres dépenses médicales		6 489 701	7 800 196		
- entretien du matériel médical		269 902	287 168		
Titre 3 - Charges à caractère hôtelier et général		307 209		383 158	
Titre 4 - Charges d'amortissements des équipements (hors bâti)		531 014		444 484	
Charges de logistique et de structure		5 805 272		6 320 376	
Logistique Médicale		257 911	149 218		
Logistique Administrative		4 071 024	4 136 958		
Structure (amortissements bâti, provisions, charges fi., impôts)		1 476 337	2 034 200		
Charges indirectes variables		1 962 525		1 855 913	
Prestations médicales consommées hors pôles		1 491 672		1 427 953	
- Urgences Hospitalisés		77 231	57 023		
- Consult. Autres Pôles		57 720	52 793		
- Imagerie		366 481	385 512		
- Anesthésie		75 304	78 676		
- Bloc		124 642	154 024		
- Explo		146 853	120 084		
- Labo		494 162	377 475		
- Rééducation Fonctionnelle		73 582	77 855		
- Autres Médico-tech.		-	304		
- Caisson Hyperbare		74 405	120 819		
- Dialyse		681	3 388		
- Radiothérapie		611	-		
- Hémaphèrese		-	-		
Restauration		302 736		242 245	
Blanchisserie		168 116		185 715	
Utilisation Gestion Commune autres Pôles		307 738	364 298		
Utilisation Gestion Commune du Pôle		-	-		
Total Charges		31 334 613		33 085 658	
		Résultat 2010		Résultat 2011	
RESULTAT déficitaire du POLE		-		-	

28

TOUS LES SERVICES BENEFICIAIRES EN 2011

FEDERATION BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	2 090 K€
PARASITOLOGIE	24 K€
MIT CONCEPTION	567 K€
MIT NORD	1 046 K€
TOTAL	3 728 K€

- MIGAC

RECETTES

- MERRI - Enseignement
- Publication
- Brevets
- Cohortes

- Hospitalisation **25 %**
- Prestation autre AP-HM **20 %**
- Expertise (MIGAC+ Acte externe) = **35 %**
- Recherche **20 %**

29

Recettes / activité	Recettes 2010		Recettes 2011	
	12 751 036	14 843 051	14 843 051	14 843 051
Valorisation Activité externe	3 760 268	5 488 206		
- Valorisation ATU Urgences	-	-		
- Valorisation actes Externes	3 760 268	5 488 206		
Forfaits				
- urgences Forfaits	-	-		
- Coordination des prélèvements d'organes + PO	-	-		
- Forfait annuel greffes	-	-		
Hospitalisation	8 690 584	9 062 655		
Valorisation GHS en € (Part prise en charge A.M.)	7 165 492	7 157 676		
Valorisation Séjours (Part non prise en charge A.M.)	1 525 092	1 904 979		
Valorisation IVG en €	-	-		
Crédits PDSH + Précarité	300 185	292 190		
Crédits Recours Exceptionnels				
Autres recettes (Titre 3, DAF, ...)	133 216	168 415		
Prestations pour autres Pôles	6 119 128	6 902 706		
Prestations médicales pour autres Pôles	6 119 128	6 902 706		
- prestation urgences hospitalisées	-	-		
- Consultations Patients Hospitalisés autres Pôles	60 212	86 687		
- Presta. Médico-Tech. pour autres Pôles: Imagerie	-	-		
- Presta. Médico-Tech. pour autres Pôles: Anesthésie	-	-		
- Presta. Médico-Tech. pour autres Pôles: Bloc	-	-		
- Presta. Médico-Tech. pour autres Pôles: Explor.	-	-		
- Prestations Médico-Tech. pour autres Pôles: Labo.	6 058 776	6 812 606		
- Presta. Médico-Tech. pour autres Pôles: Réeduc. Fonct.	-	-		
- Presta. Médico-Tech. pour autres Pôles: Autres Méd. Tech.	140	3 413		
- Actes Caisson Hyperbare pour autres Pôles	-	-		
- Actes Dialyses pour autres Pôles	-	-		
- Actes Radiothérapie pour autres Pôles	-	-		
- Actes Hémodièse pour autres Pôles	-	-		
Mise à Disposition Gestion Commune autres Pôles				
Mise à Disposition Gestion Commune du Pôle				
Atténuation de charges	14 095 847	14 899 209		
MIGAC	7 152 466	7 721 693		
MERRI	6 716 155	7 023 763		
Molécules TZA	227 226	153 754		
DMI TZA	-	-		
Total Recettes	33 099 227	36 813 381		
	Résultat 2010	Résultat 2011		
RESULTAT excédentaire du POLE	1 764 614	3 727 722		

30

CLASSEMENT DES POLES 2011

N° PÔLE	LIBELLE PÔLE	RESULTAT 2011	Δ
6	Neurosciences - Azulay J-p	7 365 576	10%
11	Psy, Medecine Detention Medecine Legale - Paulet	5 125 528	127%
8	Infectieux - Brouqui P	3 727 722	111%
13	Pediatrie Medico-chirurgicale - Triglia J,m	3 487 223	47%
15	Psychiatrie Universitaire Sud - Azorin J,m	3 456 024	138%
5	Anapath-digestif-onco-uro-endocrinologie - Grimaud J,c	2 826 167	61%
10	Urologie - Nephrologie - Berland Y	1 666 836	50%
26	Specialites Medicales Chirurgicales Co - Harle J,p	1 128 201	185%
28	Oncologie Spe,medicales Chirurgicales 6seitz J,f	1 118 212	143%
1	Psychiatrie Centre - Samuelian	1 024 116	258%
14	Specialites Medicales Chirurgicales Sud - Villani P	583 942	138%
19	Investigation Clinique - Brue T	380 643	-61%
30	Centre De Gestion Des Blocs-hn - Brunet P	- 2 775	9%
9	Medecine Physique Et Readaptation - Delarque A	- 506 502	30%
31	Centre De Gestion Consult ,Pluridisc, - Sud-	- 571 992	34%
12	Appareil Locomoteur - Argenson J-n	- 747 823	-146%
3	Imagerie Medecale - Bartoli J,m	- 786 089	59%
18	Biologie - Bruguerolle B	- 1 164 194	67%
20	Parents-enfants - Simeoni U	- 1 173 381	42%
21	Odontologie - Salvadori A	- 1 189 699	25%
2	Femme Enfant - D'Ercole C	- 2 238 454	-26%
29	Cervico-facial - Dessi P	- 2 558 610	11%
25	Anesthesie Reanimation Timone Sud - Guidon C	- 3 020 377	-141%
23	Rea, Urgences Samu Hyperbarie Centre Sud - Auffray	- 3 134 210	-15%
22	Organes Des Sens - Denis D	- 3 196 042	16%
16	Cardio-vasculaire-thoracique - Piquet P	- 5 421 808	30%
4	Rea - Anesthesi-urgences-cardiologie - Martin	- 14 186 029	-4%

31

EXCELLENCE A MARSEILLE



- Objectifs
- Le Pôle
- SIGAPS IHU
- Les cohortes
- Les publications
- Les brevets et développements
- Les nouvelles équipes
- Les découvertes et les réussites
- Teaching
- Ongoing strategies and priorities

32

Calcul du score

SIGAPS permet le calcul, par chercheur, service, pôle ou hôpital, d'indicateurs synthétiques.

Le score d'un article est un indicateur qui tient compte de la catégorie de l'article et de la position des auteurs. Il est le **produit** de deux coefficients C1 et C2 fixés de la manière suivante :

	CATÉGORIE	C1		POSITION	C2
32	A	8		1er auteur	4
24	B	6		2ème auteur	3
16	C	4		3ème auteur	2
12	D	3		dernier auteur (DA)	4
8	E	2		Autre position	1
4	NC	1			

33

Valorisation du point SIGAPS pour le Pole 8

année 2011 ==> correspond a la période publications 2007-2010 (4 années)

- AP-HM = 74,000 pts SIGAPS
- pole 8 = 12,840 pts SIGAPS (17% des pts AP-HM)
- revenu SIGAPS année 2011 = 3.8 M€
- soit valorisation du point SIGAPS à 296 €/point par an
- soit un total de 1180 € de valorisation sur les 4 années pour chaque point

modification récente du calcul des pts avantageant les journaux à impact factor élevé catégories A et B

avant valorisation minimum / article = 1 point --- valo MAX = 8 points
depuis 2 ans Valo min / article = 1 point --- valo MAX = 32 points

34

COUTS MOYENS DU PERSONNEL MEDICAL/AP-HM

	COUT ANNUEL 01/2011
PU-PH	60 147
MCU-PH	54 847
PHU	53 418
CCA - AHU T plein	43 400
PH T Plein	106 437
PH T Partiel	61 151
PC T Plein	76 803
PC T Partiel	46 082
PAC	56 042
INTERNE	36 008
INTERNE MEDECINE GENERALE	32 943
FFI	27 960
1 demi-journée de praticien attaché	6 762
Praticien attaché temps plein	67 620

35

Scores SIGAPS par personne et en 2012 par ordre croissant et recouvrement du salaire

Valeur du point est de 513 €

Nom du biologiste	SCORE 2012	Recouvrement du salaire
Raoult Didier	2495	21,59
Parola Philippe	717	6,12
Drancourt Michel	486	4,15
Fournier Pierre Edouard	435	3,71
Rolain Jean Marc	387	3,30
Brouqui Philippe	305	2,60
Fenollar Florence	234	2,19
Gautret Philippe	259	2,17
La Scola Bernard	226	1,93
De Lamballerie Xavier	225	1,92
Piarroux Renaud	223	1,90
Million Matthieu	142	1,68
Mege Jean Louis	179	1,53
Ranque Stéphane	162	1,52
Colson Philippe	166	1,53
Roux Véronique	136	1,27
Edouard Sophie	92	1,09
Charrel Remi	126	1,07
Casalta Jean Paul	84	0,48
Ninove Laetitia	57	0,53
Franck/Foby Jacqueline	47	0,44
Gouriet Frédérique	34	0,32
Nougairede Antoine	22	0,56
Zandotti Christine	52	0,25
Levy Pierre Yves	24	0,20
Tamalet Catherine	39	0,19
Faraut Françoise	16	0,16
Delmont Jean Paul	23	0,11
Dessein Alain	12	0,10
Mary Charles	8	0,07
Ravaux Isabelle	13	0,06
Faugere Bernard Philippe	6	0,06
Dhiver Catherine	9	0,04
Stein Andreas	1	0,07
Tissot Dupont Hervé	1	0,00
Moreau Jacques	0	0,00

36

Classement par part variable des SIGAPS

POLE	LIBELLE DU POLE	2 010	2 011
8	INFECTIEUX - BROUQUI P.	3 970 978	4 465 202
13	PEDIATRIE MEDICO-CHIRURGICALE - TRIGLIA J.M.	1 751 299	2 578 934
18	BIOLOGIE - BRUGUEROLLE B.	2 455 566	2 450 481
16	CARDIO-VASCULAIRE-THORACIQUE - PIQUET P.	2 157 610	2 290 607
6	NEUROSCIENCES - AZULAY J-P	1 555 055	1 681 325
28	ONCOLOGIE SPEC.MEDICALES CHIRURGICALES - SEITZ J.F	1 284 519	1 421 214
3	IMAGERIE MEDICALE - BARTOLI J.M.	1 156 032	1 232 104
26	SPECIALITES MEDICALES CHIRURGICALES CO - HARLE J.R.	854 117	1 145 353
27	SANTE PUBLIQUE -SAMBUC R	945 135	973 024
5	ANAPATH-DIGESTIF-ONCO-URO-ENDOCRINOLOGIE - GRIMAUD J.C.	657 242	754 285
10	UROLOGIE - NEPHROLOGIE - BERLAND Y.	861 073	743 157
2	FEMME ENFANT - D'ERCOLE C.	663 683	728 928
4	REA.-ANESTHESIE-URGENTES-CARDIOLOGIE - MARTIN C.	666 894	724 378
19	INVESTIGATION CLINIQUE - BRUE T.	610 376	638 482
23	REA.URGENTES SAMU HYPERBARIE CENTRE SUD - AUFFRAY J.P	205 337	561 287
15	PSYCHIATRIE UNIVERSITAIRE SUD - AZORIN J.M.	454 527	512 942
12	APPAREIL LOCOMOTEUR - ARGENSON J-N	566 486	468 805
24	PHARMACIE PISANO/CREVAT	351 957	388 792
29	CERVICO-FACIAL - DESSI P.	282 512	378 854
25	ANESTHESIE REANIMATION TIMONE SUD - GUIDON C.	329 551	308 808
22	ORGANES DES SENS - DENIS D.	242 323	278 901
14	SPECIALITES MEDICALES CHIRURGICALES SUD - VILLANI P.	318 829	255 595
20	PARENTS-ENFANTS - SIMEONI U.	165 262	209 722
21	ODONTOLOGIE - SALVADORI A.	203 831	173 531
9	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION - DELARQUE A.	87 409	157 186
11	PSY. MEDECINE DETENTION MEDECINE LEGALE - PAULET C.	116 050	124 497
1	PSYCHIATRIE CENTRE - SAMUELIAN J.C.	24 177	54 250
TOTAL APHM		22 937 830	25 700 644

37

SIGAPS – Scores Ratios

Ratio Marseille / National													
Discipline	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Total
NI IMMUNOL	11,5	11,7	12,3	13,4	13,2	13,0	15,0	10,2	8,3	8,8	5,8	6,7	10,3
NN INF DIS	12,6	14,5	16,7	17,7	17,0	16,0	16,6	12,0	12,4	23,2	11,5	13,2	15,4
QU MICROBIOL	14,5	17,8	18,4	19,8	23,8	18,5	19,3	11,4	13,5	24,3	10,2	8,8	16,4
RQ MYCO	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	4,1	1,5	20,5	7,4
TI PARASITO	0,0	11,8	8,0	6,7	7,5	4,6	0,7	15,8	23,4	11,9	13,4	14,3	11,8
YU TROP MED	17,9	14,9	9,8	22,3	9,4	29,2	28,5	17,9	17,0	16,7	14,2	15,6	17,6
ZE VIRO	14,4	14,2	12,8	13,1	9,9	9,8	15,6	11,0	4,6	4,0	8,2	6,6	9,4
Prod Totale	7,5	7,9	7,6	8,4	7,9	8,7	8,8	7,6	5,4	6,2	5,6	4,6	6,8

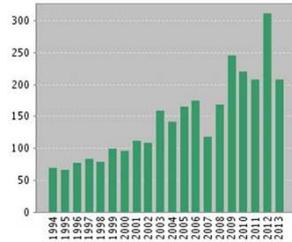
Ratio Discipline / Production Totale - MARSEILLE													
Discipline	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Total
NI IMMUNOL	10,3	9,0	10,2	8,1	9,1	9,1	9,8	6,9	8,7	7,5	4,9	6,2	8,2
NN INF DIS	5,4	6,3	7,3	7,2	8,3	6,9	8,2	6,0	9,5	16,8	7,9	11,1	8,7
QU MICROBIOL	6,6	8,2	10,1	9,8	12,5	7,9	7,8	4,7	8,5	16,2	6,6	6,9	8,9
RQ MYCO	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	1,1	0,1
TI PARASITO	0,0	0,5	0,3	0,3	0,3	0,1	0,0	0,7	1,9	1,2	1,3	1,7	0,7
YU TROP MED	0,8	0,6	0,5	1,2	0,3	0,9	1,5	0,8	0,9	1,4	0,9	1,4	1,0
ZE VIRO	2,9	2,8	2,3	2,5	1,9	1,6	3,0	2,6	1,4	1,0	2,6	1,8	2,2

Ratio Discipline / Production Totale - NATIONAL													
Discipline	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Total
NI IMMUNOL	6,7	6,0	6,3	5,1	5,4	6,1	5,7	5,1	5,6	5,3	4,7	4,3	5,4
NN INF DIS	3,2	3,4	3,3	3,4	3,9	3,7	4,3	3,8	4,1	4,5	3,8	3,9	3,8
QU MICROBIOL	3,4	3,6	4,2	4,2	4,1	3,7	3,5	3,1	3,4	4,1	3,6	3,6	3,7
RQ MYCO	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1
TI PARASITO	0,4	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,6	0,5	0,5	0,4
YU TROP MED	0,3	0,3	0,4	0,5	0,3	0,3	0,5	0,3	0,3	0,5	0,4	0,4	0,4
ZE VIRO	1,5	1,6	1,4	1,6	1,5	1,4	1,7	1,8	1,7	1,6	1,8	1,3	1,6

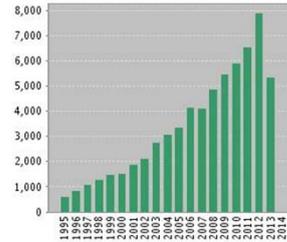
38

POLE M.I.T

Published Items in Each Year



Citations in Each Year



41



EXCELLENCE A MARSEILLE

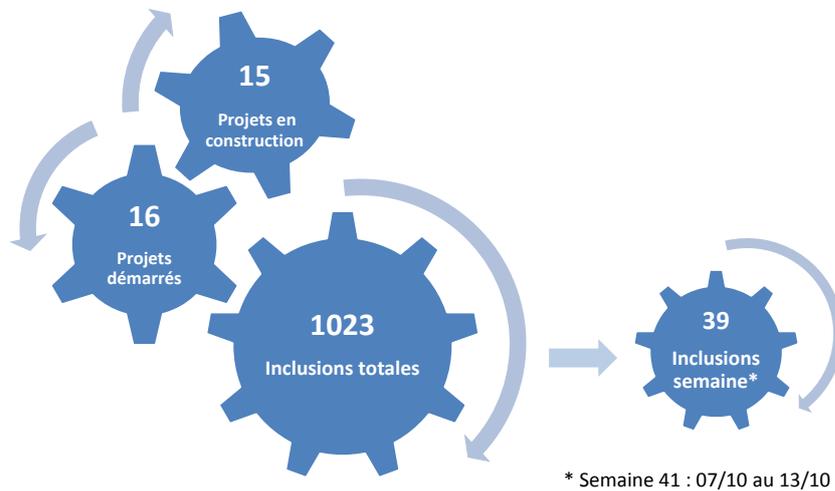
- Objectifs
- Le Pôle
- SIGAPS IHU
- Les cohortes
- Les publications
- Les brevets et développements
- Les nouvelles équipes
- Les découvertes et les réussites
- Teaching
- Ongoing strategies and priorities



42

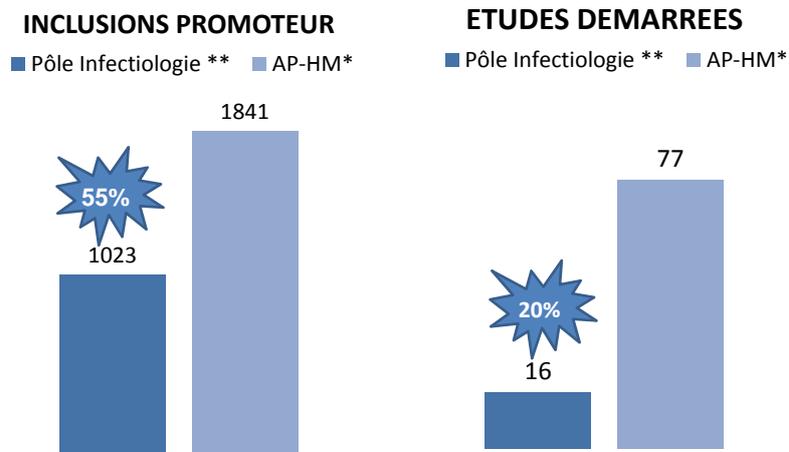
ACTIVITE DE RECHERCHE CLINIQUE

Indicateurs pôle infectiologie au 14/10/2013



ACTIVITE DE RECHERCHE CLINIQUE

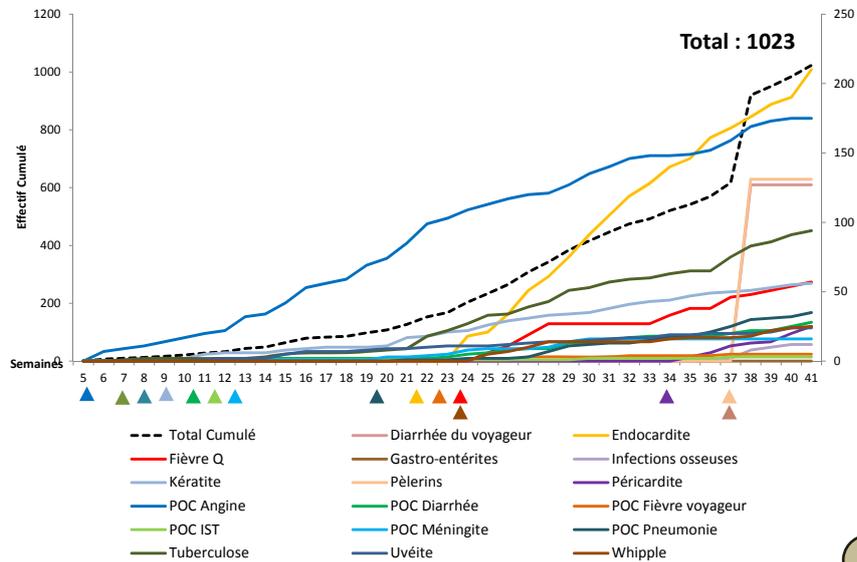
Comparaison Pôle *versus* AP-HM



* Indicateurs SIGREC 2013 sur inclusions 2011
 ** Indicateurs sur inclusions 2013

ACTIVITE DE RECHERCHE CLINIQUE

Suivi des inclusions par étude au 14/10/2013



45



EXCELLENCE A MARSEILLE

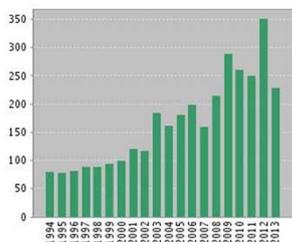


- Objectifs
- Le Pôle
- SIGAPS IHU
- Les cohortes
- Les publications
- Les brevets et développements
- Les nouvelles équipes
- Les découvertes et les réussites
- Teaching
- Ongoing strategies and priorities

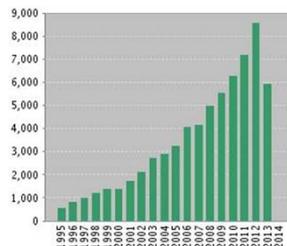
46

URMITE

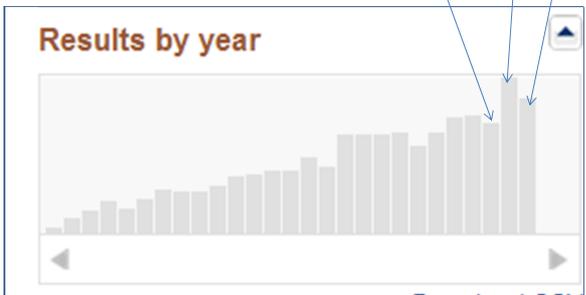
Published Items in Each Year



Citations in Each Year



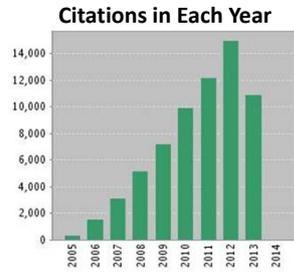
2012= 287 2012= 408 2013= 351



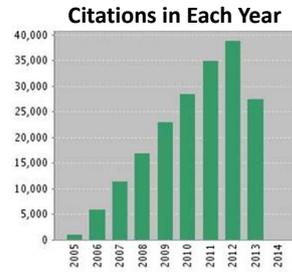
Publications I.H.U 2011-2012-2013

CITATIONS

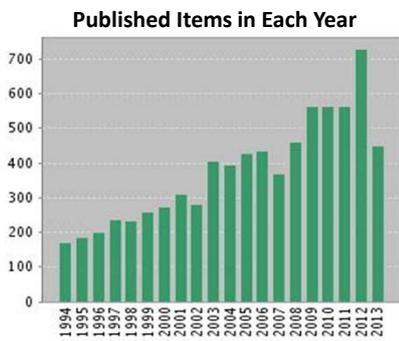
Méditerranée Infection



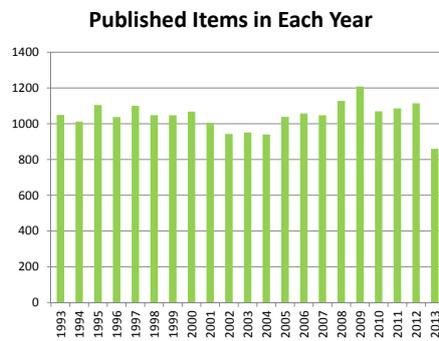
Institut Pasteur



Production of Méditerranée Infection



Production of Institut Pasteur



The scientific production: Evolution of the 10 first European cities in Infectious Diseases & Tropical Medicine

Rank	City	Volume of publications between 2008 and 2010	Rank	City	Volume of publications 01 janvier 11 au 31 dec -12
1	London	3305	1	London	2885
2	Paris	1542	2	Paris	1264
3	Madrid	924	3	Madrid	878
4	Geneva	871	4	Barcelona	805
5	Oxford	753	5	Geneva	748
6	Amsterdam	747	6	Amsterdam	637
7	Barcelona	740	7	Oxford	590
8	Liverpool	643	8	Copenhagen	465
9	Copenhagen	637	9	Liverpool	438
10	Marseille	508	10	Marseille	364

Rank	City	Volume of publications between 2012-2013	Progression
1	London	2540	=
2	Paris	1087	=
3	Madrid	647	=
4	Barcelona	615	=
5	Geneva	601	=
6	Amsterdam	541	=
7	Oxford	540	=
8	Copenhagen	404	=
9	Liverpool	397	=
10	Marseille	351	=

The scientific production: Evolution of the 10 first European cities in Microbiology & Virology

Rank	City	Volume of publications from 2008-to 2010	Rank	City	Volume of publications 01 janvier 11 au 31 Dec-12
1	Paris	2467	1	Paris	1591
2	London	2085	2	London	1579
3	Madrid	1565	3	Madrid	1182
4	Berlin	1158	4	Barcelona	794
5	Barcelona	992	5	Berlin	767
6	Munich	856	6	Copenhagen	611
7	Copenhagen	793	7	Oxford	569
8	Oxford	744	8	Amsterdam	503
9	Marseille	658	9	Munich	574
			10	Marseille	467

Rank	City	Volume of publications from 2012-to 2013	Progression
1	Paris	1347	=
2	London	1333	=
3	Madrid	981	=
4	Barcelona	650	=
5	Berlin	624	=
6	Copenhagen	598	=
7	Marseille	517	↗
8	Oxford	512	↘
9	Munich	481	=
10	Amsterdam	446	↘

The scientific production - Evolution of the 10 first European cities in Parasitology, Mycology & Entomology

Rank	City	Volume of publications from 2008-to 2010
1	London	651
2	Paris	545
3	Madrid	415
4	Geneva	322
5	Oxford	312
6	Montpellier	311
7	Berlin	282
8	Copenhagen	273
9	Barcelona	259
10	Cambridge	252
11	Wien	235
12	Liverpool	220
13	Uppsala	204
14	Edinburgh	190
15	Zurich	184
16	Amsterdam	172
17	Stockholm	158
18	Munich	154
19	Glasgow	150
20	Roma	129
21	Brussels	124
22	Torino	116
23	Toulouse	111
24	Hamburg	110
25	Lyon	104
26	Helsinki	95
27	Marseille	87

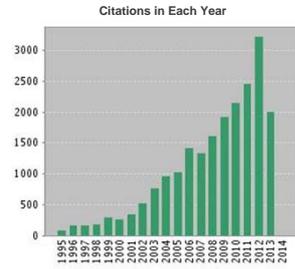
Rank	City	Volume of publications 01 janvier 11 au 31 dec-12
1	London	479
2	Montpellier	281
3	Paris	234
4	Vienna	218
5	Madrid	207
6	Oxford	191
7	Berlin	187
8	Geneva	183
9	Liverpool	178
10	Uppsala	159
11	Copenhagen	140
12	Cambridge	138
13	Edinburgh	124
14	Glasgow	121
15	Barcelona	107
16	Marseille	107
17	Torino	101
18	Zurich	88
19	Brussels	87
20	Amsterdam	86
21	Toulouse	80
22	Roma	76
23	Munich	74
24	Stockholm	63
25	Lausanne	50
26	Lyon	47
27	Napoli	43
28	Lille	43
29	Liège	40
30	Hamburg	38
31	Helsinki	34
32	Rotterdam	23
33	Nice	15

The scientific production - Evolution of the 10 first European cities in Parasitology, Mycology & Entomology

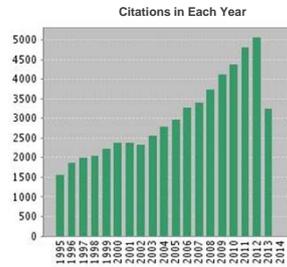
Rank	City	Volume of publications from 2012-to 2013	Progression
1	London	446	=
2	Montpellier	247	=
3	Paris	239	=
4	Vienna	209	=
5	Oxford	198	↗
6	Geneva	166	↗
7	Copenhagen	146	↗
8	Liverpool	137	↗
9	Cambridge	133	↗
10	Uppsala	129	=
11	Madrid	128	↘
12	Marseille	117	↗
13	Barcelona	114	↗
14	Edinburgh	111	↘
15	Berlin	101	↘
16	Glasgow	85	↘
17	Zurich	81	↗
18	Munich	79	↗
19	Toulouse	76	↗
20	Amsterdam	72	=
21	Stockholm	66	↗
22	Torino	56	↘
23	Hamburg	51	↗
24	Brussels	48	↘
25	Lyon	46	↗
26	Liège	43	↗
27	Lille	39	↗
28	Rotterdam	37	↗
29	Roma	32	↘
30	Lausanne	29	↘
31	Helsinki	28	=
32	Nice	21	↗
33	Napoli	6	↘

INFECTIOUS DISEASES

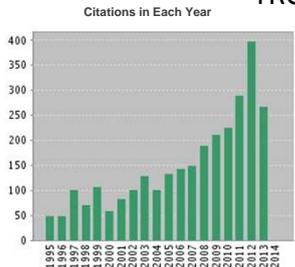
I.HU Méditerranée Infection



I.P.P

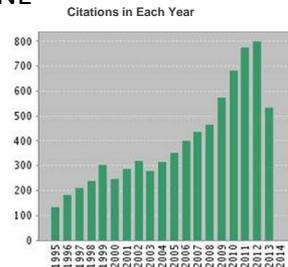


I.HU Méditerranée Infection

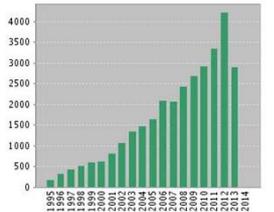


TROPICAL MEDICINE

I.P.P

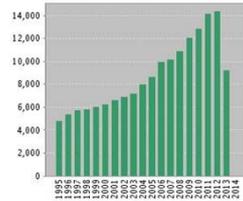


I.HU Méditerranée Infection
Citations in Each Year

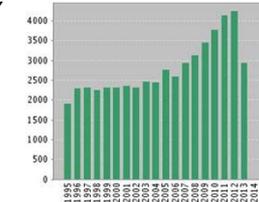
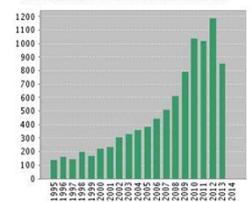


MICROBIOLOGY

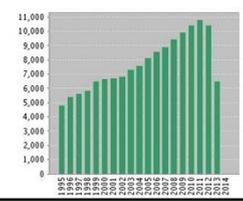
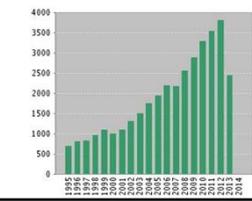
I.P.P
Citations in Each Year

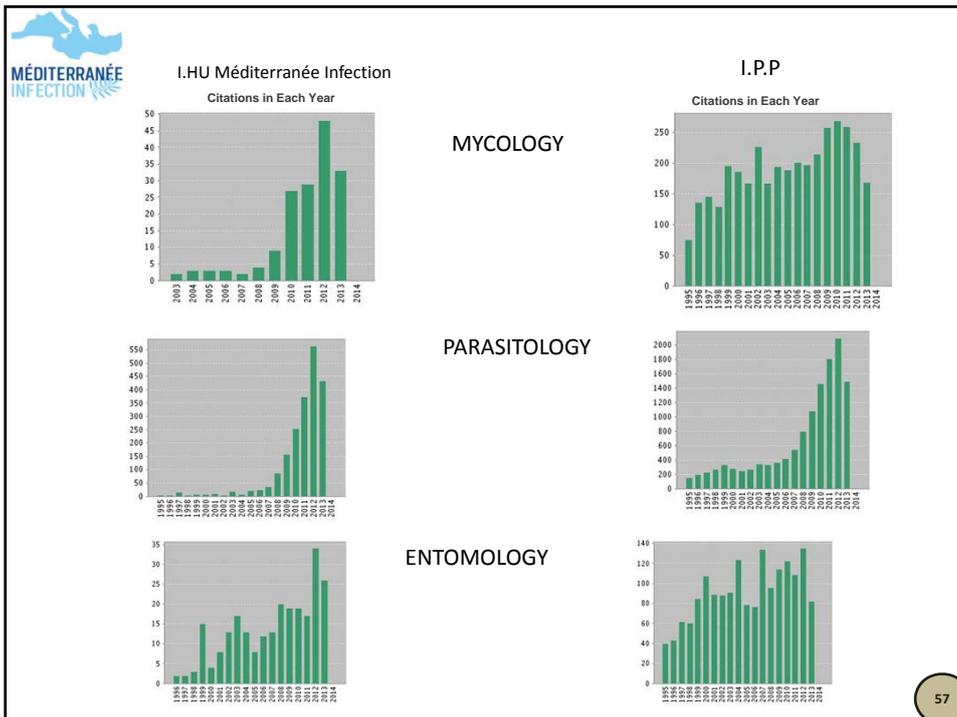


VIROLOGY



IMMUNOLOGY





I.H.U / I.P.P

	2011	2012-2013
Infectious diseases	51 %	70 %
Tropical Medicine	36 %	50 %
Immunology	26 %	33 %
Microbiology	23 %	28 %
Virology	23 %	28 %
Parasitology	19 %	25 %
Entomology	16 %	27 %
Mycology	17 %	21 %

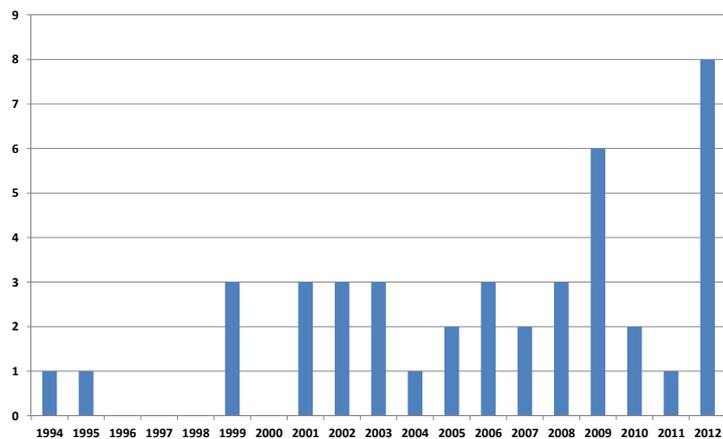
EXCELLENCE A MARSEILLE

- Objectifs
- Le Pôle
- SIGAPS IHU
- Les cohortes
- Les publications
- Les brevets et développements
- Les nouvelles équipes
- Les découvertes et les réussites
- Teaching
- Ongoing strategies and priorities



59

Nombre de brevets



60

Contracts and Projects IHU

1. Medi-Handtrace – P.Brouqui : 2 enveloppes Soleau (WP1_PB)
2. Xegen and pipeline annotation of genomes (WP3_PEF)
3. Galderma and Demodex microbiota : 240 K€ (WP 4)
4. Virbac and squalamine compounds : 250 k€ (WP 4)
5. Biomerieux – IHU – AMU : Contrat culture M. tuberculosis : 165 k€ (WP 4)
6. Start up P Gluschankoff : Amikana Biologics (WP 4)
7. CMA-CGM and POC « **POCRAME** »(WP5_MD)
8. Imebio/Biomerieux and POC (WP5_MD)
9. Biomerieux – IHU : Contrat MALDI-TOF Dakar (WP5_MD)
10. Virbac et CβG Brucellose animale JP Gorvel (WP 6)
11. Start up SAS E Chabriere : decontamination of neurotoxic agents.(WP9_DR)

Prix de la création entreprise innovante

61



EXCELLENCE A MARSEILLE

- Objectifs
- Le Pôle
- SIGAPS IHU
- Les cohortes
- Les publications
- Les brevets et développements
- Les nouvelles équipes
- Les découvertes et les réussites
- Teaching
- Ongoing strategies and priorities



62

NOUVELLES EQUIPES

- E.CHABRIERE (AMU)
- C.FORESTIER (Inserm-Pasteur)
- L.ABI-RACHED (AT IP)
- M.ELIAS

Oldies

- E.GOULD
- B.DAVOUST

63

Nouveaux PU/MCF

- P.COLSON, PU-PH
- R.CHARREL, PU-PH
- H.LEPIDI, PU-PH
- V. MERHEJ

Postes prévus AMU 2012

MCF – SHS

Pr Bio informatique

64

CONCLUSION

New teams

- **L.ABI-RACHED HLA**

The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans.

Abi-Rached L, Jobin MJ, Kulkarni S, McWhinnie A, Dalva K, Gragert L, Babrzadeh F, Gharizadeh B, Luo M, Plummer FA, Kimani J, Carrington M, Middleton D, Rajalingam R, Beksac M, Marsh SG, Maiers M, Guethlein LA, Tavoularis S, Little AM, Green RE, Norman PJ, Parham P.
Science. 2011 Oct 7;334(6052):89-94

- **C.FORESTIER Leishmania**

Imaging host cell-Leishmania interaction dynamics implicates parasite motility, lysosome recruitment, and host cell wounding in the infection process.

Forestier CL, Machu C, Loussert C, Pescher P, Späth GF.
Cell Host Microbe. 2011 Apr 21;9(4):319-30.

- **M.Elias**

The molecular basis of phosphate discrimination in arsenate-rich environments.

Elias M, Wellner A, Goldin-Azulay K, Chabriere E, Vorholt JA, Erb TJ, Tawfik DS.
Nature. 2012 Nov 1;491(7422):134-7.

65

EXCELLENCE A MARSEILLE

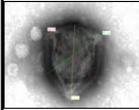
- Objectifs
- Le Pôle
- SIGAPS IHU
- Les cohortes
- Les publications
- Les brevets et développements
- Les nouvelles équipes
- Les découvertes et les réussites
- Teaching
- Ongoing strategies and priorities



66

4 WORLD RECORDS FROM HUMAN MICROBIOTE IN 1 YEAR

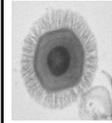
1 in discovering bacteria from humans since 10 years



➤ Largest virus (*Senegalvirus*)

1st cultivated giant virus of a human sample and largest in human gut

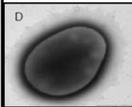
Size genome: 372 Kb



➤ Largest virus (*LBA111*)

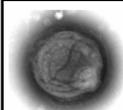
2nd cultivated and largest giant virus of a human sample

Size genome: 1.18 Mb



➤ Largest bacteria (*Microvirga massiliensis*) larger genome of a bacterium isolated from a human sample.

Size genome: 9.3 Mb



➤ Largest Archae (*Methanomassiliococcus luminyensis*)

Size genome: 2.6 Mb

• Saadi H, Pagnier I, Colson P, Cherif JK, Beji M, Boughalmi M, et al.

First isolation of mimivirus in a patient with pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 57:e127-34.

• Lagier JC, Armougom F, Million M, Hugon P, Pagnier I, Robert C, et al.

Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clinical Microbiology and Infection* 2012; 18:1185-93.

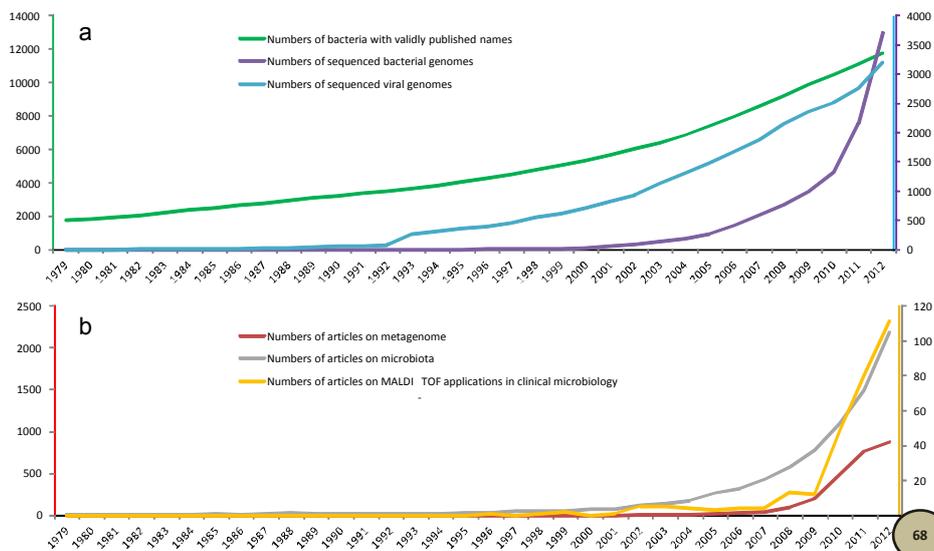
• Gorlas A, Robert C, Gimenez G, Drancourt M, Raoult D

Genome Announcements Complete Genome Sequence of *Methanomassiliococcus luminyensis*, the Largest Genome of a Human-Associated Archaea Species. *J. Bacteriol.* September 2012; 194:4745doi:10.1128/JB.00956-12

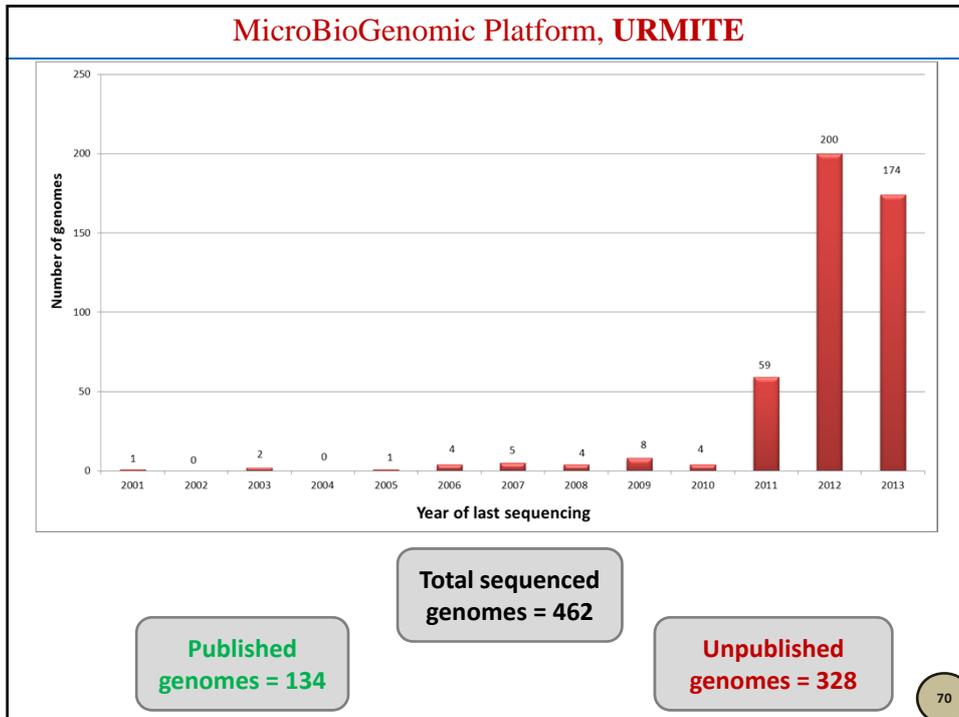
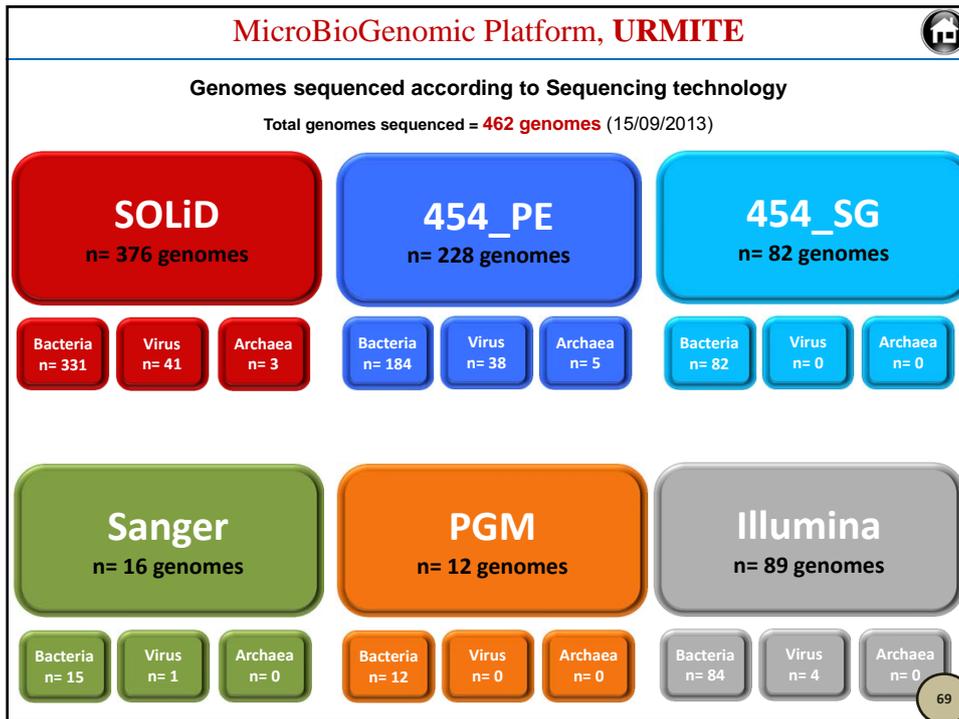
67

Figure 1: Progrès réalisés en microbiologie de 1979 à 2012 grâce au développement des nouvelles technologies.

a) l'axe des ordonnées gauche se réfère au nombre cumulatif d'espèces bactériennes avec noms validement publiés (courbe verte) ; le droit à l'axe des ordonnées se réfère au nombre cumulatif de séquençage des génomes bactériens (violet) et séquençé les génomes viraux (bleu) ;
b) l'axe des ordonnées gauche fait référence aux numéros d'articles contenant « métagénome » comme mot clé (rouge) et du portail « microbiote » comme mot-clé (gris) ; l'axe des ordonnées à droite désigne les numéros des articles contenant « MALDI-TOF » et « clinical microbiology » comme mots clés (orange).



68



EXCELLENCE A MARSEILLE

- Objectifs
- Le Pôle
- SIGAPS IHU
- Les cohortes
- Les publications
- Les brevets et développements
- Les nouvelles équipes
- Les découvertes et les réussites
- Teaching
- Ongoing strategies and priorities

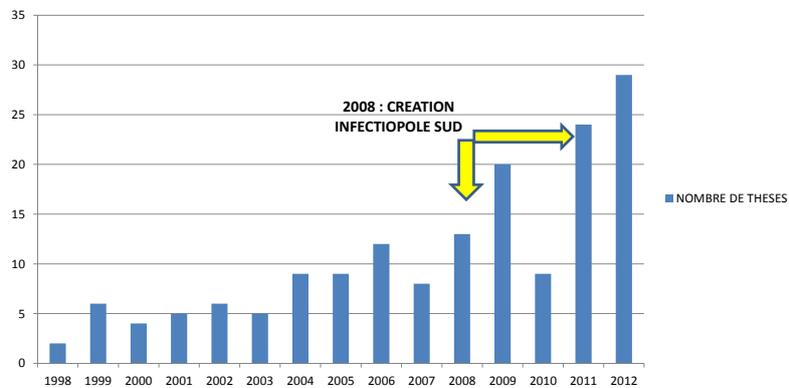


71

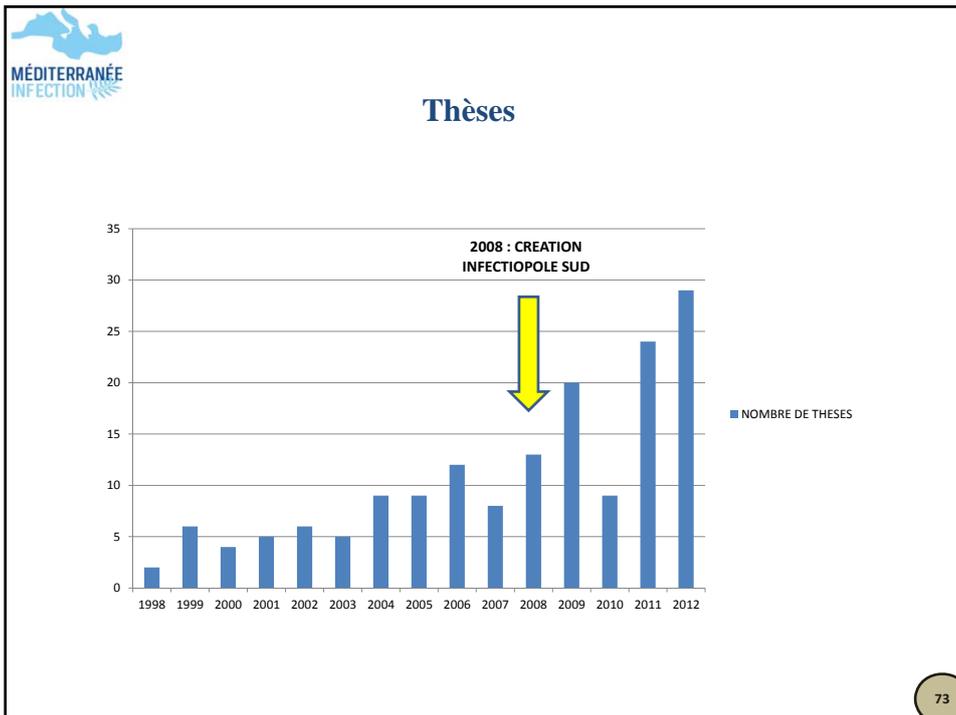
Enseignement scientifique

Masters

NOMBRE DE THESES



72



MÉDITERRANÉE INFECTION

EXCELLENCE A MARSEILLE

- Objectifs
- Le Pôle
- SIGAPS IHU
- Les cohortes
- Les publications
- Les brevets et développements
- Les nouvelles équipes
- Les découvertes et les réussites
- Teaching
- Ongoing strategies and priorities

74

NEW STRATEGY WITH THE ARMY

▪ WITH THE ARMY



- LAVERAN Tropical Medicine (Simon 4-5 MD)
- Public Health (De Paris CRESPA 70)
- Parasitology (CNR Diagnostic Lab)

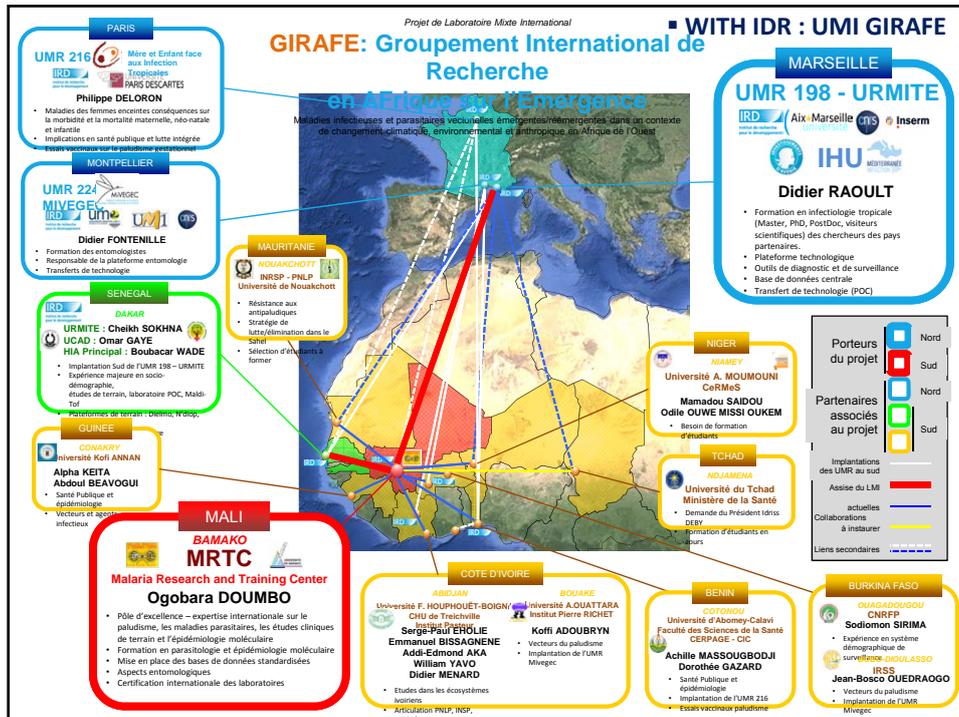


Development of the link with emergency word



PARASITOLOGY

- Mycology better/MALDI-TOF
- Toxoplasmosis ≈ ok
- Malaria ok (with the army and DAKAR)
- Medical entomology ok
- Leishmanosis (1 new team in pathophysiology)
- GIT parasitosis very weak



CONCLUSION

Good

- Time on building
- Scientific production
- New fields - Giant viruses in humans
 - Taxonomogenomics
 - Microbes, probiotics, antibiotics/obesity
 - Start up (3 new)
 - Experimental models of entomology

79

CONCLUSION

Problem

- TVA
- Parasitology
- Link with emergency word

80

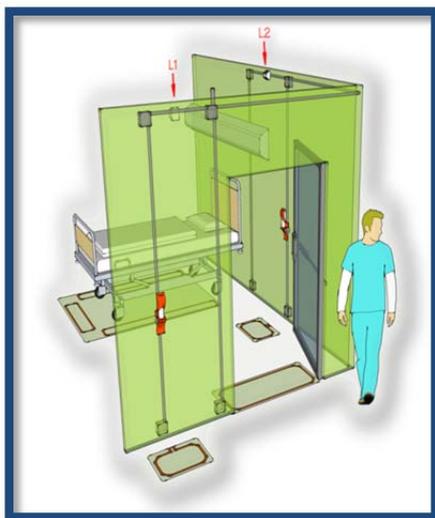
Compte tenu des risques infectieux auxquels ils sont exposés certaines vaccinations ou protection immunitaire sont rendues obligatoires pour travailler dans l'IHU. Par exemple, la grippe saisonnière, ROR, Hvb, varicelle, coqueluche, pour tous les soignants. Une commission de médecine du travail regroupant l'AMU, le CNRS, l'INSERM, l'IRD et l'APHM se réunit tous les deux mois. Un manuel ou guide pour la médecine du travail a été réalisé regroupant tous les protocoles utiles aux médecins du travail pour l'embauche et la surveillance des personnels de l'IHU.

Evaluation des comportements des personnels vis-à-vis de l'hygiène

Une deuxième année de **thèse de science en pathologie humaine a été financée par l'IHU pour une infirmière** (Sophia Boudjema) sur la thématique « perception de l'hygiène en soins infirmier » en co-direction avec les SHS. Une évaluation de la perception de l'hygiène des mains et des systèmes d'audit automatisés (Medihandtrace® cf ci-dessous) par le personnel est en cours. Elle est dirigée par Mr Peretti Watel de l'unité des Sciences humaines et Sociales de l'IHU. Plus de 250 vidéos ont été analysées permettant de soulever de nouvelles problématiques dans la compliance à l'hygiène des mains du personnel parmi lesquelles le port des gants.

Optimiser le soin en maladies infectieuses

1. Traçabilité de l'hygiène des mains : Medihandtrace®



Medihandtrace® est un outil d'audit de l'hygiène des mains en milieu hospitalier. Il s'agit d'un projet collaboratif financé par un APRF à la hauteur de 1.8 M Euros entre les industriels (Consortium MHT) et les chercheurs de l'IHU dans la thématique « outil de mesure et traçabilité de la contagion ». Le projet a commencé en Juin 2012. Des antennes RFID sont placées dans la chambre ainsi que des distributeurs d'alcool le tout relié à un serveur informatique. Le personnel porte des sabots marqués avec une puce. L'appareil compte les bons et les mauvais parcours (contamination du

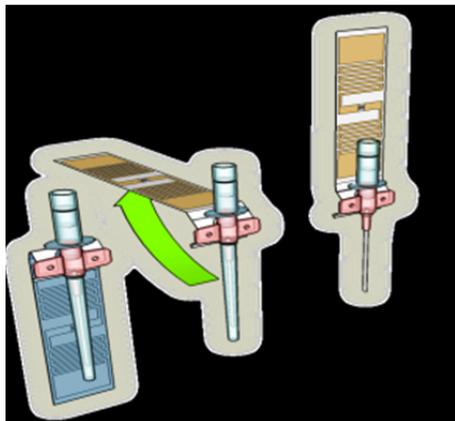
patient).l'année 2013 a permis d'installer le système dans 7 service MIT Nord de l'IHU. Comparé à la vidéo, le système a une sensibilité de 95,65% et une spécificité de 100% (*Boudjema et*



chambres du service MIT Nord de l'IHU. Comparé à la vidéo, le système a une sensibilité de 95,65% et une spécificité de 100% (*Boudjema et al 2013*).

Les premières évaluations des soignants sont très décevantes. Dans plus de 45% des cas le soignant ne se désinfecte pas les mains avant de toucher le patient. Les évaluations se poursuivent. Dans l'année 2014 un certain nombre de mesures seront mises en place pour tenter d'améliorer la compliance.

2. Traçabilité de la pose des cathéters veineux cathétrace®



Cathetrace ® est un cathéter veineux intelligent. Il communique avec un serveur dans la salle de soins par Radio fréquence (UHF). Lorsqu'il est en place chez un malade il indique au personnel soignant l'identité du patient sur lequel il est posé et rappelle au médecin toute les 24 heures qu'il est nécessaire de l'enlever s'il n'est plus utile et dans tous les cas de le changer à 72h. Cathétrace a fait l'objet d'une demande de soutien à l'IHU et à OSEO qui ont financé la phase initiale prototype (50 et 30 K€ respectivement). Différentes

puces et autres solutions techniques sont en cours d'étude pour un prototype prévu premier trimestre 2014.

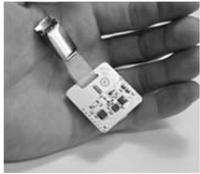
3. Traçabilité des soins patient smart reader® : Le « Patient Care Smart Reader » ou « Terminal Communicant pour Chambre Patient » s'inscrit dans le cadre de la ligne produits « Médi-Handtrace ».



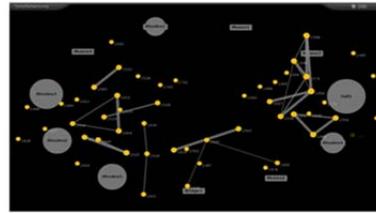
Il permet l'enregistrement des soins apportés au patient par système code barre. Il est couplé aux autres produits medihandtrace par le logiciel « secure patient ». Il permet une traçabilité des actes soignants. Deux appareils PDA ont été financés par MicroBE et seront mis en place en fin d'année 2013. Après quelques mois de test il est prévu de généraliser le système. Nous avons répondu à l'appel d'offre projet PREPS 2013 pour un

montant de 300K€ pour financer une étude de comparaison du PSR avec le diagramme de soin conventionnel. Si celui-ci se montre performant il est prévu de le coupler au dossier patient informatisé en déploiement à l'AP-HM.

4. Suivi de la contation par RFID active (wearable sensor technology)



Nous nous sommes rapprochés de l'Institut de théorique de marseille luminy (IPT) CNRS développé en partenariat avec des industriels



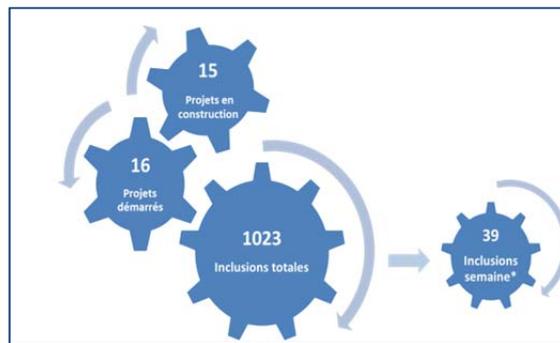
physique qui ont des réseaux

detecteurs portable en technique RFID et qui permet d'établir de contact et de suivre les contacts entre les soignants. Ceux ont été appliqués récemment à une épidémie intra hospitalière de Clostridium 027 l'analyse est en cours. Un Amidex a été déposé auprès de l'université Aix Marseille pour un projet combinant les deux techniques Medihand et WST pour suivre les modes de transmission des agents pathogènes.

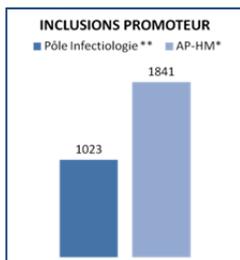
Afin de poursuivre ces recherches et de les intégrer dans le cadre de l'IHU une demande LabCom est en cours de réalisation auprès de l'ANR.

C/ Créer des cohortes homogènes de patients

L'Institut Hospitalo Universitaire Méditerranée s'est fixé comme objectif stratégique de développer clinique en collaboration avec les structures institutionnelles existantes. Son objectif opérationnel d'augmenter le nombre d'essais cliniques à



Infection sa recherche étant promotion déposés par



institutionnelle (AP-HM)

l'IHU. Une personne entièrement dédiée à la coordination et structuration de la recherche clinique de l'IHU a été détachée sur l'IHU Méditerranée Infection. L'objectif de 2013 était de réaliser 1000 inclusions de patients dans les cohortes de l'IHU dans l'année. Sur 31 études

programmées, 16 ont démarré avec un rythme d'inclusion de 30 par semaine en moyenne et 15 verront le jour en 2014 (table 1). Plus de 1023 inclusions ont été réalisées à ce jour représentant plus de 50% des inclusions de l'APHM et faisant passer l'APHM de la 23^{ème} à la 13^{ème} place des hôpitaux promoteurs de recherche interventionnelle.

Table 1 : Progression des inclusions dans les cohortes de l'IHU en 2013

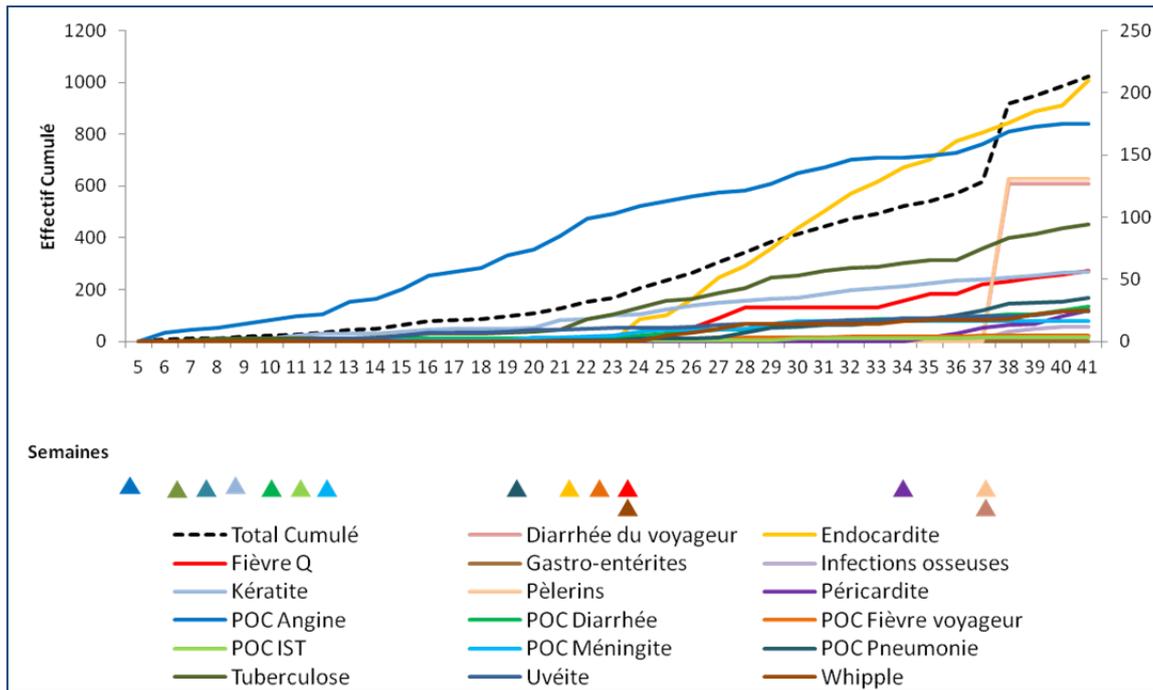


Table 2 : Liste des principales cohortes de l'IHU

Thématique de la cohorte	File active de patients/ An	Thématique de la cohorte	File active de patients/ An
Mycobactérie	12000	Kératite	288
POC Angine	4320	Uvéite	270
POC MST	4320	Mucoviscidose	250
POC Pneumonie	4320	Pèlerins	200
POC Diarrhée	4320	Fièvre voyageur	150
Diarrhée Voyageur	2500	SDF	150
POC Méningite	2250	Whipple	100
POC Fièvre voyageur	1440	Péricardite	70
Gastro-entérite	633	Selles VIH	30
Endocardite	610	Dent	25
Méningo-encéphalite	500	Fièvre Q	20
Infection sur prothèse	300		

Conclusion et perspective: Les milles stones concernant le bâtiment sont respectés à 80%. Le point le plus critique est l'ouverture anticipé d'un service de 25 lits pour la mise en place et les tests anticipés des circuits de la contagion. La situation devrait se débloquer dans l'année 2014. Le dispositif de traçabilité des soins devrait se compléter en 2014 de la mise en place et de l'évaluation du « Patient Smart Reader » et des premiers essais du « cathéter intelligent ». L'obtention récente d'un AMIDEX va permettre de compléter le système par la mesure du réseau de contact des personnels par RFID active en partenariat avec l'institut de physique théorique de Marseille Luminy. Enfin sur le plan du suivi des cohortes de patient l'objectif cette année est de gagner 5 nouvelles places dans le classement des établissements hospitaliers en nombre d'inclusion afin de placer Marseille dans le peloton de tête de ces établissements.



University Hospital Institute for infectious diseases

WP1 : Pr Philippe BROUQUI

Objectives/milestones WP1

- 1. The building
- 2. Care
 - 2.1. Contagion (organization and measure)
 - Create evaluation methods to analyze the transmission of contagion
 - Organize the contagious disease circuit
 - Staff management in relation to contagion
 - » Vaccination , specific occupational medicine
 - Evaluation of changes in staff behavior
 - Evaluation of the role of the environment in contagion

Objectives/milestones WP1

- 2. Care
 - 2.2. Optimizing care
 - Standardization of diagnosis (Kit)
 - Data processed prescription
 - 2.3. Evaluation of diagnostic and therapeutic strategies
 - Creating homogeny cohorts for analysis.
 - Assessing the Professional Practices and therapeutic strategies
 - Make a medico-economic evaluation of strategies for patient management
 - Evaluating new treatments derived from academic and industrial fundamental research

1. The Building

Total costs : 64 450 000 €

WP1.	Tasks	Years				
		1	2	3	4	5
WP1.1.	1 Studies of programming	X				
WP1.2.	1 Consultation of "constructor / originator"	X				
WP1.3.	1 Refitting of a unit of care of 30 beds left free on a transfer of bed	X				
	2 In-house recruitment of the personnel of care	X				
	3 Opening of 30 ID beds with the emergencies of Conception hospital	X				
WP1.4.	1 Preparation of the ground and the access		X			
	2 Realization of carcass work except air treatment		X	X		
	3 Work of completion electricity, plumbing, paintings			X	X	
WP1.5.	1 Equipment for the treatment of air for BSL3 laboratories			X	X	
	2 Equipment for the treatment of air for the units of BSL3 care			X	X	
	3 Electronic components for the units of care and the laboratories			X	X	
	4 Data-processing and network for the units of care and the laboratories			X	X	
	5 Data-processing and network for the units of research and teaching			X	X	
WP1.6.	1 Movable equipment of the laboratories			X	X	
	2 Equipment of units of care			X	X	
	3 Movable equipment for the units of care (beds and materials of care)			X	X	
	4 Movable equipment for the offices secretariat and rooms of course			X	X	
WP1.7.	1 Movable equipment for the common areas				X	
	1 Checking conformity and fire protection				X	
	2 Checking conformity and certification of BSL3 structures				X	
	3 Conformity and certification of the associated structures				X	
WP1.8.	4 Final acceptance of the building				X	
	1 Transfer of unit B (25 + 5 beds) from Conception Hospital				X	
	2 Transfer of unit A (30 beds) from Conception Hospital				X	
	3 Transfer of the ARDS referral center from Conception hospital				X	
WP1.9.	4 Transfer of the laboratories of microbiology and parasitology				X	
	1 In-house recruitment of the personnel of care				X	
	2 Transfer of the last 30 beds for chronic ID				X	
	3 Opening of the 30 chronic ID care beds (C)				X	
WP1.10.	1 Transfer of the laboratories and the units of research				X	
	2 Reception of the private companies and start-up teams				X	

Stand by

En cours

Terminé



2.1. Contagion (organization and measure)
Organize the contagious disease circuit

- Organize the circuit from emergency department to Infectious Disease Unit.
 - Identify patient's syndrome, prescribe isolation, test syndrome-based etiology at POC & Transfer to IDD
- Organize the circuit within the IDD

IAO et/ou MRF : Température <36°C ou > 38°C = ENTREE DANS LA FILIERE

Pouls + TA + Tension artérielle + Saturation en O2

QUESTIONS SPECIFIQUES	PLAINTES
- Voyage récent ? - Cas dans l'entourage ? - Immunosuppression (greffe, HIV, chimio) ? - Grossesse ? - Chirurgie ou Hospitalisation récente ?	- Toux ? - Essoufflement ? - Vomissements ? - Diarrhée ? - Mal à la gorge ? - Brûlures urinaires ? - Douleur Abdominales ? - Boutons ou éruption ? - Confusion / Désorientation ? - Mal à la tête ? - Mal Articulations ?

Salie
Tablette ? Ecran Tactile ?
Connexion avec le Terminal (TU) urgence ?
Fiche de transmission / dossier infirmier / dossier Med

Place de FICMD 7:GDS Na, K, Cl, RA
Lactates Hémo globine
Autres en développement

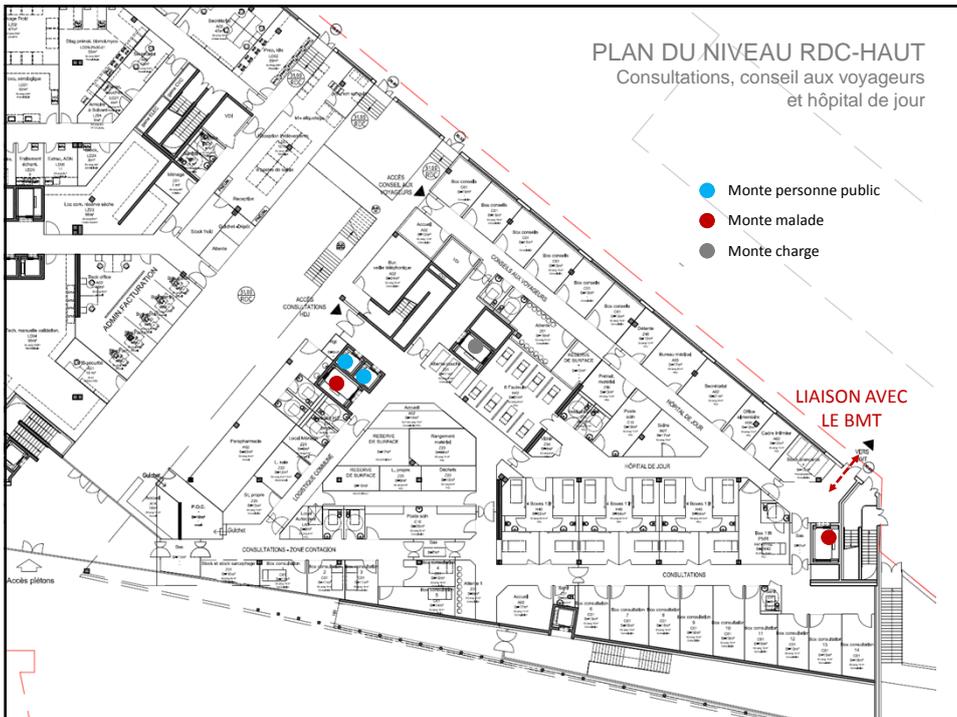
FILIERES PAR SYNDROMES: ex 1

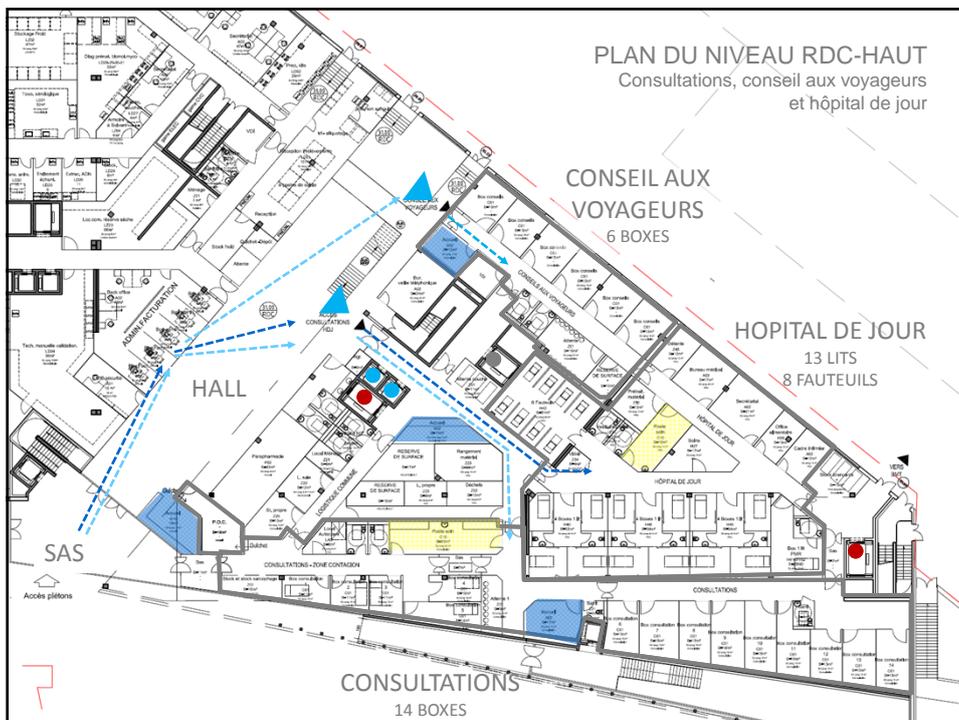
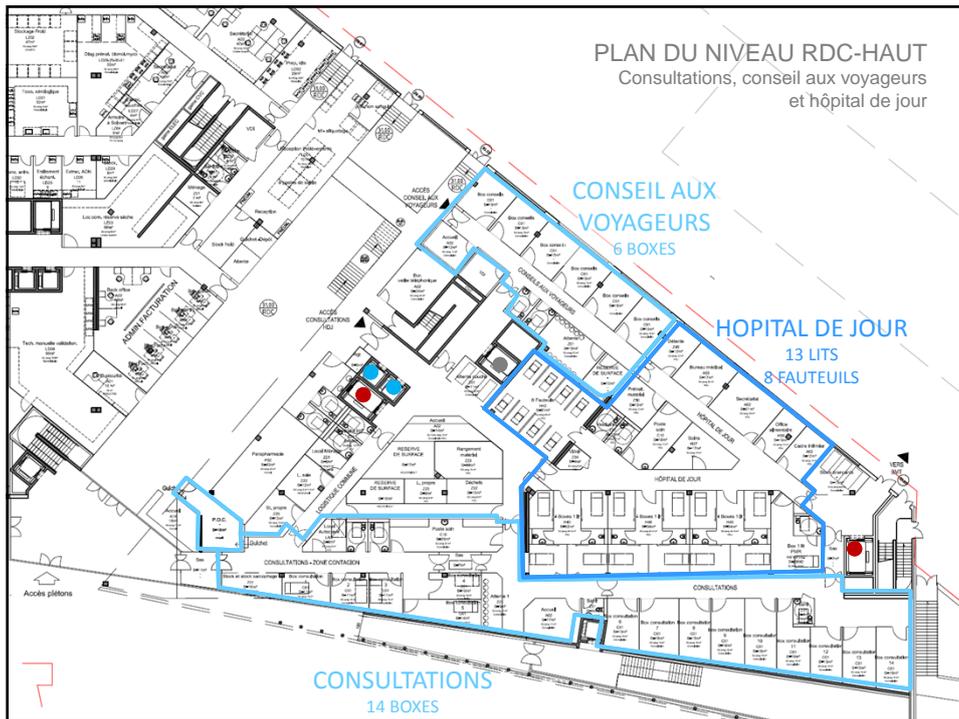
Pouls + TA + Tension artérielle + **Saturation en O2 diminuée**

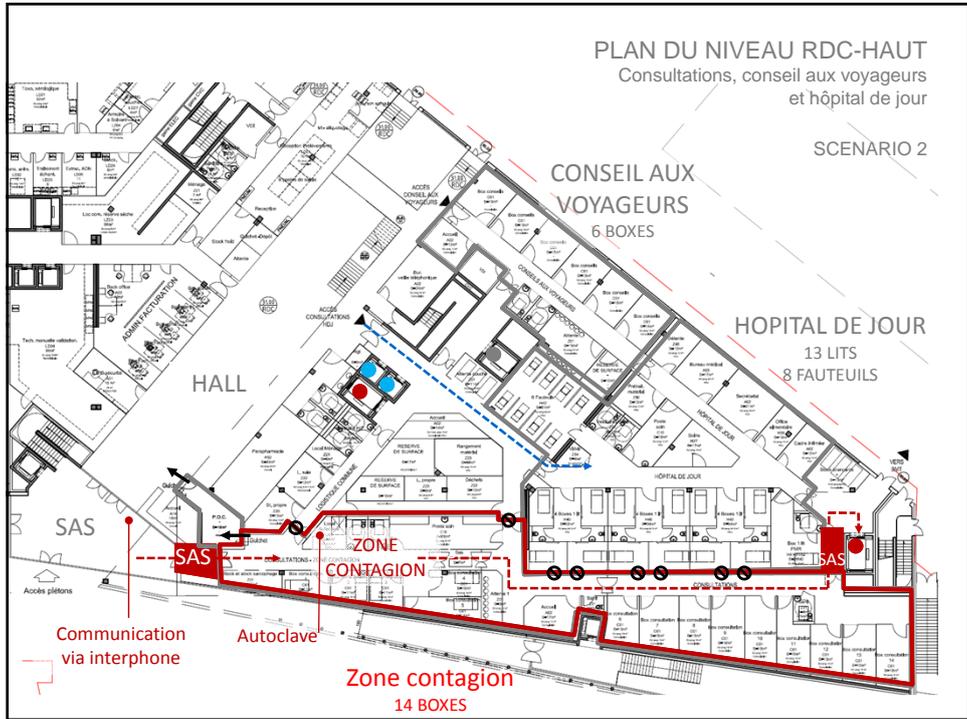
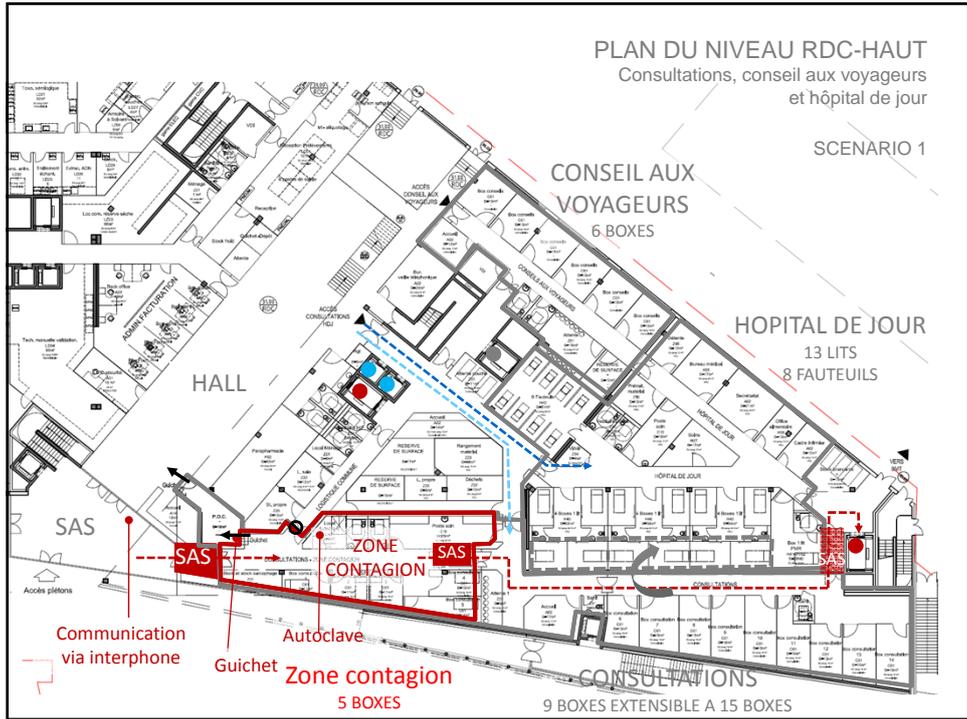
QUESTIONS SPECIFIQUES	PLAINTES
- Voyage récent - Cas dans l'entourage - Immunosuppression (greffe, HIV, chimio) - Grossesse - Chirurgie ou Hospitalisation récente	- Toux - Essoufflement - Vomissements - Diarrhée - Mal à la gorge - Brûlures urinaires - Douleur Abdominales - Boutons ou éruption - Confusion / Désorientation - Asthénie - Mal à la tête ? - Mal Articulations ?

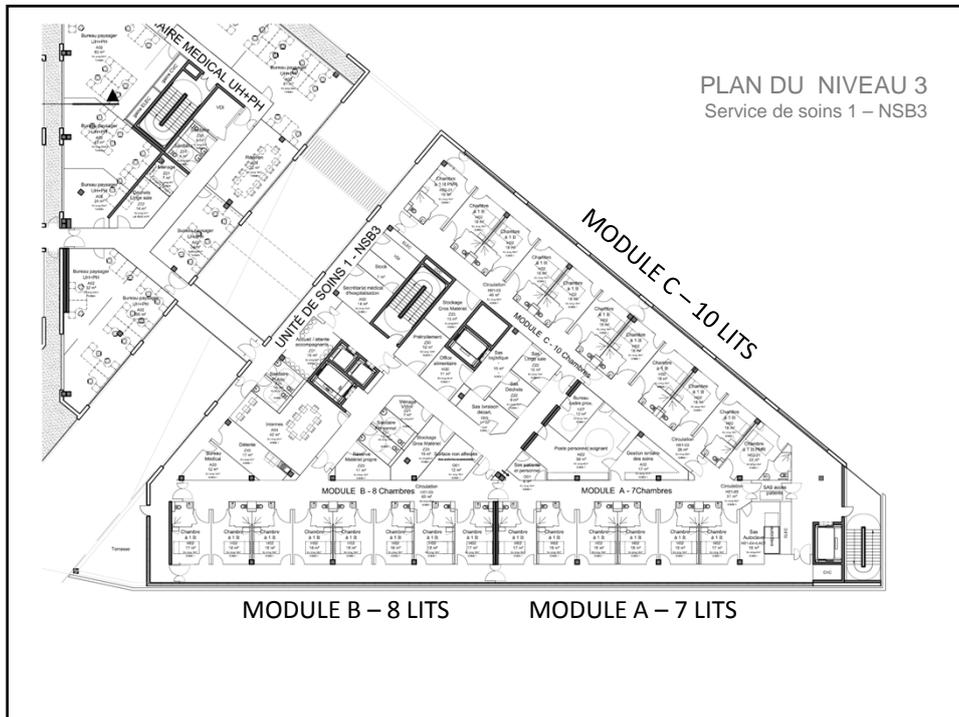
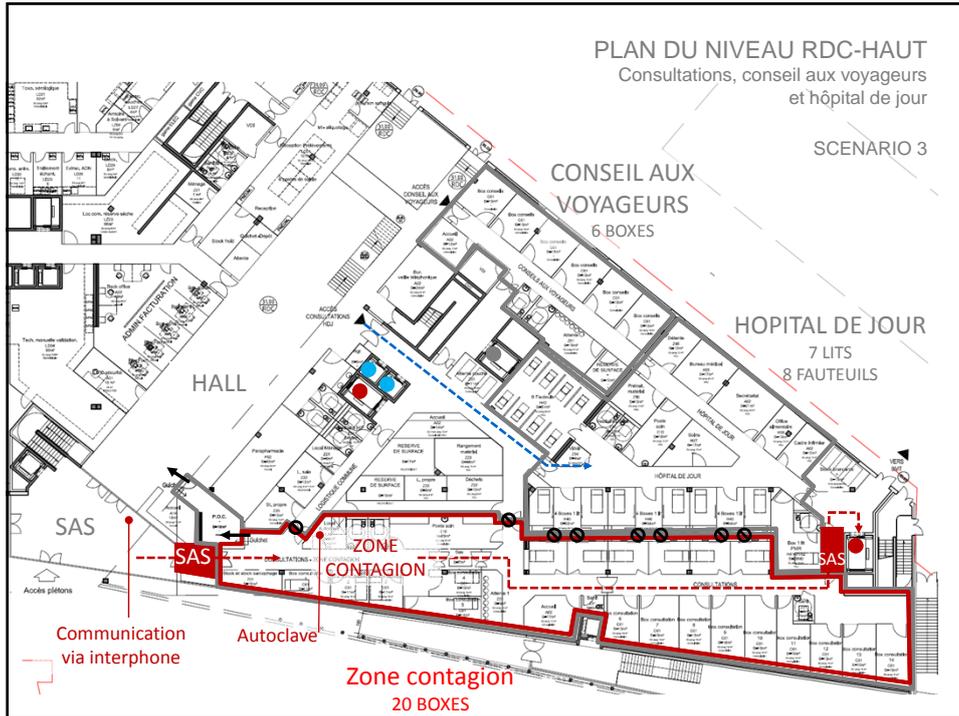
Filière Respiratoire:

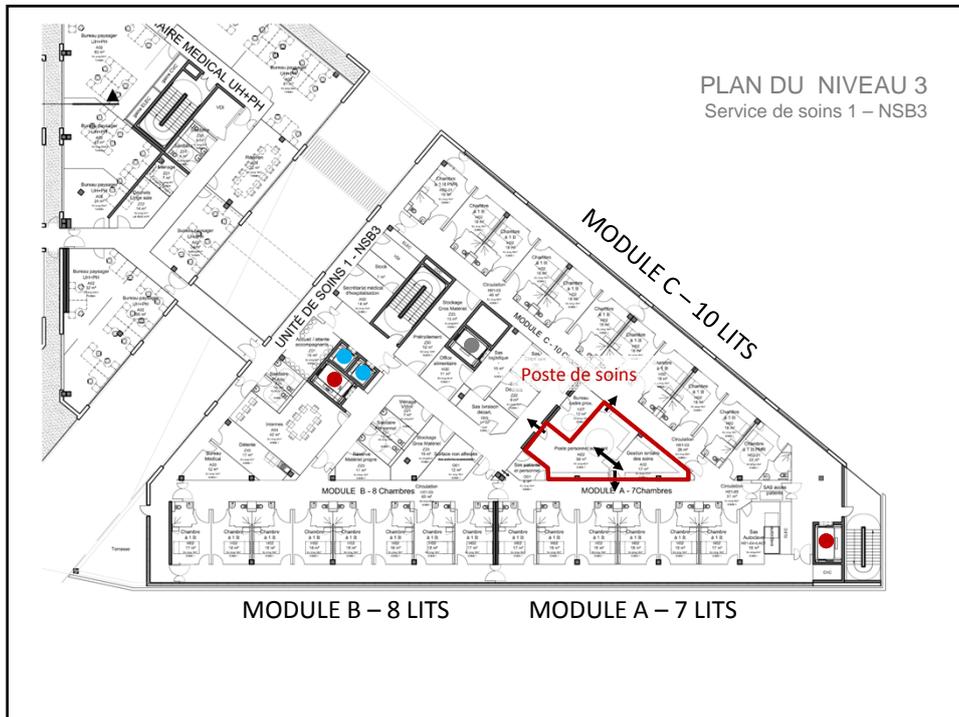
Transfert en BOX + Isolement respiratoire

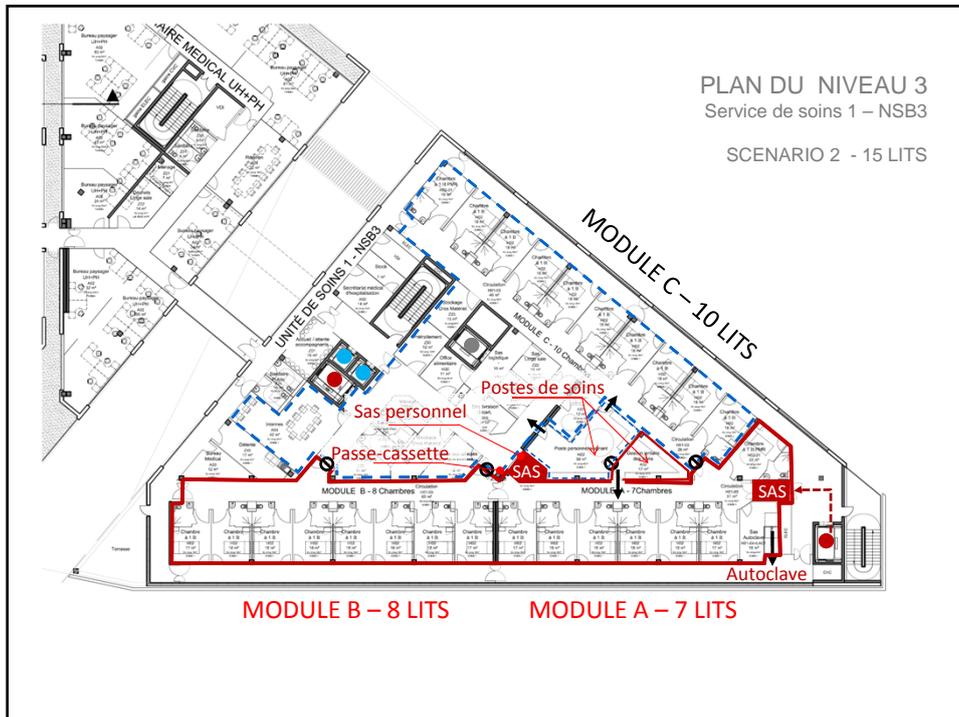
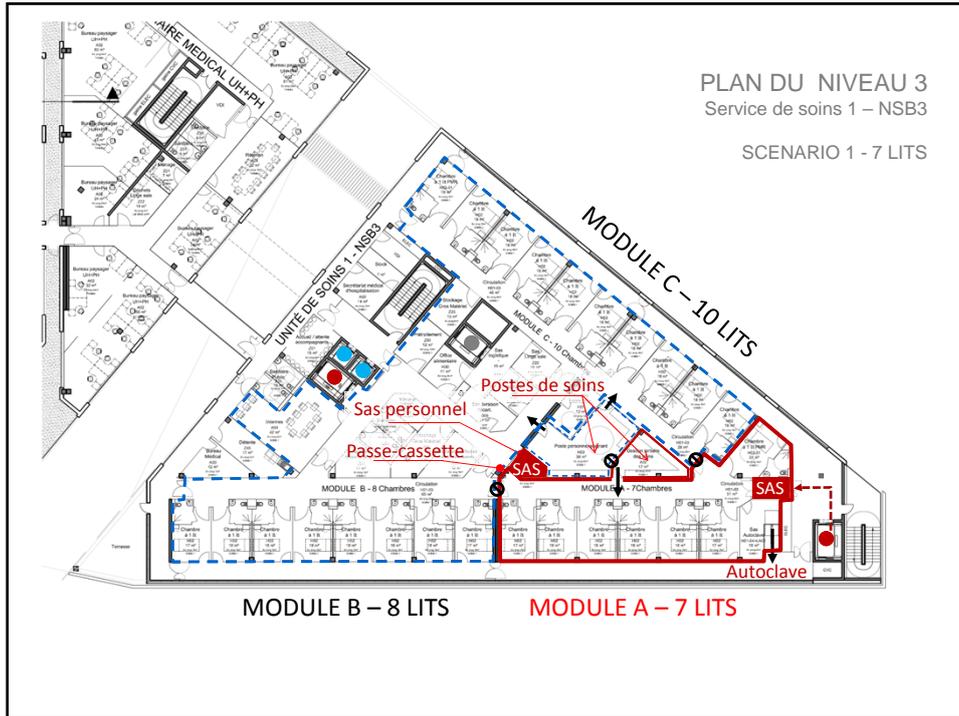


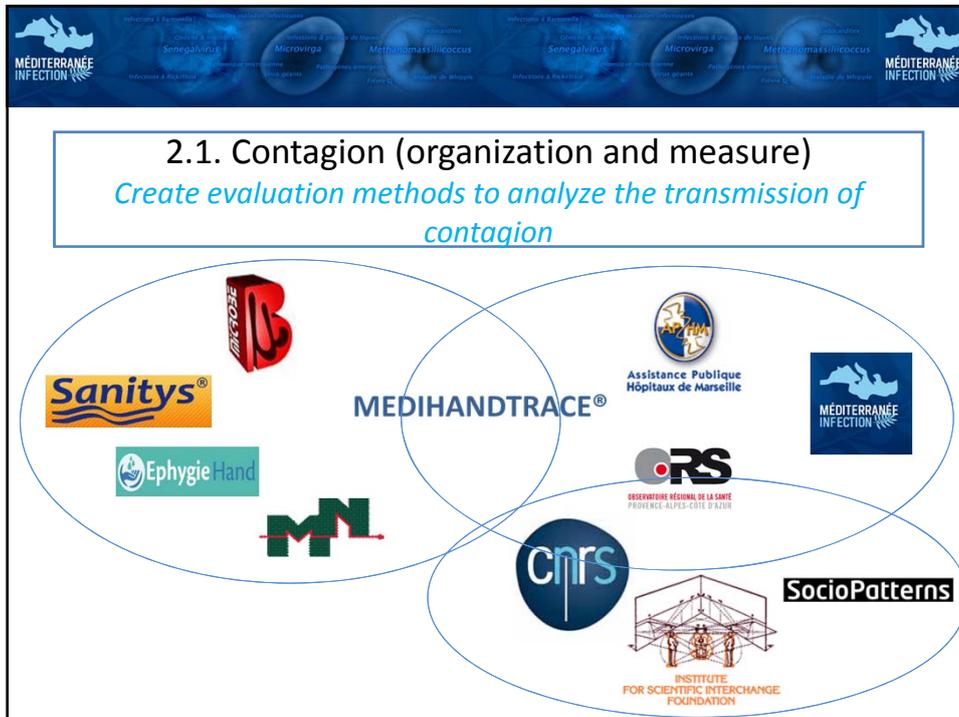
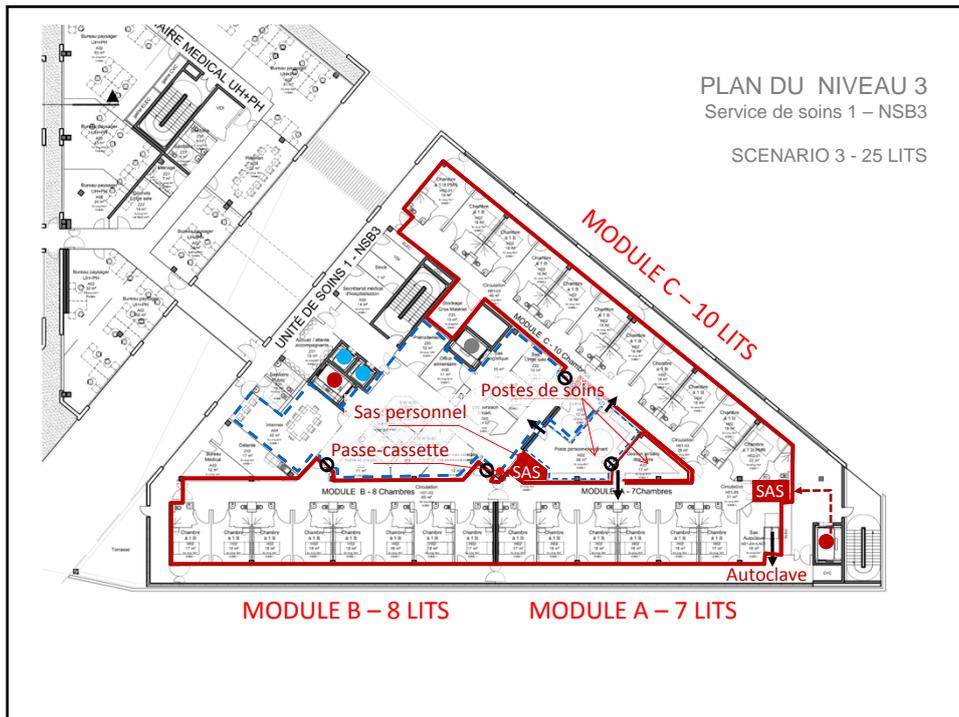












MÉTERRANÉE INFECTION

MTD: Microchip Tracking Device for hand hygiene

- **Medihandtrace®**
 - A tool to improve hand hygiene
 - Evaluation contaminate/decontaminated
 - Evaluation of the quality of HCW care pathway

Schéma général du système

chambre du patient

Détection des événements

- 1 - Accès à la chambre
- 2 - Utilisation SHH
- 3 - Contact potentiel patient
- 4 - Transposition

calcul et affichage

- 1 - Enregistrement
- 2 - Calcul
- 3 - Affichage

salle de contrôle

Réseau local Ethernet

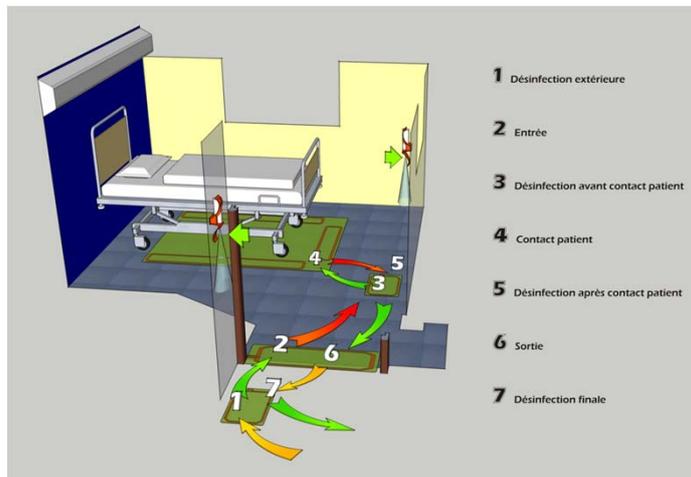
MÉTERRANÉE INFECTION

Microchip Tracking : Principe

HCW Equipment



Health care circuit



MediTrace server

Bienvenue Administrateur

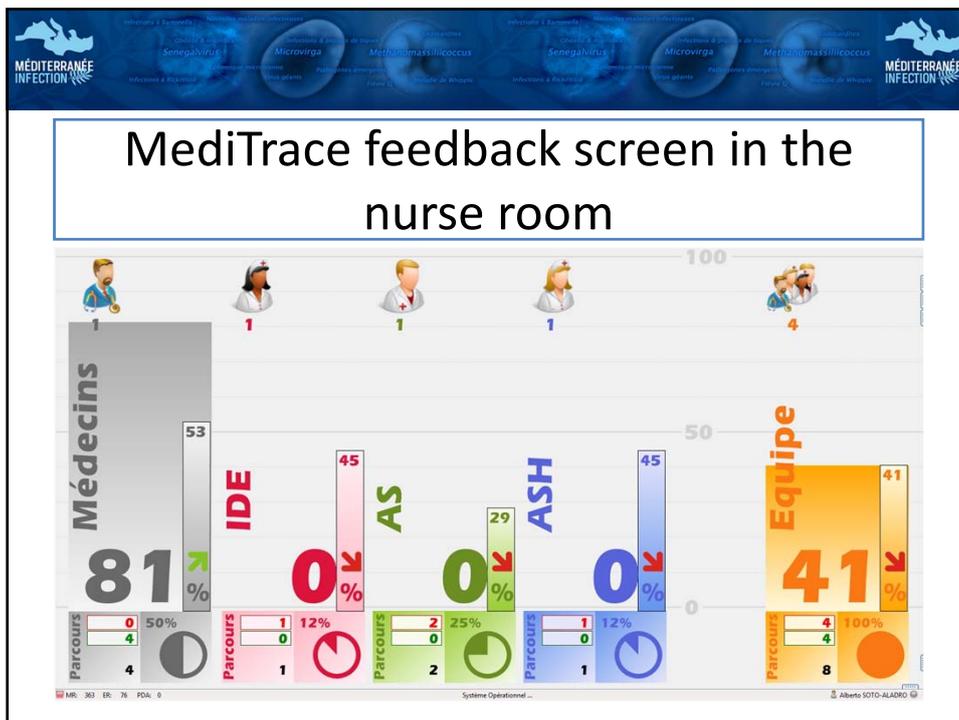
Accueil MHT PSR Contact Administration Aide

Parcours (10)

De: 13965-13973 À: Chambre: Catégorie: Intervenant: Note: Filtrer

No.	Date/Heure	Chambre	Catégorie	Intervenant	Patient	Note	Signature	Valide
13967	08/05/2013 07:44:02	Chambre 2212	AS	Sala DAHMANI	Patient 42823948	0	240	<input checked="" type="checkbox"/>
13968	08/05/2013 08:08:36	Chambre 2213	AS	Sala DAHMANI	Patient 42823948	0	46	<input checked="" type="checkbox"/>
13969	08/05/2013 08:34:06	Chambre 2212	IDE	Lagdirine GANCI	Patient 22110413	0	24	<input checked="" type="checkbox"/>
13970	08/05/2013 09:33:50	Chambre 2212	Médecin	Hugo TETE	Patient 22110413	100	127	<input checked="" type="checkbox"/>
13971	08/05/2013 09:33:54	Chambre 2212	Médecin	Hugo TETE	Patient 22110413	75	13467	<input checked="" type="checkbox"/>
13972	08/05/2013 09:40:06	Chambre 2212	Médecin	Hugo TETE	Patient 22110413	100	127	<input checked="" type="checkbox"/>
13973	08/05/2013 09:40:09	Chambre 2212	Médecin	Hugo TETE	Patient 22110413	50	134	<input checked="" type="checkbox"/>
13974	08/05/2013 10:49:01	Chambre 2213	ASH	Sandra PORTE	Patient 42823948	0	4	<input checked="" type="checkbox"/>

Selectionnez un parcours pour visualiser ses étapes et données.
La sélection s'effectue en cliquant sur le chiffre en début de ligne.



MediHandTrace evaluation Vs vidéo

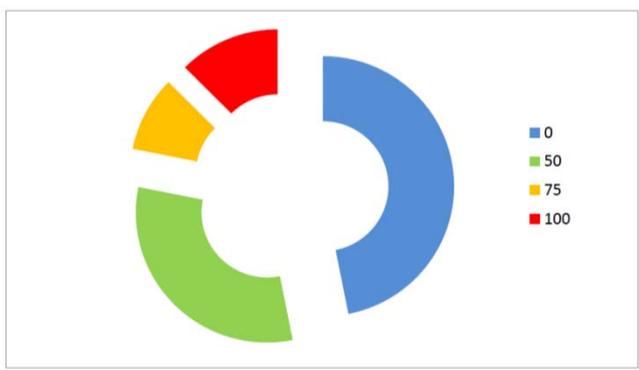
STAGE 2 B

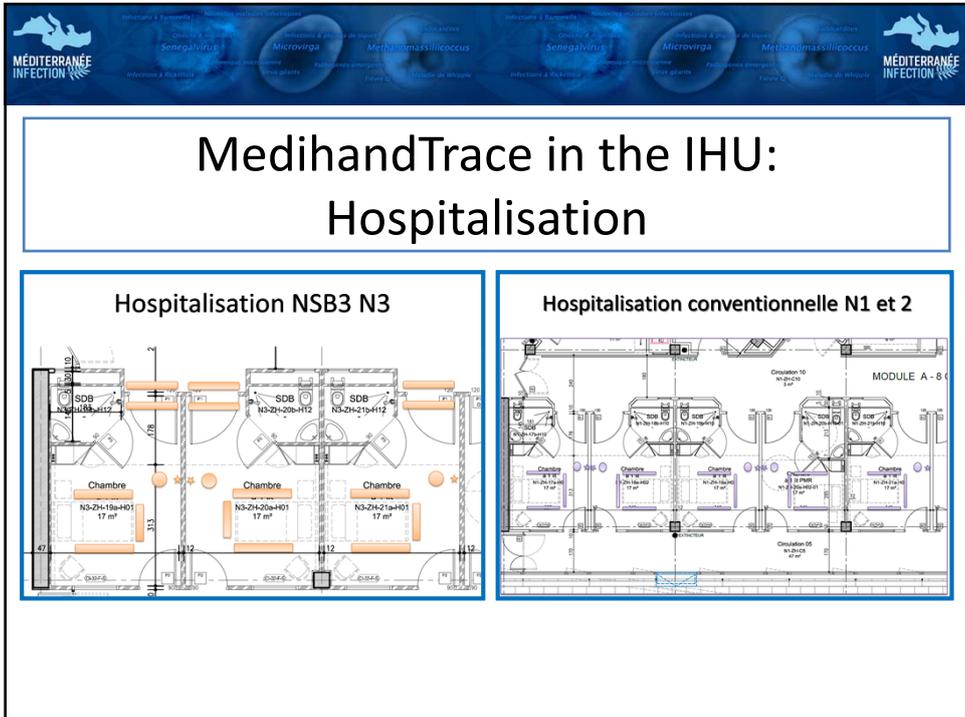
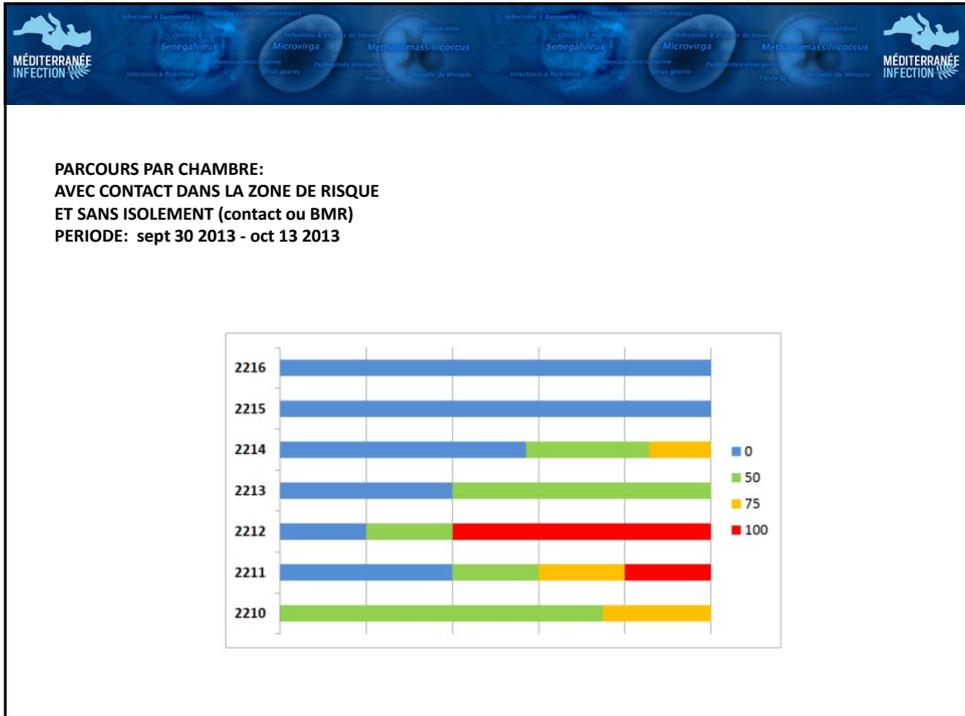
STEP 3			STEP 4			STEP 5			STEPS 3, 4 AND 5		
RFID +	GS +	GS -	RFID +	GS +	GS -	RFID +	GS +	GS -	RFID +	GS +	GS -
13	0	13	44	0	44	9	0	9	66	0	66
0	89	89	3	55	58	0	93	93	3	237	240
13	89	102	47	55	102	9	93	102	69	237	306
Accuracy:	100 % [96.45 : 100]		Accuracy:	97.06 % [91.64 : 99.39]		Accuracy:	100 % [96.45 : 100]		Accuracy:	99.02 % [97.16 : 99.80]	
Sensitivity:	100 % [75.29 : 100]		Sensitivity:	93.62 % [82.46 : 98.66]		Sensitivity:	100 % [66.37 : 100]		Sensitivity:	95.65 % [87.82 : 99.09]	
Specificity:	100 % [95.94 : 100]		Specificity:	100 % [93.51 : 100]		Specificity:	100 % [96.11 : 100]		Specificity:	100 % [98.46 : 100]	
FN			FN			FN			FN		
1 Non detection			1 Non detection			1 Non detection			1 Non detection		
2 Contact less than 3 seconds			2 Contact less than 3 seconds			2 Contact less than 3 seconds			2 Contact less than 3 seconds		
3 TOTAL			3 TOTAL			3 TOTAL			3 TOTAL		

MediHandTrace®: a tool for measuring and understanding hand hygiene adherence

Sophia Boudjema, JC Dufour, Alberto Soto Aladro, Isabelle Desquerres, P Brouqui

PARCOURS PAR NOTE:
 AVEC CONTACT DANS LA ZONE DE RISQUE
 ET SANS ISOLEMENT (contact ou BMR)
 PERIODE: sept 30 2013 - oct 13 2013



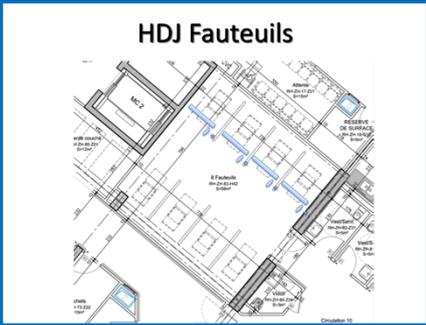


MÉTERRANÉE INFECTION

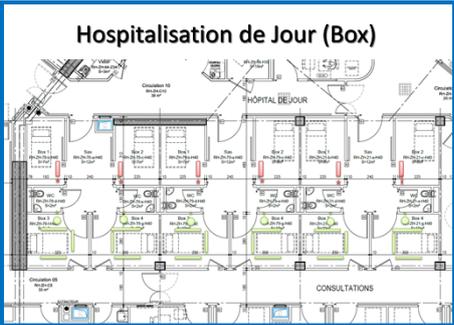
Senegalvirus, Microvirga, Metabolomaxilliroccus

MediHandTrace in the IHU: Outpatient

HDJ Fauteuils



Hospitalisation de Jour (Box)



MÉTERRANÉE INFECTION

Senegalvirus, Microvirga, Metabolomaxilliroccus

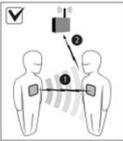
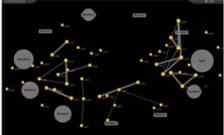
Expected results and future research

- Improvement of the knowledge on the lack of compliance to hand disinfection
 - Role of room design and architecture
 - Role of HWC behavioral change
 - Role of HCW manager and management
 - Place of additional new technology buzzer, light alarm, talking badge....
- Combine with other innovative technology
 - Patient smart Reader (barcode security care)
 - Contact pattern with wearable sensor...

PSR
Patient Smart Reader





CathéTrace « Smart Cathether »

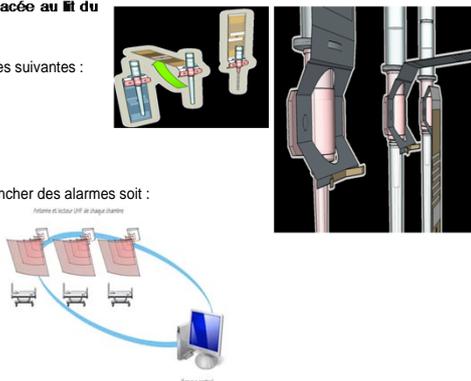
Le « Smart Cathéter » ou « Cathéter Intelligent ».
 Les cathéters de type veineux périphériques disponibles sur le marché seront tagués avec une puce (UHF) qui émet un signal reçu par une antenne placée au lit du patient (voir figure ci-dessous).

Le système assure les fonctionnalités principales suivantes :

- ✓ L'heure de la pose
- ✓ L'identification du patient
- ✓ L'identification du soignant
- ✓ Les caractéristiques du cathéter
- ✓ Les limites de temps de pose
- ✓ L'autorisation du corps médical

-gérer l'ensemble des cathéters posés et déclencher des alarmes soit :

- ✓ lors de retrait intempestif
- ✓ pose intempestive
- ✓ en fin de période requise



**2.1. Contagion (organization and measure)
 Staff management in relation to contagion**

- Occupational medicine
 - Employers: AP-HM, AMU, CNRS, INSERM, IRD, and infectiopole/IHU = 6 occupational doctors
 - Objective : Vaccination, Prevention and surveillance of IHU workers
- Step 1: common protocols for employment and surveillance
- Staff every months
 - Problems and solution
- Create occupational medicine intern position



2.3. Evaluation of diagnostic and therapeutic strategies
Creating homogeny cohorts for analysis.

FOLLOW UP OF CLINICAL RESEARCH PROJECT

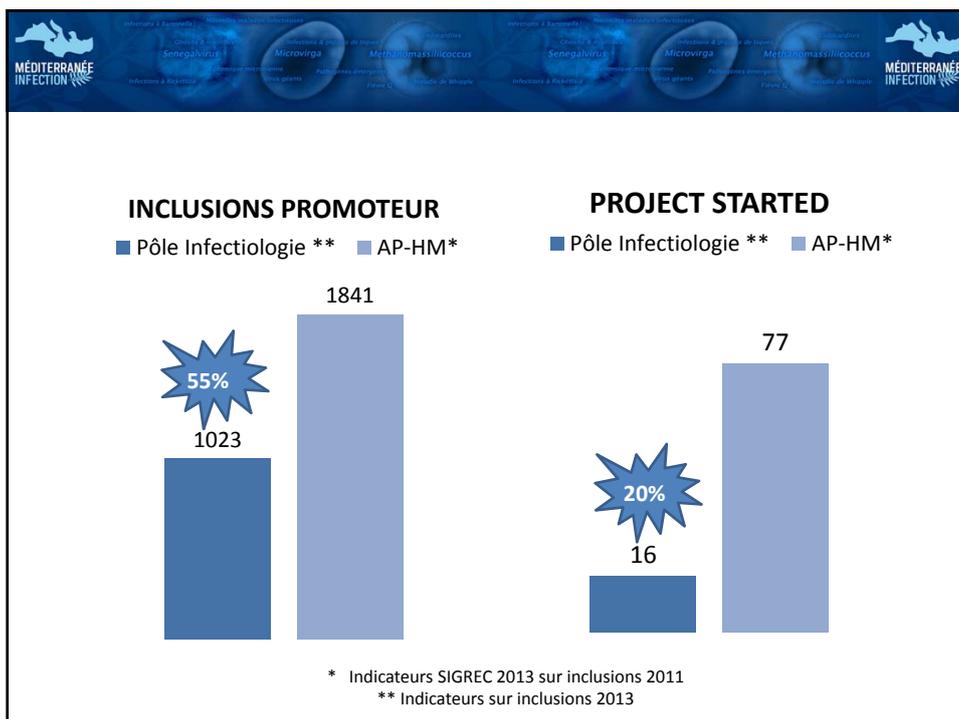
- 1. INDICATORS**
- 2. PROJECT STARTED**
- 3. PROJECT IN CONSTRUCTION**

03/10/2013

1. INDICATORS 2013
14/10/2013

APHM: **1841** inclusions promoteur en 2012, **1458** en 2011 et **1891** en 2010

* Semaine 41 : 07/10 au 13/10



Objectives 2013: 1000 inclusions = 10 Rank

Rang	Promoteur	Nbre Inclusions Promoteur
1	ASSISTANCE PUBLIQUE AP-HP	19510
2	CHU DE NANTES	14275
3	HOSPICES CIVILS DE LYON	12355
4	CHU MONTPELLIER	5126
5	HOPITAL FOCH	4327
6	CHR LILLE	4104
7	CHU GRENOBLE	3749
8	CHU AMIENS	3410
9	CHU BESANCON	3289
10	CHU HOPITAUX DE BORDEAUX	3273
11	CHU DIJON	3156
12	CHU DE TOULOUSE	2934
13	CHU DE CLERMONT-FERRAND	2882
14	CHU SAINT-ETIENNE	2369
15	GCS UNICANCER	2313
16	CHU D'ANGERS	2141
17	INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	2085
18	CHU NIMES	2072
19	CHRU DE BREST	2053
20	CHU COTE DE NACRE - CAEN	2032
21	CHU ROUEN	1996
22	CHU DE RENNES	1986
23	APHM	1841



2.3. Evaluation of diagnostic and therapeutic strategies
Creating homogeny cohorts for analysis.

FOLLOW UP OF CLINICAL RESEARCH PROJECT

1. INDICATORS
2. PROJECT STARTED
3. PROJECT IN CONSTRUCTION

03/10/2013

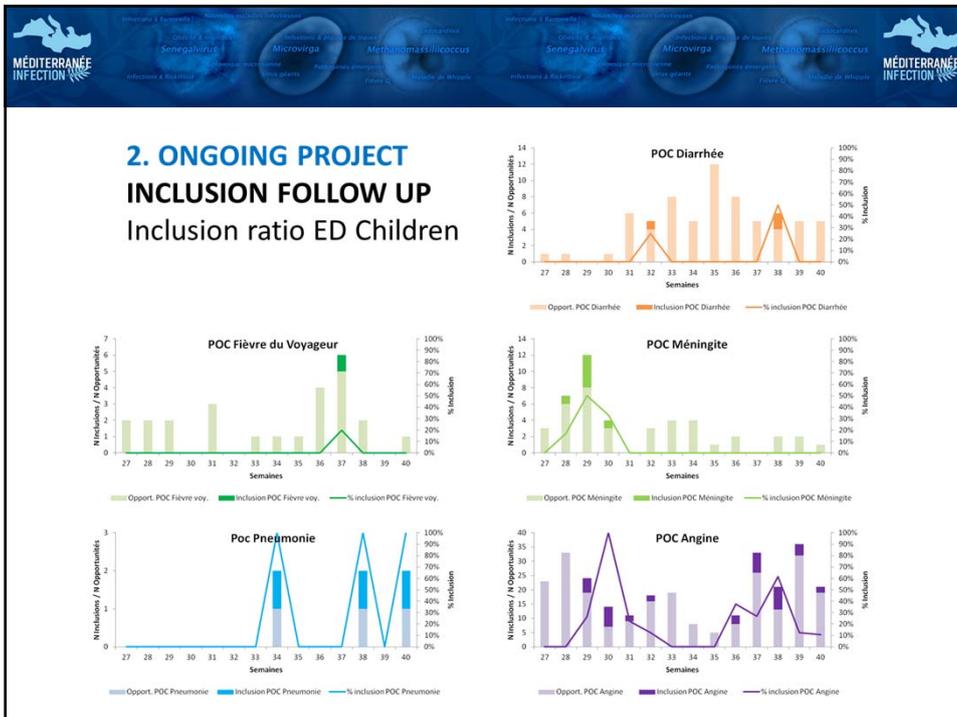
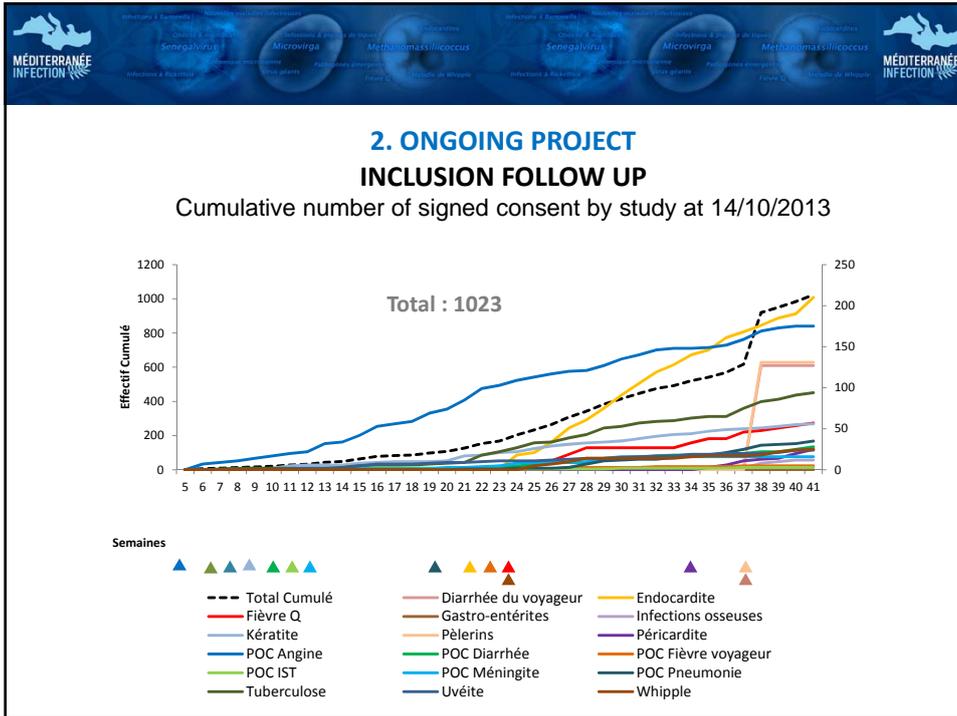


2. PROJECT STARTED
INCLUSION follow up

Number of signed consent by week * by cohort

ETUDES	CONSETEMENTS SIGNES (N)
Diarrhée du voyageur	0
Endocardite	5
Fièvre Q	3
Infections osseuses	2
Kératite	2
Péricardite	6
POC Angine	2
POC Diarrhée	3
POC Fièvre voyageur	0
POC IST	0
POC Méningite	0
POC Pneumonie	1
Tuberculose	5
Uvéite	3
Whipple	2
Total	34

* Semaine 40 : 30/09 au 06/10





2.3. Evaluation of diagnostic and therapeutic strategies
Creating homogeny cohorts for analysis.

FOLLOW UP OF CLINICAL RESEARCH PROJECT

1. INDICATORS
2. PROJECT STARTED
3. PROJECT IN CONSTRUCTION

03/10/2013



3. PROJECT IN CONSTRUCTION

PROJETS	RESPONSABLE	ETAPE
VIH Microbiote	D.Raoult /JC Lagier	Rédaction protocole
Microbiote duodéal	D. Raoult JC Lagier	Définition du projet
SDF	P. Brouqui	Soumission réglementaire
Fièvre voyageur	P. Brouqui	Soumission réglementaire
VIH HPV	C. Tamalet	Rédaction protocole
Whipple LBA	F.Fenollar / JC Lagier	Définition du projet
Microbiote et coloscopie	JC Lagier	Définition du projet
Valves cardiaques	JP Casalta	Définition du projet
VIH DING	I Ravoux	Définition du projet
Polytransfusés	P Colson	Définition du projet
Meningo -encephalite	M. Drancourt	Soumission réglementaire
Mucoviscidose	JM Rolain	Soumission réglementaire
Biopsies Pulmonaires		Définition du projet

MÉDITERRANÉE INFECTION

Microvirga
Methanomyxobacterium
Serratia marcescens
Methanomyxobacterium

Scientific Output WP1

- Cohorts : 56 papers published : January-October 2013
 - Homeless (3)
 - Travellers / Pilgrims (7)
 - Endocarditis (23)
 - Q fever (12)
 - Pneumonia (4)
 - Tuberculosis (4)
 - Whipple disease (3)

MÉDITERRANÉE INFECTION

Microvirga
Methanomyxobacterium
Serratia marcescens
Methanomyxobacterium

Merci pour votre attention
Pr Philippe BROUQUI MD, PhD



MÉDITERRANÉE

WP2 : Vecteurs & Médecine des Voyages

Philippe Parola

Surveillance – Vecteurs – Médecine des Voyages

(Thématique Equipe 5 URMITE : Surveillance and Entomological Approaches of Emerging Vector Borne Diseases)

1. Médecine des Voyages

Nous avons consolidé notre position de direction du réseau EuroTravNet (www.eurotravnet.eu), rassemble 22 centres hospitalo-universitaires européens prenant en charge les pathologies d'importations, avec 7000 voyageurs malades vus au retour chaque année. Le soutien et le partenariat avec l'IHU est officiel, au même titre que le CDC Européen, ou l'International Society of travel Medicine. Deux nouveaux centres (Anvers et Bordeaux) ont été intégrés, notamment grâce à la subvention de 20 K Euros de l'IHU.

EuroTravNet
European Travel and Tropical Medicine Network
of the International Society of Travel Medicine
European Centre for Disease Prevention and Control
Collaborative Network for Travel and Tropical Medicine
Collaborative Network for Travel and Tropical Medicine
of the IHU Méditerranée Infection Foundation

28 October 2013

WELCOME

The International Society of Travel Medicine (ISTM) has initiated EuroTravNet - the European Travel Medicine Network - to create a network of clinical experts in tropical and travel medicine to support detection, verification, assessment and communication of communicable diseases that can be associated with travelling and specifically with tropical diseases. The goal of EuroTravNet is to build, maintain and strengthen a multi-disciplinary network of highly qualified experts with demonstrated competence in diseases of interest, ideally in the field of travel advice, tropical medicine, clinical diagnosis of the returned traveller, and detection, identification and management of imported infections.

EuroTravNet was initially funded by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). It was funded by ECDC from 2008-2012 through two public tenders: 2008's "Travel Medicine in Europe: existing structures, functions and added-value of ECDC." and 2010's "Network to support Travel and Tropical Medicine related activities at ECDC."

EuroTravNet is currently funded by the International Society of Travel Medicine and the Institute Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée Infection Foundation in Marseille.

SECRETARIAT AND INFORMATION MANAGEMENT
Pr. Philippe PAROLA, Marseille
Project Director
secretariat@eurotravnet.eu

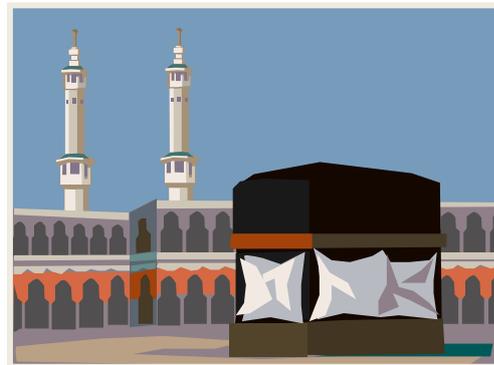
STEERING COMMITTEE
Pr. Gerd-Dieter BURCHARD, Hamburg
Pr. Frank von SONNENBURG, Munich
Pr. Francesco CASTELLI, Brescia
Pr. Patricia SCHLAGENHAUF, Zürich
Dr. Philippe GAUTRET, Marseille

Nous avons pu analyser le profil des pathologies d'importation avec notamment une recrudescence du paludisme, et l'émergence de cas de tuberculose multiresistante. Nous avons pu également en 2013, rapporter des événements sentinelles, c'est-à-dire des pathologies chez des voyageurs, témoignant d'événements émergents en zone tropicale, avec la documentation de l'agent de l'épidémie de dengue sévissant en Angola (Schwartz, et al. Euro Surveill. 2013).

En analysant les pathologies chez les voyageurs malades au retour de l'Océan Indien, nous avons à nouveau souligné notre position de références pour l'émergence des pathologies infectieuses dans l'Océan Indien, du fait de la forte proportion d'habitant d'origine comorienne à Marseille (Savini et al., Emerg Infect Dis 2013).

Enfin, nous avons conforté notre visibilité dans la surveillance des pathologies survenant les voyageurs pèlerins au retour de la Mecque, et dans la prise en charge du risque rabique post-morsure animale, avec une quinzaine de

publications dans des journaux internationaux majeurs (Clin Infect Dis, Eurosurveillance, Lancet Infect Dis). Deux protocoles de recherche sont en cours afin d'étudier les microorganismes transportés par les pèlerins : l'un supporté par la cohorte marseillaise, l'autre en collaboration avec les autorités saoudiennes.



Sur le plan universitaire, les 3 diplômes créés en 2012 sous l'égide de l'IHU :

- CEU Prévention des maladies du voyageur
- DESIU Médecine tropicale et méditerranéenne – Santé Internationale en collaboration avec la faculté de médecine de Montpellier)
- Capacité de médecine Tropicale

Ont eu un grand succès avec le capacité maximale d'étudiants a été atteinte pour chacun d'eux (25% d'étudiants et médecins du sud pour le DESIU).



2. Vecteurs et maladies vectorisées:

Nous avons consolidé les élevages de tiques et de poux en laboratoire. Nous avons aussi mis en place de nouveaux élevages, en privilégiant la prise de repas sanguin sur membrane (sans animaux) : puces, punaises de lits, moustiques *Ae. albopictus* et *An gambiae*,...

l'identification des moustiques. Cette technique nécessite plus d expertise entomologique et a été transférée aux techniciens et permet l identification de spécimen très endommagés, ouvrant des perspectives importantes tant en laboratoire de référence que sur le terrain.

Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight Mass Spectrometry: An Emerging Tool for the Rapid Identification of Mosquito Vectors

Amina Yssouf¹, Cristina Socolovschi¹, Christophe Flaudrops², Mamadou Ousmane Ndiath¹, Seynabou Sougoufara¹, Jean-Sebastien Dehecq⁴, Guillaume Lacour³, Jean-Michel Berenger¹, Cheikh Sadibou Sokhna¹, Didier Raoult¹, Philippe Parola^{1*}



Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry for Rapid Identification of Tick Vectors

Amina Yssouf², Christophe Flaudrops², Rezak Drali², Tahar Kernif², Cristina Socolovschi², Jean-Michel Berenger², Didier Raoult², Philippe Parola²



3. Valorisation:

Sur le plan universitaire, les travaux de recherche sont menés dans le cadre de 4 thèses d université en cotutelle ou en codirection internationale.

Concernant la valorisation scientifique, les travaux en relation avec le WP 2, ont fait l objet de plus de 50 publications en 2013 dans des journaux d impact factor 2 à 18.

La visibilité et l'expertise se traduit par le classement du ISI Web of Knowledge sur les 5 dernières années dans les thématiques de ce WP 2.

Travel & Diseases

- PAROLA P
- GAUTRET P
- PAROLA PHILIPPE
- SCHWARTZ E
- SCHWARTZ ELI
- VON SONNENBURG F
- WILDER-SMITH ANNELIES
- WILDER-SMITH A
- STEFFEN ROBERT
- SCHLAGENHAUF P
- FRANCO-PAREDES CARLOS
- LOUTAN L
- LOUTAN LOUIS
- CASTELLI F
- CAUMES ERIC
- FREEDMAN DO
- LOPEZ-VELEZ R

Hajj & Diseases

- MEMISH ZIAD A
- GAUTRET P
- BROUQUI P
- PAROLA P
- BARBESCHI M
- WILDER-SMITH A
- AHMED QA
- CEYHAN M
- AHMED F

Arthropods and disease

- RAOULT D
- FIKRIG E
- PAROLA P
- OTRANTO D
- SOCOLOVSCHI C
- RIBEIRO JMC
- WEAVER SC
- BREITSCHWERDT EB

Ticks and Ricketts*

- RAOULT D
- LABRUNA MB
- PAROLA P
- SOCOLOVSCHI C
- RAOULT DIDIER
- DE LA FUENTE J
- FOURNIER PE
- MEDIANNIKOV O
- PACHECO RC
- EREMEEVA ME

4. Conclusion:

Les objectifs 2013 du WP2 ont été atteints. Ceci ouvre des perspectives importantes. D'une part la formalisation d'une collaboration avec le service de santé des armées dans le domaine de la surveillance et la recherche sur les maladies infectieuses émergentes vectorisées. D'autre part, sur la création du réseau REMEDIER, pour la surveillance des maladies infectieuses émergentes en Méditerranée.

IHU – Service de Santé des Armées
 P. Parola – X. DeParis – F. Simon



MÉTERRANÉE
INFECTION



Service
de Santé
des Armées

1. Soins
2. Laboratoires
3. Surveillance
4. Enseignement

Contexte du PROJET SSA 2020

ALGERIE

ALGER
 Université Soummoules
 ENS vétérinaire
Idir BITAM
 Département de Biologie
 Hôpital Central de Famille
 Faculté de Médecine
 Médecin Général Malien, NAM
 Service de Microbiologie
 Malien Colonel ADJIM HART
 Service de Parasitologie-Médecine
 BACHA Djaffer
 Service des Maladies Infectieuses
 BENS EL MATOUJ
 AMRANE Achour
 Service des Maladies Infectieuses

ORAN
 CHU Oran
 NAGES MOUSTAFA
 Service des Maladies Infectieuses

ANNASSER – El Tadjir
 Université d'Annaba Bouji Mostapha
 PI BELKACEM Slim
 PI BOUJABRA Ghazi
 PI BELKACEM Mohamed
 PI TALOUKI Aicha

REMEDIER: Recherche Méditerranéenne dans l'Émergence et la Réémergence



MARSEILLE

UMR 198 - URMITE
 Aix-Marseille Université
 IHU
Philippe PAROLA
Didier RAOULT
 Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Émergentes
 • Plateforme de séquençage génomique (NGS)
 • Plateforme de culture cellulaire
 • Plateforme de diagnostic moléculaire
 • Base de données centrale
 • Transfert de technologie (TTC)
 UMR 100
 René Chazot
 Emergence des Pathogènes Virales

MAROC

CADIZALANCE
 Institut Pasteur de Maroc
M. Hameed BAHEN
 Service des Maladies Infectieuses

CHU BORDJ BOUJABEN
 ANASSERHA CHAKAL
 Service des Maladies Infectieuses

MAURITANIE

CHU de Nouakchott
 Service des Maladies Infectieuses

LIBAN

CHU de Damas
 Service des Maladies Infectieuses

TUNISIE

CHU Habib Bourguiba
 Laboratoire de Microbiologie

PORTEURS DU PROJET

Non Oui

Participation au budget du projet

Asses au projet

Coopérateur

* Etudiants en Master – Doctorat et visiting scientists formés ou reçus à Marseille dans les 3 dernières années (Total : 74)

WP2a: Vecteurs – Voyages						
Ph. Parola						
		Years				
WP2	Tasks	1	2	3	4	5
WP2.1	1 Set up a national epidemiological data base	X				
	2 Set up a epidemiological data base from international networks	X	X			
	3 Synthesis and diffusion of collected data	X				
	4 Periodic evaluation of pathogens subjected to monitoring	X	X	X	X	X
WP2.2	1 Entomological monitoring of <i>Aedes albopictus</i> expansion		X	X	X	X
	2 Monitoring the distribution of sand fly populations		X	X	X	X
	3 Entomological investigations around arboviral cases		X	X	X	X
	4 Monitoring the distribution of <i>Hyalomma</i> ticks		X	X	X	X
	5 Detection of emerging tick, flea and lice pathogens	X	X	X	X	X
WP2.3	1 Organization of a sero-epidemiological and virological study	X	X	X	X	X
	2 Collection and analysis of features in an endemo-epidemic zone	X	X			
	3 Collection of data in the PACA-Corsica zone	X	X			
	4 Set up analysis of arboviral risk perception in PACA-Corsica zone		X	X		
	5 Evaluation of epidemiological limiting strategies			X	X	X
	6 Bibliographical watch	X	X	X	X	X
WP2.4	1 Availability of techniques for detection of cases of arboviral diseases	X	X			
	2 Transfer in an appropriate kit to POC		X	X		
	3 Availability of biomarkers to identify severe forms			X	X	X
	4 Bibliographical watch	X	X	X	X	X
WP2.5	1 Participation to consortiums investigating the arboviral diseases	X	X	X		
	2 Therapeutic trials in hospitalized or ambulatory patients			X	X	X
	3 Bibliographical watch	X	X	X	X	X
WP2.6	1 Constitution of a collection of human biological materials	X	X			
	2 Constitution of a collection of reference and clinical viral isolates	X	X			
	3 Constitution of a collection of derived biological materials	X	X			

Plateforme Arthropodes: Elevages sur Animaux et systemes artificiels P2 / P3

TIQUES

Rhipicephalus sanguineus non infectées
Rh. sanguineus infectées avec *R. conorii*
Amblyomma variegatum non infectée
D. marginatus non infectée
Hyalomma marginatum rufipes non infectées
Ornithodoros sonrai infecté avec *Borrelia crocidurae*



PUCES

Ct. felis



PUNAISES

Cimex lectularius
Triatoma infestans

POUX

Pediculus humanus humanus



MOUSTIQUES

Aedes albopictus
Anopheles gambiae



WP2.2

ELEVAGES ET MODELES EXPERIMENTAUX EN ENTOMOLOGIE

5 Detection of emerging tick, flea and lice pathogens

X X X X X

TICKS & EXPERIMENTAL MODELS



DEVELOPMENT OF LAB FACILITIES IN ENTOMOLOGY: FLEAS



Ae. albopictus



Bedbugs



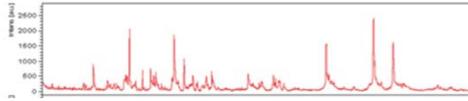
Lice



IHU Méditerranée Infection, Marseille - France

Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight Mass Spectrometry: An Emerging Tool for the Rapid Identification of Mosquito Vectors

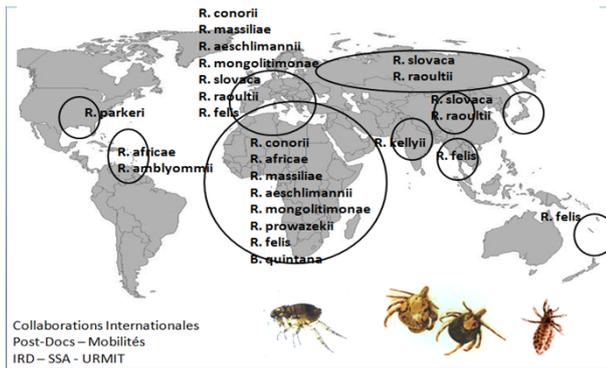
Amina Yssouf¹, Cristina Socolovschi¹, Christophe Flaudrops², Mamadou Ousmane Ndiath¹, Seynabou Sougoufara¹, Jean-Sebastien Dehecq³, Guillaume Lacour³, Jean-Michel Berenger⁴, Cheikh Sadibou Sokhna¹, Didier Raoult¹, Philippe Parola^{1*}



Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry for Rapid Identification of Tick Vectors

Amina Yssouf¹, Christophe Flaudrops², Rezak Drali³, Tahar Kemil³, Cristina Socolovschi¹, Jean-Michel Berenger⁴, Didier Raoult¹, Philippe Parola^{1*}

EPIDEMIOLOGIE: contribution au repertoire des bacteries associees aux arthropodes



Rickettsies, Bartonella, Ehrlichia, Anaplasma
Tiques, poux, puces, punaises.....

**MISSIONS INVESTIGATIONS ENTOMOLOGIQUES
Plannifiées (Guyane) ou Préavis court**



Médecine des Voyages

WP2.1	2 Set up a epidemiological data base from international networks	X
	4 Periodic evaluation of pathogens subjected to monitoring	X

www.eurotravnet.eu

EuroTravNet / Geosentinel Europe Data base
7000 voyageurs malades vus au retour
/ an
Specifique health Map
Download et analyse database 1 / an

Multicenter EuroTravNet/ GeoSentinel Study of Travel-related Infectious Diseases in Europe

Philippe Gautret, Patricia Schlagenhauf, Jean Gaudart, Francesco Castelli, Philippe Brouqui,
Frank von Sonnenburg, Louis Loutan, and Philippe Parola,
for the GeoSentinel Surveillance Network^{1,2}

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 15, No. 11, November 2009

Travel and migration associated infectious diseases morbidity in Europe, 2008

Vanessa Field¹, Philippe Gautret², Patricia Schlagenhauf³, Gerd-Dieter Burchard⁴, Eric Caumes⁵, Mogens Jensenius⁶,
Francesco Castelli⁷, Effrossyni Gkrania-Klotsas⁸, Leisa Weld⁹, Rogelio Lopez-Velez¹⁰, Peter de Vries¹¹,
Frank von Sonnenburg¹², Louis Loutan¹³, Philippe Parola^{2*}, the EuroTravNet network

BMC Infectious Diseases 2010, **10**:330

Travel-related imported infections in Europe, EuroTravNet 2009

S. Odolini¹, P. Parola², E. Gkrania-Klotsas³, E. Caumes⁴, P. Schlagenhauf⁵, R. López-Vélez⁶, G.-D. Burchard⁷,
F. Santos-O'Connor⁸, L. Weld⁹, F. von Sonnenburg¹⁰, V. Field¹¹, P. de Vries¹², M. Jensenius¹³, L. Loutan¹⁴ and F. Castelli¹

Clin Microbiol Infect. 2012;**18**(5):468-74

SURVEILLANCE AND OUTBREAK REPORTS 2012 Jun 28;17(26).



Infectious diseases among travellers and migrants in Europe, EuroTravNet 2010

P Gautret¹, J P Cramer², V Field³, E Caumes⁴, M Jensenius⁵, E Gkrania-Klotsas⁶, P J de Vries⁷, M P Grobusch⁷, R Lopez-Velez⁸,
F Castelli⁹, P Schlagenhauf¹⁰, H Hervius Askling¹¹, F von Sonnenburg¹², D G Lalloo¹³, L Loutan¹⁴, C Rapp¹⁵, F Basto¹⁶,
F Santos O'Connor¹⁷, L Weld¹⁸, P Parola (philippe.parola@univ-amu.fr)¹, for the EuroTravNet Network¹⁹

VALORISATION

SURVEILLANCE AND OUTBREAK REPORTS

Infectious diseases among travellers and migrants in Europe, EuroTravNet 2010

P Gautret¹, J P Cramer², V Field³, E Caumes⁴, M Jensenius⁵, E Gkrania-Klotsas⁶, P J de Vries⁷, M P Grobusch⁷, R Lopez-Velez⁸,
F Castelli⁹, P Schlagenhauf¹⁰, H Hervius Askling¹¹, F von Sonnenburg¹², D G Lalloo¹³, L Loutan¹⁴, C Rapp¹⁵, F Basto¹⁶,
F Santos O'Connor¹⁷, L Weld¹⁸, P Parola (philippe.parola@univ-amu.fr)¹, for the EuroTravNet Network¹⁹

Euro Surveill. 2012;**17**(26):pii=20205

RAPID COMMUNICATIONS

2012 outbreak of acute haemorrhagic conjunctivitis in Indian Ocean Islands: identification of Coxsackievirus A24 in a returned traveller

C Aubry¹, P Gautret¹, A Nougairede², A S Dussouill¹, E Botelho-Nevers¹, C Zandotti¹, X De Lamballerie¹, P Brouqui¹,
P Parola (philippe.parola@univ-amu.fr)¹

Euro Surveill. 2012;**17**(22):pii=20185

RAPID COMMUNICATIONS

Detection on four continents of dengue fever cases related to an ongoing outbreak in Luanda, Angola, March to May 2013

Euro Surveill. 2013 May 23;**18**(21).

E Schwartz¹, E Meltzer (meltzere@zahav.net.il)¹, M Mendelson², A Tooke³, F Steiner⁴, P Gautret^{5,6}, B Friedrich-Jaenicke⁴,
M Libman⁷, H Bin⁸, A Wilder-Smith⁹, D J Gubler¹⁰, D O Freedman¹¹, P Parola^{5,6}

Médecine des Voyages: Hajj

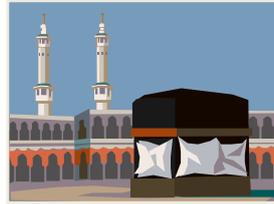
Cohorte des Pèlerins vus au Centre de Vaccination

Enquêtes épidémiologiques et de Connaissances, Attitudes, Pratiques

Recherche Clinique

AORC: 2013 120 prélevés avant le départ (respi + selles)

Projet avec Z Memmish sur place 1200 pèlerins



CREATION D ENSEIGNEMENTS RELATIFS AU WP 2 ESTAMPILLES IHU

UMI Université Montpellier I FACULTÉ MÉDECINE Montpellier - Nîmes Institut Boussier Bertrand

Faculté de Médecine Aix-Marseille Université MÉDITERRANÉE INFECTION

Capacité de Médecine tropicale
Année 2012-2013

Pr. Philippe Parola (Marseille) - Pr. Eric Delaporte (Montpellier)

Faculté de Médecine Aix-Marseille Université MÉDITERRANÉE INFECTION

Certificat d'Etudes Supérieures Universitaires (CESU)
Entomologie Médicale
Année 2012-2013

Professeur Philippe Parola
Jean-Michel Berenger

UMI Université Montpellier I FACULTÉ MÉDECINE Montpellier - Nîmes Institut Boussier Bertrand

Faculté de Médecine Aix-Marseille Université MÉDITERRANÉE INFECTION

DIU / DESIU
Médecine tropicale
et méditerranéenne - Santé internationale

Pr. Eric Delaporte (Montpellier) - Pr. Philippe Parola (Marseille)

Service de Santé des Armées Faculté de Médecine Aix-Marseille Université MÉDITERRANÉE INFECTION

CERTIFICAT D'ETUDES UNIVERSITAIRES (CEU)
Prévention des maladies du voyageur
2012-2013

Visibilité WP2a

Publications 2012: > 70

Publications 2013: > 40 (oct 2013)

Classement isiWeb of Knowledge sur les 5 dernières années

Travel & Diseases

- PAROLA P
- GAUTRET P
- PAROLA PHILIPPE
- SCHWARTZ E
- SCHWARTZ ELI
- VON SONNENBURG F
- WILDER-SMITH ANNELIES
- WILDER-SMITH A
- STEFFEN ROBERT
- SCHLAGENHAUF P
- FRANCO-PAREDES CARLOS
- LOUTAN L
- LOUTAN LOUIS
- CASTELLI F
- CAUMES ERIC
- FREEDMAN DO
- LOPEZ-VELEZ R

Hajj & Diseases

- MEMISH ZIAD A
- GAUTRET P
- BROUQUI P
- PAROLA P
- BARBESCHI M
- WILDER-SMITH A
- AHMED QA
- CEYHAN M
- AHMED F

Arthropods and disease

- RAOULT D
- FIKRIG E
- PAROLA P
- OTRANTO D
- SOCOLOVSKI C
- RIBEIRO JMC
- WEAVER SC
- BREITSCHWERDT EB

Ticks and Ricketts*

- RAOULT D
- LABRUNA MB
- PAROLA P
- SOCOLOVSKI C
- RAOULT DIDIER
- DE LA FUENTE J
- FOURNIER PE
- MEDIANNIKOV O
- PACHECO RC
- EREMEEVA ME

3) Work Package 3 : Microbiogénomique

Pierre Edouard Fournier

Work package 3 : Microbiogenomics

Objectifs -Statut

		Years				
WP3	Tasks	1	2	3	4	5
WP3.1	1 Culture and purification of intracellular bacteria	X	X			
	2 Culture and purification of bacteria isolated from diarrheic stools	X	X			
	3 Culture and purification of new bacteria using various media			X	X	
	4 Culture and purification of multi-drug resistant bacteria			X	X	
WP3.2	1 Culture and purification of giant viruses from environmental specimens	X	X			
	2 Co-culture and purification of virophages	X	X			
WP3.3	1 Development of an automated sequence annotation pipeline	X	X			
	2 Genomic sequencing by high throughput pyrosequencing	X	X	X	X	X
	3 Genomic annotation and comparison. Genome mining.	X	X	X	X	X
	4 Development of molecular detection tools			X	X	X
	5 Characterization of proteins exhibiting antigenic epitopes <i>in silico</i>				X	X
WP3.4	1 Selection of controls and specimens for which a viral agent is suspected	X				
	2 Purification of viral particles from each sample	X	X			
	3 Sequencing by high throughput pyrosequencing			X	X	X
	4 Identification of new pathogens			X	X	X
	5 Identification of new unknown sequences in databases				X	X
	6 Development of specific molecular detection tools from these new viruses				X	X

A ce jour, les points d'étape du WP3 sont respectés, et certains objectifs ont été atteints en avance.

1) WP 3.1 Sélection de bactéries pour séquençage génomique

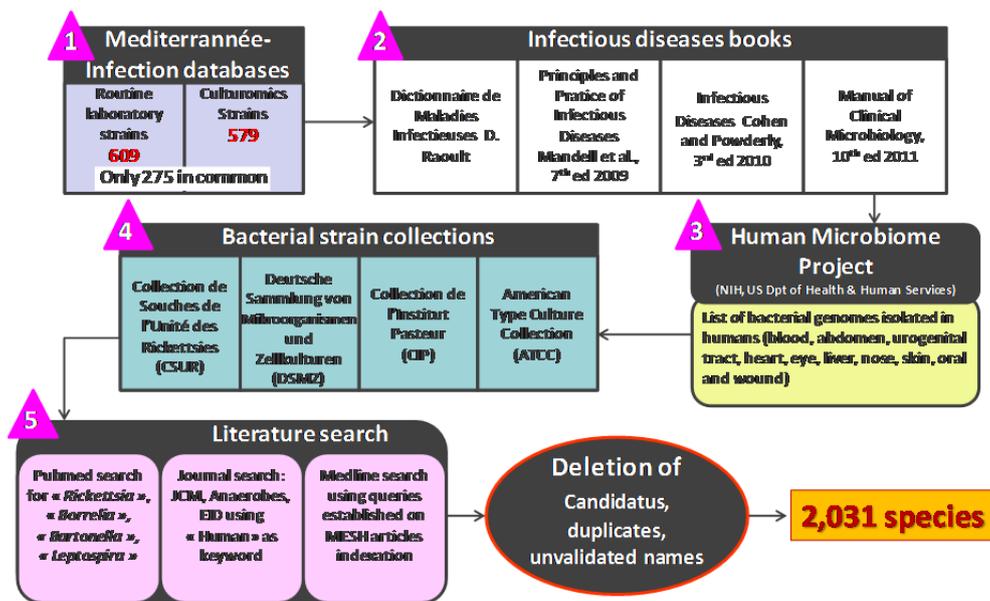
En 2012-2013, 380 isolats bactériens humains ont été sélectionnés pour séquençage génomique, soit quatre fois plus que prévu initialement. Ces bactéries sont réparties dans les catégories suivantes : 21 bactéries intracellulaires, 44 nouvelles espèces de la flore intestinale, 29 autres nouvelles espèces, 20 bactéries provenant de cas cliniques inhabituels pour séquençage génomique en temps réel, 24 isolats provenant d'espèces connues pour lesquelles aucun génome n'était disponible et de 242 souches incluses dans les études de pangénomique (*Bartonella*, *Coxiella burnetii*, *Kingella kingae*, *Mycobacterium* sp., *Rickettsia* sp., *Tropheryma whipplei*).

Le grand nombre de bactéries sélectionnées a été facilité par la stratégie de « culturomics », mise au point au laboratoire (Lagier et coll. Clin Microbiol Infect. 2012 ; 18:1185-93, Dubourg et al., Eur J Clin Microbiol Infect dis 2013 ; 32:637-45, Pfeiderer et coll. Eur J Clin Microbiol Infect dis 2013 ; EPUB). Cette nouvelle stratégie de culture, basée sur la diversification des conditions de culture (70 conditions différentes basées sur diverses combinaisons de composants moyennes, température d'incubation et temps, atmosphère), a permis l'isolement de 579 espèces

bactériennes, dont plus de 50 n'étaient pas décrites auparavant. Une autre conclusion frappante des résultats fournis par cette stratégie est que ses résultats diffèrent de ceux de la métagénomique. En effet, seuls 82 % des bactéries identifiées par culturomique n'ont pas été détectées par métagénomique.

Une autre tâche du WP3.1, réalisée en 2012, a été l'isolement des plus grandes bactéries et archae, ainsi que du plus grand virus, associés à l'homme.

Une dernière tâche du WP3.1 était de créer la première collection de toutes les espèces bactériennes associées à l'homme. Par une recherche multi-paramétrique de la littérature scientifique et des collections de souches, 2,031 espèces différentes ont été identifiées.



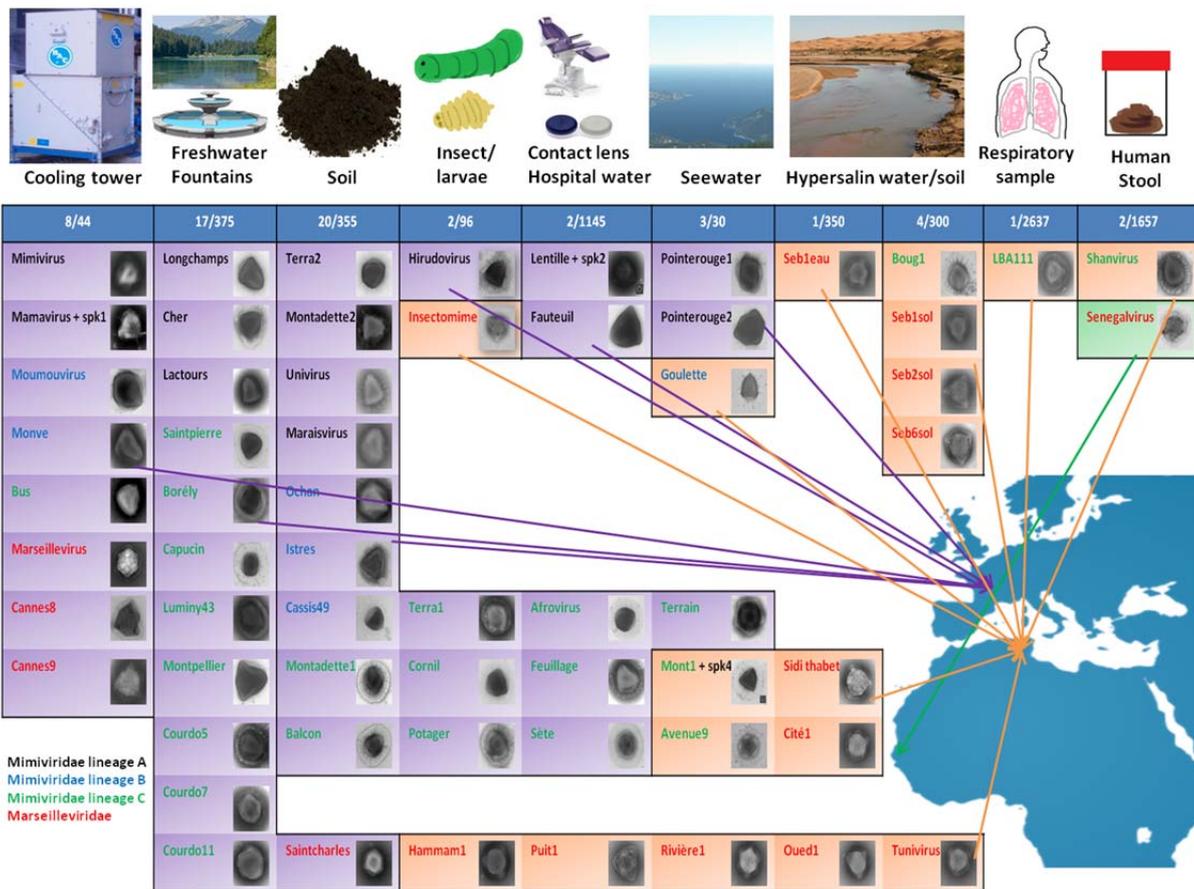
À ce jour, notre collection, la collection de Souches de l'Unité des Rickettsies (WDCM 875), contient 273 espèces humaines distinctes, et l'objectif est d'obtenir 1 500 espèces distinctes dans les 2 ans.

Le personnel travaillant à la réalisation de la tâche WP3.1 comporte 4 chercheurs seniors, 3 chercheurs juniors, 1 technicien de culture, 1 technicien de collection et deux étudiants en thèse d'Université.

2) WP 3.2 Culture de virus géants et virophages

L'identification de Mimivirus en 2003 par notre équipe a ouvert un nouveau champ de recherche sur les virus géants, associés à des amibes dans l'environnement. Ce champ a été encore renforcé en 2008 par la découverte d'un virophage dans Mimivirus (La Scola et al. 2008 Nature., 455:100-4). Les virus géants sont actuellement proposés comme constituant un quatrième domaine de la vie.

Les objectifs du WP3.2 étaient de cultiver et purifier des virus géants environnementaux et co-cultiver et purifier des virophages.



A ce jour, 61 virus géants et 4 virophages ont été isolés, et leur rôle pathogène potentiel démontré.

Le personnel travaillant à la réalisation de la tâche WP3.2 comporte 4 chercheurs seniors, 2 techniciens de culture et cinq étudiants en thèse d'Université.

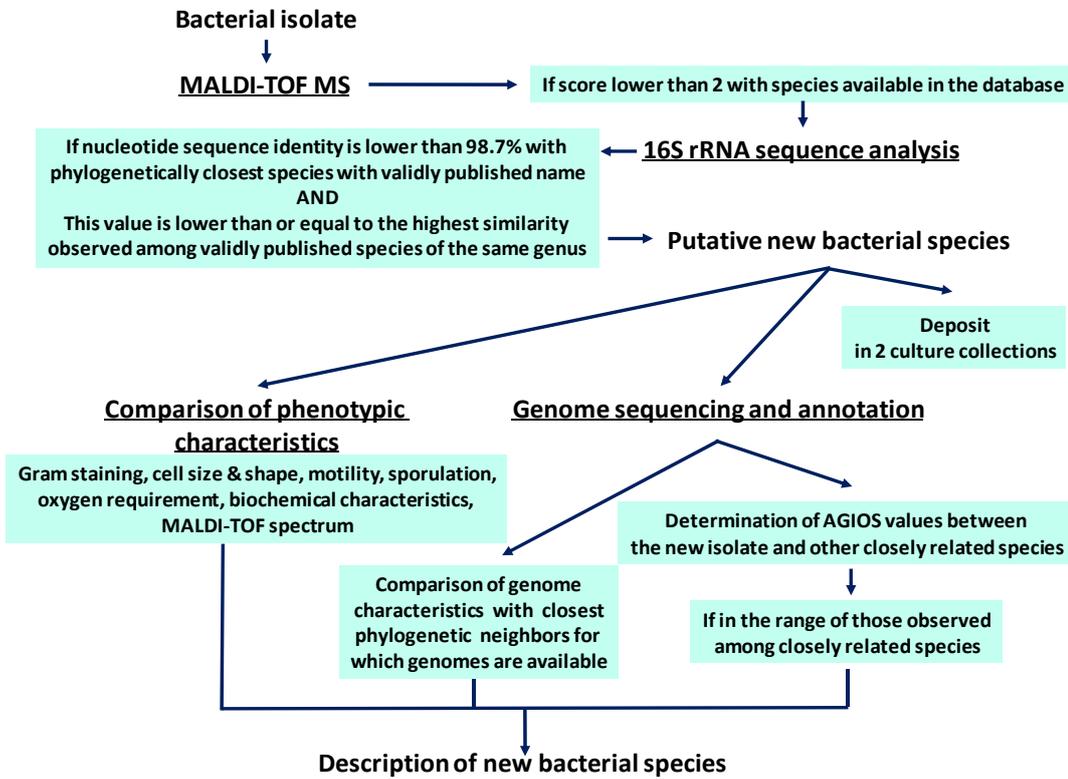
3) WP 3.3 séquençage génomique

La tâche WP3.3 repose sur le développement d'une plate-forme de séquençage qui comporte actuellement 8 séquenceurs à haut débit : 2 454 GS-FLX et 1 GS Junior (Roche), 1 Solid et 2 Ion Torrent PGM (LifeTechnologies) et 2 MiSeq (Illumina). La production de cette plate-forme a été de 197 génomes et 35 métagénomes séquencés en 2012, et 189 génomes et 217 métagénomes en 2013. Le budget annuel de la plate-forme était 1,32 millions d'Euros pour 2012 et 0,94 millions d'Euros pour les neuf premiers mois de 2013. Le coût consolidé d'un séquençage de génome bactérien par notre plate-forme est de 2 000 Euros. Par comparaison avec le nombre total de génomes bactériens séquencés au 14 octobre 2013 dans le monde (6837), les membres de l'IHU ont séquencé 474 génomes (7 % du total). De plus, la plate-forme de séquençage de l'IHU est classée 8ème en nombre de génomes de bactéries associées à l'homme.

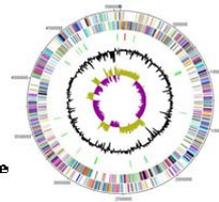
L'un des objectifs de la tâche WP3.3 était le développement de pipelines d'annotation génomique. A ce jour, 4 pipelines ont été développés au sein de l'IHU, dont « Piprck » dédié à l'annotation des génomes de *Rickettsia*, «

AGIOS » dédié à la détermination de la similarité interspécifique des séquences génomiques, un pipeline dédié à la détection et l'identification des gènes de résistance aux antibiotiques, et un pipeline d'annotation générale développé en collaboration avec la start-up Xegen. Un des objectifs de la tâche WP3.3 en 2014 sera mise à niveau du pipeline Xegen pour y inclure l'algorithme d'AGIOS, la détection de gènes de résistance aux antibiotiques, de CRISPRs et d'autres éléments génétiques mobiles, ainsi que des modules toxine-anti-toxine. Un pipeline similaire est également développé pour les génomes viraux. En outre, une base de données des valeurs de similarité de séquence d'ARNr 16S parmi les espèces bactériennes validées nommé "16S Yourself » a été développée, et une banque génomique a été créée.

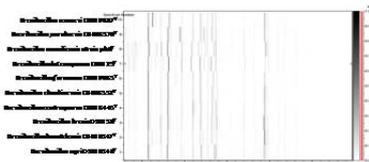
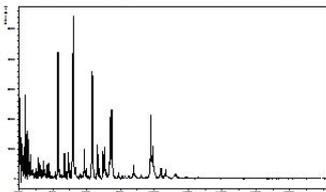
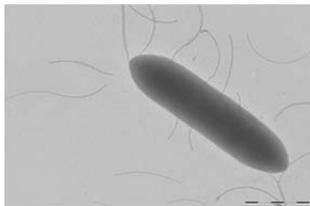
L'isolement de nombreuses nouvelles espèces bactériennes grâce à la stratégie de culturomique a mis en évidence la nécessité de critères taxonomiques génétiques fiables. Toutefois, les critères officiels actuellement utilisés, comportant la similarité des séquences d'ARNr 16S, l'hybridation ADN-ADN et les différences de G + C%, manquent de reproductibilité intra - et inter - laboratoire (Sentaosa & Fournier. Clin Microbiol Infect. 2013; 19:790-5). Nous avons élaboré une nouvelle stratégie taxonomique nommée « taxono-génomique » qui combine des critères phénotypiques, y compris pour la première fois les spectres protéiques obtenus par MALDI-TOF, et génotypiques, incluant l'analyse du génome. Cette stratégie a été appliquée à toutes nos nouvelles espèces. La production scientifique de la tâche WP3.3 a consisté en la publication de 45 génomes bactériens en 2012 et 23 jusqu'à mi-octobre 2013. De plus, la stratégie de taxono-génomique, initialement rejetée par les taxonomistes internationaux en 2011, a été approuvée en 2013 par la validation officielle de 8 de nos nouveaux genres et espèces dans l'International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, y compris *Aeromicrobium massiliense*, *Alistipes timonensis*, *Anaerococcus senegalensis*, *Brevibacillus massiliensis*, *Brevibacterium senegalense*, *Herbaspirillum massiliense*, *Kurthia massiliensis* et *Senegalemassilia anaerobia*.



Taxonogenomics



• *Brevibacillus massiliensis* (Hugon et al. Non-contiguous finished genome sequence and description of *Brevibacillus massiliensis* sp. nov. Stand. Genom. Sci. 2013;8:315-324)



- 96% 16S rRNA similarity with *B. brevis*
- 67.3 – 71.1 % similarity at the genome level

Attribute	Value	% of total
Genome size (bp)	5,051,018	
RNA coding region (bp)	4,461,706	88.72
RNA GC content (bp)	2,682,091	53.10
Number of replicons	1	
Extrachromosomal elements	0	
Total genes	5,135	100
RNA genes	64	1.65
sRNA operons	1	
Putative coding genes	5,052	98.36
Genes with function prediction	4,168	82.25
Genes assigned to COGs	3,708	72.06
Genes with peptide signals	354	6.89
Genes with transmembrane helices	1,277	24.86
CDS ORFs repeats	0	

Code	Value	% of total	Description
J	165	3.27	Translation
A	0	0	RNA processing and modification
K	405	8.0	Transcription
L	176	3.48	Replication, recombination and repair
R	1	0.02	Chromatin structure and dynamics
D	33	0.65	Cell cycle control, mitosis and meiosis
Y	0	0	Nuclear structure
V	50	0.99	Defense mechanisms
T	233	4.61	Signal transduction mechanisms
M	181	3.58	Cell wall/membrane biogenesis
N	60	1.19	Cell motility
Z	0	0	Cytoskeleton
W	0	0	Extracellular structures
U	42	0.83	Intracellular trafficking and secretion
O	111	2.20	Post-translational modification, protein turnover, chaperones
C	251	4.97	Energy production and conversion
G	327	6.47	Carbohydrate transport and metabolism
H	700	13.86	Amino acid transport and metabolism
F	188	3.74	Nucleotide transport and metabolism
I	150	3.15	Cofactor transport and metabolism
J	171	3.39	Lipid transport and metabolism
P	317	6.28	Inorganic ion transport and metabolism
Q	150	2.97	Secondary metabolite biosynthesis, transport and catabolism
X	578	11.44	General function prediction only
S	310	6.32	Function unknown
-	1,268	24.91	Not in COGs

En 2014, l'utilisation des pangénomes bactériens pour la classification taxonomique sera évaluée.

Le personnel travaillant à la réalisation de la tâche WP3.3 comporte 5 chercheurs seniors, 7 ingénieurs bio-informaticiens, 2 ingénieurs de séquençage, 2 techniciens de séquençage, 1 technicien de collection microbienne, 1 étudiant en Master 2, 7 étudiants en thèse d'Université et 2 post-doctorants.

4) WP 3.4 Métagénomique virale

Les objectifs de la tâche WP3.4 incluent:

- La sélection de spécimens dans lesquels un agent viral est suspecté

300 spécimens ont été sélectionnés à ce jour (incluant les contrôles): sang, liquide péricardique, LCR, selles, humeur vitrée, aspirations nasopharyngées, biopsies pulmonaires, etc...

- Purification de particules virales de chaque spécimen

La purification des particules virales et leur ADN a été réalisée pour 197 spécimens (pureté et concentration vérifiées pour chaque spécimen)

- Séquençage à haut débit

Les métagénomomes viraux ont été séquencés pour 157 spécimens: 77 liquides péricardiques, 25 LCR, 16 écouvillons nasaux, 20 humeurs vitrées, 12 échantillons de corail, 7 autres (coprolithes, sérum, biopsies)

- Identification de nouveaux pathogènes

L'analyse des séquences de ces spécimens est actuellement réalisée. Un virus géant, *Marseillevirus*, a été découvert dans le sang d'un donneur de sang (confirmé par microscopie électronique, ELISA et séquençage génomique). Ce virus est capable de répliquer dans des lymphocytes T immortalisés. Le screening de 200 donneurs de sang et de 10 enfants a permis la mise en évidence d'anticorps contre ce virus chez ~ 10% d'entre eux, ce qui suggère une association fréquente à l'homme (Popgeorgiev *et al.* *J. Infect. Dis.* 2013; 208:1042-50). Un autre *Marseillevirus* a également été détecté dans une adénopathie et le sang d'un enfant de 11 mois souffrant d'adénopathie inguinale (Popgeorgiev *et al.* *J. Clin. Microbiol.* 2013; epub).

La production scientifique de la tâche WP3.4 en 2013 a consisté en 10 articles dont 4 sont soumis (*JID*, *JCM*, *JCV*, *Intervirology*, *ISME Journal*, *PLoS One*, *SIGS*, *AEM*).

Le personnel travaillant à la réalisation de la tâche WP3.4 comporte 2 chercheurs seniors, 2 ingénieurs, 1 technicien, 1 étudiant en Master 2, 1 étudiant en thèse d'Université et 1 post-doctorant.

Conclusion et perspective : avec le séquençage de 197 génomes bactériens en 2012 et 191 à ce jour en 2013, plus la publication de 68 articles consacrés à des génomes bactériens au cours des deux premières années du work package 3, l'IHU se place parmi les 10 premières plateformes de séquençage de bactéries associées à l'homme. Outre la poursuite du séquençage des nouvelles espèces bactériennes, avec 37 projets en cours, de nouvelles pistes seront explorées pour la classification taxonomique des bactéries à partir des séquences génomiques, et notamment l'étude du pangénome,

en commençant par les bactéries du genre *Rickettsia* et *Bartonella*. Les études métagénomiques, tant bactériennes que virales, ne seront pas oubliées, avec l'analyse des 217 métagénomomes séquencés au cours de la seule année 2013. Sur le plan des capacités de séquençage à haut débit, la plateforme de séquençage de l'IHU testera prochainement la technologie Nanopore. Par ailleurs, les différents pipelines d'analyse bioinformatique de l'IHU existants continueront à faire l'objet d'améliorations avec l'inclusion de nouveaux outils d'analyse, et un pipeline d'annotation et analyse génomique des génomes viraux sera créé.

Work Package 3

Microbiogenomics

Pierre-Edouard FOURNIER



Milestones

WP3	Tasks	Years				
		1	2	3	4	5
WP3.1	1 Culture and purification of intracellular bacteria	X	X			
	2 Culture and purification of bacteria isolated from diarrheic stools	X	X			
	3 Culture and purification of new bacteria using various media			X	X	
	4 Culture and purification of multi-drug resistant bacteria			X	X	
WP3.2	1 Culture and purification of giant viruses from environmental specimens	X	X			
	2 Co-culture and purification of virophages	X	X			
WP3.3	1 Development of an automated sequence annotation pipeline	X	X			
	2 Genomic sequencing by high throughput pyrosequencing	X	X	X	X	X
	3 Genomic annotation and comparison. Genome mining.	X	X	X	X	X
	4 Development of molecular detection tools			X	X	X
	5 Characterization of proteins exhibiting antigenic epitopes <i>in silico</i>				X	X
WP3.4	1 Selection of controls and specimens for which a viral agent is suspected	X				
	2 Purification of viral particles from each sample	X	X			
	3 Sequencing by high throughput pyrosequencing		X	X	X	
	4 Identification of new pathogens			X	X	X
	5 Identification of new unknown sequences in databases				X	X
	6 Development of specific molecular detection tools from these new viruses				X	X

WP3 total budget 4,915,358 €

WP 3.1 Selection of bacteria for genome sequencing

Objectives

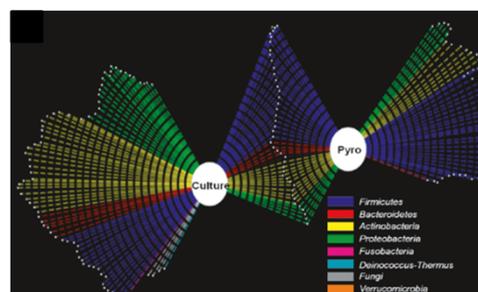
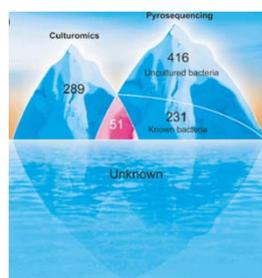
Select 100 human bacteria among:

- Intracellular bacteria
- Bacteria from diarrheic patients in Senegal
- New bacteria (digestive, others)
- Multi-drug resistant bacteria

Culturomics, the comeback of culture

(Lagier et al. Clin Microbiol Infect. 2012;18:1185-93, Dubourg et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013;32:637-45, Pfeiderer et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013; Epub)

- Diversification of culture conditions (>70)
- > 50 new bacterial species from stool specimens
- Results from culturomics and metagenomics differ



- Need for reliable taxonomic tools

Current taxonomic requirements

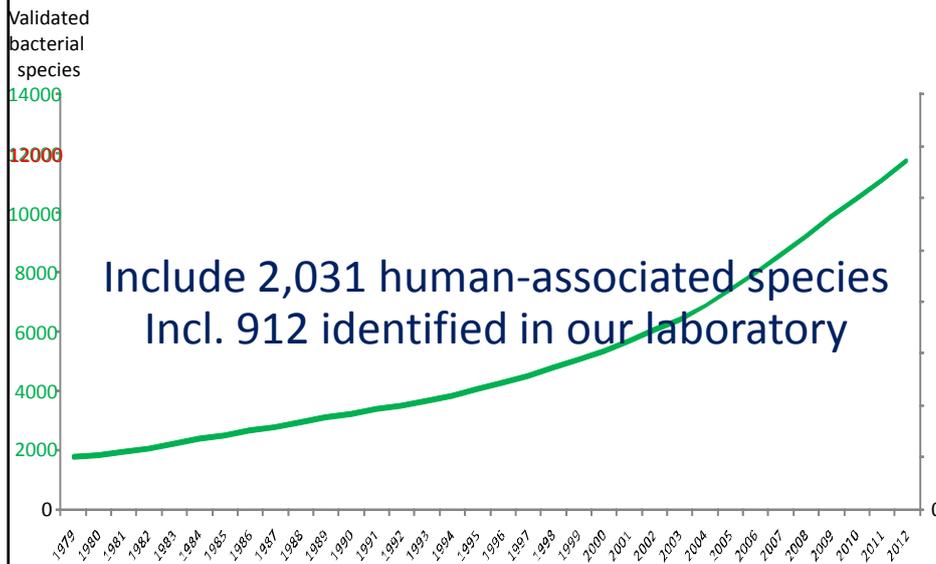
- Polyphasic approach

Criteria	Examples
Morphology	Size and shape of cells; arrangements in pairs, clusters, or filaments; presence of flagella, pili, endospores, capsules
Staining	Gram-positive, Gram-negative, acid-fast
Growth	Characteristics in liquid and solid cultures, colony morphology, development of pigment
Nutrition	Autotrophic, heterotrophic, fermentative with different products; energy sources, carbon sources, nitrogen sources, needs for special nutrients
Physiology	Temperature (optimum and range); pH (optimum and range), oxygen requirements, salt requirements, osmotic tolerance, antibiotic sensitivities and resistances
Biochemistry	Nature of cellular components such as cell wall, RNA molecules, ribosomes, storage inclusions, pigments, antigens; biochemical tests
Genetics	Percentage of DNA bases (G + C ratio); DNA hybridization
Serology	Slide agglutination, fluorescent-labeled antibodies
Phage typing	Susceptibility to a group of bacteriophages
Sequence of bases in rRNA	rRNA sequencing
Protein profiles	Separate proteins by two-dimensional PAGE (electrophoresis)

- 16S rDNA similarity < 97% (98.7%) / < 95% at the genus level
- DNA-DNA hybridization < 70%
- GC content difference > 5%
- Deposit of strains in 2 distinct official collections in distinct countries

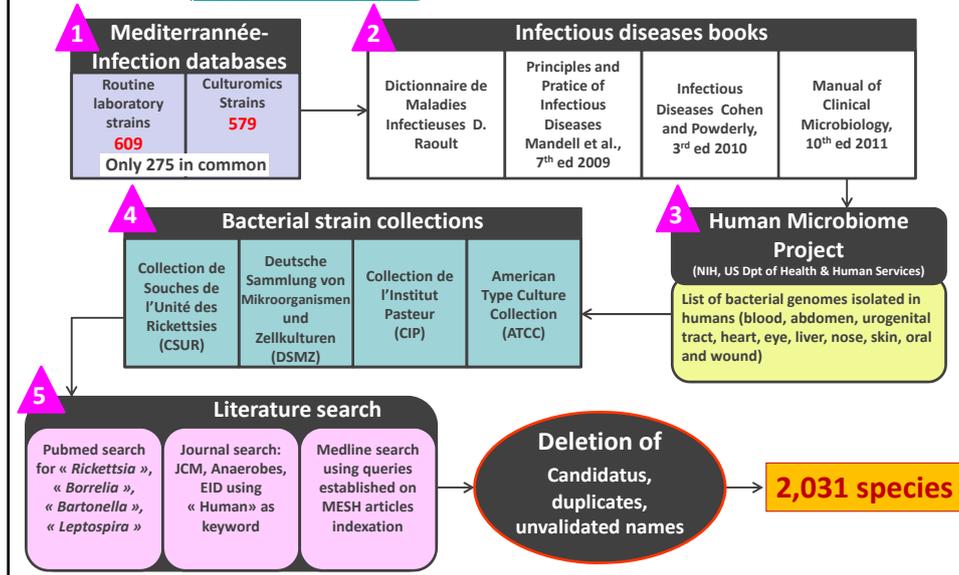
Collection Acronym	Name	Location
ATCC®	American Type Culture Collection	Manassas, Virginia
NCTC®	National Collection of Type Cultures	Health Protection Agency, United Kingdom
BCCM®	Belgium Coordinated Collection of Microorganisms	Ghent, Belgium
CIP®	Collection Institut Pasteur	Paris, France
DSMZ®	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen	Braunschweig, Germany
JCM®	Japan Collection of Microorganisms	Saitama, Japan
NCCE®	Netherlands Culture Collection of Bacteria	Utrecht, Netherlands
NCTB®	National Collection of Industrial, Marine and food bacteria	Aberdeen, Scotland

Taxonomy



The human bacteriome

Identification of all human-associated bacteria among all bacterial species validated since 1980 (<http://www.bacterio.net/>). Results obtained from 5 different sources



WP 3.1 Selection of bacteria for genome sequencing

Output

2012-2013: 380 bacteria

- Intracellular: 21
- New species from the gut flora: 44
 - Other new species: 29
 - Real-time genomics: 20
- Known species without genomes: 24
- Pangenomes: 242 strains

WP 3.1 Selection of bacteria for genome sequencing

Personnel

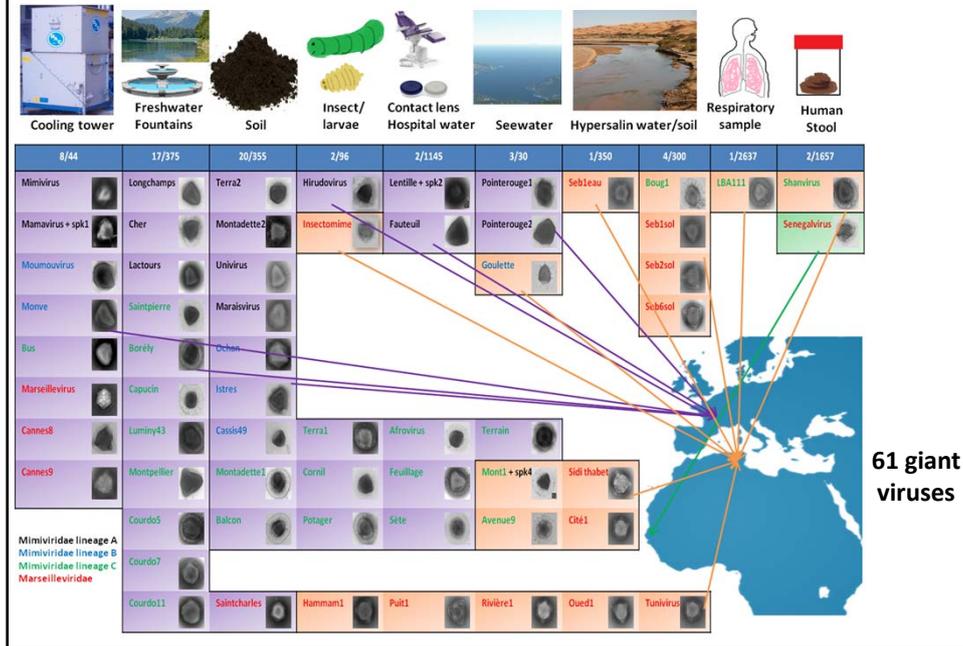
Senior researchers:	D. Raoult, M. Drancourt, B. La Scola, JM. Rolain
Junior researchers:	F. Bittar, JC Lagier, M. Million
Culture technician:	A. Martinez
Collection technician:	J. Terras
PhD students:	P. Hugon, M. Keita

WP 3.2 Culture of giant viruses and virophages

Objectives

- Culture and purification of environmental giant viruses
- Co-culture and purification of virophages

WP 3.2 Culture of giant viruses and virophages



WP 3.2 Culture of giant viruses and virophages

Personnel

Senior researchers: D. Raoult, B. La Scola, P. Colson, I. Pagnier

Culture technicians: L. Barassi, P. Raymond

PhD students: M Boughalmi, M Slimani, DG Retenod, H. Saadi, M. Gaia

WP 3.3 Genomic sequencing

Objectives

- Development of annotation pipelines
- High throughput genomic sequencing
- Genomic comparison
- Development of molecular detection tools
- *In silico* identification of immunogenic proteins
- 1 world record per year

WP 3.3 Genomic sequencing

Sequencing facility

High throughput sequencing

454 GS-FLX (450 bp, 400 Mb/run)

454 GS-FLX+ (700 bp, 650 Mb/run)

SOLID (50 bp, 20 Gb/run)

2 MiSeq (2x250 bp, 8 Gb/run)



Real-time sequencing

2 Ion Torrent PGM

(200bp, 10 Mb – 1 Gb/run,
4 genomes / week)

454 Junior

(400 bp, 35 Mb/run)



WP 3.3 Genomic sequencing

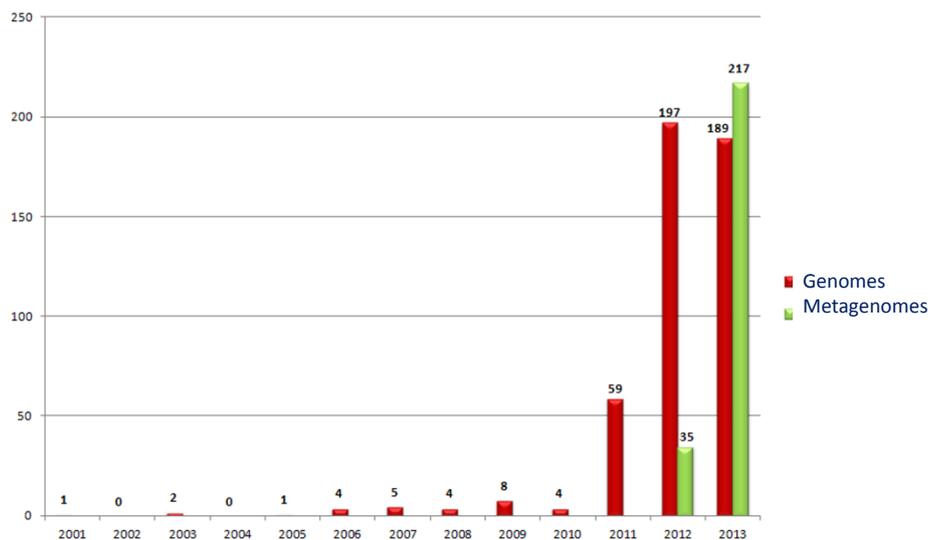
Budget

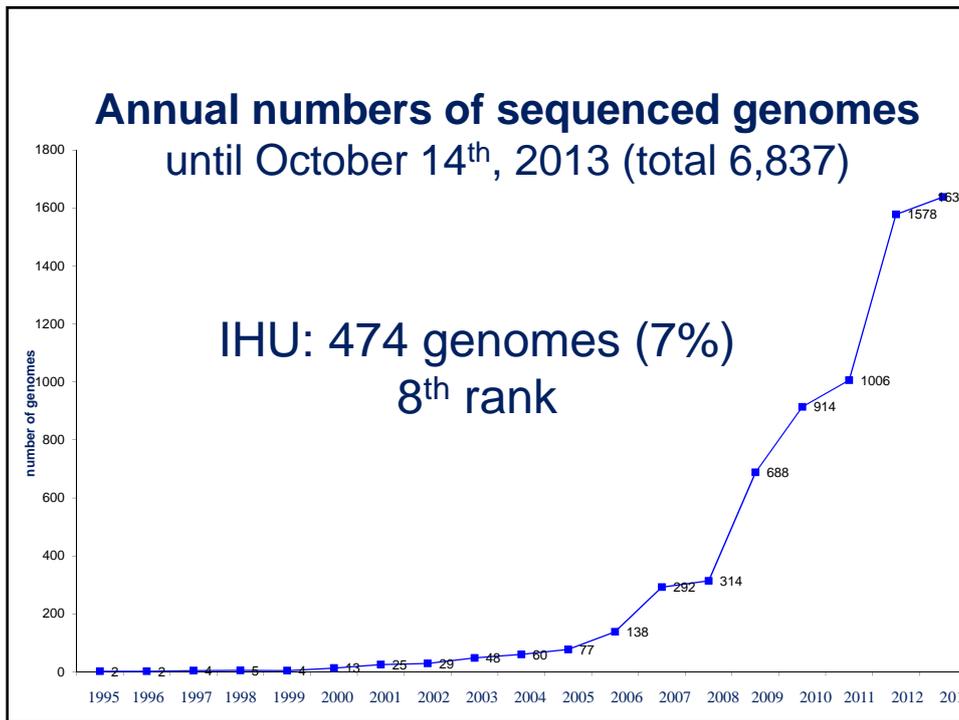
- 2012: 1.32 M€
- 2013: 0.94 M€

- Genome sequencing consolidated cost: 2 k€

WP 3.3 Genomic sequencing

Number of genomes and metagenomes sequenced per year





WP 3.3 Genomic sequencing

Annotation

- PipRick pipeline for *Rickettsia* species
- Pipeline for identification of antibiotic resistance genes

Future development of the Xegen pipeline

- improve search of toxin-antitoxin modules
- intergrate AGIOS and ATB resistance
- Develop a pipeline for viral genome annotation
- Develop tools for improved MiSeq read assembly

54059€

ID	PROJET	STATUT
001
002
003
004
005
006
007
008
009
010
011
012
013
014
015
016
017
018
019
020
021
022
023
024
025
026
027
028
029
030
031
032
033
034
035
036
037
038
039
040
041
042
043
044
045
046
047
048
049
050

Genomic bank

Méditerranée-Infection

WP 3.3 Genomic sequencing

Personnel

Senior researchers:	D. Raoult, PE. Fournier, B. La Scola, JM. Rolain, M. Drancourt
Junior researchers:	V. Merhej, J.C. Lagier, M. Million, F. Bittar
Bioinformatics engineers:	O. Crosse (<i>Bartonella</i>) K. El Karkouri (α -proteobacteria, primer design) A. Caputo (sequence submission) M.A. Garibal (genomic annotation) F. Armougom (metagenomics) D. Bachar (metagenomics)
Sequencing engineers:	C. Robert, C. Blanc-Tailleur
Sequencing technicians:	T. Nguyen, N. Labas
Collection technician:	J. Terras
Master's students:	M. Rossi (ARNr 16S)
PhD students:	R. Aghnatiou (<i>Rhodopirellula</i>) H. Elbir (<i>Borrelia</i>) A. Kumar Mishra (Taxonogenomics) R. Padmanabhan (Taxonogenomics) L. Rouli (<i>Kingella</i> , <i>Coxiella</i> pangenome) F. d' Amatto (<i>Coxiella</i> pangenome) E. Sentaosa (<i>R. conorii</i> – <i>R. sibirica</i>)
Post-doctoral students:	D. Ramasamy (Taxonogenomics) S. Gupta (resistance gene pipeline)

WP 3.3 Genomic sequencing

Output 2012: 45 bacterial genomes published
+ Largest human bacterial genome
+ Largest human archaeal genome
+ Largest human viral genome

<i>Rickettsia slovacica</i>	J Bacteriol
<i>Rickettsia sibirica sibirica</i>	J Bacteriol
<i>Anaerococcus senegalensis</i>	SIGS
<i>Rickettsia sibirica mongolotimonae</i>	J Bacteriol
<i>Rickettsia helvetica</i>	J Bacteriol
<i>Diploricickettsia massiliensis</i>	J Bacteriol
<i>Rickettsia conorii indica</i>	J Bacteriol
<i>Alistipes senegalensis</i>	SIGS
<i>Alistipes timonensis</i>	SIGS
<i>Anaerococcus vaginalis "grossensis" PH9</i>	SIGS
<i>Clostridium senegalense</i>	SIGS
<i>Rickettsia honei</i>	J Bacteriol
<i>Rickettsia conorii caspia</i>	J Bacteriol
<i>Bacillus timonensis</i>	SIGS
<i>Rickettsia conorii israelensis</i>	J Bacteriol
<i>Rickettsia australis</i>	J Bacteriol
<i>Kingella kingae</i>	J Bacteriol
<i>Paenibacillus senegalensis</i>	J Bacteriol
<i>Peptoniphilus timonensis</i>	SIGS
<i>Rickettsia japonica</i>	J Bacteriol
<i>Peptoniphilus grossensis</i>	SIGS
<i>Herbaspirillum massiliense</i>	SIGS
<i>Peptoniphilus obesiensis</i>	SIGS
<i>Brevibacterium senegalense</i>	SIGS
<i>Aeromicrobium massiliense</i>	SIGS
<i>Cellulomonas massiliensis</i>	SIGS
<i>Rayanella massiliensis</i>	J Bacteriol
<i>Legionella tunisiensis</i>	J Bacteriol
<i>Bartonella birtlesii</i>	J Bacteriol
<i>Methanomasilloccoccus luminyensis</i>	J Bacteriol
<i>Borrelia crocidurae</i>	J Bacteriol
<i>Brevibacterium massiliense</i>	J Bacteriol
<i>Actinomyces massiliensis</i>	J Bacteriol
<i>Tsukamurella sp.</i>	J Bacteriol
<i>Microbacterium yanicii</i>	J Bacteriol
<i>Acinetobacter baumannii colIS</i>	AAC
<i>Acinetobacter baumannii colIR</i>	AAC
<i>Actinomyces timonensis</i>	J Bacteriol
<i>Coxiella burnetii 109</i>	J Bacteriol
<i>Bartonella rattiaustralis</i>	J Bacteriol
<i>Bartonella rattiaustralis</i>	J Bacteriol
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Mol Biol Evol
<i>Afpia birgiae</i>	J Bacteriol
<i>Staphylococcus massiliensis</i>	J Bacteriol
<i>Kurthia massiliensis</i>	J Bacteriol

WP 3.3 Genomic sequencing

Output 2013: 23 bacterial genomes published

Submitted genomes: 8

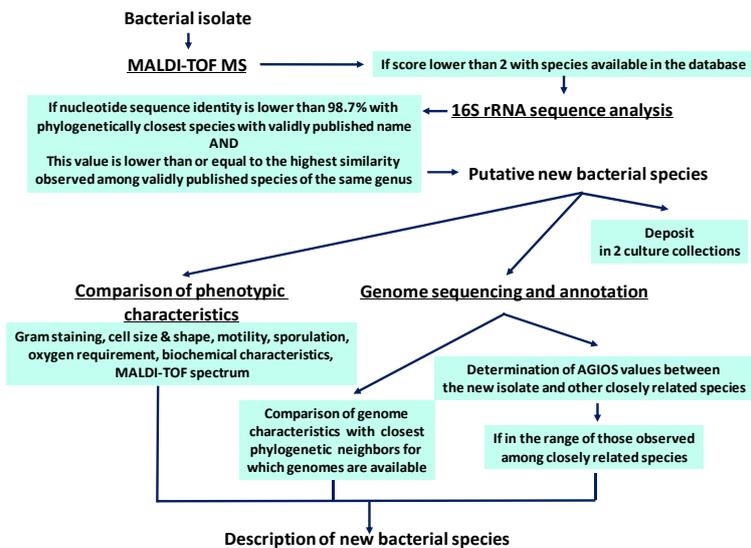
Ongoing: 40

<i>Staphylococcus epidermidis</i> endocardite	JCM
<i>Senegalemassilia anaerobia</i>	SIGS
<i>Grosso massiliensis/Alistipes obesi</i>	SIGS
<i>Peptoniphilus senegalensis</i>	SIGS
<i>Enterobacter massiliensis</i>	SIGS
<i>Timonella senegalensis</i>	SIGS
<i>Bacillus massilosenegalensis</i>	SIGS
<i>Brevibacillus massiliensis</i>	SIGS
<i>Dielma fastidiosa</i>	SIGS
<i>Enorma massiliensis</i>	SIGS
<i>Bartonella senegalensis</i>	SIGS
<i>Mycobacterium simiae</i>	SIGS
<i>Mycobacterium septicum</i>	Genome ann
<i>Kallipyga massiliensis</i>	SIGS
<i>Megasphaera massiliensis</i>	SIGS
<i>Bacillus massilloanorexius</i>	SIGS
<i>Fenollara massiliensis</i>	SIGS
<i>Anaerococcus pacaensis</i>	SIGS
<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>anaerobius</i>	SIGS
<i>Clostridium dakarene</i>	SIGS
<i>Nosocomiicoccus massiliensis</i>	SIGS
<i>Bacillus massiliogorillae</i>	SIGS
<i>Bartonella florencae</i>	SIGS

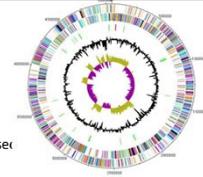
<i>Oceanobacillus massiliensis</i>
<i>Phocaeicola abscessus</i>
<i>Corynebacterium timonense</i>
<i>Holdemania massiliensis</i>
<i>Halopiger galeamassiliensis</i>
<i>Halopiger djelfamassiliensis</i>
<i>Alistipes massilloanorexius</i>
<i>Corynebacterium reamassiliense</i>

Taxonogenomics

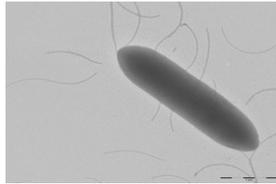
Polyphasic approach



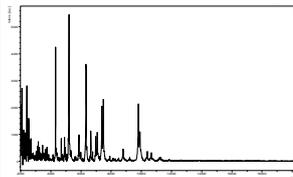
Taxonogenomics



• *Brevibacillus massiliensis* (Hugon et al. Non-contiguous finished genome sequence and description of *Brevibacillus massiliensis* sp. nov. Stand. Genom. Sci. 2013;8:315-324)



Attribute	Value	% of total*
Genome size (bp)	5,051,018	
DNA coding region (bp)	4,481,706	88.72
DNA G+C content (bp)	2,682,091	53.10
Number of replicons	1	
Extrachromosomal elements	0	
Total genes	5,135	100
RNA genes	84	1.63
rRNA operons	1	
Protein-coding genes	5,051	98.36
Genes with function prediction	4,198	81.75
Genes assigned to COGs	3,793	73.86
Genes with peptide signals	354	6.89
Genes with transmembrane helices	1,277	24.86
CRISPR repeats	0	



- 96% 16S rRNA similarity with *B. brevis*
- 67.3 – 71.1 % similarity at the genome level

Code	Value	% of total*	Description
J	165	3.27	Translation
A	0	0	RNA processing and modification
K	405	8.0	Transcription
L	176	3.48	Replication, recombination and repair
B	1	0.02	Chromatin structure and dynamics
D	33	0.65	Cell cycle control, mitosis and meiosis
Y	0	0	Nuclear structure
V	50	0.99	Difense mechanisms
T	233	4.61	Signal transduction mechanisms
M	181	3.58	Cell wall/membrane biogenesis
N	60	1.19	Cell motility
Z	0	0	Cytoskeleton
W	0	0	Extracellular structures
U	42	0.83	Intracellular trafficking and secretion
O	111	2.20	Posttranslational modification, protein turnover, chaperones
C	251	4.97	Energy production and conversion
G	327	6.47	Carbohydrate transport and metabolism
E	700	13.86	Amino acid transport and metabolism
F	88	1.74	Nucleotide transport and metabolism
H	159	3.15	Coenzyme transport and metabolism
I	171	3.39	Lipid transport and metabolism
P	317	6.28	Inorganic ion transport and metabolism
Q	150	2.97	Secondary metabolites biosynthesis, transport and catabolism
R	578	11.44	General function prediction only
S	319	6.32	Function unknown
-	1,258	24.91	Not in COGs

WP 3.3 Genomic sequencing

2011: IJSEM, J. Bacteriol., J. Microbiol. Meth.: refusal!
SIGS: YES! => 41 new species submitted in 2012-2013

**2013: Validation of the taxonogenomics strategy
by the ICSP**

Aeromicrobium massiliense
Alistipes timonensis
Anaerococcus senegalensis
Brevibacillus massiliensis
Brevibacterium senegalense
Herbaspirillum massiliense
Kurthia massiliensis
Senegalimassilia anaerobia

Future prospects

- Is one genome per taxon sufficient for species definition?
- The genomic content of a species may vary among strains : each new *C. diphtheriae* genome has 65 new genes (Trost. et al. J. Bacteriol. 2012;194:3199-3215) vs 4 *Bacillus anthracis* complete the pangenome (Keim et al. Mol.Aspects Med.2009;30:397-405)
- May the pangenome of bacteria be used for taxonomy?
- To date, *C. burnetii*, *K. kingae*, *Mycobacterium* species, *Rickettsia* species, *T. whipplei*, *Bartonella* species (264 strains)

WP 3.4 Viral metagenomics

Objectives

- **Selection of specimens in which a viral agent is suspected**
300 specimens selected (incl. controls): blood, pericardic fluid, CSF, stool, vitreous humour, nasopharyngeal aspirates , lung biopsies, etc...
- **Purification of viral particles from each specimen**
Purification of viral particles and their DNA from 197 specimens (purity and concentration verified for each specimen)
- **High throughput sequencing**
Viral metagenomes sequenced for 157 specimens: 77 PF, 25 CSF, 16 nasal swabs, 20 vitreous humours, 12 corals, 7 others (coprolithes, serum, biopsie)
- **Identification of new pathogens**
Ongoing sequence analysis

WP 3.4 Viral metagenomics

Personnel

Senior researcher:	C. Desnues
Engineers:	S. Monteil S. Temmam
Technician:	P. Jardot
Master's student:	D. Phung
PhD student:	L. Fancello
Post-doctoral student:	N. Popgeorgiev

WP 3.4 Viral metagenomics

Output

- **2013: 10 publications incl. 4 submitted (JID, JCM, JCV, Intervirology, ISME Journal, PLoS One, SIGS, AEM)**
- **Prize SANOFI-PASTEUR 2013 (C. Desnues)**
- **ANR JCJC (C. Desnues) 2014-2017 « HeartVir »**

4) Work Package 4 : Microbiologie et émergence

Bernard Lascola

WP4 Approches de détection des pathogènes émergents et études du microbiote: Stratégies de détection des pathogènes émergents par l'étude de la composition du microbiote des flores muqueuses complexes et de l'environnement et par séquençage massif, culture, microarrays et utilisation des protistes phagocytes.

		Année				
		1	2	3	4	5
Working package	Tâche					
WP 4.1	1 Optimisation des techniques d'extraction	X				
	2 Régions variables 16S, digestions enzymatiques	X	X			
	3 Travail sur d'autres gènes universels (rpoB)	X	X			
	4 Augmentation des profondeurs de séquençage		X	X		
	5 Stratégies de culture optimisées	X	X	X		
	6 Etude du gycomicrobiome ou métagénomique fonctionnelle	X	X	X		
	7 Rapport microbiote, pathologies, pathogènes émergents			X	X	X
	8 Séquençage génomique des nouveaux pathogènes (cf. WP3)			X	X	X
WP 4.2	1 Optimisation des sondes avant dépôt	X	X			
	2 Tests des microarrays sur mélanges de compositions connues		X			
	3 Tests sur flores complexes, comparaison à résultats de WP 4.1		X	X		
	4 Rapport microbiote, pathologies, pathogènes émergents			X	X	X
WP 4.3	1 Mise au point d'isolement sur de nouveaux protistes phagocytes	X	X			
	2 Séparation des virus géants au sein des flores bactériennes	X				
	3 Isolements d'intracellulaires de protozoaires à haut débit	X	X			
	4 Mise au point de techniques sérologiques automatisables	X	X			
	5 Mise au point de système de détection moléculaire multipléxés		X	X	X	
	6 Séquençage génomique des nouveaux pathogènes (cf. WP3)			X	X	X
	7 Rapport pathologies et nouveaux agents isolés				X	X

WP4.1. Etude de la composition du microbiote des flores muqueuses complexes et détection des pathogènes émergents par séquençage massif et culture

1 Optimisation des techniques d'extraction :

Pour les procaryotes, validation du protocole mis au point puis optimisé dans le laboratoire (Dridi et al., 2009). Pour les eukaryotes, validation du protocole décrit dans la littérature (Scanlan and Marchesi, 2008).

Les travaux se poursuivent toutefois car une nouvelle méthode de préparation à l'extraction basée sur l'utilisation d'enzymes lysant spécifiquement les sucres sont apparus comme capables de « démasquer » certaines bactéries peu ou pas détectables par extraction classique. C'est notamment la deglycosylation qui a permis de « sortir » des bactéries comme *Tropheryma whipplei* avec une plus grande sensibilité.

2 Régions variables 16S, digestions enzymatiques

Après analyse par l'ingénieur en bioinformatique Fabrice Armougom, notre choix s'est porté actuellement sur la région V6 du gène de l'ARN 16S pour réaliser les études en métagénomique bactérienne et l'ensemble des travaux réalisés l'ont été sur cette région. Toutefois, les amorces utilisées ne prennent pas certains phyla rares. Afin de détecter ces phyla rares, l'ingénieur en bioinformatique Olivier Croce a désigné 30 couples d'amorces pour détecter ces phyla. Elles sont en cours de test.

3 Travail sur d'autres gènes universels (rpoB)

Le gène 16S ayant tout de même des limites, nous envisageons de développer des amorces larges (mais non universelles) pour cibler les phyla rares ou pour explorer certains groupes taxonomiques. A cet effet, nous développons des amorces ciblant le gène de l'ARN 23S pour le gène rpoB. Les bases de données sont en cours de construction par Olivier Croce.

4 Augmentation des profondeurs de séquençage

Cet objectif purement technologique a été atteint de façon automatique par l'apport de nos nouveaux séquenceurs à haut débit notamment le Solid.

5 Stratégies de culture optimisées

Nous avons montré dans un travail réalisé au sein de notre unité qu'il était possible d'aborder la diversité des flores microbiennes en réhabilitant la culture. La technique, que nous avons appelé culturomique, consiste à multiplier les conditions de culture (jusqu'à plus de 200 pour un même échantillon) puis à screener toutes les colonies par une technique d'identification à haut débit (Maldi Tof MS), seules les colonies non identifiées étant identifiées ensuite par séquençage du gène 16S. Cette technique permet d'identifier quasiment autant d'espèces que par la métagénomique

mais le plus surprenant est que le recouvrement avec la métagénomique est faible, montrant ainsi un biais lié à la technique moléculaire. A ce jour plus de 220 conditions de culture ont été testées et on est arrivé avec 70 conditions de culture différentes à obtenir 100% des bactéries cultivables.

Les microbiomes des individus suivants ont été testés : patients normaux européens, Amazonie, Polynésie, patients obèses, anorexiques, entérocolite du nouveau né, patients sous antibiotiques au long cours, patients VIH. Ces stratégies de culture ont permis d'isoler de nouvelles espèces ou de décrire des premiers isolats humains de bactéries connues. Les génomes de ces bactéries ont été séquencés ou sont en cours de séquençage (Cf WP3 PEF).

Les résultats de ces travaux commencent à être publiés. Sur le premier travail sur 2 selles de patients Sénégalais nous avons identifié 36 500 colonies par Maldi-Tof MS à séquençage du gène 16S. Cela a permis d'identifier 5 espèces de champignons et 341 espèces bactériennes dans 7 phyla et 117 genres (Lagier et al. 1185-93). Dans ce travail, nous avons obtenu aussi le premier isolat de virus géant humain de la famille des Marseillevirus, le Senegalvirus. Dans un autre travail réalisé chez un patient victime d'une tuberculose multi résistante sous antituberculeux au long cours, nous avons identifié 39 espèces bactériennes, dont une nouvelle espèce et 3 espèces jamais isolées chez l'homme (Dubourg et al, 2012, ECJMID Aug;32(8):1099). Au total ces travaux préliminaires ont permis d'identifier 175 espèces jamais détectées auparavant dans le microbiote digestif dont 32 nouvelles espèces bactériennes . Les derniers travaux réalisés ont permis de détecter 11 nouvelles espèces bactérienne chez une patient atteinte d'anorexie nerveuse (Lagier JC, ECJMID 2013, 32(11):1471-81.)

En travaillant à améliorer l'isolement des bactéries du microbiote, nous avons pu mettre au point des milieux de cultures enrichis en antioxydant utilisés en très forte concentration et divers acides gras. Ces milieux ont permis d'accélérer de façon très significative la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* et ont permis, par ailleurs, d'autoriser pour la première fois la culture de bactéries anaérobies en présence d'oxygène. Ces améliorations ont fait l'objet du dépôt de deux brevets.

WP4.2. Etude de la composition du microbiote des flores muqueuses complexes et détection des pathogènes émergents par microarrays

En raison des performances accrues de nos séquenceurs et à la baisse des prix des séquences, cette stratégie a été abandonnée.

WP4.3. Détection des pathogènes émergents dans les flores muqueuses complexes et l'environnement par l'utilisation de protistes phagocytes

1 Mise au point d'isolement sur de nouveaux protistes phagocytes

Dans le but de d'isoler des virus géants différents des deux genres que nous isolons maintenant en routine (Mimivirus et Marseillevirus), nous sommes actuellement en cours de caractérisation et /ou d'axénisation de protistes phagocytaires et d'algues isolés par nous même et commandés dans différentes collections.

Type	Nom	Axenic	Monox.	Medium	T°C	Origine
Amoeba	Thermophilic amoeba	✓		PYG	37-50	ATCC
Amoeba	?	×	×	PAS	?	Boughalmi M
Marine Amoeba	<i>P. contorta</i>	×	×	PAS	25	Barrassi L
Ciliate	<i>T. hyperangularis</i>	✓		PYG	25	ATCC
Ciliate	<i>P. tetraurelia</i>	×	✓/×	ATCC Paramécies	25	Gaia M
Marin Ciliate	<i>P. persalinus</i>	×	✓ (EAT)	Saline PYG	25-28	Barrassi L
Ciliate	<i>C. steinii</i>	×	✓ (EAT)	PYG	28	Barrassi L
Ciliate	?	×	×	PAS	?	Boughalmi M
Biflagelate	<i>P. malhamensis</i>	✓		PYG	25	Barrassi L
Algae	<i>C. vulgaris variabilis</i>	✓		MBBM	25	Morgan
Algae	<i>C. vulgaris variabilis</i>	✓		MBBM	25	Morgan
Algae	<i>C. vulgaris</i>	✓		EG	25	Barrassi L
Algae	<i>Micractinium Pbi</i>	✓		FES	25	Gaia M

Nous avons maintenant réussi à cultiver en routine 2 ciliés avec des cocktails d'antibiotiques *Hartmanella vermiformis*, *Tetrahymena hyperangularis* et *Poterochromonas. malhamensis* et avons démarré l'isolement de virus à

haut débit. Le premier protiste utilisé nous a permis d'isoler un nouveau virus géant dénommé Faustovirus dont le séquençage du génome est en cours.

2 Séparation des virus géants au sein des flores bactériennes et 3 Isolements d'intracellulaires de protozoaires à haut débit

Nous avons mis au point 3 techniques de culture à haut débit sur gélose dont deux sont décrites dans des articles acceptés (Boughalmi et al, Environ Microbiol 2012 2013 Jul;15(7):2000-7., In press. Gaia et al, Plos One 2012, PLoS One. 2013 Apr 15;8(4):e61912). La dernière technique basée sur la résistance des virus géants à l'éthanol est soumise pour publication. (Slimani M et al. Intervirology, Intervirology. 2013;56(6):434-40.). Ces techniques, ainsi que d'autres en cours de développement, ont permis d'isoler cette année 25 nouveaux virus géants des familles Mimivirus et Marseillevirus dont 2 isolats humains, dans le LBA d'un patient- atteint de pneumonie et dans les selles d'un patient Tunisien (Saadi et al, Clin Infect Dis 2013, 2013 Aug;57(4):e127-34.). . Les génomes de ces virus ont été séquencés ou sont en cours de séquençage (Cf WP3 PEF).

Ces nouvelles techniques avec *Acanthamoeba* et avec nos nouveaux protozoaires récemment axénisés sont en cours de test sur des selles humaines, des LBA et de selles de grands singes d'Afrique. Nous avons ainsi pu isoler un virus de type Mimivirus dans les selles d'une patiente atteinte de pneumonie (Saadi et al, Intervirology 2013, 56(6):424-9.). Nous sommes en parallèle en train d'essayer d'accélérer la détection de ces nouveaux virus par la mise au point d'une détection par cytomètre en flux. La technique mise au point sur *Acanthamoeba polyphaga* est très efficace puisqu'elle permet de lire les co-cultures en microplaques 96 puits et de détecter les lyses. Nous avons ainsi isolé plus de 30 nouvelles souches de virus des familles Mimivirus et Marseille virus

Pour finir, nous avons débuté un programme d'isolement de protozoaires afin d'y rechercher directement des symbiontes ou nouveaux virus géants. Nous avons pu isoler pour le moment 5 souches d'*Acanthamoeba* dont 3 appartiennent à de nouvelles espèces et 2 flagellés en cours de caractérisation.

Au cours des derniers mois, les efforts et les résultats les plus probants relatifs à l'optimisation des techniques de métagénomique a porté essentiellement sur la diminution des biais d'extraction. Plusieurs microbiotes ont été étudiés par notre technique mixte métagénomique-culturomique, notamment patients normaux de diverses parties du monde obèses, anorexiques, entérocolite du nouveau né, patients sous antibiotiques, patients VIH. Plusieurs nouvelles espèces

ont été isolés dont le génome a été séquencé dans le cadre du WP3. Pour la recherche de nouveaux virus géants, nous avons mis au point une technique de cytométrie en flux à haut débit qui permet de tester de nouveaux supports protozoaires. Les premiers tests avec *Hartmannella vermiformis* ont permis d'isoler un tout nouveau virus géant dénommé *Faustovirus* dont le génome est actuellement en cours de caractérisation.

WP4: Emerging Pathogens Detection and Studies of Microbiota

Pr. Bernard LA SCOLA

Gordes October 17th 2013



1

WP4: Emerging Pathogens Detection and Studies of Microbiota

WP4	Tasks	Years				
		1	2	3	4	5
WP4.1	1 Optimization of extraction techniques	X				
	2 Hypervariable 16S rRNA areas, enzymatic digestions	X	X			
	3 Research on other universal genes (<i>rpoB</i>)	X	X			
	4 Increasing depth of sequencing			X	X	
	5 Optimization of culture strategies	X	X	X		
	6 Study of glycomicrobiome and functional metagenomic	X	X	X		
	7 Relationship microbiota and obesity				X	X
	8 Genome sequencing of new pathogens (see WP3)				X	X
WP4.2	1 Optimization of probes before deposit	X	X			
	2 Testing of microarrays on mixtures of known composition		X			
	3 Testing on complex floras, comparison to results of WP4.1			X	X	
	4 Relationship microbiota, diseases, emerging pathogens				X	X
WP4.3	1 Isolation of new protists	X	X	X		
	2 Separation of giant virus from bacterial flora	X				
	3 Isolation of intracellular of protists by high throughput techniques	X	X	X		
	4 Elaboration of automatic high throughput serology techniques	X	X			
	5 Elaboration of multiplexed molecular detection systems			X	X	X
	6 Genome sequencing of new pathogens (WP3)				X	X
	7 Relationship between diseases and newly isolated agents				X	X

2

WP4.1.1 Optimization of extraction techniques

- **Prokaryotes**

Extraction according to protocol designed in our laboratory

Dridi B et al, High prevalence of *Methanobrevibacter smithii* and *Methanosphaera stadtmanae* detected in the human gut using an improved DNA detection protocol. 2009; Plos One, 17;4(9):e7063.

- **Eukaryotes:**

Extraction according to a protocol modified in our laboratory

Scanlan PD et al, Micro-eukaryotic diversity of the human distal gut microbiota: qualitative assessment using culture-dependent and -independent analysis of faeces., ISME J 2008, 2(12):1183-93

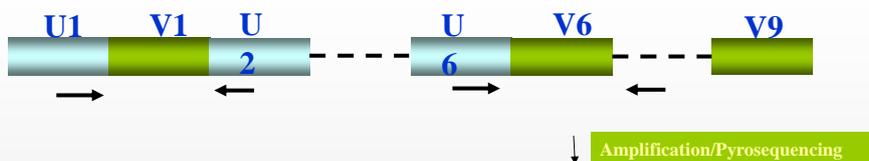
- **Prokaryotes in progress:**

Extraction using special enzymatic treatments such as deglycosylation allowing extraction of a larger range of bacteria from microbiota

3

WP4.1.2 Variable 16S rRNA areas

16S rRNA : Alternance Conserved (U)/Variable (V) areas



→ Amplification Variable areas

→ Increasing Amplicons length thus better discrimination at the species level

In progress: Design of specific primers for rare phyla rares

WP4.1.3 Changing of universal genes

- **rpoB, 23S**

Good candidates but universal sets of primers are lacking

- **Goal:**

Rare phyla

Targeted studies

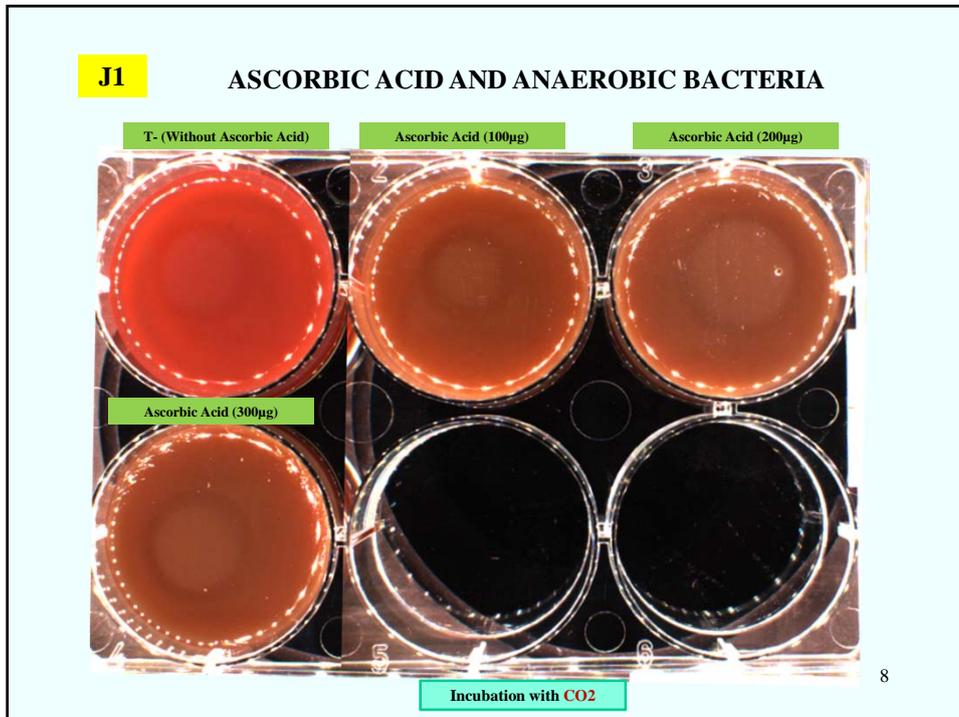
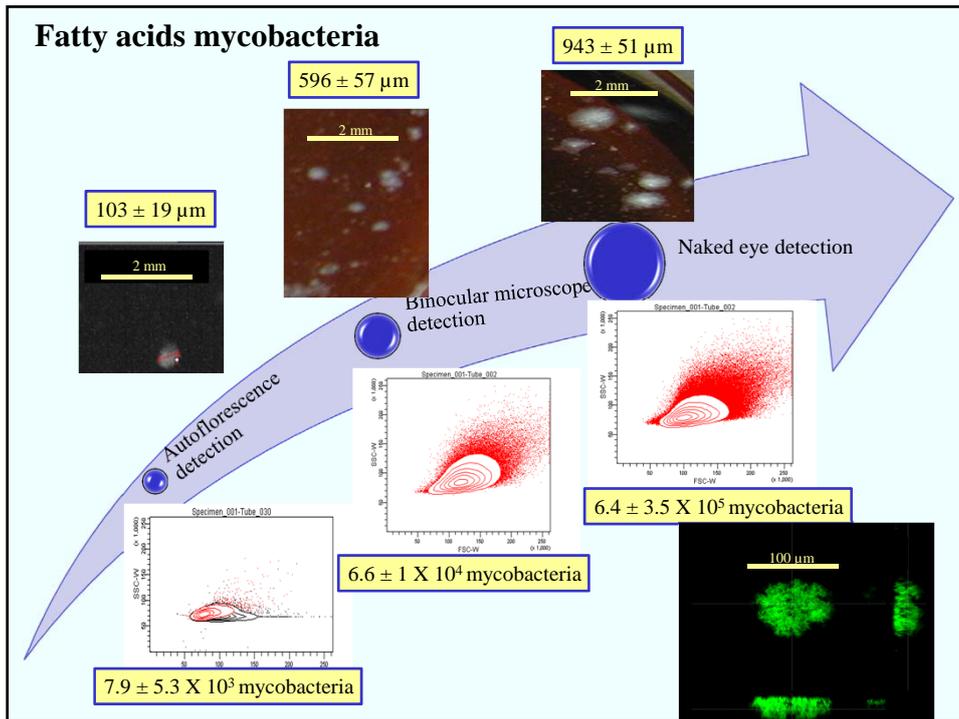
- O. Croce, In progress

WP4.1.4 Optimization of Culture Strategies, culturomics

- **More than 250 culture conditions tested**, design of 70 optimal conditions
- **Current tests to improve current media:**
 - * Vegetal extracts, stool filtrates...
 - * high dose ascorbic acid, fatty acids

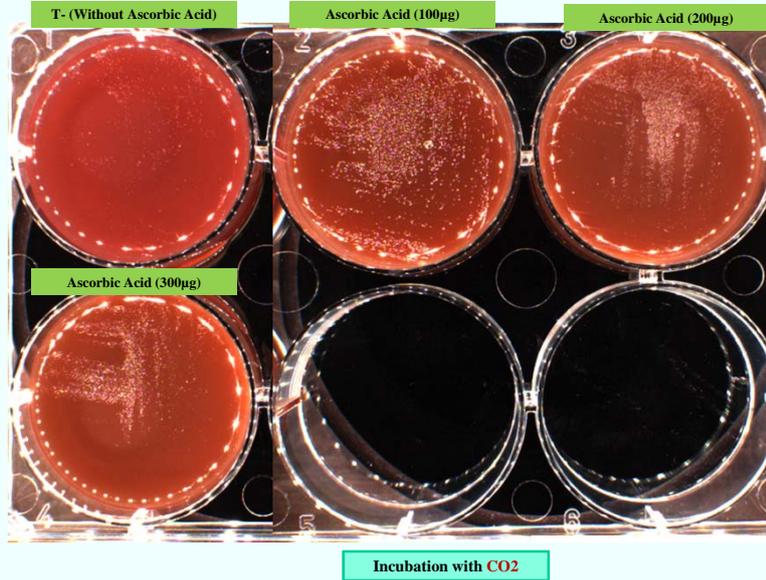


Brevet antioxydant, 1H53 316 cas 2 FR BN



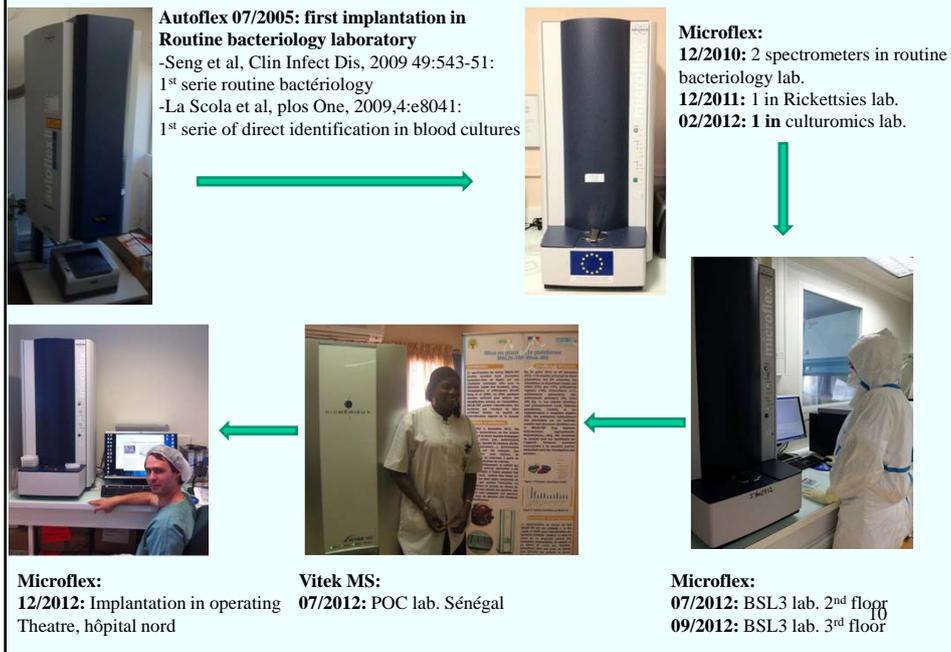
J2

ASCORBIC ACID AND ANAEROBIC BACTERIA



9

WP4.1.4 MALDI-TOF STRATEGY



WP4.1.4 Optimization of Culture Strategies

From 21 stool samples (6 in progress)

205 280 colonies tested by MALDI-TOF

535 bacteria and 20 fungal species
Including :
-62 new bacterial species
-150 first described from human
-125 known from human

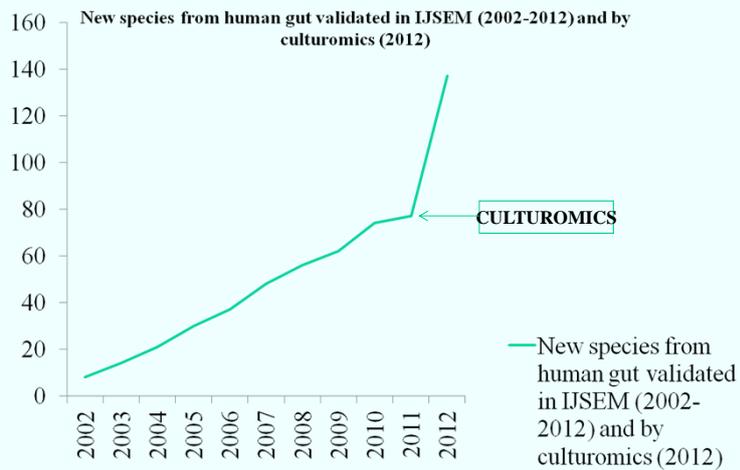
30 published or submitted in SIGS

Standards in Genomic Sciences (2013) 8:500-515 DOI:10.4056/sigs.4047997
Non-contiguous finished genome sequence and description of *Kallipyga massiliensis* gen. nov., sp. nov., a new member of the family *Clostridiales* *Incertae Sedis* XI
Perrine Hugon¹, Dhamodharan Ramasamy², Catherine Robert¹, Carine Couderc¹, Didier Raoult¹ and Pierre-Edouard Fournier^{1*}
¹Aix-Marseille Université, Faculté de médecine, Marseille, France

11

WP4.1.4 Optimization of Culture Strategies

New species from human gut validated in IJSEM (2002-2012) and by culturomics (2012)



12

WP4.1.4 Optimization of culture strategies, culturomics

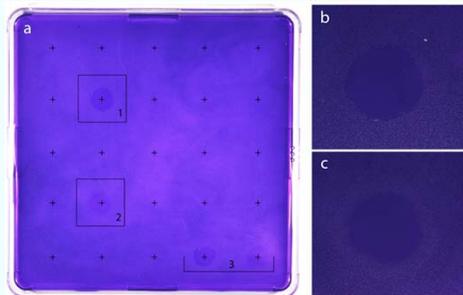
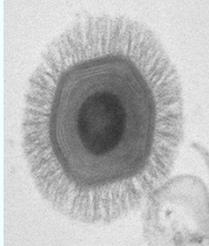
- **In progress:**
 - * Quorum sensing molecules
 - * Microcolonies automatic detection
 - * Microbiote of lean and obese saoudians
 - * Necrozing enterocolitis
 - * ICU patients skin colonization
- **Near future projects :**
 - * Microbiote of Kwashiorkor, Touaregs, diabetic foot ulcer
 - * Test new culture conditions
 - * 100 digestive microbiote samples with:
 - 18 optimal culture conditions
 - 12 000 Maldi MS ID/sample

13

The records of Culturomics

The Largest virus isolated in human

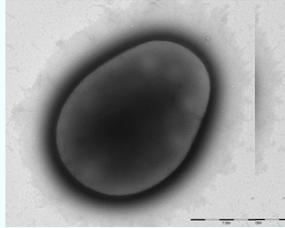
LBA111 1.23 Mb



Saadi et al., First isolation of Mimivirus in a patient with pneumonia.
Clin Infect Dis. 2013 Aug;57(4):e127-34

The records of Culturomics

The largest bacterium isolated in human



Microvirga massiliensis 9.3 Mb

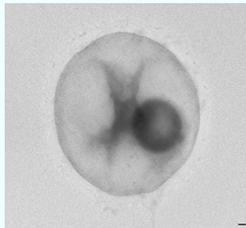


15

Lagier JC et al., Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. Clin Microbiol Infect. Dec;18(12):1185-93.

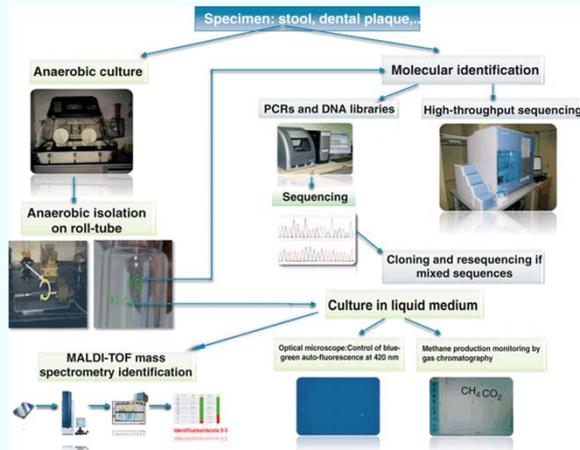
The records of Culturomics

The largest achaea isolated in human



Methanomassiliicoccus luminyensis
2.6 Mb

Archaea with lower G+C%
Methanobrevibacter arboriphilicus
G+C% 25.46



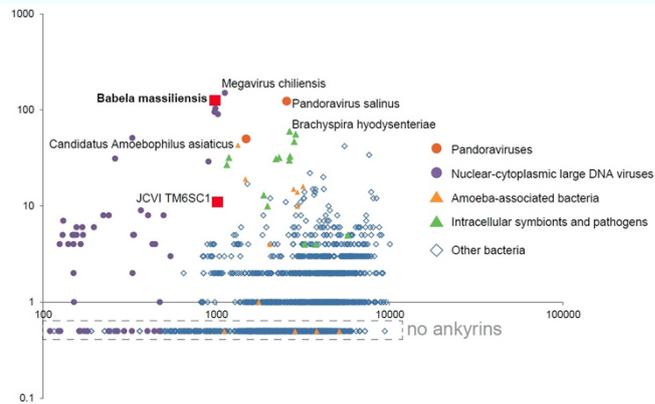
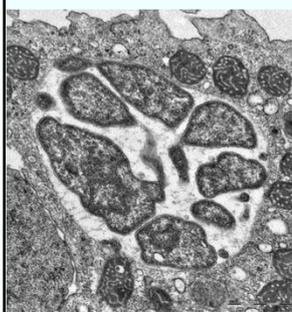
Gorlas A et al., Complete genome sequence of *Methanomassiliicoccus luminyensis*, the largest genome of a human-associated Archaea species. J Bacteriol. 2012 Sep;194(17):4745.

Dridi B et al., *Methanomassiliicoccus luminyensis* gen. nov., sp. nov., a methanogenic archaeon isolated from human faeces Int J Syst Evol Microbiol. 2012 Aug;62(Pt 8):1902-7.

16

The records of Culturomics

The bacterium with the largest number of ankyrin repeat



Babela massiliensis 1.12 Mb
126 ankyrin repeats

17

WP4.1 Emerging pathogens- Studies Microbiota

• Publications 2012-2013 (Metagenomics-culturomics)

- Angelakis E et al. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. **Future Microbiol** 2012 Jan; 7(1):91-109
- Angelakis E et al. An evaluation of the effects of *Lactobacillus ingluviei* on body weight, the intestinal microbiome and metabolism in mice. **Microb Pathog** 2012 Jan; 52(1):61-8
- Million M et al. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain human and animals. **Microbial Pathog** 2012 (in press)
- Lagier JC et al. Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. **Clin Microbiol Infect** 2012. 18:1185-93.
- Dubourg G et al. The gut microbiota of a patient with resistant tuberculosis is more comprehensively studied by culturomics than by metagenomics; **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 2013. In press
- Lagier JC et al. Human gut microbiota : repertoire and variations. **Front Cell Infect Microbiol**. 2013. 2:136.
- Dubourg G, et al. The proof of concept that culturomics can be superior to metagenomics to study atypical stool samples. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 2013. In press.
- Pfliegerer A et al. New bacterial species identified in the first comprehensive analysis involving culturomics of the gut microbiota of a single anorexia nervosa patient . **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**
- Hugon P. Molecular studies neglect Gram-negative-like population from human gut microbiota. **J Clin Microbiol**.

18

WP4.1 Emerging pathogens- Studies Microbiota

Patents

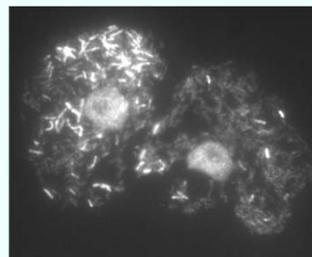
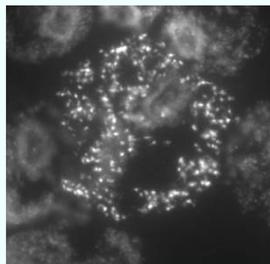
- Culture for *Mycobacterium tuberculosis* (2008)
- Culture for *Archae* (2012)
- Axenic culture for intracellular bacteria (2012)
- Culture of anaerobes (2013)

Génomes (cf WP 3)

19

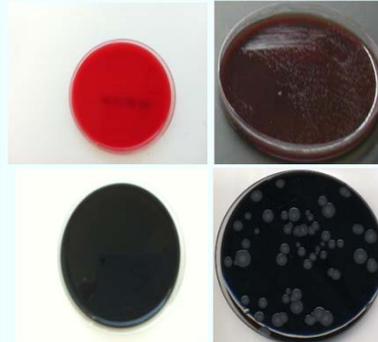
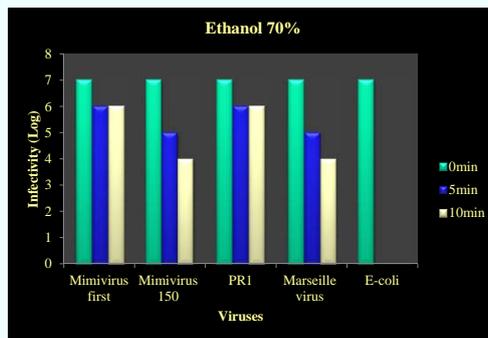
WP4.3.1 Isolation of new protists

- **Strains isolated at URMITE:**
 - **Amoeba:**
 - 8 *Acanthamoeba* sp. , 10 *H. vermiformis*, *Cochliopodium minus*, none axenic to date
 - Some *Acanthamoeba* sp. resistant to giant viruses
 - **Ciliates:** *P. persalinus* (marine), *P. malhamensis* (axenic)
- **In progress: high throughput isolation of protozoa**
 - NNA then DAPI, EM
 - Ex: last isolates with symbionts



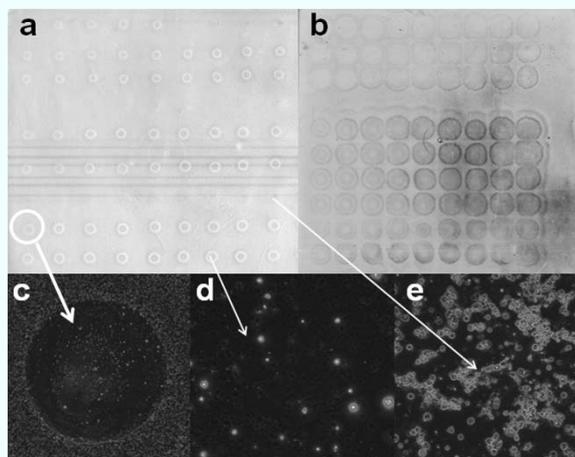
20

WP4.3.2 Separation of giant viruses from bacterial flora



21

WP4.3.3 Isolation of intracellular protists by high throughput techniques



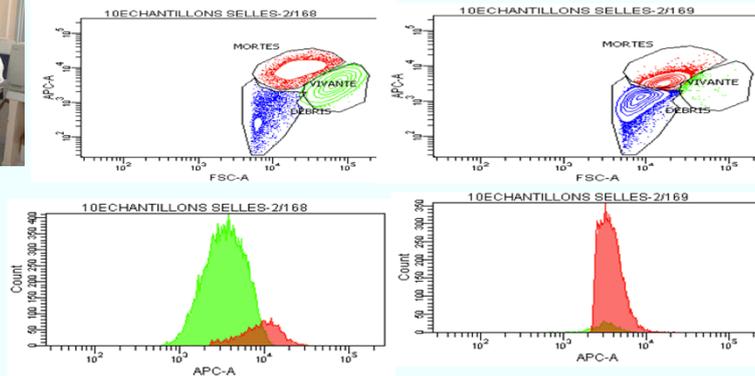
- Diverse human samples
- Environnement samples

In progress

WP4.3.3 Isolation of intracellular protists by high throughput techniques

- Need for high throughput, especially non adherent protists:

96 wells microplates and flow cytometry



Currently in routine use

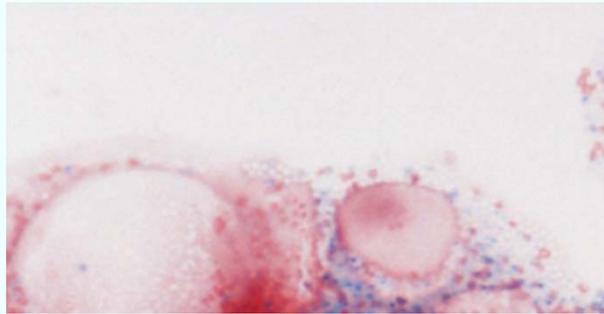
23

WP4.3.3 new protozoan supports

Type	Name	Culture medium	T ° C	Associated Giant viruses or infectious agents
→ Amoeba	<i>Acanthamoeba polyphaga</i>	PYG	28-32	Mimivirus Marseillevirus
→ Amoeba	<i>Acanthamoeba castellanii</i>	PYG	28-32	Mimivirus Marseillevirus
→ Amoeba	<i>Hartmannella vermiformis</i>	PYG	28	Neochlamydia-like
→ Amoeba	<i>Dictyostelium discoideum</i>	PYG	20	parachlamydia
→ Ciliate	<i>Tetrahymena hyperangularis</i>	PYG	25	None known
Ciliate	<i>Colpoda steinii</i>	Non axenic PAS+EAV	25-28	None known
Biflagellate	<i>Poterioochromonas malhamensis</i>	PYG	25	None known
Thermophilic Amoeba	<i>PRA-19</i>	Modified PYNFH medium (done)	42	None known
Amoeba	<i>Amoeba proteus</i>	PC Medium + TH (done)	25-28	None known
Algae	<i>Chlorella vulgaris variabilis</i>	MBBM (done)	25	PBCV-1
Laos Amoeba	<i>Naegleria ? To identify</i>	?	?	?
Paramecium	<i>paramecium</i>	SES Specific medium	?	None known
Marine biflagellate	<i>Cafeteria roenbergensis</i>	Specific medium ASWP	25-28	Crov

WP4.3.3 new protozoan supports

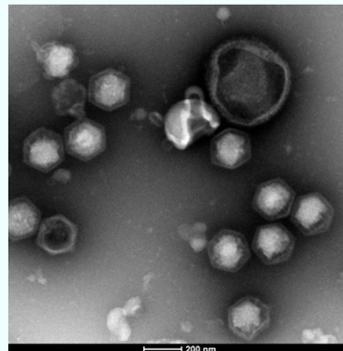
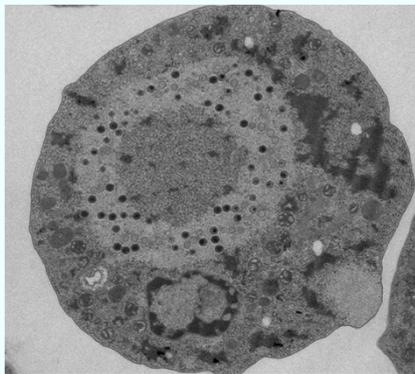
- **Preliminary results:**
 - **Giant viruses**
 - > 30 new isolates of *Mimiviridae* (culture collection)
 - **New supports: *H. vermiformis***



25

WP4.3.3 new protozoan supports

- 3 new strains close relative to Parachlamydia-like including a new genus (*Rubidus Massiliensis*)
- 1 new « giant » virus (Faustovirus)



WP4. Protist-associated microorganisms

• Publications 2013

- Slimani et al. Amoeba as a battlefield for bacteria, giant viruses and virophages **J Virol** In press
- Saadi et al, 2013, First isolation of Mimivirus in a Tunisian patient with pneumonia, **Clin Infect Dis**, In press
- Gaia M et al, 2013, Broad spectrum of Mimiviridae virophage allows its isolation using a Mimivirus reporter. **Plos One**. 8:e61912.
- Colson P et al. 2013, Evidence of the megavirome in humans. **J Clin Virol**, In press
- Colson P et al. 2013, "Megavirales", a proposed new order for eukaryotic nucleocytoplasmic large DNA viruses. **Clin Microbiol**. In press .
- Aherfi et al. 2013. . Complete genome sequence of Cannes 8 virus, a new member of the proposed family "Marseilleviridae". **Virus Genes**. In press.
- Colson P, Fournous G, Diene SM: Codon usage, amino acid usage, transfer RNA and amino-acyl-tRNA synthetases in mimiviruses. **Intervirology** 2013;In-Press.
- Popgeorgiev N, Temmam S, Raoult D, Desnues C: Describing the silent human virome with an emphasis on giant viruses. **Intervirology** 2013;In-Press.
- Ngounga T, Pagnier I, Reteno D, Raoult D, La Scola B, Colson P: Real-Time PCR systems targeting giant viruses of amoebae and their virophages. **Intervirology** 2013;In-Press.
- Pagnier I, Reteno D, Saadi H, Boughalmi M, Gaia M, Slimani M, Nto T, Belkiz M: A Decade of improvements in *Mimiviridae* and *Marseilleviridae* isolation from amoeba. **Intervirology** 2013;In-Press.
- Slimani M, Pagnier I, Boughalmi M, Raoult D, La Scola B: Alcohol disinfection procedure for isolating giant viruses from contaminated samples. **Intervirology** 2013;In-Press.
- Saadi H, Reteno DGI, Colson P, Aherfi S, Minodier P, Pagnier I, Raoult D, La Scola B: Shan virus: a new Mimivirus isolated from the stool of a Tunisian patient with pneumonia. **Intervirology** 2013;In-Press.
- Boughalmi M, Pagnier I, Aherfi S, Colson P, Raoult D, La Scola B: First Isolation of a Marseillevirus in the *Diptera Syphidae Eristalis tenax*. **Intervirology** 2013;In-Press.
- Yutin N, Raoult D, Koonin EV: Virophages, polintons, and transpovirons: a complex evolutionary network of diverse selfish genetic elements with different reproduction strategies. **Virol J** 2013;10:158.

5) Work Package 5 : Point of Care

Michel Drancourt

WP5 : Situation actuelle.

Le laboratoire point-de-soin (point-of-care, POC) en microbiologie a été inventé pour répondre aux besoins des hôpitaux éloignés des laboratoires-coeurs. Il s'agit d'un laboratoire de petites dimensions, éventuellement portable, fonctionnant sans interruption pour donner dans un délai inférieur à 1 heure, des résultats robustes d'une liste limitée d'analyses microbiologiques organisées selon une approche syndromique. Les tests comportent, outre la numération des leucocytes dans le liquide céphalo-rachidien, des tests PCR temps-réel et des tests immunochromatographiques. Les résultats des tests permettent au médecin de répondre rapidement à trois questions de base: (1) dois-je hospitaliser le patient (2) dois-je isoler le patient (3) dois-je administrer un traitement anti-infectieux spécifique.

Quatre laboratoires POC fixes sont implantés à Marseille (hôpital Nord et hôpital de la Timone), à Dakar et dans un village rural du Sénégal (Dielmo)(Sokhna C. et al., 2013). A Marseille, le POC fonctionne avec un Interne en Biologie Médicale, encadré par M. Drancourt (MD, PhD) et PY Levy (MD, PhD). Pour un cout total de 42.000 euros en 2013, ont été spécifiquement financés sur le WP5, un technicien plein-temps (successivement J. Laurent puis M. Tamelghaghet) puis une technicienne mi-temps (J. Lipari) depuis Juillet 2013; ainsi qu'une étudiante en thèse en co-direction, Melle A. Michel-Lepage depuis Octobre 2012.

Le WP5 s'est déroulé en 2012-2013 conformément au planning prévu. Plus particulièrement, nous avons mis en place le comptage automatique des leucocytes dans le liquide céphalorachidien (diagnostic des méningites) à la place du comptage au microscope; le diagnostic rapide de *Streptococcus pneumoniae* par test immunochromatographique (diagnostic des méningites); et le typage rapide de *Clostridium difficile* O:27 (diarrhée mortelle) dans le cadre de l'épidémie actuelle. Egalement, nous avons inclus les tests POC syndromiques (angine, pneumonie, méningite, entérite, fièvre du voyageur, infection sexuellement transmise) dans des cohortes de recherche clinique interventionnelle pour lesquelles l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille est le promoteur. Arrêté mi-October 2013, un total de 277 patients ont été inclus dans ces cohortes. Enfin, une analyse médico-économique du POC angine est en cours de réalisation dans le cadre d'une thèse d'Université (Melle A. Michel-Lepage) mesurant l'impact du POC

sur la prise en charge médicale du patient en co-direction entre B. Ventellou et M. Drancourt, illustrant le rapprochement des champs "Sciences humaines et Sociales" et "Santé", qui est un des enjeux majeurs de l'IHU. L'activité des deux POC implantés à Marseille a été de 31 887 tests pratiqués en 2012, pour 2447 tests positifs (7,7 %); et de 26 055 tests pratiqués au cours des 3 premiers trimestres 2013, pour 1959 tests positifs (7,5 %).

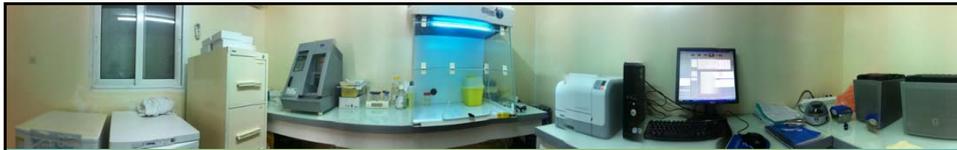
Enfin, nous avons implanté en 2012 un laboratoire POC mobile sur un navire porte-conteneurs puis sur un navire de croisière de la compagnie CMA-CGM, partenaire de l'IHU. Cette première mondiale a apporté la preuve du concept du POC mobile en milieu maritime (Bouricha M et al., 2013). En 2012-2013, ces activités ont été valorisées au travers de 9 conférences invitées en France et à l'étranger, et 6 articles publiés en anglais dans des revues à comité de lecture (cf. infra).

WP5 : Perspectives.

Concernant les aspects techniques, nous projetons la mise au point d'un test immunochromatographique de diagnostic rapide des borrélioses récurrentes en Afrique, pour implantation dans les POC Sénégal et Marseille, en collaboration avec une société belge, Corisbio. Egalement, nous prévoyons le développement d'un test PCR temps-réel pour le diagnostic d'*Atopobium vaginale* meilleur marqueur de vaginose bactérienne avec une société italienne, Euroclone. Enfin, avec le CEA, le comptage automatisé des leucocytes et des erythrocytes dans les fluides biologiques et les tests PCR temps-réel miniaturisés sur les lab-on-chips.

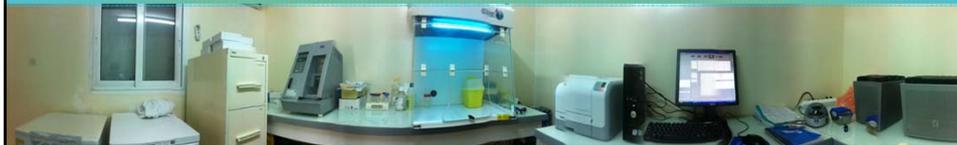
Concernant l'organisation, il est prévu d'implanter un troisième POC au Sénégal à Niakhar, une ville localisée au centre de la plate-forme démographique de l'URMITE. Nous allons promouvoir le POC mobile à travers des enseignements, en particulier dans le cadre du Diplôme Inter Universitaire "Aide médicale d'urgence en milieu maritime" (Prof JP Auffray, Marseille).

La valorisation des ces activités sera réalisée au travers la mise en place d'une start-up Pocramé dans le courant du premier semestre 2013. Cette société de cinq actionnaires (tous membres de l'IHU) s'appuiera sur l'expertise de la CMA-CGM pour la conception, la réalisation et la commercialisation de POC compacts mobiles, pour le domaine maritime et terrestre. En appui, une Interne de spécialité "innovation en Pharmacie" et un étudiant en Master de Toulouse Business School aideront à la mise en place du busines-plan et à la définition des cahiers des charges. Deux brevets sont en cours d'écriture, l'un concerne l'algorithme informatique embarqué dans le POC mobile, l'autre le POC-valise.



Work package 5
Point-of-Care (POC)
M. Drancourt, PI

Scientific Committee IHU Méditerranée Infection, Octobre 2013



Laboratory Point-of-care (POC)
Objectives

To provide the results of microbiological analyses while patients are staying in emergency unit

- Answering three medical questions:
 - Isolation
 - Hospitalisation
 - Treatment
- Syndrom-based approach
- Immunochromatographic assays,
- Real-time PCR assays



- Operating 7/7, 24 hours
- Resident in biology or technician
- Senior supervisor

Scientific Committee IHU Méditerranée Infection, Octobre 2013

POC: immunochromatographic assays



POC: real-time PCR assays



POC: syndrome-based approach

Respiratory infections

- PCR *M. pneumoniae*
- PCR *C. burnetii*
- PCR *B. pertussis*
- Antigenuria *Legionella*
- Antigenuria Pneumococcus
- PCR SARM
- ICT influenza
- ICT VRS
- PCR *Pneumocystis*
- Procalcitonine
- Streptotest
- MNI test

Obstetrics

- PCR *S. agalactiae*
- ICT HIV
- PCR *Atopobium*
- ICT *N. gonorrhoeae*

Neuro meningitis infections

- PCR *N. meningitidis*
- PCR *S. pneumoniae*
- PCR *M. pneumoniae*
- PCR enterovirus
- PCR HSV1-HSV2
- Cryptotest

Tropical fever

- ICT Dengue
- ICT malaria
- PCR malaria

Digestive infections

- ICT rotavirus
- ICT adenovirus
- ICT norovirus
- ICT *C. difficile*
- ICT *H. pylori*

Other

- ICT Tetanus

Location of five running POCs



Scientific Committee IHU Méditerranée Infection, Octobre 2013

Work package 5, personnels

Investigators :

Pierre-Yves LEVY, MD, PhD, Michel DRANCOURT, MD, PhD

Students :

MICHEL-LEPAGE, Audrey (France) PhD – October 2012

Personnals:

LAURENT, Johnathan, technician June 2012– March 2013

TAMELGHAGHET Moufid, technician – Avril 2013 – Juin 2013

LIPARI Julie, half-time technician – Juillet 2013- present

One medical biology resident

Scientific Committee IHU Méditerranée Infection, Octobre 2013

Milestones

WP5	Tasks	Years				
		1	2	3	4	5
WP5.1	1 Monitoring medical literature	X	X	X	X	X
	2 Technological watch : lateral flow format	X	X	X	X	X
	3 Technological watch : molecular tests	X	X	X	X	X
	4 Reactive freeze-drying	X				
	5 Interim menus test	X	X			
	6 Performance of immunochromatographic tests	X	X	X	X	
	7 Molecular testing performance	X	X	X	X	
	8 Practicability test	X	X	X	X	
	9 Final tests of menus		X	X	X	X
	10 Card recommendations		X	X	X	X
	11 Kit personal training POC			X	X	X
	12 Kit training doctors			X	X	X

■ done
 ■ delayed
 ■ on-going

Scientific Committee IHU Méditerranée Infection, Octobre 2013

Milestones

		Years				
		1	2	3	4	5
WP5.2	1 Fixed POC in the IHU emergency clinical ward			X		
	2 Fixed POCs in each of the three emergency wards of IHU			X		
	3 Fixed POC in Senegal	X				
	4 Mobile POCs in Senegal			X	X	X
	5 Mobile POCs (ship carrier CMA CGM)			X	X	X

■ done
 ■ delayed
 ■ on-going

Scientific Committee IHU Méditerranée Infection, Octobre 2013

Milestones

		Years				
		1	2	3	4	5
WP5.3	1 Logistics Evaluation	X	X	X	X	X
	2 Measuring predictive values : lateral flow format			X	X	X
	3 Measuring predictive values : molecular			X	X	X
	4 Evaluation for impact : POC IHU				X	X
	5 Evaluation for impact : POC outside IHU				X	X
	6 Evaluation for impact POC fixed in Senegal		X	X	X	X
	7 Evaluation for impact : POCs mobile in Senegal				X	X
	8 Evaluation for impact : mobile POCs in CMA CGM				X	X

■ done
 ■ delayed
 ■ on-going

Scientific Committee IHU Méditerranée Infection, Octobre 2013

On-going tasks

Technical tasks: 1. Counting CSF leucocytes automation
2. Immunochromatology assays of pneumococcus CSF
3. RT-PCR *C.difficile* 027

Valorisation: Cohorting patients

1. POC Pharyngitis
2. POC Pneumonia
3. POC Meningitis
4. POC Enteritis
5. POC Fever in traveler
6. POC Sexually-transmitted infections

Evaluation Cost-effectiveness evaluation: PY Levy / B. Ventellou

Scientific Committee IHU Méditerranée Infection, Octobre 2013

Communications

2012

M Drancourt, 34th Infectious Diseases Symposium of SSI and Safe-ID, Lucerne, Suisse, Avril 2012

PY Levy, 5ème Symposium International de Biology d'Urgence, Deauville, Mai 2012

M Drancourt, Swiss MedLab Congress « Microbiology in Five years: a vision », Bern, Suisse, Juin 2012

M Drancourt, ICAAC 2012, San-Francisco, Septembre 2012

M Drancourt, Les Journées de Médecine Maritime 2012 «Urgences infectieuses en milieu maritimes: diagnostic précoce clinique et paraclinique, est-il possible?» Marseille, 27 Septembre 2012

PY Levy, 9ème Annual POC Conference «Cost-Effectiveness and organisational impact of POC dedicated to microbiology». Londres, 24-25 Octobre 2012

2013

COPACAMU Marseille, 22 Mars 2013

Congrès International de Brest 4-7 Juin 2013

Mediterranean Emergency Medicine Congress EMC - Urgences en milieu maritime. Marseille, 9 Septembre 2013

2014

42ème Congrès International de la SRLF «Méthodes de diagnostic rapide» Paris, 16 janvier 2014.

Scientific Committee IHU Méditerranée Infection, Octobre 2013

Papers, 2012 - 2013

1. Salez N et al. Evaluation of the Xpert Flu test and comparison with in-house real-time RT-PCR assays for detection of influenza virus from 2008 to 2011 in Marseille, France. Clin Microbiol Infect. 2012;18:E81-3
2. Tan CY et al. Screening and detection of human enterovirus 71 infection by a real-time RT-PCR assay in Marseille, France, 2009-2011. Clin Microbiol Infect. 2012;18:E77-80
3. Sokhna C. et al. Field establishment of molecular based Point of Care diagnostics for the emerging pathogens in rural Africa (Dielmo, Senegal); PLoS Negl Trop Dis, 2013;7:e1999
4. Drancourt M. et al. Point-of-Care testing for community-acquired pneumonia. Lancet Infect. Dis. 2013;13:647-649.
5. Fournier PE et al. The New Revolution in Clinical Microbiology. Nat. Rev. Microbiol. 2013;11:574-585.
6. Bouricha M et al. Point-of-care syndrome-based, rapid diagnosis of infections on commercial ships. J. Travel Med. 2013; In press.

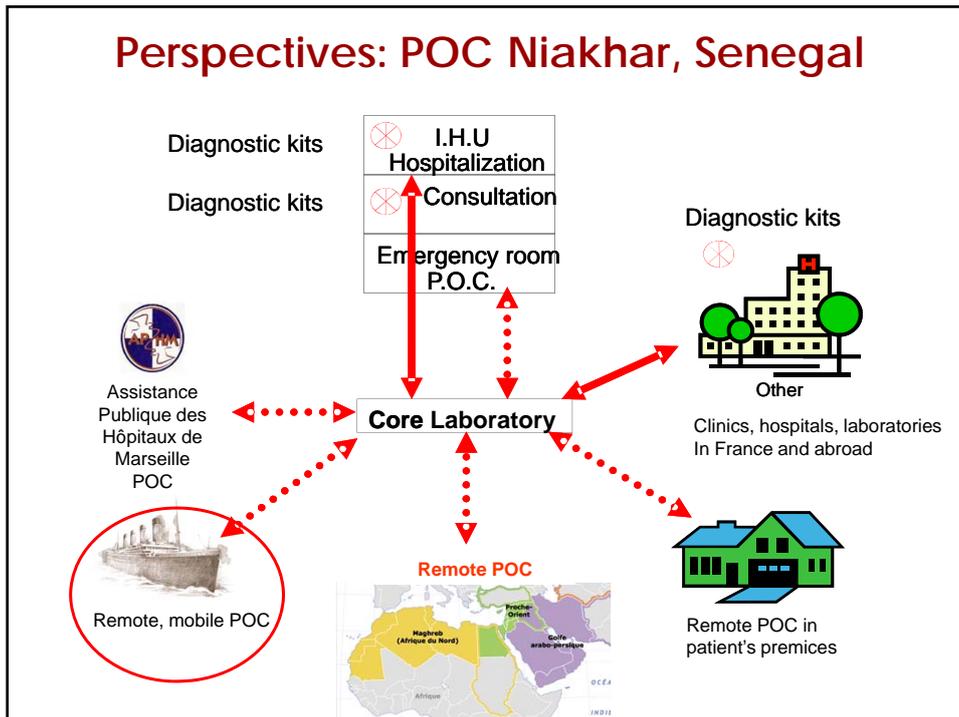
Scientific Committee IHU Méditerranée Infection, Octobre 2013

POC, costs 2013

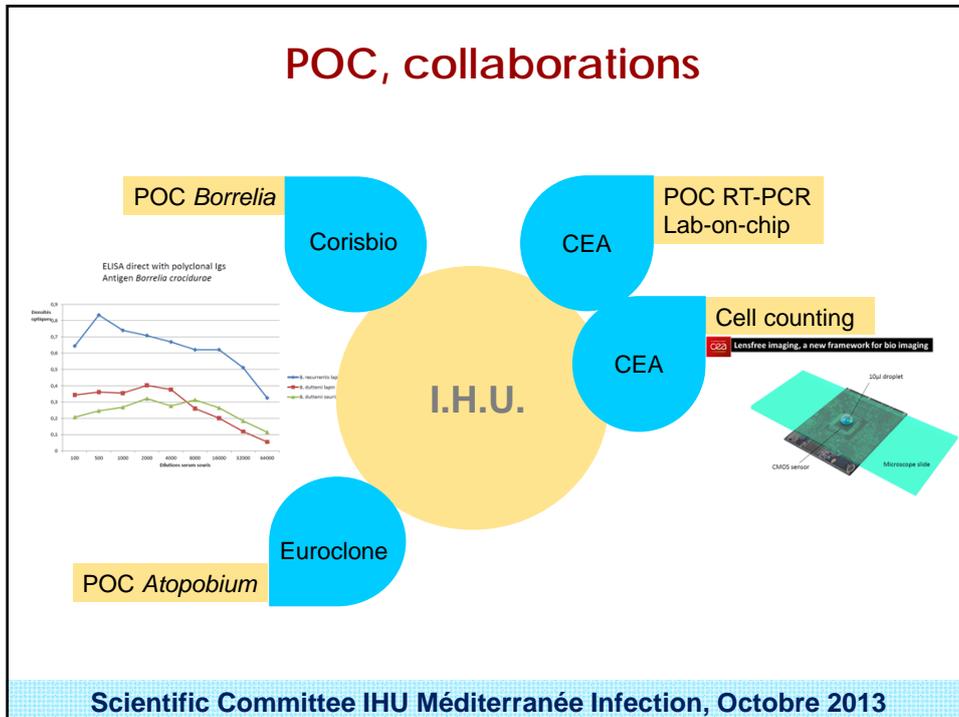
Personnal	1 PhD student 12 months	25 000,00 €
	1 technician 6 months	17 000,00 €
	Total	42 000,00 €

Scientific Committee IHU Méditerranée Infection, Octobre 2013

Perspectives: POC Niakhar, Senegal

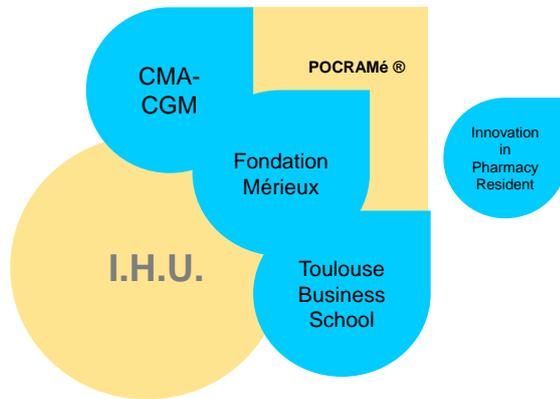


POC, collaborations



Scientific Committee IHU Méditerranée Infection, Octobre 2013

POC, perspectives



Scientific Committee IHU Méditerranée Infection, Octobre 2013

6) Work Package : Physiopathologie

Jean Louis Mège

Le work package 6 comprend trois équipes: l'URMITE avec JL Mège et C Forestier, le CIML et CIPHE avec JP Gorvel et le CRCM avec D. Olive. Les trois équipes comportent 12 statutaires. Elles ont en commun de développer une recherche en Immunologie avec une application aux maladies infectieuses. Le bilan 2013 fait état de 2 doctorants et 2 post-doc financés par Infectiopôle Sud. La production scientifique des 10 premiers mois de l'année est de 23 publications dans des journaux de spécialité avec un impact factor allant de 2 à 12.

Le work package 6 est subdivisé en 5 tâches dont le niveau d'avancement est en accord avec les projections. La première tâche cible l'immunosuppression au cours des maladies infectieuses et elle repose sur une collaboration importante entre URMITE et CRCM.

WP6	TASK IMMUNOSUPPRESSION	Year	Year	Year
		1	2	3
1	Characterization of patient cohorts Q fever (blood); Whipple's disease (Blood, intestinal biopsies) Endocarditis (cardiac valves, blood); HPV-associated cancers (cervical biopsies)	x	x	x
2	Characterization of circulating cell populations Two collaborative papers in preparation with D. Olive on cell subsets in Q fever	x	x	x
3	Characterization of tissue cell populations Macrophages and Tregs in HPV-associated cancer (2 papers in preparation)	x	x	x

4	Characterization of effectors and pathway of immunosuppression One collaborative paper on PD1:PDL1 in patients with Q fever (D. Olive – JL Mège)	x	x	x
5	Lynch syndrom, colonic cancer and immunosuppression: colonic microbiota sequencing (F. Eisinger, M. Giovanni, D. Olive)		x	x

La seconde tache rassemble l'ensemble des travaux en cours concernant l'expression des gènes au cours des infections bactériennes et virales. La description du programme d'expression des gènes au cours des hépatites E chez les patients hémodialysés.

WP6.2	TASK GENE EXPRESSION (cell and tissues)	Year 1	Year 2	Year 3
1	Microarray analysis of patients with Hepatitis E V. Moal et J. Infect Dis	x	x	
2	Microarray on cervical biopsies Collaborative manuscript in preparation	x	x	x
3	Microarray characterization of placenta cells L. Gorvel et al. J. Immunol in press and one paper in preparation	x	x	x
4	Microarray characterization of early and late valve degeneration		x	x
5	Microarray characterization of pDC in Q fever: (collaboration D. Olive)		x	x

La troisième tache a porté sur l'étude du placenta comme cible des agents infectieux. Ceci a permis la caractérisation des macrophages placentaires et leur altération au cours des chorioamniotites. L'infection des trophoblastes par Brucella a donné lieu à un papier collaboratif entre l'URMITE et le CIML.

WP6.3	TASK PLACENTA	Year 1	Year 2	Year 3
	1- Description of trophoblast infection by C. burnetii and Brucella Collaborative publication JP Gorvel – JL Mège (J Infect Dis 2013)	x	x	x
	2- 1- Description of placenta macrophage infection by C. burnetii and Brucella L. Gorvel et al J. Immunol in press	x	x	x
	3- 1- Description of placenta dendritic cell infection by C. burnetii and Brucella L. Gorvel et al. Manuscript in preparation	x	x	x

La quatrième tâche correspond au développement de modèles animaux en collaboration avec le CIPHE. Les projets les plus notables concernent l'infection des souris tbet par *Tropheryma whipplei*, les modèles de toxine-antitoxine chez *Salmonella* et des nanons.

WP6.4	TASK ANIMAL MODEL	Year 1	Year 2	Year 3
1	Characterization of site of bacterial persistence <ul style="list-style-type: none"> • Development of a murine model of pregnancy (in collaboration with JP Gorvel): CIPHE - URMITE • Development of a murine model of cervical adenopathy (in collaboration with JP Gorvel): CIPHE- URMITE • Collaboration with JL Casanova's team: tbet knock-out and <i>Tropheryma whipplei</i> infection 		x	x

2	Follow infection in dynamic conditions in tissue <ul style="list-style-type: none"> Development of liver model of infection (C. Forrestier): URMITE live imaging 		x	x
3	Microbiota and intestinal lymphocyte deficiency: murine model (collaboration D. Raoult – E. Vivier)		x	x
4	Development of murine HPV model Modelisation of infection and oncogenesis and immune intervention (collaboration E. Tartour and D. Olive)		x	x

La dernière tâche est la plus récente et vise à établir une plateforme d'investigation pour les pathogènes émergents en associant des études cellulaires et des études in vivo.

TASK-5: Platform for screening of new microorganisms

- ***In vitro screening platform***
 - Infection of macrophages (cell lines, murine and human primary macrophages, vector macrophages such as lice and ticks. Extension to dendritic cells, lymphocytes, endothelial cells, adipocytes and trophoblasts. Analysis: CFU, microscopic study, microarray.
 - ***In vivo screening platform***
 - Mouse (***CIPHE***).
 - Analysis : histology, confocal microscopy, small animal imaging, and, 2-photon to investigate intra-dermal infection and explants (intestin). Immunophenomics: complete analysis of immune response to infection
 - **Other models**
 - Amoeba, insects, C. elegans, zebrafish (***IHU***).
-

WP-6: MILESTONES

Jean-Louis MEGE
Jean-Pierre GORVEL
Daniel OLIVE

WP-6 ORGANIZATION

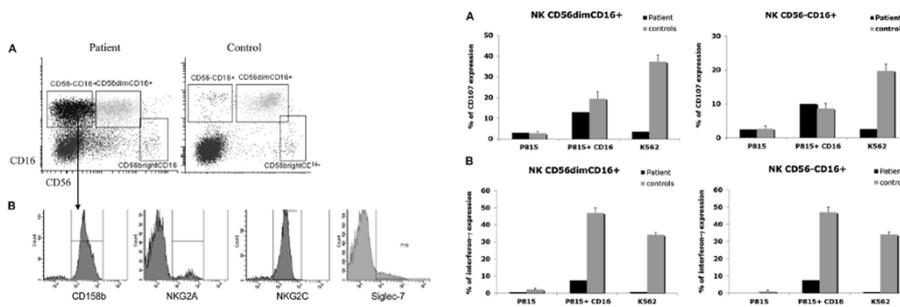
- **TEAMS:**
 - URMITE: JL Mège – C Forrestier
 - CIML (and CIPHE): JP Gorvel
 - CRCM: D Olive
- **TEAM SIZE:**
 - URMITE: 6
 - CIML: 3
 - CRCM: 3
- **PhD students and Post-Doc supported by IHU foundation**
 - PhD students: 2
 - Post-Docs: 2
- **Publications 2013: 23**

TASK 1: IMMUNOSUPPRESSION

WP6	TASK IMMUNOSUPPRESSION	Year 1	Year 2	Year 3
1	Characterization of patient cohorts Q fever (blood); Whipple's disease (Blood, intestinal biopsies) Endocarditis (cardiac valves, blood); HPV-associated cancers (cervical biopsies)	X	X	X
2	Characterization of circulating cell populations Two collaborative papers in preparation with D. Olive on cell subsets in Q fever	X	X	X
3	Characterization of tissue cell populations Macrophages and Tregs in HPV-associated cancer (2 papers in preparation)	X	X	X
4	Characterization of effectors and pathway of immunosuppression One collaborative paper on PD1:PDL1 in patients with Q fever (D. Olive – JL Mège)	X	X	X
5	Lynch syndrom, colonic cancer and immunosuppression: colonic microbiota sequencing (F. Eisinger, M. Giovanni, D. Olive)		X	X

HIGHLIGHTS

- Persistence of natural killer cells with expansion of a hypofunctional subset in a patient with atypical SCID. L. Farnault et al J. Allergy Clin Immunol 2013

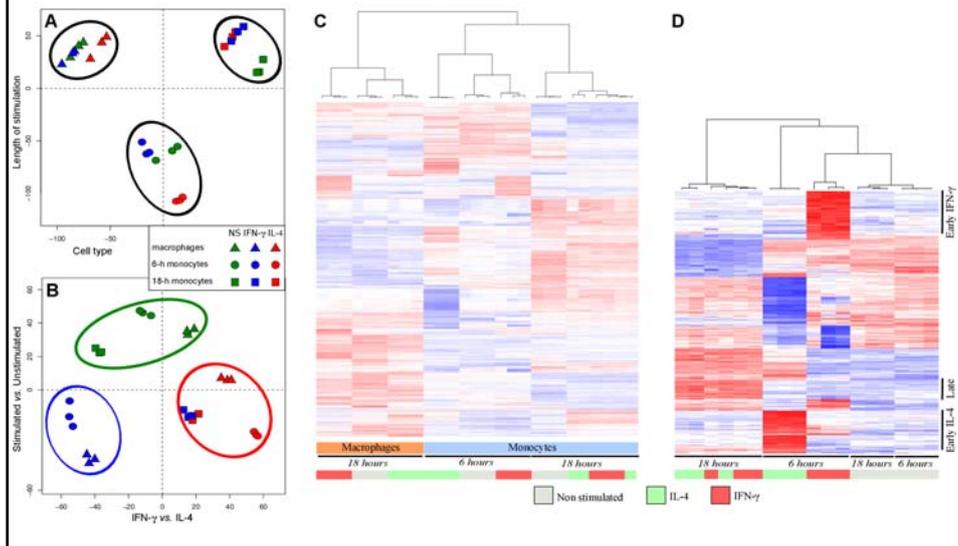


TASK 2: GENE EXPRESSION

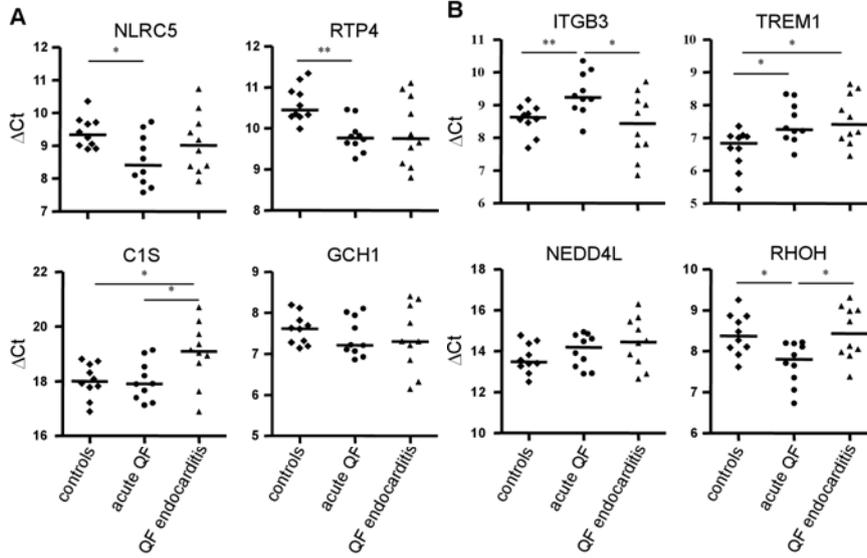
WP6.2	TASK GENE EXPRESSION (cell and tissues)	Year 1	Year 2	Year 3
1	Microarray analysis of patients with Hepatitis E V. Moal et J. Infect Dis	x	x	
2	Microarray on cervical biopsies Collaborative manuscript in preparation	x	x	x
3	Microarray characterization of placenta cells L. Gorvel et al. J. Immunol in press and one paper in preparation	x	x	x
4	Microarray characterization of early and late valve degeneration		x	x
5	Microarray characterization of pDC in Q fever: (collaboration D. Olive)		x	x

HIGHLIGHTS 1

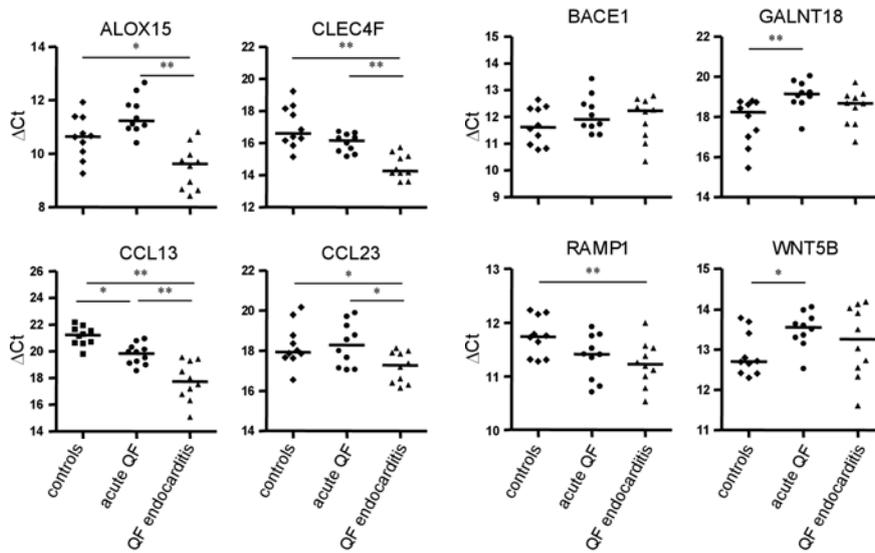
- Q fever: Monocyte activation and polarization (Mehraj V. et al J. Infect. Dis 2013)



Q fever: Monocyte activation and polarization: early response

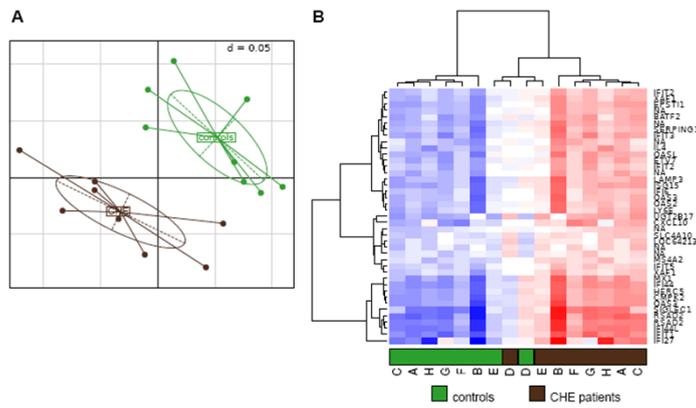


Q fever: Monocyte activation and polarization: late response

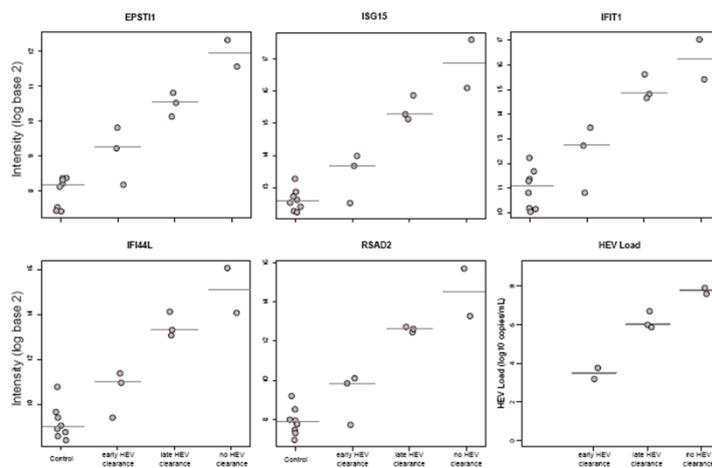


HIGHLIGHTS 2

- Hepatitis E: identification of IFN type 1 signature in disease prognosis (Moal V et al. J. Infect. Dis. 2013)



Hepatitis E: identification of IFN type 1 signature in disease prognosis

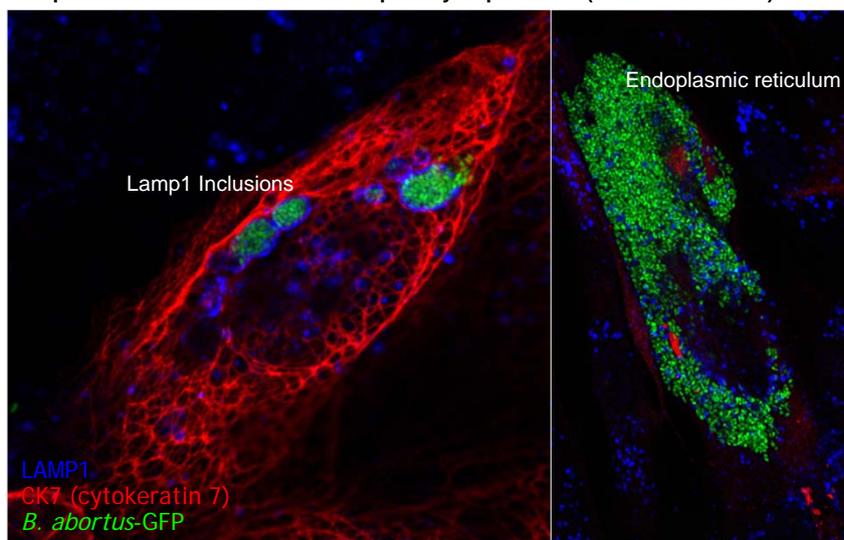


TASK 3: PLACENTA

WP6.3	TASK PLACENTA	Year 1	Year 2	Year 3
	1- Description of trophoblast infection by <i>C. burnetii</i> and <i>Brucella</i> Collaborative publication JP Gorvel – JL Mège (J Infect Dis 2013)	x	x	x
	2- 1- Description of placenta macrophage infection by <i>C. burnetii</i> and <i>Brucella</i> L. Gorvel et al J. Immunol in press	x	x	x
	3- 1- Description of placenta dendritic cell infection by <i>C. burnetii</i> and <i>Brucella</i> L. Gorvel et al. Manuscript in preparation	x	x	x

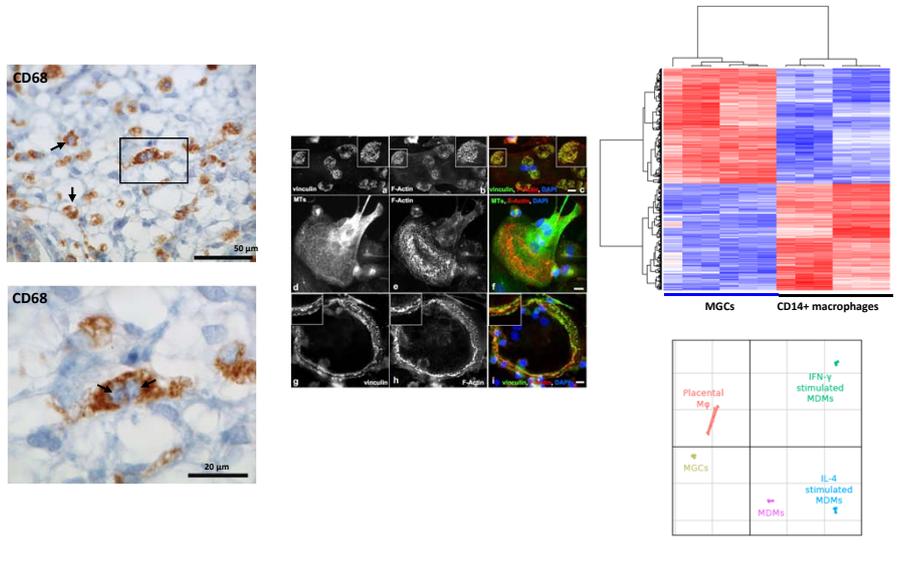
HIGHLIGHTS 1

- *Brucella abortus* replicates in Lamp1-positive inclusions in CK7^{high} primary human trophoblasts and in the ER of CK7^{low} primary trophoblasts (J. Infect. Dis. 2013)



HIGHLIGHTS 2

- Placenta macrophages: L. Gorvel et al. J. Immunol 2013

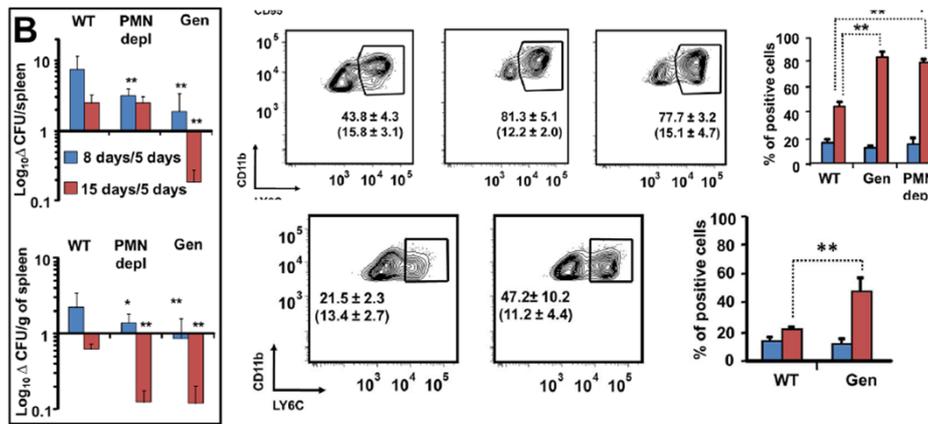


TASK 4: ANIMAL MODELS

WP6.4	TASK ANIMAL MODEL	Year 1	Year 2	Year 3
1	Characterization of site of bacterial persistence •Development of a murine model of pregnancy (in collaboration with JP Gorvel): CIPHE - URMITE •Development of a murine model of cervical adenopathy (in collaboration with JP Gorvel): CIPHE- URMITE •Collaboration with JL Casanova's team: tbet knock-out and <i>Tropheryma whippelii</i> infection		x	x
2	Follow infection in dynamic conditions in tissue •Development of liver model of infection (C. Forrestier): URMITE live imaging		x	x
3	Microbiota and intestinal lymphocyte deficiency: murine model (collaboration D. Raoult – E. Vivier)		x	x
4	Development of murine HPV model Modelisation of infection and oncogenesis and immune intervention (collaboration E. Tartour and D. Olive)		x	x

HIGHLIGHTS

- **Role of neutrophils in Brucella infection. Plos Pathog. 2013**



PROJECT 1: A Salmonella Toxin/antitoxin module as a target to fight antibiotic-resistant

Strains: Stéphane Méresse, Jean-Pierre Gorvel, collaboration with Christian Cambillaud, Didier Raoult.

- **Highlights:**
- Toxin-antitoxin (TA) modules are foreseen as targets to fight against antibiotic-resistant strains by using the toxin or disrupting the toxin-antitoxin system.
-
- We found that the genome of *Salmonella* Typhimurium encodes at least eleven TA modules.
-
- We demonstrated that STAM1 plays a transient role in virulence in infected mice. *Salmonella* highly expressed STAM1 in lymph nodes draining the Peyer's patches, supporting a role in the early step of infection.
-
- **Conclusion:** TA module can bring a selective advantage favouring *Salmonella* virulence and show that TA modules are engaged in bacterial pathogenesis. Therefore, they may constitute new targets for antimicrobial design. PLoS Pathogens (in press).

Project 2: Physiopathology of Nanons: *Eric Chabrière, collaboration with Jean-Pierre Gorvel, Hubert Lepidi, Didier Raoult.*

-
- **Highlights:**
- Nanons are small calciparticles (0.3-0.5 μm in diameter) isolated from various sources and related to various calcification diseases. The major property of nanon is their capability of self-multiplication.
-
- **Hypothesis:** We hypothesized that the propagation is induced by a conformational change of fetuin as it is the case for prions.
-
- **Workflow:** We plan to structurally analyze nanon particles and fetuin at each step of the proposed mechanism by electron microscopy, circular dichroism, radiocrystallography, SAXS and SLS. In parallel, the pathological effects of nanons will be investigated in animal studies using the mouse model.
-
- **Conclusion:** This study will establish that nanons represent a new form of protein infection agent such as prion involved in a lot of calcification diseases.
-

TASK-5: Platform for screening of new microorganisms

Methodology : Bioinformatics (IHU) : Sequencing, genome analysis, potential identification of pathogenicity islands including bacterial toxins, toxin/antitoxin, CRIPS, etc). **Culture (IHU):** development of new media

- One example: Ingeneering non-virulence genes for vaccines: Cloning the potential non-virulence gene MspA (encoding a porin in the harmless *Mycobacterium smegmatis*) in pathogenic *Mycobacterium tuberculosis* confers attenuation and protective effect against tuberculosis in a mouse model.
- "Mycobacterium tuberculosis genome expansion reduces virulence: the "unbirthday paradigm" by Otmame Lamrabet, Eric Ghigo, Hubert Lepidi, Claude Nappes, Didier Raoult & Michel Drancourt. Submitted for publication
-
- **In vitro screening platform**
- Infection of macrophages (cell lines, murine and human primary macrophages, vector macrophages such as lice and ticks. Extension to dendritic cells, lymphocytes, endothelial cells, adipocytes and trophoblasts. Analysis: CFU, microscopic study, microarray.
-
- **In vivo screening platform**
- Mouse (**CIPHE**).
- Analysis : histology, confocal microscopy, small animal imaging, and, 2-photon to investigate intra-dermal infection and explants (intestin). Immunophenomics: complete analysis of immune response to infection
-
- **Other models**
- Amoeba, insects, *C. elegans*, zebrafish (**IHU**).

Publications 2013

- 1 - [Orientia tsutsugamushi, the causative agent of scrub typhus, induces an inflammatory program in human macrophages.](#)
Tantibhedhyangkul W, Ben Amara A, Textoris J, Gorvel L, Ghigo E, Capo C, Mege JL.
Microb Pathog. 2013 Feb;55:55-63..
- 2 - [Chronic hepatitis E virus infection is specifically associated with an interferon-related transcriptional program.](#)
Moal V, Textoris J, Ben Amara A, Mehraj V, Berland Y, Colson P, Mege JL.
J Infect Dis. 2013 Jan 1;207(1):125-32.
- 3 - [Tobacco mosaic virus in the lungs of mice following intra-tracheal inoculation.](#)
Balique F, Colson P, Barry AO, Nappez C, Ferretti A, Moussawi KA, Ngooung T, Lepidi H, Ghigo E, Mege JL, Lecq H, Raoult D. PLoS One. 2013;8(1):e54993.
- 4 - [Pathogenic brucellae replicate in human trophoblasts.](#)
Salcedo SP, Chevrier N, Lacerda TL, Ben Amara A, Gerart S, Gorvel VA, de Chastellier C, Blasco JM, Mege JL, Gorvel JP. J Infect Dis. 2013 Apr;207(7):1075-83.
- 5 - [Monocyte responses in the context of q Fever: from a static polarized model to a kinetic model of activation.](#) Mehraj V, Textoris J, Ben Amara A, Ghigo E, Raoult D, Capo C, Mege JL. J Infect Dis. 2013 Sep;208(6):942-51
- 6 - [Whole-cell maldi-tof mass spectrometry: a tool for immune cell analysis and characterization.](#) Ouedraogo R, Textoris J, Daumas A, Capo C, Mege JL. Methods Mol Biol. 2013;1061:197-209.
- 7 - [Routine use of Staphylococcus aureus rapid diagnostic test in patients with suspected ventilator-associated pneumonia.](#) Leone M, Malavieille F, Papazian L, Meyssignac B, Cassir N, Textoris J, Antonini F, La Scola B, Martin C, Allaouchiche B, Hraiech S. Crit Care. 2013 Aug 6;17(4):R170.
- 8 - [Occult pulmonary embolism in intensive care unit patients undergoing chest computed tomography scan: incidence and effect on outcomes.](#) Arnoult E, Wiraamas S, Textoris J, Craighero F, Ragonnet B, Hammad E, Chaumoitre K, Martin C, Leone M. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2013 Jun;27(3):474-8
- 9 - [Host microRNA molecular signatures associated with human H1N1 and H3N2 influenza A viruses reveal an unanticipated antiviral activity for miR-146a.](#) Terrier O, Textoris J, Carron C, Marcel V, Bourdon JC, Rosa-Calatrava M. J Gen Virol. 2013 May;94(Pt 5):985-95.
- 10 - [Prediction of fluid responsiveness in SEVERE preeclamptic patients with oliguria.](#) Brun C, Zieleskiewicz L, Textoris J, Muller L, Bellefleur JP, Antonini F, Tourret M, Ortega D, Vellin A, Lefrant JY, Boubli L, Bretelle F, Martin C, Leone M. Intensive Care Med. 2013 Apr;39(4):593-600

Publications

- 11 - Early Gender-Specific Modulation of the Molecular Clock in Trauma. V. Mehraj , S. Wiraamas, C. Capo, M. Leone, **J-L Mege, J Textoris J.** Trauma in press
- 12 - Essere et al. PNAS in press.
- 13 - Gorvel L et al J Immunol in press
- 14 - [PD-1-Expressing Tumor-Infiltrating T Cells Are a Favorable Prognostic Biomarker in HPV-Associated Head and Neck Cancer.](#) Badoual C, Hans S, Merillon N, Van Ryswick C, Ravel P, Benhamouda N, Levionnois E, Nizard M, Si-Mohamed A, Besnier N, Gey A, Rotem-Yehudar R, Pere H, Tran T, Guerin CL, Chauvat A, Dransart E, Alanio C, Albert S, Barry B, Sandoval F, Quintin-Colonna F, Bruneval P, Fridman WH, Lemoine FM, Oudard S, Johannes L, **Olive D**, Brasnu D, Tartour E. **Cancer Res.** 2013 Jan 1;73(1)
- 15 - [Farnault L, Chambost H, Michel G, Thuret J, de Saint Basile G, Fischer A, Picard C, Picard C, Orlanducci F, Farnier C, Moretta A, Olive D.](#) Persistence of natural killer cells with expansion of a hypofunctional CD56(-) CD16(+)KIR(+)NKG2C(+) subset in a patient with atypical Janus kinase 3-deficient severe combined immunodeficiency. **J Allergy Clin Immunol.** 2013 Apr;131(4):1230-1233.
- 16 - [Clinical evidence implicating gamma-delta T cells in EBV control following cord blood transplantation.](#) Farnault L, Gertner-Dardenne J, Gondois-Rey F, Michel G, Chambost H, Hirsch I, **Olive D.** Bone Marrow Transplant. 2013
- 17 - [CD8 T-cells from most HIV-infected patients lack ex vivo HIV-suppressive capacity during acute and early infection.](#) Lécroux C, Girault I, Chéret A, Versmisse P, Nembot G, Meyer L, Rouzioux C, Pancino G, Venet A, Sáez-Cirión A; ANRS 147 OPTIPRIM clinical trial. PLoS One. 2013;8(3):e59767.
- 18 - [Pathogenic Brucellae replicate in human trophoblasts.](#) Salcedo SP, Chevrier N, Santos Lacerda TL, Ben Amara A, Gerart S, Gorvel VA, de Chastellier C, Blasco JM, Mege JL, **Gorvel JP.** **J Infect Dis.** 2013 Jan 9.
- 19 - [Brucella T4SS: the VIP pass inside host cells.](#) Lacerda TL, Salcedo SP, **Gorvel JP.** **Curr Opin Microbiol.** 2013.
- 20 - [Neutrophils exert a suppressive effect on Th1 responses to intracellular pathogen Brucella abortus.](#) Barquero-Calvo E, Martirosyan A, Ordoñez-Rueda D, Arce-Gorvel V, Alfaro-Alarcón A, Lepidi H, Malissen B, Malissen M, **Gorvel JP,** Moreno E. PLoS Pathog. 2013 Feb;9(2):e1003167
- 21 - [Lipopolysaccharides with acylation defects potentiate TLR4 signaling and shape T cell responses.](#)
Martirosyan A, Ohne Y, Degos C, Gorvel L, Moriyón I, Oh S, **Gorvel JP.** PLoS One. 2013;8(2):e55117.
- 22 - [Lipopolysaccharide as a target for brucellosis vaccine design.](#)
Conde-Álvarez R, Arce-Gorvel V, Gil-Ramírez Y, Iriarte M, Grilló MJ, **Gorvel JP,** Moriyón I. Microb Pathog. 2013 May;58:29-34.
- 23 - [Brucella TIR-containing effector protein Btp2.](#)
Pinto Salcedo* S, Marchesini* M, Degos C, Terwagne M, Von Bargen K, Lipidi H, Herrmann C, Santos Lacerda TL, Imbert P, Pierre P, Alexopoulou L, Letesson JJ, Comerçí DJ and Gorvel JP. Front Cell Infect Microbiol. 2013 Jul 8;3:28

7) Work Package 7 : Organisation des collections

Pierre Edouard Fournier

Objectifs

- Développer une plate-forme permettant la conservation à long terme des spécimens cliniques, les souches microbiennes et les produits dérivés de la recherche.
- Utiliser les technologies les plus récentes pour la congélation, le tri, la traçabilité et la lyophilisation.
- Respecter la législation (Centres de Ressources Biologiques).
- Ouvrir les collections à la communauté scientifique et à la valorisation industrielle .

La bio-banque sera localisée au rez-de-chaussée (780 m²) du bâtiment de l'IHU, et comprendra le matériel suivant:



- Deux chambres froides de grande capacité, automatisée, l'une à -80°C et l'autre à -20°C, permettant le stockage et le tri des spécimens dans des tubes anonymisés à codes-barre 2D, gérées par un software spécifique.

- Des containers d'azote.
- Des congélateurs sécurisés, informatisés, à double compresseur, à -80°C et -20°C, avec écrans tactiles.
- Des lyophilisateurs pour la conservation de toutes les souches.
- Des automates d'aliquotage.
- Un software dédié interfacé avec le software général du laboratoire de microbiologie.

Le coût estimé de cet équipement est de 5 millions d'Euros, pour une capacité d'1 million de tubes (10 ans).

L'IHU abrite actuellement deux collections de microorganismes:

- La Collection de souches de l'Unité des Rickettsies, CSUR (WDCM 875) comporte 4,450 souches bactériennes au 14/10/2013, dont 907 souches de *Rickettsia*, *Bartonella*, *Tropheryma* (plus grandes collections mondiales), et 273 souches d'espèces bactériennes distinctes associées à l'homme (parmi les 2,031 connues = 13%). L'objectif est de collecter 1 500 des espèces associées à l'homme dans les 2 prochaines années.
- L'European Virus Archive, EVA, comporte 300 souches virales au 14/10/2013, dont 100 *Flaviviridae*, 60 *Picornaviridae*, 40 *Orthomyxoviridae*, 25 *Paramyxoviridae*, 23 *Togaviridae*, 30 *Bunyaviridae*, 20 *Arenaviridae* et 5 *Reoviridae*.

Statut actuel du WP 7:

Un cadre a été recruté (Karine Puggioni), 20 congélateurs à -80°C et 30 congélateurs à -20°C sécurisés à double compresseur ont été achetés, de même que le software permettant l'organisation du stockage, 2 automates d'aliquotage et 3 lyophilisateurs.

The site web de la CSUR a été créé.

Un appel d'offres est en cours pour l'achat de tubes 2D.

Les chambres froides automatisées à -20°C et -80°C seront créées lorsque le bâtiment de l'IHU sera bâti.

Conclusion et perspective : la capacité de conservation de l'IHU s'est considérablement renforcée, avec l'acquisition en 2013 de congélateurs sécurisés (à la fois par serrure à carte magnétique et grâce à des congélateurs bi-compresseurs), notamment 20 congélateurs à -80°C et 30 congélateurs à -30°C. A ce matériel s'ajoute l'acquisition d'un système informatisé de gestion du stockage des échantillons, avec des écrans tactiles déportés sur les congélateurs. En 2014, l'utilisation de tubes à codes-barre bidimensionnels sera élargie et couplée aux aliquoteurs automatisés, dans un premier temps pour les échantillons de sérum.

Work Package 7

Organizing collections

Xavier de LAMBALLERIE, Pierre-Edouard FOURNIER



Work Package 7

Objectives

- To develop a platform enabling the long-term conservation of clinical specimens, strains of microorganisms and research-derived products
- To use up-to-date technologies for freezing, sorting, tracing, lyophilizing
- To respect the legislation (Centres de Ressources Biologiques)
- To open the collections to the scientific community and industrial valorization

Organization of the biobank

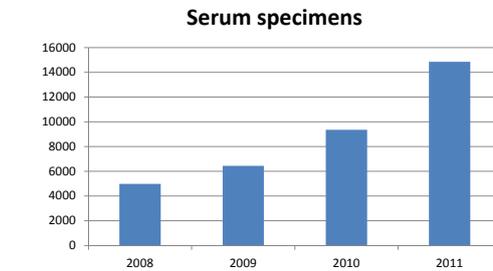
Located in the IHU building, ground floor, 780 m²

- 1) Large capacity automated facility enabling -80° C or -20° C storage and sorting of specimens in anonymized 2D barcoded tubes, connected with collection software
- 2) Conservation in liquid nitrogen containers
- 3) Secured, computerized, bi-compressor -80° C and -20° C freezers with tactile screens
- 4) Lyophilization of microbial strains
- 5) Automated aliquoting
- 6) Dedicated software interfaced with microbiology lab software

Estimated cost: 5 M€ for a storage capacity of 10 years (1M tubes)



Impact on the storage capacity ex: serology for rickettsioses



	2008	2009	2010	2011
Dossiers Sérologie	4987	6439	9351	14851

Storage capacity:

Current system
« Smart » freezer

1 -20°C freezer for 12,000 tubes
1 -20°C freezer for 40,000 tubes

minimum 1 freezer/year
1 freezer/2-3 years

WP7 Official collections

Collection de souches de l'Unité des Rickettsies, CSUR (WDCM 875)

- 14/10/2013: 4450 bacterial strains
- 907 *Rickettsia*, *Bartonella*, *Tropheryma* strains (largest collection)
- 273 strains from human-associated species (of 2,031 known = 13%)
- Objective = 1,500 strains within 2 years

European Virus Archive, EVA

-14/10/2013: 300 strains :

100 <i>Flaviviridae</i>	60 <i>Picornaviridae</i>
40 <i>Orthomyxoviridae</i>	25 <i>Paramyxoviridae</i>
23 <i>Togaviridae</i>	30 <i>Bunyaviridae</i>
20 <i>Arenaviridae</i>	5 <i>Reoviridae</i>

Current status

Done:

- Medico-technical manager: Karine Puggioni
- 20 –80° C secured bi-compressor freezers
- 30 –20° C freezers
- Collection software
- 2 aliquoting automates
- 3 lyophilizers

Ongoing:

- Call for tenders for 2D tubes
- Need for a technician for 6 months for strain lyophilization

On hold:

- Automated storage facility

8) Work Package 8 : Valorisation et Transfert

Jean Marc Rolain / Laurence Camoin

- **WP8.1**

- **Une liste des indicateurs de performance a été établie et est suivie mensuellement à l'occasion du comité de pilotage qui a lieu tous les jeudis de 12h30 à 13h30. Les indicateurs retenus et mis à jour sont les suivants :**

- Production scientifique et projets innovants
- Nombre de publications de l'IHU
- Nombre projets de recherche (recherche translationnelle et clinique)
- Coopérations Européennes et Internationales
- Nombre de brevets
- Nombre de contrats avec les industriels
- Nombre de start-up
- Nombre d'étudiants en thèse et en Post Doc ; accueil de chercheurs étrangers (cf tableau)
- Installation de nouvelles équipes
- Indicateurs financiers : contrats publics et privés obtenus

- **Organisation de séminaires scientifiques sur invitation de chercheurs de renommée internationale :**

- Un séminaire scientifique a lieu tous les vendredi de 12h45 à 14h00. Parmi les séminaires extraordinaires nous pouvons citer la venue d'Eugène Koonin, Sally Cutler, Bill Martin, Julian Parkhill, Keith Klugman, Patrick Forterre, Paul Milligan, Rob Read, Timothy Walker, Stephen Lory, Jonathan Eisen

- **WP8.2**

- **Comité d'Evaluation et de Prévention des Conflits d'Intérêts (CEPCI) (Professeur Laurence Camoin-Jau).**

- Recrutement d'un thésard sur appel d'offres financé par la Fondation Méditerranée Infection (Septembre 2012)
- Mise en place d'une politique de gestion transparente et efficace des conflits d'intérêts
- Rédaction d'une charte de déontologie en matière de déclaration de conflits d'intérêts
- Formulaire de déclaration sur l'honneur de transparence « Public Disclosure »
- Recueil des déclarations de Conflits d'Intérêts
- Analyse des déclarations en réunion
- Sensibilisation des équipes de l'IHU à la problématique des conflits d'Intérêts
- Rencontre avec les séniors (n=25)
- Questionnaire anonymisé pour les étudiants (n=75)

○ **Présentation de l'IHU aux industriels :**

« Présentation Infect-Era : conference with sister initiatives with ESCMID ; Lisbonne, Portugal 26/06/2013 »

“Réunion IHU – CEA LETI; Marseille 09/09/2013”

“Présentation Galderma – Sofia Antipolis – 01/10/2013

“Meeting IHU and Euroclone company (Milan, Italy) on development of bacterial vaginosis diagnostic test”

“ARRIIS Antibioresistance – Paris – 15/11/2013”

○ **Présentation marketing de l'IHU : préparation d'un diaporama « Portfolio » des domaines d'expertises et du savoir-faire de l'IHU**

○ **Maintenance et mise à jour du site internet Méditerranée Infection**

● **WP8.3**

○ **Identification et déclaration des cohortes de patients dans les essais cliniques**

- Plus de 1000 patients ont été inclus dans des cohortes en 2013 (Octobre 2013)

○ **Mobilisation de cohortes nationales et internationales de patients :**

- PHRC régionaux et nationaux
- Cohortes de patients en Afrique
- Médecine des voyageurs et vaccination

- Suivi des pèlerins à la Mecque

WP8.4 – Contrats et projets

- **Bilan brevets 2013 : 7 brevets déposés**
- **Mise en place d'une stratégie de gestion de la propriété intellectuelle de la Fondation et des relations avec les institutions**
- **Création d'un formulaire de déclaration simplifiée d'invention**
- **Réunions stratégiques IHU-SATT PACA Sud-Est pour la gestion du portefeuille de brevets de l'IHU**
- **Stratégie 1 : Développement de nouveaux outils diagnostiques**
 - Contrat avec Biomerieux sur la culture rapide des mycobactéries et le développement de méthodes rapides d'identification (165 k€).
 - Projet de création d'une Start up Culture + (JP Casalta – M Drancourt) pour le développement de nouveaux milieux de culture pour la culture rapide des bactéries fastidieuses.
 - 3 Brevets sur l'application MALDI-TOF : détection des cancers ; détection de la contamination bactérienne des concentrés plaquettaires avec l'EFS ; détection des contaminations animales dans les aliments.
 - Valorisation avec l'APHM : installation évaluation prospective de l'utilisation d'un MALDI-TOF au bloc de chirurgie thoracique de l'hôpital Nord pour le diagnostic rapide des cancers.
 - Installation et Evaluation du MALDI-TOF à Dakar, Sénégal.
 - Installation de deux POC au Sénégal.
 - Développement de nouveaux POC mobiles sous forme de valises prêtes à l'emploi – « POCRAME » - Projet de Start up en cours (PY Levy).
 - Evaluation du POC sur des navires maritimes (porte containers et croisière) avec la société CMA CGM.

- Développement de nouveaux outils de bioinformatique pour l'annotation automatique de génomes bactériens et viraux et pour l'assemblage génomique par technologie MiSeq avec la société Xegen.
 - Projet d'hébergement et de mise à disposition d'un « pipeline » d'annotation automatique des gènes de résistance aux antibiotiques (ARG-ANNOT, Gupta et al Antimicrob Agents Chemother 2013) avec la société Xegen.
- **Stratégie 2 : Développement de nouvelles stratégies thérapeutiques**
- Evaluation des dérivés de la squalamine dans les maladies vétérinaires. Licence de brevet et contrat de collaboration avec la société Virbac (250 k€).
 - Evaluation des dérivés aminostéroïdiens comme topique pour la décontamination nasale du portage de *Staphylococcus aureus* – Projet de Start-up.
 - Création d'une Start up Gene Green Tech (C Escarguel, E Chabriere, M Elias) sur l'utilisation de phosphotriestérase thermostable comme agent de décontamination des agents neurotoxiques - Lactonases et inhibiteurs de quorum sensing et de formation du biofilm.
 - Protéine DING comme nouvel agent antiviral et marqueur d'infection.
 - Projet d'utilisation d'une souche atténuée de *Mycobacterium tuberculosis* pour le développement d'un vaccin contre la tuberculose avec Merieux (200 k€).
 - Projet d'essai clinique d'un vaccin contre la brucellose canine (JP Gorvel).
 - Brevets d'utilisation de nouveaux adjuvants comme vaccins (JP Gorvel).
- **Stratégie 3 : Lutte contre la contagion et surveillance épidémiologique**
- Evaluation d'un kit automatisé de traçabilité de l'hygiène des mains avec la société Medi-Handtrace (labels Eurobiomed, CNRFID et Oseo).
 - Projet d'installation du système Medi-Handtrace dans le futur bâtiment de l'IHU en cours avec la société Fondeville.

- Développement de cathéters intelligents avec la société Médi-Handtrace.
- Extension du projet de surveillance et de détection des maladies contagieuses et de surveillance de la résistance aux antibiotiques en région PACA en partenariat avec le CESP (H Chaudet, X Deparis).

Les stratégies de développement d'outils de diagnostic, de nouvelles stratégies thérapeutiques et de nouveaux outils de lutte et de surveillance de la contagion de la fondation ont permis au cours de l'année 2013 de déposer sept nouveaux brevets et de créer une start up. Deux brevets ont fait l'objet d'une demande PCT au nom de la fondation après cession des droits de l'université et de l'APHM à la fondation et après avis du conseil scientifique de la fondation. Plusieurs de ces brevets sont actuellement en cours d'évaluation par des industriels en vue d'obtenir une licence exclusive et plusieurs projets de collaboration sont à l'étude. Par ailleurs deux projets de start up sont à l'étude et devraient être créés l'année prochaine. Enfin plusieurs projets sont en cours d'évaluation avec le CEA LETI qui souhaite participer de manière active dans le développement d'outils de diagnostic notamment avec la fondation. Sur le plan des ressources humaines la fondation a permis cette année le financement et l'implantation de nouvelles équipes permettant de renforcer l'excellence de la recherche en maladies infectieuses.



IHU Méditerranée Infection

WP_8 Valorization and Transfer

Strategies and expertise

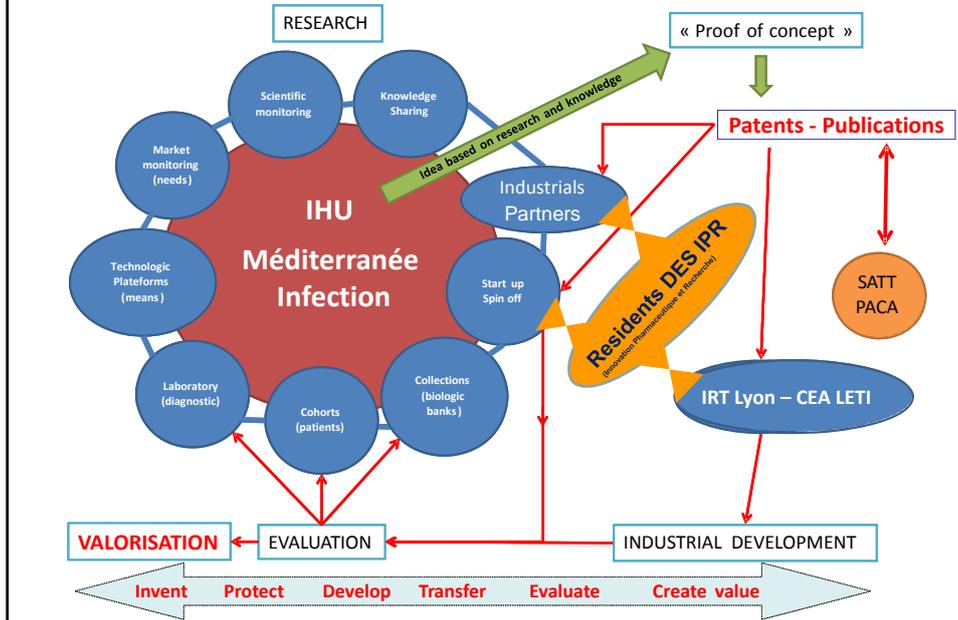
Friday 18 October
 Scientific council, Gordes, France
 Pr Jean-Marc ROLAIN
Jean-marc.rolain@univ-amu.fr

WP8 VALORISATION - JM Rolain Milestones

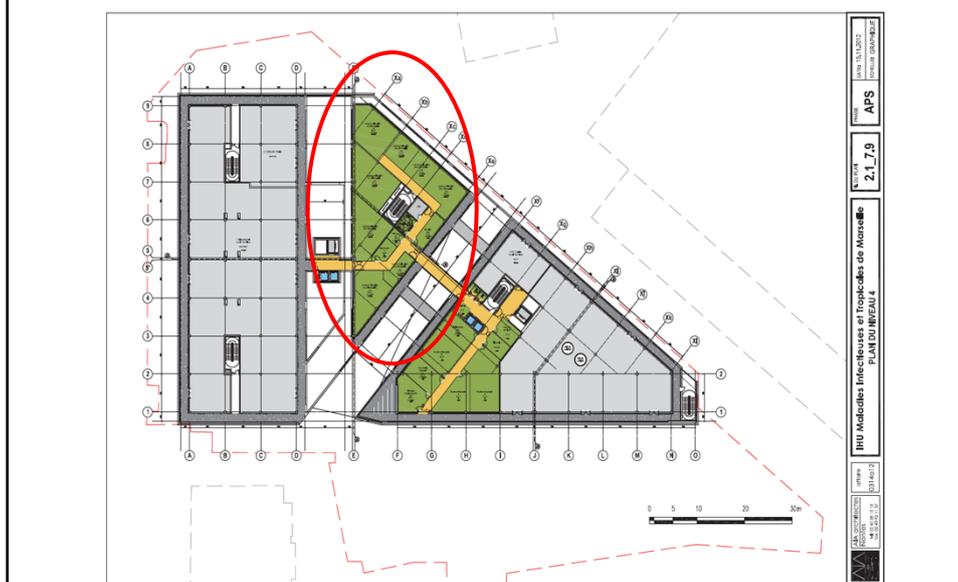
WP8	Tasks	1	Years				
			Comment Year 1	2	3	4	5
WP8.1	1 Find a temporary office to locate the valorization team	X	JMR Office				
	2 Recruitment of 1 project manager, 3 persons in charge and 1 assistant			X			
	3 Settling up, follow monthly and report of KPI's to control & monitor activity	X				X	X
	4 Transfer of the valorization team to the new building						X
WP8.2	1 Identification of a person in charge of IHU access to partners	X	yes				
	2 Realization of a best practice benchmarking on the IHU access to partners	X	in progress				
	3 Preparation of commercial offers to external partners	X	in progress	X			
	4 Settling up an effective policy of management of the conflicts of interest	X	Yes CEPCL Camoin	X	X		
	5 Deployment of business intelligence	X	Yes		X	X	X
	6 Deployment of sales force, marketing brochures, web site...	X	in progress		X	X	X
	7 Signing public private partnerships contracts	X	Yes in progress		X	X	X
WP8.3	1 Identification of an interlocutor for clinical research coordination	X	CIC?				
	2 Settling up methods & procedures for the realization of IHU clinical trial	X	Cohorts - In progress	X			
	3 Integration of IHU to national & international network of clinical research	X	in progress	X	X	X	X
	4 Deployment of information systems for inclusion study feasibility				X	X	X
	5 Mobilization of extra hospital cohorts of patients	X	in progress		X	X	
WP8.4	6 Realization of clinical trials in relation with the socio-economic world				X	X	X
	1 Identification of an interlocutor for translational research coordination	X	Yes (SATT)	X			
	2 Signing collaborative conventions with translational research structures	X	yes	X			
	3 Settling up methods & procedures to realize translational projects	X		X	X		
	4 Subcontracting translational research platforms to industrial partners		in progress		X	X	X
	5 Settling up "starting contracts" and "risks contracts" to explore new tracks	X	in progress		X	X	X
	6 Realization of translational research programs	X	yes		X	X	X
7 creation of new start-up and spin-off	X	yes			X	X	

WP8. Total costs : 7 954 743 €

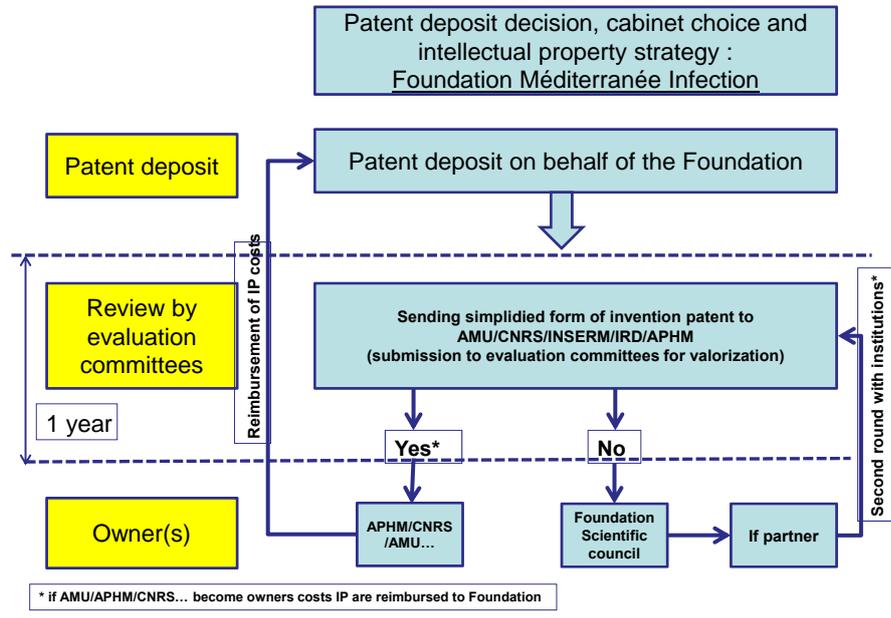
General Principle - Valorization and Transfer IHU



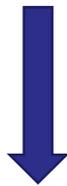
A specific location in IHU for industrial partners



Management of intellectual property of the Foundation and relationships with institutions



Simplified form (and patent) sent to institutions at the time of deposit of the patent for their evaluation committees



1 year before international research report and international extension application (PCT)

Yveline OBADIA, Présidente
Didier RAOULT, Directeur

Membres Fondateurs :
Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille
C.N.R.S.
Etablissement Français du Sang
INSERM
Institut Mérieux
IRD
Université de la Méditerranée, Aix-Marseille 2

Partenaires :
Caisse d'Allocations Familiales
CERBA Eurores Lab
CHU de Montpellier
CHU de Nice
CHU Nîmes
Crédit Coopératif
Consortium Médi-Handtrace
ERESP
GALDERMA
Ils
IRT Lyon
Qiagen
Sanofi
SSA
Université de Montpellier 1
Université de Montpellier 2
Université de Sophia Antipolis

Simplified declaration of invention



University Hospital Institute
For Infectious and Tropical Diseases
Marseille, France

FORMULAIRE DE DECLARATION D'INVENTION

Contacts pour toute information:
Nom: Pr Jean-Marc ROLAIN
E-mail: jean-marc.rolain@univ-amu.fr
Tel: 04 91 3855 17 / 04 96 13 69 28

TITRE DE L'INVENTION

Numéro de dépôt du brevet :
Date du dépôt de brevet :

LISTES INVENTEURS ET REPARTITION DES PARTS INVENTIVES ENTRE LES INVENTEURS

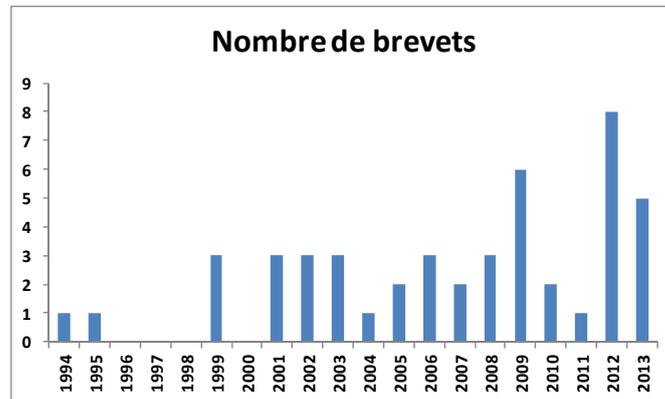
Nom et Prénom	Fonction / Statut	Employeur	Taux de participation (%)	Unité ou laboratoire

DESRIPTIF DE L'INVENTION

Résumé de l'invention :

Applications potentielles (outils de recherche, diagnostic, thérapeutique...):

Patents from 1994 to 2011 → 34 patents
2012 : 8 patents ; 2013 : 7



Patents

- 2 patents have been transferred to the Foundation in 2013 :
 - Tuberculosis vaccine → contract with Merieux
 - Antioxydant to improve culture

- International Extension cost by IHU to be validated by the Scientific Council

Brevets Fondation en vigueur

Ref. brevet	Titre	Titulaire(s)	Dépôt	Delivrance	Etat	Date Exp.
Ref. client	Pays					
1H533160 0002 FR BN Brevet antioxydant	FRANCE	Utilisation d'un composé antioxydant pour la culture de bactéries sensibles à la tension en oxygène	FONDATION MEDITERRANEE INFECTION	12 60020 22/10/2012		En vigueur 22/10/2032
1H533160 0002 FR BNI 1 Brevet antioxydant	FRANCE	Utilisation d'un composé antioxydant pour la culture de bactéries sensibles à la tension en oxygène	FONDATION MEDITERRANEE INFECTION	13 54134 06/05/2013		En vigueur 06/05/2033
1H533160 0002 WO PCT Brevet antioxydant	PROCEDURE INTERNATIONALE	Utilisation d'un composé antioxydant pour la culture de bactéries sensibles à la tension en oxygène	FONDATION MEDITERRANEE INFECTION			En vigueur
1H533160 0003 WO PCT Tuberculose vaccin	PROCEDURE INTERNATIONALE	Procédé d'atténuation d'une bactérie du complexe Mycobacterium tuberculosis pour la fabrication d'un vaccin contre la tuberculose	FONDATION MEDITERRANEE INFECTION	PCT/FR2013/051078 16/05/2013		En vigueur 21/12/2014

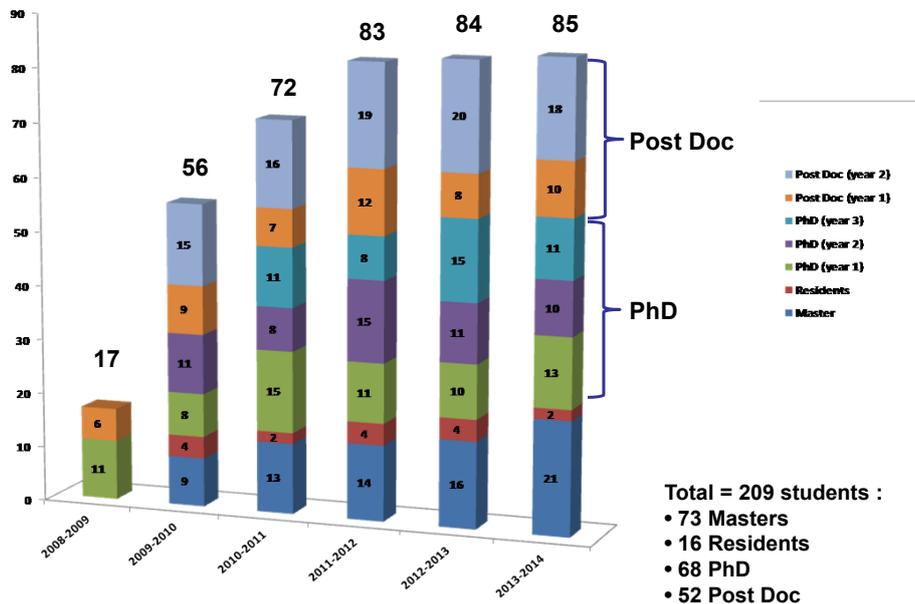
IP costs for the Foundation 2012 - 2013

Cabinet Beau de Loménie

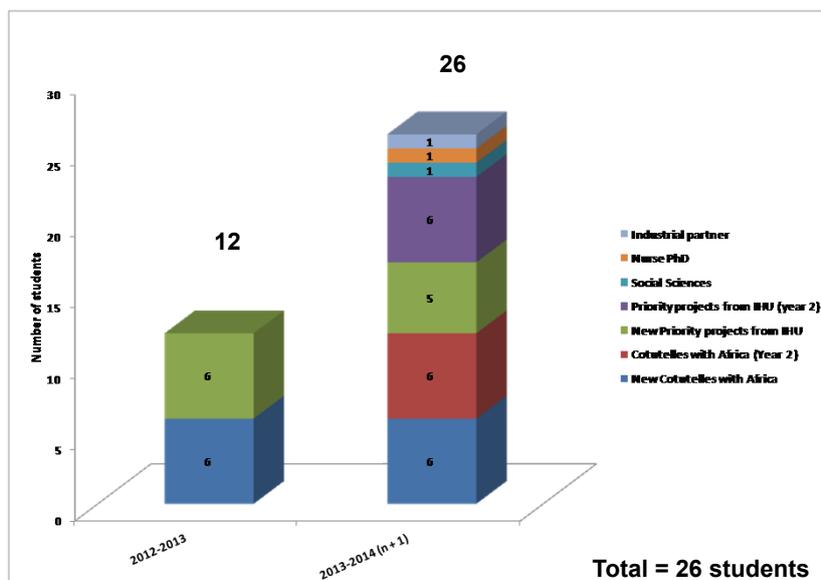
Nom	Brevet	Prix TTC
FMI	Préparation et dépôt du Brevet Azole n°12 59971	10 527,19 €
FMI	transmission du rapport de recherche internationale n°12 59971	1 913,60 €
FMI	Préparation et dépôt du Brevet antioxydant n° 12 60020	11 924,12 €
FMI	Avis d'échéance d'annuité n° 12 60020	102,86 €
FMI	Préparation et dépôt du Brevet antioxydant n° 13 54134	8 867,14 €
AP-HM/UNIV AIX-MARSEILLE/FMI	Dépôt d'une demande PCT (Tuberculose vaccin) n°PCT/FR2013/051078	6 780,12 €
AP-HM/UNIV AIX-MARSEILLE/FMI	transmission du rapport de recherche internationale n° PCT/FR2013/051078	926,60 €
AP-HM/UNIV AIX-MARSEILLE	Préparation et dépôt du Brevet Méthode de détection de la contamination par un microbe d'un échantillon par analyse de spectres de masse n°13 57282	13 366,50 €
TOTAL		54 408,13 €



1. Funding grants from Infectiopole Sud (human resources)



2. Funding grants from IHU and other sources for PhD



3. Funding grants from IHU and excellence (human resources)

- Invited professors :
 - H Seligmann (Luxembourg) – URMITE Marseille (D Raoult) – 2013 – 2015; 132 k€ (WP_2) : Analysis of alternative coding messenger RNAs
 - H Shahbazkia (Iran) – 2013 -2015 – MVEGEC Montpellier (D Fontenille) – 2013 -2015; 132 k€ (WP_3) : Acoustic study of mosquito and its interactions with other mosquitoes

Subtotal = 265 k€

Funding grants for human resources by Work Package - Summary

	Total Number 2012	Budget	WP_1	WP_2	WP_3	WP_4	WP_5	WP_6	WP_7	WP_8	WP_9	Total
Master	16	42936	40980	255		1701						42936
Residents	4	8000			2000	4000		2000				8000
PhD	36	401739	9000	60000	44500	183239		105000				401739
Post Doc	28	557899	29496	33710	115175	198002		181517				557900
Cotutelles with Africa	6	18000		12000	3500	2500						18000
Priority projects from IHU	6	19449			3500		7225		3500	5225		19450
Social Sciences	0	0										0
Nurse PhD	0	0										0
Industrial partner	1	6500			6500							6500
Invited professors	2	55210		33126	22084							55210
Logistical supports	4	31888		10430	6636		14820					31886
Total	105	1141621	79476	149521	203895	389442	22045	288517	3500	5225		1141621

	Total Number 2013	Budget	WP_1	WP_2	WP_3	WP_4	WP_5	WP_6	WP_7	WP_8	WP_9	Total
Master	21	71442		10206	10206	20412	3402	6804	13608	6804		71442
Residents	2	44000		2000	10000	22000		10000				44000
PhD	34	377945		67000	56177	170876		83892				377945
Post Doc	28	604262		96611	115675	230350		161626				604262
Cotutelles with Africa	12	89000		36000	28000	25000						89000
Priority projects from IHU	11	77049			12000	9702	15674		12000	27674		77049
Social Sciences	1	19405									19405	19405
Nurse PhD	1	12000	12000									12000
Industrial partner	1	10500			10500							10500
Invited professors	2	55210		33126	22084							55210
Logistical supports	4	108883		38256	36558	11508	22560					108882
Total	119	1469696	12000	283199	301200	489849	41636	262322	25608	34478		1469696

Total = 2 611 317 €

4. Funding grants from IHU and excellence (human resources)

- Installation of new teams (WP_6):
 - JP Gorvel (CIML) – 2012 - 2013 – 50 k€
 - C Forestier (Parasitology) – 2012 - 2013 – 30 k€
- Oldies :
 - B Davoust – 2012 – 2013 – 20k€ (WP_2)
 - E Gould – 2011 – 2013 – 30 k€ (WP_9)
- Interactions with social sciences :
 - C Pulcini – 2012 – 2013 – 14 k€ (WP_5)

Subtotal = 144 k€

5. Funding grants from IHU and excellence (human resources)

- Logistical support 2012 – 2013 :
 - 1 technician for preparation of lyophilised POC reagents – 12 months – 27.3 k€ (WP_5)
 - 1 technician for CSUR collection – 3 months – 6.6 k€ (WP_3)
 - 1 Technician for molecular biology validation in POC – 3.5 months – 9.7 k€ (WP_5)
 - 1 Research engineer for enhancement of socio-economic component at Niakhar – 3 months – 10.4 k€ (WP_2)

Subtotal = 54 k€

6. Funding grants from IHU and excellence (human resources)

- **Logistical support 2013 – 2014 :**
 - 1 technician for preparation and treatment of biological samples for viral genomic - 12 months – 27.1 k€ (WP_7)
 - 1 technician for for preparation of lyophilised POC reagents – 6 months – 17.3 k€ (WP_5)
 - 1 Assistant engineer for management of bacterial collection – 24 months – 76.5 k€ (WP_3)
 - 1 biostatistics engineer for for enhancement of biostatistics aspects in infectious diseases – 12 months – 38.3 k€ (WP_4)

Subtotal = 159.2 k€

7. Funding grants from IHU and excellence (priority projects)

- **2012 - 2013**
 - Euro Trav Net funding (P Parola) – 20 k€ (WP_2) : recruitment of new surveillance sites (Bordeaux and Anvers) and network operating costs
 - Xegen Start up – 50 k€ (WP_3): development of an automatic pipeline annotation for SIGS

Subtotal = 100 k€

7. Funding grants from IHU and excellence (priority projects)

- **2013 -2014**

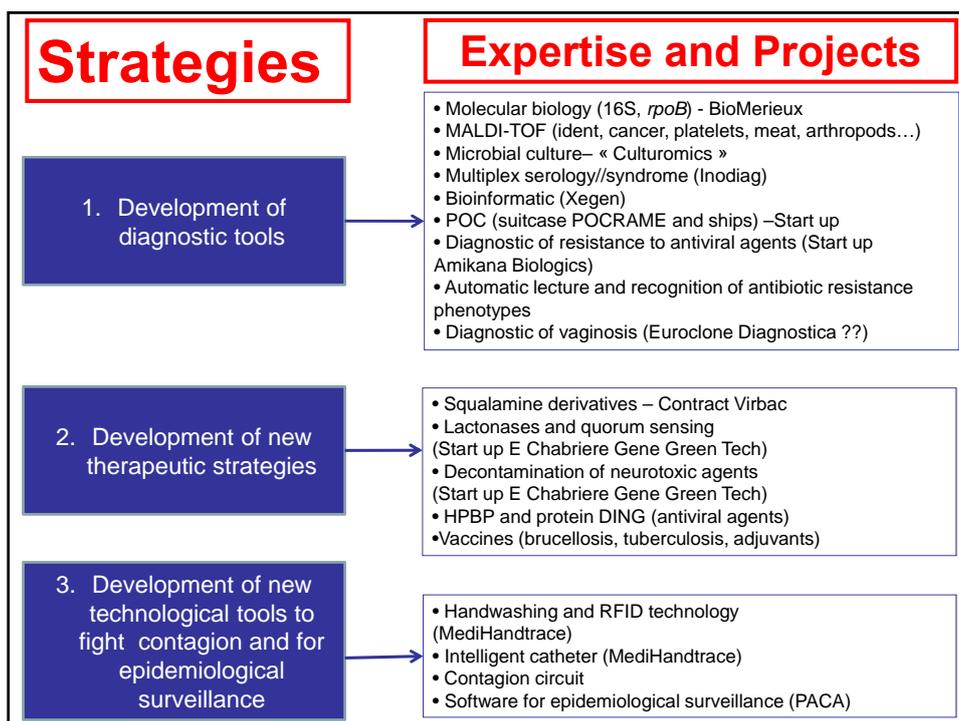
- EPIMIC project (P Colson, H Chaudet) – 34 k€ (WP_4)
- Thesis project on development of surveillance system in PACA (P Colson – X Deparis) – 88 k€ (WP_4)
- Cathetrace development (P Brouqui, MediHandtrace) – 50 k€ (2 years) (WP_1)
- Development of computer software for automated reading of antibiotic susceptibility testing using the agar disk diffusion method (JM Rolain) – 1 Engineer (6 months) – 27 k€ (WP_8)
- Evaluation of an automated technique for seeding and reading susceptibility by the method of agar diffusion (confidential)(JM Rolain) – 1 Technician (4 months) – 12 k€ (WP_8)
- High throughput sequencing of RNA viruses (X De Lamballerie) – 35 k€ (WP_7)
- New project for automatic pipeline annotation of genomes, toxins, resistome, viruses and pipeline for automatic annotation and assembly from MiSeq – 5PE Fournier) - 54 k€ (WP_3)

Subtotal = 300 k€

8. New Start up from IHU and excellence

- **2013 -2014 :**

- **CULTURE + : Development of new media for rapid culture of bacteria (JP Casalta – M Drancourt)**
- **POCRAME : to create miniaturized mobile laboratory testing by syndrome with online help (PY Levy)**
- **Gene Green Tech : Decontamination of neurotoxic agents - Anti-bacterial agent virulence: An alternative to antibiotics (C Escarguel, E Chabriere, M Elias)**



1. Development of diagnostic tools

Strategy 1 : Mass spectrometry MALDI-TOF as a diagnostic tool for identification

Patents

Références dépôt prioritaire	Titre	Inventeur(s)	(Co-)propriétaires
09/58603 (03/12/2009)	Méthode d'identification des virus au moyen de MALDI TOF-SM	RAOULT LA SCOLA	AP-HM +/- Université
10/51379 (26/02/2010)	Procédé d'identification de l'espèce animale mammifère d'origine des protéines contenues dans un échantillon à tester	RAOULT DRANCOURT	AP-HM
10/54581 (10/06/2010)	La spectrométrie de masse MALDI-TOF, un outil d'identification des cellules eucaryotes, en particulier des cellules de la réponse immunitaire et de leur état d'activation	RAOULT MEGE CAPO BEN AMARA OUEDRAOGO	AP-HM
12/53057 (03/04/2012)	Méthode de détermination de la nature tumorale ou non tumorale ou du type de tumeur d'un fragment d'organe solide humain ou animal	RAOULT ROLAIN D'JOURNO BREGÉON FLAUDROPS	AP-HM

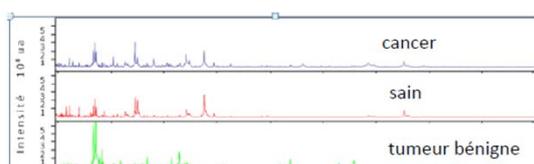
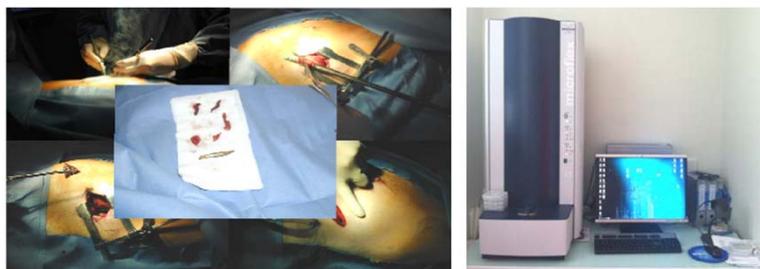
Méthode de détection rapide de la contamination des concentrés plaquettaires par MALDI-TOF (brevet)

Détection des contaminations animales dans les aliments (E Chabriere)

Valorization with APHM : installation of a MALDI-TOF in surgical block for Rapid detection and identification of cancer
Project of miniaturisation and automatic recognition with CEA LETI



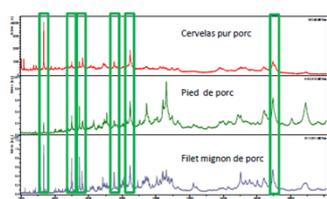
MALDI-TOF and cancer in surgery



Poids moyen du fragment
= 0.065 ± 0.109

Temps de réponse
= 15-30 min

La viande



Exemple de spectres obtenus

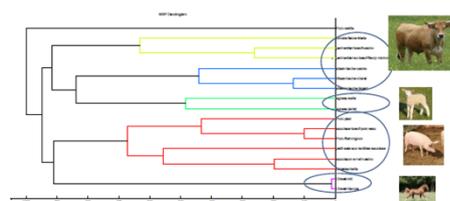


Tableau : identification biotyper de la viande contenue dans un plat cuisiné

plats cuisinés	viandes ayant le plus de points communs	score
parmentier de boeuf casino	steak hache casino	1.296
saucisse , petit salé aux lentilles	piéd de porc	1.115
saucisson à l'ail	filet mignon de porc	1.557
saucisse porc -boeuf-agneau	filet mignon de porc	2.109
cervelas herta	piéd de porc	1.545

Possibilité d'identifier le type de viande par spectrométrie de masse
(bœuf, porc, cheval...)

Detection of bacterial contamination in platelet concentrates by MALDI TOF

EFS

Pr J. CHIARONI
Dr P. GALLIAN
C. ISNARD

IHU

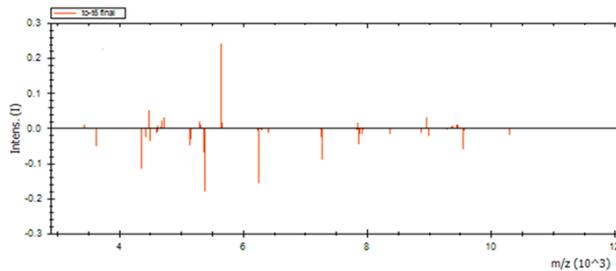
Pr D. RAOULT
Pr L. CAMOIN
Pr E. CHABRIERE
C. FLAUDROPS
M. VIALATTE

IHU software:

PC infected? ↔ Answer: YES or NO.

With IHU software:
spectra obtained with *E. coli*
after CP incubation.

Interpretation with score.



Sensitivity: 10 CFU/mL – early detection 16h

Rapid Identification of arthropods by MALDI-TOF (P Parola)

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight Mass Spectrometry: An Emerging Tool for the Rapid Identification of Mosquito Vectors

Amina Yssouf¹, Cristina Socolovschi¹, Christophe Flaudrops², Mamadou Ousmane Ndiath¹, Seynabou Sougoufara¹, Jean-Sebastien Dehecq¹, Guillaume Lacour³, Jean-Michel Berenger³, Cheikh Saliou Sokhna¹, Didier Raoult¹, Philippe Parola^{1*}



JCM
Journal of Clinical Microbiology

Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry for Rapid Identification of Tick Vectors

Amina Yssouf¹, Christophe Flaudrops¹, Riczak Drah¹, Tahar Kernif¹, Cristina Socolovschi¹, Jean-Michel Berenger¹, Didier Raoult¹, Philippe Parola^{1*}

Learning automatic recognition of spectra (CEA LETI)

1. Development of diagnostic tools

Strategy 2 : enhance culture techniques (« Culturomics ») :

- to optimize culture of *Mycobacterium tuberculosis* with Biomerieux (Biomerieux – IHU – AMU : Contrat culture M. tuberculosis : 165 k€)
- Rapid detection of *M. tuberculosis* in culture media :
 - ✓ solid medium (Petri dishes)
 - ✓ liquid medium in Bactec media with BacTAlert apparatus
 - ✓ project with CEA LETI
- Methods of Identification of Mycobacteria
- Potential patents and Royalties

Creation of a start-up Culture + (JP Casalta and M Drancourt)

Strategy 3 : Development and evaluation of new diagnostic strategies

1. Development of new mobile Point Of Care suitcase
Imebio/Fondation Merieux/IRD and POC (WP5_MD) –
POCRAME → Start up (PY Levy)
2. Evaluation of POC on cruise ship
Partnership between IHU/APHM and CMA CGM (WP5_MD)
3. Evaluation of MALDI-TOF mass spectrometry in Senegal
Biomerieux – IHU : Contract MALDI-TOF Dakar (WP5_MD)
4. Amikana Biologics (start-up P Gluschankoff)
Drug resistance diagnostic for HIV and HCV

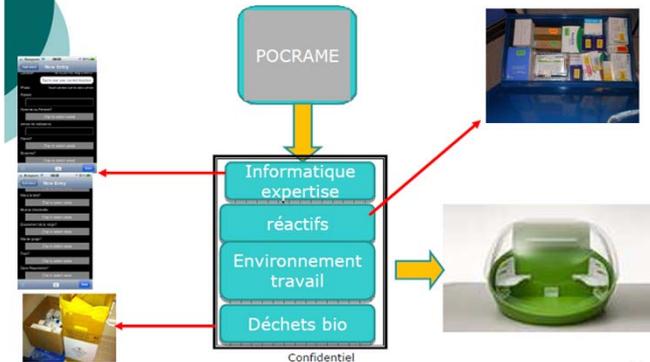


POCRAME – PY Levy

Contexte du Projet

To create a mobile diagnostic test suitcase

Les Produits/Services

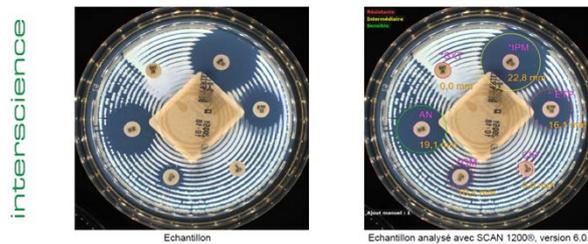


R1.03-V4- PRESENTATION-PROJET

6

Strategy 4: Automatic lecture and rapid recognition of antibiotic resistance phenotypes

Automatic plating of antibiotic susceptibility testing and lecture with high resolution Scanner (Previsola with Biomerieux)



Nom opérateur :	Pharma	*PM Imipeneme :	I	22,8 mm
N° échantillon :	eclocae 13113498	*ETP Ertapeneme :	R	16,1 mm
Date Heure :	26/06/2013 14:10:11	CIP Ciprofloxacine :	R	0,0 mm
Commentaires :		*GM Gentamicine 15 µg :	R	10,4 mm
R.A.S.		AN Amikacine :	S	19,1 mm
		*SXT Triméthoprim - Sulfaméthoxazole :	R	0,0 mm

Automatisation de lecture et reconnaissance using par video imaging of phenotypes within 6h

T = 2h T = 4h T = 6h T = 8h T = 24h

Video imaging recognition for Etest within 6h →

Strategy 5: Development of new bioinformatic tools for automatic genomic annotation

- 1st project of automatic bacterial genome annotation for SIGS (25/12/2012 – 25/12/2013 granted by IHU – 50 k€)
- **New project for automatic pipeline annotation of genomes, toxins, resistome, viruses and pipeline for automatic annotation and assembly from MiSeq – 2013 -2014 – 54 k€ (WP 3 PEF JMR)**

XEGEN
Le spécialiste de l'analyse de données NGS et de l'annotation fonctionnelle haute performance à haut débit

[Accueil](#) [Société](#) [Offre de services](#) [Technologies](#) [Références](#) [Contact](#)

Home » Société » Equipe

Equipe

M. Julien PAGANINI, MSc (PDG)

M. PAGANINI possède une double compétence en Informatique et en biologie permettant d'être à l'interface des deux disciplines. Suite à l'obtention d'un master professionnel en bioinformatique (Aix-Marseille Université) en 2009, M. PAGANINI a intégré l'équipe « Evolution Biologique et Modélisation » de l'UMR CNRS 7353 en tant qu'ingénieur d'étude. Durant trois ans, il a participé à de nombreux projets de recherche en bioinformatique. En 2012, il prend les rênes de la société XEGEN SAS, spin off du CNRS / Aix-Marseille Université issue des travaux de l'équipe du Dr. Pierre PONTAROTTL. Il en assure depuis la direction et le développement commercial.

2. Development of new therapeutic strategies

Strategy 1 : Development of new antimicrobial drugs:

- Patent 1 « Utilisation de composés aminostéroïdiens en application topique locale pour la décolonisation cutanéomuqueuse de *Staphylococcus aureus* » décembre 2009.
JM Brunel, JM Rolain, D Raoult
- Patent 2 « Utilisation de la squalamine comme désinfectant de matériel de nébulisation infecté par diverses suspensions bactériennes ou fongiques » JM Brunel, JM Rolain, V Andrieu, D Raoult – 2012
- Patent 3 « Dérivés imidazolés à activités accrues vis à vis des archéobactéries méthanogènes humaines » (JM Brunel, M Drancourt, D Raoult) - 2012

1. Evaluation of Squalamine derivatives in veterinary diseases

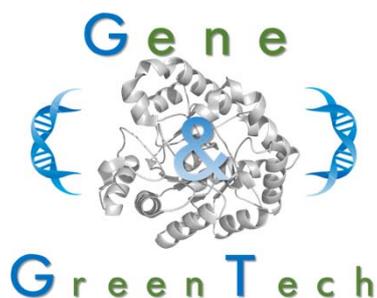
Collaborative contract + License with Virbac - 250 k€

2. Evaluation of aminosterols derivatives as topic for nasal *S. aureus* decontamination

3. Decontamination of neurotoxic agents (Start up Gene Green Tech)

4. Use of lactonase/squalamine in dressing with URGO

5. HPBP et protéines DING; antiviraux



Start up

Decontamination of neurotoxic agents
Anti-bacterial agent virulence: An alternative to antibiotics

Dr Claude Escarguel, CEO
claude.escarguel0239@orange.fr

Pr Eric Chabrière, CSO
Mobile: +(33) 6 83 47 81 66
eric.chabriere@univmed.fr

Dr Mikael Elias, Directeur scientifique
Mobile: +(33) 7 86 65 54 60
mikael.elias@gmx.com

2. Development of new therapeutic strategies

Strategy 2 : Development of new antimicrobial drugs:

HPBP and protein DING : new antiviral agents and markers of infection (E Chabriere)

Brevet WO/2005/042572. " Nouvelle protéine de fixation du phosphate, compositions pharmaceutiques la contenant et ses utilisations.
UHP(Nancy)/CNRS

Brevet WO/2010/100381. "Nouvel agent antiviral".
AMU/ULP(Strasbourg)/CNRS

2. Development of new therapeutic strategies

Strategy 3: Development of vaccines

Patent JP Gorvel « MODIFIED GRAM-NEGATIVE BACTERIA FOR USE AS VACCINES » 2011.

Apentent JP Gorvel « METHODS FOR OBTAINING A POPULATION OF REGULATORY T CELLS »

12/54623 (21/05/2012) Procédé d'atténuation d'une bactérie du complexe Mycobacterium tuberculosis pour la fabrication d'un vaccin contre la tuberculose RAOULT DRANCOURT LAMRABET AP-HM Université

Projects

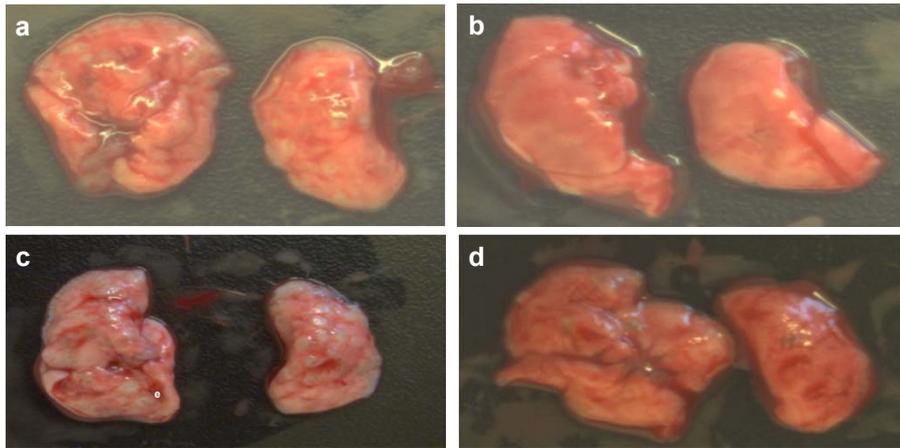
1. Virbac and CβG. Clinical trials in dogs and brucellosis
2. LPS and CβG as vaccines adjuvants in human medicine : Roche et Sanofi
3. Attenuated *M. tuberculosis* and vaccine – Merieux (200 k€)



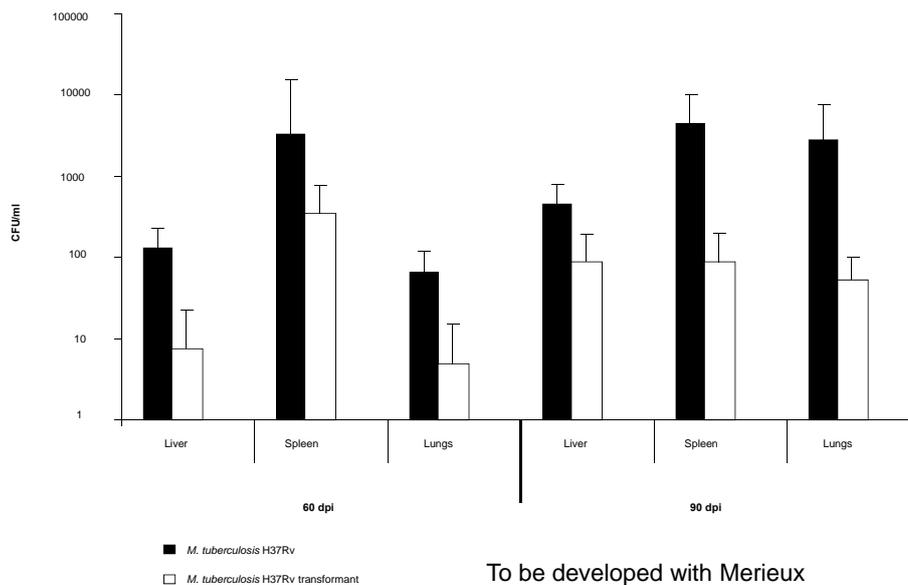
Non-anniversary of *Mycobacterium tuberculosis*

Procédé d'atténuation d'une bactérie du complexe *Mycobacterium tuberculosis* pour la fabrication d'un vaccin contre la tuberculose
Brevet 1H53 316 cas 3 PCT – D Raoult – M Drancourt

Adding MspA (porin) gene in *Mycobacterium tuberculosis* confers attenuation in mice



Adding MspA (porin) gene in *Mycobacterium tuberculosis* confers protection against tuberculosis in mice.



3. Development of new technological tools to fight contagion and for epidemiological surveillance

1. Circuits of contagion :

Creating an automated audit tracking kit to fight against nosocomial infections in hospitals

Monitoring hand hygiene, tasks and workflow using RFID technology
Impact on nosocomial infections in hospitals

Médi-Handtrace

2. Projet Patient Smart Reader

3. Intelligent catheters with Medi-Handtrace (Cathétrace)

4. Software for epidemiological surveillance

Epidemiological real-time monitoring of infectious diseases based on data from the microbiology laboratory : EPIMIC

The screenshot shows the website for 'BULLETIN ÉPIDÉMIOLOGIQUE' under the 'MÉDITERRANÉE INFECTION' banner. The page title is 'Surveillance et alerte épidémiologiques fondées sur les données du laboratoire de microbiologie'. The main text describes the development of the EPIMIC program, which monitors nosocomial infections using microbiology lab data. It mentions a significant increase in diagnostic yield and the use of historical data for seasonal alerts. A small image of a computer monitor displaying data is also visible. The page includes a 'Références' section with several citations.

BULLETIN ÉPIDÉMIOLOGIQUE
Surveillance et alerte épidémiologiques fondées sur les données du laboratoire de microbiologie

Le développement de la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses et de la recherche en épidémiologie est l'un des objectifs de l'INSERM Méditerranée Infection, qui comprend notamment l'introduction de nouveaux outils de détection des infections.

Le laboratoire de microbiologie de l'APRU a mis en place le programme EPIMIC, qui réalise une surveillance hebdomadaire à la fois syndromique, reposant sur le nombre de prélèvements reçus au laboratoire, et ciblée, reposant sur le diagnostic d'agents infectieux. Une augmentation significative est définie par un nombre de prélèvements ou de diagnostics supérieur à la moyenne des données historiques plus 2 écart types, et génère une alerte «rouge» (couleur rouge) (Colson et al., 2012a). L'analyse des données historiques (incluant des graphiques) permet également la mise en évidence de saisonnalités. EPIMIC surveille notamment des pathogènes critiques en terme de mortalité, impliqués dans les infections nosocomiales, et la résistance aux antibiotiques. EPIMIC a notamment permis d'alerter sur la survenue de différents éléments anormaux incluant une saisonnalité des bactériémies à *Klebsiella pneumoniae* (Anderson et al., 2009), une augmentation des angines à *Streptococcus pyogenes* (Parisi et al., 2011), une augmentation des cas d'infections à *Acinetobacter baumannii* résistants à l'imipenem (Kampf et al., 2012), une augmentation des cas d'hépatites E début 2011 (Colson et al., 2012b).

Le programme EPIMIC surveille actuellement près de 400 paramètres et les données historiques comportent plus de 11 millions d'événements, avec une durée de suivi moyenne d'environ 5 années. EPIMIC fonctionne sur le logiciel Microsoft Excel.

Références :

- Anderson DJ, Richez H, Chen LP, Spielman DW, Hung YJ, Huang AT, Seldon DJ, Raouf D. Seasonal variation in *Vibrio cholerae* bloodstream infection in 6 continents. J Infect Dis 2008; 197(10):1524.
- Colson P, Richez H, Rolain JM, Parisi P, Chamiel R, Raouf D. EPIMIC: a simple home-made computer program for EPIDemiological bio-surveillance and alert based on MICrobiologic data. Clin Microbiol Infect 2012a; 16(3):740-4069.

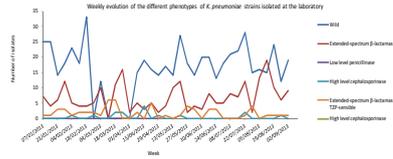
<http://www.mediterranee-infection.com/article.php?laref=13&titre=bulletin-epidemiologique>
http://www.mediterranee-infection.com/arkotheque/client/ihumed/ depot_arko/articles/111/presentation-epimic_doc.pdf

4. Software for epidemiological surveillance

- Implementation of the automatic surveillance of all ≈ 600 bacteria isolated in the lab (C. Abat – PhD student)

ID_Bact_CD0	Nb_Isolant	Nb_Isolant/Week	Date_Isolant	Max	Mean	1° SD	Mean + 1 SD	12/02/2013
<i>Citrobacter koseri</i>	1509	3	02/01/2002	9	4	4	0	9
<i>Streptococcus mitis</i>	1050	2	03/01/2002	4	3	0	6	9
<i>Neisseria meningitidis</i>	81	0	09/02/2002	1	0	1	0	1
<i>Burkholderia multivorans</i>	54	0	29/04/2009	1	0	0	1	1
<i>Corynebacterium glucanolyticum</i>	23	0	14/02/2003	1	0	1	1	1
<i>Staphylococcus warneri</i>	883	2	01/01/2002	1	0	0	1	1

- Implementation of an exhaustive automatic surveillance of antimicrobial resistance patterns (C. Abat and J.-M. Rolain)



- Implementation of a new platform (intranet, R-program) (H. Chaudet, X. Deparis):
 - Will improved:
 - ✓ Data collection
 - ✓ Data analyses
 - ✓ Detection of abnormal events (use of several thresholds)
 - ✓ Visualization
 - ✓ Transmission, report



- Expansion of the surveillance to other public/private clinical microbiology laboratories:
 - To Marseille and its geographical area
 - To the Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) region

III – INFECTIOPOLE SUD

Didier Raoult

Infectiopôle Sud est une fondation qui a été créée en 2008 et qui s'est fondue dans l'actuelle fondation Méditerranée Infection. Elle regroupe des CHU de Montpellier, Nîmes, Nice et Marseille et a favorisé **l'échange de travaux de recherche** entre les différentes équipes d'une part, et d'autre part **l'accueil d'étudiants du Sud** pour des sujets de recherche en maladies infectieuses et tropicales et en particulier dans le domaine des pathologies négligées. Sur le plan des étudiants Infectiopôle Sud va maintenant financer 217 étudiants, dont 88 étudiants en thèse et 50 en contrats post doctoraux. Infectiopôle Sud, pour favoriser la formation en maladies infectieuses a doté de bourses de stage 52 étudiants en master II et 20 internes réalisant leur master en maladies infectieuses. Par ailleurs 7 professeurs invités ont été financés. L'ensemble de ces financements a coûté 1,2 millions d'euros en 2013.

L'effet « Infectiopôle Sud » est très net. D'une part l'appel d'offre réalisé sur le plan international qui permet à des centaines d'étudiants de postuler en provenance en particulier d'Inde, de Chine et beaucoup d'Afrique francophone et du moyen orient qui constitue une part importante de nos étudiants. Les thèses d'étrangers, depuis la création d'Infectiopôle Sud, ont augmenté de manière singulière et sont maintenant au double de ce qu'elles étaient au moment de la création d'Infectiopôle Sud. De même l'évolution voit parmi les étudiants étrangers d'inscrivant en master, qui ont augmenté de 50%. Depuis 3 ans Infectiopôle Sud, au cours de sa journée annuelle au printemps, remet une médaille d'or, 2 médailles d'argent et 4 médailles de bronze aux meilleurs étudiants, ceci permet de voir l'ensemble des travaux des étudiants en thèse ou stages post doctoral de la fondation. L'effet structurant **des relations entre les différentes villes** de CHU est notable du fait que la plupart des étudiants ont maintenant un projet à cheval sur 2 villes et que 51 publications ont été réalisées en commun entre au moins 2 villes (Montpellier/Marseille : 29, Nice/Marseille : 14, Nice/Montpellier : 7, et Nîmes/Marseille : 1). Parmi les projets de développement d'importance nationale le projet Girafe, coordonné par Ogobara Doumbo, permet encore une fois de réunir les villes de Montpellier et de Marseille mais aussi Paris avec la plupart des pays d'Afrique occidentale de langue française qui devrait permettre d'agir très significativement sur le problème de pathogènes émergents en Afrique sans oublier les maladies négligées.

Au total Infectiopôle Sud continue son activité avec des résultats qui sont très satisfaisants dans l'interaction des différentes villes de CHU et dans la promotion d'une recherche pour le Sud faite par les étudiants du Sud. Un des objectifs à réaliser est l'aide à l'implantation des études des équipes susceptibles de rentrer chez eux après une formation, et différents sont à l'étude ce point de vue là.

GORDES

Infectiopôle Sud
18.10.2013



Didier Raoult
Marseille - France
didier.raoult@gmail.com
www.mediterranee-infection.com



-What is it?

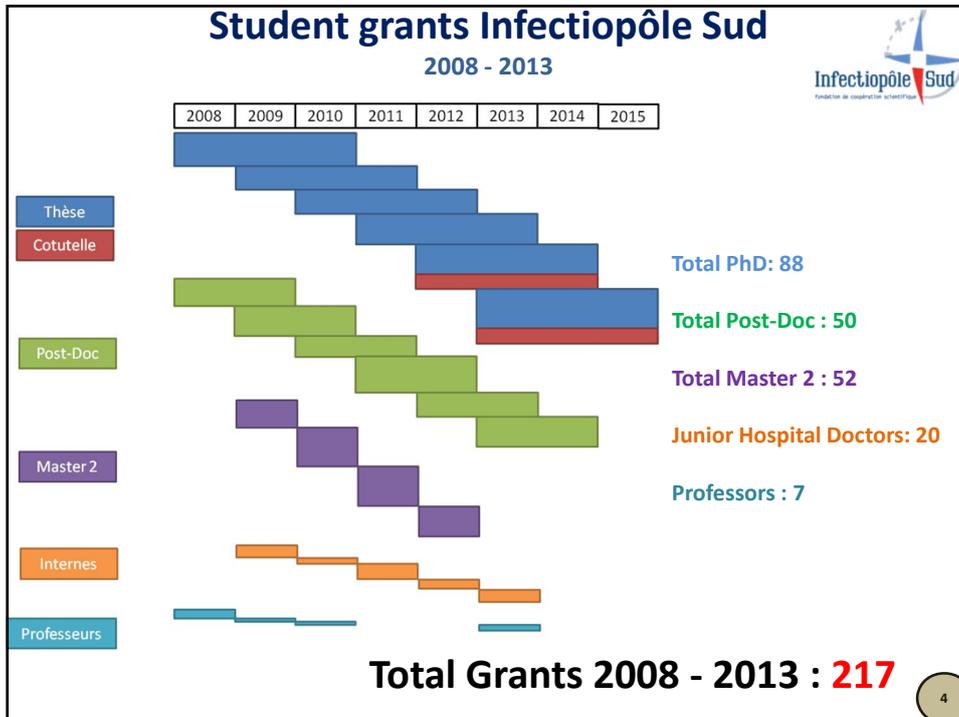
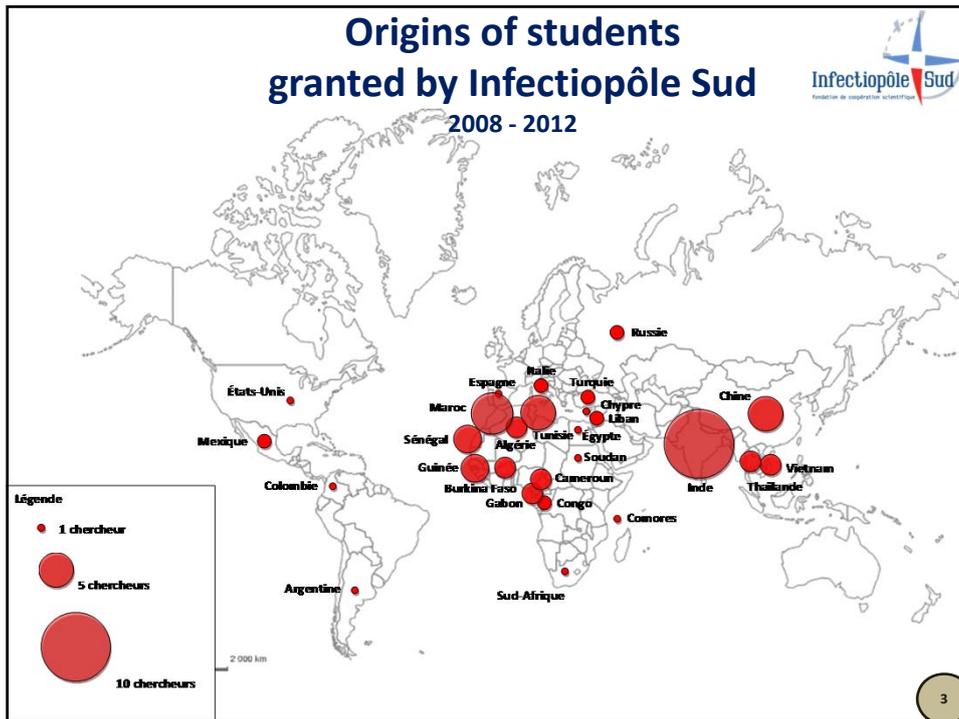
- **Our goals**

- The building
- Excellence in Marseille
- **Infectiopole Sud (création : 2008)**
 - . PhD – Post-doc
 - . Meetings
 - . Awards

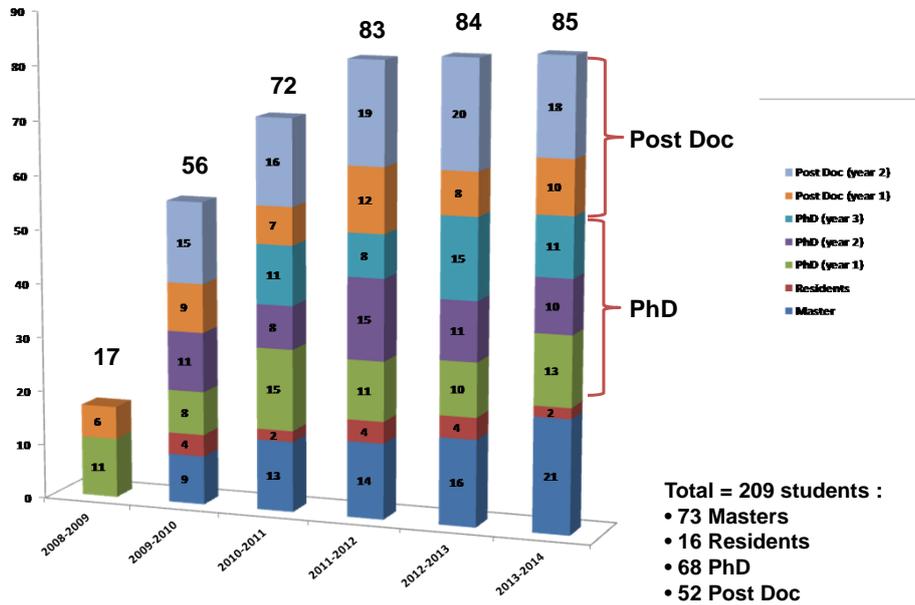
-Our production

- Our priorities

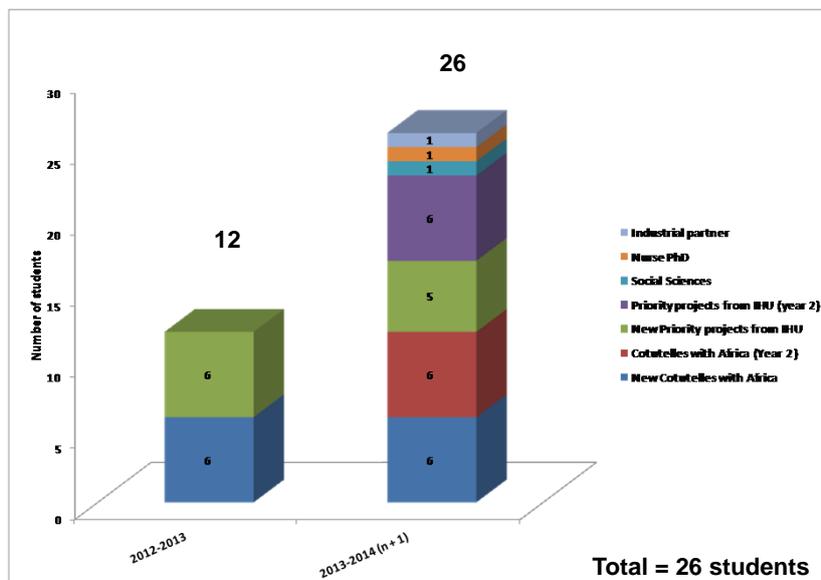
2



1. Funding grants from **Infectiopole Sud** (human resources)



2. Funding grants from **IHU and other sources for PhD**



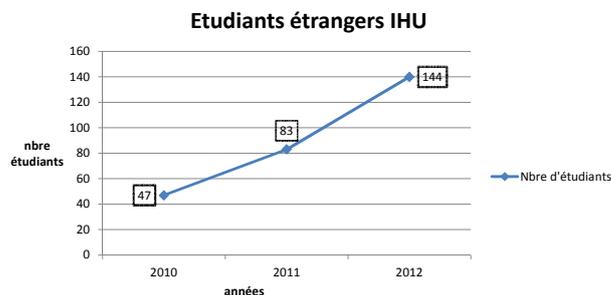
3. Funding grants from IHU and excellence (human resources)

- Invited professors 2008 – 2012 = 5
- Invited professors 2013
 - H Seligmann (Luxembourg) – URMITE Marseille (D Raoult)
– 2013 – 2015; 132 k€ (WP_2) : Analysis of alternative coding messenger RNAs
 - H Shahbazkia (Iran) – 2013 -2015 – MVEGEC Montpellier (D Fontenille) – 2013 -2015; 132 k€ (WP_3) : Acoustic study of mosquito and its interactions with other mosquitoes

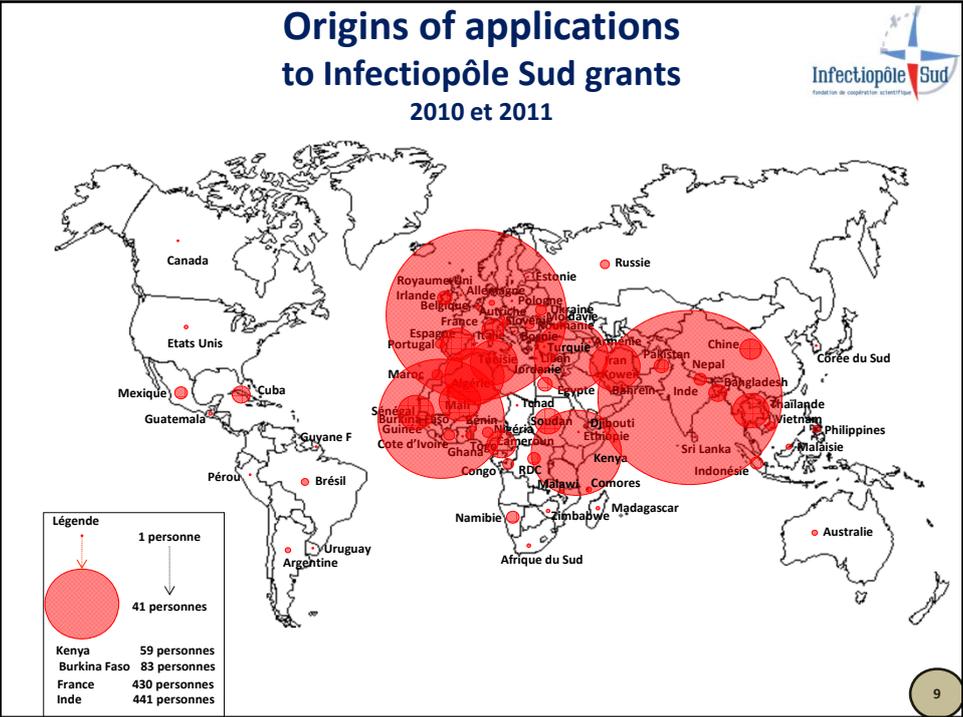
Bilan 2008 – 2013 :
209 students IPS + 26 IHU and others + 7 invited professors = 242

•Etudiants étrangers IHU

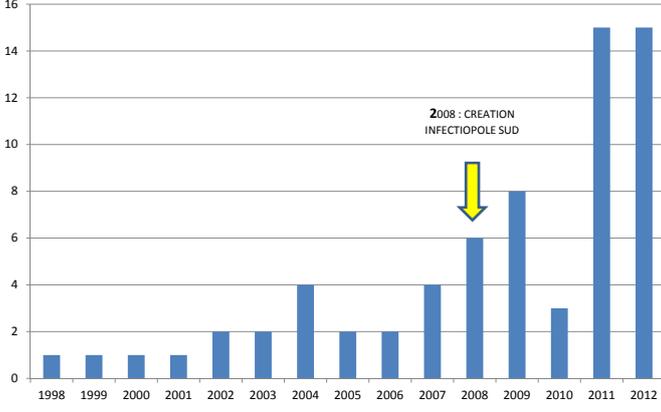
Il s'agit des étudiants ou visiteurs scientifiques accueillis dans le courant des années 2010 / 2011 / 2012.



Origins of applications to Infectiopôle Sud grants 2010 et 2011



THESES ETRANGERS



ANNUAL COST



	2010	2011	2012	2013	TOTAL
Doctorants	170 824	400 000	401 739	377 945	1 350 508
Post-doctorants	451 074	544 035	557 899	604 262	2 157 270
Master 2	27 522	41 164	42 936	52 002	163 624
Internes	51 000	28 000	8000	44 000	131 000
Pr Invités	110 420	110 420	0	55 210	276 050
TOTAL	810 840	1 123 619	1 010 574	1 133 419	4 078 452

11

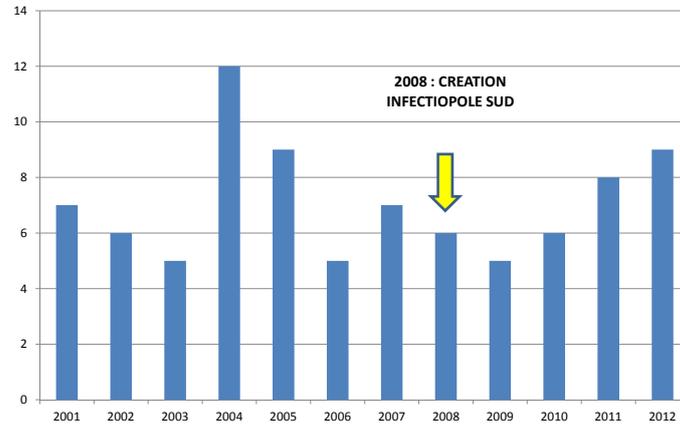
Funding grants for human resources by Work Package - Summary

	Total Number 2012	Budget	WP_1	WP_2	WP_3	WP_4	WP_5	WP_6	WP_7	WP_8	WP_9	Total
Master	16	42936	40980	255		1701						42936
Residents	4	8000			2000	4000		2000				8000
PhD	36	401739	9000	60000	44500	183239		105000				401739
Post Doc	28	557899	29496	33710	115175	198002		181517				557900
Cotutelles with Africa	6	18000		12000	3500	2500						18000
Priority projects from IHU	6	19449			3500		7225		3500	5225		19450
Social Sciences	0	0										0
Nurse PhD	0	0										0
Industrial partner	1	6500			6500							6500
Invited professors	2	55210		33126	22084							55210
Logistical supports	4	31888		10430	6636		14820					31888
Total	105	1141621	79476	149521	203895	389442	22045	288517	3500	5225		1141621

	Total Number 2013	Budget	WP_1	WP_2	WP_3	WP_4	WP_5	WP_6	WP_7	WP_8	WP_9	Total
Master	21	71442		10206	10206	20412	3402	6804	13608	6804		71442
Residents	2	44000		2000	10000	22000		10000				44000
PhD	34	377945		67000	56177	170876		83892				377945
Post Doc	28	604262		96611	115675	230350		161626				604262
Cotutelles with Africa	12	89000		36000	28000	25000						89000
Priority projects from IHU	11	77049			12000	9702	15674		12000	27674		77049
Social Sciences	1	19405									19405	19405
Nurse PhD	1	12000	12000									12000
Industrial partner	1	10500			10500							10500
Invited professors	2	55210		33126	22084							55210
Logistical supports	4	108883		38256	36558	11508	22560					108882
Total	119	1469696	12000	283199	301200	489849	41636	262322	25608	34478		1469696

Total = 2 611 317 €

MASTERS ETRANGERS



13

LAURÉATS

JOURNÉE INFECTIOPÔLE SUD 2013



Médaille d'Or
Abdessamad EL KAOUTARI
 Exploring the HumanGut Microbiota Enzymes
 Involved in the Complex Carbohydrate
 Degradation



Médaille d'Argent
Mohamed SASSI
Mycobacterium abscessus diversity and their
 mycobacteriophages



Médaille de Bronze
Bashir SAADEH
 Identification of Hfq associated small noncoding
 RNAs in *Brucella*
 antibody targeting the reverse transcriptase of
 HIV-1



Médaille de Bronze
Nina GOUBA
 Repertoire of Eukaryotes in the human
 gut microbiota



Médaille de Bronze
Poonam SHARMA
 Study of the multidrug resistant microbes in patients
 with cystic fibrosis



Médaille du Meilleur Poster
Abiola OLAITAN
 High Prevalence of Colistin Resistance
 Carriage in Asymptomatic Healthy
 Individuals and Patients in Southeast Asia
 and France.



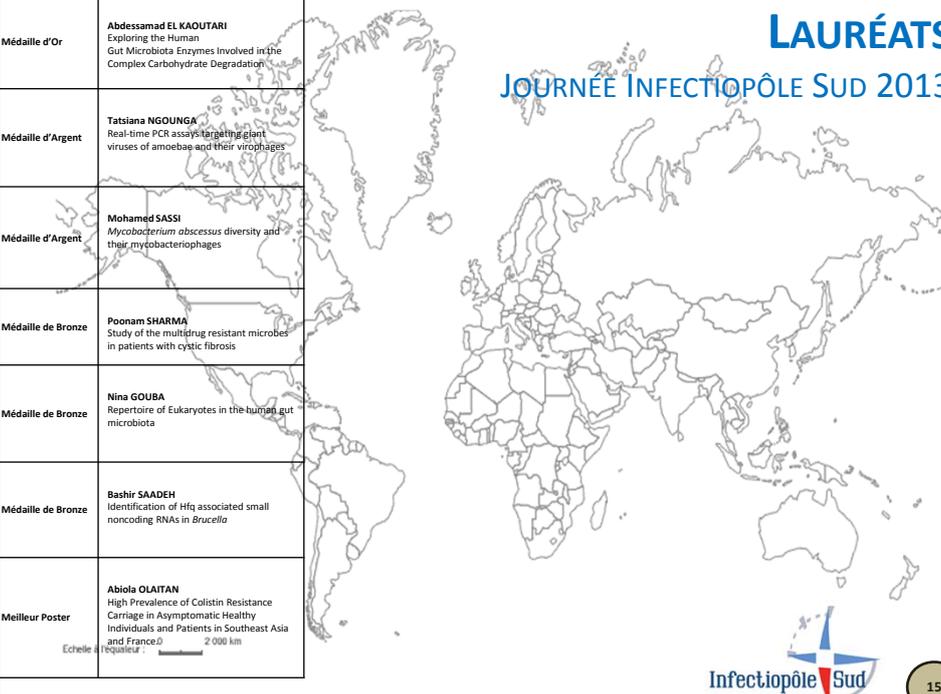
Médaille d'Argent
Tatsiana NGOUNGA
 Real-time PCR assays targeting giant viruses
 of amoebae and their virophages



14

LAURÉATS

JOURNÉE INFECTIOPÔLE SUD 2013

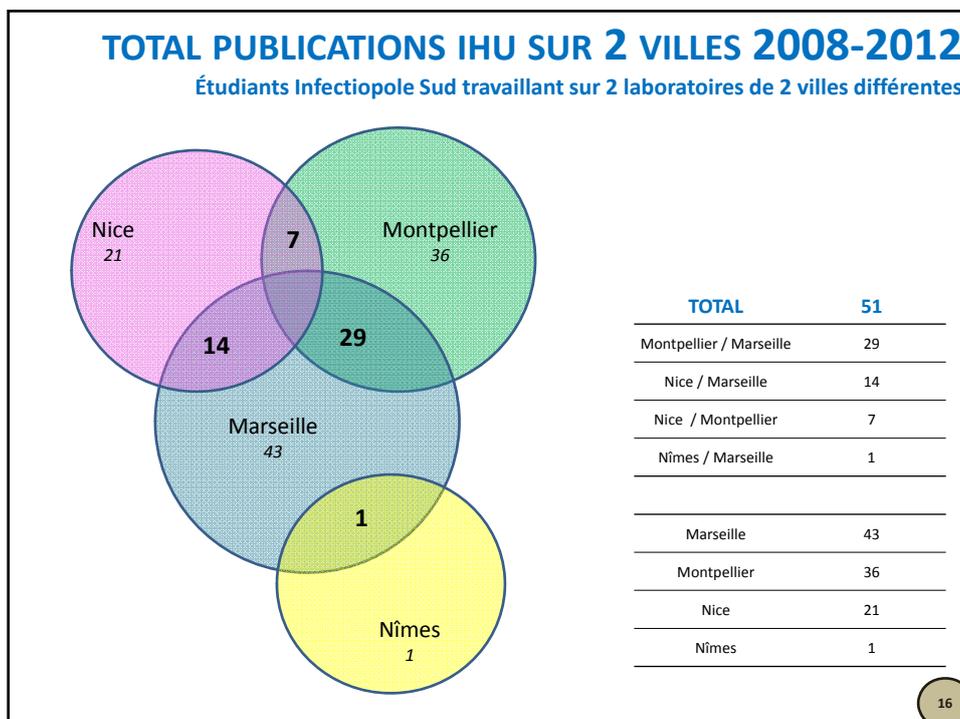


Médaille d'Or	Abdessamad EL KAOUTARI Exploring the Human Gut Microbiota Enzymes Involved in the Complex Carbohydrate Degradation
Médaille d'Argent	Tatsiana NGOUNGA Real-time PCR assays targeting giant viruses of amoebae and their virophages
Médaille d'Argent	Mohamed SASSI <i>Mycobacterium abscessus</i> diversity and their mycobacteriophages
Médaille de Bronze	Poonam SHARMA Study of the multidrug resistant microbes in patients with cystic fibrosis
Médaille de Bronze	Nina GOUBA Repertoire of Eukaryotes in the human gut microbiota
Médaille de Bronze	Bashir SAADEH Identification of Hfq associated small noncoding RNAs in <i>Brucella</i>
Meilleur Poster	Abiola OLAITAN High Prevalence of Colistin Resistance Carriage in Asymptomatic Healthy Individuals and Patients in Southeast Asia and France

Echelle : 2 000 km



15



IV – CONFLITS D'INTERETS

Laurence Camoin

Comité d'évaluation et de prévention des conflits d'intérêts

Un **conflit d'intérêts** apparaît quand un individu ou une organisation est impliquée dans de multiples intérêts, l'un d'eux pouvant corrompre la motivation à agir sur les autres. Il peut être volontaire ou conscient ou involontaire.

Le conflit d'intérêts n'est pas, en droit français, un délit civil ou un délit pénal. C'est la prise illégale d'intérêt qui peut en découler et qui est, quant à elle délictuelle.

Le risque du conflit d'intérêts est donc réel ou potentiel aux yeux de tiers bien informés (théorie de la subjectivité ou de l'objectivité du conflit d'intérêt).

Même s'il n'y a aucune preuve d'actes préjudiciables, un conflit d'intérêts peut créer une apparence d'indélicatesse susceptible de miner la confiance en la capacité de cette personne à assumer sa responsabilité.

C'est pourquoi il est nécessaire de maintenir une confiance absolue dans les travaux scientifiques, par la mise en place d'une politique efficace de gestion des conflits d'intérêt. La mise en œuvre d'une telle politique permettra finalement de se prémunir contre les dérives suivantes : perception illégale de l'argent public, utilisation des ressources des organismes de recherche dans un but privé, enrichissement personnel sans cause, manque d'objectivité scientifique, etc.

Pour répondre à ces questions, nous avons en place au sein de l'IHU un **comité d'évaluation et de prévention des conflits d'intérêts (CEPCI)**. Le comité est coordonné par un représentant de l'IHU nommé par le Directeur de l'IHU (Pr L Camoin). Il est composé de 5 personnes qualifiées indépendantes et extérieures à l'IHU désignées ès qualités représentantes de l'IHU parmi lesquelles 1 spécialiste juriste en droit de la santé (Pr Leonetti), 1 spécialiste de l'éthique médicale et biomédicale (Pr Le Coz), 1 responsable de l'Ordre des Médecins (Pr Zattara) et un membre ou ancien membre local ou national de la Cour des Comptes (Mr Schwerer).

Les actions de ce comité consistent à **informer, conseiller et prévenir** les acteurs de l'IHU en matière de conflit d'intérêt. La composition du CEPCI et ses modalités de fonctionnement ont été validées lors du conseil

d'administration du mois d'avril 2013.

Dans le cadre de ses missions, notre comité a établi

- une charte de déontologie en matière de déclaration de conflits d'intérêts,
- un formulaire de déclaration publique d'intérêts (DPI)
- et un contrat de confidentialité à remplir pour chaque partenaire industriel.

Une première campagne d'information et de recueil de formulaire de DPI a été réalisée. La DPI est une déclaration sur l'honneur des liens directs ou indirects avec toute entreprise ou organisme intervenant dans le champ des missions de l'institution à laquelle est attaché un agent. Ce document engage la responsabilité du déclarant qui doit s'assurer qu'elle est sincère et exhaustive. L'ensemble de ces DPI a été examinée et validée par le CEPCI. Ces DPI sont consultables sur le site de l'IHU Méditerranée Infection.

En parallèle, l'IHU a signé des conventions de partenariat avec ses différents partenaires (IRT, Cerba, MdCi-Handtrace, Qiagen, i2a, CHU Montpellier, EHSEP, Galderma). Les obligations des parties, les clauses de confidentialité, les droits de propriétés intellectuelles et industrielles sont clairement définis entre l'IHU et chacun de ses partenaires. Ces conventions ont été examinées et validées lors des séances de travail du comité.

Une bourse de thèse a été accordée par l'Infectiopôle Sud au CEPCI. Le travail de thèse de Mr Janvier, recruté sur ce projet, est : « Prévention des conflits d'Intérêts au sein de l'IHU MEDITERRANEE INFECTION ». Ce travail de thèse est dirigé par Laurence Camoin, en collaboration avec Pierre Le Coz.

L'objectif de ce doctorat est d'explicitier le concept des conflits d'intérêts. La caractérisation du conflit d'intérêt prendra en considération son historique, un état des lieux sur le plan international, ses limites juridiques. Le rôle du conseil d'Etat devra être précisé.

Cette définition académique du conflit d'intérêt permettra de définir une politique de prévention du conflit d'intérêts au sein de l'IHU Méditerranée Infection. Parallèlement, une sensibilisation des membres de l'IHU est réalisée par la mise en place de questionnaires et d'entretien auprès des étudiants et des enseignants chercheurs de l'équipe.

V – BUDGET ANNUEL

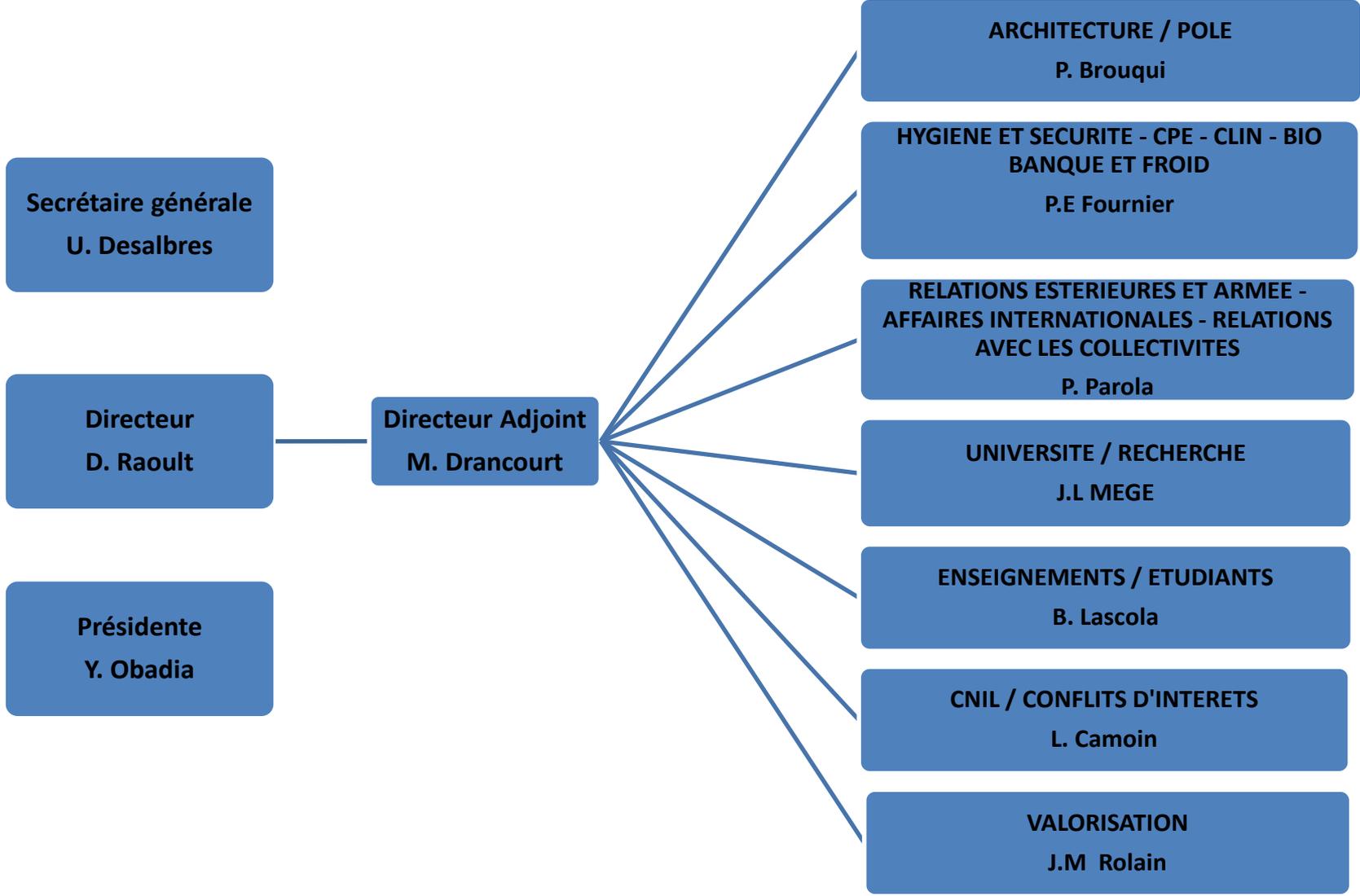
Tableau récapitulatif des financements accordés en 2012 et 2013 (Infectiopôle Sud et IHU Méditerranée Infection)

	Total Number 2012	Budget	WP_1	WP_2	WP_3	WP_4	WP_5	WP_6	WP_7	WP_8	WP_9	Total
Master	16	42936	40980	255		1701						42936
Residents	4	8000			2000	4000		2000				8000
PhD	36	401739	9000	60000	44500	183239		105000				401739
Post Doc	28	557899	29496	33710	115175	198002		181517				557900
Cotutelles with Africa	6	18000		12000	3500	2500						18000
Priority projects from IHU	6	19449			3500		7225		3500	5225		19450
Social Sciences	0	0										0
Nurse PhD	0	0										0
Industrial partner	1	6500			6500							6500
Invited professors	2	55210		33126	22084							55210
Logistical supports	4	31888		10430	6636		14820					31886
Total	105	1141621	79476	149521	203895	389442	22045	288517	3500	5225		1141621

	Total Number 2013	Budget	WP_1	WP_2	WP_3	WP_4	WP_5	WP_6	WP_7	WP_8	WP_9	Total
Master	21	71442		10206	10206	20412	3402	6804	13608	6804		71442
Residents	2	44000		2000	10000	22000		10000				44000
PhD	34	377945		67000	56177	170876		83892				377945
Post Doc	28	604262		96611	115675	230350		161626				604262
Cotutelles with Africa	12	89000		36000	28000	25000						89000
Priority projects from IHU	11	77049			12000	9702	15674		12000	27674		77049
Social Sciences	1	19405									19405	19405
Nurse PhD	1	12000	12000									12000
Industrial partner	1	10500			10500							10500
Invited professors	2	55210		33126	22084							55210
Logistical supports	4	108883		38256	36558	11508	22560					108882
Total	119	1469696	12000	283199	301200	489849	41636	262322	25608	34478		1469696

Total = 2 611 317 €

VI – ORGANIGRAMME



VII – RAPPORT CONSEIL SCIENTIFIQUE 2013

Rapport du Conseil scientifique 2013
La Fondation « Méditerranée Infection »
Pr Christophe ROGIER

Dates : 16-19 Octobre 2013

Lieu : Gordes, France

Membres du conseil scientifique de la fondation «Méditerranée Infection» présents :

Jon COHEN

Patrice COURVALIN

Jean-François DELFRAISSY

Oumar GAYE

Eugene V. KOONIN

Edgardo MORENO

Gérard Marie PAPIEROK

Christophe ROGIER

Alain-Jacques VALLERON

Absent excusé :

Fernando BAQUERO

Programme du séminaire scientifique

Jeudi 17 octobre 2013

9h-12h

Présentation du bâtiment + Budget – D. Raoult

Excellence à Marseille – D. Raoult

Présentation des WP

WP1 : Pr Philippe Brouqui

WP2 : Pr Philippe Parola

WP3 : Pr Pierre-Edouard Fournier

WP4 : Pr. Bernard La Scola / Pr Pierre-Edouard Fournier

WP5 : Pr Michel Drancourt

WP6 : Pr Jean-Louis Mège

WP7 : Pr Xavier de Lamballerie

WP8 : Pr Jean-Marc Rolain

Pause 12h-16h

16h-19h

« Quoi de neuf depuis un an en maladie infectieuse et microbiologie ? » demi-journée consacrée pour les membres du CS présent à Gordes en 2012 (interventions de 20 à 30 minutes).

Pr Christophe ROGIER : « What's New in Malariology ? »

Dr. Patrice COURVALIN : « Acinetobacter dans tous ces états »

Pr. Oumar GAYE : « Targetted control to virtually eliminate malaria »

Pr Edgardo MORENO : « The role of neutrophils in the control of adaptive immunity against *Brucella abortus* »

Pr Alain-Jacques VALLERON : « Computational epidemiology & Infectious diseases – 2013 »

John Mc CONNEL : présentation d'une sélection d'articles marquants.

Vendredi 18 octobre 2013

8h15-12h Présentations des membres du CS absents en 2012 et de conférenciers invités.

Eugène Koonin : "The virus world and its evolution"

Jon Cohen : « Challenges in Infectious Diseases »

Radman Miroslav : « La chimie de la mort cellulaire »

Ogobara Doumbo : "Paradigms changes in malaria: the epidemiology, clinical patterns, control/elimination and new research questions in Africa"

Eric Baptiste : "Challenges in molecular evolutionary biology: think plural, think global."

Pause 12h-16h

16h-19h Présentation des projets

- Infectiopôle Sud – D. Raoult

- Projets de recherches financés – Pr M Drancourt :

- Valorisation - Pr Jean-Marc Rolain

- Discussion générale des membres du Conseil Scientifique avec D. Raoult

Pr Christophe ROGIER (Président)

Pr Jon Cohen

Dr. Patrice Courvalin

Pr. Jean-François Delfraissy

Pr. Oumar Gaye

Dr. Eugene V. Koonin

Pr Edgardo Moreno

Pr Alain-Jacques Valleron

Samedi 19 octobre 2013

9h-12h

- « Politique d'incentive, de prix et de recrutement » par le Pr JL Mège

- Prochaine séance du Conseil Scientifique

**Compte-rendu des réunions des CS de la Fondation « Méditerranée Infection »
tenues à Gordes du 16 au 19 octobre 2013**

Le Conseil scientifique (CS) de la Fondation « Méditerranée Infection » (Institut Hospitalo-Universitaire, IHU) a été réuni du 16 au 19 octobre 2013, à Gordes, sur deux jours et demi. Des présentations ont porté sur i) la conception, l'organisation et l'état d'avancement du bâtiment de l'IHU, ii) les activités relevant de l'« Excellence à Marseille » (objectifs, réalisations, bilan chiffré) et ses paquets d'activités (WP), iii) les activités du réseau « Infectiopole Sud » qui vise à promouvoir l'accueil de chercheurs, en particulier du « Sud » dans les équipes d'infectiologie de Montpellier, Nîmes, Marseille et Nice, et iv) les actions incitatives (primes-prix). Les projets de financement (recherche, bourse de thèse, recrutement de personnel) qui avaient été soumis au CS pour avis ont été présentés oralement. Des exposés et des conférences ont aussi été donnés par les membres du CS et des personnalités invitées (Miroslav Radman, Ogobara Doumbo et Eric Baptiste).

Les membres du CS ont eu l'opportunité de se réunir à huis clos pour discuter ce qui avait été présenté, les réalisations et les orientations de l'IHU puis, en présence de Didier Raoult, d'échanger avec lui sur les points d'intérêt qui avaient été identifiés et tenter de répondre à ses questions.

L'impressionnante production scientifique, le dynamisme, la créativité et la qualité des coopérations scientifiques de l'IHU ont été unanimement appréciés. Les travaux ont été publiés dans les meilleures revues internationales généralistes ou des spécialités abordées, ont fait l'objet d'importants financements externes et ont été reconnus par des prix scientifiques.

La plus grande partie des activités présentées étaient orientées vers le diagnostic, l'identification et la caractérisation d'agents infectieux, connus ou nouveaux et émergents, à l'aide de techniques de pointe qui ont été développées dans ce but. Les activités relatives à la lutte contre la contagion en milieu hospitalier font l'objet d'un WP spécifique justifié par l'évaluation qui est faite de ce problème, y compris dans les services qui y sont les plus sensibles. Ces activités sont menées sur un tempo soutenu et apparaissent en cohérence.

Les activités du WP6 (Physiopathology) reposant sur l'immunologie et des investigations « mécanistiques » apparaissent, pour partie, moins en phase avec le reste des WPs et ne peuvent manifestement pas être menées sur le même tempo.

Les orientations à donner aux thématiques relatives à la parasitologie au sein de l'IHU ont fait l'objet d'une attention particulière. Elles avaient été identifiées comme problématiques par Didier Raoult. Le bilan qu'il en a fait et le positionnement qu'il a précisé de l'entomologie médicale (*e.g.* modèles poux, puces et tiques développés au laboratoire, développement du diagnostic MALDI-TOF des espèces de vecteurs et de leurs infections...) et de la recherche sur le paludisme (*e.g.* résistance-sensibilité aux antipaludiques, biologie parasitaire, épidémiologie & entomologie...) a été partagé par les membres du CS. La place de la mycologie qui a bénéficié du développement du diagnostic par spectrométrie de masse (MALDI-TOF) et de la thématique toxoplasmose étaient jugés satisfaisant par D. Raoult.

La position et l'orientation de la nouvelle équipe de Claire Forestier qui apparaît isolée ont fait l'objet de discussions, notamment du fait des compétences dans le domaine à Montpellier. Des précisions ont été apportées par Didier Raoult sur l'intérêt et l'importance pour l'IHU de disposer de chercheurs connaissant le domaine des leishmanioses.

Le développement de recherches sur les parasitoses intestinales au sein de l'IHU a été particulièrement discuté. Deux options ont été proposées, l'une reposant sur une approche syndromique du diagnostic des diarrhées, l'autre axée sur les helminthiases et plus généralement les vers. Après discussion, cette dernière approche semble la plus appropriée pour les membres du CS. D. Raoult a demandé l'aide du CS pour identifier des correspondants qui lui permettraient de structurer la recherche sur cette thématique, et

possiblement de recruter un chercheur. Des noms de correspondants lui ont été suggérés. Un conférencier pourrait être invité sur cette thématique à l'occasion de la prochaine réunion du CS.

Le positionnement des parasitologues marseillais par rapport à l'IHU a été discuté au sein du CS et avec D. Raoult.

Enfin, au sujet des travaux effectués au sein de l'IHU, la discussion a porté sur la place de l'épidémiologie et la nécessité, au-delà de l'analyse de séries de cas (surveillance épidémiologique, « cohortes » de patients recrutés à l'hôpital pour un diagnostic), de développer une recherche épidémiologique plus aboutie, reposant sur des méthodologies plus appropriées. Les membres du CS considèrent que l'IHU pourrait bénéficier d'études épidémiologiques mieux élaborées (*e.g.* des suivis de cohorte – étude longitudinale avec plusieurs examens des individus étudiés). Le développement des approches de « sciences humaines et sociales » est perçu favorablement par le CS mais la réalisation d'études de bon niveau en économie de la santé, y compris des méthodes diagnostiques développées dans l'IHU, nécessite les progrès méthodologiques évoqués ci-dessus pour la recherche en épidémiologie de l'IHU. Les membres du CS ayant des compétences en épidémiologie pourraient être davantage mis à contribution pour aider-conseiller l'IHU dans cette direction. L'apport d'épidémiologistes militaires est important et pertinent pour l'IHU. Le niveau d'exigence de production scientifique dans cette discipline devrait rejoindre celui qui prévaut pour les autres équipes de l'IHU.

En ce qui a trait aux mesures incitatives (primes-prix), il a été suggéré, comme en 2012, de récompenser les chercheurs dont les travaux ont permis une valorisation type brevets. Un prix pour la meilleure « preuve de concept » a aussi été proposé. Pour départager les candidats, le CS ou un jury ad-hoc pourrait être sollicité.

Des avis ont été demandés aux membres du CS au sujet du financement de travaux ou de personnel. Afin de faciliter l'examen de ces demandes, une proposition de trame est jointe au présent compte-rendu. Ces demandes devront rester concises pour garder à la Fondation

sa souplesse de fonctionnement et être explicites sur les approches choisies pour permettre aux examinateurs de donner un avis éclairé et utile.

Les membres du CS suggèrent qu'à l'occasion de sa prochaine réunion, les présentations de l'IHU portent davantage sur les activités relatives au développement de traitements ou de vaccins, ainsi que sur les études épidémiologique et de « sciences humaines et sociales », sans bien sûr négliger les avancées qui seront réalisées dans le domaine du diagnostic, de la découverte et de la caractérisation des agents infectieux.

L'ensemble des membres des CS a été impressionné par la qualité et l'originalité des réalisations de l'IHU. Les discussions qui se sont déroulées dans une ambiance très cordiale et constructive ont permis de faire émerger les quelques propositions exprimées ci-dessus ainsi que d'autres exprimées en séance (*i.e.* non rapportées ici) ou de façon plus informelle. Les membres des CS espèrent avoir ainsi contribué à aider la direction de l'IHU dans le choix de ses orientations stratégiques. Ils remercient l'IHU pour la qualité de l'organisation de la réunion, de l'accueil qui leur a été réservé et des interactions scientifiques dont ils ont pu bénéficier.

Antananarivo, le 21 octobre 2013

Trame de demande de financement à l'IHU « Méditerranée Infection »
(longueur maximale : 4 pages)

Plan - sections

1. **Titre**
2. **Porteur du projet** – Investigateur principal (position)
3. **Contexte – justification** (maximum 1/2 page)
4. **Objectif(s)**
5. **Activités prévues** (maximum 2 pages ; *i.e.* méthodologies, taille d'échantillons-effectifs, cadre logique – organisation des paquets d'activités,...)
6. **Résultat(s) attendu(s)**
7. **Agenda**
8. **Equipes et personnel impliqué** (y compris personnel à recruter)
9. **Budget**
10. **Références bibliographiques** (maximum 10)

VIII – CONCLUSION

La fondation Méditerranée Infection commence à prendre l'ampleur qui lui est nécessaire, mais devra faire face à plusieurs éléments.

D'une part, en attendant l'installation dans les nouveaux bâtiments, la croissance continue des équipes pose des problèmes d'organisation qui ont pu être réalisées grâce à la compréhension d'Aix Marseille Université, et en particulier de la faculté de médecine qui nous a affectée de nouveaux locaux.

En terme de personnel, la contribution des EPST et de l'université (pour les 2 postes enseignants en 2013) permet de continuer à faire évoluer la situation. Il sera important de continuer à obtenir, comme l'engagement en avait été pris du CNRS, de l'Inserm et d'IRD, d'obtenir des postes fléchés annuels pour l'IHU et son développement. Ceci est critique compte tenu du développement des plateformes et des augmentations de besoins administratifs très significatifs. A cet égard l'arrivée d'un nouveau Secrétaire Général, employé à mi-temps par l'IHU et à mi-temps par l'Assistance Publique de Marseille, devrait permettre d'aider à la gestion d'une fondation qui a une taille qui devient critique.

Sur le plan du budget de financement, la discussion sur l'exonération ou le remboursement de la TVA sur la partie payée par l'ANR, ou concernant un bâtiment de recherche de 48 millions d'euros, continue. Et ce problème n'est pas résolu et constituerait un déficit dans les années à venir s'il n'était pas résolu.

La course à l'équipement de l'IHU devra se poursuivre et un projet a été déposé dans le cadre du prochain contrat de plan qui devra permettre de poursuivre une politique dynamique et audacieuse d'équipement qui nous permis d'obtenir des résultats jusqu'à présents spectaculaires. L'augmentation des moyens pour les maladies infectieuses à Marseille s'est traduite par une augmentation considérable de la production scientifique. La production scientifique, en productivité, continue aussi à augmenter, et le coût de la publication dans l'IHU reste très bas, et le calcul très exact de ce coût sera présenté à la prochaine réunion du conseil scientifique.

Pour l'année à venir plusieurs problèmes devront être réglés :

1 – la mise en place de l'unité de soins post urgence dont l'organisation, en corrélation avec le service de santé des armées, devra permettre la mise en place d'une étude entièrement originale. Il est à noter que la réorientation du

service de santé des armées, et son désir de coopérer très étroitement avec la fondation dans le domaine des risques naturels des armées projeté, en particulier dans les domaines de la pathologie tropicale, est une nouvelle extraordinairement importante et qui témoigne de l'effet restructeur de la création de la fondation dans le domaine des maladies infectieuses et tropicales pour le pays et aussi au niveau mondial. La fondation, comme son nom l'indique, ayant vocation à réorganiser la recherche dans ce domaine dans le Sud francophone. Pour ce faire une étape décisive aura lieu en 2014 qui est la réorganisation de la parasitologie qui est dans un état très peu satisfaisant. En effet il n'est pas pensable que 2 des 10 premières causes de mortalité et de raccourcissement de la vie, les parasitoses digestives et les helminthiases, ne fassent pas l'objet de stratégies spécifiques dans ce domaine. Il est clair que la direction de la fondation souhaite prendre, dans ce domaine, des décisions nécessaires, comme prévu dès le dépôt de ce projet. Les grandes directions seront la remise en place d'une structure de recherche sur le diagnostic et le traitement des helminthiases qui pourra être fait en accord avec AMU incluant la faculté de pharmacie et la faculté de médecine y compris la réorientation d'enseignants vers le domaine des parasitoses émergentes dans le tube digestif. Et enfin le recrutement d'un vectorologiste de très haut niveau afin de stabiliser ce secteur qui est en train de devenir un secteur d'excellence sera nécessaire.

Les étapes de la fondation sont pour l'instant assurées et permettent de penser que l'expérience réalisée à l'occasion de la création de cette fondation est en train de réussir.

IX – ANNEXES

- **Projet de Service SSA 2020**
- **Projet Girafe**
- **Projet Remedier**

Une délégation à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) du SSA

La recherche biomédicale, terme consacré pour la recherche impliquant la personne humaine, inclut la recherche clinique réalisée sur des patients et la recherche menée sur des sujets sains. Elle est encadrée par un corpus réglementaire national et international auquel le SSA ne peut se soustraire et qui dicte les impératifs d'organisation de cette activité. Pour répondre à ces impératifs réglementaires et assurer la mise en œuvre de la politique de recherche menée sur l'Homme, une délégation à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) sera créée. La DRCI du SSA sera chargée de 4 missions : la promotion (au sens du code de la santé publique de promoteur de la recherche), l'aide méthodologique et biostatistique, l'aide à l'acquisition des données, et leur gestion. L'identification d'une DRCI du SSA par la DGOS facilitera les candidatures des praticiens du SSA aux appels d'offre et aux appels à projets de la DGOS et améliorera l'image de la recherche du SSA.

Une recherche du Service ouverte en interministériel et à l'international

En interministériel, la fonction recherche du SSA prendra les mesures nécessaires au renforcement de sa participation au dialogue scientifique mis en place avec le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (MESR), en particulier AVIESAN, et avec le ministère chargé de la santé, par exemple grâce à la détention de centres nationaux de référence.

Elle formalisera ses collaborations avec les grands organismes de recherche nationaux et sa représentation au groupe thématique national (GTN) santé du MESR, ainsi que ses contributions aux programmes de l'agence nationale de la recherche (ANR). Le SSA entretiendra un dialogue avec le SGDSN en matière de recherche et d'expertise pour participer à la prise en charge des crises pour laquelle ses compétences seraient utiles, en particulier dans les domaines des maladies émergentes et des risques d'attentats NRBC.

Le SSA améliorera la coordination de l'action de ses personnels impliqués dans des travaux de veille, de prospective et de recherche réalisés au sein des organismes de l'OTAN, renforcera les collaborations avec les principaux partenaires militaires étrangers et s'inscrira dans des collaborations civiles nationales et internationales. Des mutualisations de plateformes ou de compétences seront recherchées.

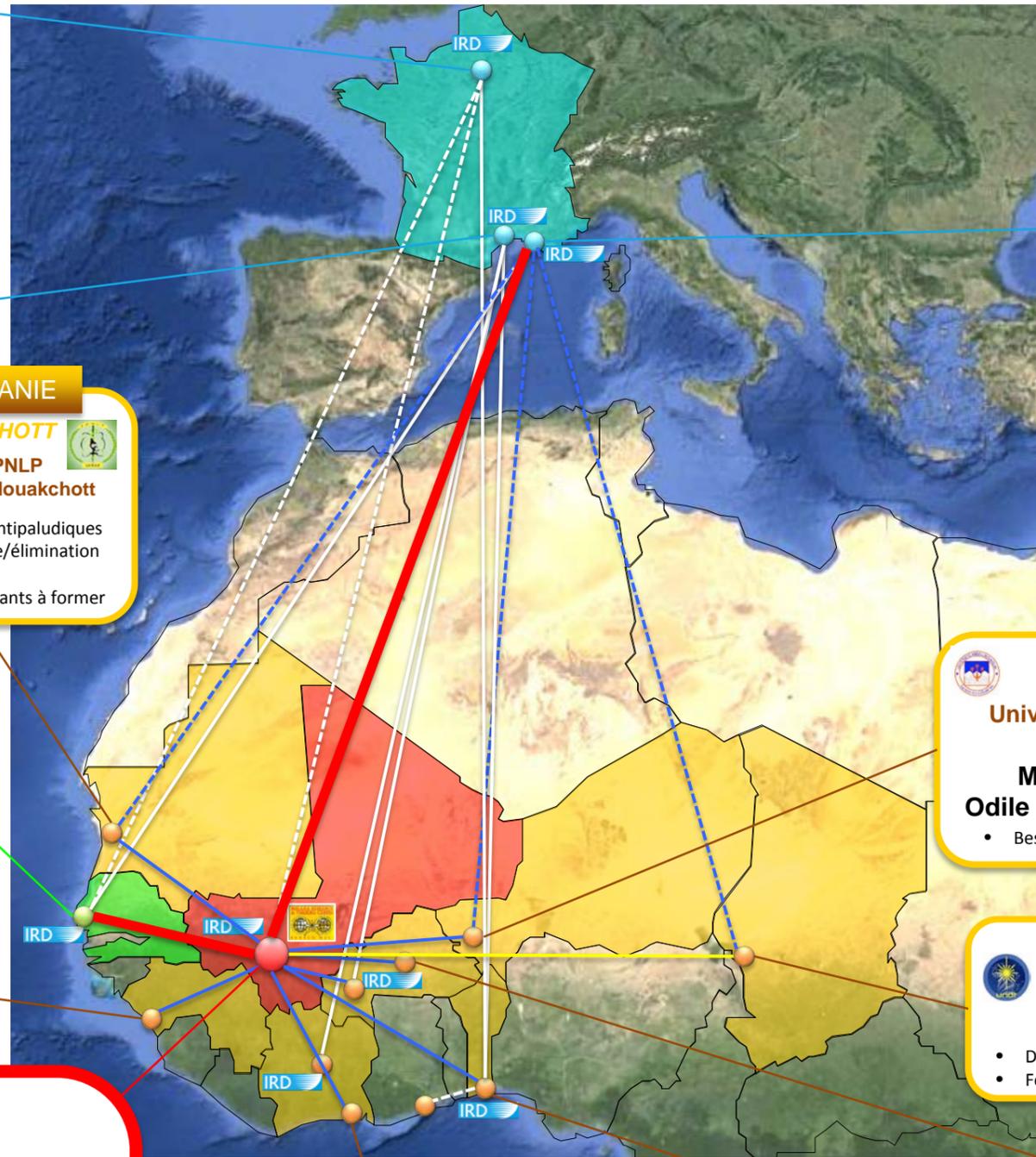
La performance économique

La recherche du Service sera menée en mode collaboratif avec le milieu civil et militaire, national et/ou international dans toute la mesure du possible, tout en veillant à garantir les missions au profit de la défense. Pour renforcer les équipes, améliorer leur efficacité, accéder à des plateformes techniques dont le Service ne dispose pas, partager ses propres ressources et compétences et améliorer ses chances de succès lors d'appels d'offre pour des financements de programmes de recherche, la politique actuelle d'intégration à des unités mixtes de recherche (UMR) ou à d'autres équipes de recherche labellisées sera développée. Elle permettra l'intégration aux pôles d'excellence des grands organismes tels que l'INSERM, le CNRS, la Fondation Méditerranée Infection (FMI), le CEA dans le cadre du programme interministériel de lutte contre le terrorisme NRBC et l'Institut Pasteur et son réseau à l'étranger... L'IRBA rendra accessible ses équipements et plateformes lourdes à des collaborateurs civils ou à des industriels pour en améliorer la rentabilité, ainsi qu'à des services de santé militaires des pays alliés.

Le Service se dotera d'une politique en matière de protection de la propriété intellectuelle et favorisera l'exploitation des brevets et innovations résultant de son activité de recherche. A cette fin, le SSA identifiera une structure de valorisation sur laquelle il s'appuiera.

GIRAFE: Groupement International de Recherche en AFrique sur l'Emergence

Maladies infectieuses et parasitaires vectorielles émergentes/réémergentes dans un contexte de changement climatique, environnemental et anthropique en Afrique de l'Ouest



PARIS

UMR 216 Mère et Enfant face aux Infections Tropicales



Philippe DELORON

- Maladies des femmes enceintes conséquences sur la morbidité et la mortalité maternelle, néo-natale et infantile
- Implications en santé publique et lutte intégrée
- Essais vaccinaux sur le paludisme gestationnel

MONTPELLIER

UMR 224 MIVEGEC



Didier FONTENILLE

- Formation des entomologistes
- Responsable de la plateforme entomologie
- Transferts de technologie

SENEGAL

DAKAR



URMITE : Cheikh SOKHNA
UCAD : Omar GAYE
HIA Principal : Boubacar WADE

- Implantation Sud de l'UMR 198 – URMITE
- Expérience majeure en socio-démographie, études de terrain, laboratoire POC, Maldi-Tof
- Plateformes de terrain : Dielmo, N'diop, Niakhar
- Mobilisation communautaire

GUINEE

CONAKRY



Alpha KEITA
Abdou BEAVOGUI

- Santé Publique et épidémiologie
- Vecteurs et agents infectieux

MALI

BAMA KO
MRTC

Malaria Research and Training Center
Ogobara DOUMBO

- Pôle d'excellence – expertise internationale sur le paludisme, les maladies parasitaires, les études cliniques de terrain et l'épidémiologie moléculaire
- Formation en parasitologie et épidémiologie moléculaire
- Mise en place des bases de données standardisées
- Aspects entomologiques
- Certification internationale des laboratoires

MAURITANIE

NOUAKCHOTT



Université de Nouakchott

- Résistance aux antipaludiques
- Stratégie de lutte/élimination dans le Sahel
- Sélection d'étudiants à former

MARSEILLE

UMR 198 - URMITE

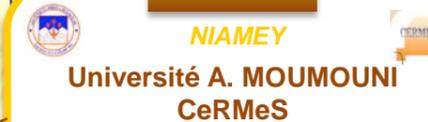


Didier RAOULT

- Formation en infectiologie tropicale (Master, PhD, PostDoc, visiteurs scientifiques) des chercheurs des pays partenaires.
- Plateforme technologique
- Outils de diagnostic et de surveillance
- Base de données centrale
- Transfert de technologie (POC)

NIGER

NIAMEY



Mamadou SAIDOU
Odile OUWE MISSI OUKEM

- Besoin de formation d'étudiants

TCHAD

NDJAMENA



Ministère de la Santé

- Demande du Président Idriss DEBY
- Formation d'étudiants en cours

COTE D'IVOIRE

ABIDJAN



Serge-Paul EHOLIE
Emmanuel BISSAGNENE
Addi-Edmond AKA
William YAVO
Didier MENARD

- Etudes dans les écosystèmes ivoiriens
- Articulation PNLP, INSP, ministères

BOUAKE



Koffi ADOUBRYN

- Vecteurs du paludisme
- Implantation de l'UMR Mivegec

BENIN

COTONOU



Achille MASSOUGBODJI
Dorothee GAZARD

- Santé Publique et épidémiologie
- Implantation de l'UMR 216
- Essais vaccinaux paludisme

BURKINA FASO

OUAGADOUGOU



Sodiomon SIRIMA

BOBO-DIOULASSO
IRSS

- Expérience en système démographique de surveillance
- Vecteurs du paludisme
- Implantation de l'UMR Mivegec

Porteurs du projet		Nord
		Sud
Partenaires associés au projet		Nord
		Sud
Implantations des UMR au sud		
Assise du LMI		
Collaborations		actuelles
		à instaurer
Liens secondaires		

PROGRAMME SCIENTIFIQUE

Les activités seront organisées en 4 work packages, avec :

- une gouvernance en réseau (noyau de Directoire et leaders des WP)
- des responsabilités décentralisées
- un comité scientifique international de suivi et d'évaluation
- un comité de traduction des résultats scientifiques en stratégies de santé publique
- un comité de veille éthique d'accès et de diffusion des données

WORK PACKAGES

1. Analyse éco-géographique du système vectoriel des maladies endémiques, épidémiques, émergentes et réémergentes en Afrique de l'ouest
2. Caractérisation du complexe pathogène chez l'homme et analyse des facteurs de risques
3. Développement d'outils de diagnostic « Point of Care » et d'un système de surveillance épidémiologique et de prédiction des émergences en temps réel dans les pays du réseau
4. Formation, transfert de technologie, de compétences/expertises et développement d'une masse critique de scientifiques dans les pays du réseau

DESIGN EXPERIMENTAL

- Il est prévu de réaliser trois enquêtes transversales (décembre-janvier, avril-mai, septembre-octobre), de base dans chaque pays.
- Des sites sentinelles de surveillance seront mis en place dans chaque faciès épidémiologique pour un suivi longitudinal.
- Des échantillons de vecteurs, de réservoirs animaux, de sujets humains seront constitués pour la récolte des données sur le terrain.
- Les analyses initiales seront effectuées sur le terrain et les plus sophistiquées, à Marseille, Montpellier, Bamako et Dakar.
- Dans chaque pays, nous allons constituer une base de données interconnectée avec une base centrale à Marseille.

VALEUR AJOUTEE

- Cette collaboration triangulaire nord-sud et horizontale sud-sud, avec une masse critique de partenaires, travaillant depuis plus de 15 ans ensemble et couvrant l'ensemble des faciès bioécologiques et la diversité populationnelle, est assez unique.
- Chaque équipe apporte une expertise spécifique et complémentaire. La formation des jeunes et les échanges de scientifiques entre équipes, avec le transfert de technologies/techniques assure une couverture en temps réel des phénomènes épidémiologiques. La capacité de chaque équipe de donner une réponse locale avec une validation des données en santé publique.
- Le LMI permettra la pérennisation des équipes locales, par les formations, les publications et les plans de carrière. Il permettra d'attirer de plus en plus de jeunes chercheurs français à s'intéresser aux maladies infectieuses et parasitaires tropicales.

GIRAFE

Groupement International de Recherche en AFrique sur l'Emergence

Ogobara DOUMBO

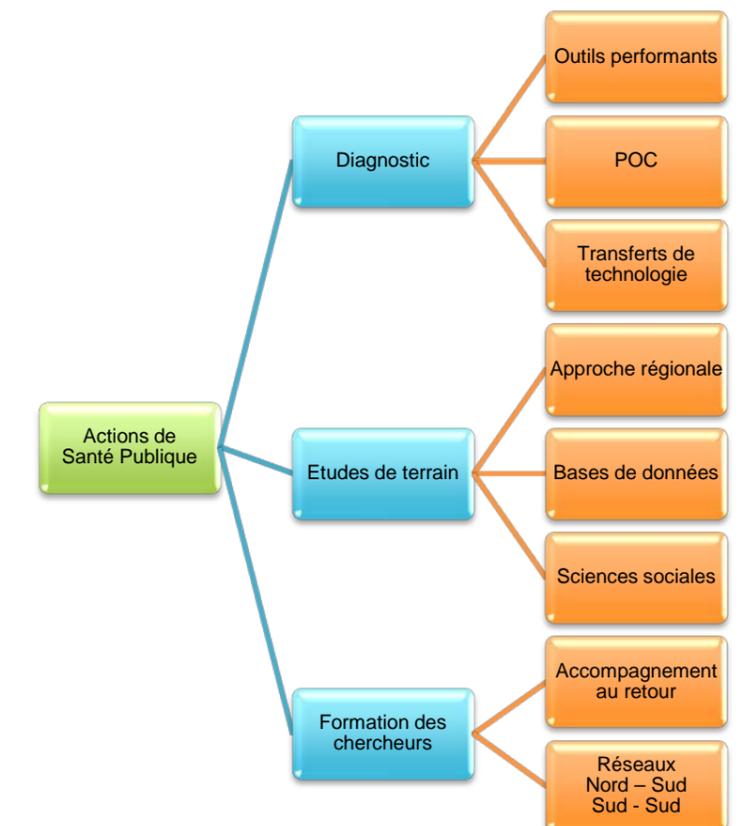
Malaria Research & Training Center
Université des Sciences, Techniques & Technologies
Bamako
MALI

Didier RAOULT

UMR 198 – URMITE
IHU Méditerranée Infection
Marseille
FRANCE

CONTEXTE

Les maladies infectieuses se globalisent et circulent à la vitesse des avions et se communiquent à la vitesse de l'internet. Les épidémies sont la résultante de plusieurs facteurs dont la présence d'une population vulnérable, l'introduction et/ou les mutations de souches nouvelles contre lesquelles il y a peu d'immunité ou de prémunition de groupe, la dynamique et bio-écologie des vecteurs et des réservoirs animaux auxquels s'ajoutent des facteurs climatiques, environnementaux, anthropiques et sociaux. De la capacité de prédiction, de dépistage, de gestion à temps et de prévention, dépend la protection des populations locales et mondiales. Seule une approche sous régionale, depuis la forêt équatoriale guinéenne jusqu'à la région sahélo-saharienne, permettra la mise en place d'un système performant de surveillance épidémiologique, détection et prédiction, et une action de santé publique coordonnée.



QUESTIONS DE RECHERCHE

- Quelle est la répartition épidémiologique des maladies infectieuses émergentes / réémergentes, en fonction des faciès éco-géographiques en Afrique de l'Ouest ?
- Quels sont les arthropodes vecteurs, leur bio-écologie, leur capacité vectorielle et leur sensibilité aux insecticides et quels sont les réservoirs animaux ?
- Comment développer une plateforme technologique sous-régionale performante pour l'identification et la classification des vecteurs et la détection des agents infectieux à potentiel pathogène, en temps réel ?
- Il y a-t-il des variations (ethniques ou population) de susceptibilité à ces agents infectieux en fonction du microbiote / microbiome et des habitudes alimentaires ?
- Quel est l'impact des co-infections et des modifications environnementales et climatiques sur le développement d'une immunité protectrice et sur la gravité des infections ?
- Comment renforcer les systèmes nationaux et régional de l'Organisation Ouest Africaine de la Santé (OOAS), de surveillance épidémiologique pour la prédiction, la prévention et la gestion à temps des épidémies et des maladies émergentes / réémergentes ?

Ainsi sera constituée en Afrique de l'ouest une structure légère, scientifiquement solide, appuyant les programmes nationaux et régional (OOAS) pour la prédiction et la gestion en temps réel des maladies infectieuses vectorielles

ALGERIE

ALGER

Université Boumerdes
ENS vétérinaire

Idir BITAM

Département de Biologie

Hôpital Central de l'Armée
Faculté de Médecine

Médecin Général Malaek NAIM
Service de Microbiologie

Médecin Colonel ADJMI HAIET
Service de Parasitologie-Mycologie

BACHA Djaffar
Service des Maladies Infectieuses

EHS EI Kettar
AMRANE Achour
Service des Maladies Infectieuses

ORAN

CHU Oran
Nadjet MOUFFOK
Service des Maladies Infectieuses

ANNABA – EI TARF
Université d'Annaba Badji Mokhtar

Pr BELYAKOUB Slim
Pr BOUSLAMA Zihad

Université EI Tarf
Pr BELNAKHLA Mohamed
Pr TADJINE Aicha

MAROC

CASABLANCA

Institut Pasteur du Maroc
M' hammed SARIH
Service des Maladies vectorielles

CHU IBNOU ROCHD

Abdelfattah CHAKIB
Service des Maladies Infectieuses

MAURITANIE

NOUAKCHOTT
INRSP - PNLP
Université de Nouakchott

- Résistance aux antipaludiques
- Stratégie de lutte/élimination dans le Sahel
- Sélection d' étudiants à former

SENEGAL

IRD Institut de recherche pour le développement
URMITE : Cheikh SOKHNA
UCAD : Omar GAYE
HIA Principal : Boubacar WADE

- Implantation Sud de l' UMR 198 – URMITE
- Expérience majeure en socio-démographie, études de terrain, laboratoire POC, Maldi-Tof
- Plateformes de terrain : Dielmo, N' diop, Niakhar
- Mobilisation communautaire

TUNISIE

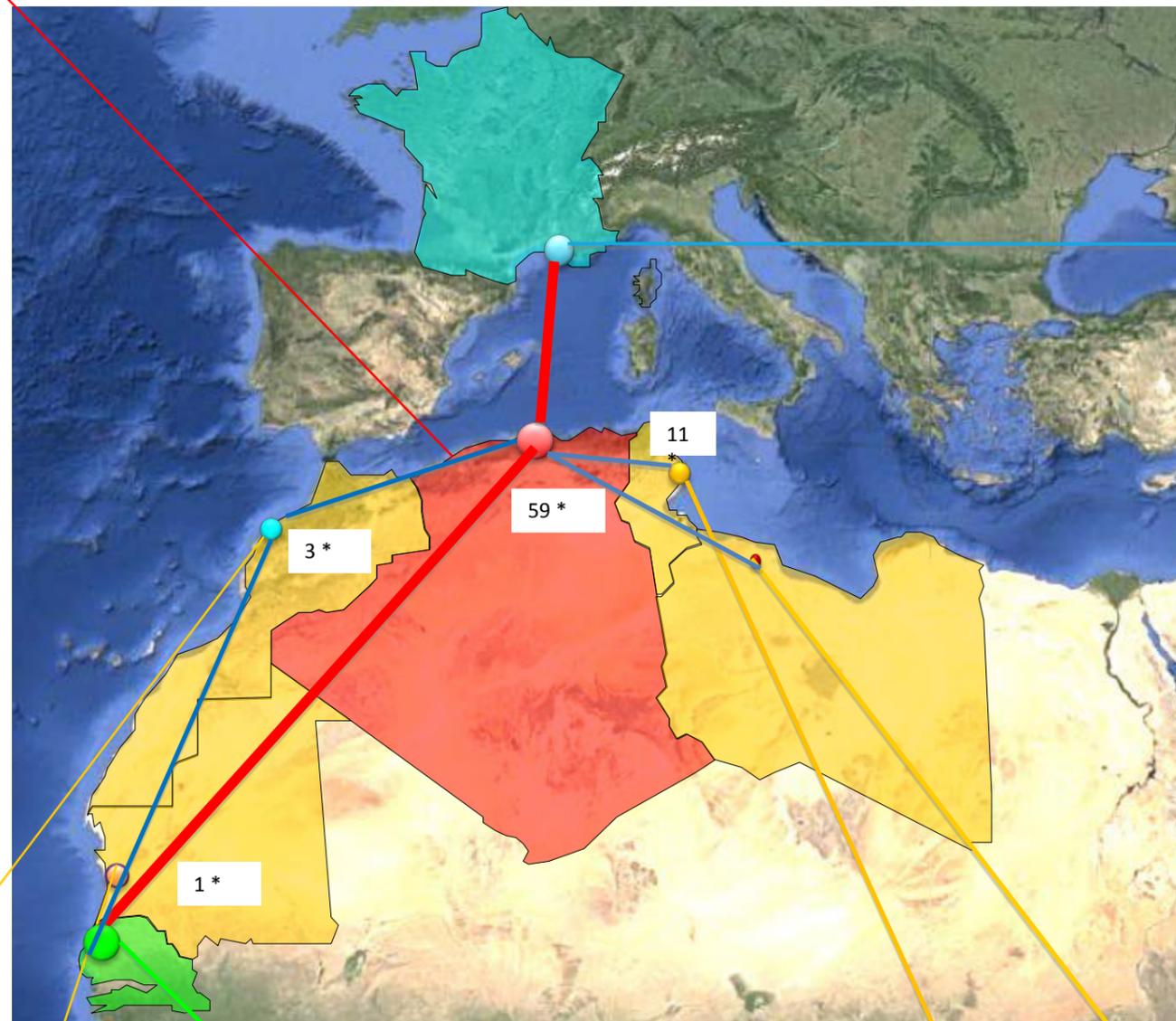
SFAX
CHU Habib Bourguiba
Abir ZNAZEN
Laboratoire de microbiologie

SOUSSE
CHUFahat HACHED
Amel Letaief
Service de Médecine Intrene

LIBYE

Tripoli
Université de Tripoli
Mohamed O Ahmed
Département de Microbiologie Parasitologie

REMEDIER: REcherche MEDIterranéenne dans l'Emergence et la Réemergence



MARSEILLE

UMR 198 - URMITE

IRD Institut de recherche pour le développement
Aix-Marseille université
CNRS
Inserm

INVESTISSEMENTS D'AVENIR
IHU
MÉDITERRANÉE INFECTION

Philippe PAROLA
Didier RAOULT

Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes

- Formation en infectiologie tropicale (Master, PhD, PostDoc, visiteurs scientifiques) des chercheurs des pays partenaires.
- Plateforme technologique
- Outils de diagnostic et de surveillance
- Base de données centrale
- Transfert de technologie (POC)

UMR 190

Remi Charrel

Emergence des Pathologies Virales

Porteurs du projet
Nord (blue square)
Sud (red square)

Partenaires du sud associés au projet
Green square
Yellow square

Assise du projet (red line)

Collaboration actuelles (blue line)

* Etudiants en Master – Doctorat et visiting scientists formés ou reçus à Marseille dans les 3 dernières années (Total : 74)

PROGRAMME SCIENTIFIQUE

Les activités seront organisées en 4 work packages, avec :

- une gouvernance en réseau (noyau de Directoire et leaders des WP)
- Formation d'un réseau de veille sanitaire dans le pourtour méditerranéen
- un comité scientifique international de suivi et d'évaluation
- un comité de traduction des résultats scientifiques en stratégies de santé publique
- un comité de veille éthique d'accès et de diffusion des données

WORK PACKAGES

1. Analyse éco-géographique du système vectoriel des maladies endémiques, épidémiques, émergentes et réémergentes en Afrique du Nord
2. Caractérisation du complexe pathogène chez l'homme et analyse des facteurs de risques
3. Développement d'outils de diagnostic « Point of Care » et d'un système de surveillance épidémiologique et de prédiction des émergences en temps réel dans les pays du réseau Maghrébin
4. Formation, transfert de technologie, de compétences/expertises et développement d'une masse critique de scientifiques dans les pays du réseau

DESIGN EXPERIMENTAL

- Il est prévu des enquêtes entomologiques et zoonotiques dans chaque pays.
- Des sites sentinelles de surveillance (zones à risque) seront mis en place dans chaque faciès épidémiologique pour un suivi longitudinal.
- Des échantillons de vecteurs, de réservoirs animaux, de sujets humains seront constitués pour la récolte des données sur le terrain.
- Les analyses initiales seront effectuées sur le terrain et les plus sophistiquées, à Marseille, Alger et Dakar.
- Dans chaque pays, nous allons constituer une base de données interconnectée avec une base centrale à Marseille.

VALEUR AJOUTEE

- Cette collaboration triangulaire nord-sud et horizontale sud-sud, avec plusieurs partenaires, travaillant depuis plus de 10 ans ensemble et couvrant l'ensemble des zones bioécologiques et la diversité des populations arthropodienne et identification des agents infectieux à transmission vectorielles en Maghreb est assez unique.
- Chaque équipe apporte une expertise spécifique et complémentaire. La formation des jeunes et les échanges de scientifiques entre équipes, avec le transfert de technologies/techniques assure une couverture en temps réel des phénomènes épidémiologiques. La capacité de chaque équipe de donner une réponse locale avec une validation des données en santé publique.
- Le projet permettra la pérennisation des équipes locales dans un cadre de formation d'un réseau de veille sanitaire Maghrébin, des formations, les publications et les plans de carrière. Il permettra d'attirer de plus en plus de jeunes chercheurs Maghrébins Docteurs et post doctorats ainsi que ceux installés à l'étranger à revenir dans leurs pays d'origine et s'intéresser aux maladies infectieuses et parasitaires tropicales.
- Les laboratoires du sud seront équipés d'appareils MALDI-TOF ou de laboratoire POC (Point of Care)

Ainsi sera constituée en Afrique du Nord une structure légère, scientifiquement solide, appuyant les programmes nationaux et régional pour la prédiction et la gestion en temps réel des maladies infectieuses vectorielles

REMEDIER: REcherche MEDiterrannée dans l'Emergence et la Réémergence

Idir BITAM

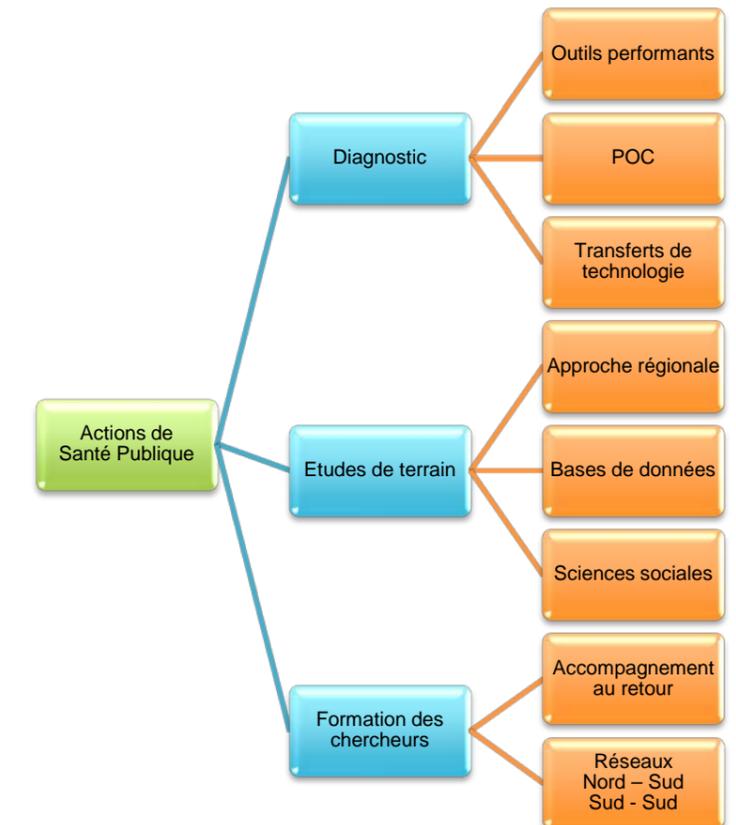
Université de Boumerdès
JEA-IRD
Alger
ALGERIE

Philippe PAROLA & Didier RAOULT

UMR 198 – URMITE
IHU Méditerranée Infection
Marseille
FRANCE

CONTEXTE

Les maladies infectieuses se globalisent et circulent à la vitesse des avions et se communiquent à la vitesse de l'internet. Les épidémies sont la résultante de plusieurs facteurs dont la présence d'une population vulnérable, l'introduction et/ou les mutations de souches nouvelles contre lesquelles il y a peu d'immunité ou de prémunition de groupe, la dynamique et bio-écologie des vecteurs et des réservoirs animaux auxquels s'ajoutent des facteurs climatiques, environnementaux, anthropiques et sociaux. De la capacité de prédiction, de dépistage, de gestion à temps et de prévention, dépend la protection des populations locales et mondiales. Seule une approche sous régionale, depuis la zone littorale méditerranéenne jusqu'à la région sahélo-saharienne, permettra la mise en place d'un réseau de veille sanitaire Maghrébin performant pour la surveillance et le contrôle épidémiologique des maladies infectieuses vectorisées, détection et prédiction, et une action de santé publique coordonnée.



QUESTIONS DE RECHERCHE

- Quelle est la répartition épidémiologique des maladies infectieuses émergentes / réémergentes, en fonction des faciès éco-géographiques en Afrique du Nord?
- Quels sont les arthropodes vecteurs, leur bio-écologie, leur capacité vectorielle et leur sensibilité aux insecticides et quels sont les réservoirs animaux ?
- Comment développer une plateforme technologique sous-régionale performante pour l'identification et la classification des vecteurs et la détection des agents infectieux à potentiel pathogène, en temps réel ?
- Il y a-t-il des variations de susceptibilité aux agents infectieux en fonction du microbiote / microbiome et des habitudes alimentaires ?
- Quel est l'impact des co-infections et des modifications environnementales et climatiques sur le développement d'une immunité protectrice et sur la gravité des infections ?
- Comment renforcer les systèmes nationaux et régional de l'Organisation Nord Africaine de la Santé (ONAS), de surveillance épidémiologique pour la prédiction, la prévention et la gestion à temps des épidémies et des maladies émergentes / réémergentes ?