

Institut Hospitalo-Universitaire en Maladies Infectieuses Marseille

Rapport annuel évolution IHU Méditerranée Infection 2014

Directeur : Professeur Didier Raoult

Président : Docteur Yolande Obadia



SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION	1
II.	RAPPORT CONSEIL SCIENTIFIQUE 2013	2
III.	RAPPORT CONSEIL SCIENTIFIQUE 2014	11
IV.	ORGANIGRAMME.....	21
V.	PRESENTATION GENERALE.....	22
1)	Work Package 1 : Contagion	92
2)	WP2 : Vecteurs & Médecine des Voyages	102
3)	Work Package 3 : Microbiogénomique	107
4)	Work Package 4 : Microbiologie et émergence	114
5)	Work Package 5 : Point of Care.....	120
6)	Work Package 6: Physiopathologie.....	124
7)	Work Package 7 : Organisation des collections	127
8)	Work Package 8 : Valorisation et Transfert	133
VI.	INFECTIOPOLE SUD.....	191
VII.	BUDGET ANNUEL	199
VIII.	Annexes.....	200

I. INTRODUCTION

Voici le rapport annuel de l'IHU pour l'année 2014.

C'est la 3ème réunion qui cette année s'est passée aux Saintes Marie de la Mer en Camargue. Vous trouverez au début les rapports scientifiques du conseil de l'année dernière et celui de cette année et une synthèse des différentes présentations avec les diapositives présentées cette même journée.

II. 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)

III. RAPPORT CONSEIL SCIENTIFIQUE 2014

Rapport du Conseil scientifique 2014
La Fondation « Méditerranée Infection »

Pr Christophe ROGIER

Dates : 23-24 Octobre 2014

Lieu : Saintes-Maries-de-la-Mer, France

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

Fernando BAQUERO

Jon COHEN

Ogobara DOUMBO

Oumar GAYE

Eugene V. KOONIN

Edgardo MORENO

Gérard Marie PAPIEROK

Christophe ROGIER

Alain-Jacques VALLERON

Absent excusé :

Jean-François DELFRAISSY

Programme du séminaire scientifique

Jeudi 23 Octobre 2014

9h-11h

Realization of the project

- Building + Budget – Y. OBADIA & D. RAOULT
- Excellence in Marseille – D. RAOULT
- W.P. – P.E. FOURNIER

11h-12h

Answers to the Scientific Council

- Treatment and vaccine – J.M. ROLAIN
- Social Science and Epidemiology – Ph. BROUQUI & Y. OBADIA
- Managing hemorrhagic fever – X. de LAMBALLERIE

Pause 12h-16h

16h-19h

- Infectiopôle Sud – D. RAOULT
- International projects and links with French army – Ph. PAROLA
- Valorization - J.M. ROLAIN
- Hospital reorganization – M.DRANCOURT, Ph. PAROLA & Ph. BROUQUI
- Teaching - B. LA SCOLA
- Bioaster - IRT – C. D'ENFERT

Vendredi 24 Octobre 2014

8h15-12h15 (± 60 min de présentation par conférenciers invités)

Jean-Paul MOATTI “Universal health coverage as a post-2015 development goal: The contribution of Economics and Social Sciences“

Keith KLUGMAN “Saving Children’s Lives by Preventing Death from Pneumonia – Progress and Ideas for the Future“

Christian BRECHOT “My vision on the future of infectious diseases“

Hervé CHAUDET & Rémy MICHEL “Military and civil surveillance. A synergy“

Pause 12h15-15h

15h-16h

Réunion à huis clos des membres du Conseil scientifique.

16h-19h

What's new for a year in infectious diseases and microbiology?

Membres du conseil scientifique et invité (± 20 min de présentation)

Christophe ROGIER “Advances on the resistance of *P. falciparum* to artemisinin“

Fernando BAQUERO “Six Topics Concerning the Topology of Knowledge in Microbiology“

Jon COHEN “Sepsis 2014 – An update“

Oumar GAYE “Neglected Tropical Diseases in Senegal“

Eugene V. KOONIN “Origins and evolution of the viruses of eukaryotes: a comprehensive scenario in sight?“

Edgardo MORENO “Life and death of neutrophils in brucellosis“

Cheikh SOKHNA “Health and Demographic Surveillance Sytem (HDSS): Platform for measuring changes in malaria and detection of emerging pathogens in Senegal.“

Alain-Jacques VALLERON “Computational epidemiology & Infectious diseases. My 2014 selection“

Samedi 25 Octobre 2014

9h-11h

- Pathophysiology in the IHU – J.L. MEGE
- « Political incentive, prizes and recruitment» – J.L. MEGE
- Entretien à huis clos entre le conseil scientifique et le Pr. D. Raoult

**Compte-rendu des réunions du CS de la Fondation « Méditerranée Infection »
tenues aux Saintes Marie de la Mer du 23 au 25 octobre 2014**

Le Conseil scientifique (CS) de la Fondation « Méditerranée Infection » (IHU) a été réuni du 23 au 25 octobre 2013, aux Saintes-Maries-de-la-Mer, sur deux jours et demi. Des présentations ont porté sur i) 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), 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 propositions de prix ont été présentées oralement au CS pour avis. Des exposés et des conférences ont aussi été donnés par les membres du CS et des personnalités invitées (Jean-Paul MOATTI, Keith KLUGMAN, Christian BRECHOT, Hervé CHAUDET & Rémy MICHEL et Cheikh SOKHNA).

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

L'avancée de la construction du bâtiment, l'impressionnante production scientifique tant en termes quantitatifs que qualitatifs, le dynamisme et la créativité de l'IHU ainsi que son action pour soutenir le développement de capacités chez les partenaires du Sud (aide directe, bourses,...) ont été unanimement appréciés. **La capacité hors du commun de l'IHU à découvrir de nouveaux microbes (bactéries, *Archaea* et virus) et à innover sur le plan méthodologique en fait un leader mondial dans son domaine.**

Comme les années précédentes, la plus grande partie des activités présentées étaient orientées vers le diagnostic, sa standardisation (*e.g.* développement de techniques de Point-of-care), l'identification et la caractérisation d'agents infectieux, connus ou nouveaux et émergents, à l'aide des techniques de pointe ou de techniques anciennes revisitées (cf. « culturomique ») qui sont développées à cet effet par l'IHU. Cela concerne aussi l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques et aux antipaludiques des agents infectieux, de nouvelles thérapeutiques, y compris par transplantation de flore intestinale ou l'usage de probiotiques, et le développement de vaccins.

Les activités relatives à la lutte contre la contagion en milieu hospitalier reposent sur le développement ou l'essai de dispositifs conçus pour systématiser les bonnes pratiques. Leur acceptation par le personnel soignant a posé problème et justifie la réalisation d'études psycho-socio-comportementales. L'abord essentiellement technologique de ce sujet a été discuté. La portée des résultats présentés en termes de production scientifique et de capacité de cette approche à modifier les pratiques en dehors des services cliniques relevant de l'IHU devra être vérifiée. La pertinence de l'objectif de ces travaux sur les conduites humaines a été unanimement reconnue.

De nombreux autres paquets activités (work-package, WP) ont été présentés : recherches entomologiques et modèles arthropodes, la microbio-génomique (génomique bactérienne, virale, ...), la « culturomique », l'étude des microbiotes, la mise en place de « cohortes » (en fait des séries de cas) et de collections biologiques, ... où les choix technologiques sont au premier plan (savoir-faire de l'IHU).

Les présentations d'activités relatives au développement de traitements ou de vaccins, ainsi que d'études de « sciences humaines et sociales », bien qu'encore peu nombreuses, ont donné une indication d'un tournant vers ces domaines, ainsi que le CS y avait encouragé l'an dernier.

L'intervention de Xavier de LAMBALLERIE, le point qui été fait sur les travaux relatifs l'épidémie à virus Ebola, la collaboration avec l'Afrique et les discussions qui leur ont fait suite ont été notamment très appréciés.

La présentation d'activités relatives à la physiopathologie ou à l'immunologie (WP6) a concerné les seuls travaux du Dr. Claire FORESTIER, à savoir la mise en place et l'utilisation

d'une « plateforme de modèles animaux pour le criblage *in vivo* de nouveaux microbes », par exemple pour les infections à *Coxiella burnetii* et *Rickettsia felis*. De ce point de vue, le positionnement de C. FORESTIER au sein de l'IHU est apparu moins isolé que l'année dernière. La présentation très sommaire du Pr. Jean-Louis MEGE le samedi matin a clairement montré que les travaux mécanistiques ou simplement « immuno-phénotypiques » qu'il conduisait avaient une place actuellement limitée dans l'IHU. Le Pr. D. Raoult a ensuite justifié la focalisation des activités du l'IHU dans ce domaine sur des approches cherchant à vérifier *in vivo* si les microbes étudiés à l'IHU étaient pathogènes ou provoquaient des modifications cellulaires (activité de criblage) par le savoir-faire et l'efficacité de ses équipes en termes de production scientifique. Les recherches dont les objectifs sont d'identifier et de comprendre les mécanismes immunologiques et physiopathologiques en jeu (qui nécessitent des travaux faisant appel à des approches méthodologiques différentes et beaucoup plus longues pour obtenir des résultats décisifs que celles en cours au sein du reste de l'IHU), pouvaient être laissées à d'autres équipes qu'il juge plus compétitives dans ce domaine, *e.g.* celle de Jean-Pierre GORVEL avec qui Jean-Louis MEGE collabore.

La parasitologie au sein de l'IHU avait fait l'objet de discussions l'année dernière et d'une aide par des membres du CS au recrutement de chercheurs. Les appels à candidats lancés par l'IHU ne lui ont cependant pas encore permis de recruter les chercheurs souhaités. Le CS a reconnu que ce type de recrutement n'était pas aisé (peu de ressource humaine disponible) et a convenu que les compétences recherchées devaient pouvoir émerger de chercheurs qui aborderaient les questions de parasitologie avec les approches et les techniques moléculaires qui ont fait leur preuve au sein de l'IHU ou/et en recrutant de jeunes scientifiques (« juniors ») et en les formant au sein de l'IHU. Cela devrait d'abord concerner les parasitoses intestinales (y compris champignons, protistes,...). L'opportunité de faire avancer une « parasitologie moléculaire » à l'IHU a été très favorablement considérée. Par ailleurs, l'entomologie médicale et la paludologie ont gardé la place, la qualité et la productivité qui étaient la leur au sein de l'IHU.

La présentation des réseaux REMEDIER et GIRAFE ont montré qu'ils étaient fonctionnels, répondaient au moins en partie à leurs objectifs et que leur financement initial permettaient parfois de lever de nouveaux fonds. Ces réseaux permettent d'élargir le champ d'application

des approches de l'IHU (POCs, MALDI-TOF, etc...). Il serait souhaitable de vérifier que ces collaborations permettent aussi de répondre aux besoins exprimés depuis le terrain.

La place de la recherche épidémiologique, en « sciences humaines et sociales » (SHS, dont en économie de la santé) reste encore limitée à l'IHU. Probablement à la fois parce que le « cœur de métier » de l'IHU dans la découverte et la caractérisation de nouveaux microbes n'en a pas réellement besoin, et parce que la lourdeur méthodologique et la longueur de ces recherches s'accommodent mal de l'exigence de résultats rapides et innovants, et du champ de (la très brillante) compétitivité de la plus grande partie des équipes de l'IHU. Les études épidémiologiques et SHS restent surtout l'apanage d'équipes extérieures à l'URMITE, et les connexions entre ces équipes et le reste de l'IHU semblent faibles au regard de ce qu'elles pourraient lui apporter. Cela est perçu par le CS comme des opportunités pour le moment négligées.

De façon générale, il apparaît que l'IHU est –et doit continuer à être- très focalisé sur son « cœur de métier » dans lequel il excelle et qui lui permet d'afficher une production scientifique et une capacité de découverte de nouvelles technologies et surtout de nouveaux microbes hors du commun. Le CS suggère cependant qu'une fraction, même très minoritaire, de l'activité de l'IHU puisse être dédiée à des recherches dont la rentabilité ne serait envisagée qu'à plus long terme et pour des approches qui ne sont pas encore représentées significativement à l'IHU (*e.g.* en biologie, immuno-physiopathologie, épidémiologie, biologie évolutive, eco-génétique, SHS, ou autre...). En d'autres termes, même si le CS a peu de doute que la recherche de nouveaux microbes restera fructueuse de nombreuses années et continuera à compléter les collections déjà bien établies, il considère qu'une plus grande « biodiversité » méthodologique et thématique serait un atout pour l'IHU. Au-delà de la « découverte de nouvelles terres », des capacités de l'IHU à commencer à les « découvrir plus en profondeur et à les coloniser » sont perçues comme souhaitables particulièrement pour assurer la permanence de « l'école IHU » présente. Il est cependant possible que le stade actuel du développement de l'IHU ne lui permette pas encore immédiatement cette diversification et qu'il faille attendre une certaine stabilisation.

La capacité du projet à recruter et à renouveler les équipes de recherche d'excellence nécessaires aux grandes ambitions de l'IHU, et à trouver les ressources financières nécessaires à l'achèvement et à l'entretien durable du bâtiment a fait l'objet d'une question

du CS. Le Pr. D. Raoult a assuré disposer de ces ressources et n'être pas trop inquiet de l'impact de la situation financière de l'APHM sur la viabilité du projet.

Le CS a suggéré de compléter l'analyse de la production scientifique de l'IHU et sa comparaison avec d'autres institutions (ou d'autres villes) par l'utilisation de métriques pas seulement relatives au nombre de publications mais aussi à leur « qualité » comme l'index H ou de considérer l'impact des découvertes de l'IHU sur les pratiques. Le Pr. Raoult a dit son accord sur l'utilisation de nouvelles métriques, mais sa réticence à tenter de rentrer dans la trop difficile et trop peu quantifiable –selon lui- évaluation d'impacts.

Le CS a aussi suggéré à l'IHU d'envisager de recruter ou de compléter ses compétences dans le domaine de l'écologie pour l'analyse des écosystèmes et des environnements étudiés à la recherche de nouveaux microbes. Il a aussi pointé le besoin important de l'IHU en capacités d'analyse génomique comparative et plus généralement en « advanced computational biology ».

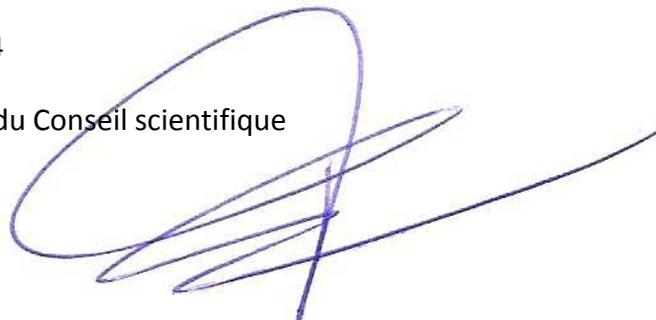
Le CS a pris note de la prochaine date de sa réunion, du 15 au 17 octobre 2015.

En dépit des quelques points évoqués ci-dessus qui pourraient éventuellement faire l'objet d'améliorations, l'ensemble des membres des CS a été très impressionné par l'ambition scientifique, la qualité et l'originalité des réalisations de l'IHU, en particulier dans les champs du développement des méthodes diagnostiques et de la découverte de nouveaux microbes dont l'utilité clinique et médico-économique ne fait pas de doute. Dans son domaine, l'IHU a été unanimement considéré comme un leader mondial.

Les discussions se sont déroulées dans une ambiance très cordiale et constructive. Les membres des CS souhaitent avoir ainsi contribué à aider la direction de l'IHU dans le choix de ses orientations stratégiques. Ils remercient l'IHU de 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 5 novembre 2014

Pr. Christophe ROGIER, Président du Conseil scientifique





PROGRAMME
Scientific Council
Camargue
France

Thursday, October 23, 2014
9h-11h

Realization of the project

- Building + Budget – Y. OBADIA & D. RAOULT
- Excellence in Marseille – D. RAOULT
- W.P. – P.E. FOURNIER

11h-12h

Answers to the Scientific Council

- Treatment and vaccine – J.M. ROLAIN
- Social Science and Epidemiology – Ph. BROUQUI & Y. OBADIA
- Managing hemorrhagic fever – X. de LAMBALLERIE

Pause 12h-16h

16h-19h

- Infectiopôle Sud – D. RAOULT
- International projects and links with French army – Ph. PAROLA
- Valorization - J.M. ROLAIN
- Hospital reorganization – M.DRANCOURT, Ph. PAROLA & Ph. BROUQUI
- Teaching - B. LA SCOLA
- BIOASTER, a technology institute bridging academic research and industrial development in microbiology and infectious disease - C. D'ENFERT

Friday, October 24, 2014

8h15-12h15

Jean-Paul MOATTI (1h)

Développement des recherches en sciences économiques et sociales: pourquoi les maladies infectieuses nous incitent à de nouveaux paradigmes?

Keith KLUGMAN (1h)

Christian BRECHOT (1h)

Hervé CHAUDET & Rémy MICHEL (1h)

Veille Civile et Militaire

Pause 12h15-16h

14h-16h

Meeting of the members of the Scientific Council

Christophe ROGIER (Président)

Fernando BAQUERO

Jon COHEN

Ogobara DOUMBO

Oumar GAYE

Eugene V. KOONIN

Edgardo MORENO

Alain-Jacques VALLERON

16h-19h

What's new for a year in infectious diseases and microbiology?

Scientific Council (± 20 min de présentation)

Christophe ROGIER (Président)

Fernando BAQUERO

Jon COHEN

Ogobara DOUMBO

Oumar GAYE

Eugene V. KOONIN

Edgardo MORENO

Cheikh SOKHNA

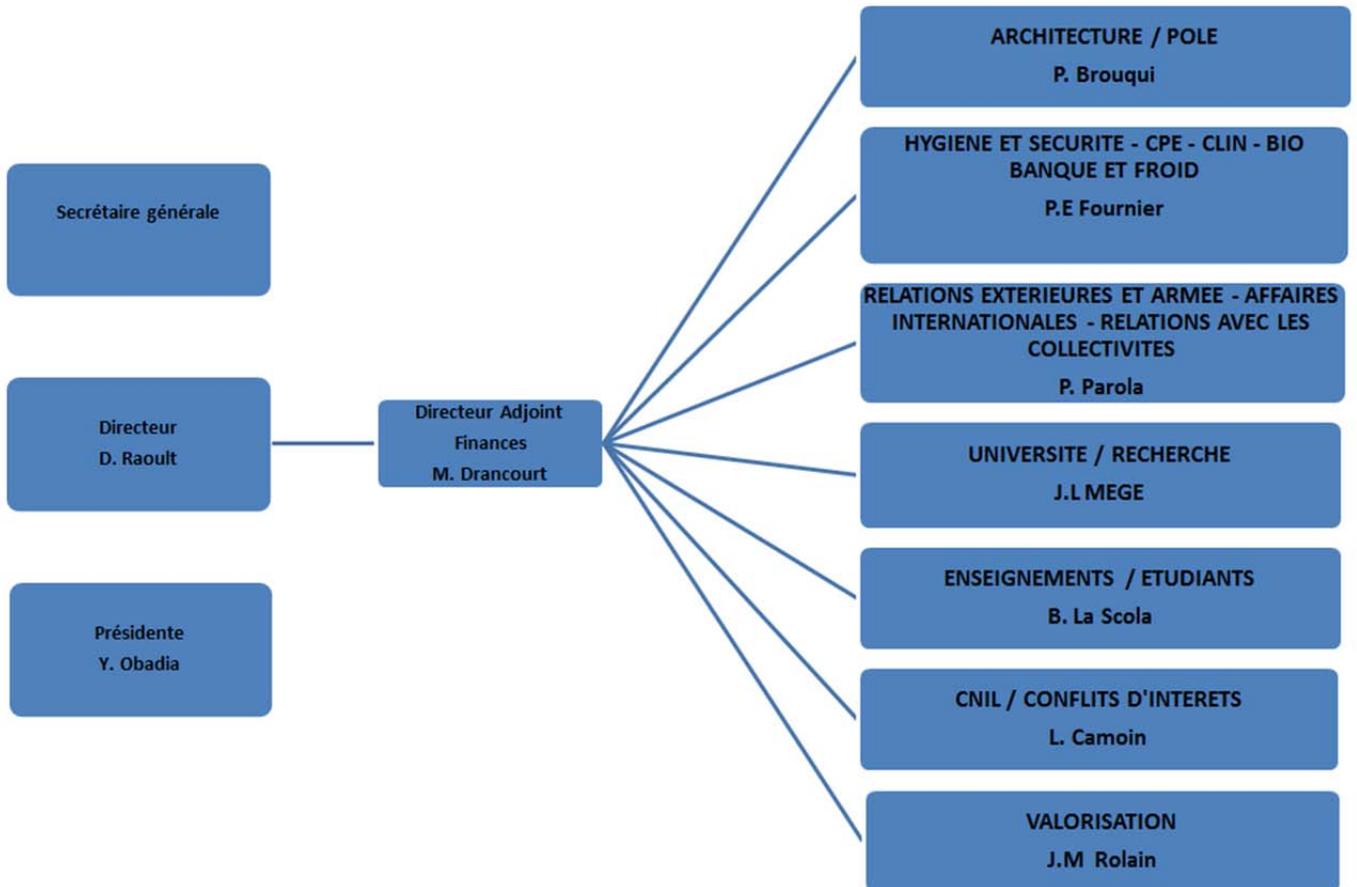
Alain-Jacques VALLERON

Saturday, October 25, 2014

9h-12h

- Pathophysiology in the IHU – J.L. MEGE
- « Political incentive, prizes and recruitment » – J.L. MEGE
- Opinion of Scientific Council
- Response from D. RAOULT

IV. ORGANIGRAMME



V. PRESENTATION GENERALE

L'IHU comporte 3 volets : le bâtiment, l'excellence à Marseille et Infectiopôle Sud.

Concernant le **bâtiment** : celui-ci avance rapidement et il devrait pouvoir être livré dans le premier trimestre 2016 avec un léger retard dû à des problèmes d'organisation sur la livraison du terrain. En terme de coûts : les coûts ont peu dévié et très peu d'avenants ont été acceptés. Par ailleurs, un certain nombre d'achat de matériels a été réalisé par l'IHU sur des crédits fléchés d'équipements du CPER. Au total le coût du bâtiment est contrôlé et nous avons sanctuarisé, pour les aléas, 6 millions d'euros au lieu des 10 millions initiaux du fait de la diminution progressive du risque d'aléas à ce stade de construction du bâtiment. Le bâtiment comporte une partie extrêmement originale de gestion de la contagion avec un circuit particulier permettant une réponse graduelle en fonction de l'ampleur du nombre de patients infectés. Des négociations sont en cours, très avancées, sur la gestion d'une part de l'IHU, en commun avec le Service de Santé des Armées, qui comprendrait une unité médicale et une partie de la gestion biologique, en particulier de la parasitologie. L'intégration des 2 centres nationaux de référence de l'armée (paludisme et arbovirus) est aussi en cours de discussion.

Sur le plan de **l'excellence à Marseille** plusieurs éléments ont été constitués dans cette session du conseil scientifique. D'une part nous avons évalué le coût moyen de la publication dans l'IHU. Les données entièrement disponibles en termes de coût consolidé étant essentiellement celles de l'URMITE, le prix de la publication moyenne a été évalué à 50 K€ et le coût moyen du brevet à 68 K€. Par ailleurs, la production scientifique a été évaluée sur les publications en comparaison avec des sites et des instituts comparables sur les brevets, sur la production de thésards et la création de start-up. Sur le plan des publications, la création de l'IHU en 2011 a permis d'observer un bond de 20% à la fois dans l'URMITE, dans le pôle Maladies Infectieuses et Tropicales et dans l'ensemble de l'IHU. Ceci a été obtenu, que l'on prenne les données disponibles sur Pubmed ou sur ISI. En termes comparatif, la production de la fondation Méditerranée Infection, maintenant en augmentation constante, représente à peu près 70% de celle de l'Institut Pasteur. En

revanche le niveau de citations de l'IHU, qui progresse d'une manière aussi très significative, ne représente que 45% de celle de l'Institut Pasteur. Si l'on compare la production scientifique de la ville de Marseille (et l'IHU représente 90% au moins) des domaines explorés : celle-ci reste à la 12^{ème} place en termes de maladies infectieuses et tropicales mais passe de la 12^{ème} à la 10^{ème} place pour la microbiologie et la virologie, et passe de la 23^{ème} à la 16^{ème} place pour parasitologie, entomologie et mycologie. Cette augmentation rapide est en partie liée à la mycologie et à l'entomologie. Par ailleurs cette production scientifique joue un rôle marqué à l'intérieur de l'Assistance Publique. Par exemple parmi les 10 premiers chercheurs en termes de SIGAPS (méthode de quantification hospitalière des publications scientifiques) à l'APHM, les 7 premiers et le 10^{ème} sont dans le pôle Maladies Infectieuses et Tropicales. Par ailleurs les services de recherche de l'Assistance Publique ont évalué le score SIGAPS moyen par équivalent temps plein praticien et a comparé le pôle maladies infectieuses et tropicales aux autres pôles et la production moyenne de SIGAPS est 4 fois supérieure au 2^{ème} pôle marseillais. Ceci se traduit par des financements liés aux SIGAPS qui permettent un bénéfice net chaque année supérieur à 6 millions d'euros ces 3 dernières années pour le pôle maladie infectieuses et tropicales. Dans ce domaine aussi il y a un bond de plus de 20% directement lié à la création de l'IHU dans la constitution des SIGAPS du CHU. Ceci se traduit aussi par un très fort degré de spécialisation du CHU.

Parmi les thèmes développés le répertoire des micro-organismes infectant l'homme est devenu une priorité. Différentes stratégies ont été appliquées. Le 1^{er} point concernant les bactéries. Notre équipe de l'URMITE a, au total, identifié à peu près 19% de l'ensemble des espèces bactériennes isolées une fois chez l'homme comme pathogène ou comme commensal. Dans l'objectif d'agrandir la taille de ce répertoire nous avons mis au point la stratégie de la culturomics pour identifier la maximum de bactéries présentes dans le tube digestif. En 3 ans nous avons réussi à isoler 768 bactéries du tube digestif alors que les autres laboratoires du monde en ont isolé 594 depuis le début de la microbiologie. Les bactéries que nous avons isolées, qui n'avaient jamais été trouvées dans le tube digestif, comportent des espèces entièrement nouvelles (95), des espèces connues dans l'environnement mais jamais chez l'homme et des espèces connues chez l'homme mais jamais retrouvées dans le tubes digestif. Par ailleurs, dans ce cadre nous avons

mis au point des techniques de cultures nouvelles. L'une concernant les mycobactéries qui fait l'objet d'une discussion avec Biomérieux pour son utilisation en routine, et l'autre qui permet la culture des bactéries anaérobies et qui va être à l'origine d'une start-up appelée « Culture + » en cours de création.

Le 2^{ème} domaine auquel nous nous sommes attachés concerne les Archae, l'autre groupe de procaryotes, pour lequel nous avons développé des techniques de culture particulière. Actuellement 8 espèces ont été isolées, cultivées à partir de l'homme, dont 5 pour la première fois dans notre laboratoire et 3 bactéries méthanogènes (qui nécessitent la présence d'hydrogènes pour être cultivées) et 2 bactéries halophiles cultivées à partir des fèces. Par ailleurs la première évidence d'un rôle pathogène d'une archée a été trouvée par Michel Drancourt dans un abcès du cerveau. Notre IHU développe aussi une recherche sur les micro-eucaryotes, en particulier les champignons et les prothistes, qui est un domaine particulièrement peu développé, qui est en cours de développement et qui donne, d'ores et déjà, des résultats assez spectaculaires.

Concernant les virus, l'équipe des virus émergents a isolé plus de 300 virus et identifié 14 espèces de virus à partir des arthropodes. L'équipe de l'URMITE a poursuivi sa recherche dans le domaine des virus associés aux amibes et au total parmi les 13 espèces de virus d'eucaryotes à DNA double brin, 4 familles ont été découvertes dans l'IHU. Seulement 8 de ces familles ont été associées à une pathologie humaine dont les 4 d'une manière indirecte par celles isolées par les équipes de l'IHU. De ce point de vue la découverte de Marseille Virus dans le sang humain et dans les ganglions comme dans les selles, la découverte de mimivirus dans les selles et dans le poumon de patients atteints de pneumonie, la présence d'anticorps spécifiques contre le virophage chez les patients fébriles et enfin le fait de retrouver des séquences dans des études méta génomiques proche de la dernière famille isolée, les phostovirus ont joué un rôle important.

Enfin sur le plan de la recherche des virus nouveau pouvant infecter l'humain, un nouveau champ avec la recherche de virus de plantes vient d'être entamé.

Sur le plan d'Infectiopôle Sud : au total depuis sa création, 264 étudiants ont été financés. Leur origine est majoritairement du Sud. 225 étudiants dont 130 étrangers de 32 nationalités ont été accueillis du

1^{er} janvier au 1^{er} novembre. Deux projets majeurs sont en train de se développer avec le Sud. L'un appelé Girafe, avec l'Afrique de l'Ouest, qui a commencé à se mettre en place avec une aide à la Guinée et au Mali pour la prise en charge des patients Ebola. Et l'autre qui vient de bénéficier d'un financement Amidex qui s'appelle Remédier pour le développement des stratégies diagnostiques dans le Maghreb en commençant par un axe Marseille Alger avec l'équipe algérienne rattachée à l'URMITE.

Conseil Scientifique 23.10.2014

1- Building



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



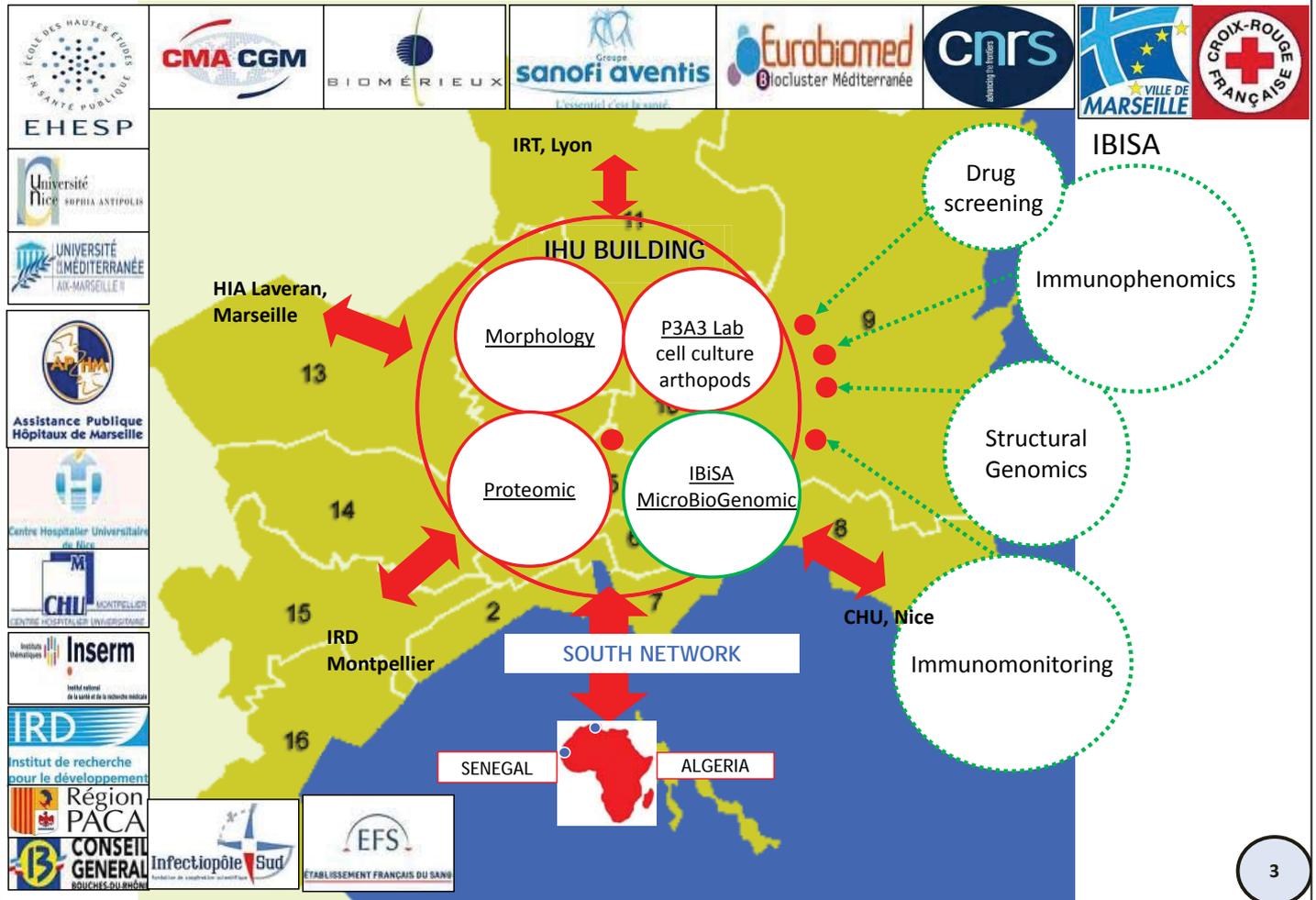
-What is it?

- Our goals

- The building
- Excellence in Marseille
- Infectiopole Sud

-Our production

- Our priorities



➤ Study of contagion management in the 21^o 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/bacteriema)

➤ 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

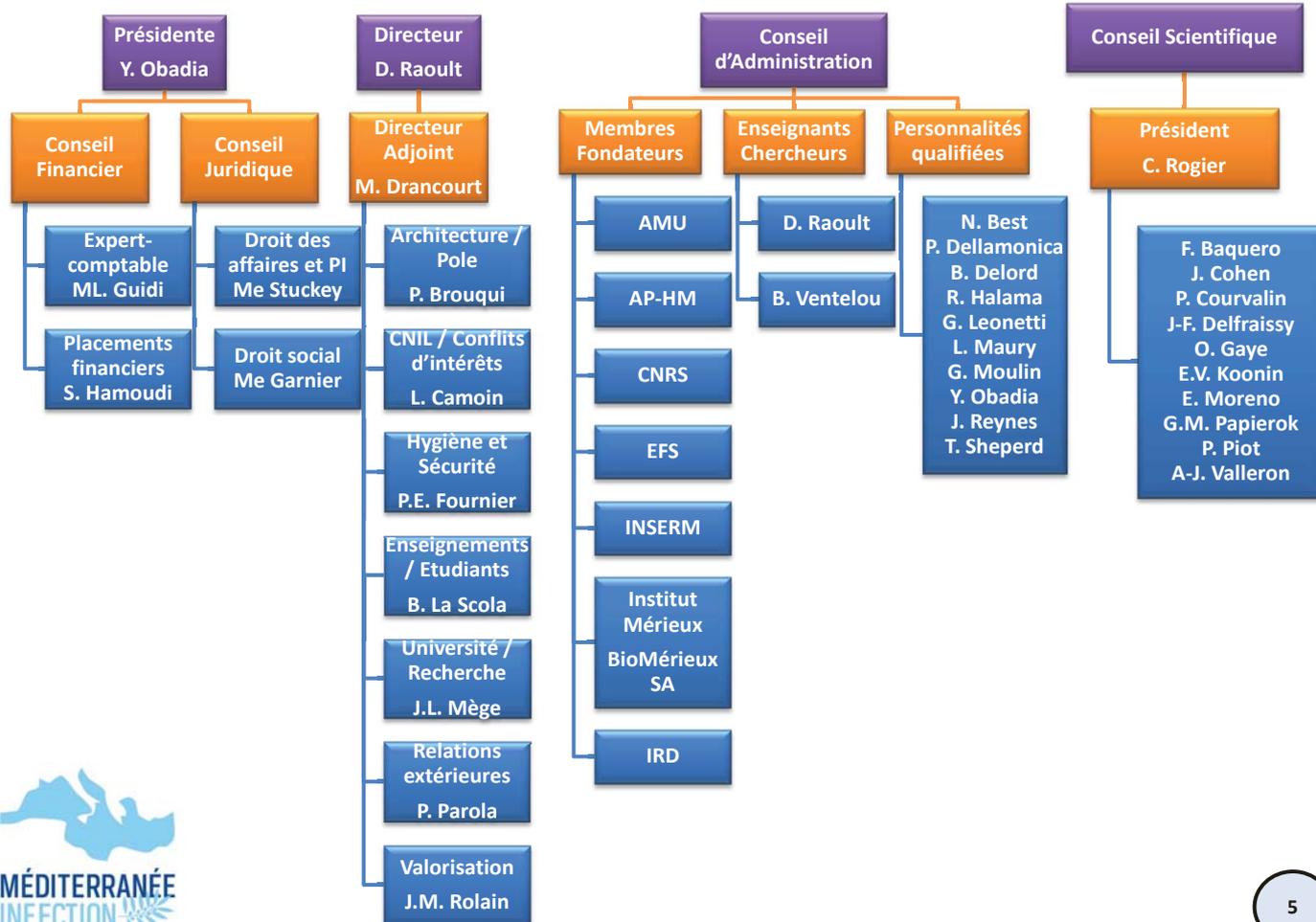
➤ Environment

- ❖ Water, ground, arthropods

➤ Humans samples

- ❖ 24.000/year for diagnostic
- ❖ 10 kits/pathologies

Organigramme de l'I.H.U Méditerranée Infection



5

ORGANISATION DE LA GOUVERNANCE DE L'INSTITUT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE « MÉDITERRANÉE INFECTION »

- 1 Comité de pilotage hebdomadaire :

Membres : Mr Didier Raoult, Mme Yolande Obadia, Mr Philippe Brouqui, Mme Laurence Camoin, Mr Michel Drancourt, Mr Pierre Edouard Fournier, Mr Bernard Lascola, Mr Jean-Louis Mège, Mr Philippe Parola, Mr Jean-Marc Rolain

Invités : Mr Vincent Gagnaire, Mme Michèle Roth (EGIS), Mme Claire Lajaunie, Mme Micheline Pitaccolo, Mme Caroline Touati, Mr Rémi Charrel, Mr Claude Martin, Mr Xavier de Lamballerie, Mr Jean-Claude Samuelian, Mr Roch Giorgi, Mme Marie-Laure Guidi, Mme Virginie Colleu (EGIS)

- 1 Réunion mensuelle avec l'AP-HM/la Timone – Méditerranée Infection

Mme Michèle Damon, Mr Thierry Blanchard, Mr Sébastien Vial, Mme Michèle Roth, Mme Virginie Colleu, Mr Vincent Gagnaire, Mr Remi Garrigue

- 2 Conseil d'administration semestriel :

Fondateurs : AMU, AP-HM, CNRS, EFS, INSERM, Institut Mérieux/BioMérieux SA, IRD

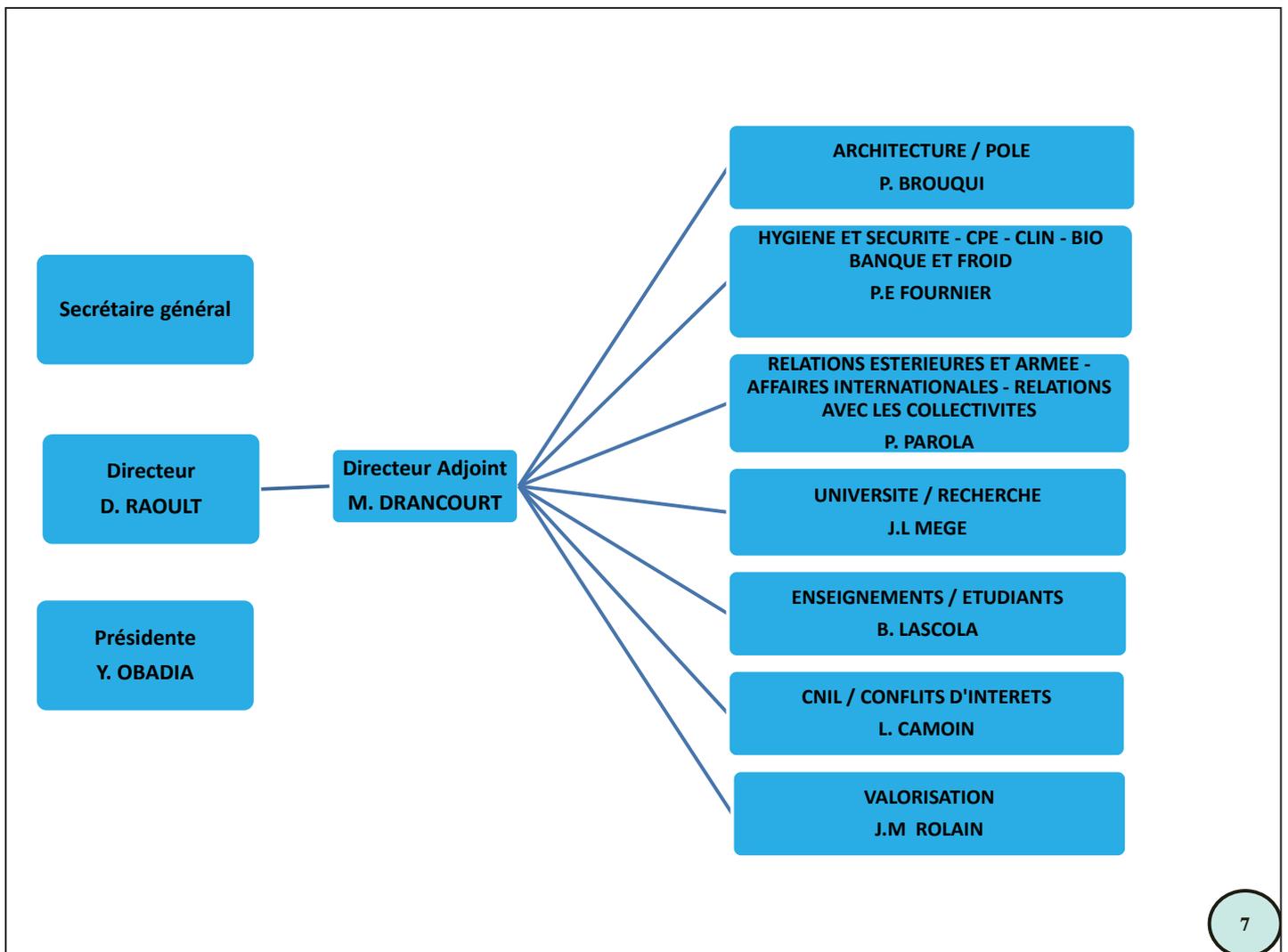
Personnalités Qualifiées : Mr Nicolas Best, Mr Pierre Dellamonica, Mr Bernard Delord, Mr Rodolphe Halama, Mr Georges Leonetti, Mme Laurence Maury, Mr Guy Moulin, Mme Yolande Obadia, Jacques Reynes, Tom Sheperd

Enseignants chercheurs : Mr Didier Raoult, Mr Bernard Ventelou

- 1 Conseil scientifique annuel

Président : Mr Christophe Rogier

Membres : Mr Fernando Baquero, Mr John Cohen, Mr Pierre Courvalin, Mr Jean-François Delfraissy, Mr Oumar Gaye, Mr Eugène V. Koonin, Mr Edgardo Moreno, Mr Gérard-Marie Papierok, Mr Peter Piot, Mr Alain-Jean Valleron



7



ETAPES IHU Méditerranée Infection

C.A : 05.11.13

Dépôt Projet :

- Novembre 2010
- Projet retenu Avril 2011
- Bâtiment sur **la Timone** de 75 lits d'hospitalisation
- Plan initial sur le site du Parking
- Validé AP-HM, Université de la Méditerranée, Ministère de la Santé

IHU

Evolution du montant du marché de Conception-Réalisation-Maintenance

Marché initial HT	54 900 000,00 €	Notifié le 9 octobre 2012
Avenant 1	0,00 €	Notifié le 20 février 2014
Avenant 2	255 833,68 €	Notifié le 20 février 2014
Avenant 3	528 137,96 €	Notifié le 7 juillet 2014
Avenant 4	152 826,06 €	Notifié le 12 septembre 2014
OS 12	500 000,00 €	Notifié le 20 juin 2014
OS 15	-51 011,49 €	Notifié le 16 octobre 2014
Montant total des modifications	1 385 786,21 €	
Montant contractuel du marché	56 285 786,21 €	
Modifications à venir	410 000,00 €	Détail ci-dessous
Mesures conservatoires Biobanque	10 000,00 €	Estimation
Incidence prolongation délai	400 000,00 €	Estimation



16.10.2014

11



The Building Milestones

10/09/2012

Réception des offres finales

Élément de mission	Enveloppe Maître d'ouvrage	A	Fondeville	B
Conception		6 842 606,00 €	3 599 460,78 €	3 821 776,72 €
Réalisation		45 052 877,00 €	46 865 539,22 €	48 661 820,89 €
<i>honoraire</i>				2 577 285,68 €
<i>travaux</i>				46 084 535,21 €
Maintenance		2 899 719,00 €	4 800 000,00 €	6 016 402,39 €
Rabais			-415 000,00 €	
TOTAL HT		54 795 202,00 €	54 850 000,00 €	58 500 000,00 €
<i>Montant des options</i>			5 892 833,00 €	
<i>Montant des variantes</i>			-2 053 744,00 €	
TOTAL HT	55 000 000,00 €	54 795 202,00 €	58 689 089,00 €	58 500 000,00 €
Prix à l'ouverture initiale (27/06/12)		70 719 458,00 €	66 408 814,08 €	61 547 684,79 €
Moins Values		- 8 774 804,24 €	- 8 610 815,72 €	- €
Prix offre du 20/08/2012		61 944 653,76 €	57 797 998,36 €	61 547 684,79 €

14/09/2012

Jury final de désignation du lauréat : Groupement Fondeville

80.000 €HT seront versés aux deux candidats non retenus (40 000 €HT chacun)

Incidences de l'IHU

- 07/2013 : Ouverture nouveau parking Timone. Coût: 1,5 M€ Mise à disposition Fondation Méditerranée Infection de la parcelle du parking actuel.
Maintien du nombre de places actuelles
- 08/2013: Transfert CAMSP aux Hôpitaux Sud. Coût: 0,6 M€ Mise à disposition Fondation Méditerranée Infection de la parcelle CAMSP
- À accélérer, tout sera terminé fin 2015

Intégration du bâtiment IHU dans le patrimoine de l'AP-HM

Co-utilisation du bâtiment IHU à la mise en service

Parties concernées:

Fondation Méditerranée Infection, AP-HM, AMU, EPST, partenaires privés du projet

Signature d'une convention de co-utilisation et de répartition des charges

10.000 m² AP-HM

Principes de gestion :

- Maintenance du bâtiment assurée par la Fondation Méditerranée Infection (Marché de Conception Réalisation Maintenance conclu par la Fondation)
- Exploitation générale gérée par l'AP-HM
- Facturation aux autres occupants, selon des modalités contractuelle

	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

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

COMPTE DE RESULTATS PREVISIONNEL

BUDGET D'EXPLOITATION	Réalisé	Prévisionnel révisé
	2013	2014
Dotations fondateurs hors part en capital	500 000	500 000
Dotations partenaires	786 250	735 000
Prestations	406 274	328 212
Subvention de fonctionnement	2 759 816	2 995 832
Produits financiers	1 101 086	300 000
Autres produits	216 725	204 802
Total produits	5 770 151	5 063 846
Autres achats et charges externes	466 702	681 476
Salaires et charges	1 619 485	1 706 624
Subventions et primes d'installation	177 700	110 000
Charges financières	0	22 829
Dotation aux amortissements	321 726	342 386
Total charges	2 585 613	2 863 315
Reprises fonds dédiés n-1	5 272 270	8 532 272
Fonds dédiés n	8 532 272	10 732 802
Résultat net comptable	-75 464	0

BUDGET D'INVESTISSEMENT 2014

	Investissements	Financement		
		Subventions	Fondateurs	Autofinancement
Budget matériel équipement	484 054	300 000		184 054
Budget Bâtiment	22 646 870	18 905 857	1 124 538	2 616 476
Total budget investissement 2014	23 130 924	19 205 857	1 124 538	2 800 530

17

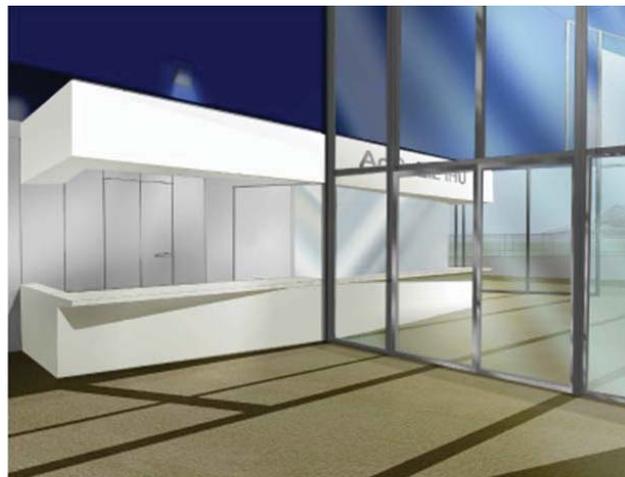
Etat des dépenses par WP (hors bâtiment)

	Réalisé au 20/09	Rappel budget ANR 2014	Non dépensé au 15/09
WP 2 - Epidémiologie	201 087	269 100	68 013
WP 3 - Microbiogénomique	291 847	269 100	-22 747
WP 4 -Emerging pathogen	370 442	217 350	-153 092
WP 5 - POC	67 334	75 900	8 566
WP 6 - Physiopathology	147 486	179 400	31 914
WP 7 - Collections	16 422	37 950	21 528
WP 8 - Transfer	35 385	37 950	2 565
WP 9 - Gouvernance	449 824	1 814 732	1 364 908
Total 2014	1 579 827	2 901 482	1 321 655

Vues de la banque d'accueil



CROQUIS BANQUE D'ACCUEIL - VUE DEPUIS LE SAS

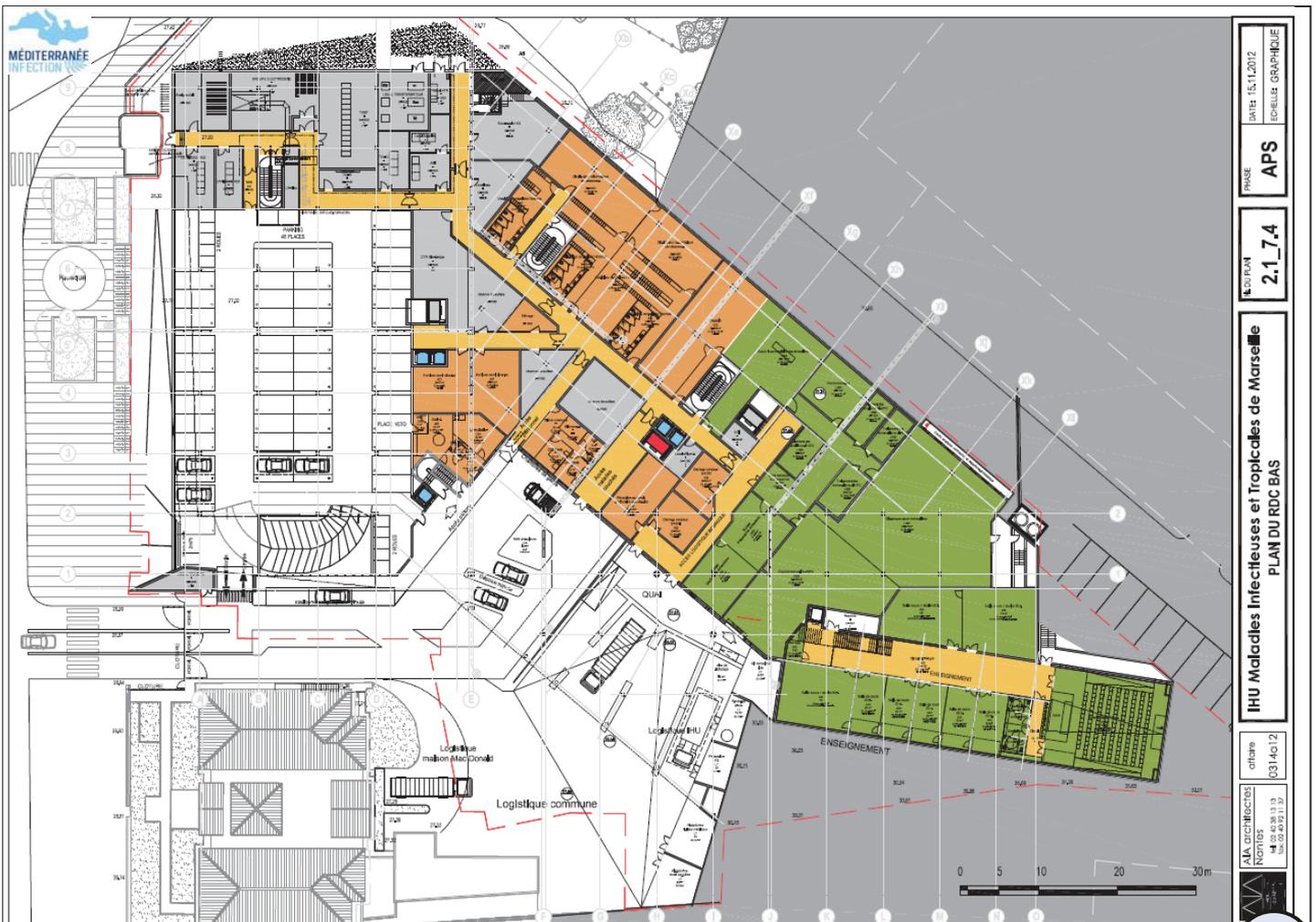
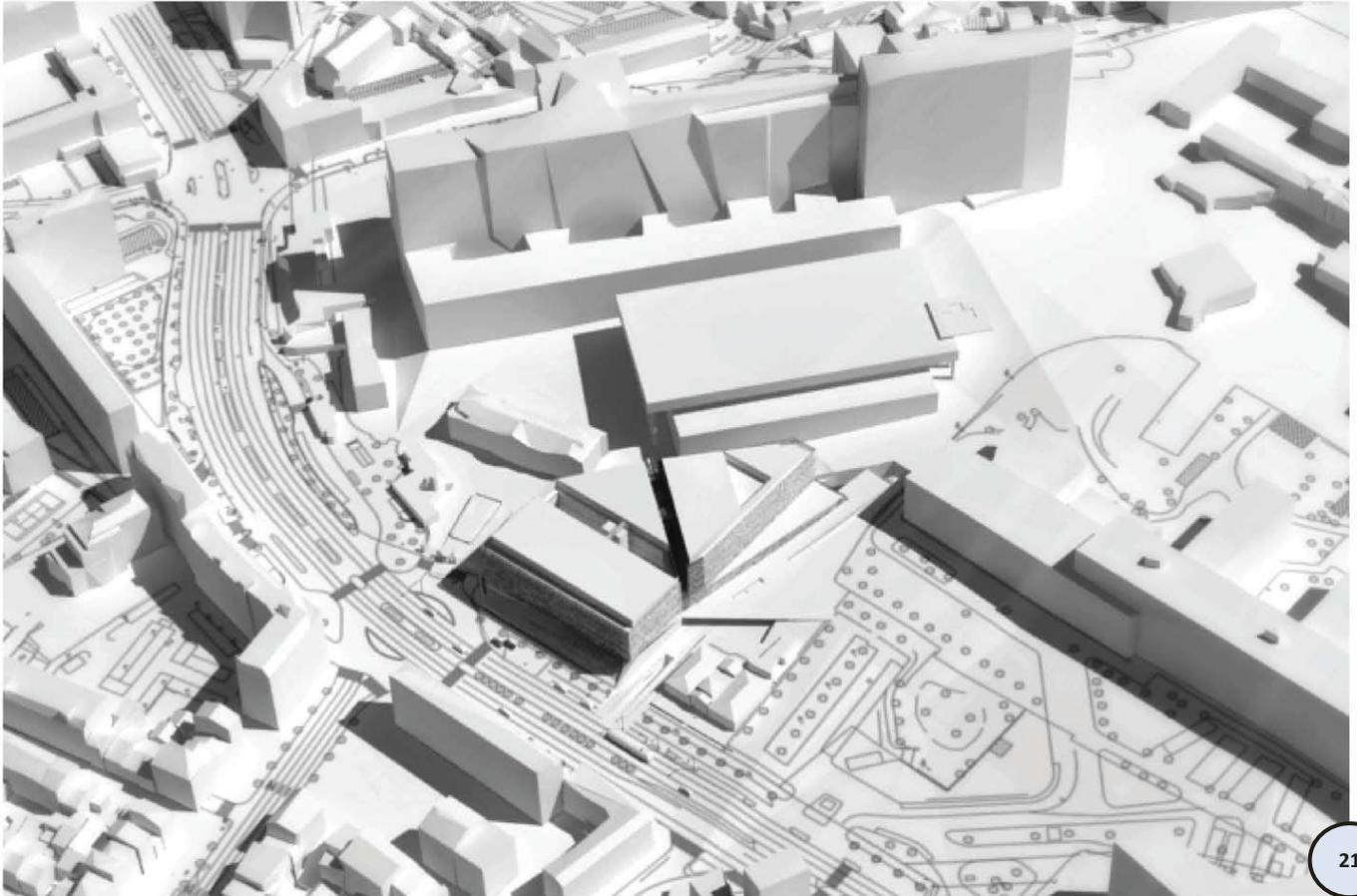


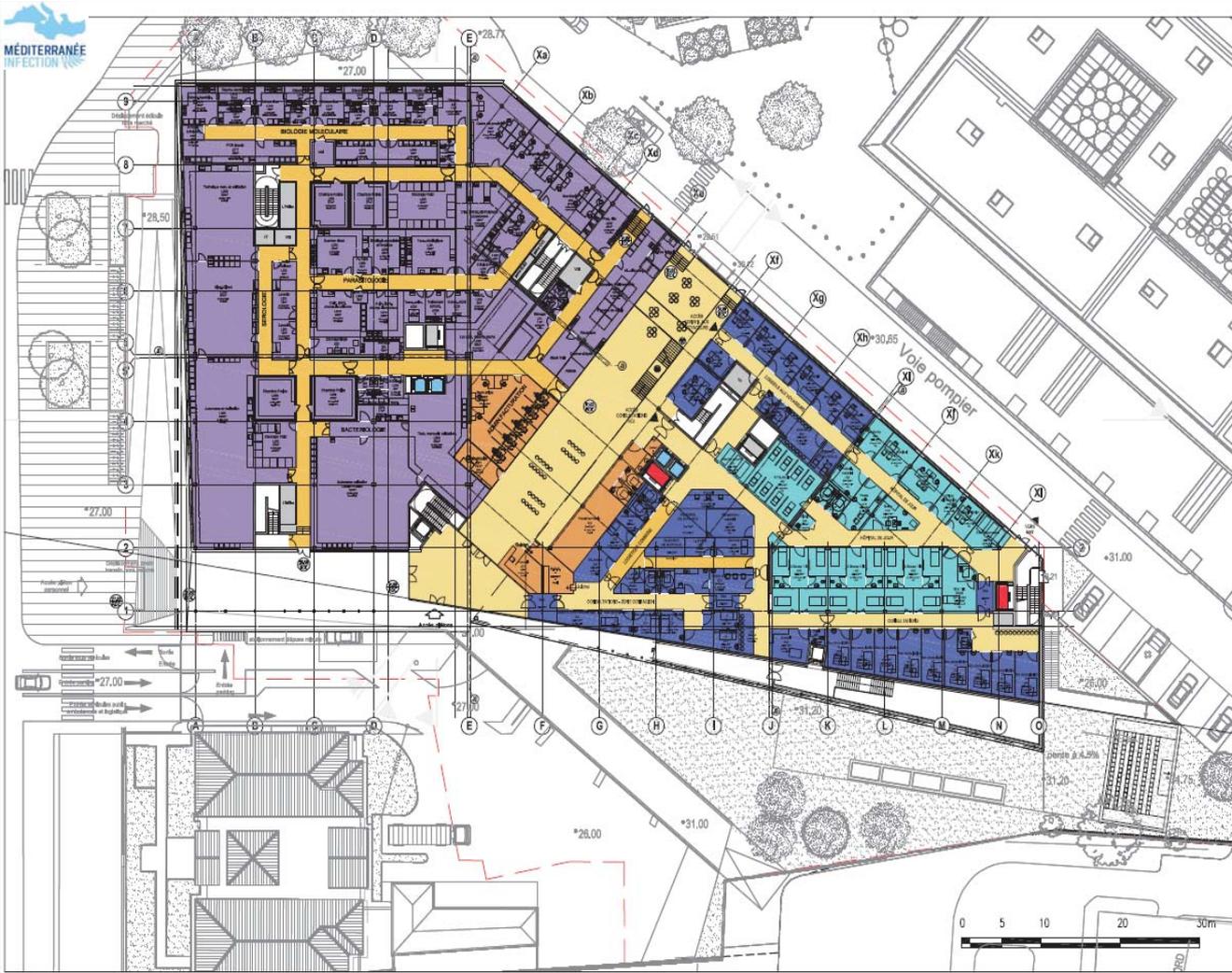
CROQUIS BANQUE D'ACCUEIL - VUE DEPUIS LE HALL

Hall principal



CROQUIS HALL VUE DEPUIS L'ESCALIER





PHASE
DATE: 26.11.2012
ÉCHELLE GRAPHIQUE
ADDITIF

N° DU PLAN
2.1_7.5

IHU Maladies Infectieuses et Tropicales de Marseille
PLAN DU NIVEAU RDC haut - FTM 24

officine
(3) 4012

AIA architectes
Nantes
tel: 02 40 97 11 37
fax: 02 40 97 11 37



PHASE
DATE: 15.11.2012
ÉCHELLE GRAPHIQUE
APS

N° DU PLAN
2.1_7.6

IHU Maladies Infectieuses et Tropicales de Marseille
PLAN DU NIVEAU 1

officine
(3) 4012

AIA architectes
Nantes
tel: 02 40 97 11 37
fax: 02 40 97 11 37



PHASE
DU PLAN
2.1_7.7

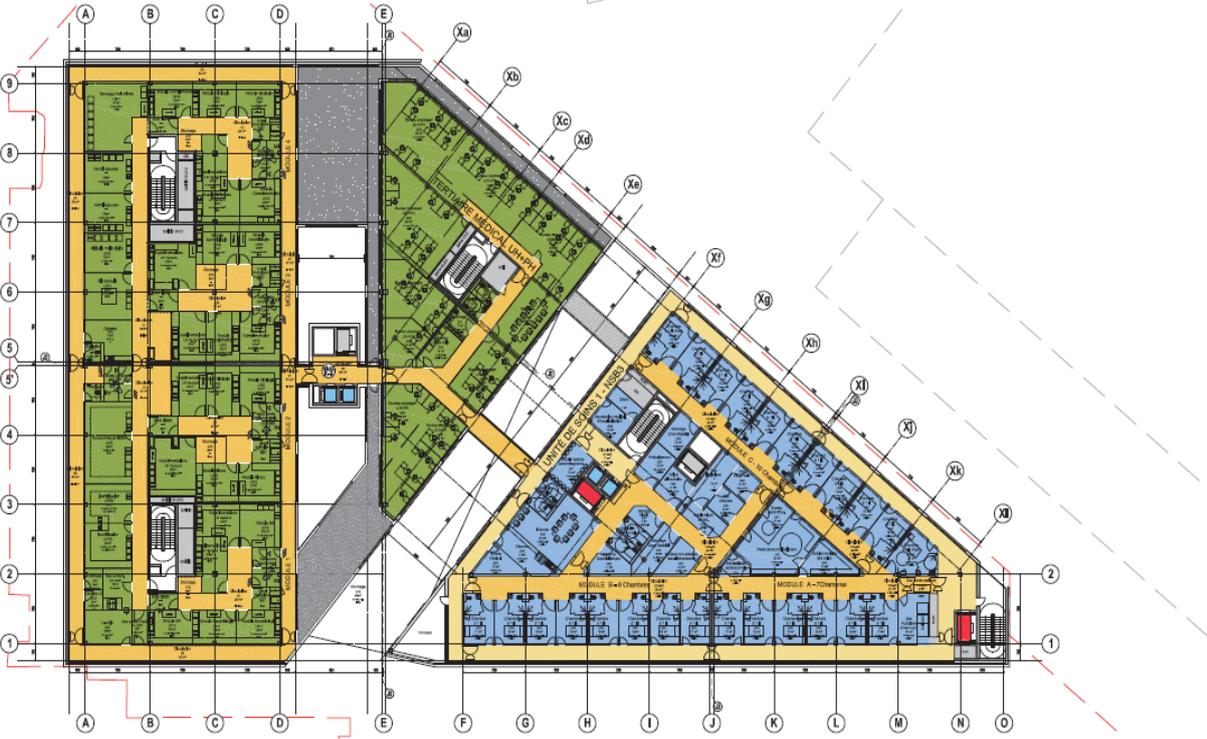
IHU Maladies Infectieuses et Tropicales de Marseille
PLAN DU NIVEAU 2

office
0314012

AAA ARCHITECTURES
NANTES
tél. 02 40 58 13 13
fax. 02 40 58 13 17

DATE: 15.11.2012
Echelle: GRAPHIQUE

APS



PHASE
DU PLAN
2.1_7.8

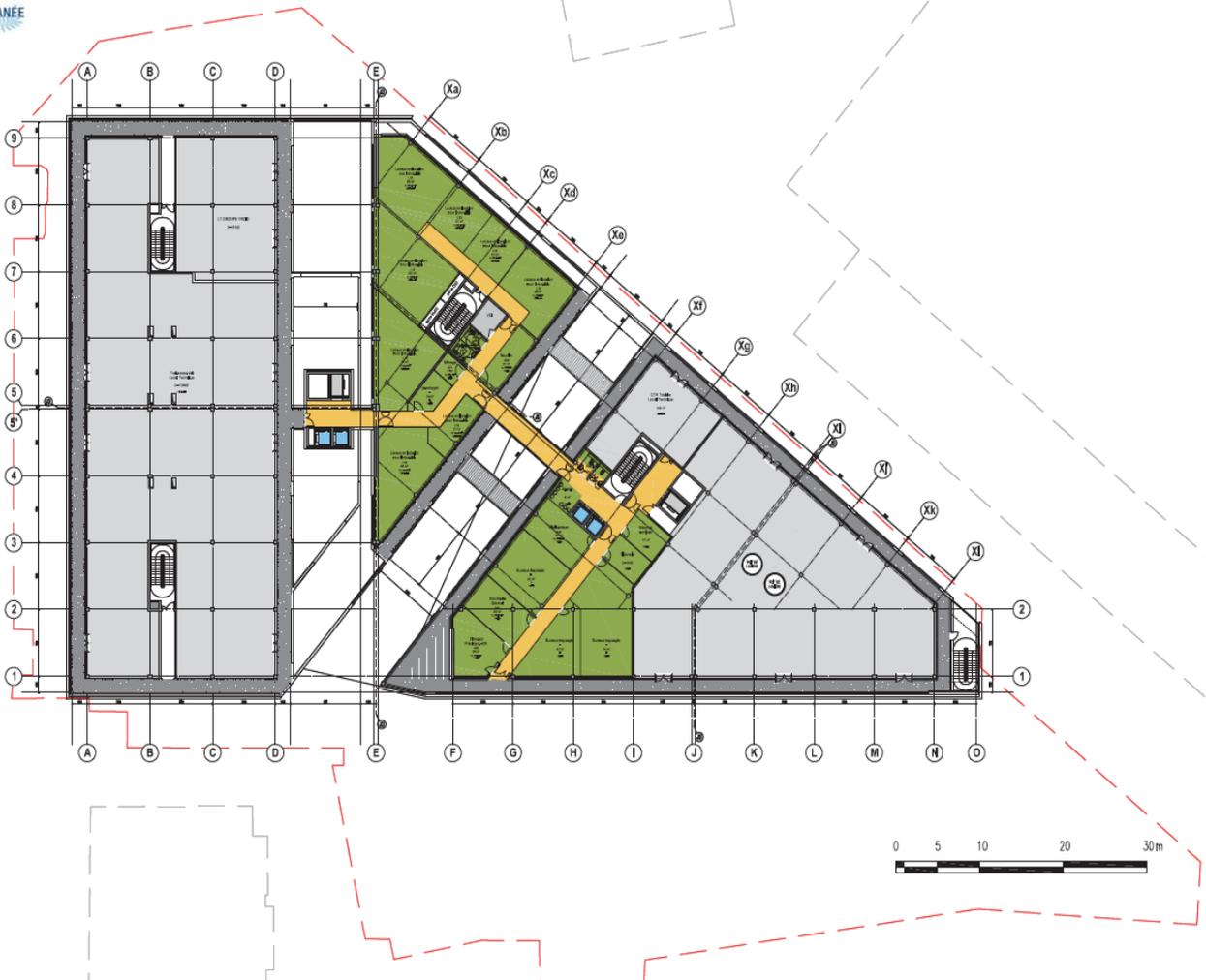
IHU Maladies Infectieuses et Tropicales de Marseille
PLAN DU NIVEAU 3 - FTM 23 - FTM 25

office
0314012

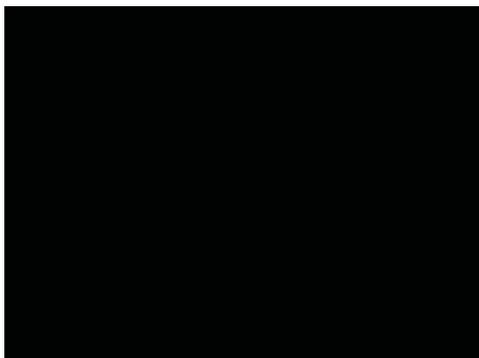
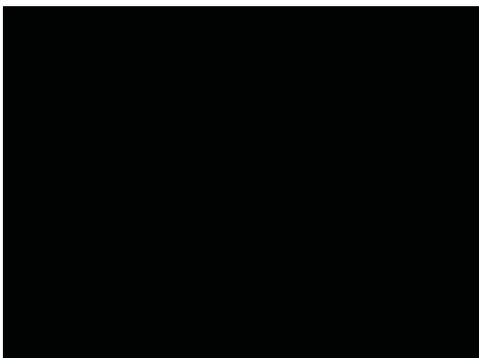
AAA ARCHITECTURES
NANTES
tél. 02 40 58 13 13
fax. 02 40 58 13 17

DATE: 28.11.2012
Echelle: GRAPHIQUE

ADDITIF



Avancée du chantier





Chantier IHU 21/10/2014



Conseil scientifique 23.10.2014

2- Excellence in MARSEILLE



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



EXCELLENCE IN MARSEILLE

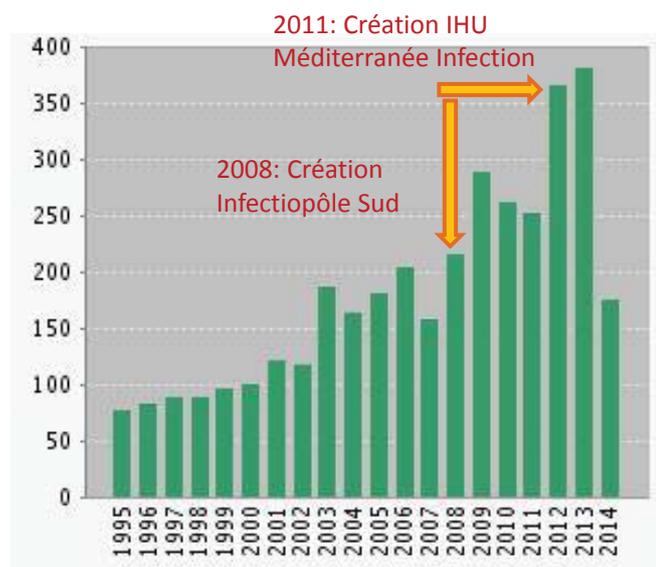


- 1- Publications and citations
- 2- Role in APHM (Hospital)
- 3- Role in AMU (University)
- 4- Patents
- 5- Thesis and Master degree
- 6- Cohorts
- 7- New researchers
- 8- Findings and priority

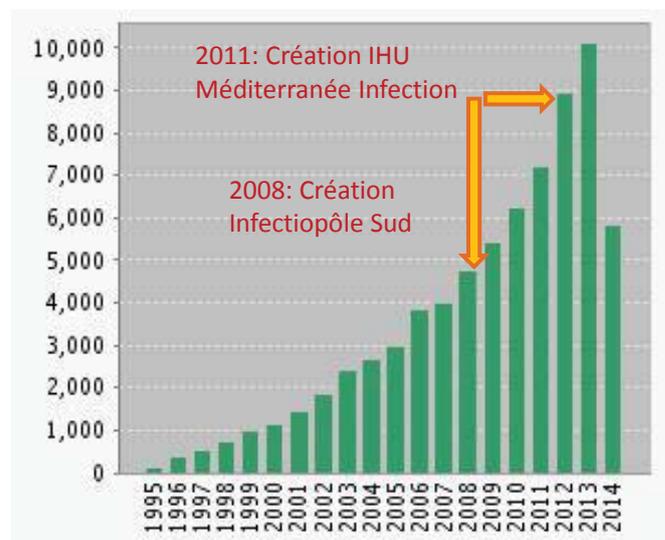
- Coût moyen de la publication à l'URMITE en 2013 : 50 K€
- Coût moyen du Brevet à l'URMITE en 2013 : 68 K€

URMITE

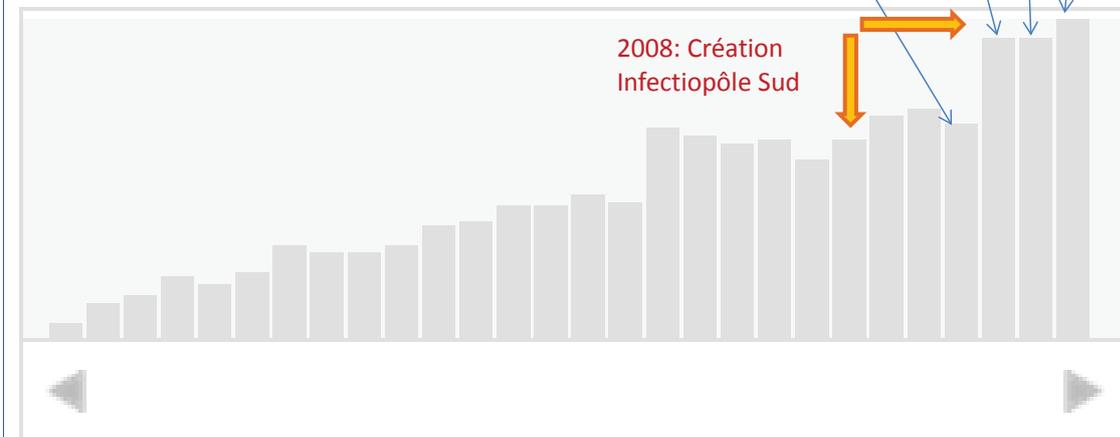
Published Items in Each Year



Citations in Each Year



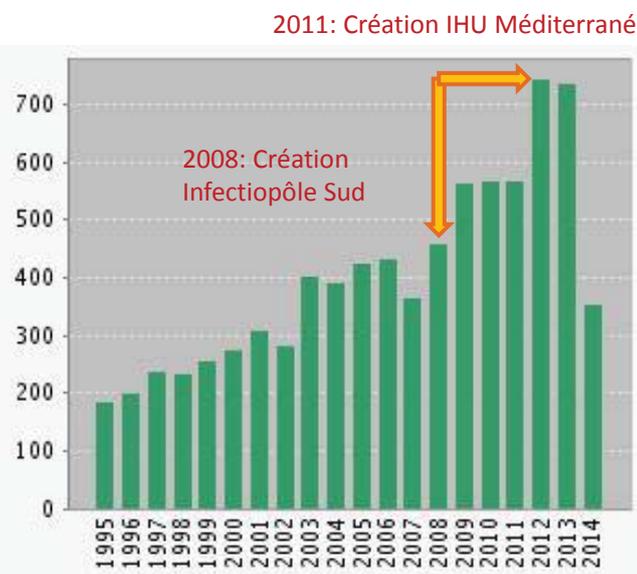
Results by year



Publications I.H.U 2011-2012-2013 -2014

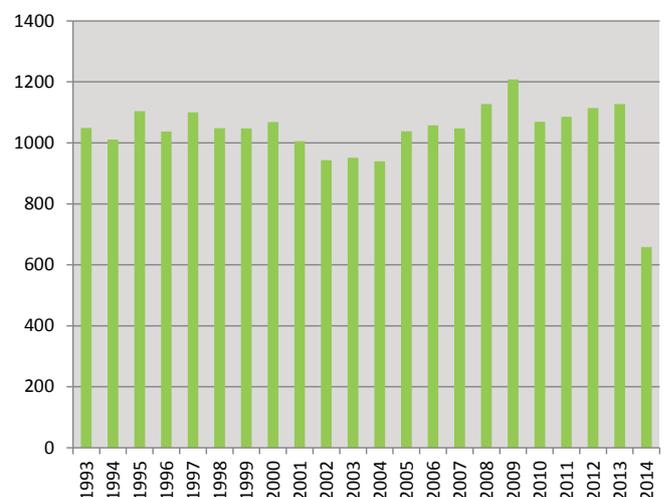
Production of Méditerranée Infection

Published Items in Each Year



Production of Institut Pasteur PARIS

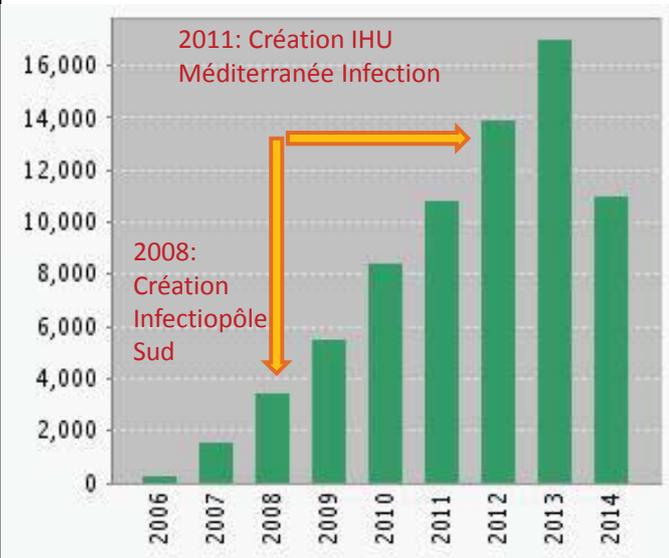
Published Items in Each Year



CITATIONS

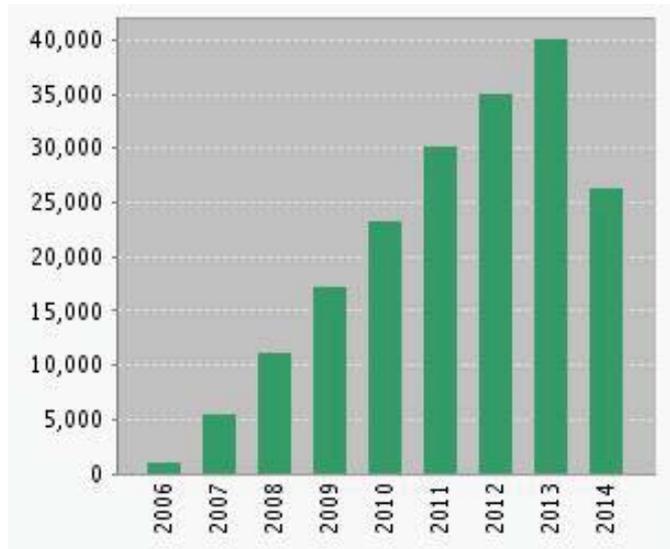
Méditerranée Infection

Citations in Each Year



Institut Pasteur

Citations in Each Year



+ 10 M€ equipment
+ 3 M€/Y Budget



AO version du 16/09/14

ISI Web of KnowledgeSM

7

The scientific production: Evolution of the 33 first European cities in Infectious Diseases & Tropical Medicine

Rank	City	Volume of publications from 2008-2011
1	London	4619
2	Paris	2661
3	Madrid	1464
4	Barcelona	1451
5	Geneva	1433
6	Oxford	1207
7	Amsterdam	1153
8	Roma	1064
9	Stockholm	986
10	Liverpool	970
11	Copenhagen	956
12	Marseille	758
13	Montpellier	674
14	Berlin	663
15	Brussels	590
16	Cambridge	585
17	Lyon	480
18	Rotterdam	459
19	Glasgow	407
20	Helsinki	363
21	Zurich	353
22	Lausanne	324
23	Munich	320
24	Edinburgh	298
25	Hamburg	296
26	Vienna	275
27	Torino	206
28	Uppsala	168
29	Napoli	157
30	Lille	150
31	Toulouse	149
32	Nice	138
33	Liège	83

Rank	City	Volume of publications from 2011-to 2013	Progression
1	London	4541	=
2	Paris	2069	=
3	Madrid	1376	=
4	Barcelona	1294	=
5	Geneva	1203	=
6	Amsterdam	999	↗
7	Oxford	1079	↘
8	Stockholm	916	↗
9	Roma	795	↘
10	Copenhagen	902	↗
11	Liverpool	771	↘
12	Marseille	657	=
13	Berlin	573	↗
14	Brussels	508	↗
15	Cambridge	559	↗
16	Montpellier	564	↘
17	Glasgow	369	↗
18	Lyon	362	↘
19	Rotterdam	394	↘
20	Zurich	330	↗
21	Edinburgh	269	↗
22	Lausanne	279	=
23	Munich	269	=
24	Hamburg	254	↗
25	Helsinki	223	↘
26	Vienna	207	=
27	Torino	155	↘
28	Nice	139	↗
29	Uppsala	138	↘
30	Lille	130	=
31	Toulouse	123	=
32	Napoli	109	↘
33	Liège	42	=

8

The scientific production: Evolution of the 33 first European cities in Microbiology & Virology

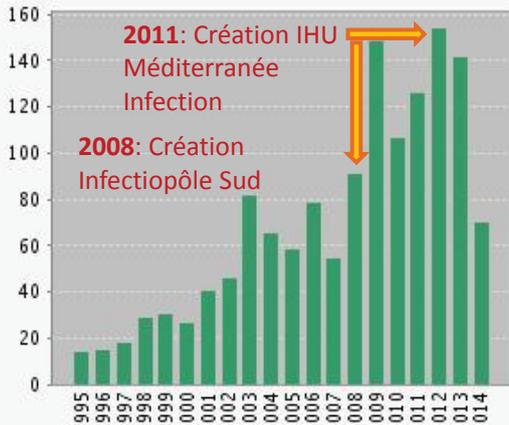
Rank	City	Volume of publications from 2008-to 2011	Rank	City	Volume of publications from 2011-to 2013	Progression
1	Paris	3439	1	London	2519	↗
2	London	3370	2	Paris	2474	↘
3	Madrid	2371	3	Madrid	1838	=
4	Barcelona	1512	4	Cambridge	1318	↗
5	Berlin	1475	5	Barcelona	1234	↘
6	Cambridge	1371	6	Berlin	1196	↘
7	Copenhagen	1157	7	Copenhagen	1018	=
8	Oxford	1142	8	Munich	941	↗
9	Munich	1118	9	Oxford	918	↘
10	Roma	1064	10	Marseille	861	↗
11	Amsterdam	914	11	Roma	827	↘
12	Marseille	882	12	Amsterdam	794	=
13	Zurich	847	13	Lyon	704	↗
14	Lyon	812	14	Vienna	612	↗
15	Vienna	745	15	Stockholm	560	↗
16	Stockholm	732	16	Geneva	553	↗
17	Helsinki	707	17	Helsinki	533	=
18	Geneva	695	18	Brussels	503	↘
19	Montpellier	674	19	Montpellier	495	↘
20	Brussels	615	20	Lausanne	482	↗
21	Lausanne	612	21	Hamburg	459	↗
22	Glasgow	518	22	Glasgow	435	=
23	Hamburg	503	23	Uppsala	404	=
24	Uppsala	502	24	Edinburgh	393	↗
25	Edinburgh	459	25	Liverpool	387	↘
26	Toulouse	409	26	Zurich	380	=
27	Rotterdam	399	27	Rotterdam	356	↘
28	Liverpool	383	28	Napoli	256	↗
29	Napoli	320	29	Torino	209	↘
30	Torino	309	30	Toulouse	196	=
31	Lille	287	31	Lille	191	=
32	Liège	175	32	Liège	167	↘
33	Nice	111	33	Nice	110	=

The scientific production - Evolution of the 33 first European cities in Parasitology, Mycology & Entomology

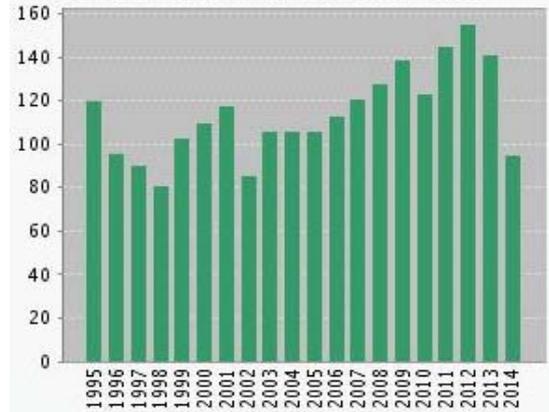
Rank	City	Volume of publications from 2008-to 2011	Rank	City	Volume of publications from 2011-to 2013	Progression
1	London	992	1	London	807	=
2	Montpellier	490	2	Montpellier	489	=
3	Paris	467	3	Paris	393	=
4	Madrid	432	4	Madrid	353	=
5	Cambridge	403	5	Oxford	329	↘
6	Oxford	345	6	Geneva	284	↗
7	Liverpool	327	7	Liverpool	270	↘
8	Geneva	323	8	Copenhagen	255	↘
9	Copenhagen	320	9	Vienna	253	↘
10	Uppsala	256	10	Cambridge	245	=
11	Vienna	255	11	Uppsala	222	↗
12	Zurich	243	12	Edinburgh	199	↗
13	Edinburgh	238	13	Barcelona	187	↘
14	Glasgow	223	14	Berlin	167	↘
15	Berlin	182	15	Glasgow	166	↗
16	Torino	180	16	Marseille	153	↘
17	Barcelona	177	17	Zurich	146	=
18	Brussels	175	18	Brussels	139	↗
19	Toulouse	156	19	Amsterdam	133	↗
20	Roma	152	20	Toulouse	127	↘
21	Amsterdam	150	21	Roma	127	↗
22	Stockholm	140	22	Munich	126	↘
23	Marseille	134	23	Lyon	118	↗
24	Munich	111	24	Helsinki	113	↘
25	Hamburg	102	25	Stockholm	105	=
26	Helsinki	94	26	Torino	102	↘
27	Lyon	81	27	Liège	88	↗
28	Liège	71	28	Hamburg	73	↗
29	Lausanne	62	29	Napoli	72	↗
30	Lille	58	30	Lille	67	↘
31	Napoli	52	31	Rotterdam	53	↘
32	Rotterdam	37	32	Lausanne	44	↘
33	Nice	29	33	Nice	33	=

INFECTIOUS DISEASES

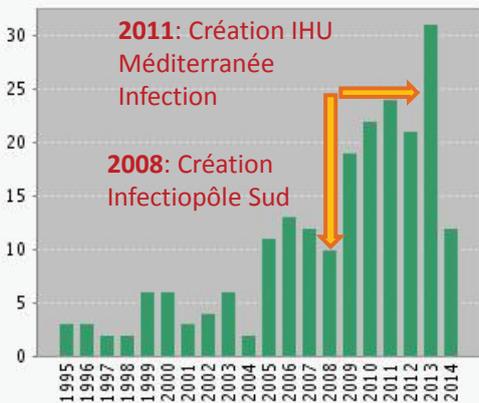
Published Items in Each Year



Published Items in Each Year

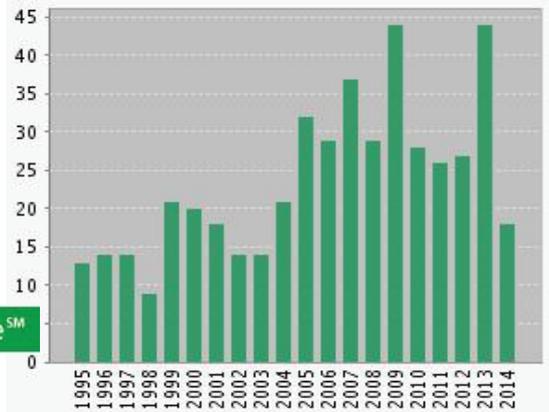


Published Items in Each Year



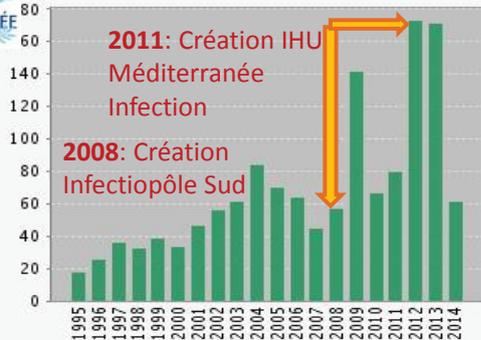
TROPICAL MEDICINE

Published Items in Each Year



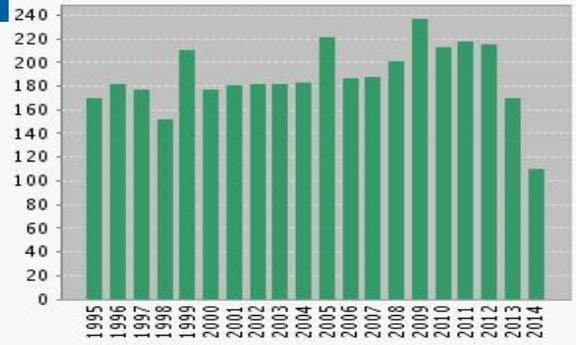
ISI Web of KnowledgeSM

Published Items in Each Year

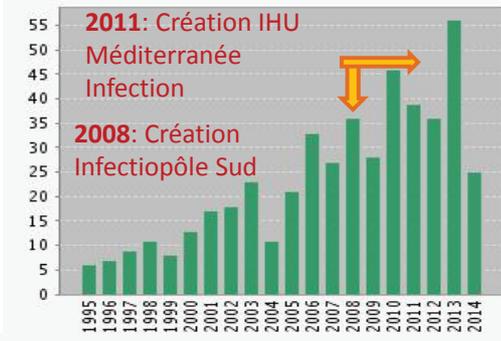


MICROBIOLOGY

Published Items in Each Year

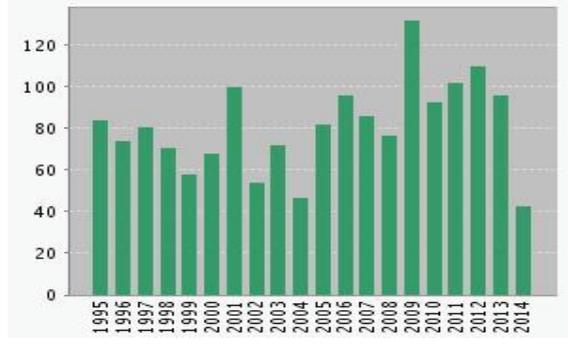


Published Items in Each Year

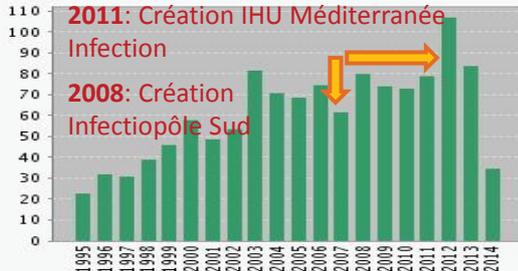


VIROLOGY

Published Items in Each Year



Published Items in Each Year

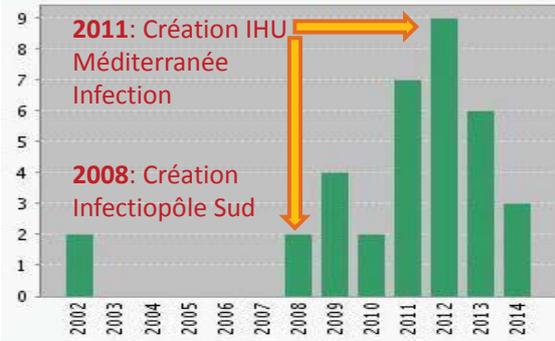


IMMUNOLOGY

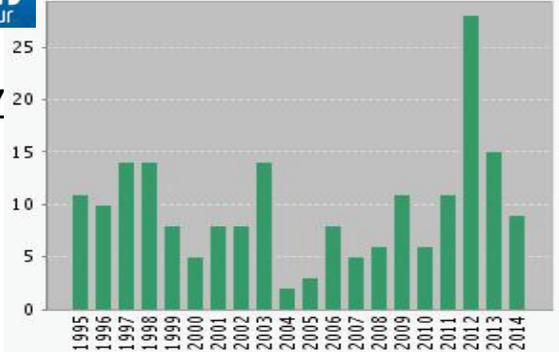
ISI Web of KnowledgeSM

WEB OF SCIENCE™

Published Items in Each Year

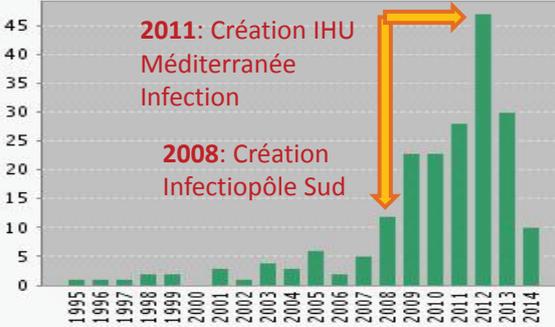


Published Items in Each Year



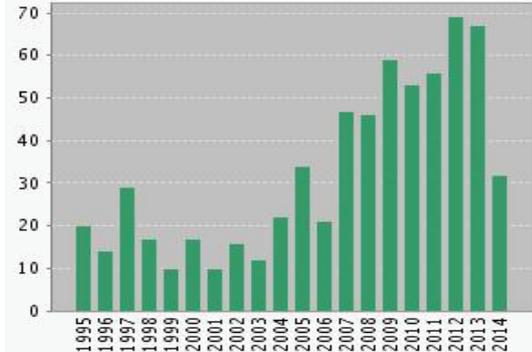
MYCOLOGY

Published Items in Each Year

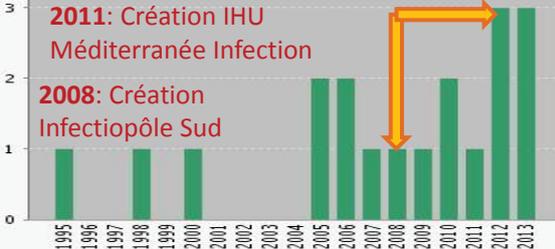


PARASITOLOGY

Published Items in Each Year

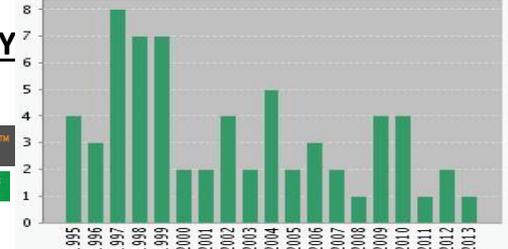


Published Items in Each Year



ENTOMOLOGY

Published Items in Each Year



WEB OF SCIENCE™

ISI Web of KnowledgeSM

I.H.U / I.P.P
PUBLICATIONS: numbers

	2008-2011 %	2012-2014 (Sept.) %
Infectious diseases	473/ 535	371/ 394
Tropical Medicine	75/ 127	66/ 92
Immunology	306/ 675	231/ 413
Microbiology	346/ 869	408/ 505
Virology	149/ 404	118/ 249
Parasitology	86/ 214	90/ 171
Entomology	5/ 10	6/ 3
Mycology	15/ 34	18/ 52

I.H.U / I.P.P

CITATION: %

	2008-2011	2012-2014 (Sept.)
Infectious diseases	47 %	64 %
Tropical Medicine	36 %	46 %
Immunology	31 %	39 %
Microbiology	23 %	32 %
Virology	23 %	30 %
Parasitology	17 %	45 %
Entomology	16 %	26 %
Mycology	7 %	25 %

ISI Web of KnowledgeSM

WEB OF SCIENCETM

15

I.H.U

➤ Highly cited scientists (ISI)

Scientist	Rank1	Field 1	Field 2	Rank 2
RAOULT, D	7	MICROBIOLOGY	68	IMMUNOLOGY
VIVIER, E	90	IMMUNOLOGY	10597	ALL FIELDS
HENRISSAT, B	106	PLANT & ANIMAL SCIENCE	131	BIOLOGY & BIOCHEMISTRY
MALISSEN, B	187	IMMUNOLOGY	21619	ALL FIELDS
LA SCOLA, B	230	MICROBIOLOGY	31445	ALL FIELDS
DRANCOURT, M	439	MICROBIOLOGY	2855	IMMUNOLOGY
FOURNIER, PE	565	MICROBIOLOGY	1485	IMMUNOLOGY
THOMAS, P	623	BIOLOGY & BIOCHEMISTRY	4274	CLINICAL MEDICINE
CANARD, B	769	MICROBIOLOGY	6453	BIOLOGY & BIOCHEMISTRY
GORVEL JP	1153	MICROBIOLOGY	52970	ALL FIELDS
PAROLA, P	2166	IMMUNOLOGY	40127	ALL FIELDS
MEGE, JL	2466	IMMUNOLOGY	56242	ALL FIELDS
CAMBILLAU, C	2494	BIOLOGY & BIOCHEMISTRY	39663	ALL FIELDS
ROLAIN, JM	2521	IMMUNOLOGY	2668	PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY
LEONE, M	2774	NEUROSCIENCE & BEHAVIOR	19584	ALL FIELDS
BROUQUI, P	3271	IMMUNOLOGY	51075	ALL FIELDS
VIDAL, L	4400	NEUROSCIENCE & BEHAVIOR	20557	ALL FIELDS
SPIRE, B	4491	SOCIAL SCIENCES, GENERAL	56248	ALL FIELDS
HABIB, G	6330	CLINICAL MEDICINE	23936	ALL FIELDS
MANCINI, J	7588	CLINICAL MEDICINE	25295	ALL FIELDS
PAPAZIAN, L	13019	CLINICAL MEDICINE	45743	ALL FIELDS
PAGES, F	18390	CLINICAL MEDICINE	27260	ALL FIELDS

48
WEB OF SCIENCETM ISI Web of KnowledgeSM

16

1- Publications and citations



2- Role in APHM (Hospital)

3- Role in AMU (University)

4- Patents

5- Thesis and Master degree

6- Cohorts

7- New researchers

8- Findings and priority

CREA 2011-2012 Pôle 8

Charges			Recettes		
	Dépenses 2011	Dépenses 2012		Recettes 2011	Recettes 2012
Charges directes	24 434 989	24 586 450	Recettes / activité	13 957 422	13 603 238
Titre 1 - Charges de personnel	14 814 245	14 620 929	Valorisation Activité externe	4 977 621	4 564 257
- personnel non médical	10 174 910	10 059 567	- Valorisation ATU Urgences	-	-
- personnel médical	4 475 246	4 406 883	- Valorisation actes Externes	4 977 621	4 564 257
- garde et astreinte personnel médical	164 090	154 480	Forfaits	-	-
Titre 2 - Charges à caractère médical et pharmaceutique	8 797 444	9 099 828	- urgences Forfaits	-	-
- consommations pharmaceutiques	740 098	551 051	- Coordination des prélèvements d'organes + PO	-	-
- autres dépenses médicales		8 263 423	- Forfait annuel greffes	-	-
- entretien du matériel médical	279 647	285 354	Hospitalisation	8 979 801	9 038 981
Titre 3 - Charges à caractère hôtelier et général	382 215	336 558	Valorisation GHS en € (Part prise en charge A.M.)	7 108 191	7 225 849
Titre 4 - Charges d'amortissements des équipements (hors bâti)	441 085	529 136	Valorisation Séjours (Part non prise en charge A.M.)	1 871 610	1 813 132
			Valorisation IVG en €	-	-
Charges de logistique et de structure	6 603 235	7 136 411			
Logistique Médicale	261 532	275 100	Crédits PDSH + Précarité	292 190	271 433
Logistique Administrative	4 295 988	4 421 002	Crédits Recours Exceptionnels	-	-
Structure (amortissements bâti, provisions, charges fi., impôts)	2 045 716	2 440 309	Autres recettes (Titre 3, DAF, ...)	265 339	221 780

Charges indirectes variables	1 817 035	1 862 157	Prestations pour autres Pôles	14 947 573	14 748 466
Prestations médicales consommées hors pôles	1 393 716	1 424 005	Prestations médicales pour autres Pôles	14 947 573	14 748 466
- Urgences Hospitalisés	57 023	52 821	- prestation urgences hospitalisées	-	-
- Consult. Autres Pôles	53 119	48 630	- Consultations Patients Hospitalisés autres Pôles	86 692	105 180
- Imagerie	330 657	346 252	- Presta. Médico-Tech. pour autres Pôles: Imagerie	-	-
- Anesthésie	78 878	70 985	- Presta. Médico-Tech. pour autres Pôles: Anesthésie	-	-
- Bloc	184 166	160 273	- Presta. Médico-Tech. pour autres Pôles: Bloc	-	-
- Explo	47 967	61 402	- Presta. Médico-Tech. pour autres Pôles: Explo.	-	-
- Labo	467 461	529 297	- Prestations Médico-Tech. pour autres Pôles: Labo.	14 859 287	14 643 238
- Rééducation Fonctionnelle	50 213	51 462	- Presta. Médico-Tech. pour autres Pôles: Rééduc. Fonct.	-	-
- Autres Médico-tech.	27	42	- Presta. Médico-Tech. pour autres Pôles: Autres Méd. Tech.	1 594	48
- Caisson Hyperbare	120 819	101 146	- Actes Caisson Hyperbare pour autres Pôles	-	-
- Dialyse	3 388	1 696	- Actes Dialyses pour autres Pôles	-	-
- Radiothérapie	-	-	- Actes Radiothérapie pour autres Pôles	-	-
- Hémathèse	-	-	- Actes Hémathèse pour autres Pôles	-	-
Restauration	237 465	252 165			
Blanchisserie	185 853	185 987			
			Mise à Disposition Gestion Commune autres Pôles	-	-
			Mise à Disposition Gestion Commune du Pôle	-	-
			Atténuation de charges	11 014 320	11 571 137
Utilisation Gestion Commune autres Pôles	375 559	397 855	MIGAC	4 171 766	4 234 605
			MERRI	6 690 395	7 277 756
Utilisation Gestion Commune du Pôle	-	-	Molécules T2A	152 159	58 776
			DMI T2A	-	-
Total Charges	33 230 819	33 982 874	Total Recettes	40 476 844	40 416 054
	Résultat 2011	Résultat 2012		Résultat 2011	Résultat 2012
RESULTAT déficitaire du POLE	-	-	RESULTAT excédentaire du POLE	7 246 025	6 433 181

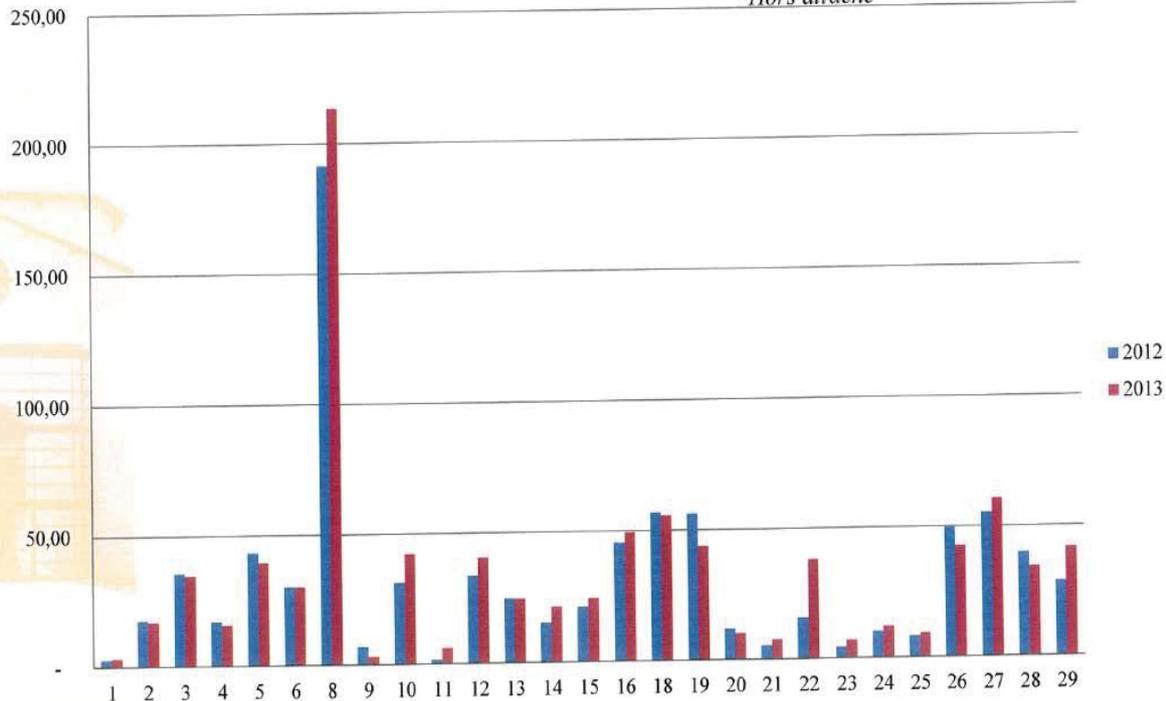


Evolution points SIGAPS 2012-2013 par pôle

Code	Pôle	2 012	2 013	Ecart en nombre de points	Ecart en %
8	INFECTIEUX	5 163	5 778	615	11,9%
18	BIOLOGIE	3 419	3 387	- 32	-0,9%
16	CARDIO-VASCULAIRE-THORACIQUE	2 110	2 374	264	12,5%
28	DACCORD	1 821	1 570	- 251	-13,8%
27	SANTE PUBLIQUE	1 342	1 506	164	12,2%
13	PEDIATRIE MEDICO-CHIRURGICALE	1 408	1 457	49	3,5%
3	IMAGERIE MEDICALE	1 304	1 242	- 62	-4,8%
6	NEUROSCIENCES	1 262	1 191	- 71	-5,6%
26	MINC - SMC	1 226	1 080	- 146	-11,9%
15	PSYCHIATRIE UNIVERSITAIRE SUD	926	1 033	107	11,6%
49	RECHERCHE CLINIQUE	727	820	93	12,8%
4	ANESTHESIE-URGENCES-REANIMATION	715	727	12	1,7%
5	ANAPATH-DIGESTIF-ONCO-URO-ENDOCRINOLOGIE	639	608	- 31	-4,9%
12	APPAREIL LOCOMOTEUR	459	605	146	31,8%
10	UROLOGIE - NEPHROLOGIE	449	602	153	34,1%
19	MEDICO-CHIRURGICAL E.N.D.O.	787	578	- 209	-26,6%
29	PROMO	366	508	142	38,8%
2	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE REPRODUCTION	469	471	2	0,4%
24	PHARMACIE	386	452	66	17,1%
22	ORGANES DES SENS	178	428	250	140,4%
23	REA. URGENCES SAMU HYPERBARIE CENTRE SUD	240	398	158	65,8%
25	ANESTHESIE REANIMATION TIMONE SUD	322	352	30	9,3%
14	GEST	133	256	123	92,5%
11	PSY. MED. ADDICT. DETENTION MED. LEGALE	61	226	165	270,5%
21	ODONTOLOGIE	144	199	55	38,2%
20	MEDECINE ET REANIMATION NEONATALE	157	125	- 32	-20,4%
53	PA SUD		98	98	
51	PA TIMONE	40	80	40	100,0%
1	PSYCHIATRIE CENTRE	53	63	10	18,9%
31	CENTRE DE GESTION CONSULT. PLURIDISC.-SUD	26	16	- 10	-38,5%
9	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	31	13	- 18	-58,1%
Total général		26 363	28 243	1 880	7,1%

Ratio Score du pôle par ETP Praticien*

*Hors attaché



Le pôle 8 représentait en 2012, 22,19% du total des scores de l'AP-HM.
En 2013, celui-ci représentait 22,96%. Il se classe 1er ratio de tout l'AP-HM en 2012, ainsi qu'en 2013.

CREA 2012-2013 Pôle 8

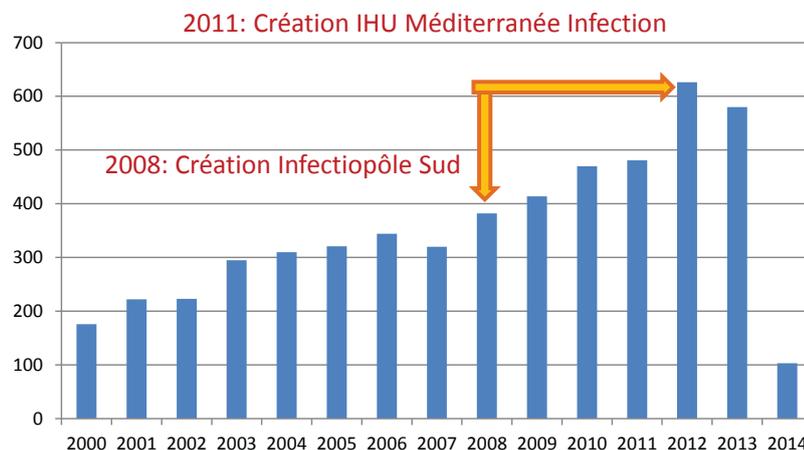
Charges			Recettes		
	Dépenses 2012	Dépenses 2013	Recettes 2012	Recettes 2013	
Hausse des dépenses directes de 3,6% + 885K€					
Charges directes	24 681 987	25 567 691	13 603 238	13 403 550	
Titre 1 - Charges de personnel	14 684 480	15 229 685	4 564 257	4 711 335	Hausse des recettes externes de 3,2%
- personnel non médical	10 123 117	10 503 855	-	-	
- personnel médical	4 406 883	4 560 176	4 564 257	4 711 335	
- garde et astreinte personnel médical	154 480	165 655	-	-	
Titre 2 - Charges à caractère médical et pharmaceutique	9 117 818	9 448 602			baisse des recettes TZA hospité de -3,8%
- consommations pharmaceutiques	558 736	605 592			
- autres dépenses médicales	8 273 341	8 460 541			
- entretien du matériel médical	285 741	382 469			
Titre 3 - Charges à caractère matériel	347 436	435 185			
Titre 4 - Charges d'amortissements des équipements (hors bâti)	532 253	454 219			
Charges de logistique et de structure	6 930 798	7 774 894			
Logistique Médicale	275 375	266 101			
Logistique Administrative	4 205 920	4 873 192			
Structure (amortissements bâti, provisions, charges fi., impôts)	2 449 503	2 635 601			
Charges indirectes variables	1 809 594	1 690 112			
Prestations médicales consommées hors pôles	1 414 779	1 273 473			hausse des prestations de B pour autres pôles de de 12% : effet volume + effet coût du B
- Urgences Hospitalisés	50 620	46 519			
- Consult. Autres Pôles	48 630	40 594	105 180	143 948	
- Imagerie	346 252	316 207			
- Anesthésie	74 103	52 141			
- Bloc	152 410	94 664			
- Explo	61 440	59 879			
- Labo	526 978	507 247	14 755 182	16 538 791	
- Rééducation Fonctionnelle	51 462	44 538			
- Autres Médico-tech.	42	-			
- Caïsson Hyperbare	101 146	108 834			
- Dialyse	1 696	1 313			
- Radiothérapie	-	1 537			
- Hémaphèrese	-	-			
Restauration	252 162	259 066			
Blanchisserie	142 653	157 572			
Recettes / activité			13 603 238	13 403 550	
Valorisation Activité externe			4 564 257	4 711 335	
- Valorisation ATU Urgences			-	-	
- Valorisation actes Externes			4 564 257	4 711 335	
Forfaits					
- urgences Forfaits					
- Coordination des prélèvements d'organes + PO					
- Forfait annuel greffes					
Hospitalisation			9 038 981	8 692 214	
Valorisation GHS en € (Part prise en charge A.M.)			7 225 849	6 780 286	
Valorisation Séjours (Part non prise en charge A.M.)			1 813 132	1 911 929	
Valorisation IVG en €			-	-	
Crédits PDSH + Précarité			165 900	144 043	
Crédits Recours Exceptionnels					
Autres recettes (Titre 3, DAF, ...)			238 426	434 579	
Prestations pour autres Pôles			14 860 411	16 682 739	
Prestations médicales pour autres Pôles			14 860 411	16 682 739	
- prestation urgences hospitalisées					
- Consultations Patients Hospitalisés autres Pôles			105 180	143 948	
- 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: Explo.					
- Prestations Médico-Tech. pour autres Pôles: Labo.			14 755 182	16 538 791	
- Presta. Médico-Tech. pour autres Pôles: Rééduc. Fonct.					
- Presta. Médico-Tech. pour autres Pôles: Autres Méd. Tech.			48	-	
- Actes Caïsson Hyperbare pour autres Pôles					
- Actes Dialyses pour autres Pôles					
- Actes Radiothérapie pour autres Pôles					
- Actes Hémaphèrese pour autres Pôles					
Mise à Disposition Gestion Commune autres Pôles					
Mise à Disposition Gestion Commune du Pôle					
Atténuation de charges			11 577 819	11 617 441	
MIGAC			4 234 605	4 234 605	
MERRI			7 284 438	7 284 438	
Moëlécules TZA			58 776	98 398	
DMI TZA					
Total Recettes			40 445 794	42 282 352	
Total Charges	33 814 233	35 375 501			
Résultat 2012			Résultat 2012	Résultat 2013	
RESULTAT déficitaire du POLE			6 631 561	6 906 851	
			RESULTAT excédentaire du POLE		

	Nom	Prénom	Grade	HDR	Nb publis prises en compte	Score Sigaps
1	RAOULT	Didier	P.U. - P.H.	Oui	855	14672
2	PAROLA	Philippe	P.U. - P.H.	Oui	209	3162
3	DRANCOURT	Michel	P.U. - P.H.	Oui	178	2963
4	ROLAIN	Jean Marc	P.U. - P.H.	Oui	156	2602
5	FOURNIER	Pierre-Edouard	P.U. - P.H.	Oui	150	2180
6	BROUQUI	Philippe	P.U. - P.H.	Oui	123	1857
7	DE LAMBALLERIE	Xavier	P.U. - P.H.	Oui	131	1769
8			P.U. - P.H.	Oui	111	1689
9			P.U. - P.H.	Oui	148	1534
10	LA-SCOLA	Bernard	P.U. - P.H.	Oui	108	1436
11			P.U. - P.H.	Oui	117	1426
12			P.U. - P.H.	Oui	129	1387
13			P.U. - P.H.	Non	105	1361
14			MCU-PH	Non	117	1012
15			P.H TEMPS PLEIN	Oui	101	711

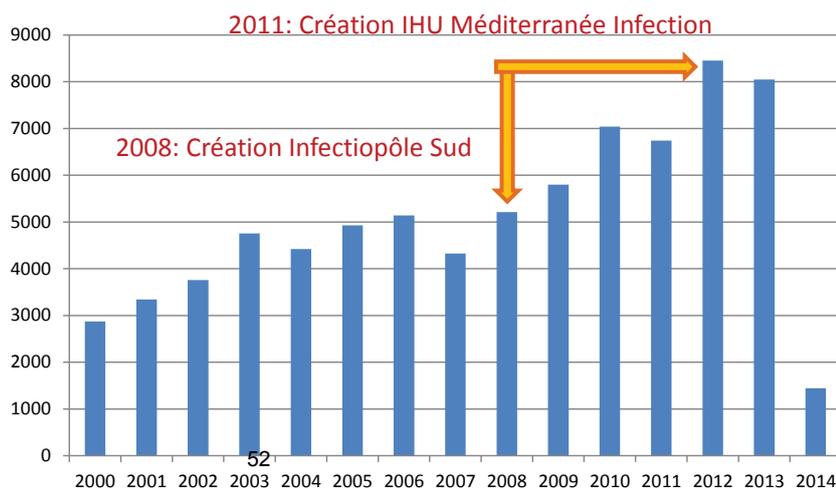
Source: Délégation de la Recherche
CHRU de Lille

Evolution des publications et des scores SIGAPS

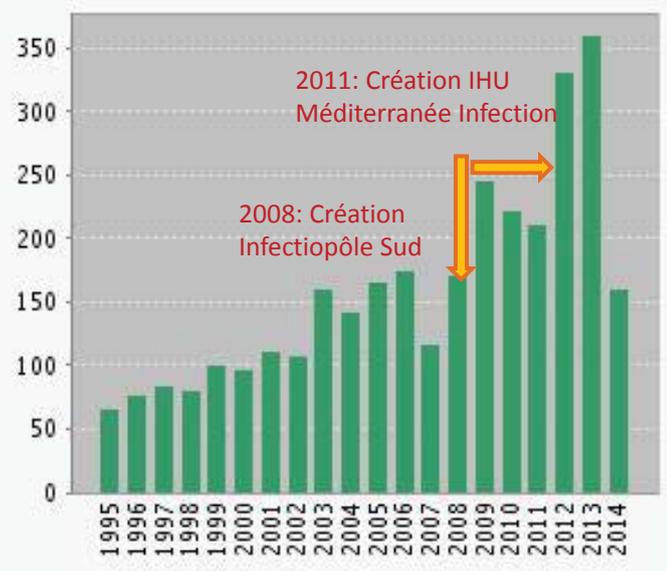
• Publications



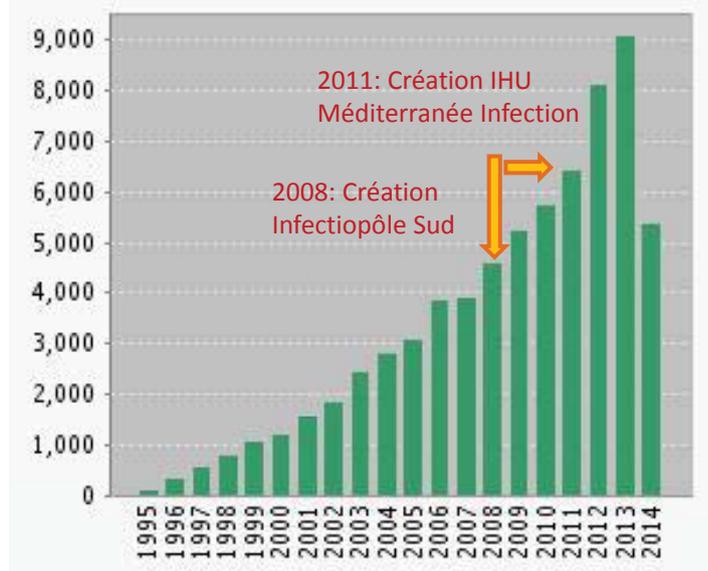
• Scores



Published Items in Each Year



Citations in Each Year



AO version du 16/09/14

SIGAPS BVH – CNU 45.01

7/20

Nom	Score2013	Classement National 2013
RAOULT Didier	2512	1
DRANCOURT Michel	567	2
FOURNIER Pierre-Edouard	550	3
LA-SCOLA Bernard	332	9
DE LAMBALLERIE Xavier	297	10
CHARREL Rémi	239	15
FENOLLAR Florence	220	18

SIGAPS Maladies Infectieuses, Maladies tropicales - CNU 45-03

3/10

Nom	Score2013	Classement National 2013
PAROLA Philippe	377	3
Lagier Jean-Christophe	248	8
BROUQUI Philippe	239	9
Million Matthieu	173	18

Score global de publication (SIGAPS) pour le CHU : période 2010-2013

76 134

(sous réserve de la validation exhaustive des auteurs de leurs publications et de la correction des doublons (en cours))

Score par pôle sur la même période :

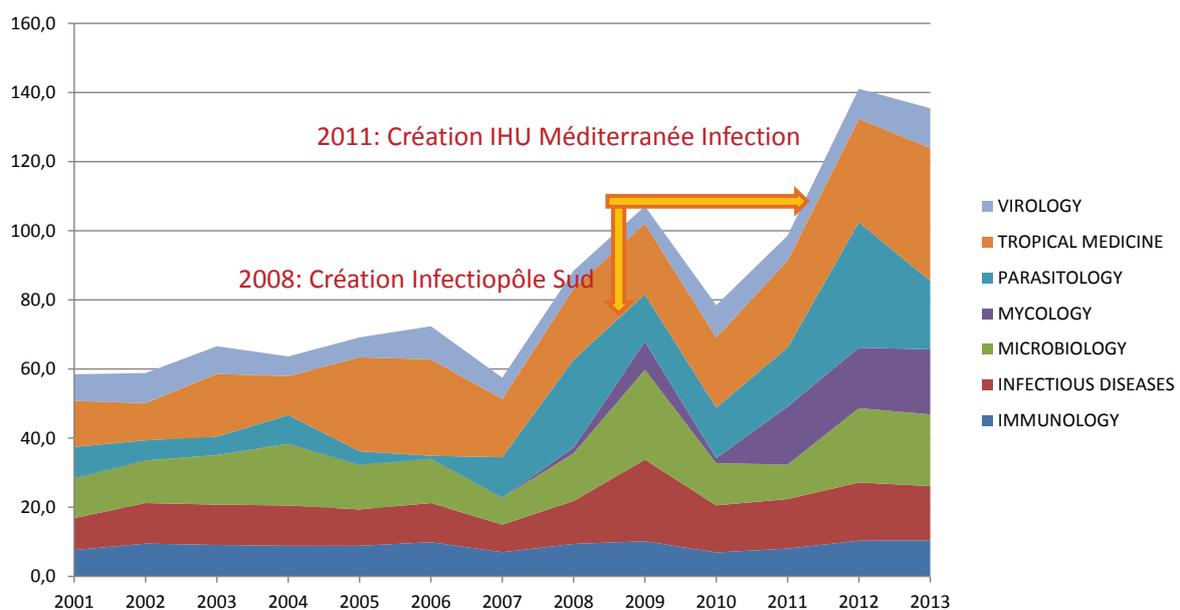
Code	Pôle	Articles	Score
08	INFECTIEUX	1173	19207
18	BIOLOGIE	934	11664
16	CARDIO-VASCULAIRE-THORACIQUE	689	9048
28	DACCORD	666	7122
13	PEDIATRIE MEDICO-CHIRURGICALE	646	6168
06	NEUROSCIENCES	502	5298
27	SANTE PUBLIQUE	477	5174
03	IMAGERIE MEDICALE	455	4855
26	MINC - SMC	399	4491
15	PSYCHIATRIE UNIVERSITAIRE SUD	302	3397
49	RECHERCHE CLINIQUE	276	2905
04	ANESTHESIE-URGENCES-REANIMATION	209	2752
19	MEDICO-CHIRURGICAL E.N.D.O.	209	2544
05	ANAPATH-DIGESTIF-ONCO-URO-ENDOCRINOLOGIE	221	2352
10	UROLOGIE - NEPHROLOGIE	207	1958
12	APPAREIL LOCOMOTEUR	183	1932
02	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE REPRODUCTION	170	1926
25	ANESTHESIE REANIMATION TIMONE SUD	161	1544
24	PHARMACIE	126	1463
29	PROMO	161	1426
23	REA.URGENCES SAMU HYPERBARIE CENTRE SUD	155	1301
22	ORGANES DES SENS	146	1300
20	MEDECINE ET REANIMATION NEONATALE	80	813
14	GEST	70	721
21	ODONTOLOGIE	57	621
11	PSY.MED.ADDICT.DETENTION MED.LEGALE	45	512
01	PSYCHIATRIE CENTRE	40	301
53	PA SUD	22	236
09	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	24	234
51	PA TIMONE	13	159
31	CENTRE DE GESTION CONSULT.PLURIDISC.-SUD	9	86

Total : 103 590
dont infectieux 19 %

Pubmed 2013/2014
Marseille : 3500
Pôle: 654
18,6%

27

RATIO SIGAPS - SCORE



RATIO SIGAPS - SCORE

2008: Création Infectiopôle Sud

2011: Création IHU Méditerranée Infection

MARSEILLE															
Discipline	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
IMMUNOLOGY	935	850	1005	924	956	1154	1247	822	1165	1200	771	881	1304	1182	11910
INFECTIOUS DISEASES	487	603	767	796	902	910	1061	748	1227	2649	1366	1537	2000	1777	13053
MICROBIOLOGY	560	773	945	1058	1282	1010	968	528	1056	2512	1150	1003	2395	2299	12845
MYCOLOGY	0	0	0	0	0	0	0	0	3	16	8	96	66	90	123
PARASITOLOGY	0	46	27	38	38	18	6	82	238	184	211	228	510	344	1116
TROPICAL MEDICINE	72	60	51	104	34	112	188	90	112	230	163	216	270	414	1432
VIROLOGY	264	266	244	272	197	193	379	289	197	181	389	211	304	494	3082
Score	8941	9626	9688	11092	10466	12412	12866	11658	12876	15667	15202	15358	8319	17193	145852

NATIONAL															
Discipline	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
IMMUNOLOGY	11325	11159	10605	10175	10802	13053	12616	11769	12422	11805	11147	10970	12637	11335	137848
INFECTIOUS DISEASES	5763	6533	6542	6824	7751	8658	9374	9386	9877	11223	10032	10731	11880	11338	102694
MICROBIOLOGY	6148	6704	7674	7389	7184	7852	7556	6759	7653	9681	9439	10066	11143	11084	94105
MYCOLOGY	144	6	96	28	36	96	130	54	183	196	540	572	377	478	2081
PARASITOLOGY	625	509	464	712	457	453	706	703	935	1344	1444	1335	1406	1737	9687
TROPICAL MEDICINE	454	450	474	573	302	412	674	532	546	1123	803	858	903	1076	7201
VIROLOGY	2721	3458	2798	3393	3454	3347	3957	4726	3769	3582	4170	2922	3487	4310	42297
Score	161311	165277	162772	170857	175340	190129	192397	196389	208699	219187	231289	240509	250352	252851	2314156

Ratio Marseille / National															
Discipline	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
IMMUNOLOGY	8,3	7,6	9,5	9,1	8,9	8,8	9,9	7,0	9,4	10,2	6,9	8,0	10,3	10,4	
INFECTIOUS DISEASES	8,5	9,2	11,7	11,7	11,6	10,5	11,3	8,0	12,4	23,6	13,6	14,3	16,8	15,7	
MICROBIOLOGY	9,1	11,5	12,3	14,3	17,8	12,9	12,8	7,8	13,8	25,9	12,2	10,0	21,5	20,7	
MYCOLOGY	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	8,2	1,5	16,8	17,5	18,8	
PARASITOLOGY	0,0	9,0	5,8	5,3	8,3	4,0	0,8	11,7	25,5	13,7	14,6	17,1	36,3	19,8	
TROPICAL MEDICINE	15,9	13,3	10,8	18,2	11,3	27,2	27,9	16,9	20,5	20,5	20,3	25,2	29,9	38,5	
VIROLOGY	9,7	7,7	8,7	8,0	5,7	5,8	9,6	6,1	5,2	5,1	9,3	7,2	8,7	11,5	
Score	5,5	5,8	6,0	6,5	6,0	6,5	6,7	5,9	6,2	7,1	6,6	6,4	7,3	6,8	

29

RATIO SIGAPS - SCORE

Ratio Discipline / Production Totale – MARSEILLE														Ratio Discipline / Production Totale - NATIONAL		Indice de Spécialisation		
Discipline	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2013	Total	2013	Total
IMMUNOLOGY	10,5	8,8	10,4	8,3	9,1	9,3	9,7	7,1	9,0	7,7	5,1	5,7	7,1	6,9	4,5	6,0	1,5	1,4
INFECTIOUS DISEASES	5,4	6,3	7,9	7,2	8,6	7,3	8,2	6,4	9,5	16,9	9,0	10,0	10,9	10,3	4,5	4,4	2,3	2,0
MICROBIOLOGY	6,3	8,0	9,8	9,5	12,2	8,1	7,5	4,5	8,2	16,0	7,6	6,5	13,1	13,4	4,4	4,1	3,1	2,2
MYCOLOGY	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,6	0,4	0,5	0,2	0,2	0,1	2,8	0,9
PARASITOLOGY	0,0	0,5	0,3	0,3	0,4	0,1	0,0	0,7	1,8	1,2	1,4	1,5	2,8	2,0	0,7	0,4	2,9	1,8
TROPICAL MEDICINE	0,8	0,6	0,5	0,9	0,3	0,9	1,5	0,8	0,9	1,5	1,1	1,4	1,5	2,4	0,4	0,3	5,7	3,2
VIROLOGY	3,0	2,8	2,5	2,5	1,9	1,6	2,9	2,5	1,5	1,2	2,6	1,4	1,7	2,9	1,7	1,8	1,7	1,2

- Evolution Financement sur Publications
- 2011 – 2014 : 26 → 36,5 M€ (IPC : 13,6)

SIGAPS POLE INFECTIEUX

	Année	Nombre publications	Score
	2000	84	1 540
	2001	109	1 999
	2002	108	1 993
	2003	159	3 062
	2004	137	2 205
	2005	143	2 853
	2006	169	3 178
2008: Création Infectiopôle Sud	2007	115	2 016
	2008	190	3 305
	2009	261	4 955
2011: Création IHU Méditerranée Infection	2010	231	3 880
	2011	224	3 968
	2012	351	5 371
	2013	367	6 035
	2014	247	4 060
	Total	2 895	5 0420

9.7 M€
27 %



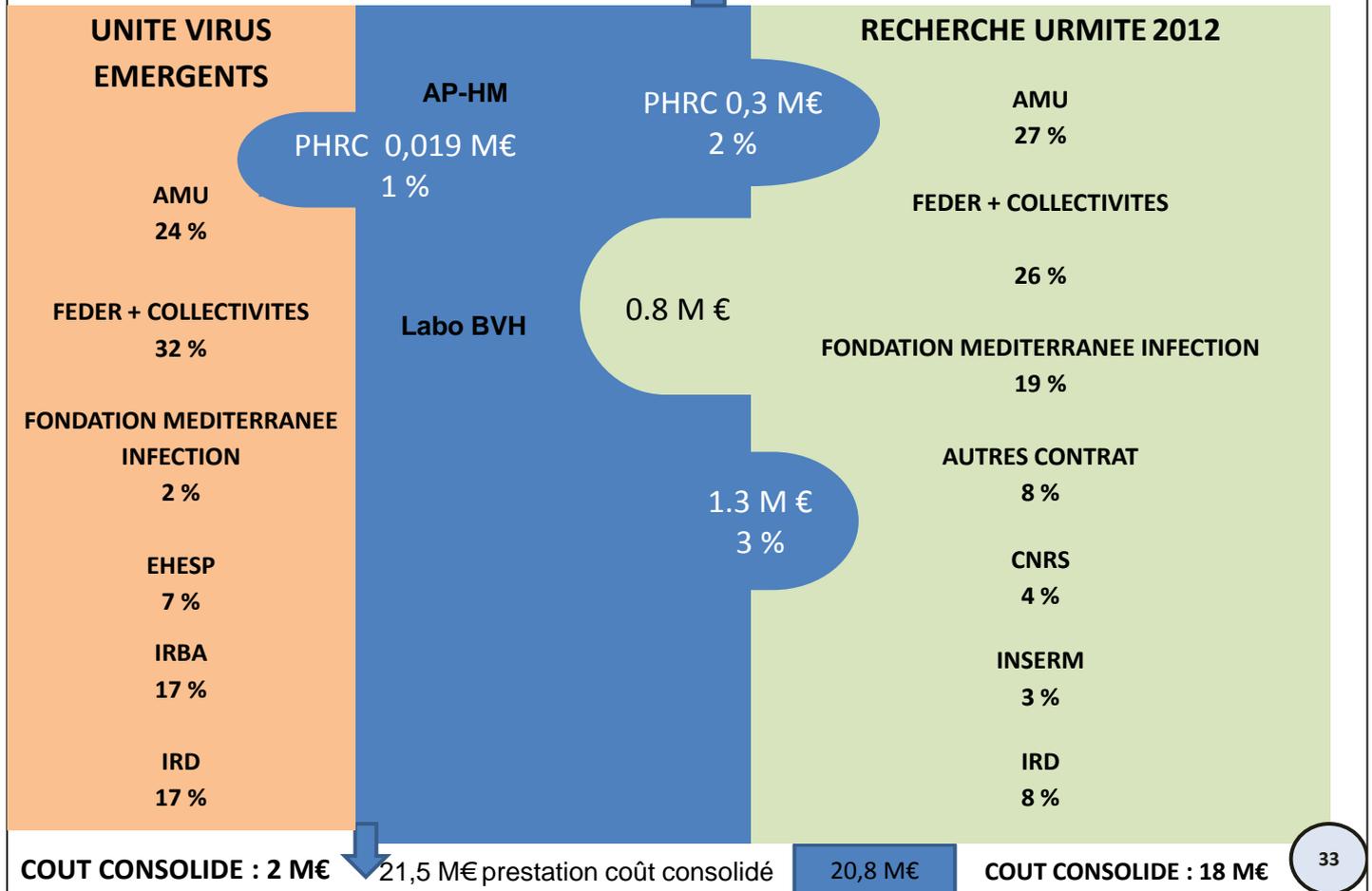
Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

1 point +/- 2 000 €

SIGAPS

Fondation created

- 10.000 points since 2008 20 M€
 - 4.500 points since 2011 9 M€
- for AP-HM



Quelques chiffres Pôle – I.H.U – AP-HM

Coût annuel (progression 2010 – 2013)	2010 31.3 M€	2013 32 M€
% AP-HM		2.6 %
Progression SIGAPS		8 452 (2012)
% AP-HM		19.5 %
Points SIGAPS en +		
Depuis 2008 (création infectiopôle Sud)		10 000
Depuis 2011 (création de l'IHU)		4 500
BVH + MIT	AP-HM	National
PU-PH avec / sans Parasitologie	4 % / 4 %	5 % / 4 %
Pharmacie PU-PH avec / sans Parasitologie	7 % / 7 %	16 % / NC
MCU-PH avec / sans Parasitologie	9 % / 4 %	14 % / 7 %
Pharmacie MCU-PH avec / sans Parasitologie	4 % / 4 %	13 % / NC
Financement AP-HM / POLE Recherche		
URMITE	800 K€	18 M€
UVE	165 K€	2 M€

1- Publications and citations

2- Role in APHM (Hospital)



3- Role in AMU (University)

4- Patents

5- Thesis and Master degree

6- Cohorts

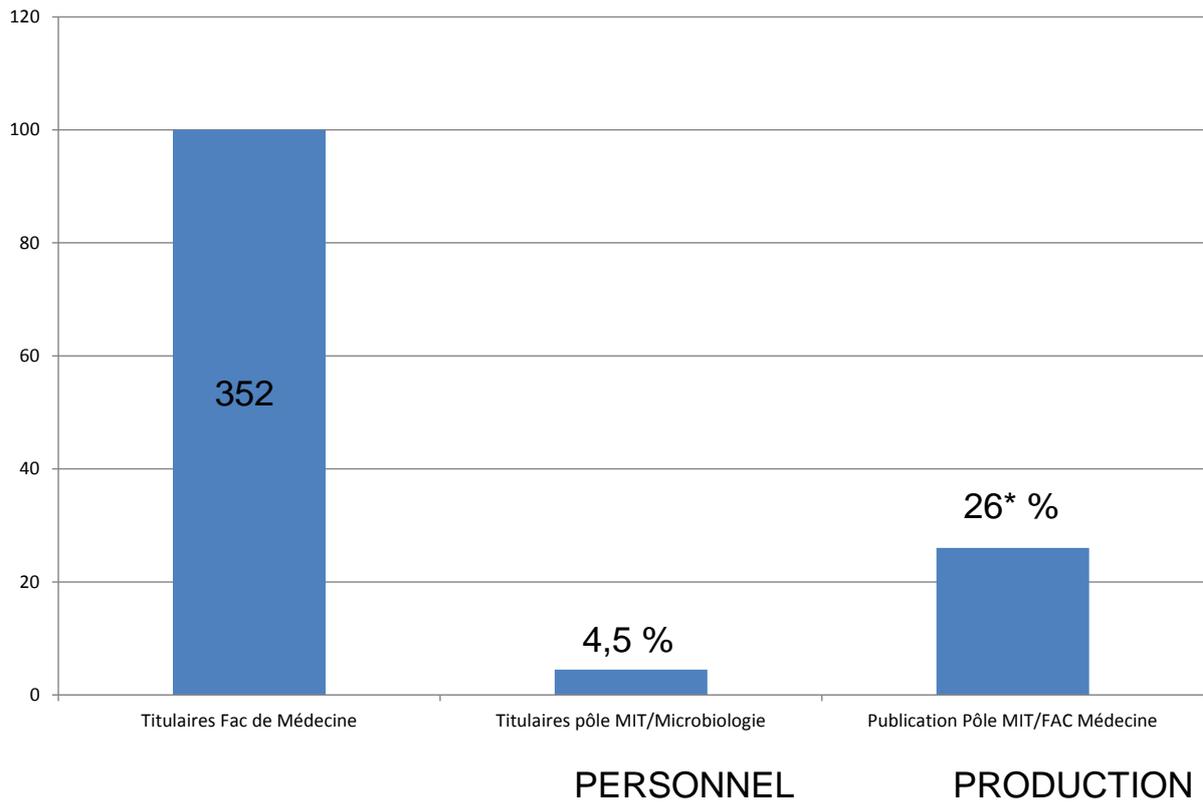
7- New researchers

8- Findings and priority

➤ Best fields in AMU

Field	Ranking	Papers	Citations	Citations Per Paper
PHYSICS	217	3,651	42,84	11.73
CLINICAL MEDICINE	408	2,686	39,198	14.59
CHEMISTRY	202	2,562	36,131	14.10
BIOLOGY & BIOCHEMISTRY	187	1,592	29,292	18.40
MOLECULAR BIOLOGY & GENETICS	267	1,07	25,991	24.29
GEOSCIENCES	100	1,48	25,659	17.34
SPACE SCIENCE	124	1,071	24,83	23.18
IMMUNOLOGY	113	936	22,801	24.36
NEUROSCIENCE & BEHAVIOR	207	1,536	22,703	14.78
MICROBIOLOGY	57	934	16,781	17.97
PLANT & ANIMAL SCIENCE	176	816	14,375	17.62
ENVIRONMENT/ECOLOGY	232	765	10,768	14.08
PSYCHIATRY/PSYCHOLOGY	239	804	8,445	10.50
ENGINEERING	329	1,092	6,732	6.16
MATERIALS SCIENCE	371	666	6,304	9.47
PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY	357	497	5,544	11.15
MATHEMATICS	115	1,084	4,412	4.07
AGRICULTURAL SCIENCES	299	268	3,138	11.71
SOCIAL SCIENCES, GENERAL	542	583	2,788	4.78
ALL FIELDS*	217	24,844	353,622	14.23

IN THE SCHOOL OF MEDICINE

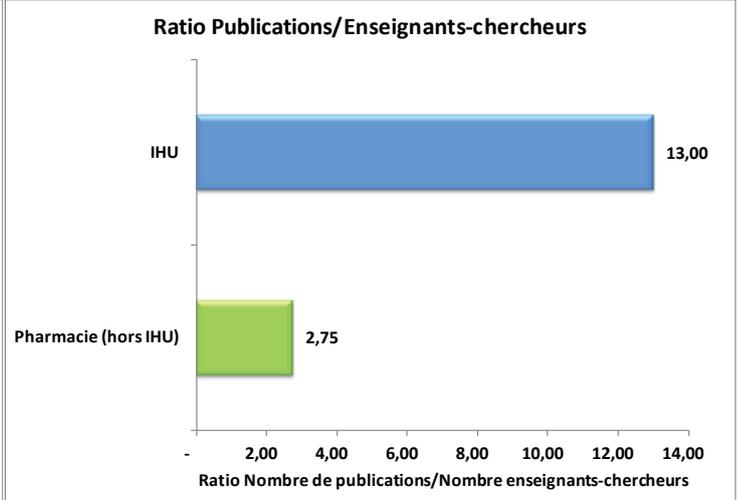
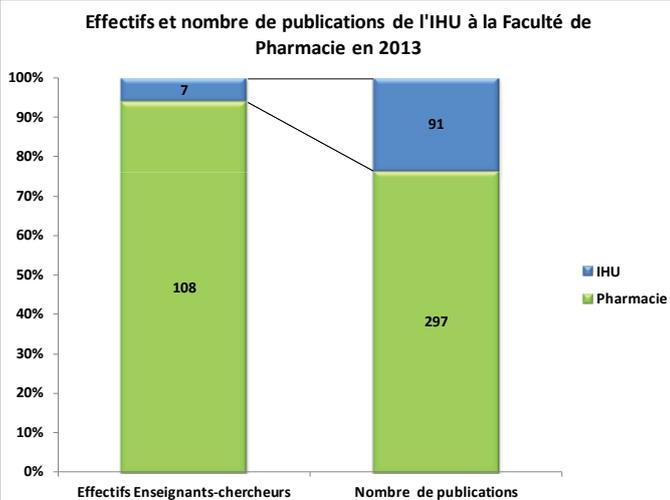


* Medicine Faculty 2 500 publications

37

Effectifs enseignants-chercheurs et publications IHU au sein de la Faculté de Pharmacie (2013)

(JM Rolain, P Colson, V Roux, I Pagnier, F Bittar, V Andrieu, E Angelakis)



↑
6.5%

↑
23.5%

↑
Ratio IHU/Pharmacie = 4.73

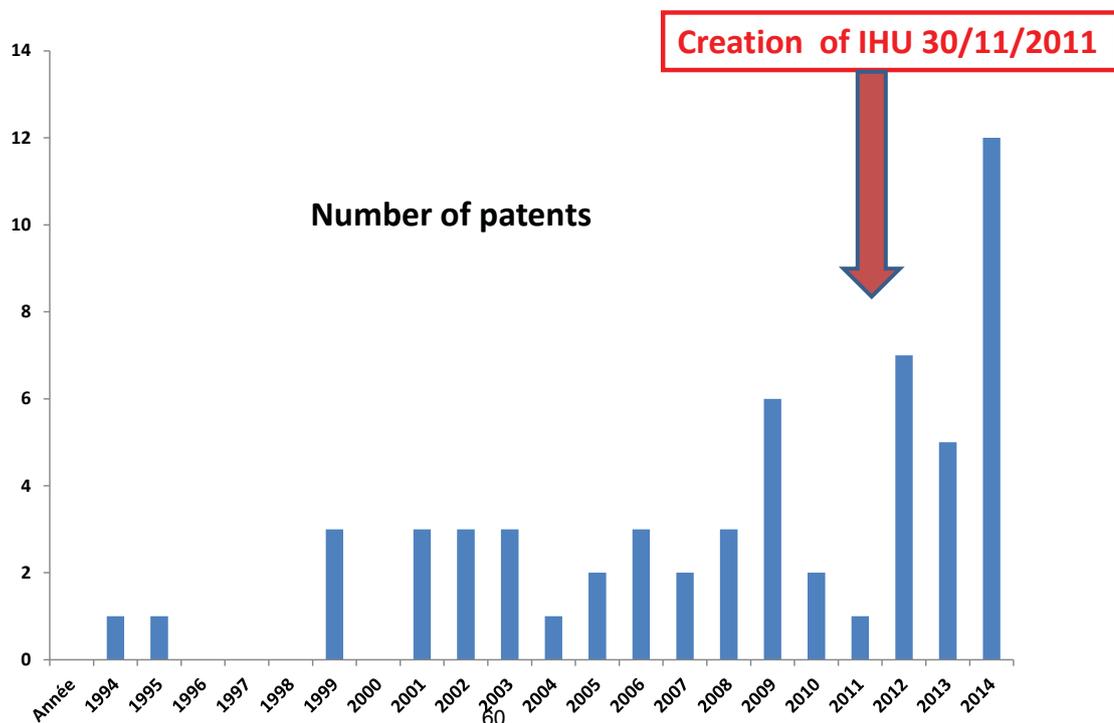
EXCELLENCE IN MARSEILLE

- 1- Publications and citations
- 2- Role in APHM (Hospital)
- 3- Role in AMU (University)
- 4- Patents
- 5- Thesis and Master degree
- 6- Cohorts
- 7- New researchers
- 8- Findings and priority



✓ What's new since October 2013 : 12 patents

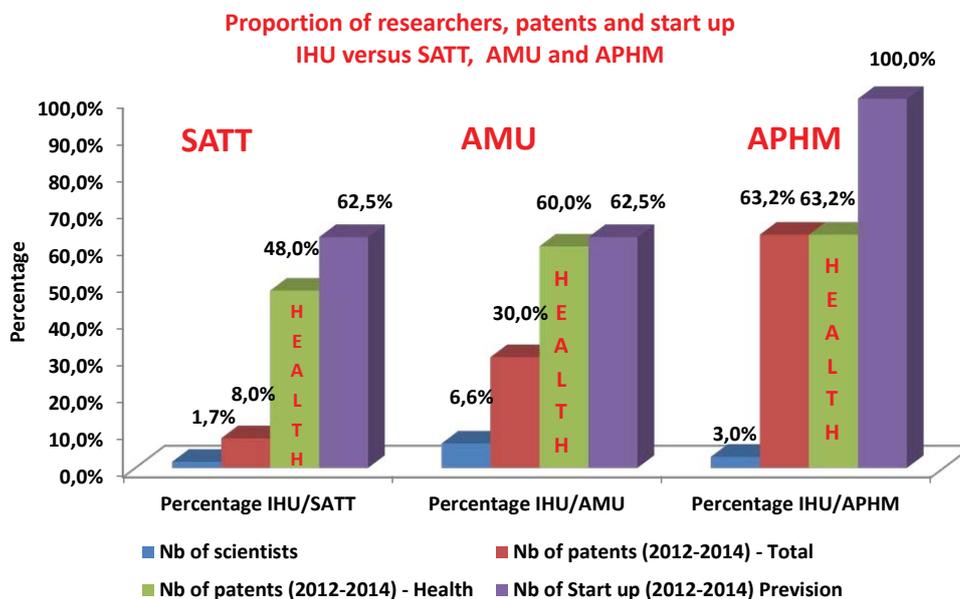
Period 1994-2011 (24 patents): 1.89 +/- 1.57/year versus
IHU (2012-2014)(24 patents) : 8.00 +/- 3.6/year } $p < 0.0001$



IHU versus AMU and SATT and patents – Study period 2012 - 2014

	SATT	AMU	APHM	IHU	Pole Infectieux (Brouqui)	Staff APHM-IHU	Percentage IHU/SATT	Percentage IHU/AMU	Percentage IHU/APHM
Nb of scientists	10000	2500	1908*	165	45	57	1,7	6,6	3,0
Nb of patents (2012-2014) - Total	300	80	19	24	12	12	8,0	30,0	63,2
Nb of patents (2012-2014) - Health	50	40	19	24	12	12	48,0	60,0	63,2
Nb of Start up (2012-2014) Prevision	8	8	0	5	5	5	62,5	62,5	100,0

* Data from year 2012



41

Start up from IHU and excellence

1. **XEGEN – Genome Analysis (2 personnes)**
2. **Amikana Biologics (P Gluschankoff)**
3. **Gene Green Tech : Decontamination of neurotoxic agents - Anti-bacterial agent virulence: An alternative to antibiotics (C Escarguel, E Chabriere, M Elias) – Business plan**
4. **POCRAME : to create miniaturized mobile laboratory testing by syndrome with online help (PY Levy) – Business plan**
5. **Biosqual: Développement d’analogues de la squalamine comme agents anti-infectieux et anticancéreux (O Blin, D Raoult, JM Rolain, S Pitel) – Business plan**
6. **CULTURE + : Development of new media for rapid culture of bacteria (JP Casalta – M Drancourt) – Business plan**

Projection Business Plan Brevets/Licence

Hypothèses Nb Brevets	Total
Projets antérieurs	40
Dont actifs (taux réussite 50%)	20
Dont générateurs de revenus	10
Dont générateurs de revenus CT	5
Projets IHU par an (depuis 2012)	10
Dont actifs par an	5

Hypothèse minimale de 33% de quote part IHU

CHIFFRE D'AFFAIRES POTENTIELS (à compter N+3 du dépôt donc 2015 pour brevet déposé en 2012)

	An 1	An 2	An 3	An 4	An 5	An 6	An 7	An 8	An 9	An 10
CA réalisé par l'Industriel	100 000	300 000	500 000	1 000 000	1 500 000	2 000 000	2 500 000	3 000 000	3 500 000	4 000 000
Taux royalties	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
Dont quote part PI IHU	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%
Chiffre d'affaires IHU	3 333	9 999	16 665	33 330	49 995	66 660	83 325	99 990	116 655	133 320

CHIFFRE D'AFFAIRES IHU*

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Projets antérieurs	16 665	49 995	83 325	166 650	249 975	333 300	416 625
Projets 2012	16 665	49 995	83 325	166 650	249 975	333 300	416 625
Projets 2013		16 665	49 995	83 325	166 650	249 975	333 300
Projets 2014			16 665	49 995	83 325	166 650	249 975
Projets 2015				16 665	49 995	83 325	166 650
Projets 2016					16 665	49 995	83 325
Projets 2017						16 665	49 995
Projets 2018							16 665
Total CA IHU	33 330	116 655	233 310	483 285	816 585	1 233 210	1 733 160

*hors up front sur licences et refacturation de frais de PI

43



EXCELLENCE IN MARSEILLE

1- Publications and citations

2- Role in APHM (Hospital)

3- Role in AMU (University)

4- Patents



5- Thesis and Master degree

6- Cohorts

7- New researchers

8- Findings and priority

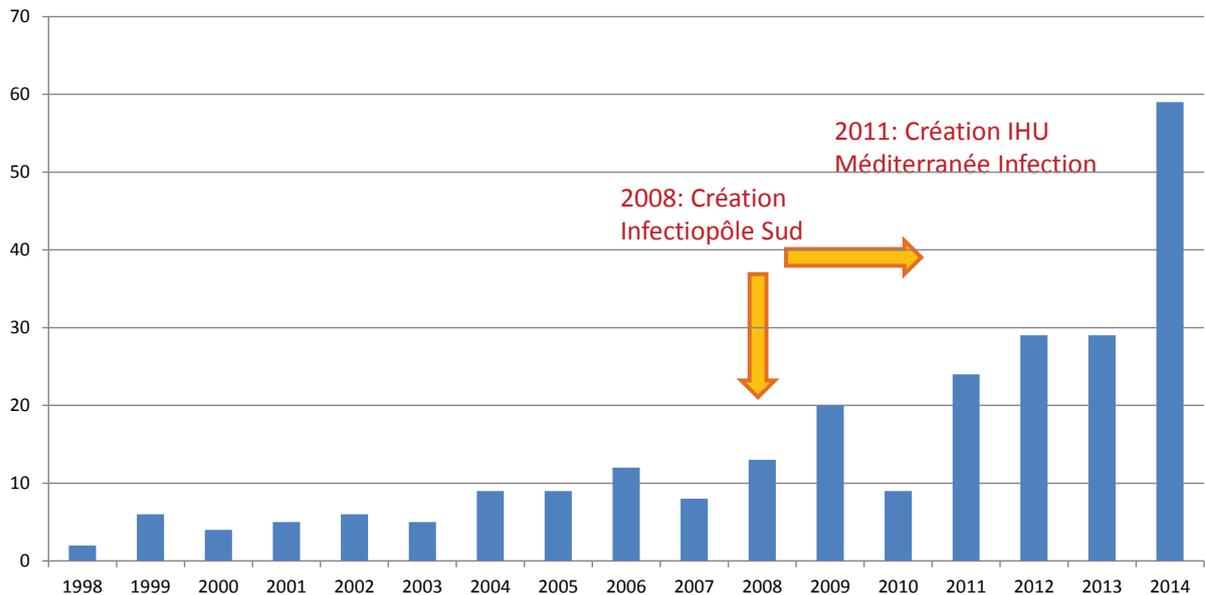
62

44

FORMATION

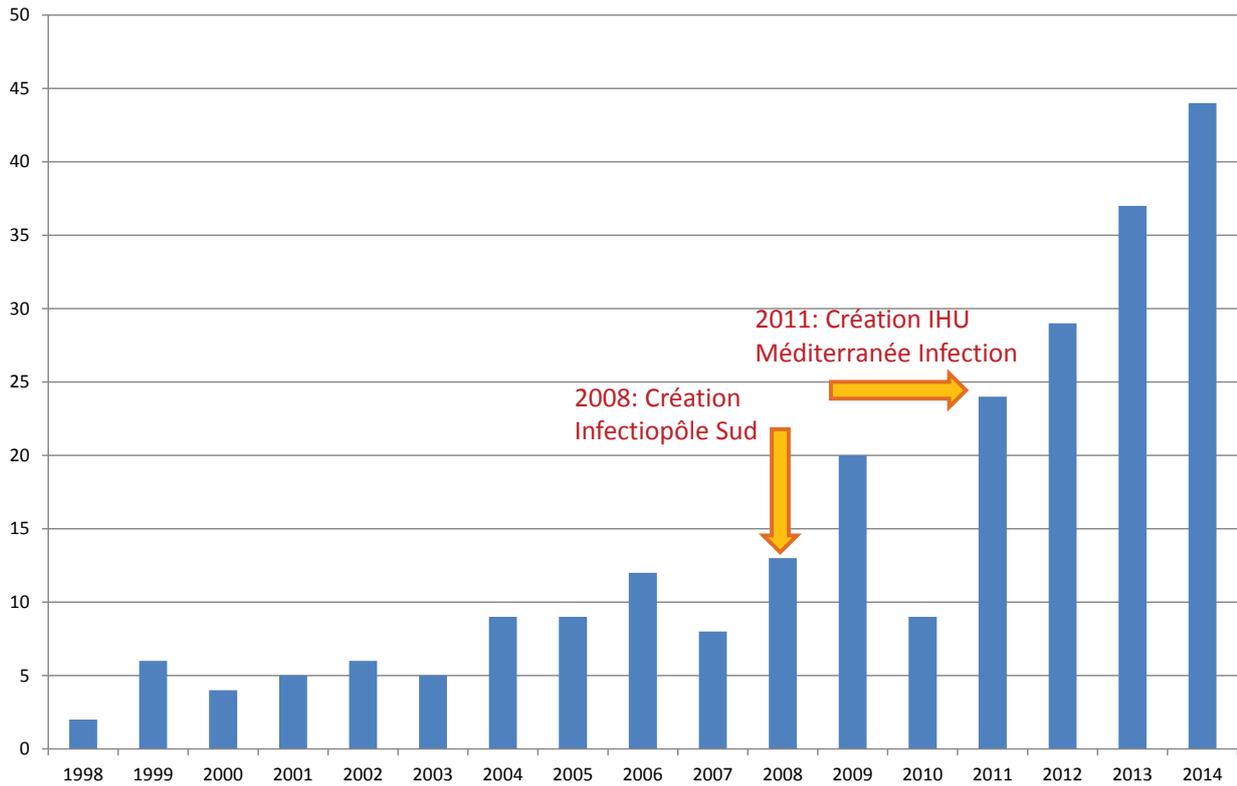
Science education

MASTER in infectious diseases

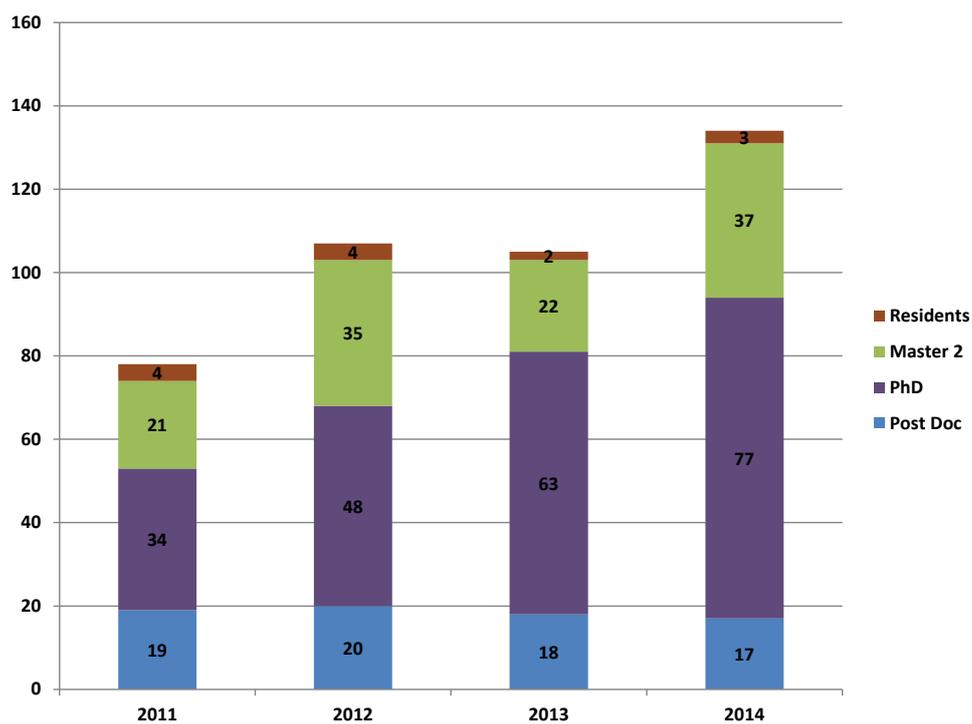


Master 2 students 2011-2015 (Infectious diseases) Science, Health, French, Foreigners

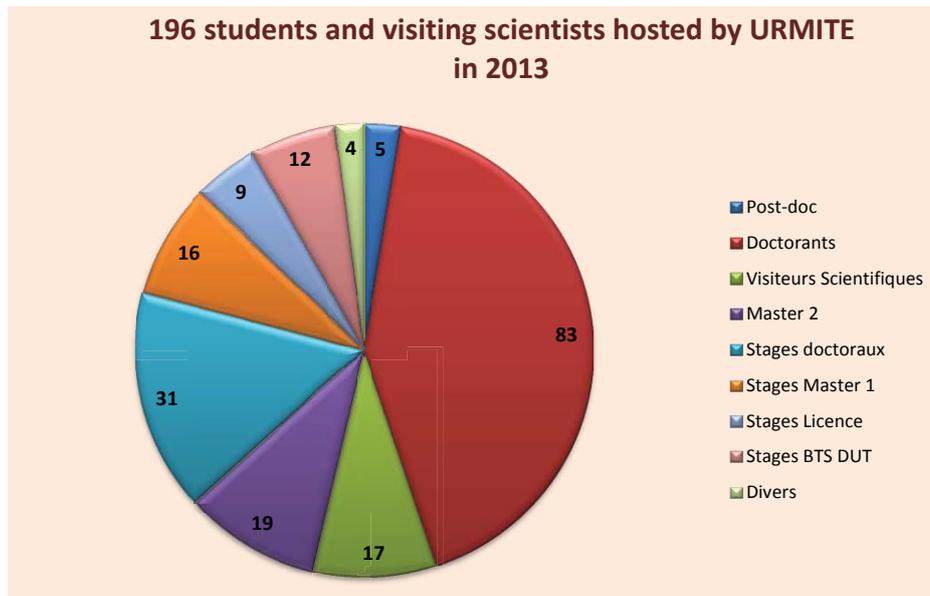




Cumulative funded students since creation of IHU 2011-2014 including Master 2 students

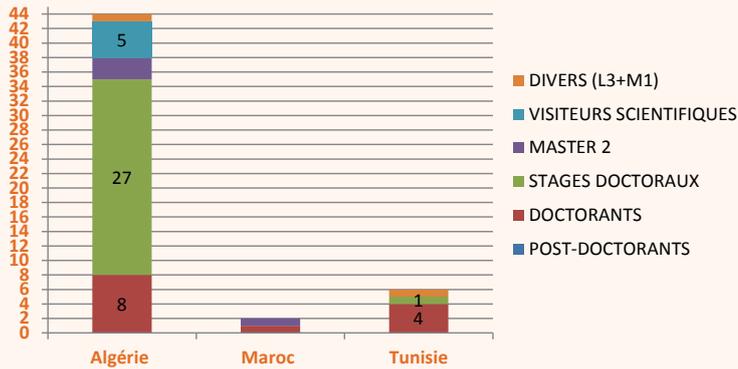


196 students and visiting scientists hosted by URMITE in 2013

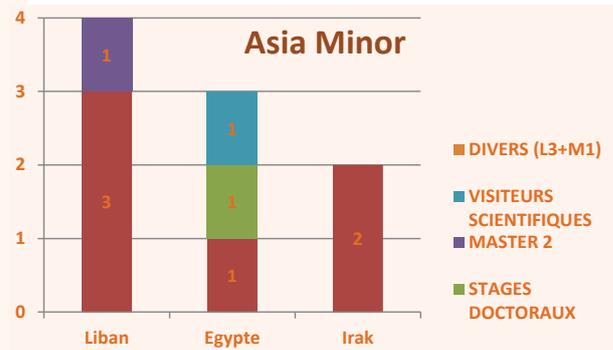


Distribution of students by continent 2013

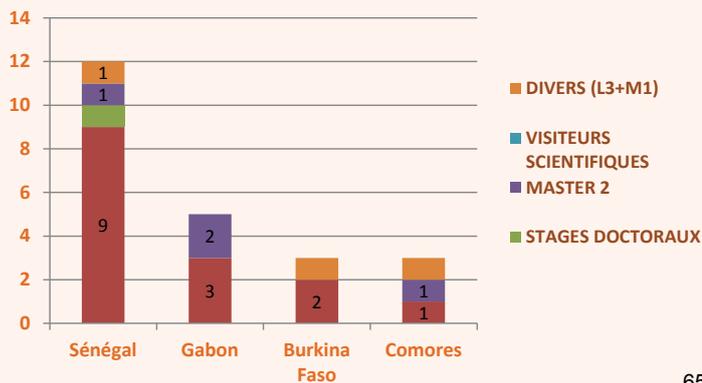
North Africa



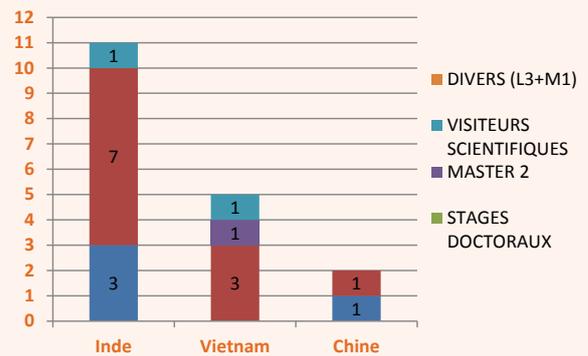
Asia Minor



Sub-Saharan Africa



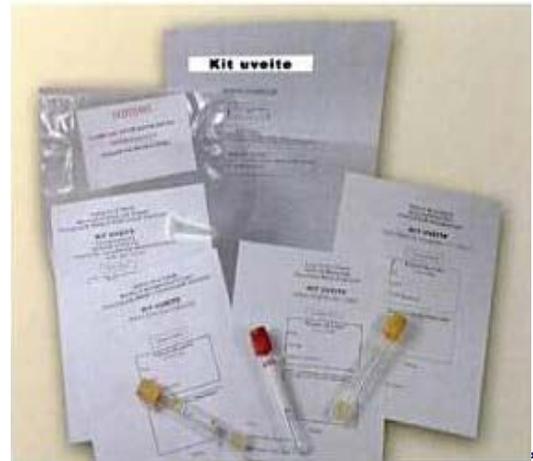
Asia



Sampling kits tested in Marseille

- Pneumonia
- Tropical diseases
- Bone and joint infections
- Meningitis
- Encephalitis
- Endocarditis
- Pericarditis
- Uveitis

- MERS
- Ebola

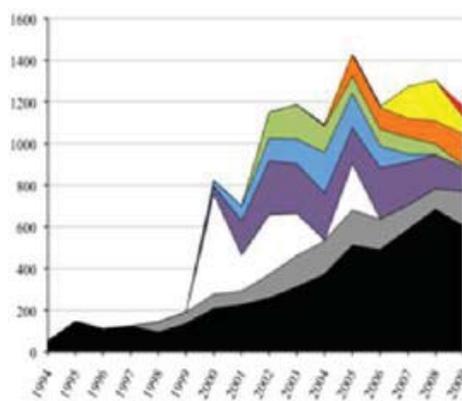


Dont think, sample!

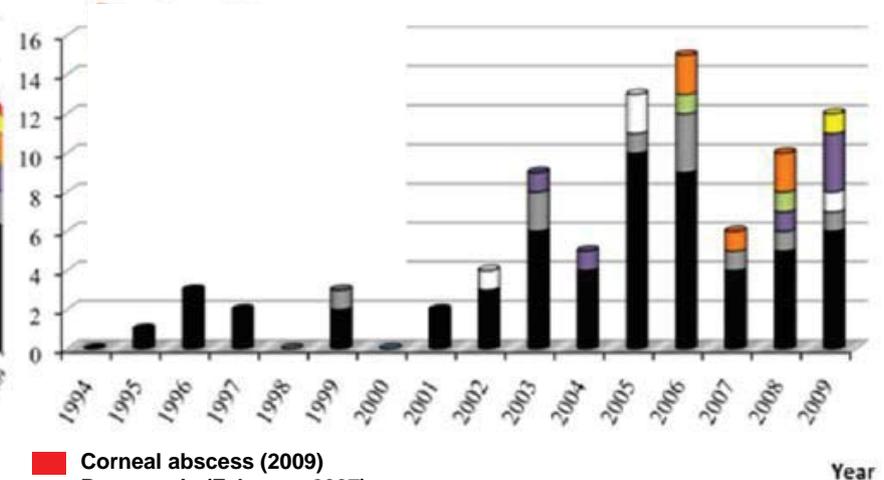


DIAGNOSIS BY SYNDROME

Number of kits



Number of kits



■ Pericarditis (May 1998)
■ Endocarditis (March 1994)

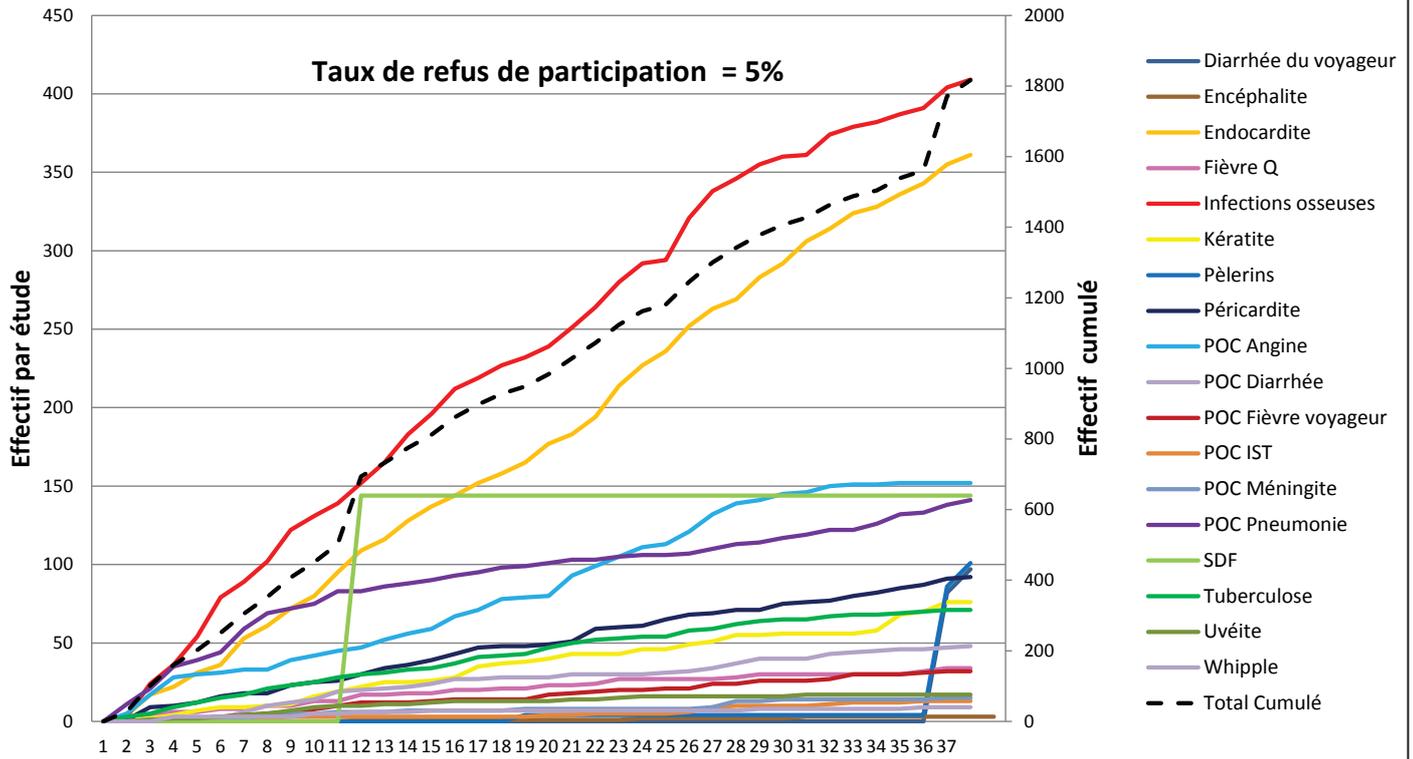
■ Corneal abscess (2009)
■ Pneumonia (February 2007)
■ Osteoarticular infection (December 2004)
■ Travel-associated disease (February 2002)
■ Encephalitis
■ Uveitis (March 200)
■ Homeless (2000)
■ Pericarditis (May 1998)
■ Endocarditis (March 1994)

Year

ACTIVITE DE RECHERCHE CLINIQUE

Evolution du nombre de participants par étude

2014

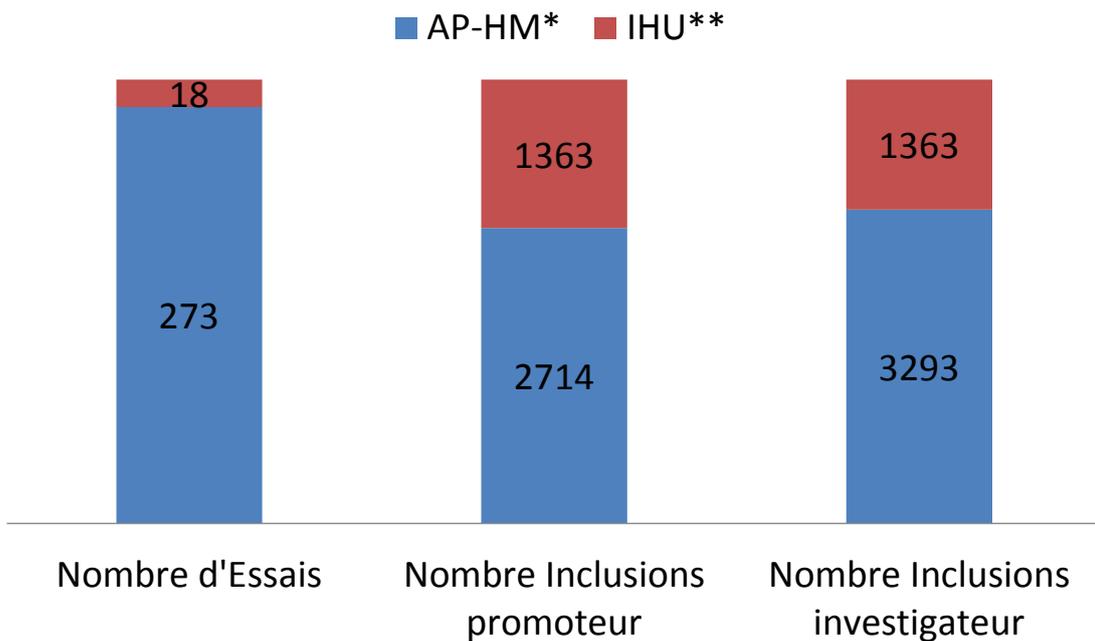


18/09/2014

55

ACTIVITE DE RECHERCHE CLINIQUE

Comparaison IHU** versus AP-HM*



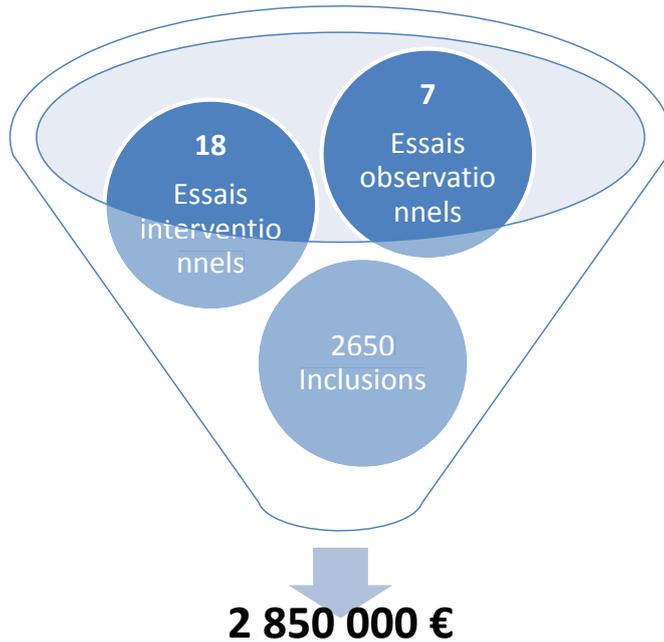
*Indicateurs AP-HM sur activité 2012 (campagne MERRI 2014)

** Indicateurs IHU sur activité 2014

56

ACTIVITE DE RECHERCHE CLINIQUE

Indicateurs IHU au 18/09/2014



Total prévisionnel de la part recherche clinique des crédits MERRI
Enveloppe répartie sur 5 ans

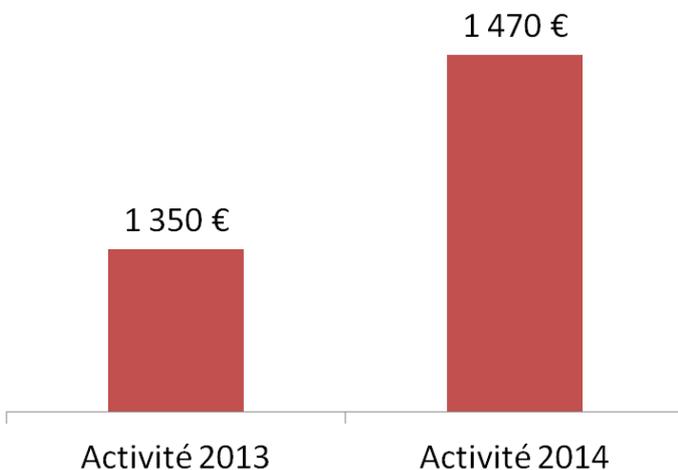
18/09/2014

57

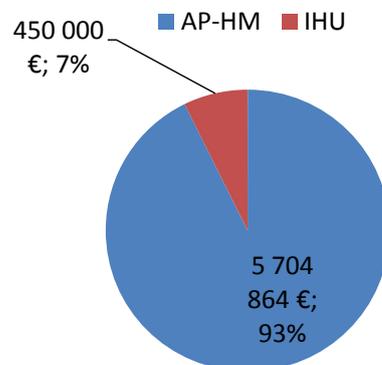
ACTIVITE DE RECHERCHE CLINIQUE

Apport financier prévisionnel*

Estimation de l'apport financier total
de l'activité de recherche clinique
2013 - 2014 du pôle *



Estimation de la proportion de
la part recherche clinique des
crédits MERRI annuels
IHU** vs AP-HM***



*Estimation de la part recherche clinique des crédits MERRI 2015-2018 sur l'activité IHU 2013-2014. Mode de calcul de la campagne MERRI 2014.

** Estimation de la part recherche clinique des crédits MERRI 2015 sur l'activité IHU 2011-2013. Mode de calcul de la campagne MERRI 2014.

*** Part recherche clinique des crédits MERRI 2014 de l'activité AP-HM 2010-2012

18/09/2014

58

EXCELLENCE IN MARSEILLE

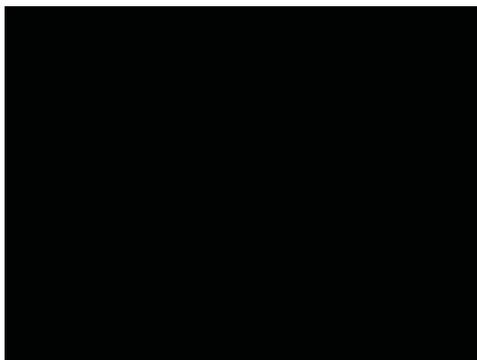
- 1- Publications and citations
- 2- Role in APHM (Hospital)
- 3- Role in AMU (University)
- 4- Patents
- 5- Thesis and Master degree
- 6- Cohorts
- 7- New researchers
- 8- Findings and priority



NOUVELLES EQUIPES

Last year

- C.FORESTIER (Inserm-Pasteur)

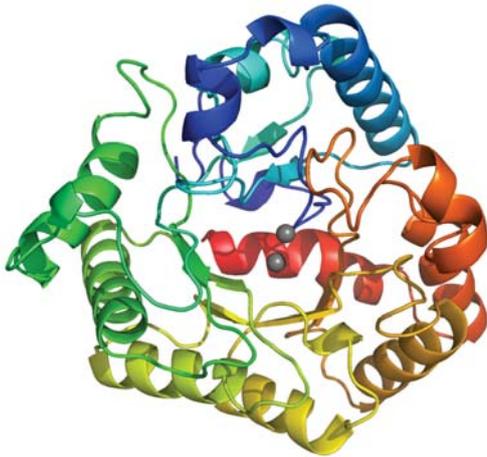


- L.ABI-RACHED (AT IP)

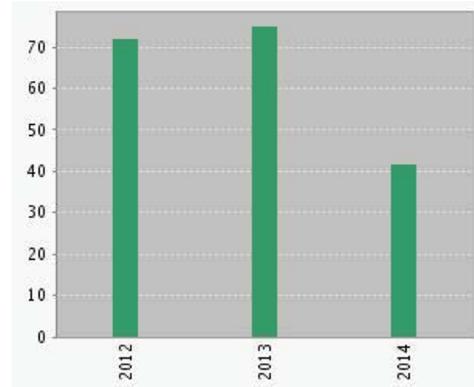
Oldies

- E.GOULD
- B.DAVOUST

Biologie structurale à l'IHU



Articles "structural biology" en France



(10 % France)

Biologie structurale à IHU depuis 2012

- 32 structures résolues
- 17 articles de biologie structurale (1 classe A : Nature, 10 classe B)
- 2 brevets
- création startup G&G

E.CHABRIERE

61

Bilan des activités de Bernard DAVOUST (du 01.10.13 au 30.09.14)



- 1) Publications scientifiques : 10
- 2) Communications orales : 4
- 3) Direction de stages de master 2 : 3
- 4) Collaborations ponctuelles avec d'autres étudiants de l'IHU : 9
- 5) Jours de missions de terrain hors métropole : 34 dont 14 en Guyane, 9 en Algérie et 11 au Sénégal
- 6) Jours sur le terrain en France métropolitaine : 22 dont 7 en Corse
- 7) Nombre d'animaux vertébrés prélevés : 1 836 dont 412 animaux sauvages
- 8) Nombre d'arthropodes recueillis : environ 1 000
- 9) Autres prélèvements (autres invertébrés, environnement) : env. 600
- 10) Nombre total d'échantillons collectés : plus de 5 000
- 11) Suivi des affaires réglementaires relatives au recueil et à l'importation d'échantillons d'origine animale
- 12) Recherche de partenariats FMI /industrie pharmaceutique vétérinaire : 6 démarches (obtention d'aides matérielles et de subventions)

62

Three-Toed Sloth as Putative Reservoir of *Coxiella burnetii*, Cayenne, French Guiana

Bernard Davoust¹, Jean-Lou Marié¹, Vincent Pommier de Santi, Jean-Michel Berenger, Sophie Edouard, and Didier Raoult

Volume 20, Number 10—October 2014 . *Letter Emerging Infectious diseases*



Putative reservoir of *Coxiella burnetii* in Cayenne, French Guiana A) A 3-toed sloth (*Bradypus tridactylus*) in its natural habitat in Tiger Camp, a military residential area located at the top of a wooded hill in Cayenne, French Guiana (photograph by S. Fernandes).

63



PROFESSORS

- ✓ PU-PH nomination of Florence FENOLLAR, AP-HM/AMU
- ✓ Arrival of Anthony LEVASSEUR, Bioinformatic's Professor AMU
- ✓ PR A*MIDEX, H.SELIGMAN
- ✓ PU-PH Physiopathology, F.BREGEON
- ✓ PR Vectorology, O.MEDIANNIKOV

MAITRES DE CONFERENCE

- ✓ V-S BOYER MCF-AMU
- ✓ MCF AMU Sophie EDOUARD
- ✓ 2 postes MCU-PH prévus en 2015 pour Matthieu MILLION, Antoine NOUGAIREDE,
- ✓ Vicky MERHEJ, MCF AMU 2013

CHERCHEURS

- ✓ Arrival of Laurent ABI-RACHED, CR Responsible for ATIP team CNRS
- ✓ Arrival of Claire FORESTIER, CR2, INSERM
- ✓ Arrival of Béatrice RITEAU, INRA

ENGINEERS

- ✓ I.R Bachar DIPANKAR, CNRS 2013
- ✓ I.E Sonia MONTEIL/BOUCHARD,CNRS
- ✓ I.E nomination Nathalie WURTZ, AMU
- ✓ Claire Lajaunie INSERM 2013
- ✓ Yassina Bechah INSERM 2013
- ✓ INSERM 2014

72

64

NEXT

- 1- Publications and citations
- 2- Role in APHM (Hospital)
- 3- Role in AMU (University)
- 4- Patents
- 5- Thesis and Master degree
- 6- Cohorts
- 7- New researchers
- 8- Findings and priority



Total genomes sequenced = **734 genomes** (2001-2014)

MiSeq_PE

n= 306 genomes

Bacteria
n= 268

Virus
n= 35

Archaea
n= 2

Amoeba
n= 1

MiSeq_MP

n= 147 genomes

Bacteria
n= 141

Virus
n= 2

Archaea
n= 2

Amoeba
n= 2

454_SG

n= 82 genomes

Bacteria
n= 82

Virus
n= 0

Archaea
n= 0

Amoeba
n= 0

454_PE

n= 227 genomes

Bacteria
n= 184

Virus
n= 38

Archaea
n= 5

Amoeba
n= 1

Sanger

n= 16 genomes

Bacteria
n= 15

Virus
n= 1

SOLiD

n= 375 genomes

Bacteria
n= 331

Virus
n= 41

Archaea
n= 3

Amoeba
n= 2

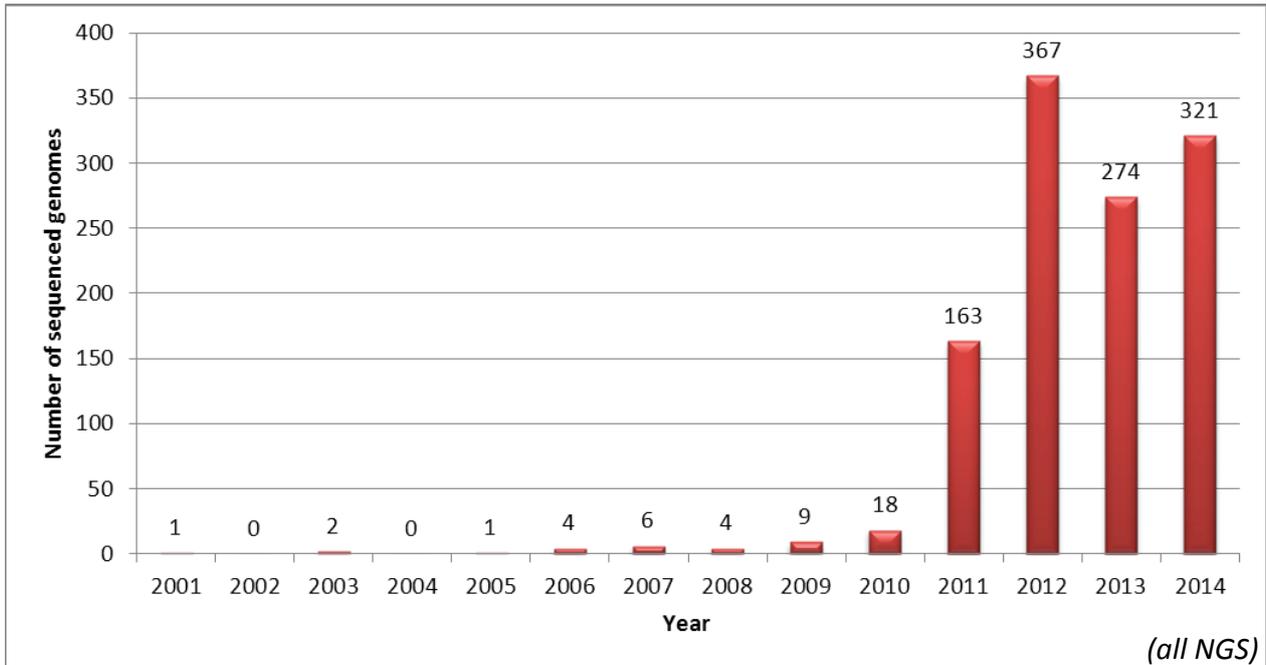
PGM

n= 15 genomes

Bacteria
n= 14

Virus
n= 1

And taxonomogenomics



Total sequenced genomes = 734

Published genomes = 202

Taxonomogenomics and SIGS

Bioanalysis in progress = 532

Viruses: Essential Agents of Life by Günther Witzany

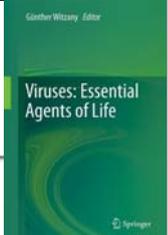


Table 1 Predicted diversity of cellular and viral species

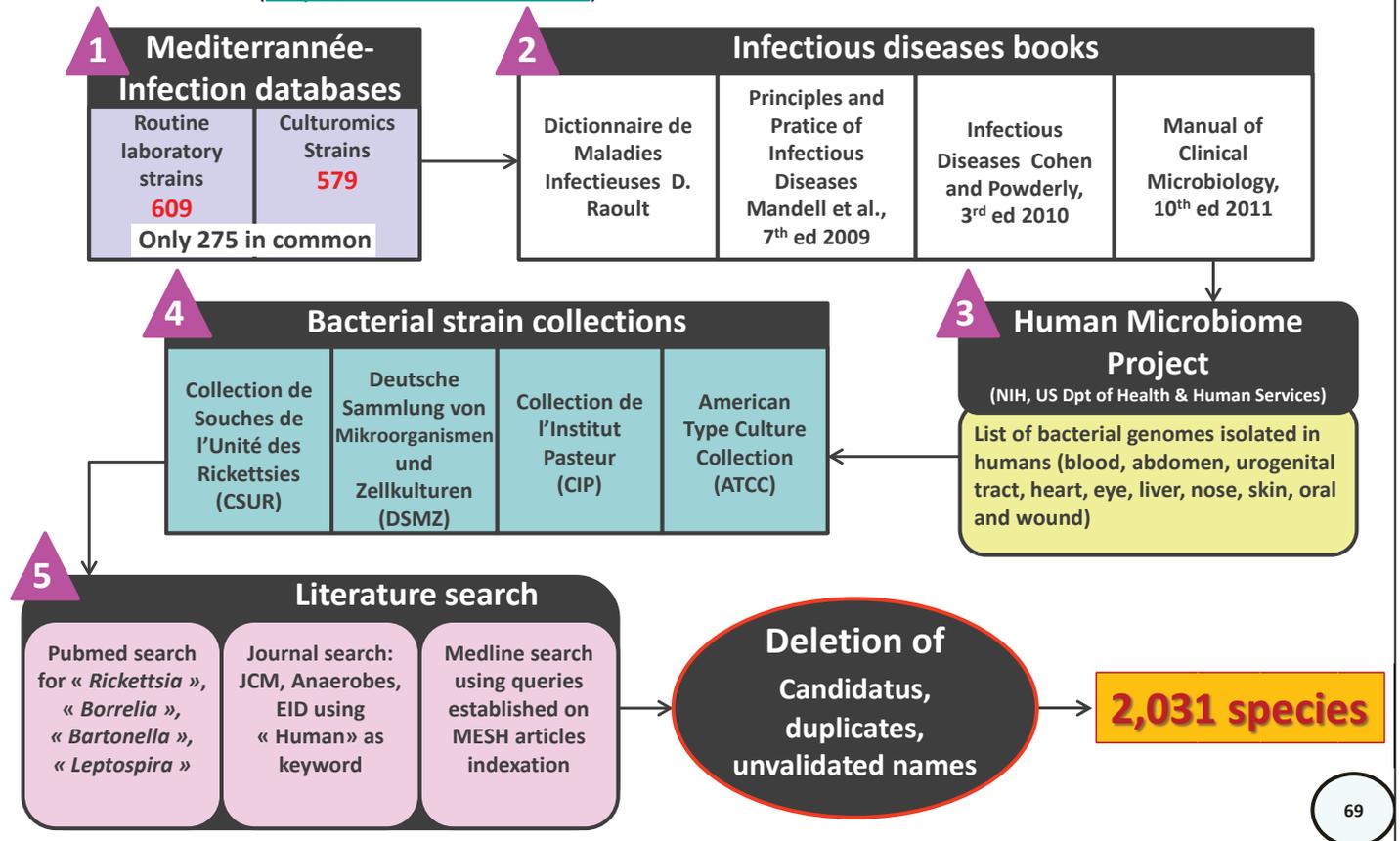
Taxonomic group	Known species	Predicted species ^a	Predicted viral species ^b	Source
Bacteria	10,000	$>10^7$	$>10^8$	Rohwer (2003) and Sogin et al. (2006)
Archaea	10,000	$>10^7$	$>10^8$	IUCN (2011)
Eukarya	1.74×10^6	1.5×10^7	10^8	IUCN (2011)
Animalia	1.37×10^6	1.2×10^7	10^8	IUCN (2011)
Vertebrates	65,000	100,000	10^6	IUCN (2011)
Invertebrates	1.3×10^6	1.2×10^7	10^8	Chapman (2009)
Arthropoda	1.1×10^6	1.1×10^7	10^8	IUCN (2011)
Insecta	950,000	9×10^6	10^8	May (1988)
Plantae	250,000	500,000	10^6	Chapman (2009)
Fungi	75,000	1.5×10^6	10^7	Hawksworth (2001)
Protista	50,000	100,000	10^6	IUCN (2011)

^aA significant fraction of archaeal and bacterial species are yet to be discovered; the eukaryotic species count will remain dominated by members of class *Insecta*

^bAll cellular organisms were assumed to be subject to infection by an average of 10 unique viral genotypes

The human bacteriome

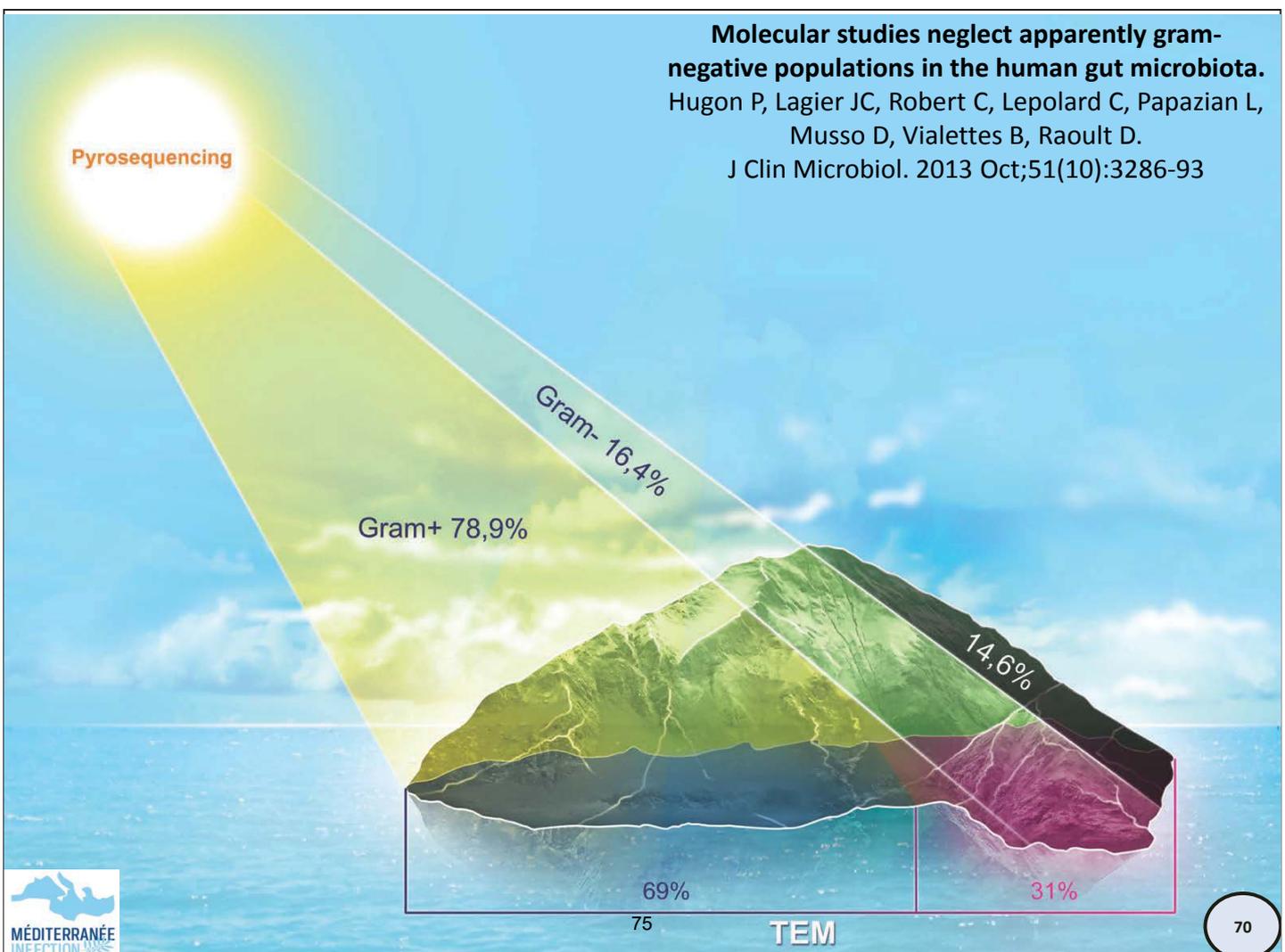
Identification of all human-associated bacteria among all bacterial species validated since 1980 (<http://www.bacterio.net/>). Results obtained from 5 different sources

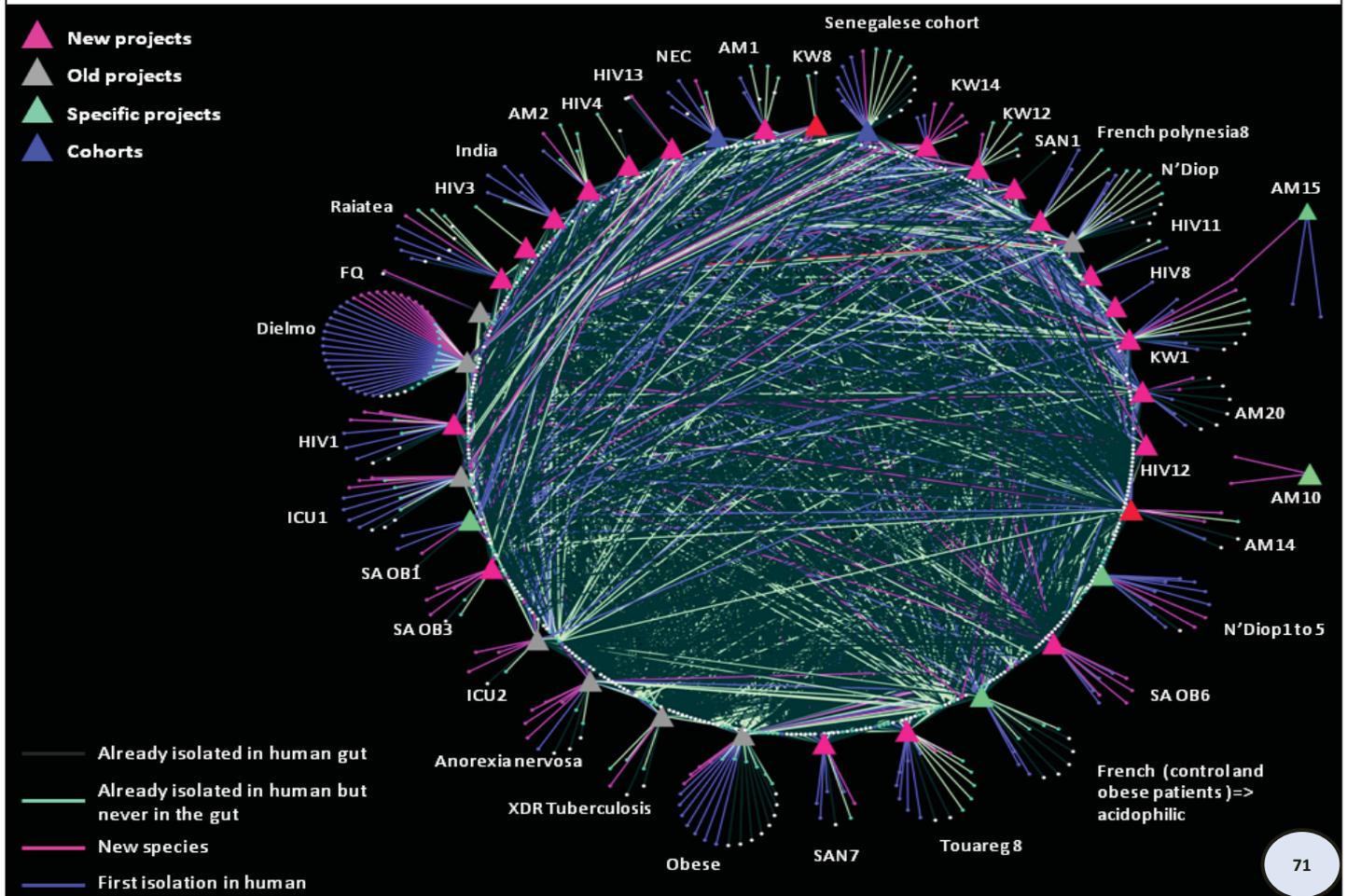


Molecular studies neglect apparently gram-negative populations in the human gut microbiota.

Hugon P, Lagier JC, Robert C, Lepolard C, Papazian L, Musso D, Vialettes B, Raoult D.

J Clin Microbiol. 2013 Oct;51(10):3286-93

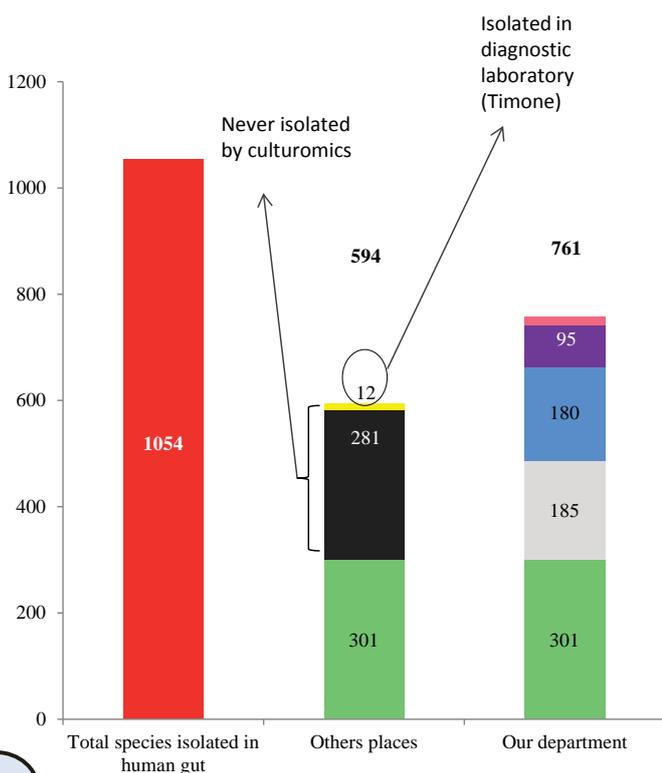




Prokaryotes isolated in the human gut

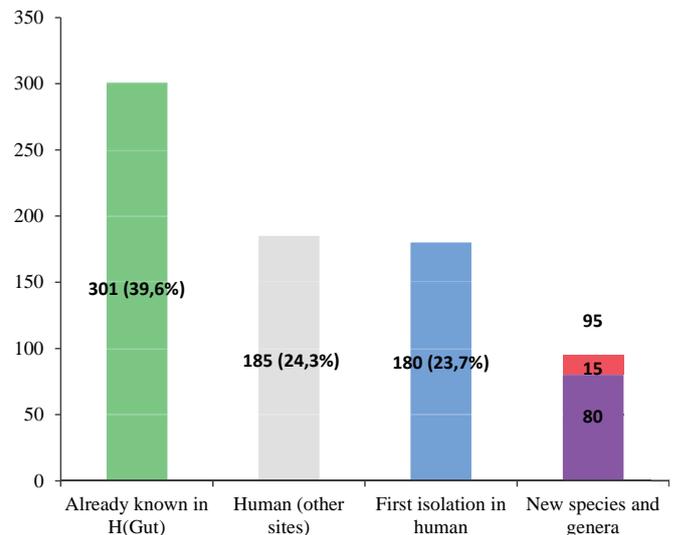
The world

Our lab

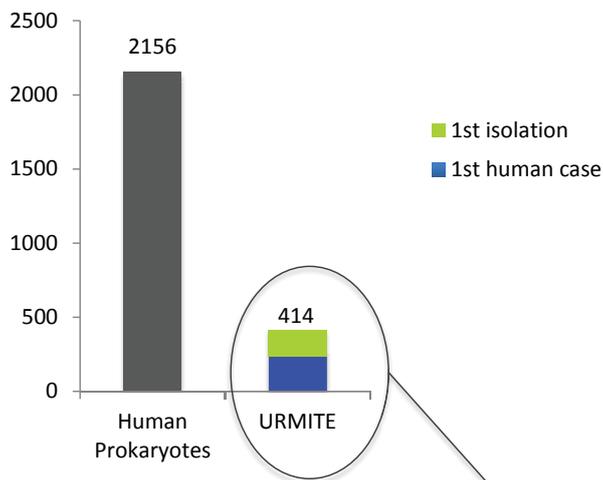


- Total Culturomics: 761 prokaryotes

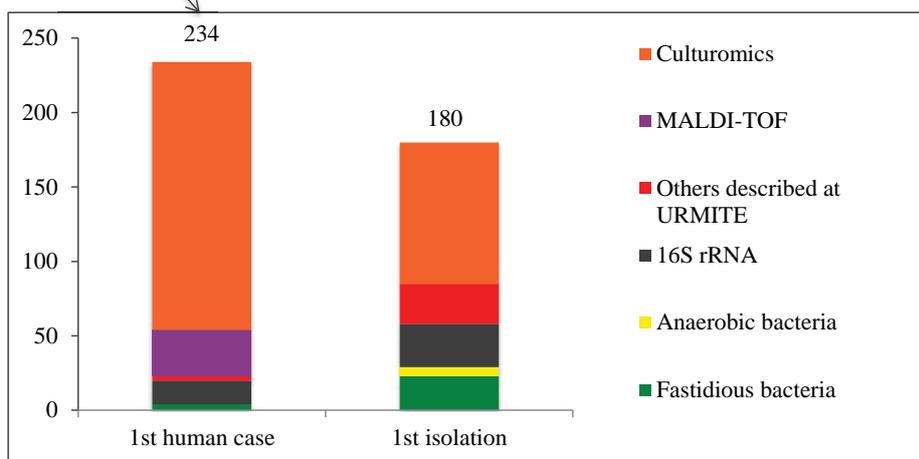
- 460 species newly isolated in the human gut (+77.2%)



Power of URMITE laboratory



Considering than 2.156 prokaryotes have been isolated in human, our Laboratory isolated **19,2 %** of human species for the first time.



73

Power of URMITE laboratory

	1st human case	1st isolation	Ref
Fastidious bacteria	4	22	
Anaerobic bacteria	NA	6	Anaerobe 2011
16S rRNA	16	11	JCM 2004
16S rRNA	NA	18	JCM 2000
Others described at URMITE	3	27	
MALDI-TOF	31	0	JCM 2013
Culturomics	177	95	
Total	231	179	410

Considering than 2.152 prokaryotes have been isolated in human, our Laboratory isolated **19 %** of human species for the first time.

77

74

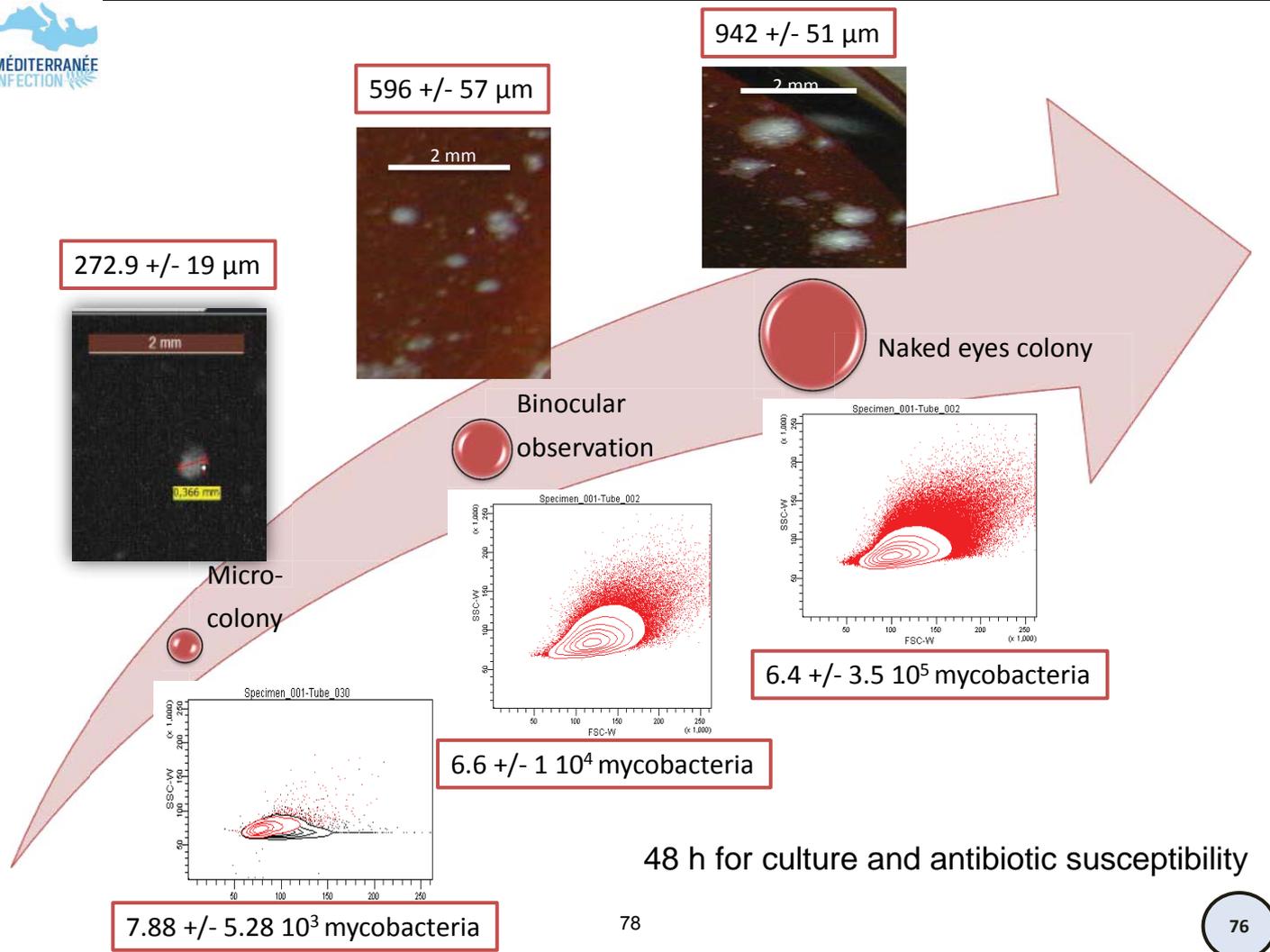
RAPID CULTURE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS



Pr DRANCOURT

- **Optimized composition** of new media for rapid culture of *M. tuberculosis* (**MOD4**).
- Optimized conditions for growth of *M. tuberculosis* :
 - **Microaerophilic** atmosphere
 - pH 6.8
 - T°C = 37°C
- Microcolonies detection by **Autofluorescence**

75



78

76



Avec AA Sans AA
F. necrophorum

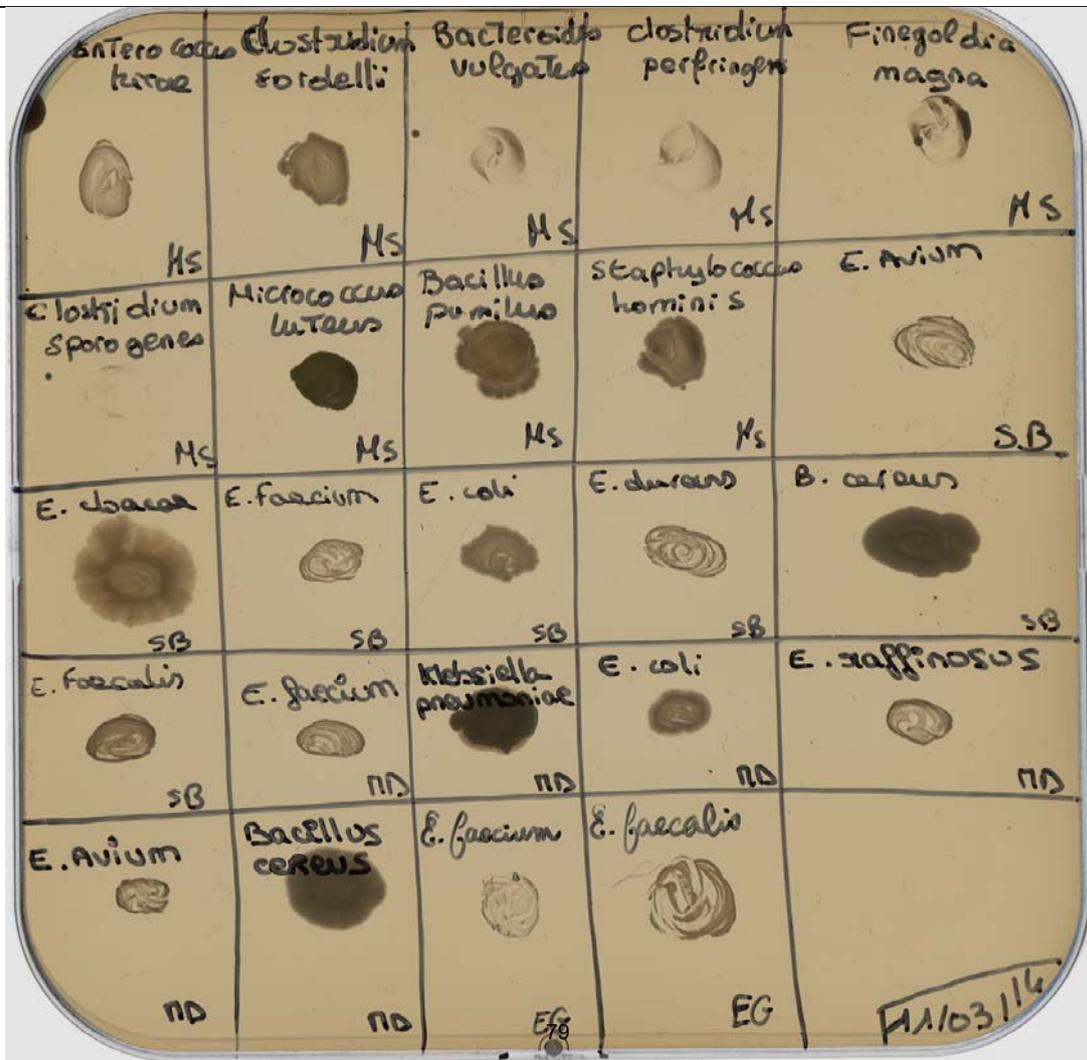
Avec AA Sans AA
R. gnavus

Next target:

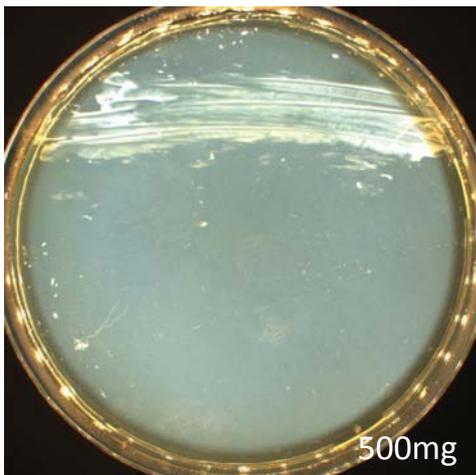
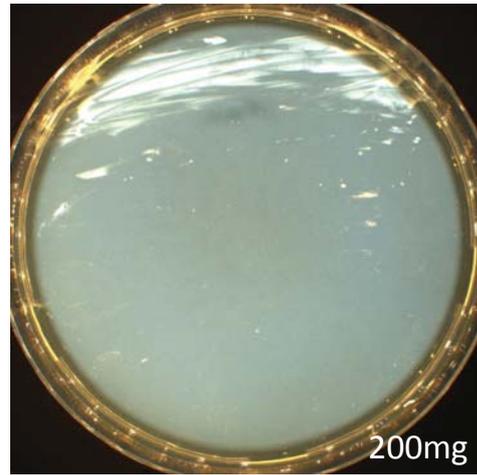
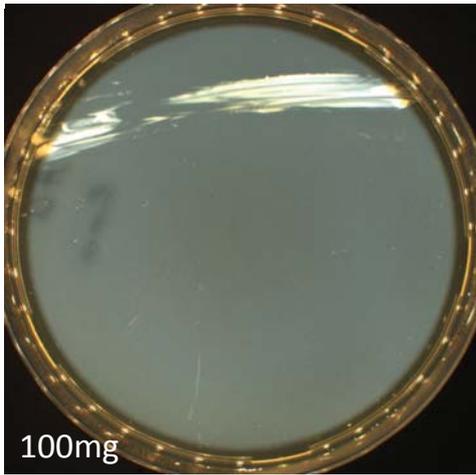
ANAEROBES

Aerobic culture of anaerobic bacteria using antioxidants: a preliminary report.

B. La Scola¹, S.Khelaifia¹, J-C.Lagier¹, D.Raoult^{1*}
European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. *In press*



Culture de Bacteroides thetaiotaomicron en aerobie



E-test Metronidazole de Bacteroides thetaiotaomicron sur le milieu AA en anaérobie

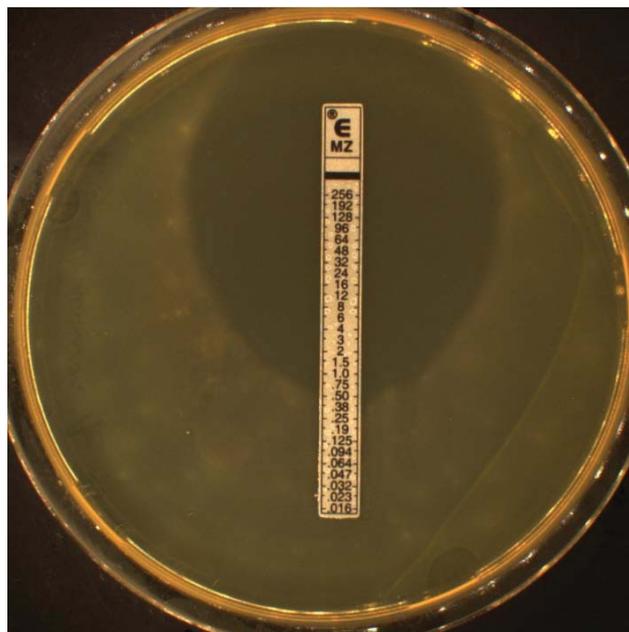


Table 1 Predicted diversity of cellular and viral species

Taxonomic group	Known species	Predicted species ^a	Predicted viral species ^b	Source
Bacteria	10,000	>10 ⁷	>10 ⁸	Rohwer (2003) and Sogin et al. (2006)
Archaea	10,000	>10 ⁷	>10 ⁸	IUCN (2011)
Eukarya	1.74 × 10 ⁶	1.5 × 10 ⁷	10 ⁸	IUCN (2011)
Animalia	1.37 × 10 ⁶	1.2 × 10 ⁷	10 ⁸	IUCN (2011)
Vertebrates	65,000	100,000	10 ⁶	IUCN (2011)
Invertebrates	1.3 × 10 ⁶	1.2 × 10 ⁷	10 ⁸	Chapman (2009)
Arthropoda	1.1 × 10 ⁶	1.1 × 10 ⁷	10 ⁸	IUCN (2011)
Insecta	950,000	9 × 10 ⁶	10 ⁸	May (1988)
Plantae	250,000	500,000	10 ⁶	Chapman (2009)
Fungi	75,000	1.5 × 10 ⁶	10 ⁷	Hawksworth (2001)
Protista	50,000	100,000	10 ⁶	IUCN (2011)

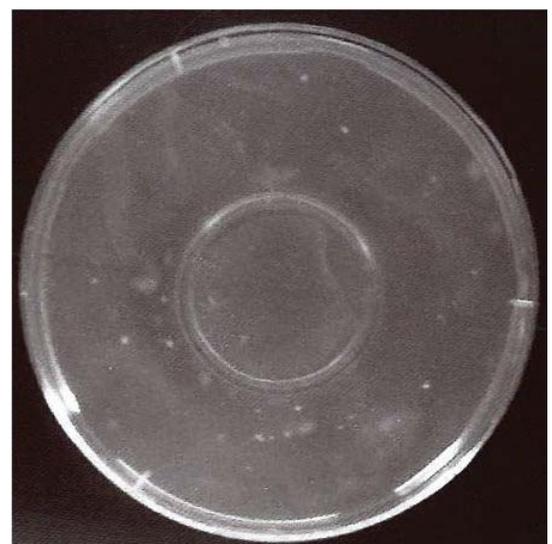
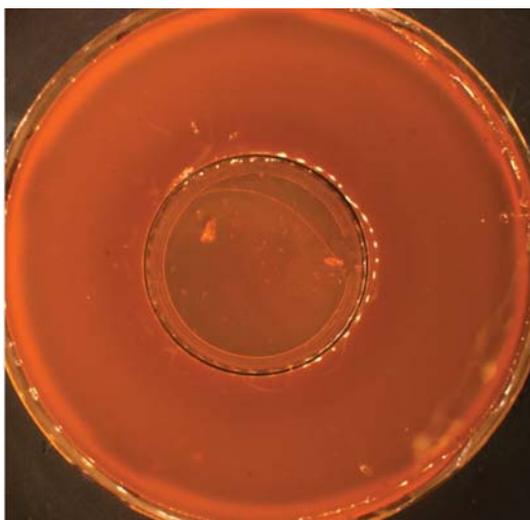
^aA significant fraction of archaeal and bacterial species are yet to be discovered; the eukaryotic species count will remain dominated by members of class *Insecta*

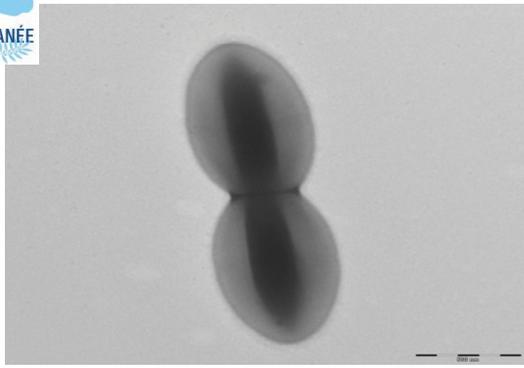
^bAll cellular organisms were assumed to be subject to infection by an average of 10 unique viral genotypes

p.64 By F.Rohwer

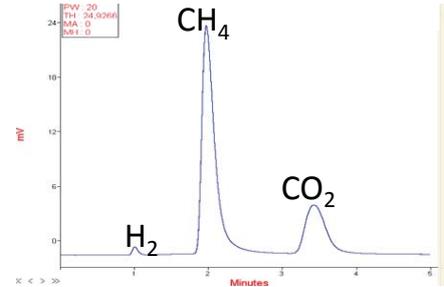
Colonies *M. smthii* sur gélose Aérobie

autofluorescence





Methane production



Methanobrevibacter smithii

Methane production by *M. smithii* was assessed by gas chromatography

Aerobic culture of methanogenic archaea from PCR positive stool specimen for *M. smithii*



Stool specimen + *B. thetaiotaomicron*

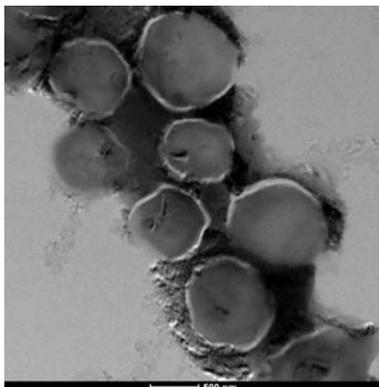
Methan was yet produced after 3 weeks incubation



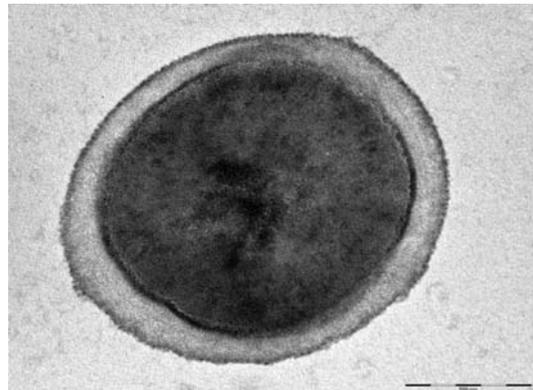
No methan was yet produced



Culture aérobie à 150g/L de NaCl



Coloration négative



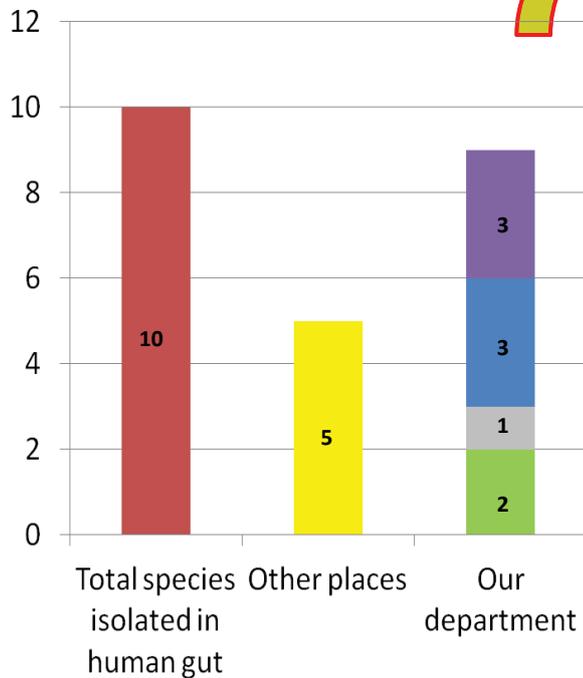
Inclusion

Haloferax alexandrinus

First halophilic archaea in humans!

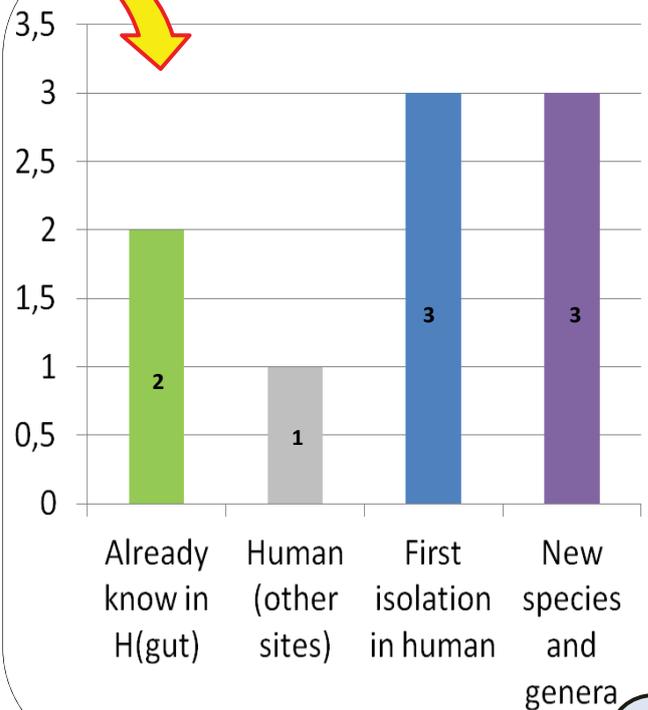
ARCHAEA, ISOLATES IN THE HUMAN GUT

The world



Our lab

6 species newly isolated in the digestive tract (60%)



85

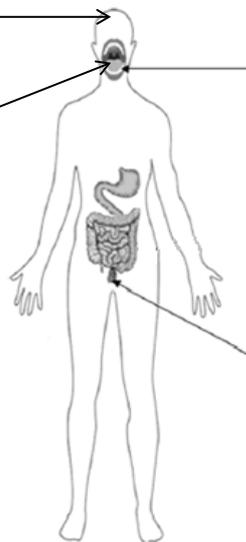
Localization of archaeal species cultivated in humans

Pathogens

- *Methanobrevibacter smithii*
- *Methanobrevibacter massiliense*
- *Methanobrevibacter oralis*

Species

- *Methanobrevibacter oralis*
- *Methanobrevibacter smithii*
- *Methanobrevibacter massiliense*
- *Methanobrevibacter oralis*
- *Methanobrevibacter millerae*
- *Methanobrevibacter arboriphilicus*
- *Haloferax alexandrinus*
- *Methanosphaera stadtmanae*
- *Methanobrevibacter smithii*
- *Methanomassiliococcus luminyensis*
- *Haloferax massiliensis*



- Already isolated in human gut
- Already isolated in human, never in the gut
- First isolation in human
- New species

83

86

Table 1 Predicted diversity of cellular and viral species

Taxonomic group	Known species	Predicted species ^a	Predicted viral species ^b	Source
Bacteria	10,000	>10 ⁷	>10 ⁸	Rohwer (2003) and Sogin et al. (2006)
Archaea	10,000	>10 ⁷	>10 ⁸	IUCN (2011)
Eukarya	1.74 × 10 ⁶	1.5 × 10 ⁷	10⁸	IUCN (2011)
Animalia	1.37 × 10 ⁶	1.2 × 10 ⁷	10 ⁸	IUCN (2011)
Vertebrates	65,000	100,000	10 ⁶	IUCN (2011)
Invertebrates	1.3 × 10 ⁶	1.2 × 10 ⁷	10 ⁸	Chapman (2009)
Arthropoda	1.1 × 10 ⁶	1.1 × 10 ⁷	10 ⁸	IUCN (2011)
Insecta	950,000	9 × 10 ⁶	10 ⁸	May (1988)
Plantae	250,000	500,000	10 ⁶	Chapman (2009)
Fungi	75,000	1.5 × 10 ⁶	10 ⁷	Hawksworth (2001)
Protista	50,000	100,000	10 ⁶	IUCN (2011)

^aA significant fraction of archaeal and bacterial species are yet to be discovered; the eukaryotic species count will remain dominated by members of class *Insecta*

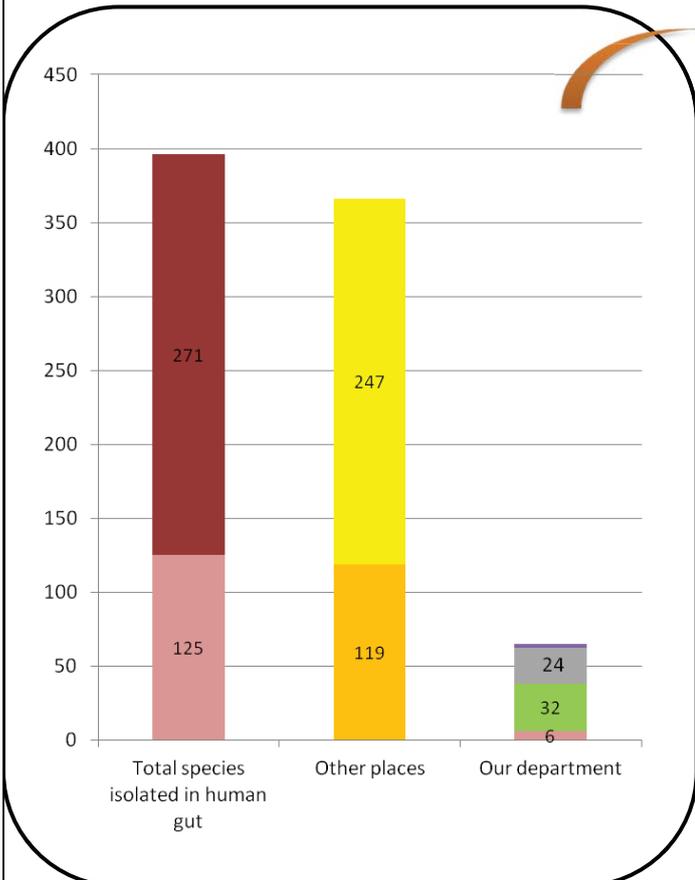
^bAll cellular organisms were assumed to be subject to infection by an average of 10 unique viral genotypes

p.64 By F.Rohwer

MICROEUKARYOTES ISOLATES IN THE HUMAN GUT

The world

Our lab



30 species newly detected in the digestive tract (7.5%)

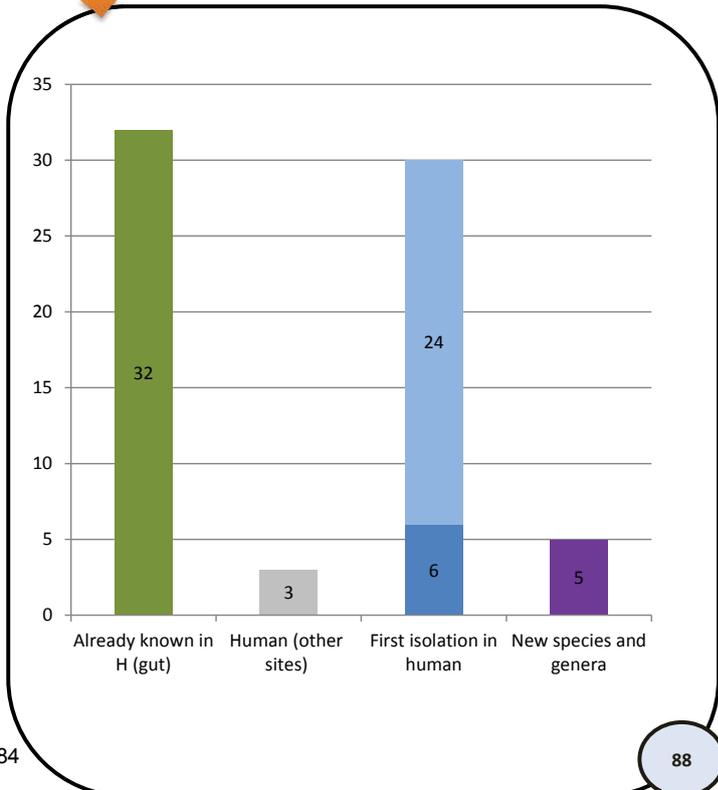


Table 1 Predicted diversity of cellular and viral species

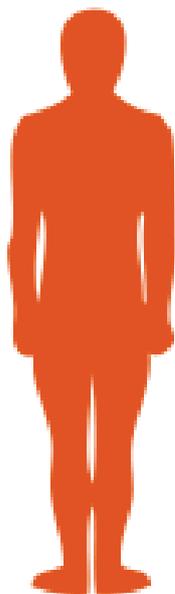
Taxonomic group	Known species	Predicted species ^a	Predicted viral species ^b	Source
Bacteria	10,000	>10 ⁷	>10 ⁸	Rohwer (2003) and Sogin et al. (2006)
Archaea	10,000	>10 ⁷	>10 ⁸	IUCN (2011)
Eukarya	1.74 × 10 ⁶	1.5 × 10 ⁷	10 ⁸	IUCN (2011)
Animalia	1.37 × 10 ⁶	1.2 × 10 ⁷	10 ⁸	IUCN (2011)
Vertebrates	65,000	100,000	10 ⁶	IUCN (2011)
Invertebrates	1.3 × 10 ⁶	1.2 × 10 ⁷	10 ⁸	Chapman (2009)
Arthropoda	1.1 × 10 ⁶	1.1 × 10 ⁷	10 ⁸	IUCN (2011)
Insecta	950,000	9 × 10 ⁶	10 ⁸	May (1988)
Plantae	250,000	500,000	10 ⁶	Chapman (2009)
Fungi	75,000	1.5 × 10 ⁶	10 ⁷	Hawksworth (2001)
Protista	50,000	100,000	10 ⁶	IUCN (2011)

^aA significant fraction of archaeal and bacterial species are yet to be discovered; the eukaryotic species count will remain dominated by members of class *Insecta*

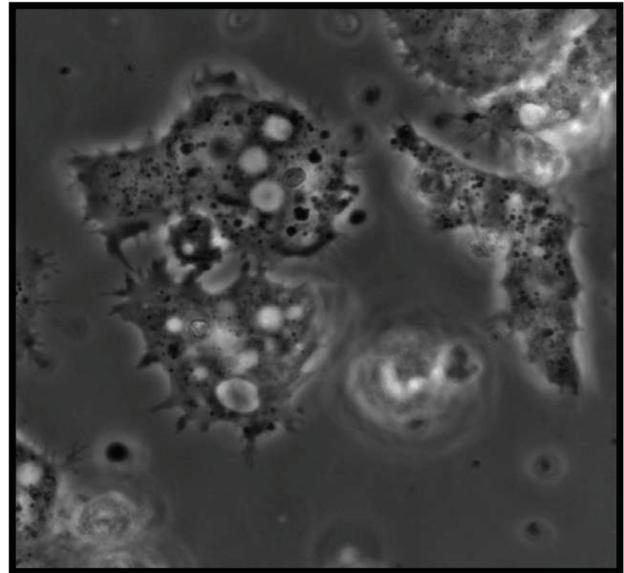
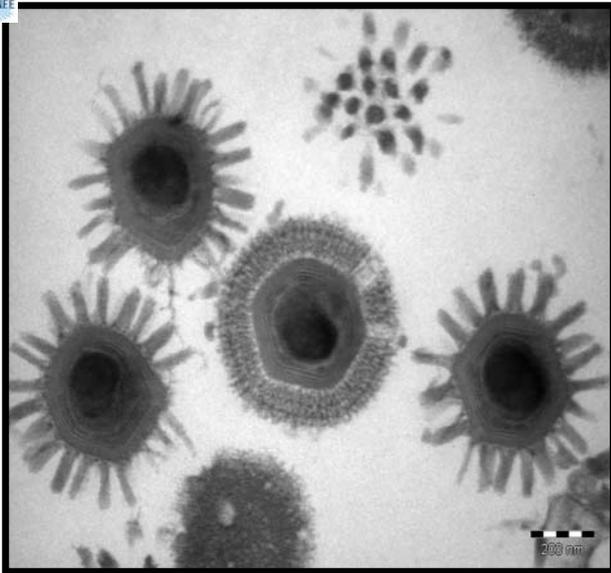
^bAll cellular organisms were assumed to be subject to infection by an average of 10 unique viral genotypes

p.64 By F.Rohwer

Ds DNA viruses: families in humans



- *Herpesviridae*
- *Adenoviridae*
- *Marseille viridae* ← Isolated
- *Mimiviridae* ← Isolated
- *Faustovirus* ← Sequences
- *Virophage* ← Serology
- *Polyomaviridae*
- *Poxviridae*



Amoeba for pathogen isolation

Legionella and Mimivirus

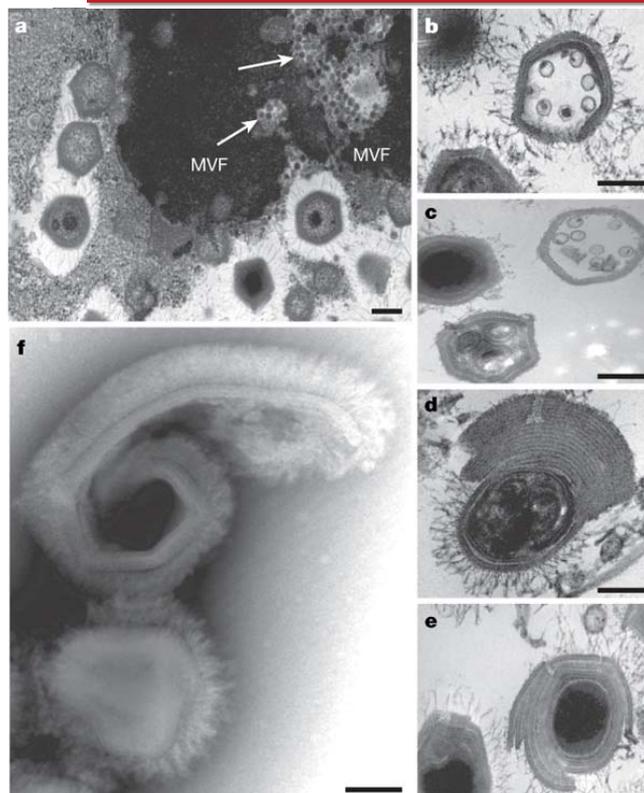
Raoult D, et al. The 1.2-megabase genome sequence of Mimivirus. *Science*. 2004;306:1344-50.

La Scola B, et al. A giant virus in amoebae. *Science*;299:2033.



91

THE VIROPHAGE AS A UNIQUE PARASITE OF THE GIANT MIMIVIRUS



BL Scola *et al.* *Nature* **000**, 1-5 (2008) doi:10.1038/nature07218

nature

Different morphological aspects of mamavirus and Sputnik.

92

First isolation of Mimivirus in a patient with pneumonia.

Saadi H, Pagnier I, Colson P, Cherif JK, Beji M, Boughalmi M, Azza S, Armstrong N, Robert C, Fournous G, La Scola B, Raoult D.
 Clin Infect Dis. 2013 Aug;57(4):e127-34.

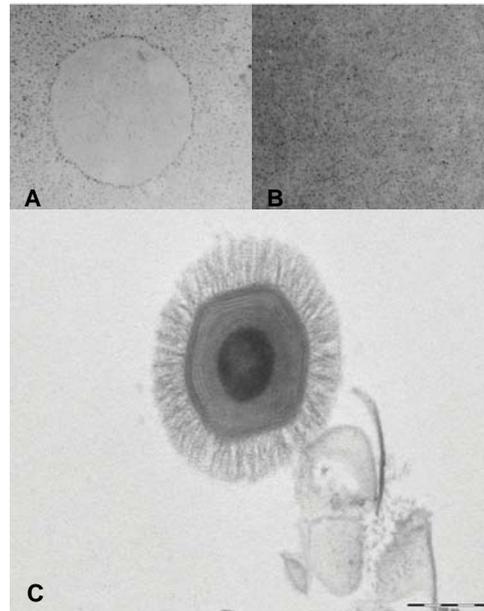


Figure 1A-B. Visualization of lysis plaque, on agar plate coated with *A. polyphaga*, due to Mimivirus (A) and negative control (B).
Figure 1C. LBA111 virus staining with ruthenium red.

93

Immunofluorescence using Marseillevirus antibodies on viral particles purified from serum 27725

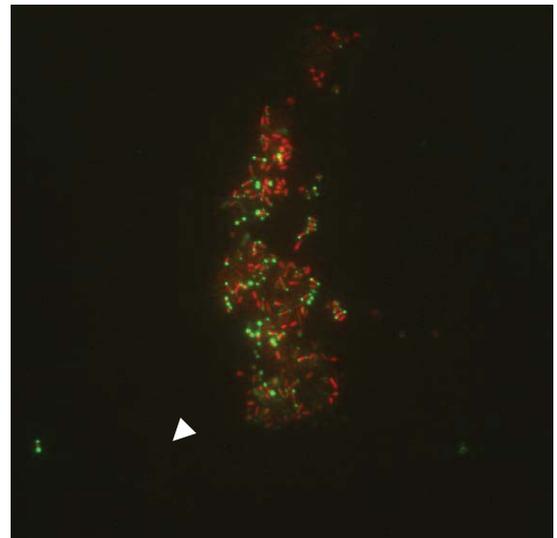


Cytoblock
 Gelose inclusion
 of purified viral
 particles

Paraffin inclusion
 Thin slice section

Giant virus in the blood

Green : MarV polyclonal Ab
 Red : DAPI
 100X

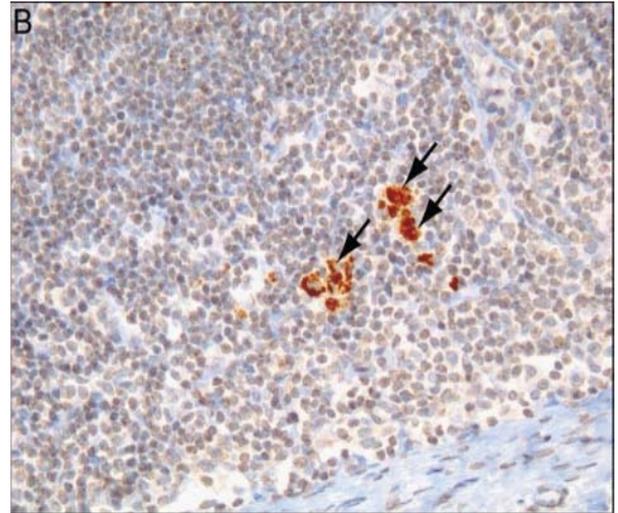
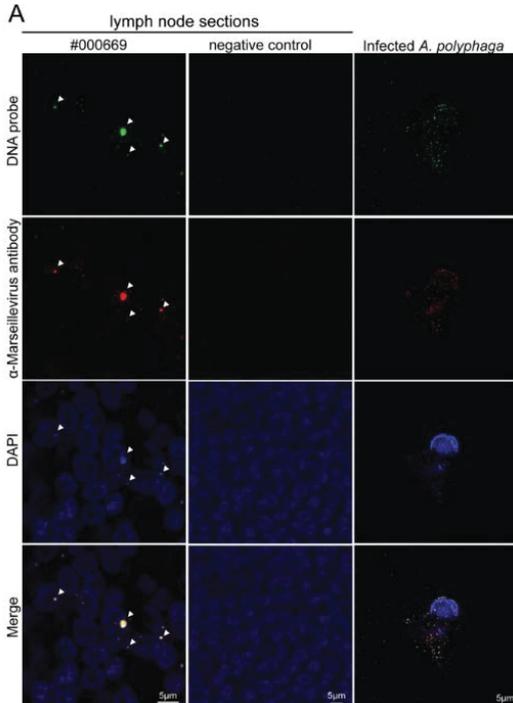


Marseillevirus-like virus recovered from blood donated by asymptomatic humans.
 Popgeorgiev N, Boyer M, Fancello L, Monteil S, Robert C, Rivet R, Nappes C, Azza S, Chiaroni J, Raoult D, Desnues C.
 J Infect Dis. 2013 Oct 1;208(7):1042-50.

Marseillevirus prevalence in multitransfused patients suggests blood transmission.
 Popgeorgiev N, Colson P, Thuret I, Chiaroni J, Gallian P, Raoult D, Desnues C.
 J Clin Virol. 2013 Dec;58(4):722-5

Fig 2

Detection of Marseillevirus lymph node infection



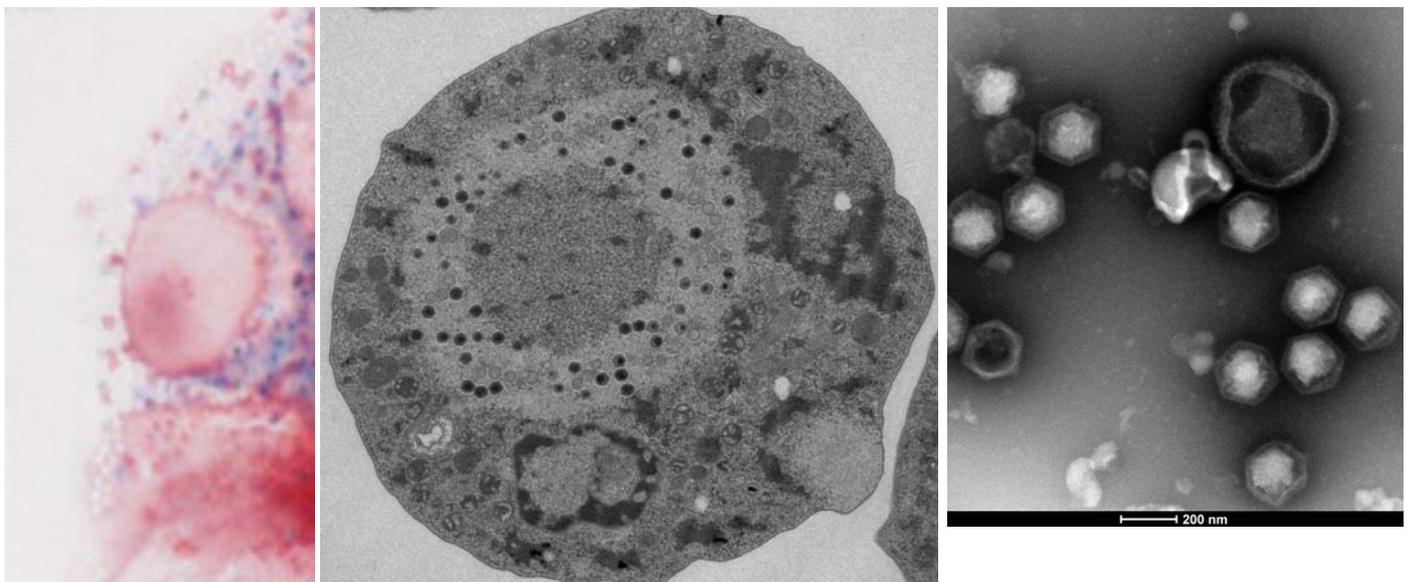
(B) Immunohistochemical detection of Marseillevirus lymph node infection. Immunohistochemical detection of Marseillevirus in a lymph node from patient no. 000669 using a mouse polyclonal anti-Marseillevirus antibody at a 1/1,000 dilution and a hematoxylin and eosin counterstain. Note the intracellular location of the virus in the macrophage cytoplasm (original magnification, $\times 200$).

(A) Combined FISH (DNA probe) and immunofluorescence (α -Marseillevirus) detection of Marseillevirus infection in a thin section of baby lymph node (no. 000669). A PCR-negative lymph node was used as an internal control for the experiment. Nucleic acid was stained with DAPI. An amoeba at 6 h postinfection with Marseillevirus (right panels) was presented as a positive control.



Application to *Hartmanella vermiformis*

- Inoculation of sewage samples on *Hartmanella vermiformis* using High Throughput Cytometry on 90 samples/ 6 detected lysis



- Detection in 4 of a « new giant » virus family: provisionnal *Faustovirus*

Marseilleviridae ★
(N=20)

Mimiviridae lineage A ★
(N=35)

Mimiviridae lineage C ☆
(N=31)

Mimiviridae lineage B ★
(N=8)

Faustovirus ★
(N=8)

Sequenced: 10

Sequenced: 25

Sequenced: 23

Sequenced: 8

Sequenced: 8

Environment: 19
Human: 1

Environment: 24
Human: 1

Environment: 29
Human: 2

Environment: 8

Environment: 8

Tunisia: 12
France: 7
Senegal: 1

France: 26
Brazil: 5
UK: 1
Senegal: 1
Guyana: 1
Lebanon: 1

France: 25
Tunisia: 4
Senegal: 2

France: 5
Tunisia: 2
Saudi Arabia: 1

France: 4
Senegal: 3
Lebanon: 1

Marseillevirus
Cannes 8
Cannes 9
Saint-Charles
Senegalvirus
S4
E4-41
E17
Tunisvirus
Insectomime
Seb 1 eau
Seb 1 sol
Seb6 sol
Seb2 sol
Oued 1
Cité 1
Rivière 1
Puit 1
Hamмам 1
Sidi thabet

A. castellanii Mamavirus	
A. polyphaga Mimivirus	
Sangue	MimiDakar4
Terra2	Borrely
Pointe-Rouge 2	Amazonia
Cher	Kroon
Fauteuil	Niemeyer
Longchamps	A06huitre
Lactours	Battle 57
Pointe-Rouge 1	Battle 66
Lentille	Battle 83
Marais	Battle 85
Univirus	Battle 13
Sambavirus	Battle 10
Montadette2	E16
Battle 6	E22
Battle 7	Guyanne2
Battle 19	Mimigriffini
Battle 27	

Courdo 11
Montpellier
Courdo 7 virus
Terra 1
Mont1
LBA111
Shan
Avenue 9
Courdo 5
Bus
Potager
Balcon
TerrainC
Montadette1
Feuillage
Sète2
Battle43
Afrovirus
Cornil
Capucin
T6
Ursino
J3

Ochanvirus
Goulette
Boug1
Monve virus
Moumouvirus
Istres
Battle49
Saudian

FaustoDakar3
FaustoDakar5
FaustoDakar6
E9
E12
E23
E24
Liban4



Faustovirus DNAPol

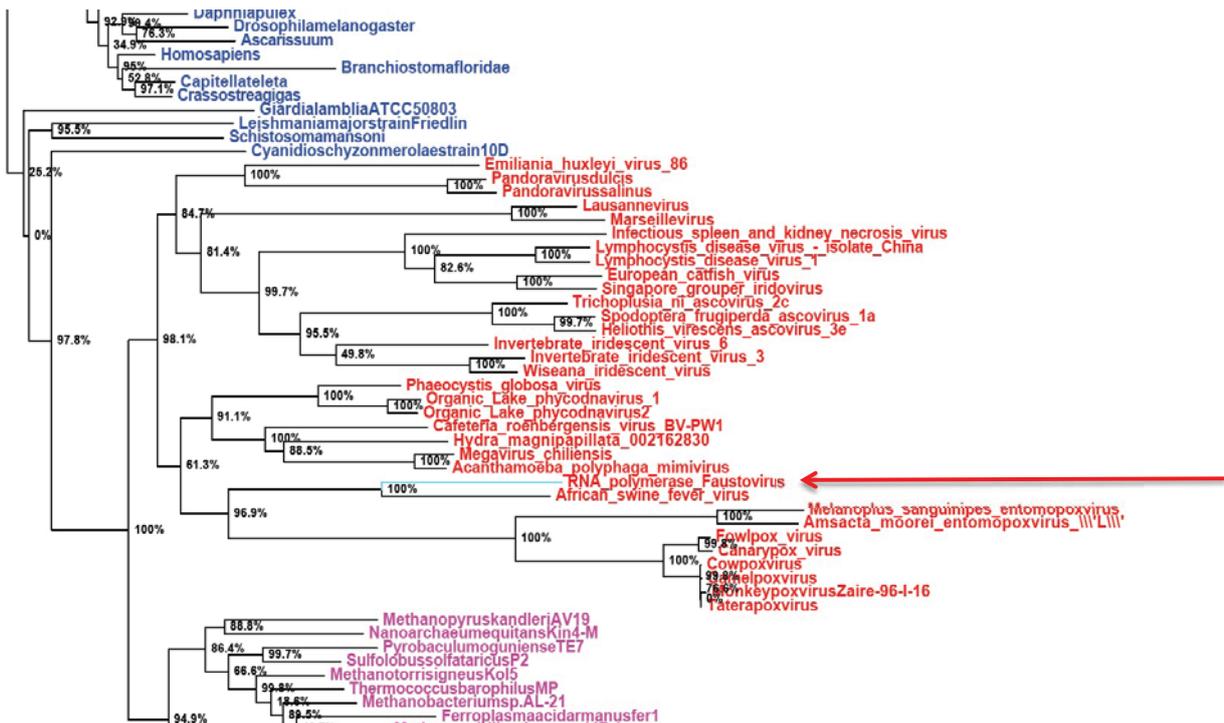
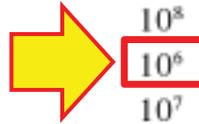


Table 1 Predicted diversity of cellular and viral species

Taxonomic group	Known species	Predicted species ^a	Predicted viral species ^b	Source
Bacteria	10,000	>10 ⁷	>10 ⁸	Rohwer (2003) and Sogin et al. (2006)
Archaea	10,000	>10 ⁷	>10 ⁸	IUCN (2011)
Eukarya	1.74 × 10 ⁶	1.5 × 10 ⁷	10 ⁸	IUCN (2011)
Animalia	1.37 × 10 ⁶	1.2 × 10 ⁷	10 ⁸	IUCN (2011)
Vertebrates	65,000	100,000	10 ⁶	IUCN (2011)
Invertebrates	1.3 × 10 ⁶	1.2 × 10 ⁷	10 ⁸	Chapman (2009)
Arthropoda	1.1 × 10 ⁶	1.1 × 10 ⁷	10 ⁸	IUCN (2011)
Insecta	950,000	9 × 10 ⁶	10 ⁸	May (1988)
Plantae	250,000	500,000	10 ⁶	Chapman (2009)
Fungi	75,000	1.5 × 10 ⁶	10 ⁷	Hawksworth (2001)
Protista	50,000	100,000	10 ⁶	IUCN (2011)



^aA significant fraction of archaeal and bacterial species are yet to be discovered; the eukaryotic species count will remain dominated by members of class *Insecta*

^bAll cellular organisms were assumed to be subject to infection by an average of 10 unique viral genotypes

p.64 By F.Rohwer

- TABASCO, Hot Ketchup and human stool
- Positive detection by RT-PCR

TEM ~ 10⁹/ml

- Is it multiplying in humans?
- Is it causing something?



P.Colson. *Pepper Mild Mottle Virus, a Plant Virus Associated with Specific Immune Responses, Fever, Abdominal Pains, and Pruritus in Humans.* Plos one. 2010

- **CESUR**

<http://www.mediterranee-infection.com/article.php?laref=258&titre=new-microbes>

- **BUR - Bacteriocins database URMITE**

<http://drissifatima.wix.com/bacteriocins>

- **Resistome**

<http://www.mediterranee-infection.com/article.php?laref=318&titre=new-delhi-metallo-lactamase-around-the-world->

- Culturomics/prokaryote in progress

CONCLUSION

Problem

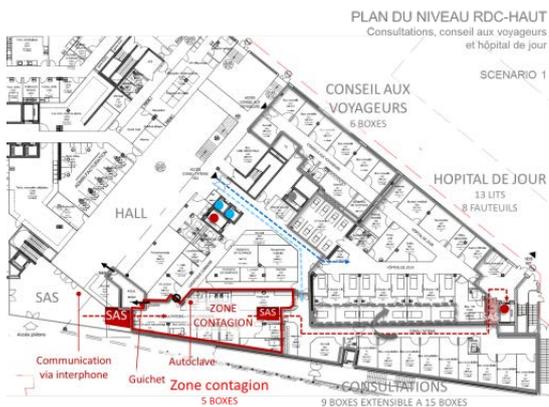
- TVA
- Parasitology

1) Work Package 1 : Contagion

Philippe Brouqui

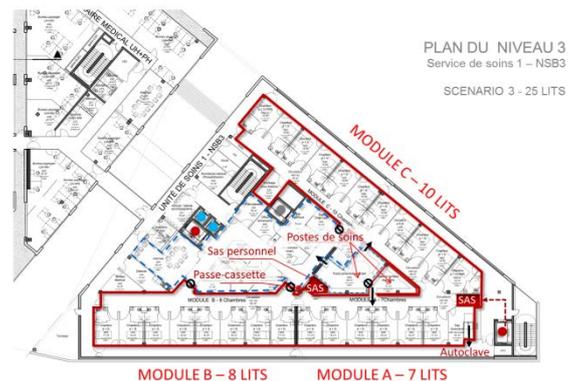
Mettre en place des méthodes d'évaluation de la transmission de la contagion

1. Organiser les circuits de la contagion dans le futur bâtiment.



Le circuit des patients contagieux est maintenant bien établi avec nos collègues Urgentistes et le Samu. Une unité de 15 lits de Maladies Infectieuses Aigues Post Urgence (MIA) devra ouvrir en janvier 2015 à la Timone permettant de mettre en place ces circuits et

de les tester pendant un an avant l'ouverture du bâtiment IHU. Un circuit dédié aux patients contagieux a été identifié dans le futur bâtiment permettant une gestion optimisée de la contagion entre la consultation, l'hospitalisation de jour et le conseil au voyageur. Un **secteur de consultation des contagieux, modulable**, permettra en cas



d'épidémie une prise en charge sécurisée de ces patients. Un **détecteur de température** est placé à chaque entrée du bâtiment. Il interdit l'accès aux personnes fébriles (malades visiteurs ou personnels) qui passent par le sas, sont équipés d'un masque et sont prises en charge par le médecin de garde. Pour l'hospitalisation ; 2 unités de 25 lits en chambre seule et pression négative et **une unité de 25 lits en confinement NSB3 modulable en 3 modules de 7,8 et 10 lits** avec un monte malade à chaque extrémité permettra une prise en charge

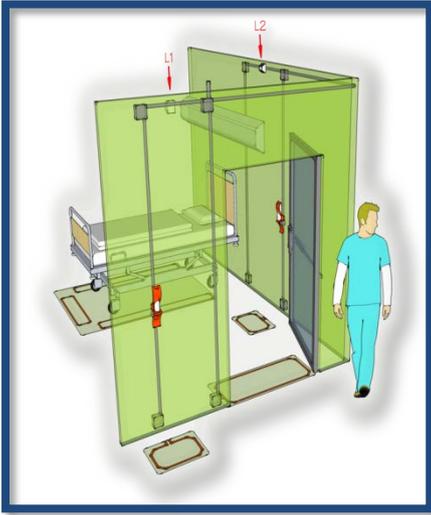
sécurisée des patients hospitalisés. Un accès direct aux urgences générales et au plateau technique du BMT.

2. Réorganisation de la médecine du travail et des conditions pour l'embauche et la surveillance des personnels exposés en maladies infectieuses

La médecine du travail a été réorganisée avec la désignation d'un **médecin du travail dédié au personnel APHM de l'IHU** (Dr Bajon) prenant en charge l'embauche et le suivi des personnels. **Un poste d'interne en médecine du travail a été créé dans l'IHU.** Celui-ci est chargé de voir les personnels à l'embauche et lors des points de surveillance annuel de faire les bilans nécessaires et de montrer les personnels à leur médecins du travail respectifs. Compte tenu des risques infectieux auxquels ils sont exposés certaines vaccinations ou protection immunitaire sont rendus 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.

Optimiser le soin en maladies infectieuses par la technologie et accompagner le changement par les sciences humaines et sociales

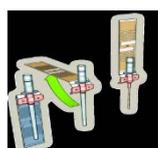
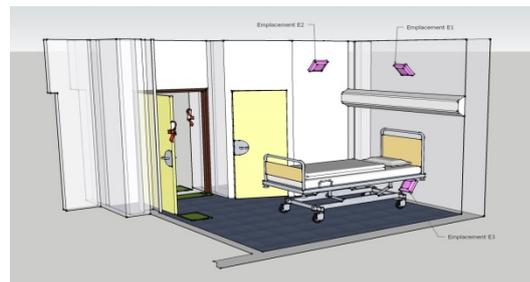
- 1. Etat des lieux 2014 sur les technologies innovantes pour la traçabilité de l'hygiène des mains : Medihandtrace®*



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 et c'est terminé en Juin 2014. Comparé à la vidéo, le système a une sensibilité de 95,65% et une spécificité de 100% (*Boudjema et al 2013*). Une étude dans 7 chambres équipées, sur 5 mois avec plus de 15,000 observations donnant lieu à la saisie de plus de 2 millions de données a permis de montrer que l'hygiène des mains était très en dessous de ce qui était rapporté, qu'elle était très individu-spécifique, que les plus mauvaises observances étaient liées à l'organisation des soins (entrée et sorties multiples) pendant les nursing, et qu'il y avait un effet exemple des personnels « compliant » permettant de donner une suite à ce projet avec : une étude psychologique individuelle des personnels pour décrire les profils des « compliant » versus les « non-compliant » (Cf infra) , des formations à la carte pour améliorer l'hygiène des « non compliant », réorganiser les soins sous forme de kit de travail pour les nursing, enfin disposer des alarmes visuelles et sonores sur les distributeurs de SHA pour rappeler le lavage des mains aux personnels qui l'aurait oublié. D'autre part une étude sur les pratiques des soignants par vidéo enregistrement a permis de confirmer les résultats ci-dessus et de mettre en évidence outre les problèmes posés par le port des gants, le problème posé par la délivrance des plateaux repas dans l'observance de l'hygiène des mains (*S Boudjema 2014 article soumis*).

2. Etat des lieux 2014 les technologies innovantes pour la traçabilité de la pose des cathéter veineux Cathetrace®

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. Cathetrace® a fait l'objet d'une demande de soutien à l'IHU et a OSEO qui ont financé la phase initiale prototype (**50 et 30 K€respectivement**). L'année 2014 a permis la sélection des composés électroniques et de la fabrication des prototypes en laboratoire. En Novembre le système a été installé dans deux chambres de l'hôpital Nord pour faire les essais sur le terrain et vérifier les interactions électromagnétiques.

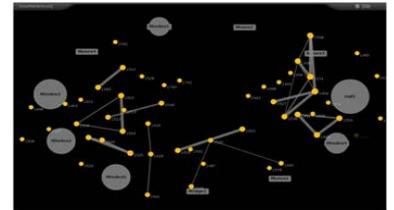
3. Etat des lieux 2014 sur la traçabilité des soins par le patient smart reader® : Le « Patient Care Smart Reader » ou « Terminal Communicant pour Chambre Patient » s'inscrit dans le cadre de la ligne produits Medihandtrace®. Il permet l'enregistrement des soins apporté au patient par système code barre. Il est couplé aux autres produits Medihandtrace® par le logiciel « Secure patient® ». Il permet une traçabilité des actes



soignants. En 2014, le logiciel a été finalisé et la connectivité établie dans le service de l'Hôpital Nord. 17 appareils ont été achetés sur des crédits de recherche (Amidex). Deux appareils ont mis en place en novembre 2014 et les tests sont en cours. Une étude de comparaison du PSR avec le diagramme de soin conventionnel démarrera en début d'année 2015 dans le cadre d'un Master 2 d'infirmière. Si celui se montre performant il est prévu de le coupler au dossier patient informatisé en déploiement à l'AP-HM.

4. Etat des lieux 2014 du suivi de la contation par RFID active (wearable sensor technology)

Financé par un Amidex en 2013 en association avec l'Institut de physique théorique de marseille luminy (IPT) CNRS qui ont développé en partenariat avec des industriels des



detecteurs portable en technique RFID et qui permet d'établir des réseaux de contact et de suivre les contacts entre les soignants, nous avons entrepris la fusion des données des databases de Medihandtrace® pour essayer d'aphrender les contacts sociaux des soignants après contact contaminant auprès du malade. Cette combinaison des deux



approches Medihandtrace et WST pourrait permettre de suivre les modes de transmission des agents pathogènes en milieu hospitalier.

Etat des lieux 2014 sur l'évaluation des comportements des personnels vis-à-vis des nouvelles technologies et de la recherche en général en établissement de soins.

Une étude anthropologique du vécu des soignants par rapport aux technologies innovantes et à la recherche académique par les chercheurs en SHS de l'IHU a montré le fossé qu'il y avait entre la perception des soignants et celles des médecins chercheurs témoignant de la persistance de la lutte des classes. Même si les soignants se prêtent volontiers à la recherche, il n'en reste pas moins qu'ils ne comprennent pas l'intérêt de cette recherche qui est loin de leurs préoccupations journalières (charge de travail et déficit en personnel). Les technologies nouvelles les font sourire elles n'y croient pas vraiment mais sont prêtes à essayer si celles-ci peuvent leur faciliter le travail. Ces résultats sont en cours de publication (C Tarantini à soumettre)

Valorisation du WPI

Industrielle : Une StartUp « MediHandTrace » et en cours de formalisation. Elle sera chargée de commercialiser les produits issus du R&D avec comme objectif d'anticiper sur les marchés en amont du développement des produits.

Industrielle et académique : une demande de Labcom labélisée par Eurobiomed® en Septembre 2014 a été déposée à l'ANR pour permettre la pérennisation de l'activité du consortium MediHandTrace dans le développement d'outils de traçabilité pour la qualité et la sécurité des soins.

Académique (Manuscrit)

1. Observation of HWC practices by video recording :S Boudjema et al. Soumis a JCHE 2014
2. Medihandtrace: hand disinfection pitfalls as observed by automatic continuing monitoring: JC Dufour et al. en preparation pour JAMA
3. HWC behavior towards new developing technologies and research in health care. C Tarantini et al. En preparation pour PLOS One

Perspectives

Evolutions technologiques : nous allons équiper le service des MIT de dispositif de distribution de SHA avec alarmes visuelles et auditives et vérifier l'efficacité de celles-ci sur le lavage des mains. Nous sommes en cours d'étude de l'effet de l'information par SMS des personnels de soins sur leur taux de lavage des mains. Nous sommes en train d'évaluer de nouvelles antennes au sol pour une variante du système Medihandtrace

Lutte contre la contagion des maladies hautement contagieuses

L'épidémie d'infection a virus Ebola nous montre a quel point nous sommes ignorant sur les modes de contagions (les Personnels soignants touchés par Ebola, ne se souviennent pas dans la plupart des cas avoir été contaminé). En utilisant notre approche, utilisation des technologies nouvelles et des SHS nous souhaitons nous rapprocher des Equipes de terrains comme MSF ou POSF (Pompier sans Frontières) pour investiguer les voies de contagions. Un premier travail en collaboration avec le laboratoire de Psychologie et des sciences cognitives de St Charles a été initié avec MSF pour évaluer la perception du risque de contagion VFE chez les soignants se rendant sur le terrain. Un autre travail pourrait utiliser

les technologies de WST pour établir les contacts potentiels entre soignant et patients victime d'EBOLA.

Nous avons entrepris récemment étude anthropologique d'évaluation de l'état de préparation des soignants des centres référents Français pour la prise en charge des infection a virus Ebola. Elle a montré que les soignants (particulièrement les IDE) n'étaient pas confiant dans les protocoles traduisant l'incompréhension de ceux-ci aux changements de recommandation.

Les équipes de R&D ; Bernard Buzuru MBE, Serge Ternoir MBE, Philippe Graille MBE, Cédric Namblard MHT, Yves Gaboriaud MN, Nathalie Palumbo MN, Raoul Correggi HS, Olivier Cottron Chrystens, Bernard Delord EH

Les équipes médicales, paramédicales et Sciences Humaines et Sociales : Philippe Brouqui AP-HM, Jean-Charles Dufour AP-HM, Pauline Reynier AP-HM, Sophia Boudjema AP-HM ,Alberto Soto Aladro ORS ,Olga Florea AP-HM, Isabelle Desquerre AP-HM, Isabelle Legras AP-HM, Elisabeth Costa AP-HM, Patrick Peretti-Watel Inserm, Philippe Patouraux Inserm, Clément Tarantini Inserm

Créer des cohortes homogènes de patients



L'Institut Hospitalo Universitaire Méditerrané Infection s'est fixé comme objectif stratégique de développer sa recherche clinique en collaboration avec les structures institutionnelles existantes. Son

objectif opérationnel étant d'augmenter le nombre d'essais cliniques à promotion institutionnelle (AP-HM) déposés par l'IHU. Une personne entièrement dédiée à la

coordination et structuration de la recherche clinique de l'IHU a été détachée sur l'IHU Méditerrané infection. L'objectif était de réaliser 1000 inclusions de patients dans les cohortes de l'IHU dans l'année. En 2013, plus de 1600 inclusions ont été réalisées et 2120 en 2014 portant le nombre d'inclusion dans les cohortes de l'IHU a plus de 3700 patients en deux ans.

Table 1 : Progression des inclusions dans les cohortes de l'IHU en 2014

Etudes	Total étude 2013	Total étude 2014	Total étude 2013 + 2014
POC Pneumonie	111	164	275
Endocardite	318	443	761
Péricardite	81	111	192
Infections osseuses	105	482	587
POC Diarrhée	74	61	135
Kératite	92	106	198
POC Angine	249	156	405
Tuberculose	129	91	220
Diarrhée du voyageur	127	97	224
Encéphalite	0	10	10
Fièvre Q	72	46	118
Pèlerins	141	101	242
POC Fièvre voyageur	13	36	49
POC IST	6	20	26
POC Méningite	19	17	36
SDF	0	145	145
Uvéite	31	22	53
Whipple	39	12	51
Total	1607	2120	3727

Conclusion et perspective: Les miles stones concernant le bâtiment sont respectés à 80%. L'ouverture d'un service de 15 lits pour la mise en place et les tests anticipés des circuits de la contagion est programmée pour le 10 janvier 2015. Le dispositif de traçabilité des soins a amené de nombreuses réponses aux questions posées et vont permettre de mettre en place en 2015 les mesures correctives permettant d'améliorer l'hygiène des mains et la sécurité des patients. De très bons résultats ont été obtenus par les équipes de SHS travaillant sur le sujet permettant de mieux accompagner le changement imposé par les technologies innovantes.

L'obtention d'un LabCom pourrait pérenniser cette collaboration. 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. Le rapprochement avec les ONG se rendant sur les terrains d'épidémies pourrait nous permettre d'investiguer de plus près la transmission des maladies contagieuses. Enfin sur le plan du suivi des cohortes de patient les objectifs ont été tenus et nous prévoyons de maintenir au moins pour l'an prochain un recrutement sur le même rythme des patients dans les cohortes de l'IHU.

2) 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. La subvention 2014 Euros de l'IHU a notamment permis d'organiser un symposium au 5th Northern European Conference on Travel Medicine. Après avoir publié l'analyse des datas de surveillance 2011 (Journal of Travel Medicine 2014), nous avons organisé l'analyse des data 2012 du réseau dont les résultats vont être publiés dans *Lancet Infectious Diseases* en decembre 2014.

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

Structure

Core Sites

Members

Partners

Specific Tasks with ECDC

Surveillance of Travel-related Morbidity in Europe:

- Annual Data Analysis
- Sentinel Events

Extra Tasks:

- Specific Surveys
- Annual Meetings

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 Institut 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 également en 2014, rapporter des événements sentinelles, c'est-à-dire des pathologies chez des voyageurs, témoignant d'événements émergents en zone tropicale, avec par exemple la documentation

d'un nombre croissant de cas de paludisme au retour du Pakistan (J Travel Med 2014), ou des leishmanioses acquises lors de voyages en Europe (Travel Med and Inf Dis, 2014)

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. Nous avons ainsi pu obtenir un financement de 400,000 euros des autorités saoudiennes pour cette étude pour laquelle nous avons réalisé plus de 100,000 PCR.



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)

continuer à contribuer à la connaissance du répertoire des bactéries associées au arthropodes notamment tiques et puces à travers le monde. Sur le plan universitaire, le CEU Entomologie Médicale, formation unique en France en Entomologie médicale , créé en 2012 a été intégré dans un enseignement en entomologie médicale dans le cadre d'une UE du parcours L3 des études Médicales, avec plus de 65 inscrits.



Nous avons également enrichi le répertoire des maladies bactériennes des arthropodes en Europe et en zone tropicale et méditerranéenne notamment au Sénégal, en Afrique du nord et en Ethiopie. Enfin en termes d innovation, le système d identification rapide des tiques par la technique du MALDI TOF MS, que nous avons mis au moins en 2013 pour les tiques (a été appliqué avec succès à l'identification des moustiques et des puces en 2014 et d'autres arthropodes sont à l'étude . 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.

Maldi ToF & Arthropods

Identification of arthropods :

- Ticks : J Clin Microbiol 2013
- Mosquitoes:
 - Adults: Plos One 2013 – Parasitol Research 2014
 - Larvae: Parasites & Vectors 2014
- Fleas: Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2014
- On going: louse, triatoma, sand fly

Detection of microorganisms in arthropods

- Ticks – Rickettsia spp: revision Plos NTD 2014
- Perspective: plasmodium / anopheles

Identification of the blood meal in arthropods

- Mosquito malaria vectors

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 35 publications en 2014 dans des journaux d impact factor 2 à 12.

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.

Arthropods and Diseases

<u>Travel & Diseases</u>	<u>Hajj & Diseases</u>	<u>Ticks and Ricketts*</u>	
<input type="checkbox"/> PAROLA P <input checked="" type="checkbox"/> GAUTRET P <input type="checkbox"/> PAROLA PHILIPPE <input type="checkbox"/> SCHWARTZ E <input type="checkbox"/> SCHWARTZ ELI <input type="checkbox"/> VON SONNENBURG F <input type="checkbox"/> WILDER-SMITH ANNELIES <input type="checkbox"/> WILDER-SMITH A <input type="checkbox"/> STEFFEN ROBERT <input type="checkbox"/> SCHLAGENHAUF P <input type="checkbox"/> FRANCO-PAREDES CARLOS <input type="checkbox"/> LOUTAN L <input type="checkbox"/> LOUTAN LOUIS <input type="checkbox"/> CASTELLI F <input type="checkbox"/> CAUMES ERIC <input type="checkbox"/> FREEDMAN DO <input type="checkbox"/> LOPEZ-VELEZ R	<input type="checkbox"/> MEMISH ZIAD A <input type="checkbox"/> GAUTRET P <input checked="" type="checkbox"/> BROUQUI P <input checked="" type="checkbox"/> PAROLA P <input type="checkbox"/> BARBESCHI M <input type="checkbox"/> WILDER-SMITH A <input type="checkbox"/> AHMED QA <input type="checkbox"/> CEYHAN M <input type="checkbox"/> AHMED F	<input checked="" type="checkbox"/> RAOULT D <input type="checkbox"/> LABRUNA MB <input checked="" type="checkbox"/> PAROLA P <input checked="" type="checkbox"/> SOCOLOVSCHI C <input type="checkbox"/> RAOULT DIDIER <input type="checkbox"/> DE LA FUENTE J <input type="checkbox"/> FOURNIER PE <input type="checkbox"/> MEDIANNIKOV O <input type="checkbox"/> PACHECO RC <input type="checkbox"/> EREMEEVA ME	<input type="checkbox"/> RAOULT D <input type="checkbox"/> PAROLA P <input type="checkbox"/> RIBEIRO JMC <input type="checkbox"/> DE LA FUENTE J <input type="checkbox"/> FIKRIG E <input type="checkbox"/> SOCOLOVSCHI C <input type="checkbox"/> BREITSCHWERDT EB

4. Conclusion:

Les objectifs 2014 du WP2 ont été atteints, tant par la production scientifique, l'innovation et la visibilité dans les champs de ce WP.

3) Work Package 3 : Microbiogénomique

Pierre Edouard Fournier

Objectifs -Statut

WP3	Tasks	Years				
		1	2	3	4	5
WP3.1	1 Culture and purification of intracellular bacteria	■				
	2 Culture and purification of bacteria isolated from diarrheic stools	■				
	3 Culture and purification of new bacteria using various media			■	X	
	4 Culture and purification of multi-drug resistant bacteria			■	X	
WP3.2	1 Culture and purification of giant viruses from environmental specimens	■				
	2 Co-culture and purification of virophages	■				
WP3.3	1 Development of an automated sequence annotation pipeline	■				
	2 Genomic sequencing by high throughput pyrosequencing	■		■	X	X
	3 Genomic annotation and comparison. Genome mining.			■	X	X
	4 Development of molecular detection tools			■	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	■				
	2 Purification of viral particles from each sample	■	■			
	3 Sequencing by high throughput pyrosequencing		■	■	X	
	4 Identification of new pathogens			■	X	X
	5 Identification of new unknown sequences in databases				■	X
	6 Development of specific molecular detection tools from these new viruses				■	X

A ce jour, les objectifs du WP3 sont respectés, et certains atteints en avance.

1) WP 3.1 Sélection des bactéries pour séquençage génomique

Entre 2012 et 2014, 528 isolats bactériens humains ont été sélectionnés pour séquençage génomique (contre 100 dans le projet initial). Ces bactéries sont réparties dans les catégories suivantes: 21 bactéries intracellulaires, 95 nouvelles espèces du tube digestif humain, 40 autres nouvelles espèces, 20 bactéries de cas cliniques inhabituels (séquençage génomique en temps réel), 110 isolats d'espèces connues pour lesquels aucun génome n'est disponible, et 242 souches bactériennes entrant dans le cadre d'études pangénomiques (*Bartonella* sp., *Coxiella burnetii*, *Kingella kingae*, *Mycobacterium* species, *Rickettsia* sp., *Tropheryma whipplei*).

Un autre objectif du WP3.1 était de créer la première collection de toutes les espèces bactériennes associées à l'homme. Au travers d'une recherche exhaustive des bases de données scientifiques et des autres collections de souches, nous avons identifié 2,156 espèces distinctes.

A ce jour, notre collection de souches, la CSUR (Collection de Souches de l'Unité des Rickettsies, WDCM 875), contient 779 espèces humaines. Le personnel impliqué dans le WP3.1 comprend 4 chercheurs seniors, 3 chercheurs juniors, 1 technicien de culture, 1 technicien de la collection et 2 thésards.

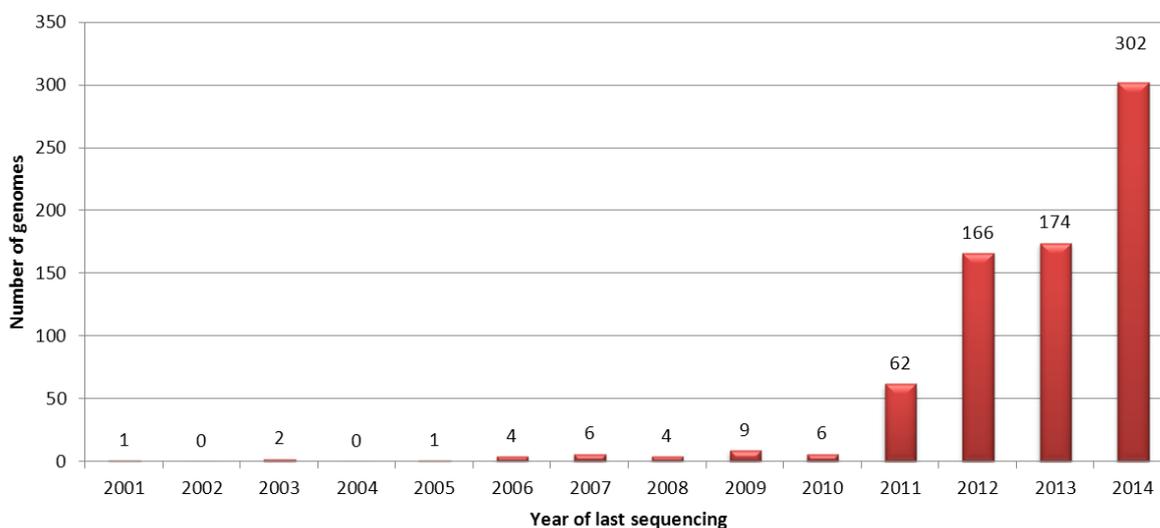
2) WP 3.2 Culture des virus géants et des virophages

Les objectifs du WP3.2 étaient de cultiver et purifier des virus géants environnementaux et co-cultiver et purifier des virophages. A ce jour, 102 virus géants (répartis en 3 familles, les Mimiviridae, les Marseilleviridae et les Faustovirus) and 7 virophages ont été isolés, et le potentiel pathogène de certains d'entre eux démontré. Le personnel impliqué dans le WP3.2 comprend 4 chercheurs seniors, 3 chercheurs juniors, 2 techniciens de culture et 5 thésards.

3) WP 3.3 Séquençage génomique

Le WP3.3 repose sur le développement de la plateforme de séquençage qui comporte actuellement huit séquenceurs à haut débits, dont deux 454 GS-FLX et un GS Junior (Roche), un Solid and deux Ion Torrent PGM (Life Biotechnologies), et 2 MiSeq (Illumina). En outre, un essai du système Minion (Oxford Nanopore), qui permet le séquençage de molécules génomiques à l'unité, est en cours. La production de cette plateforme a été de 302 génomes bactériens en 2014 (jusqu'au 24 novembre 2014).

Le budget annuel du WP3, dominé par celui de la plateforme de séquençage, était de 291,847 Euros en 2014.



Evolution du nombre de genomes sequences par la platform de séquençage génomique de l'IHU

Par ailleurs, l'un des objectifs du WP3.3 était le développement de pipelines d'annotation. A ce jour, 4 pipelines ont été développés, dont "Piprick" dédié à l'annotation des genomes de rickettsies, "MAGI" dédié au calcul de la similarité génomique inter-spécifique, Arg-Annot, un pipeline dédié à la détection et l'identification de gènes liés à la résistance aux antibiotiques, et un pipeline d'assemblage génomique et annotation générale développé en collaboration avec la startup Xegen. Ce dernier pipeline, au travers duquel passent tous les genomes bactériens séquencés dans l'IHU, est en constante amélioration, des modules supplémentaires étant ajoutés régulièrement (calcul du paramètre AGIOS, détection des gènes de résistance aux antibiotiques, des CRISPRs et autres éléments génétiques mobiles, des modules toxine-antitoxine. De plus, la base de données de similarité de séquences d'ARNr16S a été mise à disposition sur le site internet de l'IHU.

Grâce à la stratégie de taxono-génomique développée dans l'IHU (Ramasamy *et al.* Int J Syst Evol Microbiol. 2014;64:384-91), combinant des critères phénotypiques, dont l'analyse MALDI-TOF des souches, et des critères génotypiques, dont le séquençage et l'analyse systématiques des souches étudiées, nous avons pu proposer la création de 68 nouvelles espèces bactériennes de 2012 à 2014, dont 8 ont officiellement été validées à ce jour (*Aeromicrobium massiliense*, *Alistipes timonensis*, *Anaerococcus senegalensis*, *Brevibacillus massiliensis*, *Brevibacterium senegalense*, *Herbaspirillum massiliense*, *Kurthia massiliensis* and *Senegalemassilia anaerobia*). En 2014, 51 génomes bactériens séquencés au sein de l'IHU ont été publiés.

En 2015, cet effort de séquençage génomique et de création de nouvelles espèces bactériennes, couplé à la culturomique, sera poursuivi, et des projets de pangénomique seront développés.

Le personnel impliqué dans le WP3.3 comprend 5 chercheurs seniors, 8 bioinformaticiens, 2 ingénieurs en séquençage, 2 techniciens en séquençage, 1 technicien de la collection, 7 thésards et 2 post-doctorants.

4) WP 3.4 Métagénomique virale

Les objectifs du WP3.4 incluaient:

- **Sélection de spécimens dans lesquels un agent viral est suspecté**

300 spécimens ont été sélectionnés à ce jour: sang, liquid péricardique, liquide céphalo-rachidien, selles, humeur vitrée, aspirations naso-pharyngées, biopsies pulmonaires.

- Purification des particules virales de chaque spécimen

La purification des particules virales et de leur ADN a été réalisée pour 200 spécimens.

- Séquençage à haut débit

Les métagénomés viraux ont été séquencés pour 170 spécimens.

- Identification de nouveaux pathogènes

A ce jour, un Marseillevirus a été détecté dans le sang de 10% des donneurs de sang asymptomatiques (confirmé par microscopie électronique, ELISA et séquençage génomique), ce qui suggère une association fréquente à l'homme et représente un risque de transmission sanguine (Popgeorgiev *et al.* J. Infect. Dis. 2013; 208:1042-50; Popgeorgiev *et al.* J Clin Virol. 2013;58:722-5). A autre Marseillevirus a été détecté dans la biopsie ganglionnaire d'un enfant de 11 mois présentant une adénopathie inguinale (Popgeorgiev *et al.* J. Clin. Microbiol. 2013; 51:4102-5). Enfin, l'analyse des métagénomés viraux de liquides péricardiques a permis l'identification du virus torque teno chez un patient pour lequel aucun autre agent pathogène n'avait été identifié (Fancello *et al.* PLoS One. 2014;9:e93367).

Le personnel impliqué dans le WP3.4 comprend 2 chercheurs seniors, 2 ingénieurs, 1 étudiant en Master 2, 1 thésard et 1 post-doc.

Génomique des virus à génome ARN

Situation Actuelle

L'UMR190 dispose de 2 séquenceurs NGS de type Ion-Torrent utilisant des puces. La mise en place d'un programme de génomique des virus de la collection est actuellement effective depuis 18 mois avec une nette accélération depuis début 2014. La méthodologie a été diversifiée et un arsenal d'approches complémentaires est maintenant disponible et repose sur les techniques "*de novo*", sur l'utilisation de produits de PCR recouvrant tout le génome et de techniques combinant les 2 approches.

La nature du matériel de départ a aussi été diversifiée au cours de l'année 2014. Aux surnageants de culture virale ont été ajoutés les prélèvements cliniques et les échantillons entomologiques. Ces 2 dernières méthodes permettent de séquencer complètement les génomes viraux présents dans des échantillons cliniques ou entomologiques sans passer par l'étape de culture virale et donc de séquencer des virus non ou difficilement cultivables.

Activité réalisée par une technicienne AP-HM 80%, un ingénieur d'étude CDD de l'UMR190 et une technicienne IHU depuis début 2014.

Voici le bilan de l'activité de séquençage "génomique complète virus ARN" réalisé par l'UMR190: **331 génomes complets**

Flaviviridae, Flavivirus (140):

- au moins une souche de chaque espèce et génotype: 78 séquences
- virus de la dengue: 62 couvrant les 4 génotypes DEN-1 à DEN-4
- 1 nouvelle espèce (Paraiso Escondido) découverte dans un phlébotome d'Equateur formant une nouvelle clade phylogénétique

Togaviridae, Alphavirus (97)

- virus Chikungunya: 86 souches
- autres alphavirus: 11 souches d'espèces différentes

Bunyaviridae, Phlebovirus (30):

- virus Toscana: 13 souches appartenant aux 2 lignages A et B
- virus Massilia : 6 souches
- nouveaux phlebovirus transmis par les phlébotomes collectés en Tunisie, en Turquie et en Iran: 5 nouveaux virus (Punique, Zerdali, Toros, Adana, Dashli).

Picornaviridae (19):

- Enterovirus 71
- Coxsackievirus
- Rhinovirus
- Echovirus
- Parechovirus

Orthomyxoviridae, Orthomyxovirus (24):

- Grippe A: 12 souches H3N2, H1N1 et H1N1pdm2009
- Grippe B: 12 souches

Autres virus respiratoires (38 souches)

Reoviridae, Orthoreovirus (5 espèces différentes)

Perspectives

- Application des techniques NGS aux prélèvements cliniques pour typage rapide dans un cadre hospitalier
 - adénovirus
 - enterovirus et rhinovirus
- Application des techniques NGS aux prélèvements cliniques dans le cadre de surveillance des arboviroses en collaboration avec le CNR des Arbovirus (IRBA, Dr Leparc-Goffart) pour traçabilité rapide des souches autochtones en France de dengue et de chikungunya reposant sur la génomique virale de toutes les prélèvements virémiques de cas importés.
- Application des techniques NGS à la détection rapide des résistances aux antiviraux des *Herpesviridae* (cytomegalovirus, herpesvirus...).

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.

Working package	Tâche	Année				
		1	2	3	4	5
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 Isollements 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 apparues 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.

En parallèle, un travail est en cours pour appliquer cette technique d'extraction au microbiote digestif. Les résultats préliminaires montrent que la diversité du microbiote est plus large en utilisant ce protocole plutôt que le protocole classique.

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 ou 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 des 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. Nous utilisons désormais 18 conditions de culture différentes et 12 000 colonies par échantillons sont testées de façon à standardiser l'étude des microbiotes par culturomics.

Les microbiomes des individus suivants ont été testés : patients normaux européens, Amazonie, Polynésie, patients obèses, anorexiques, enterocolite du nouveau né, patients sous antibiotiques au long cours, patients VIH, enfants atteints de Kwashiorkor ou de marasme, sujets obèses et minces originaires d'Arabie Saoudite. 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. Le premier travail sur 2 selles de patients Sénégalais et une selle obèse, nous avons identifié 32,500 colonies par MALDI-TOF MS et 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 2 autres travaux réalisés, chez un patient atteint d'une tuberculose multirésistante 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) et de détecter 11 nouvelles espèces bactérienne chez une patient atteinte d'anorexie mentale (Pfeiderer A, ECJMID 2013, 32(11):1471-81.).

Au total, nous avons désormais identifié, en testant plus de 500,000 colonies par MALDI-TOF, 761 espèces de procaryotes du tube digestif dont 2 archaea, 460 espèces qui n'avaient jamais été isolées dans le microbiote digestif humain et 95 qui étaient de nouvelles espèces. La contribution de culturomics est évaluée à 76% de l'ensemble des bactéries isolées au moins une fois dans le tube digestif humain (Lagier et al. Clin Microbiol Rev 2014, in press).

En travaillant à améliorer l'isolement des bactéries du microbiote, nous avons pu mettre au point milieux de cultures enrichis en antioxydant utilisés en très forte concentration (La Scola, EJCMIID 2014) 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.

Les méthodes de culture les plus récentes ont recherché les bactéries halophiles dans le tube digestif. Par ces méthodes sur un nombre réduit de selles étudiées, il a été possible d'isoler pour la première fois dans les selles 35 espèces de bactéries halophiles incluant 2 archaea et 8 nouvelles espèces. Ces espèces séquencées sont en cours d'analyse génomique.

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.

Nous avons maintenant réussi à cultiver en routine 2 ciliés avec des cocktails d'antibiotiques *Hartmanella vermiformis*, *Tetrahymena hyperangularis*, *Poterochromonas malhamensis*, *Colpoda steinii*, *Dictyostelium discoideum* et deux nouvelles amibes du genre *Acanthamoeba*, *Acanthamoeba* sp. E4 que nous avons isolé est qui est résistante aux Marseillevirus et Mimivirus, donc susceptibles de permettre l'isolement de nouveaux virus et *A. griffini*, aussi souche isolée localement et capable de pousser à 35-37°C donc plus susceptibles d'isoler des virus pathogènes humains. Toutes ces souches sont testées à haut débit en cytométrie en flux. L'utilisation d'*Hartmanella* nous a permis d'isoler dans un premeir temps 7 souches d'un nouveau virus géants dénommé Faustovirus (4 de Marseille et 3 du sénégal) puis encore un nouveau en provenance du Liban. Les génomes des 7 premières souches est analysé, l'analyse du 8^{ème} est en cours, l'article relatant ce travail soumis pour publication.

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 pu isoler plus de 50 nouvelles souches de virus des familles Mimivirus et Marseille virus amenant notre collection à plus de 100 mimivirus dans les 3 génotypes connus (A, B et C). Nous venons notamment d'isoler les premières souches de mimivirus des génotype B et C au Brésil.

Pour finir, nous avons débuté un programme d'isolement de protozoaires afin d'y rechercher directement des symbiotes ou nouveaux virus géants. Nous avons pu isoler pour le moment 5 souches d'*Acanthamoeba* dont 3 appartiennent à de nouvelles espèces, un quinzaines de flagellés et ciliés dont certains sont en cours de caractérisation. Malheureusement aucun virus n'a été détecté dans ces protozoaires.

5) Work Package 5 : Point of Care

Michel Drancourt

Situation actuelle

Le laboratoire point-de-soin (point-of-care, POC) en microbiologie a été inventé pour répondre au besoin de diagnostic rapide en maladies infectieuses des hôpitaux éloignés des laboratoires-cœurs. Il s'agit de laboratoires de petites dimensions, éventuellement portables, donnant en moins de 2 heures, un diagnostic microbiologique impactant la prise en charge médicale du patient en termes d'isolement, d'hospitalisation et de traitement. Les POCs fonctionnent 24H/2' et 7J :7 selon une approche syndromique.

Quatre POCs fixes sont implantés dont deux à Marseille (hôpital Nord, hôpital Timone) et deux au Sénégal (Dakar et village rural de Dielmo). Le WP5 s'est déroulé en 2013-2014 conformément au planning prévu. A Marseille, le POC fonctionne avec un interne en biologie supervisé par un biologiste titulaire ; au Sénégal, les POCs fonctionnent avec des techniciens supervisés par un biologiste titulaire.

Pour un coût total de XX euros, le WP5 a financé en 2014 une étudiante en thèse en co-direction (B. Ventelou, M. Drancourt), Melle Audrey Michel-Lepage depuis Octobre 2012.

En 2014 (9 premiers mois de l'année), 435 patients ont été inclus dans les cohortes POC de recherche clinique (Cf WP1). L'activité des deux POC implantés à Marseille a été de 21 255 tests en 2014 (9 premiers mois de l'année), et de 3 249 tests positifs (15,3%).

Ces activités ont été valorisées au travers un total cumulé de 9 conférences invitées en France et à l'étranger, et 6 articles publiés en anglais dans des revues à comité de lecture.

Réalisations en 2013-2014

WP.5.1. Evolution du menu des POCs.

Le menu des kits syndromiques a été revu et adapté aux données épidémiologiques actuelles. En particulier, nous avons implanté un test moléculaire de détection de *Clostridium difficile* et de ses toxines pour contribuer à la prise en charge des patients dans notre IHU. Egalement, le concept de POC a été accrédité au travers de trois de ses analyses par le COFRAC en Juin 2014.

WP.5.2. Externalisation des POCs.

Les protocoles de lyophilisation des réactifs de biologie moléculaire destinés aux POC au Sénégal ont été optimisés pour garantir un délai de péremption de 3 mois (article en cours de rédaction).

WP.5.3. Evaluation et valorisation des POCs.

Une évaluation prospective favorable d'un microscope sans lentille développé par le CEA Grenoble, pour la numération opérateur-indépendante des cellules dans le LCR, a donné lieu à la protection de cette application conjointement par le CEA et l'IHU (en cours de rédaction).

L'évaluation médico-économique du POC a été poursuivie, illustrant le rapprochement des champs "Sciences humaines et Sociales" et "Santé", qui est un des enjeux majeurs de l'IHU.

La start-up « POCRAMé » a été créée en Juillet 2014 avec le soutien de BPI France et de l'incubateur Impulse. Fondée par quatre co-actionnaires dont D. Raoult et M. Drancourt dans le cadre du 25-2, POCRAMé valorise la propriété intellectuelle de l'IHU (test Borrelia) à travers la conception, la réalisation et la commercialisation de POC compacts mobiles, pour le domaine maritime et terrestre. POCRAMé

finalisera en Décembre 2014 la protection intellectuelle de l'algorithme informatique embarqué dans le POC mobile et des dessins de la valise POC.

Perspectives

1. Extension des POCs au sein du Service de Santé des Armées.

Il est prévu de déployer un POC dans l'hôpital d'Instruction des Armées Laveran à Marseille, dans le cadre du déploiement en commun avec l'IHU des activités de maladies infectieuses et microbiologie. Il s'agira d'un POC polyvalent, incorporant des tests d'hématologie, de coagulation et de biochimie dans le cadre syndromique. Un déploiement dans l'hôpital Saint-Anne à Toulon est possible. Les médecins du SSA seront en charge de ces POCs.

2. Extension des POCs au Sénégal.

Il est prévu de créer un nouveau POC dans le village de Niakhar pour répondre aux demandes des médecins, y compris dans le cadre des travaux prospectifs menés sur la plateforme démographique, par exemple dans le diagnostic rapide des méningites et de la grippe.

3. Technologies en partenariat.

Afin de finaliser le comptage opérateur-indépendant des cellules dans le LCR, l'étude prospective de la microscopie sans lentille sera poursuivie avec le CEA Grenoble au travers un Master 2. L'objectif est de remplacer en routine la lecture microscopique qui est opérateur-dépendante, par la microscopie sans lentille.

Egalement en partenariat avec le CEA Grenoble, seront réalisés des tests de PCR multipléxée sous un format intégrant la microfluidique.

4. Valorisation : start-up POCRAMé

En 2015, POCRAMé réalisera des prototypes et les testera en situation réelle sur les navires de fret et de croisières de la CMA-CGM, partenaire de l'IHU. L'objectif est de finaliser la valise POC et le logiciel fin 2015 et de débiter la production et la commercialisation en 2016. Parallèlement, le développement des tests immunochromatographiques miniaturisés sera fait en partenariat avec la PME allemande AESD. Egalement, le développement de tests moléculaires embarqués se fera en partenariat avec le CEA Grenoble.

5. Valorisation des connaissances.

En termes de valorisation, une revue sur le POC sera publiée dans *Clinical Microbiology Reviews* (5-year IF = 19,9). Le POC sera présenté lors de la 13th International Symposium on Maritime Health, Bergen, 23-26 Juin 2015 qui est la conférence internationale annuelle de santé des gens de mer et au travers d'enseignements post-universitaires destinés aux commandants de marine et aux médecins intervenant en milieux isolés, maritimes et autres, en particulier au cours du Diplôme Interuniversitaire « Aide médicale d'Urgence en Milieu Maritime » (Pr JP Auffray, Marseille). Enfin, Mme Audrey LEPAGE soutiendra une thèse d'Université portant en partie sur l'évaluation médico-économique du POC.

6) Work Package 6: Physiopathologie

Jean Louis Mège

Des avancées significatives méthodologiques et conceptuelles ont été réalisées sur l'année 2013-2014.

L'étude des endocardites de fièvre Q a conduit à une analyse des populations immunes circulantes par une approche de cytométrie en flux menée avec l'équipe du Professeur D. Olive au CRCM. Ceci a permis de mieux comprendre le rôle de la molécule de co-inhibition, PD-1, dans l'immunosuppression. Ce travail a récemment été publié : [Imbalance of Circulating Monocyte Subsets and PD-1 Dysregulation in Q Fever Endocarditis: The Role of IL-10 in PD-1 Modulation](#). Ka MB, Gondois-Rey F, Capo C, Textoris J, Million M, Raoult D, Olive D, **Mege JL**. PLoS One. 2014 Sep 11;9(9):e107533. Parallèlement, les études en cytométrie de flux des populations circulantes de cellules dendritiques (DC) ont mis en évidence une altération spécifique des DC plasmacytoides qui n'avait pas été observé jusqu'à présent. De façon inattendue, la description histologique des lymphomes associés à la fièvre Q a révélé que les DC plasmacytoides des ganglions lymphomateux étaient infectés par *Coxiella burnetii*. Une collaboration est en cours avec l'équipe du Docteur B. Nadel au CIML.

L'équipe physiopathologie de l'URMITE a amplifié les travaux sur l'activation des macrophages au cours de la fièvre Q avec une réévaluation du concept de polarisation en se basant sur des approches à haut débit. Des publications significatives ont été réalisées durant cette période ([Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines](#)). Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S, Gordon S, Hamilton JA, Ivashkiv LB, Lawrence T, Locati M, Mantovani A, Martinez FO, **Mege JL**, Mosser DM, Natoli G, Saeij JP, Schultze JL, Shirey KA, Sica A, Suttles J, Udalova I, van Ginderachter JA, Vogel SN, Wynn TA. Immunity. 2014 Jul 17;41(1):14-20).

Des collaborations impliquant l'URMITE (J-L Mège) et le CIML (J-P Gorvel) ont été très fructueuses. Ainsi, *Brucella* prolifère dans les différentes sous-populations de trophoblastes. Dans les trophoblastes extravilleux, *B. abortus* et *B. suis* répliquent à l'intérieur d'inclusions positives pour Lamp1, tandis que *B.*

melitensis se reproduit dans un compartiment dérivé du réticulum endoplasmique. Parce les trophoblastes extravilloux sont essentiels pour l'implantation au cours des premiers stades de la grossesse, la nature de la niche de réplication peut avoir un rôle central lors d'un avortement chez les femmes infectées. Un travail collaboratif avec David O'Callaghan est en cours pour identifier les mécanismes liés au trafic intracellulaire de *B. abortus*, *B. suis* et *B. melitensis* dans ces lignées trophoblastiques, une étudiante a été recrutée sur des fonds infectiopôle-Sud ([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 207(7):1075-83). Pour analyser les mécanismes utilisés par *C. burnetii* et *B. abortus* pour modifier les réponses des cellules dendritiques (DC), nous avons effectué des analyses par microarray et constaté que *C. burnetii* et *B. abortus* induisent une signature spécifique. Cette étude démontre que les bactéries intracellulaires affectent spécifiquement les réponses des DC. Nous pensons que la comparaison des infections par plusieurs espèces bactériennes peut être utile pour définir de nouvelles voies d'activation et la définition de biomarqueurs pouvant servir au développement de nouvelles stratégies de traitement ([Intracellular bacteria interfere with dendritic cell functions: role of the type I interferon pathway](#). Gorvel L, Textoris J, Banchereau R, Ben Amara A, Tantibhedhyangkul W, von Bargen K, Ka MB, Capo C, Ghigo E, Gorvel JP, Mege JL. PLoS One. 2014 Jun 10;9(6):e99420). Une collaboration entre les équipes de C. Cambillaud (AFMB), J-P Gorvel (CIML) et Didier Raoult a donné lieu à une publication dans PLoS pathogens et un brevet commun. Le premier auteur Miguel de la Cruz, post-doc, a été recruté sur des fonds Infectiopôle Sud. Cette étude montre que les modules toxine-antitoxine (TA) sont très répandus dans le règne bactérien et favorisent la persistance lorsque les conditions environnementales sont défavorables. En conditions de stress, l'antitoxine est rapidement dégradée libérant la toxine qui tue alors la bactérie. Nous avons montré que la présence de modules TA est significativement associée à la pathogénie de *Salmonella* Thyphimurium. Les modules TA pourraient donc être exploités dans la recherche de nouvelles molécules antibactériennes capables d'inhiber l'interaction toxine-antitoxine ([A toxin-antitoxin module of Salmonella promotes virulence in mice](#). De la Cruz MA, Zhao W, Farenc C, Gimenez G, Raoult D, Cambillau C, Gorvel JP, Méresse S. PLoS Pathog. 2013;9(12) :e1003827).

Des travaux importants ont été menés pour définir des modèles animaux d'infection. Ainsi, l'URMITE a montré que le tissu adipeux constituait un réservoir pour *C. burnetii* dans un modèle murin d'infection. Ce travail a donné lieu à une publication : [Persistence of Coxiella burnetii, the Agent of Q Fever, in Murine Adipose Tissue](#). Bechah Y, Verneau J, Ben Amara A, Barry AO, Lépolard C, Achard V, Panicot-Dubois L, Textoris J, Capo C, Ghigo E, **Mege JL**. PLoS One. 2014 May 16;9(5):e97503. Une collaboration URMITE (J-L Mège) et CIML (J-P Gorvel) a porté sur l'infection par voie orale de *C. burnetii* et *B. abortus* et leur impact sur les ganglions cervicaux. Ce travail a donné lieu à une publication soumise à PLoSOne (Cervical Lymph Nodes as a Selective Niche for *Brucella* during Oral Infections. Kristine von Bargen, Aurélie Gagnaire, Vilma Arce-Gorvel, Béatrice de Bovis, Fannie Baudimont, Lionel Chasson, Mile Bosilkovski, Alexia Papadopoulos, Anna Martirosyan, Sandrine Henri, Jean-Louis Mège, Bernard Malissen and Jean-Pierre Gorvel). Des travaux sont initiés sur l'utilisation des modèles murins d'infection : pneumonies induites par *C. burnetii* après infection via la voie aérosol ; archée trouvée dans l'abcès cérébral et infecté à des souris par voie intracérébrale avec mesure de la mortalité ; infection des souris par des virus géants comme marseillevirus ; utilisation pharmacologique des modèles murins d'infection ; effets de la fétuine sur la physiologie osseuse dans un modèle murin (E. chabrière – JP Gorvel). Des modèles invertébrés de résistance à l'infection ont été développés ; ainsi l'URMITE (E. Ghigo) a identifié les planaires comme modèle invertébré de résistance à l'infection bactérienne. En utilisant des approches à haut débit, le gène MORN2 associé à l'autophagie a été identifié comme un élément clé de la résistance de l'hôte. Ce travail a conduit à la mise en place d'une plateforme de screening allant au-delà des bactéries. Une publication d'impact important a été réalisée : [Screening in Planarians Identifies MORN2 as a Key Component in LC3-Associated Phagocytosis and Resistance to Bacterial Infection](#). Abnave P, Mottola G, Gimenez G, Boucherit N, Trouplin V, Torre C, Conti F, Ben Amara A, Lepolard C, Djian B, Hamaoui D, Mettouchi A, Kumar A, Pagnotta S, Bonatti S, Lepidi H, Salvetti A, Abi-Rached L, Lemichez E, Mege JL, Ghigo E. Cell Host Microbe. 2014 Sep 10;16(3):338-350.

7) Work Package 7 : Organisation des collections

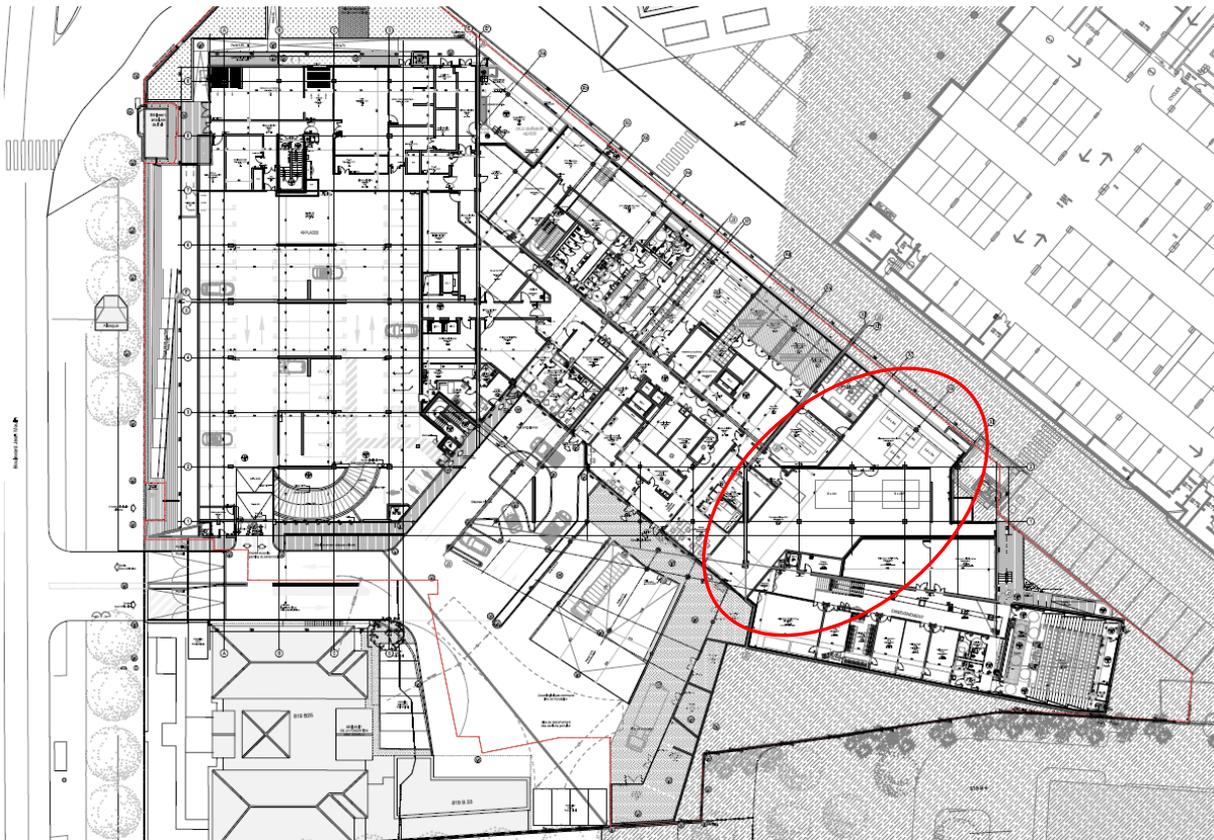
Pierre Edouard Fournier

Work package 7 : Organiser les collections

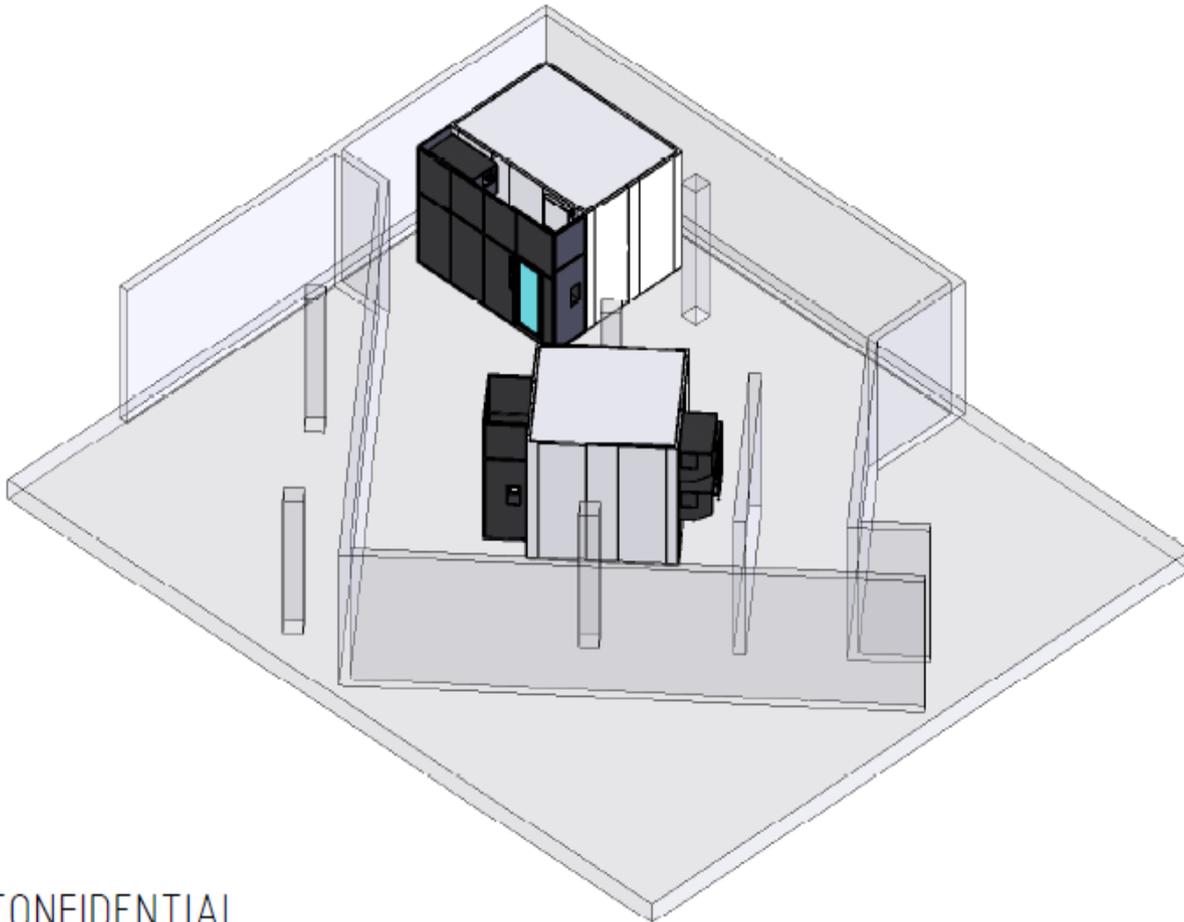
Objectifs

- Développer une plateforme de conservation à long terme des échantillons cliniques, des souches de microorganismes et des produits dérivés de la recherche
- Utiliser les techniques les plus récentes de congélation, tri, traçabilité et lyophilisation
- Respecter la législation (Centres de Ressources Biologiques)
- Ouvrir les collections à la communauté scientifique et à la valorisation

La biobanque sera localisée au niveau du rez-de-chaussée bas, sur une surface de 780 m² et comprendra le matériel suivant:



Localisation de la biobanque sur le plan du rez-de chaussée bas de l'IHU



CONFIDENTIAL

Vue en 3D de la disposition des deux biobanques automatisées au sein de la biobanque de l'IHU

- Deux congélateurs automatisés à -80°C et -20°C permettant le stockage et le tri des spécimens répartis dans des tubes anonymisés équipés de code-barres 2D, et gérés par un logiciel dédié.
- Des congélateurs bi-compresseurs sécurisés par lecteurs de cartes magnétiques, à -80°C et -20°C avec écrans tactiles
- Des lyophilisateurs pour la conservation de toutes les souches
- Des aliquoteurs automatiques
- Un logiciel de gestion dédié interfacé avec le système informatique du laboratoire

Le coût estimé de cet équipement est de 5,5 millions d'Euros (dont 4,5 millions pour la biobanque automatisée), pour une capacité de stockage de 900,000 échantillons à -80°C et 2 millions d'échantillons à -20°C (soit 10 ans de stockage).

L'IHU abrite actuellement deux collections de microorganismes:

- La Collection de souches de l'Unité des Rickettsies, CSUR (WDCM 875) qui à la date du 24 novembre 2014 a 1057 souches de *Rickettsia*, *Bartonella*, *Coxiella* et *Tropheryma* strains (plus grandes collections mondiales de ces quatre espèces), et des souches de 779 espèces bactériennes associées à l'homme (sur les 2,156 répertoriées à ce jour = 36%). L'objectif à 2 ans est d'avoir des souches de 1,500 espèces associées à l'homme.

- L'European Virus Archive, EVA, a 300 souches virales au 24 novembre 2014, dont 100 *Flaviviridae*, 60 *Picornaviridae*, 40 *Orthomyxoviridae*, 25 *Paramyxoviridae*, 23 *Togaviridae*, 30 *Bunyaviridae*, 20 *Arenaviridae* et 5 *Reoviridae*.

Prospective:

Le projet de lyophilisation de toutes les souches de la CSUR a fait l'objet d'une demande de poste de technicien pour une période de 6 mois.

Une réflexion est menée sur les crédits permettant l'acquisition de la biobanque automatisée.

X de Lamballerie - R Charrel

1 Organisation of a collection of frozen viruses

2 Organisation of a collection of freeze-dried virus in relation with EVA

Situation Actuelle

L'UMR190 coordonne le projet européen EVA (European Virus Collection, Call Infrastructure) intégrant 9 partenaires européens. Un projet de continuation (EVAg, EVA-global) a été soumis en septembre 2014 et repose sur plus de 20 partenaires européens et des partenaires extraeuropéens représentant toutes les collections de virus d'importance (CSIRO Australie, UTMB USA, collections Russes etc....)

L'UMR190 dispose d'équipements spécifiques pour la préservation des souches de virus à long-terme et dans des conditions de biosécurité optimales.

Des efforts considérables ont été faits pour substituer rapidement la lyophilisation à la congélation comme mode de conservation de ces souches virales. Des équipements spécifiques ont été acquis pour permettre cette évolution technologique. Toutes les souches de la collection sont qualifiées par le séquençage complet du génome viral.

Un évaluation systématique des techniques de stabilisation des virus avant lyophilisation a été réalisée et a permis de déterminer un protocole standardisé pour toutes les familles virales (virus à ARN positif, à ARN négatif, à ADN, simple brin et double brin.....)

La collection de virus de l'UMR190 est actuellement

Flaviviridae, Flavivirus (140):

- au moins une souche de chaque espèce et génotype: 78 séquences
- virus de la dengue: 62 couvrant les 4 génotypes DEN-1 à DEN-4

- 1 nouvelle espèce (Paraiso Escondido) découverte dans un phlébotome d'Equateur formant une nouvelle clade phylogénétique

Togaviridae, Alphavirus (97)

- virus Chikungunya: 86 souches
- autres alphavirus: 11 souches d'espèces différentes

Bunyaviridae, Phlebovirus (30):

- virus Toscana: 13 souches appartenant aux 2 lignages A et B
- virus Massilia : 6 souches
- nouveaux phlebovirus transmis par les phlébotomes collectés en Tunisie, en Turquie et en Iran: 5 nouveaux virus (Medjerda Valley, Zerdali, Toros, Adana, Dashli).

Picornaviridae (132):

- Enterovirus 71
- Coxsackievirus
- Rhinovirus
- Echovirus
- Parechovirus

Orthomyxoviridae, Orthomyxovirus (24):

- Grippe A: 12 souches H3N2, H1N1 et H1N1pdm2009
- Grippe B: 12 souches

Autres virus respiratoires (38 souches)

Perspectives

- Elargissement de la collection aux souches d'intérêt vétérinaire
- Inclusion de souches cliniques d'origines géographiques variées
- Développement de techniques de stockages et de conditionnement sécurisées permettant des expéditions à température ambiante à bas couts

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 pour l'année 2014 et présentés dans ce document sont les mêmes que ceux de l'année 2013 à savoir :

- 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 vendredis de 12h45 à 14h00. Parmi les séminaires extraordinaires nous pouvons citer la venue entre autres de JM Pawlotsky, C Lazzari, B Wren, G Kahlmeter, E Martens.

- **WP8.2**

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

D'un point de vue légal, le « conflit d'intérêts » n'a quasiment aucune définition officielle. La notion est d'ailleurs, encore aujourd'hui, absente des dictionnaires juridiques, même si on peut la rapprocher d'autres délits proches: la prise illégale d'intérêts, l'abus de pouvoir ou de privilèges, la fraude ou la corruption. Ce vide sémantique n'est pas pour autant synonyme de lacune législative. Des décrets ministériels, des arrêts judiciaires et des recommandations internationales ont jusqu'à présent parfaitement su statuer sur des situations de conflits d'intérêts, sans que ceux-ci ne soient clairement explicités.

Le conflit d'intérêts semble intuitivement faire appel à un jugement d'ordre éthique, qui permet d'en dessiner des traits généraux. Il désigne une situation d'interférence entre deux intérêts (public et privé, mais aussi privé et privé) portés par une même personne, de nature à influencer un acte ou une décision supposés impartiaux, indépendants et objectifs.

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 suivantes¹: 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, intitulé : « 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. Un premier article a été accepté dans la revue « Ethique Publique ». Cet article propose de faire un point sur la façon dont le législateur français appréhende le conflit d'intérêts dans le milieu sanitaire, partagé entre droit commun et déontologie, au moment même où des scandales médiatiques (dont celui du « Médiateur ») l'obligent à encadrer la profession médicale. Le problème du débat juridique français est de se concentrer sur la définition essentialiste du « conflit d'intérêts », alors qu'une approche pragmatique semblerait être plus appropriée pour le qualifier pénalement. L'expérience française que nous relatons est riche d'enseignement pour d'autres Etats. Entre déontologie et droit normatif, ce débat montre les limites du langage juridique et nous éclaire sur la bonne méthode à appliquer pour traiter les conflits d'intérêts.

Un second article, en cours de soumission, a pour objectif de caractériser la notion de conflits d'intérêts selon des approches continentale et anglo-saxonne.

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'institut.

- **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**
- **Expertise et savoir-faire récent de l'IHU dans le domaine du traitement des maladies infectieuses et des vaccins**

Une analyse bibliographique exhaustive et un diaporama détaillé (diaporama joint) des domaines d'expertise et des publications scientifiques de l'IHU dans ces domaines a été réalisé et a été présenté au dernier conseil scientifique ainsi qu'au conseil d'administration comme cela avait été recommandé lors du conseil scientifique d'octobre 2013. Ce diaporama reprend selon 5 axes les travaux récents (2010-2014) réalisés au sein de l'institut : i) mise au point de techniques innovantes d'évaluation de la sensibilité et de la résistance aux agents antimicrobiens (bactéries, virus, champignons, poux) et surveillance de la résistance aux agents antimicrobiens dans le Monde ; ii) évaluation in vitro de nouveaux composés à action antimicrobienne (pentamidine, lovastatine, sulbactam, ivermectine, dérivés aminostéroïdiens, lactonase, nouveaux agents antiviraux et antiparasitaires) ; iii) mise au point et évaluation de nouveaux modèles animaux pour étudier l'action d'agents antimicrobiens pour différentes maladies infectieuses (pneumonies chez la souris et le rat, diarrhée chez la souris et maladie de Whipple, infection cutané et décolonisation cutanéomuqueuse de *Staphylococcus aureus* chez la souris, modèle de paludisme cérébrale chez la souris et évaluation du bleu de méthylène et de l'atorvastatine...) ; iv) évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques (cotrimoxazole et fièvre Q chez la femme enceinte, doxycycline + hydroxychloroquine dans le traitement de la fièvre Q chronique et la maladie de Whipple, utilisation d'antilépreux pour le traitement de tuberculose multirésistante, nouveaux traitements des endocardites infectieuses à *S. aureus* par l'association cotrimoxazole + clindamycine, sofosbuvir et hépatite C, ribavirine et hépatite E chronique, favipiravir et Ebola, ivermectine et infestation par les poux de corps et de tête, perméthrine et sous-vêtements imprégnés, greffe fécale et infections à *Clostridium difficile* O27), et v) développement de vaccins (procédé d'atténuation de procédé d'atténuation de *Mycobacterium tuberculosis* pour la fabrication d'un vaccin contre la tuberculose, évaluation de vaccins contre la brucellose, mise au point de stratégies innovantes pour le développement de vaccins contre les virus à ARN)

WP8.3

- **Identification et déclaration des cohortes de patients dans les essais cliniques**
 - Plus de 2650 patients ont été inclus dans des cohortes en 2014 (Octobre 2014)
- **Mobilisation de cohortes nationales et internationales de patients :**
 - Projets internationaux GIRAFE et REMEDIER
 - 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 2014 : **12 brevets** déposés en 2014
- 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**
- Mise en place d'un **formulaire de calcul du coût consolidé des brevets** pour définir l'investissement des partenaires au coût des brevets pour déterminer les **quotes-parts de répartition des brevets** entre l'IHU et les tutelles approuvé au Conseil d'Administration de Mai 2014.
- Business plan brevets et start-up réalisé pour l'IHU à l'horizon 2020.
- **Réunions stratégiques IHU 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 Top (M Drancourt – D Raoult) pour le développement de nouveaux milieux de culture pour la culture rapide des bactéries fastidieuses avec la société Eurobio.
 - 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.
 - 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 » - Start up créée en 2014 (PY Levy – M Drancourt).
 - 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 (start-up créée en 2013, Julien Paganini).
 - Développement d'un logiciel de reconnaissance automatique des phénotypes de résistance aux antibiotiques par image (brevet déposé en 2014). Projet de développement d'un système intégré complet d'ensemencement et de lecture automatique des antibiogrammes avec la société Biomerieux.
- **Stratégie 2 : Développement de nouvelles stratégies thérapeutiques**
- Start up Amikana Biologics (Pablo Gluschankoff) création en 2012
 - Evaluation des dérivés de la squalamine dans les maladies vétérinaires. Licence de brevet et contrat de collaboration avec la société Virbac (250 k€) en cours.
 - Développement d'analogues de la squalamine comme agents anti-infectieux : Développement de dispositifs médicaux pour la désinfection du matériel médical ;

Développement de pommades pour nettoyage de la peau et des muqueuses – Start up Biosqual création 2014 (Séverine Pitel, Olivier Blin, Jean-Marc Rolain, Didier Raoult). Lauréat au CNACETI 2014 en catégorie émergence, Impulse, maturation par SATT Sud-Est à hauteur de 500 k€

- Création d'une Start up Gene Green Tech en 2013 (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. Financement URGO et DGA
- 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 Médi-Handtrace (labels Eurobiomed, CNRFID et Oseo, région PACA).
- Projet d'installation du système Medi-Handtrace dans le futur bâtiment de l'IHU en cours avec la société Fondeville. Mise au point d'une nouvelle technique pour implanter le système Medi-Handtrace dans le sol du futur bâtiment validé par l'APAVE.
- Développement de cathéters intelligents avec la société Médi-Handtrace. Prototype KT Trace
- Projet Labcom (projet ANR)
- 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 2014 de déposer douze nouveaux brevets et de prévoir la création de trois start-up (POCRAMé, Culture Top et Biosqual). Plusieurs de ces brevets sont actuellement en cours d'évaluation par des industriels en vue d'obtenir une licence et plusieurs projets de collaboration sont à l'étude. 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, un brevet est en cours de dépôt entre le CEA LETI et un inventeur de l'IHU (M Drancourt). Au total l'année 2014 a vu une augmentation significative des dépôts de brevets et de transfert de technologies innovantes issues de l'IHU vers les industriels et la création de start-up.

Work Packages

2014



Work Package 1

IHU Méditerranée-Infection



Objectifs/milestones WP1

- 1. The building
- 2. Patient care
 - 2.1. Contagion (organization and measures)
 - Create new evaluation methods and tools to analyze contagion transmission
 - Organize management circuits for contagious patients.
 - Evaluate contagion risks and surveillance of IHU personnel
 - » Vaccination , organization of follow-up by occupational medicine
 - Evaluation of the behaviour of personnel exposed to contagion
 - Evaluation of the role of environment in contagion

WP2.1. Contagion (organization and measure) *Create evaluation methods to analyze the transmission of contagion*



MEDIHANDTRACE®



OBSERVATOIRE RÉGIONAL DE LA SANTÉ
PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Médicale, Paramédicale & SHS

- Philippe Brouqui AP-HM
- Jean-Charles Dufour AP-HM
- Pauline Reynier AP-HM
- Sophia Boudjema AP-HM
- Alberto Soto Aladro ORS
- Olga Florea AP-HM
- Isabelle Desquerre AP-HM
- Isabelle Legras AP-HM
- Elisabeth Costa AP-HM
- Patrick Peretti-Watel Inserm
- Philippe Patouraux Inserm
- Clément Tarantini Inserm



Technique&Marketing

- Bernard Buzuru MBE
- Serge Ternoir MBE
- Philippe Graille MBE
- Cédric Namblard MHT
- Yves Gaboriaud MN
- Nathalie Palumbo MN
- Raoul Correggi HS
- Olivier Cottron Chrystens
- Bernard Delord EH

Medihandtrace®

(Commercialization stage)

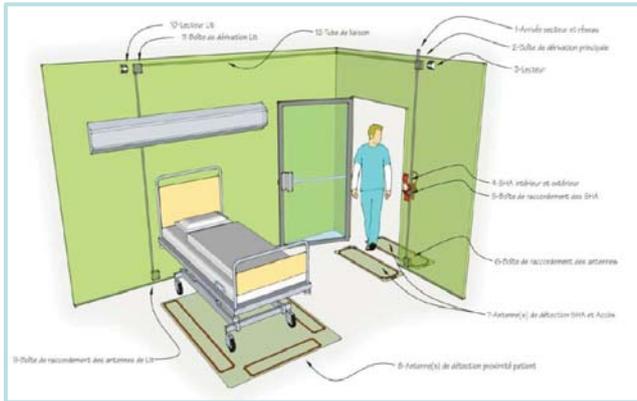
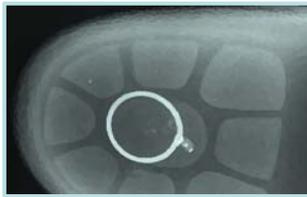


Schéma général du système



Ongoing projects

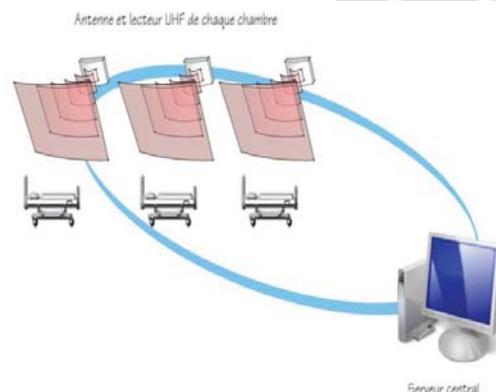
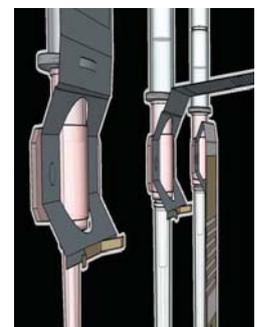
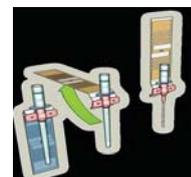
CATHETRACE® (prototype stage)

Enables tracing :

- the date and time of catheter placement
- patient identity
- caregiver identity
- catheter characteristics

Triggers alarms ;

- upon untimely withdrawal
- upon unscheduled placement
- at the scheduled end of catheter maintenance



Patient Smart Reader

(Clinical trial stage)

PDA 2 Chambre 2211 15:25

Le Patient ✓
IEP No.42352390

Moi ✓
Médecin 1134567

L'Acte ?
(aucun)

A Faire

- 10:40 Questionnaire accueil
- 10:40 Saturation O²
- 10:40 Constantes
- 10:40 Mesures Physiques

Fait

- 11:58 Menace Final

2552111345672



Valorization : Contagion (organization and measures)

- **2-year collaboration, 2 patents, 3 in preparation, 1 scientific article, 2 in preparation**
- A Start Up Medihandtrace[®] SAS
- Financed twice : APRF/FEDER, OSEO, IHU
- Ongoing *LabCom* grant proposal (ANR)

MediTraceLab

Solution de traçabilité des soins pour la
sécurité des patients



LabCom ANR

Philippe Brouqui IHU/ Serge Ternoir MicroBE
Labelled by Eurobiomed

Objectifs/milestones WP1

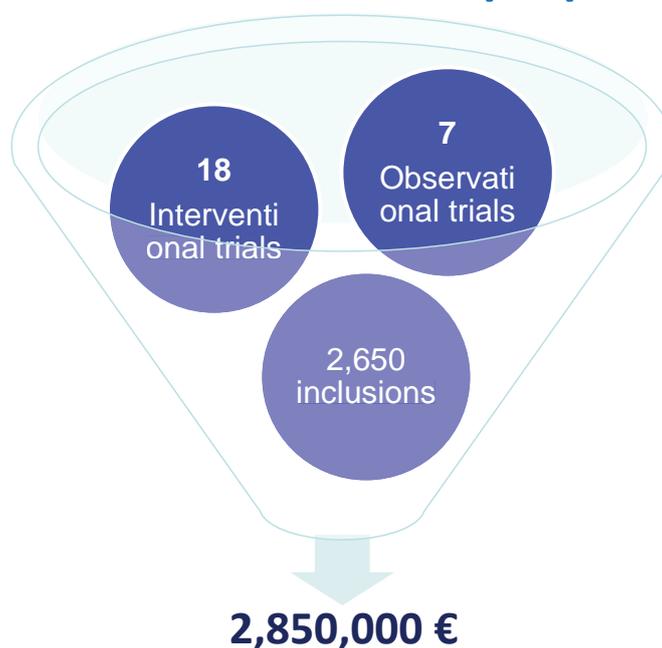
- 2. Patient care
 - 2.2. Optimization of patient management
 - Diagnosis standardization (Kit)
 - Digital prescription
 - 2.3. Evaluation of diagnostic and therapeutic strategies
 - Creation of homogenous patient cohorts
 - Medico-economic evaluation of patient management strategies
 - Evaluation of new treatments derived from academic and industrial fundamental research

2.2 Optimization of patient management

2.3. Evaluation of diagnostic and therapeutic strategies

Clinical research activity

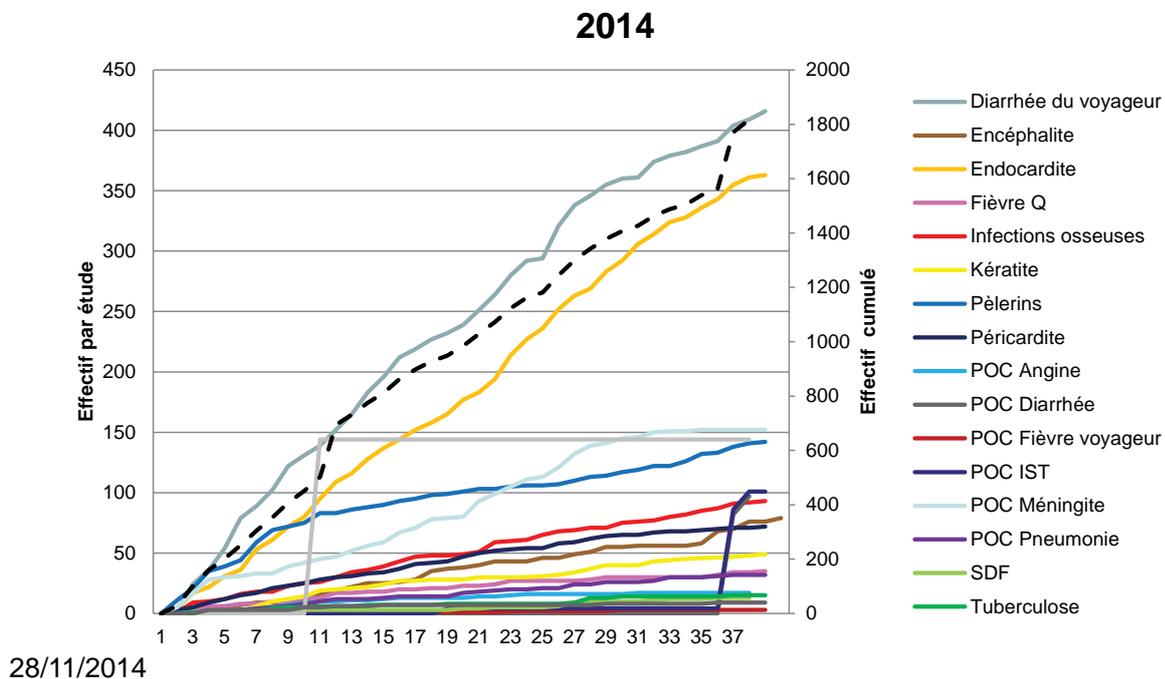
IHU indicators as of 18/09/2014



Anticipated part of MERRF credits for clinical research

Clinical research output

Increase in the number of inclusions in cohorts



Valorization WP1 : patient management optimization and evaluation of diagnosis and treatment strategies

- 52 articles published in 2014 (Sept)
 - Homeless (2)
 - Travellers / Pilgrims (10)
 - Endocarditis (15)
 - Q fever (13)
 - Pneumonia (3)
 - Tuberculosis (5)
 - Whipple's disease (4)

Work Package 2

Surveillance and Entomological Approaches of Emerging Vector Borne Diseases

Philippe PAROLA



Arthropod Platform: BSL2 / BSL3 lab

TICKS

Uninfected *Rhipicephalus sanguineus* 2003
Rhipicephalus bursa 2013
Rh. sanguineus infected with *R. conorii* (BSL3) 2006
Amblyomma variegatum infected with *R. africae* 2007
Uninfected *Dermacentor marginatus* 2010
Uninfected *Hyalomma marginatum rufipes* 2012

LICE

Pediculus humanus corporis 1999

FLEAS *Ctenocephalides felis* 2011

BED BUGS

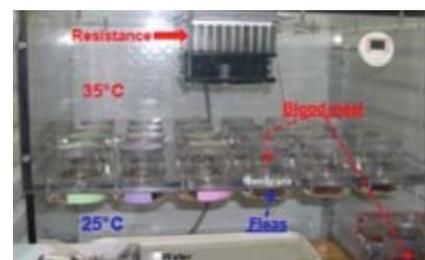
Cimex lectularius 2013
Triatoma infestans 2014
Rhodnius prolixus 2014

MOSQUITOES

Aedes albopictus & *Anopheles gambiae* S/M 2013

OTHER

Periplaneta americana (cockroaches) 2013



Development of membrane feeding systems +++

Maldi ToF & Arthropods

Identification of arthropods :

- Ticks : J Clin Microbiol 2013
- Mosquitoes:
 - Adults: Plos One 2013 – Parasitol Research 2014
 - Larvae: Parasites & Vectors 2014
- Fleas: Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2014
- Ongoing: lice, triatoma, sand flies



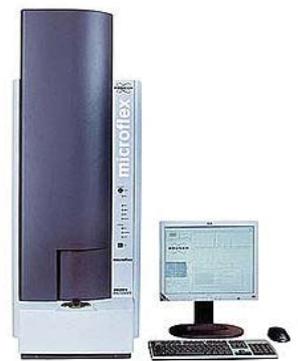
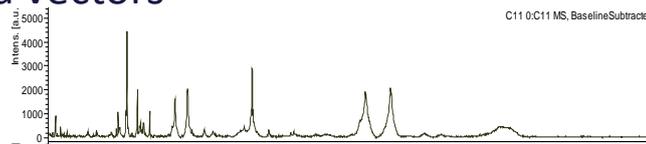
Detection of microorganisms in arthropods

- Ticks – Rickettsia spp: revision Plos NTD 2014
- Perspective: Plasmodium / Anopheles



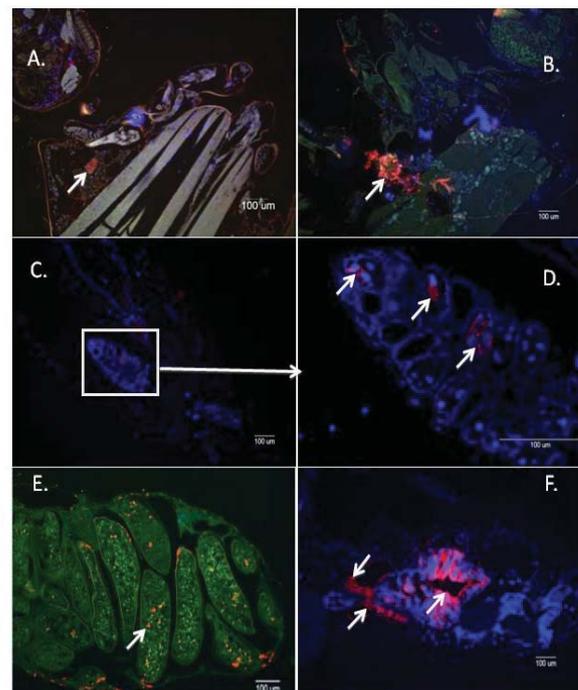
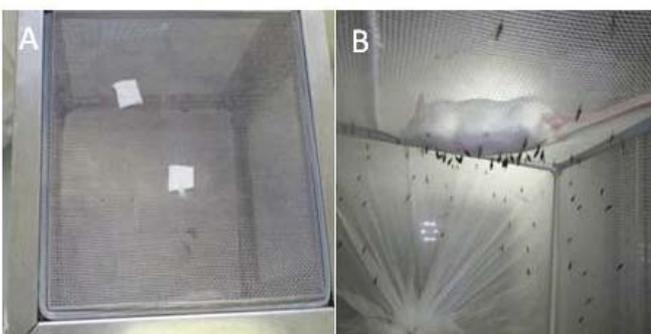
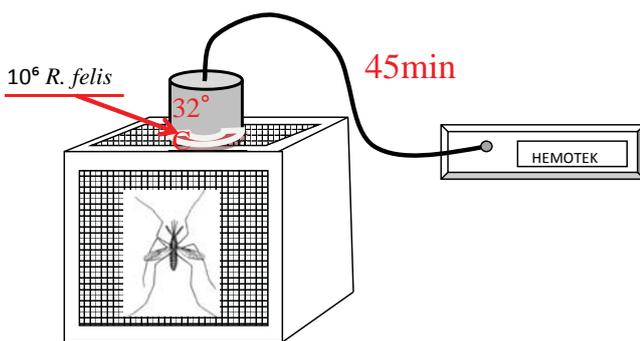
Identification of the blood meal in arthropods

- Mosquito malaria vectors

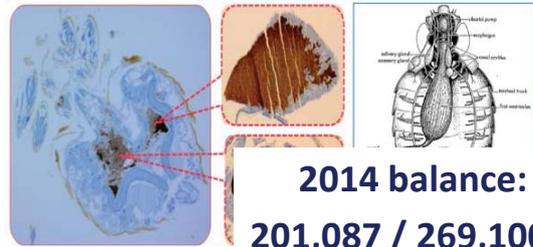
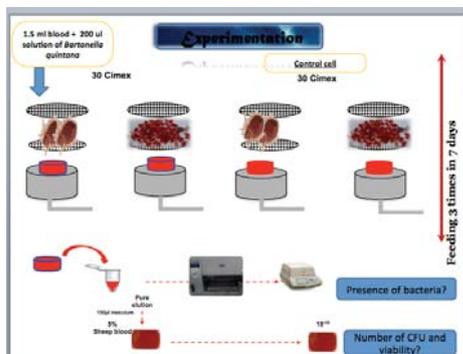


Experimental Models: 2 examples

Anopheles gambiae are competent vectors for **Rickettsia felis**



Bartonella quintana (Louse-borne trench fever) and bed bugs : YES



Work Package 3

Microbiogenomics

Pierre-Edouard FOURNIER



WP 3.1 Selection of bacteria for genomic sequencing

Objectives

Select 100 human bacteria:

- Intracellular bacteria
- Bacteria from diarrheic patients in Senegal
- New bacteria (gut, others)
- MDR bacteria

WP 3.1 Selection of bacteria for genomic sequencing

Output

2012-2014: **528** bacteria

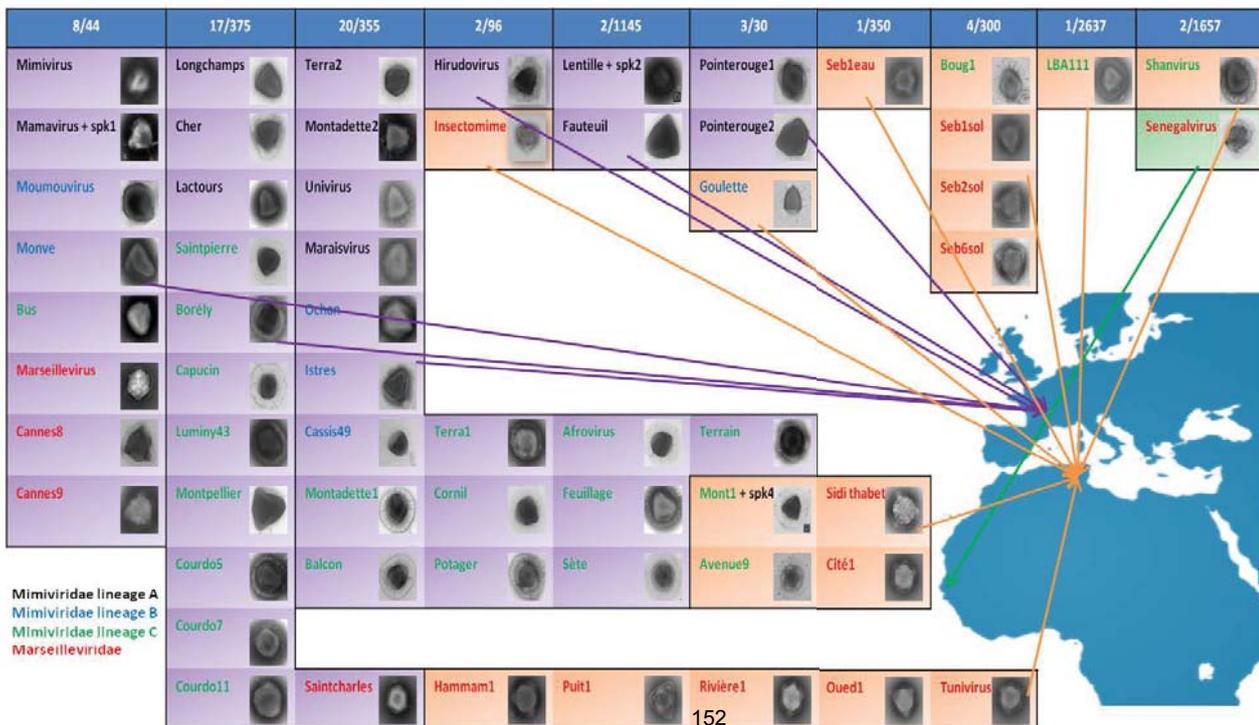
- Intracellular: **21**
- Gut new species: **95**
- Other new species: **40**
- Real-time genomics: **20**
- Known species without genome: **110**
- Pangenomes: **242**

WP 3.2 Culture of giant viruses and virophages

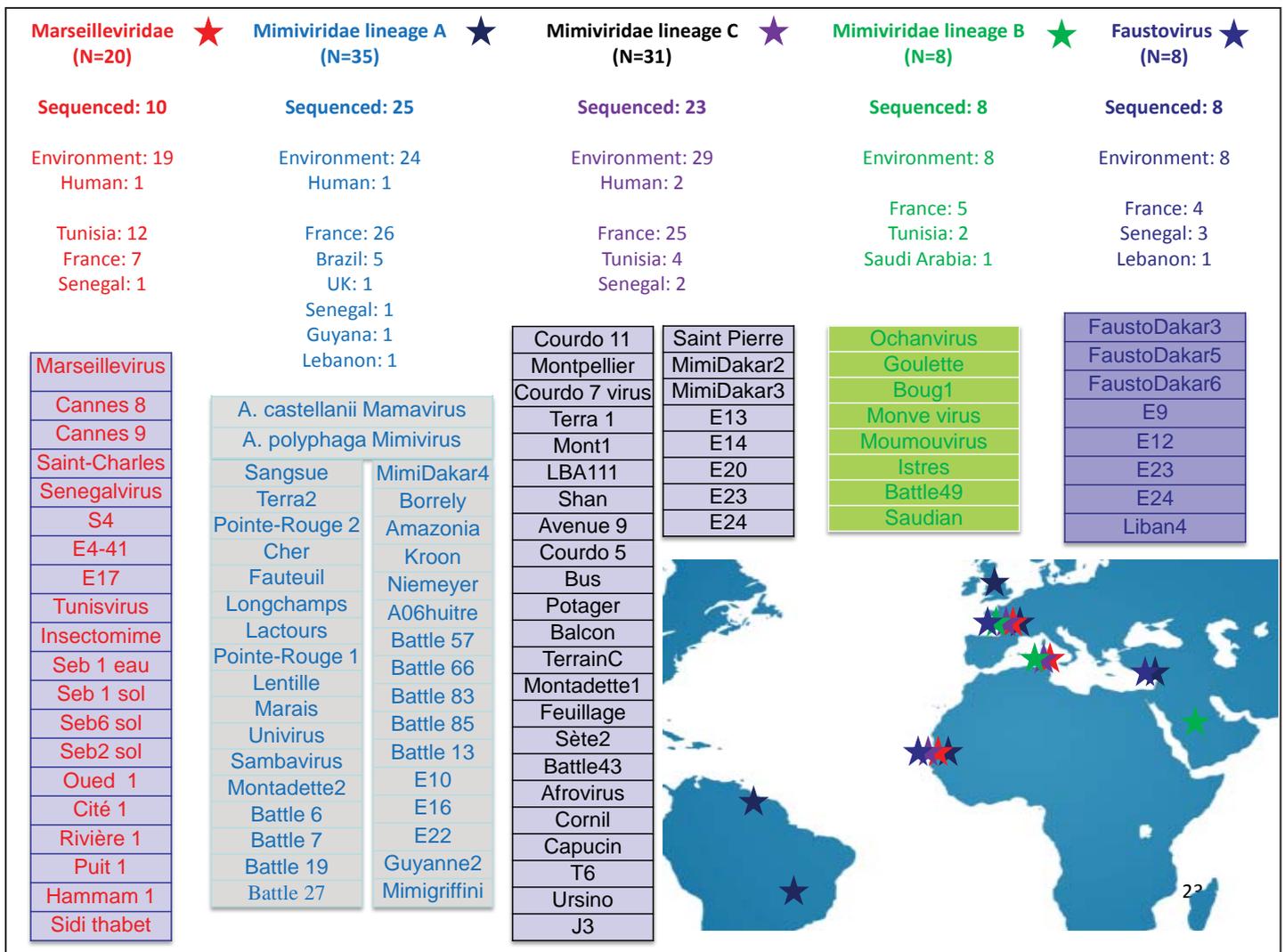
Objectives

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

WP 3.2 Culture of giant viruses and virophages



102
giant
viruses



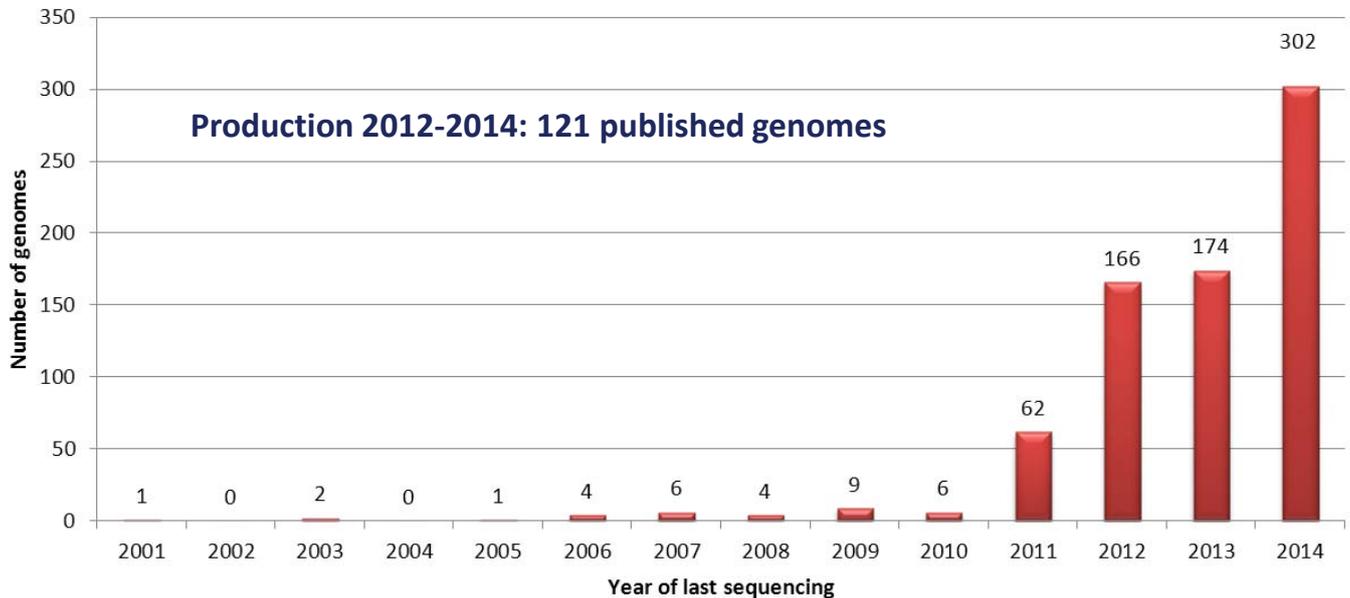
WP 3.3 Genomic sequencing

Objectifs

- Development of annotation pipelines
- High throughput genomic sequencing
- Genomic comparison
- Development of molecular detection tools
- *in silico* identification of immunogenic protéins

WP 3.3 Sequencing

Annual numbers of sequenced genomes and metagenomes



WP 3.3 Taxono-genomics

2012-2014: Creation of 68 new species and genera

- | | |
|--|--|
| <i>Anaerococcus senegalensis</i> | <i>Bacillus massilloanorexius</i> |
| <i>Alistipes senegalensis</i> | <i>Anaerococcus pacaensis</i> |
| <i>Alistipes timonensis</i> | <i>Clostridium dakarensis</i> |
| <i>Clostridium senegalense</i> | <i>Nosocomioccocus massiliensis</i> |
| <i>Bacillus timonensis</i> | <i>Bacillus massilligorillae</i> |
| <i>Paenibacillus senegalensis</i> | <i>Bartonella florentiae</i> |
| <i>Peptoniphilus timonensis</i> | <i>Halopiger djelfamassiliensis</i> |
| <i>Peptoniphilus grossensis</i> | <i>Phocaeicola abscessus</i> |
| <i>Herbaspirillum massiliense</i> | <i>Oceanobacillus massiliensis</i> |
| <i>Peptoniphilus obesi</i> | <i>Holdmania massiliensis</i> |
| <i>Brevibacterium senegalense</i> | <i>Alistipes massilloanorexius</i> |
| <i>Aeromicrobium massiliense</i> | <i>Methanobrevibacter arboriphilicus</i> |
| <i>Cellomonas massiliensis</i> | <i>Fenollaria massiliensis</i> |
| <i>Reyranella massiliensis</i> | <i>Alistipes ihumii</i> |
| <i>Legionella tunisiensis</i> | <i>Paenibacillus gorillae</i> |
| <i>Methanomassiliococcus luminyensis</i> | <i>Gorillibacterium massiliensis</i> |
| <i>Brevibacterium massiliense</i> | <i>Bacteroides neonati</i> |
| <i>Actinomyces massiliensis</i> | <i>Nesterenkonia massiliensis</i> |
| <i>Tsukamurella</i> sp. | <i>Corynebacterium timonense</i> |
| <i>Actinomyces timonensis</i> | <i>Halopiger goleamassiliensis</i> |
| <i>Staphylococcus massiliensis</i> | <i>Enorma timonensis</i> |
| <i>Kurthia massiliensis</i> | <i>Bacillus massilloalgeriensis</i> |
| <i>Senegalimassilia anaerobia</i> | <i>Corynebacterium jeddahense</i> |
| <i>Alistipes obesi</i> | <i>Clostridium jeddahense</i> |
| <i>Peptoniphilus senegalensis</i> | <i>Collinsella massiliensis</i> |
| <i>Enterobacter massiliensis</i> | <i>Bacteroides timonensis</i> |
| <i>Timonella senegalensis</i> | <i>Corynebacterium ihumii</i> |
| <i>Bacillus massilosenegalensis</i> | <i>Occidentia massiliensis</i> |
| <i>Brevibacillus massiliensis</i> | <i>Clostridium saudii</i> |
| <i>Dielma fastidiosa</i> | <i>Kurthia senegalensis</i> |
| <i>Enorma massiliensis</i> | <i>Paucisalibacillus algeriensis</i> |
| <i>Bartonella senegalensis</i> | <i>Prevotella timonensis</i> |
| <i>Kallipyga massiliensis</i> | <i>Necropsobacter rosorum</i> |
| <i>Megasphaera massiliensis</i> | <i>Legionella massiliensis</i> |

WP 3.4 Viral metagenomics

Objectives

Identification of new pathogenic viruses / variants

-Target idiopathic diseases

myopericarditis, meningo-encephalitis, pneumonia, lymphadenopathies, Kimura disease, acute retinal necrosis

- Selection of specimens within which a viral agent is suspected

300 selected specimens (incl. controls): blood, pericardial fluid, CSF, stool, vitreous humor, nasopharyngeal aspirates, lung biopsies, etc...

- Virus purification and HTS

Purification of viruses from 200 specimens

Sequencing of viral metagenomes (DNA) from 170 specimens

WP 3.4 Viral metagenomics

- Identification of new pathogens

New virus found in blood donors.

Causes lymphadenopathies in children.



Marseillevirus-Like Virus Recovered From Blood Donated by Asymptomatic Humans

Nikolay Popgeorgiev,¹ Mickaël Boyer,^{1,a} Laura Fancello,¹ Sonia Monteil,¹ Catherine Robert,¹ Romain Rivet,¹ Claude Nappez,¹ Said Azza,¹ Jacques Chiaroni,² Didier Raoult,¹ and Christelle Desnues¹

J Infect Dis. (2013) 208 (7): 1042-1050



Marseillevirus prevalence in multitransfused patients suggests blood transmission

Nikolay Popgeorgiev^a, Philippe Colson^a, Isabelle Thuret^b, Jacques Chiaroni^c, Pierre Gallian^d, Didier Raoult^a, Christelle Desnues^{a,*}

Journal of Clinical Virology 58 (2013) 722-725



Marseillevirus Adenitis in an 11-Month-Old Child

Nikolay Popgeorgiev,^a Gerard Michel,^b Hubert Lepidi,^b Didier Raoult,^a Christelle Desnues^a
December 2013 Volume 51 Number 12

2014 balance:

291,847 / 269,100 €

Work Package 4

Emerging pathogen detection and study of the microbiote

Bernard LA SCOLA

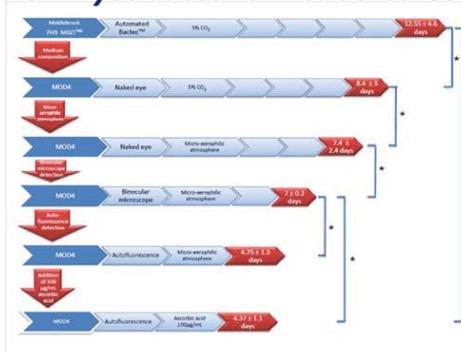


WP4.1.5 Optimization of culture strategies

- 2011-2013 : More than 250 culture conditions tested, design of 70 optimal conditions
- 2014-2015 : Standardization of culture conditions (18 different)

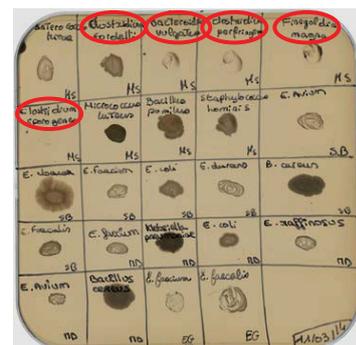
- Patent antioxydant culture, 1H53 316 cas 2 FR BN
- Patent transport medium for anaerobes, cas 32 AMU-ap-hm- cnrs
- Patent Culture of mycobacteria FR0858311

Revolution in isolation and ATB testing of *Mycobacterium tuberculosis*



Ghodbane R et al., Sci Rep 2014

Ascorbic acid and other antioxydant molecules for anaerobic bacteria



61/77 tested anaerobes grew in aerobic conditions (500 strains In progress)

Culture-based identification of halophilic bacteria and archaea in human stools

Saudi arabia-stool

Obese subject : Ob1

Halobacillus trueperi (HT)
Halobacillus dabanensis (HD)
Halobacillus karajensis (HK)

Polynesian-stool

Poly-8

Halobacillus trueperi
Bacillus halodenitrificans (S3)
Bacillus vientnamensis

Amazonia stool

Ama-14

Haloferax alexandrinus (archaea)
Bacillus oshimensis BO (lucien)

Amazonia stool

Ama-20

Anaerosalibacter bizertensis (sarah)
Paucisalibacillus globulus 99%(sarah)

Saudi arabia-stool

Obese subject : Ob6

Oceanobacillus manasiensis(S2)
Oceanobacillus picturae (S1)
Oceanobacillus sp. Nov saudimassiliensis (S5)
Chromohalobacter japonicus (SVI) 99%

Amazonia stool

Ama-10

Paraliobacillus massiliensis sp. Nov (97.2%) (SII)
Thalassobacillus massiliensis sp. Nov (98.4%)(SI)
Haloferax massiliensis

Amazonia stool

Ama-15

Virgibacillus massiliensis sp.Nov (97.7%) (SV)
Oceanobacillus oncorhynchi 99% SIII
Salinisphaera halophila 99% J1

Fr-stool

Bacillus litoralis

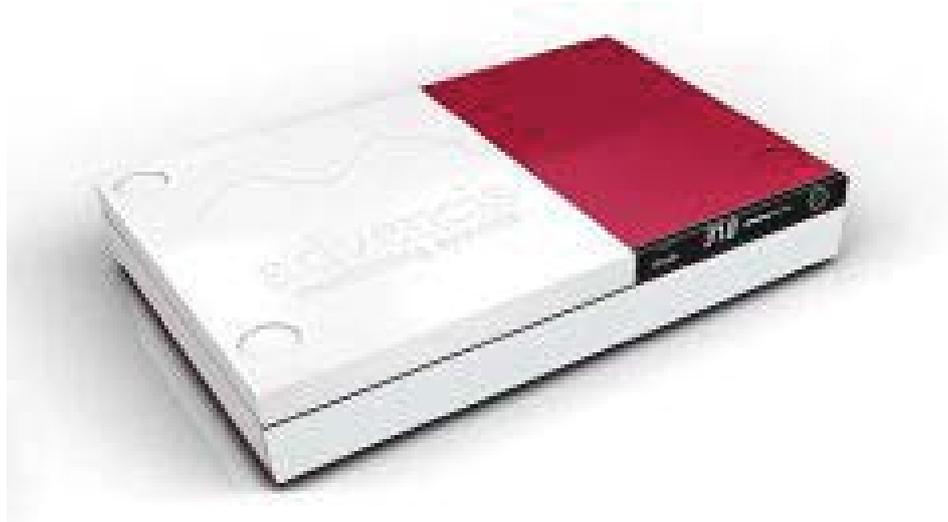
Arabie Saoudite-stool

Obese subject : SA-N7

Paenibacillus tyraminigens
Halomonas salina 99%
Bacillus jeddaticimonensis (new sp)
Pseudomonas halophila

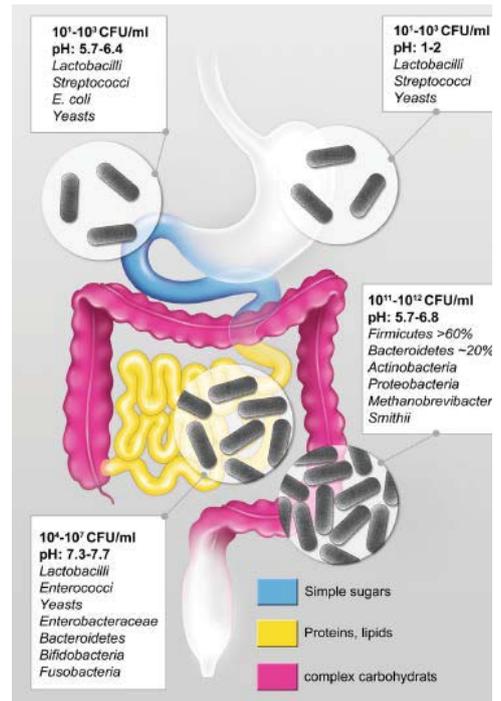
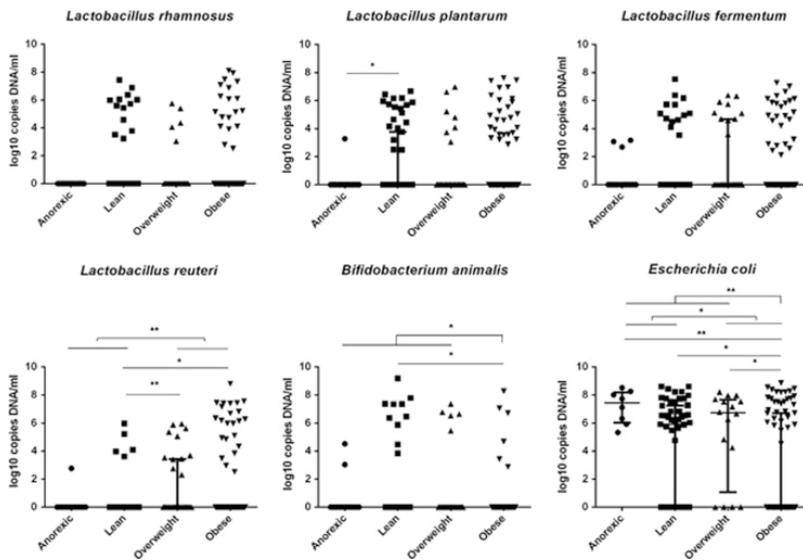
WP4.1.5 Optimization of culture strategies

New detection techniques



Scanner detection of bacterial colonies and ATB inhibition measurement
=> shortened delays (Collaboration with Advencis company)

WP4.1.7 Relationship microbiota and obesity



International Journal of Obesity (2013) 37, 1460–1466
 © 2013 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved 0307-0566/13
www.nature.com/ijo

ORIGINAL ARTICLE

Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*

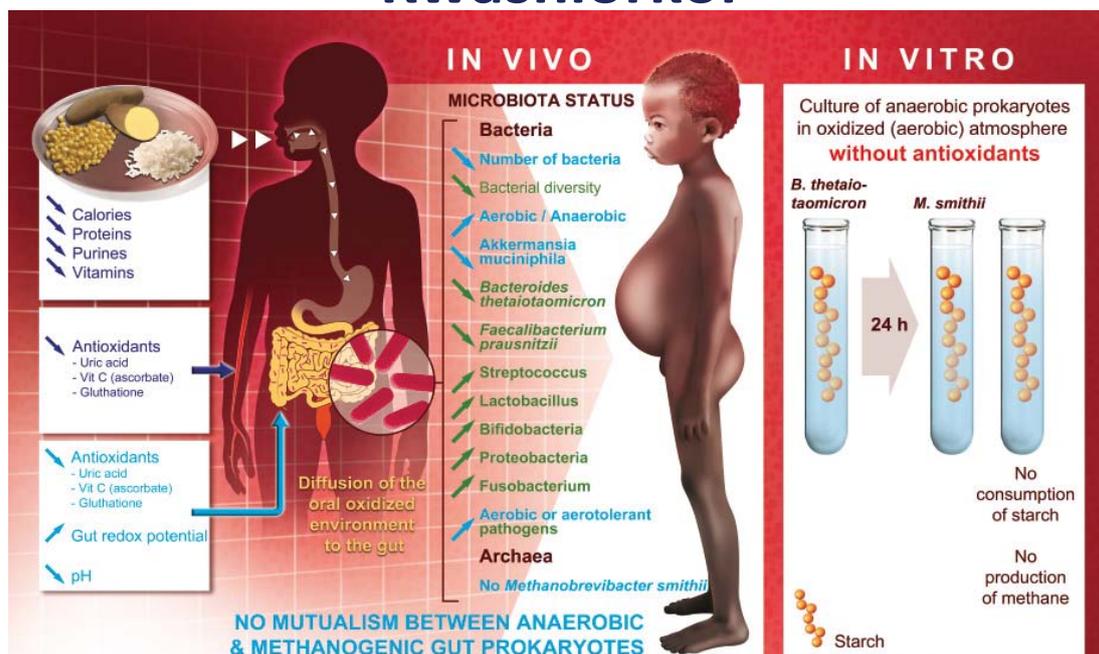
M Million^{1,2}, E Angelakis³, M Matarinich⁴, M Henry⁵, R Giorgi⁶, R Valero⁷, B Valetters⁸ and D Raouf^{1,2}

Eur J Epidemiol. 2014 May 17. [Epub ahead of print]

Are stool samples suitable for studying the link between gut microbiota and obesity?

Raouf D¹, Henrissat B.

WP4.2.4 Relationship microbiota-diseases-emerging pathogens Kwashiorkor



■ Already known but not investigated in the present work
 ■ Already known and found in the present work
 ■ Not known and found for the first time in the present work

Ongoing

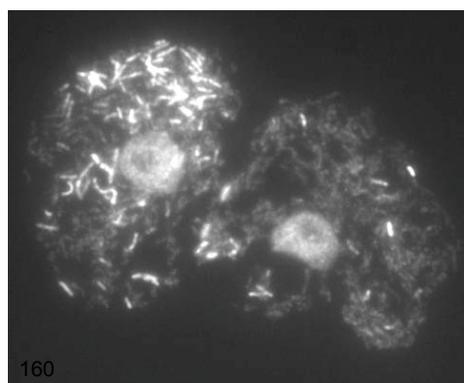
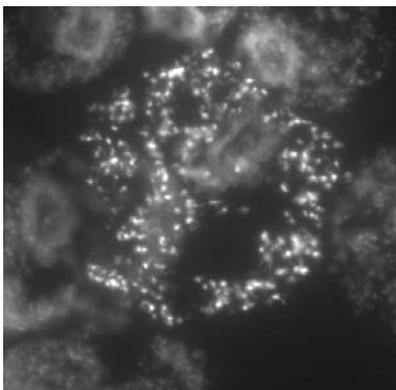
- * Microbiote of lean and obese saoudians
- * Kwashiorkor, Marasmus, Touaregs gut microbiota
- * Halophilic bacteria
- * Skin microbiota from ICU patients
- * Necrotizing enterocolitis

Near future projects :

- * Microbiota from diabetic foot ulcer
- * Microbiota from sinusutis
- * Protozoa isolation

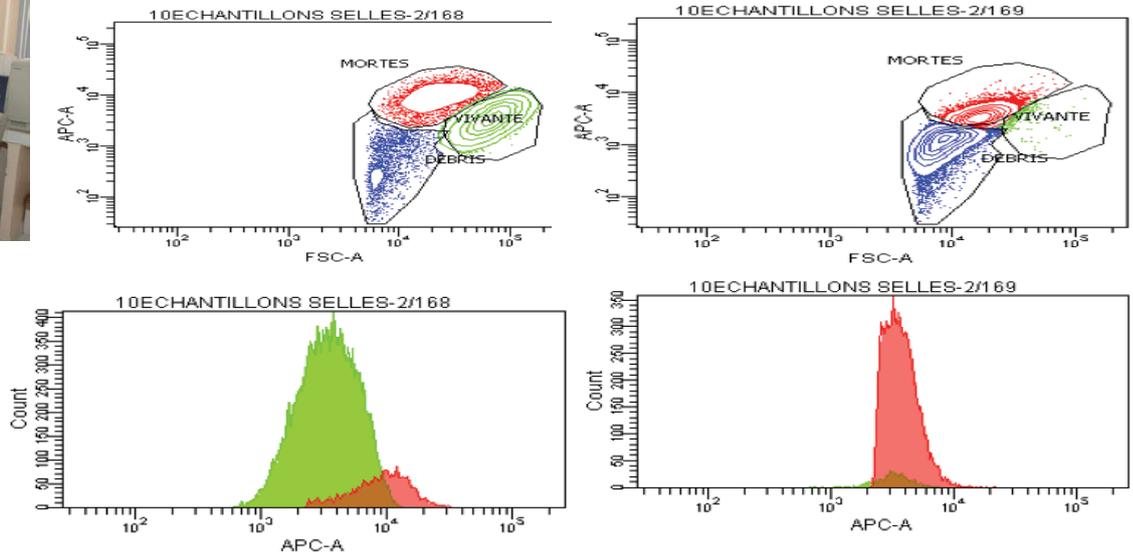
WP4.3.1 Isolation of new protists

- **Strains isolated at URMITE:**
 - **Amoebae:**
 - 8 *Acanthamoeba* sp. , 10 *H. vermiformis*, *Cochliopodium minus*, *Valkhampfia* sp.
 - Some *Acanthamoeba* sp. are resistant to giant viruses
 - **Ciliates:** *P. persalinus* (marine), *P. malhamensis* (axenic), *C. steinii*, *Polytoma* sp.
- **Ongoing: High throughput isolation of protists**

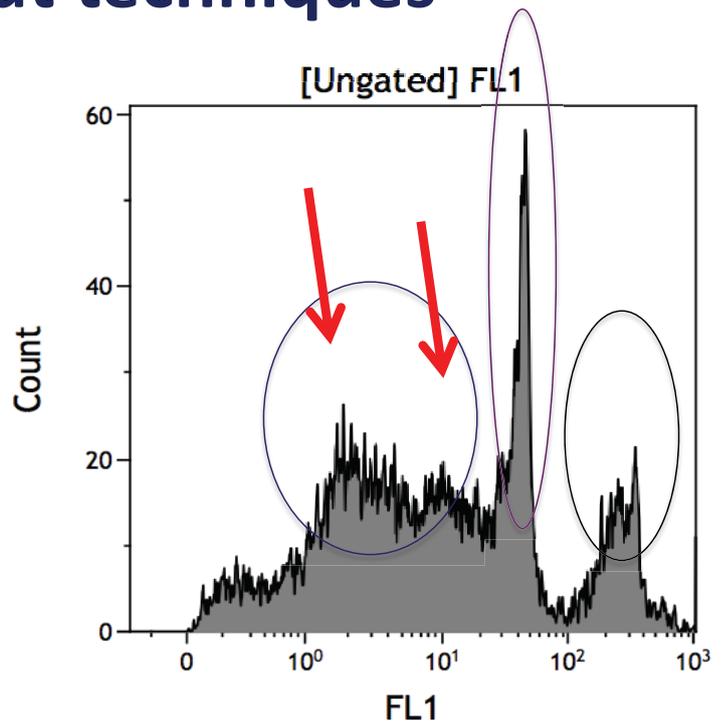
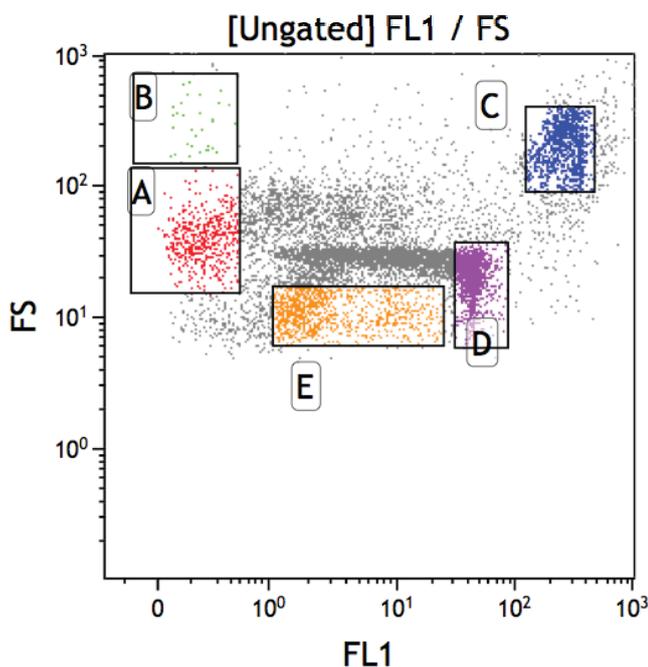


Isolation of intracellular protists by high throughput techniques

- Need for high throughput, especially non adherent protists:
24-96 wells microplates and flow cytometry



Isolation of intracellular protists by high throughput techniques

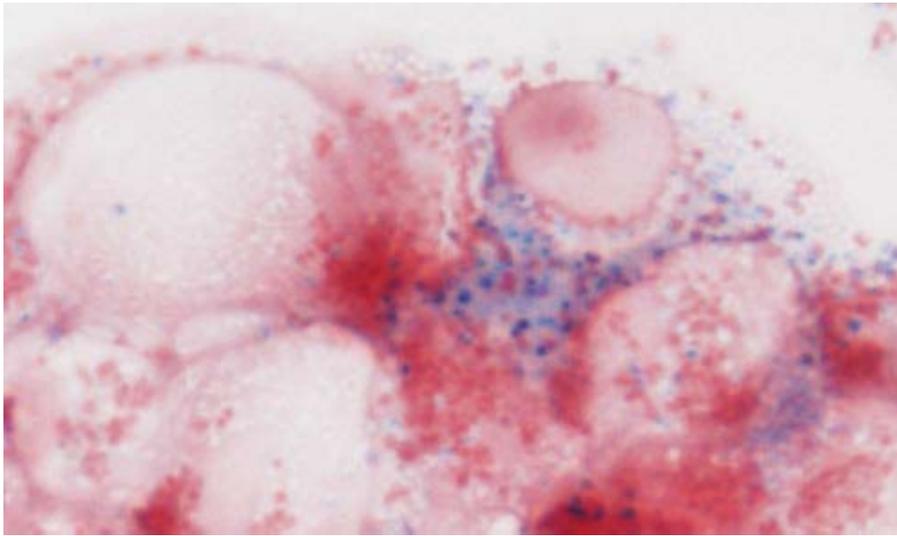


MIX stained with SYBR green:

C= *Neochlamydia hartmanella*, D= Mimivirus, E = Marseillevirus / Faustovirus

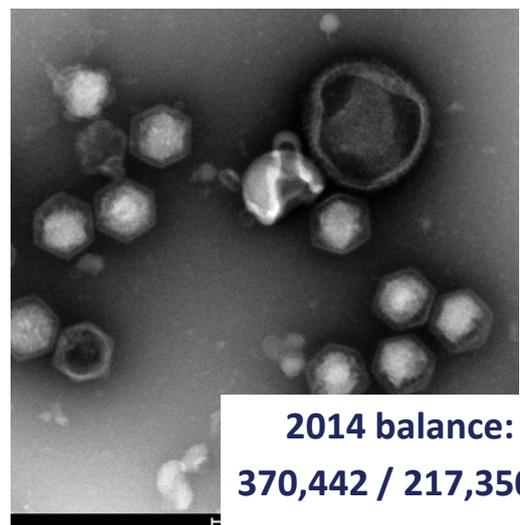
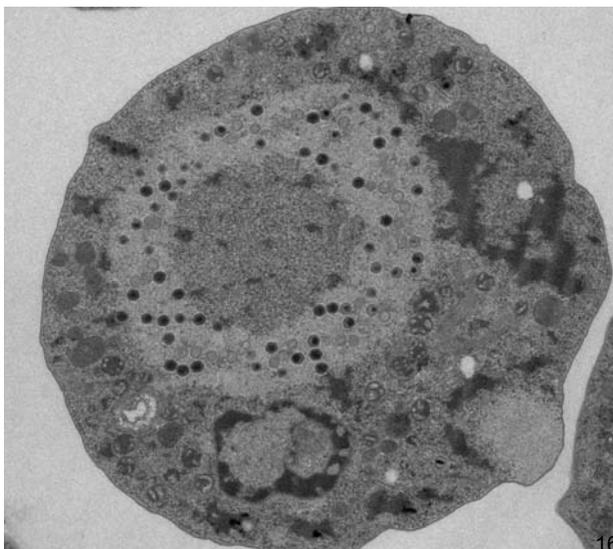
WP4.3.3 Use of new protists for culture

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



WP4.3.3 Use of new protists for culture Faustovirus

- 3 isolates from Marseille (genome sequence done)
- 4 isolates from Senegal (genome sequence done)
- 1 isolate from Lebanon (genome sequence in progress)



2014 balance:
370,442 / 217,350 €

Work Package 5

Point of Care

Michel DRANCOURT



Point-of-care (POC)

Aims :

Providing microbiology results within health care time

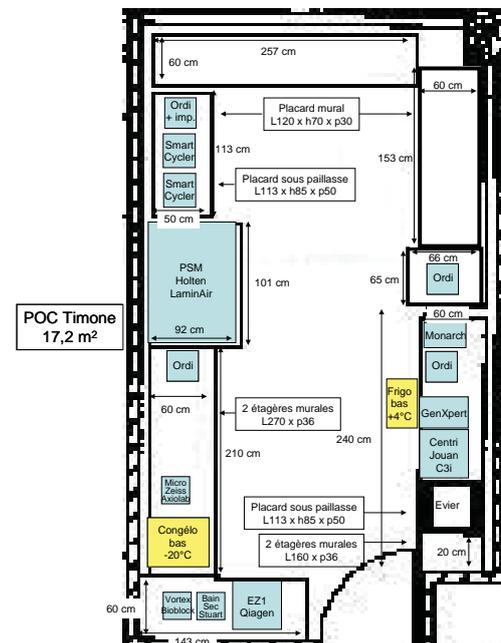
Open 7/7, 24/24

- Answering three questions :
 - Isolation?
 - Hospitalization?
 - Treatment?
- Syndrome-based sampling and testing
- Lateral flow assays and RT-PCR





POC : A small room in a strategic place



45

Point-of-care (POC) Syndrome-based diagnostic kits

Pneumonia

- PCR *M. pneumoniae*
- PCR *C. burnetii*
- PCR *B. pertussis*
- Antigénurie *Legionella*
- Antigénurie Pneumocoque
 - PCR SARM
 - ICT influenza
 - ICT VRS
- PCR *Pneumocystis*
- Procalcitonine

Gynecology & Obstetrics

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

Meningitis

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

Tropical Fever

- ICT Dengue
- ICT malaria
- PCR malaria

Enteritis

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

Pharyngitis

- Streptotest
- MNI test

French certification (COFRAC)

- June 2014
- Principle of remote microbiology laboratory
- Three tests :
 - immunochromatography, *Legionella pneumophila*
 - immunochromatography, *Streptococcus pyogenes*
 - immunochromatography, *Streptococcus pneumoniae*

Localisation of five running POCs





On-board POCs

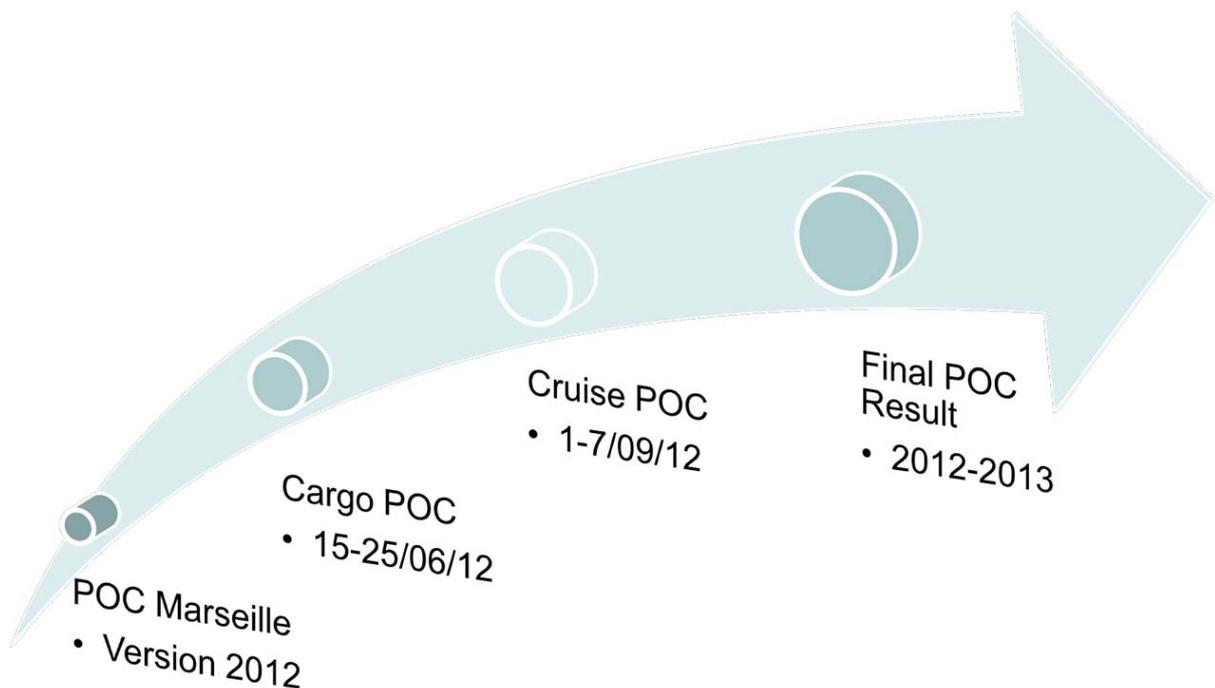
- Container ship
- Cruise ship



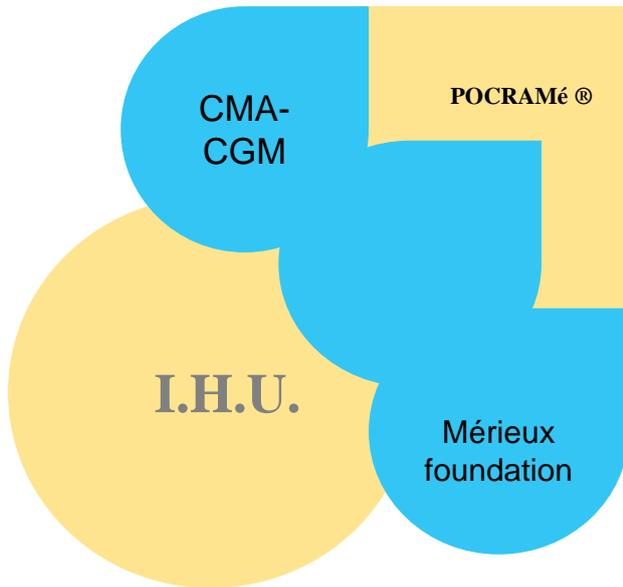
Bouricha M. *J Travel Med* 2014

49

On-board POC, planning



Valorization : start-up POCRAMé



IHU

D. Raoult

M. Drancourt

P.Y Levy

CMA CGM

A. Samad

2014 balance:

67,334 / 75,900 €

Work Package 6

Host response

Jean-Pierre GORVEL, Daniel Olive, Jean-Louis MEGE



WP6.4: Animal models

- **Follow infection dynamics in tissues**
Development of a liver model of infection

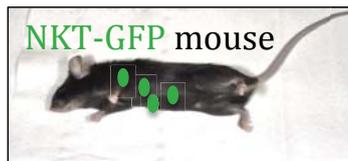
WP 6.5: Development of a screening platform for new microorganisms

- *In vivo* screening platform
Mice

Live imaging : Claire Forestier

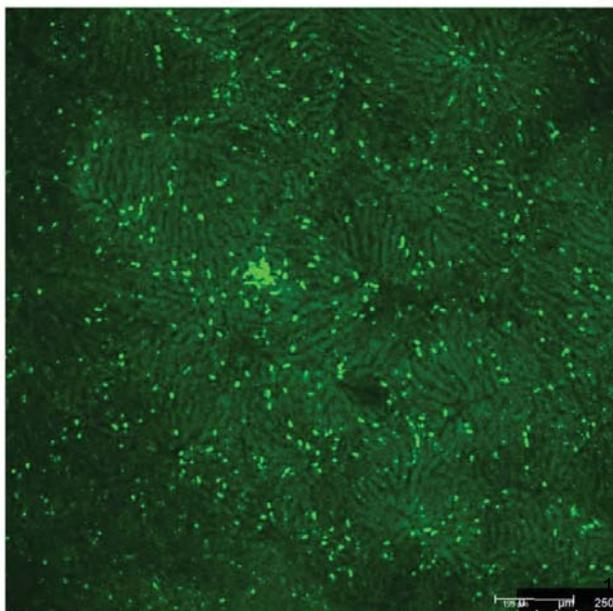
RESULTATS team Forestier

- **Measuring iNKT cell speed and trajectory *in vivo* as the sign of NKT cell activation**

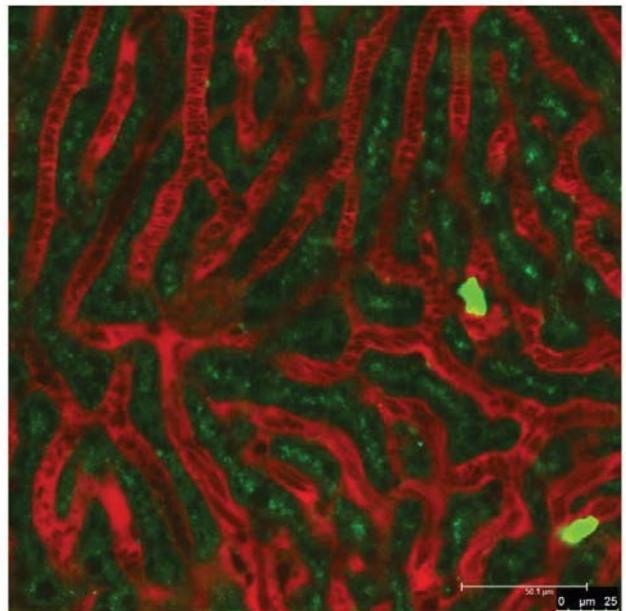


Label the **liver vasculature**
Injection of **BSA-Alexa 647**

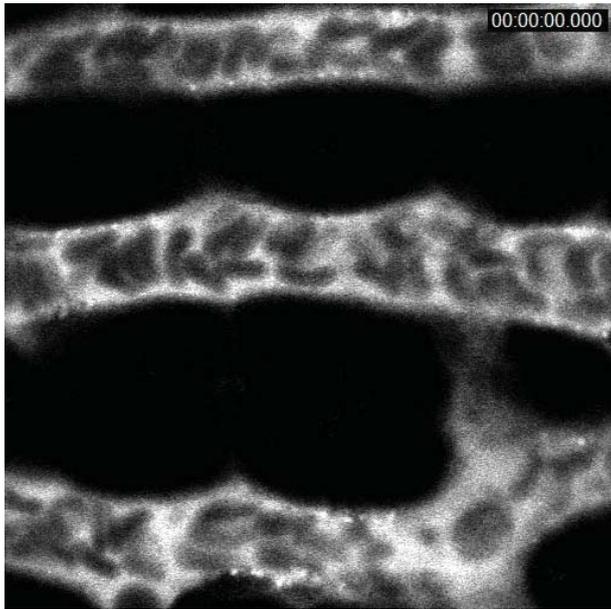
iNKT cell crawling in the liver sinusoid (20x)



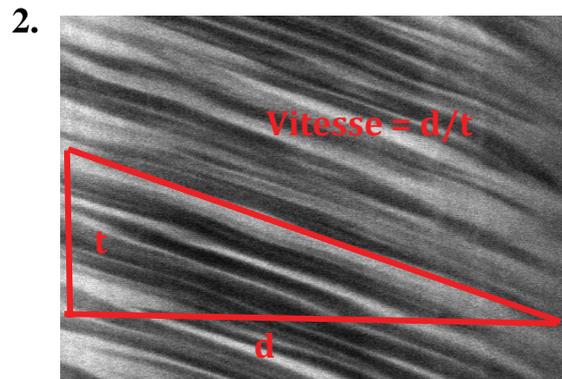
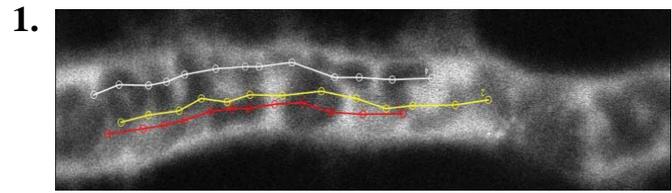
iNKT cell crawling in the liver sinusoid (63x)



- Visualisazing and Measuring Liver hemodynamics during infection *in vivo* as the first sign of inflammation (JOVE, 2014)



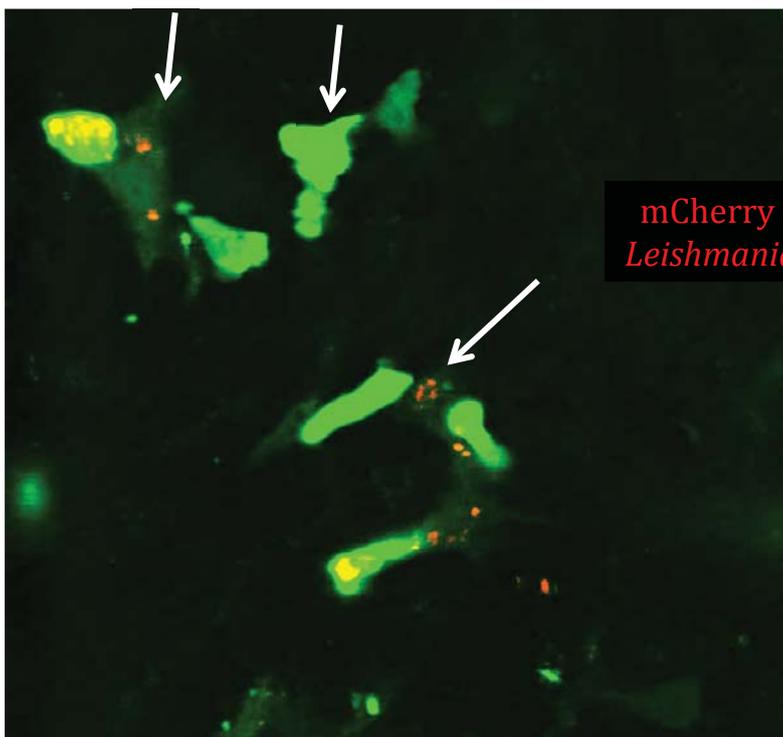
Tracking individual Red Blood Cells



We have established methods for the measurement and the quantification of blood flow velocity dynamics within the mouse liver vasculature using intravital microscopy imaging. The liver circulatory system is imaged and red blood cell (RBC) velocity is measured in a selected individual hepatic vessels.

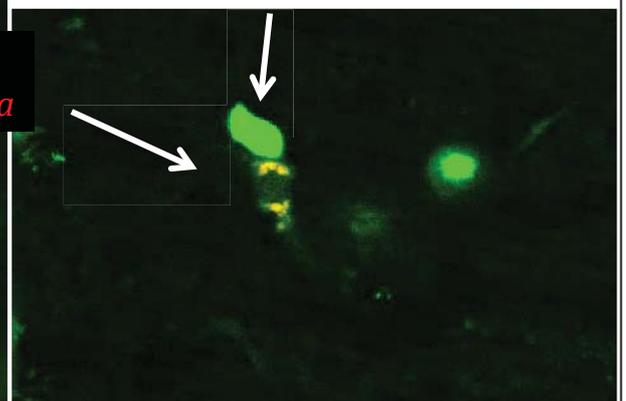
- Monitoring Macrophage/ Neutrophils interaction dynamics during infection in real time *vivo* .

Macrophages **Neutrophils**



mCherry
Leishmania

Neutrophils



Transgenic mice (LysM^{GFP/-} mice with **Neutrophils**^{GFP^{hi}}, **Macrophages**^{GFP^{low}})

Work Package 7

Organizing collections

Pierre-Edouard FOURNIER, Xavier de LAMBALLERIE



Work Package 7

Objectives

- Develop a platform enabling long term conservation of clinical specimens, strains and research products
- To use up-to-date technologies for freezing, sorting, tracing, lyophilizing
- Open the collections to the scientific community and industrial valorization

883,000 specimens at -80° C
2,100,000 specimens at -20° C



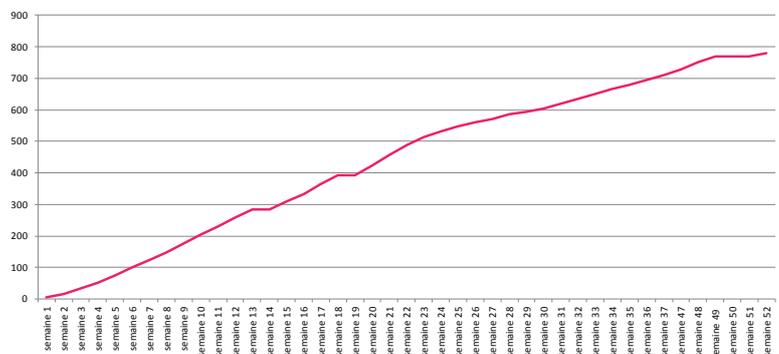
Installation in Lund, Sweden



WP7 Official collections

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

- 907 strains from *Rickettsia*, *Bartonella*, *Tropheryma* (largest collections)
- 779 strains from human-associated species (of 2,156 known = 36.1%, +170% in 1 year)
- Objective = 1,500 strains next year



European Virus Archive, EVA

-14/10/2014: 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> ₁₇₁	5 <i>Reoviridae</i>

Current status

Done:

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

Ongoing:

- Request for a 6-month lab technician time for lyophilizing human-associated and MDR strains

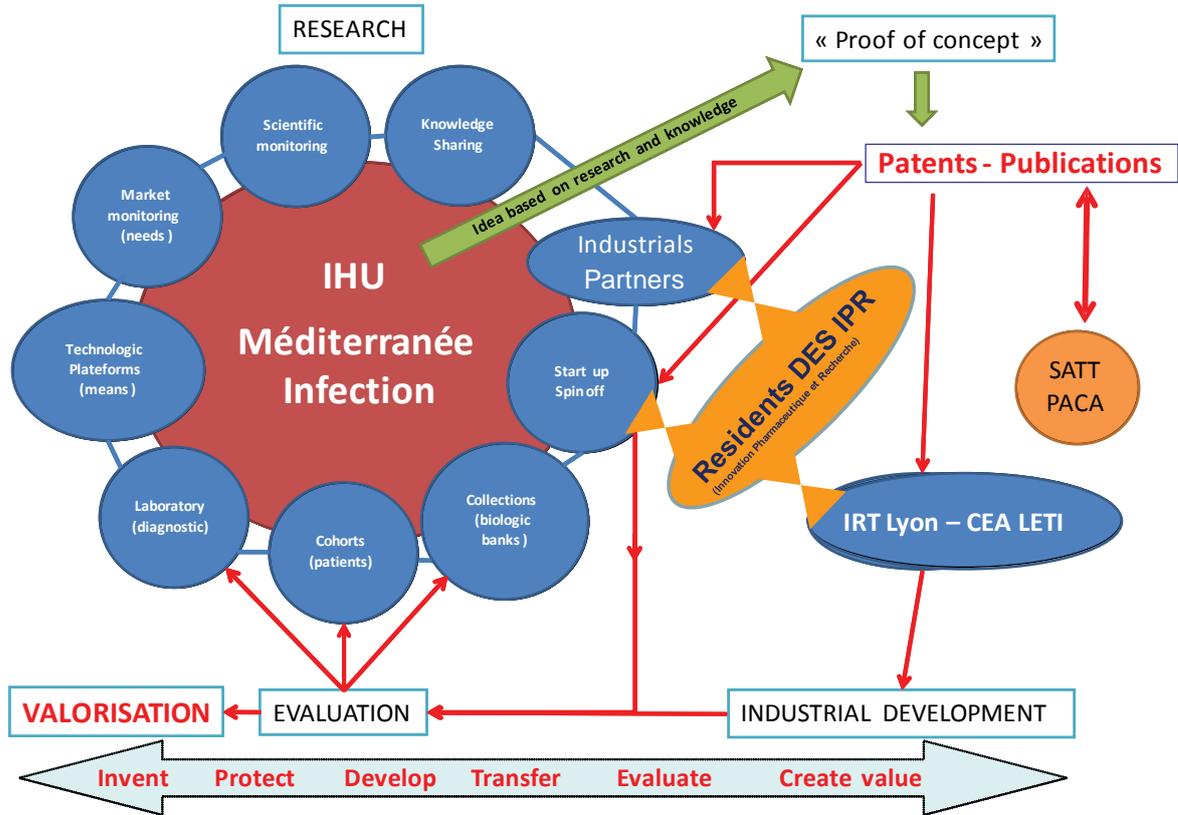
To be done:

- Robotized freezers

2014 balance:

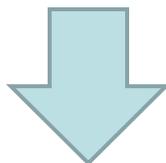
16,422 / 37,950 €

General Principle - Valorization and Transfer IHU



IP and IHU Méditerranée Infection

- Problematic :
 - Funding of patents by IHU
 - Systematic advance of patent costs
 - PhD, Post Doc and staff paid by IHU
 - IHU and ANR : IHU should generate recovery



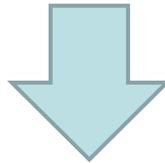
IHU must be owner or co-owner of patents

Article 3-3 of internal rules - Publication - Results - Intellectual Property

Foundation can claim intellectual property on these results when she contributed over 30% of consolidated cost

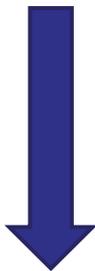
IP and IHU Méditerranée Infection

- Need to reassess the investment of stakeholders in the IHU
- Need to clarify the contribution of each partner for each patent in order to have a consistent distribution of shares of the joint owners
- Need to calculate the consolidated cost of each patent and funding of parties
- HU personal status and IP of APHM to be clarified
(Differentiate research that has a link with hospital activities (reagents, equipment, premises, samples) from those within a purely fundamental cognitive research (academic))



Legitimate distribution of costs and benefits of intellectual property for the IHU
 → Validated by Administrative Council May 27, 2014

Simplified form (and patent) sent to institutions for their evaluation committees



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

Yolande OBADIA, Présidente
 Didier RAOULT, Directeur

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

Partenaires :
 Caisse d'Épargne
 CERBA European Lab
 CHU de Montpellier
 CHU de Nice
 CHU Nîmes
 Crédit Coopératif
 Consortium Médi-Handtracé
 EHESP
 GALDERMA
 I2a
 IRT Lyon
 Qiagen
 Sanofi
 SSA
 Université de Montpellier 1
 Université de Montpellier 2
 Université de Sophia Antipolis

Simplified invention disclosure form



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
 Tél : 04 91 38 55 17 / 04 86 13 68 28

TITRE DE L'INVENTION

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

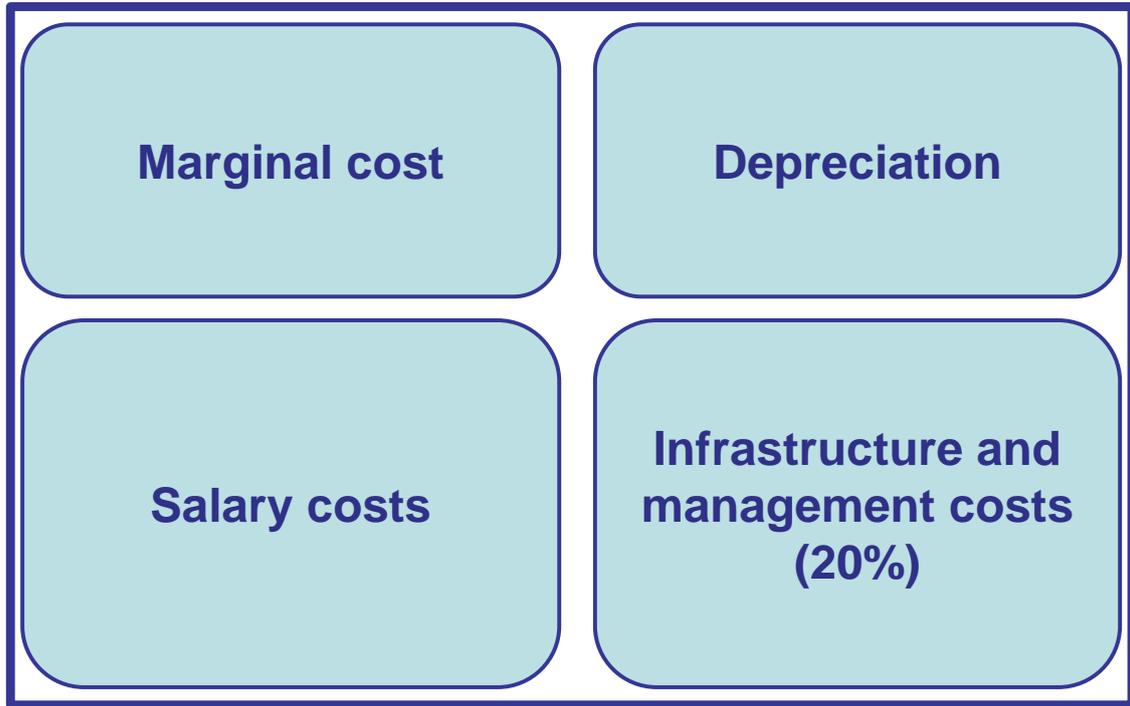
LISTE DES INVENTEURS ET REPARTITION DES PARTS INVENTIVES ENTRE LES INVENTEURS

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

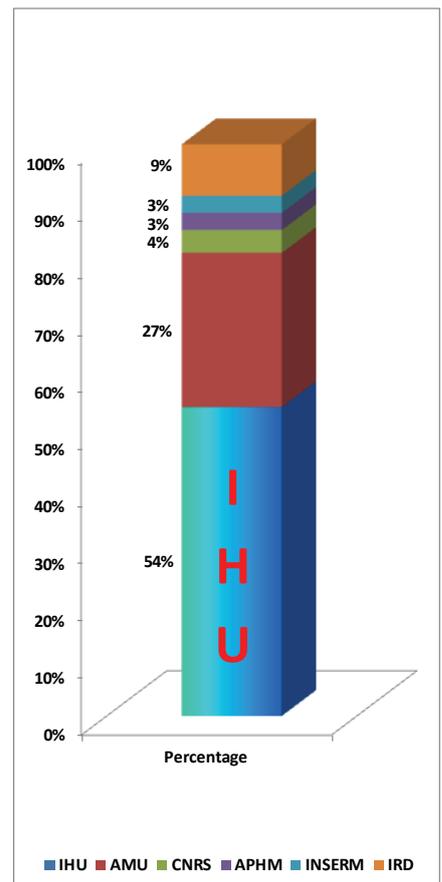
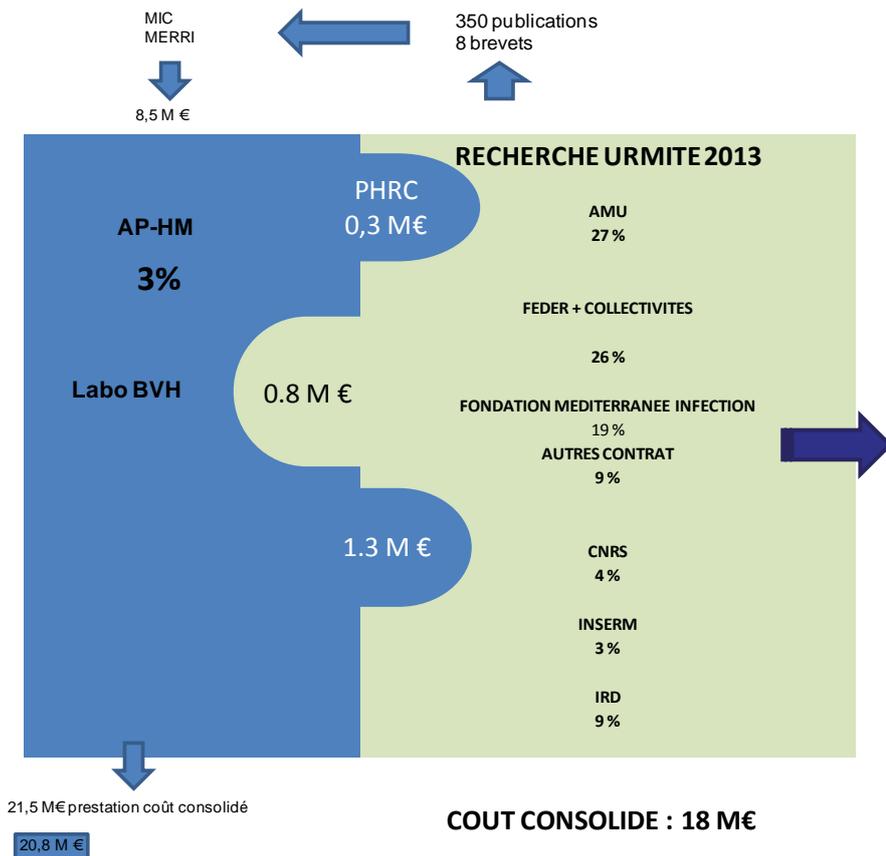
DESSCRIPTIF DE L'INVENTION

Résumé de l'invention :

Calculation of Consolidated cost



Consolidated cost of URMITE



Exemple of a consolidated cost of a patent to calculate the allocation of quotas condominium

ATB_Imaging

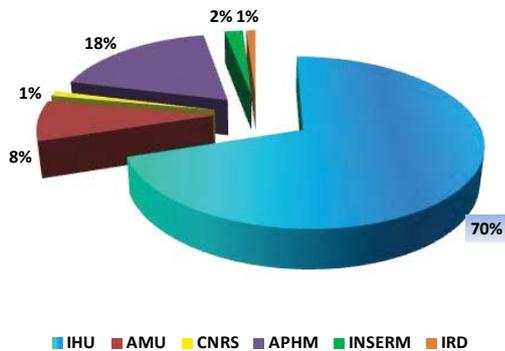
Coût Inventeurs (salaire)	Statut/organisme payeur	Coût salarial annuel organismes publics	Personne.mois (%)	%	Coût	Répartition						
						IHU	AMU	CNRS	APHM	IRD	INSERM	Total
JM Rolain	PU-PH	3000	0,6	5	4300		4300					
D Raoult			0,25	2	1720		1720					
S Le Page			3	25	8250				8250			
S Buffet	Ingenieur		0,25	2	1020				1020			
Coût personnel												
Temps technicien	IHU		4	33,3	14332	14332						
Matériel et réactifs	Réactifs IHU				2000	5000						
Amortissement matériel	Scanner/IHU	15000/1 an	4	0,33	5000	5000						
	Previsola/CPER/IHU	105000/3 ans	3	0,08	8750	8750						
Sous total coût					45372	33082	1720	0	9270	0	0	0
Frais d'infrastructure et de gestion	IHU -		20%		9074	4900	2450	363	272	817	272	9074
Sous Total coût brevet					54446	37982	4170	363	9542	817	272	53146
						70	8	1	18	2	1	98

Salary costs and paying agency

Marginal cost and depreciation

Infrastructure and management costs (20%)

Quotas condominium



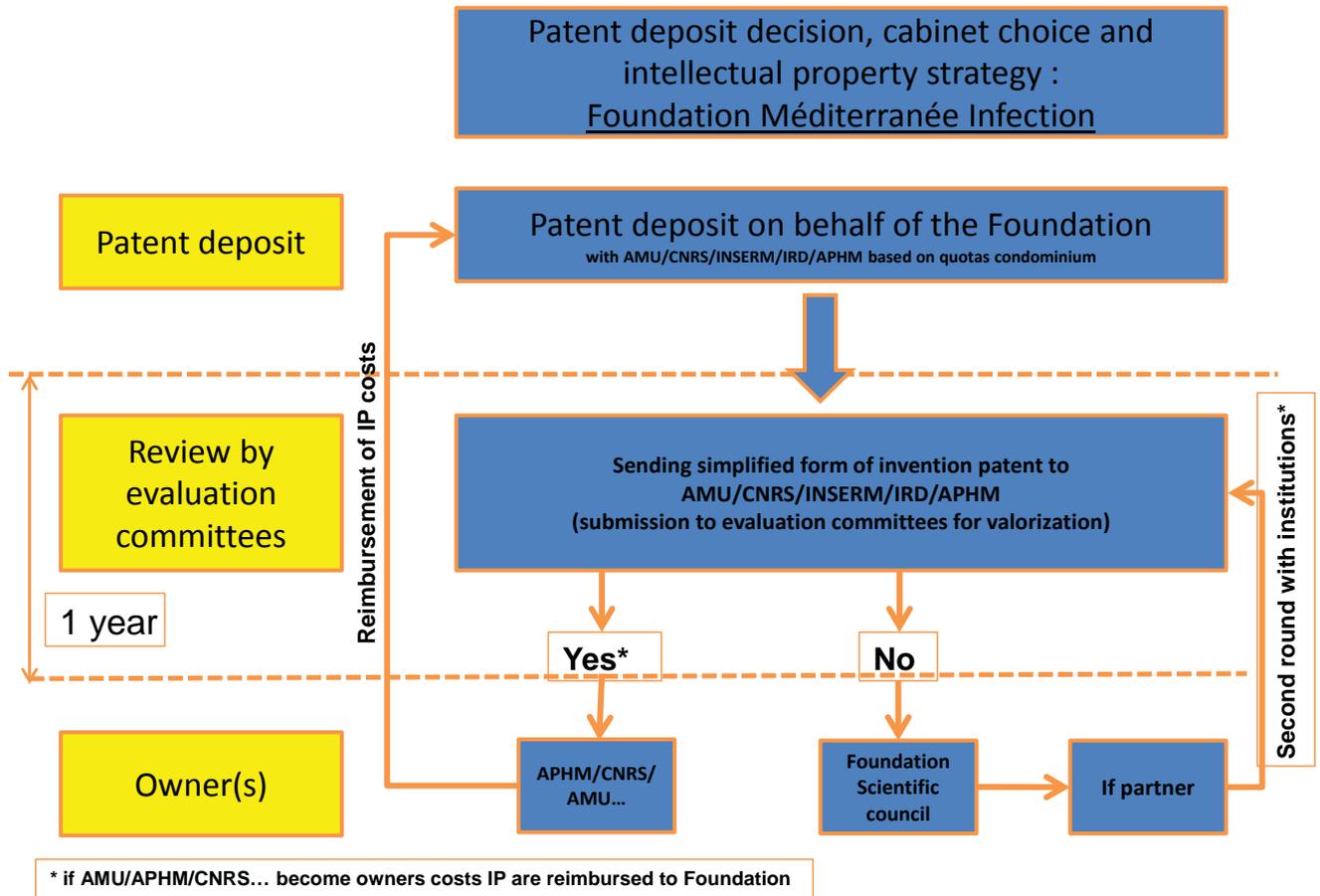
Allocation of quotas condominium

Création IHU 30/11/2011

Date_Numéro	Titre	Inventeurs	Tutelles	Coût (k€)
12/50312 (12/01/2012)	Utilisation de squalamine ou analogue comme agent désinfectant	RAOULT ROLAIN BRUNEL	AMU/AP-HM	46,4
12/50795 (27/01/2012)	Milieu de culture empirique acellulaire pour la croissance des bactéries acellulaires	RAOULT KOWALCZEWSKA SINGH	FMI (cession)	196,6
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 BREGON FLAUDROPS	AP-HM	95,6
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	73,1
12/54779 (24/05/2012)	Milieu et procédé de culture et extraction des Archae méthanogènes	RAOULT DRANCOURT KHELAIFA	AP-HM Université	
12/59971 (19/10/2012)	Utilisation de composés imidazolés comme agents actifs contre les Archae méthanogènes	RAOULT DRANCOURT BRUNEL		
12/60020 (22/10/2012)	Utilisation d'un composé antioxydant pour la culture de bactéries sensibles à la tension en oxygène			29
13/57282 (24/07/2013)	Méthode de détection de la contamination d'un échantillon par analyse de composés	RAOULT DRANCOURT LAITTE ISNARD GALLIAN CHIARONI	FMI/AMU/APHM/CNRS/NRS/EFS	114,3
13/59284 (26/09/2013)	Méthode de détection de la contamination d'un échantillon par spectre de masse d'un spectre de référence	RAOULT CHABRIERE FLAUDROPS BREGON	FMI/AMU/APHM/CNRS	74,9
13/59284 (26/09/2013)	Méthode de détection de la contamination d'un échantillon de viande ou gélatine d'un échantillon à tester	RAOULT CHABRIERE FLAUDROPS	FMI (cession)	88,6
13/59284 (26/09/2013)	Procédé et milieu liquide de transport et conservation de bactéries	RAOULT LA SCOLA KHELAIFA	AMU/FMI	51,1
13/59284 (26/09/2013)	Procédé de production de méthane par co-culture aérobie de microorganismes anaérobies	RAOULT DRANCOURT KHELAIFA	AMU/FMI	30,7
14/56986 (18/07/2014)	Composé et association de composés pour le traitement des poux	RAOULT ROLAIN SANGARE	AMU/FMI	67,6
à déposer	Culture des bactéries anaérobies sur milieu complétement en acide urique	RAOULT	AMU/FMI/CNRS/INSERM	31,4
à déposer	Diagnostic direct des borrélioses récurrentes	DRANCOURT RAOULT FOTSO	AMU/FMI/CNRS/INSERM	32,1
à déposer	Automatisation de l'interprétation d'un antibiogramme en milieu gélosé par reconnaissance d'image	ROLAIN RAOULT LE PAGE BUFFET	AMU/FMI/CNRS/INSERM/APHM	54,4
à déposer	Réalisation de banques de données de prélèvements de patients par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF pour identification microbiologique	RAOULT FENOLLAR CHABRIERE LA SCOLA FLAUDROPS PINAULT	AMU/FMI/CNRS/INSERM/APHM	82,3
Total (k€)				1153
Nombre				18
Moyenne (k€)			177	68
Ecartype				43

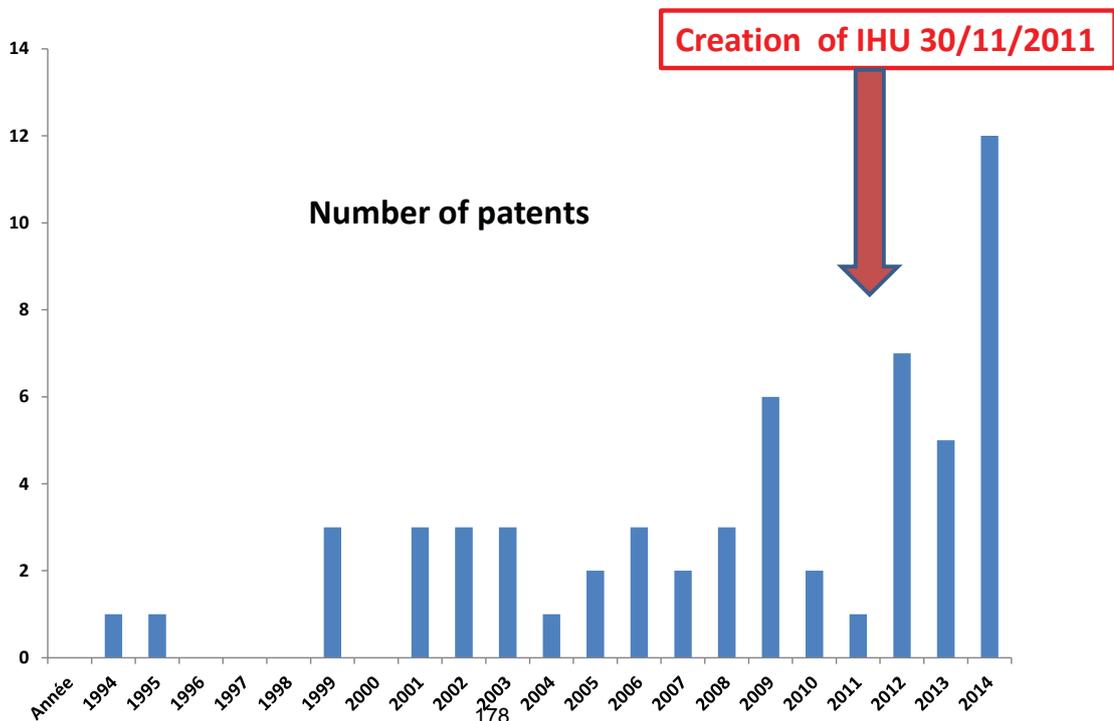
Mean Cost of patents in IHU : 68 k€

Management of intellectual property of the Foundation and relationships with institutions



✓ What's new since October 2013 : 12 patents

Period 1994-2011 (24 patents): 1.89 +/- 1.57/year versus IHU (2012-2014)(24 patents) : 8.00 +/- 3.6/year } $p < 0.0001$



New patents 2014 IHU

URMITE (8)

16	14/53427 (16/04/2014)	Procédé et milieu liquide de transport et conservation de bactéries	RAOULT LA SCOLA KHELAIFA	AMU/FMI
17	14/53652 (23/04/2014)	Procédé de production de méthane par co-culture aérobie de microorganismes anaérobies	RAOULT DRANCOURT KHELAIFA	AMU/FMI
18	14/56986 (18/07/2014)	Composé et association de composés pour le traitement des poux	RAOULT ROLAIN SANGARE	AMU/FMI
19	14/58622 (15/09/2014)	Culture des bactéries anaérobies sur milieu complétement en acide urique	RAOULT	AMU/FMI/CNRS/INSERM
20	pending	Diagnostic direct des borrélioses récurrentes	DRANCOURT RAOULT FOTSO FOTSO	AMU/FMI/CNRS/INSERM
21	14/59559 (06/10/2014)	Automatisation de l'interprétation d'un antibiogramme en milieu gélosé par reconnaissance d'image	ROLAIN RAOULT LE PAGE BUFFET	AMU/FMI/CNRS/INSERM/APHM
22	pending	Réalisation de banques de données de prélèvements de patients par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF pour identification microbiologique	RAOULT FENOLLAR CHABRIERE LA SCOLA FLAUDROPS PINAULT	AMU/FMI/CNRS/INSERM/APHM
22	pending	Méthode de désactivation d'un agent infectieux dans un échantillon biologique	RAOULT LA SCOLA CHARREL LEVY	AMU/FMI/CNRS/INSERM/POCRAMÉ

UMR_D 190, Emergence des Pathologies Virales – X De Lamballerie (3)

- N/Ref PR1442 - V/ref 320-Dengue, 2014: "Flavivirus inhibitors and their use »
- Method for rapid generation of attenuated RNA virus (2014, pending)
- Method for rapid generation of RNA infectious virus (2014, pending)

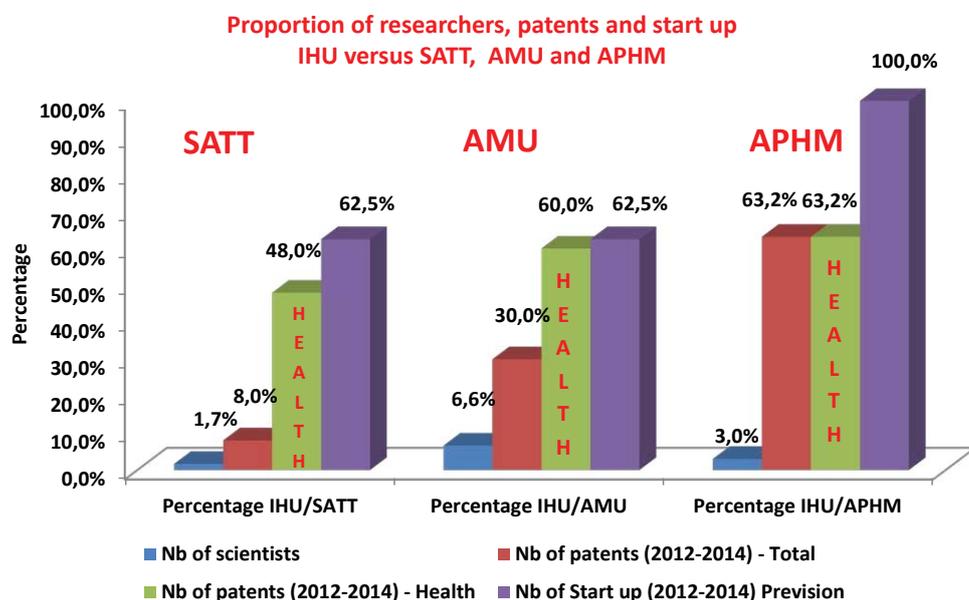
CIML – JP Gorvel (1)

- Inserm-transfert. (2014). MODIFIED BACTERIA FOR IMPROVED VACCINES AGAINST BRUCellosis. Application N° EP14306125.7. 10 July-2014

IHU versus AMU and SATT and patents – Study period 2012 - 2014

	SATT	AMU	APHM	IHU	Pole Infectieux (Brouqui)	Staff APHM-IHU	Percentage IHU/SATT	Percentage IHU/AMU	Percentage IHU/APHM
Nb of scientists	10000	2500	1908*	165	45	57	1,7	6,6	3,0
Nb of patents (2012-2014) - Total	300	80	19	24	12	12	8,0	30,0	63,2
Nb of patents (2012-2014) - Health	50	40	19	24	12	12	48,0	60,0	63,2
Nb of Start up (2012-2014) Prevision	8	8	0	5	5	5	62,5	62,5	100,0

* Data from year 2012



Projection Business Plan Patents/License

Hypothèses Nb Brevets	Total
Projets antérieurs	40
Dont actifs (taux réussite 50%)	20
Dont générateurs de revenus	10
Dont générateurs de revenus CT	5
Projets IHU par an (depuis 2012)	10
Dont actifs par an	5

Minimal hypothesis of

- 10 patents/year with 5 active/year
- 33% share for IHU
- royalty rates of 10%

CHIFFRE D'AFFAIRES POTENTIELS (à compter N+3 du dépôt donc 2015 pour brevet déposé en 2012)

	An 1	An 2	An 3	An 4	An 5	An 6	An 7	An 8	An 9	An 10
CA réalisé par l'Industriel	100 000	300 000	500 000	1 000 000	1 500 000	2 000 000	2 500 000	3 000 000	3 500 000	4 000 000
Taux royalties	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
Dont quote part PI IHU	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%
Chiffre d'affaires IHU	3 333	9 999	16 665	33 330	49 995	66 660	83 325	99 990	116 655	133 320

CHIFFRE D'AFFAIRES IHU*

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Projets antérieurs	16 665	49 995	83 325	166 650	249 975	333 300	416 625
Projets 2012	16 665	49 995	83 325	166 650	249 975	333 300	416 625
Projets 2013		16 665	49 995	83 325	166 650	249 975	333 300
Projets 2014			16 665	49 995	83 325	166 650	249 975
Projets 2015				16 665	49 995	83 325	166 650
Projets 2016					16 665	49 995	83 325
Projets 2017						16 665	49 995
Projets 2018							16 665
Total CA IHU	33 330	116 655	233 310	483 285	816 585	1 233 210	1 733 160

*hors up front sur licences et refacturation de frais de PI

Strategies

1. Development of diagnostic tools

Expertise and Projects

- Molecular biology (16S, *ropB*) - BioMerieux
- MALDI-TOF (ident, cancer, platelets, meat, arthropods...)
- Microbial culture– « Culturomics »
- Multiplex serology/syndrome (Inodiag)
- Bioinformatic (**Xegen**)
- POC (suitcase **POCRAMé** and ships) –Start up **Culture +**
- Diagnostic of resistance to antiviral agents (Start up **Amikana Biologics**)
- Automatic lecture and recognition of antibiotic resistance phenotypes
- Diagnostic of vaginosis

2. Development of new therapeutic strategies

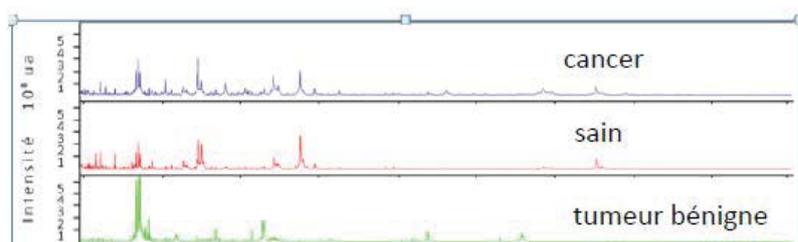
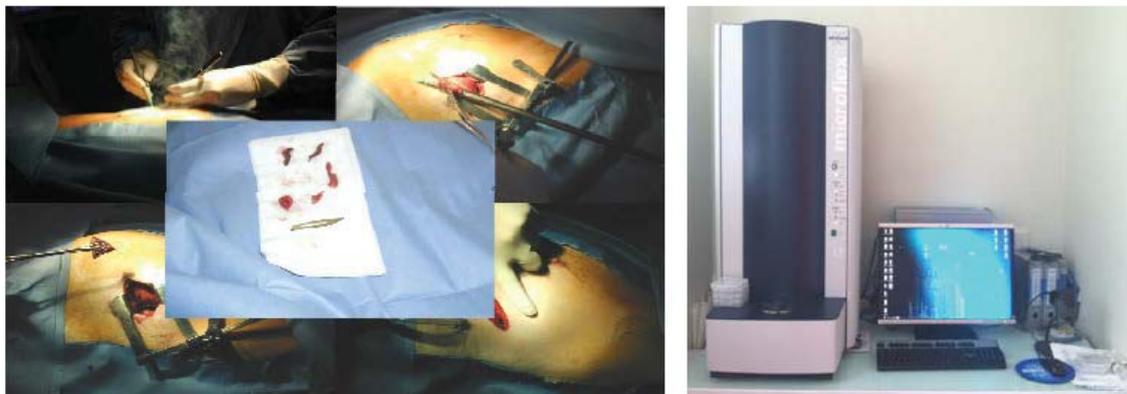
- Squalamine derivatives – Contract Virbac – Start up **Biosqual**
- Lactonases and quorum sensing (Start up E Chabriere **Gene Green Tech**)
- Decontamination of neurotoxic agents (Start up E Chabriere **Gene Green Tech**)
- HPBP and protein DING (antiviral agents)
- Vaccines (brucellosis, tuberculosis, adjuvants)

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

- Handwashing and RFID technology (**MediHandtrace**)
- Intelligent catheter (**KT trace**)
- Contagion circuit
- Software for epidemiological surveillance (PACA)

Current problem to be solved ...

MALDI-TOF and cancer in surgery



Poids moyen du fragment
= $0,065 \pm 0,109$

Temps de réponse
= 15-30 min

The valorisation committee from SATT do no want to continue with this patent... what to do?

1. Development of diagnostic tools



Enhance culture techniques (« Culturomics ») :

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



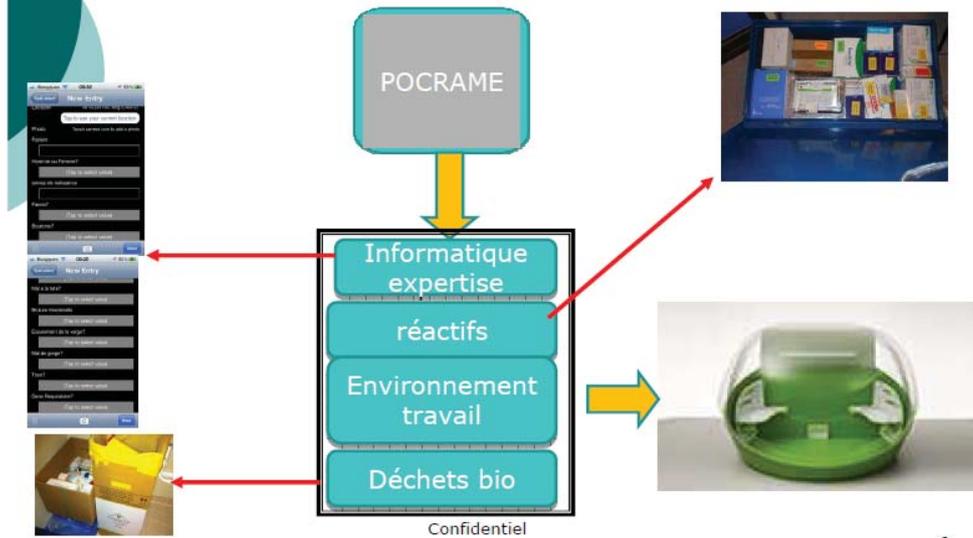
Start-up **Culture + (M Drancourt)**



Contexte du Projet

To create a mobile diagnostic test suitcase

Les Produits/Services



R1.03-V4- PRESENTATION-PROJET

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 PONTAROTTI. Il en assure depuis la direction et le développement commercial.



2. Development of new therapeutic strategies

Strategy 1 : Development of new antimicrobial drugs:

1. Evaluation of Squalamine derivatives in veterinary diseases

Collaborative contract + License with Virbac - 250 k€

2. Biosqual start up for disinfection and cutaneomuquous treatment

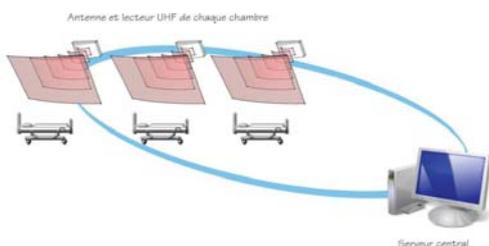
3. Decontamination of neurotoxic agents (Start up Gene Green Tech)

4. Use of lactonase/squalamine in dressing with URGO

5. HPBP et protéines DING; antiviraux

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

Médi-Handtrace – Projects



➤ **KT trace**

Traceability of catheters

Feasability testing in laboratory and infectious disease unit



➤ **MHT**

Traceability of hand hygiene in IHU building

grant from PACA region



➤ **Labcom** **ANR project**

2 patents; 3 Soleau envelopes; grants from Oseo, IHU



KT trace



Testing in infectious disease unit



Région



Provence
Alpes
Côte d'Azur

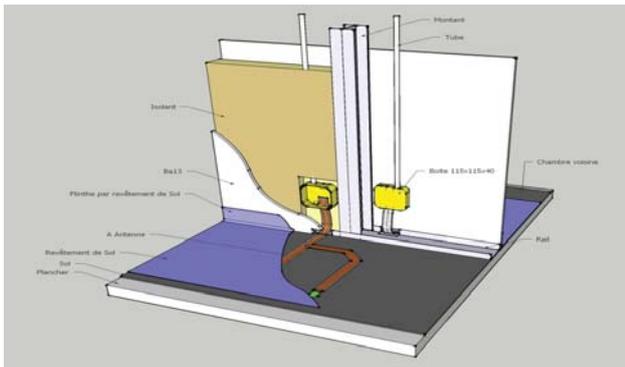


Parameters to be tested :

- type of antennas
- antennas location
- type of tags
- location of tags onto the catheter

Médi-Handtrace

New technology to be used in IHU building for the 3rd floor (test ongoing)



- New technique of laying in the floor
 - Cover the concrete with an epoxy layer
 - Laying epoxy
 - Patching operation
 - Laying PVC floor

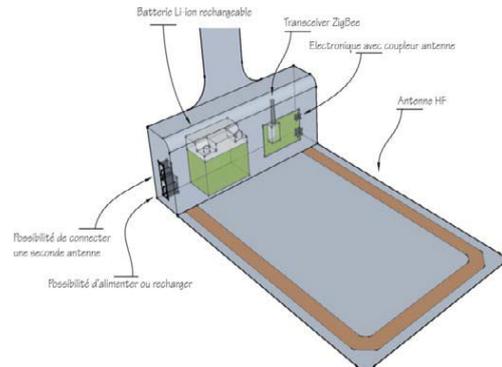
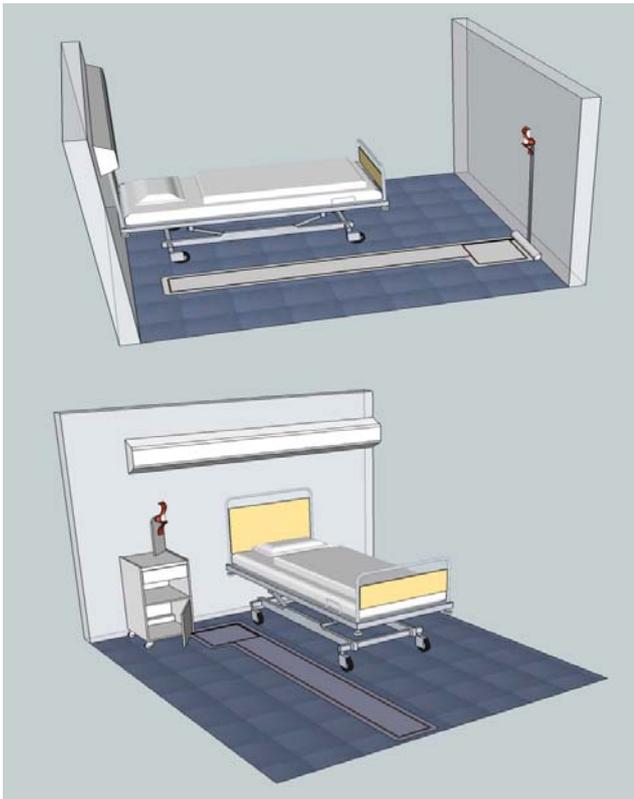
➤ Adhesive manufacturer tests were conducted and conclusive

➤ APAVE approval

- Advantages
 - Time saving
 - Economic gain

Médi-Handtrace

Autonomous system for other floors (0, 1, 2nd floors)



➤ **Electronic box on the the floor and hydroalcoholic solution dispenser on the wall**

➤ **Electronic box on the the floor and hydroalcoholic solution dispenser in the nightstand**

4. Software for epidemiological surveillance

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

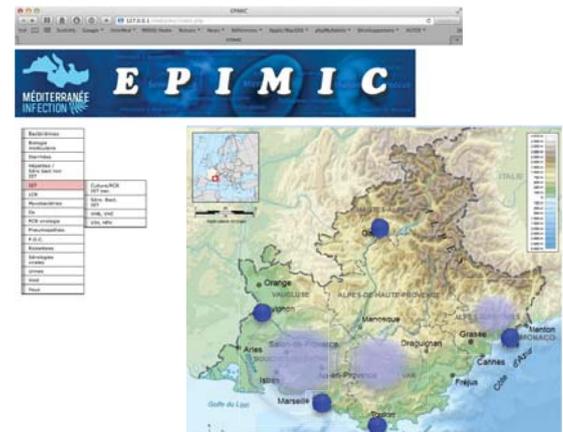
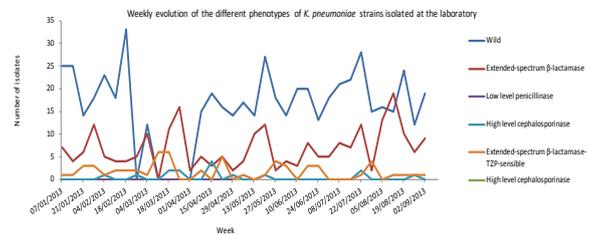
<http://www.mediterranee-infection.com/article.php?lref=13&titre=bulletin-epidemiologique>

http://www.mediterranee-infection.com/arkotheque/client/ih185d/_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)
- **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:** M Huart – PhD student
 - To Marseille and its geographical area
 - To the Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) region

ID_bac_v2.0	Nb_historic	Nb_historic/week	Rank_historic	Date_1st_ID	Max	Mean	1*SD	M*mean - 1.5D	M*mean + 1.5D	12/02/2013
<i>Citrobacter koseri</i>	1809	3	208	02/01/2002	9	4	4	0	9	12
<i>Streptococcus mitis</i>	1050	2	270	03/01/2002	4	3	3	0	6	9
<i>Neisseria meningitidis</i>	81	0	479	09/02/2002	1	0	1	0	1	1
<i>Burkholderia multivorans</i>	54	0	543	29/06/2009	1	0	0	0	1	1
<i>Corynebacterium glucuronolyticum</i>	23	0	52	14/02/2003	1	0	1	0	1	1
<i>Staphylococcus warneri</i>	883	2	281	01/01/2002	1	0	0	0	1	1



Start up and business plan



A monthly specific meeting will start next month to develop the crucial, customized strategic plan to accomplish goals for each start up
 ➔ Mission. Vision. Objectives. Goals. Strategies. Tactics. Profit.

Start up from IHU and excellence – 2013 - 2014

1. **Amikana Biologics (P Gluschankoff) – Drug resistance diagnostics (created)**
2. **Xegen (J Paganini) – automatic pipeline for genomic annotation (created)**
3. **CULTURE +: Development of new media for rapid culture of bacteria (M Drancourt) – ongoing**
4. **POCRAMé : to create miniaturized mobile laboratory testing by syndrome with online help (PY Levy) – (created)**
5. **Gene Green Tech : Decontamination of neurotoxic agents - Anti-bacterial agent virulence: An alternative to antibiotics (C Escarguel, E Chabriere, M Elias) – (created)**
6. **Biosqual: Development of aminosterol derivatives as anti infectious and anti cancerous agents (O Blin, D Raoult, JM Rolain, S Pitel) – (ongoing)**

Amikana Biologics – Estimated sales and expected royalties

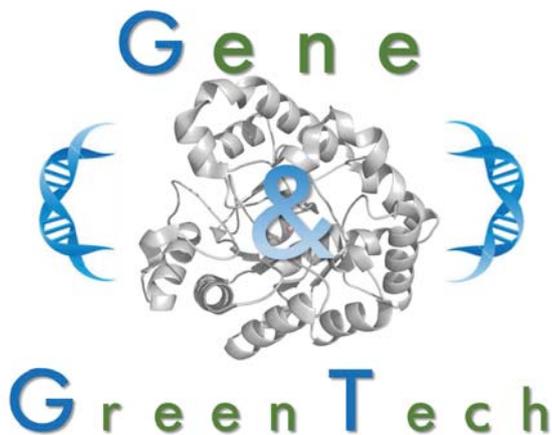


Hypothèses KIT VIH												
Nbr tests p/échec thérapeutique sévère/an/monde	270000	5% des patients traités, 3 tests/an = 270 000 tests/an										
Nbr tests p/suivi normal/an/monde	900000	Patients en échec thérapeutique, 2 tests/an = 900 000 tests/an										
Prix du test	150 €											
Taux d'actualisation	25%											
Taux de royalties	15%											
Expiration du brevet	2023											
Up-front	1,5 M€ sur milestones											
Taux de redevances à verser à AMU-CNRS	8%											
HIV Diag Kit	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Upfronts on Milestones (k€)			300	450	750							
Marché 1 visé (Meuros) échec thérapeutique sévère					41	44	47	51	55	60	64	69
Marché 2 visé (Meuros) en échec thérapeutique non sévère					135	146	157	170	184	198	214	231
Parts de marché												
Marché 1					1%	5%	10%	15%	30%	40%	40%	40%
Marché 2				0%	0%	2%	5%	10%	15%	20%	25%	25%
Ventes par le Licencié (M€)	-	-	-	-	1	5	13	25	44	63	79	86
Redevances AmiKana (k€)	-	-	-	-	152	765	1 890	3 699	6 612	9 521	11 890	12 841
Redevances AMU-CNRS (k€)			24	36	72	61	151	296	529	762	951	1 027

Pocramé

Business plan

- Revenue and jobs
 - Forecast 2017:
 - 150 suitcases + consulting
 - Estimated gross profit : 300 K€
 - Minimum 6 jobs in 2018
- Cash flow operations reached in 2017 : **112K€**
- Financing requirements for the next 18 months estimated at 80 k€ covered by:
 - Impulse since July 8, 2014: 35K€,
 - Grant frenchtech: 30K€
 - Current account : 6K€
 - Capital increase (Tepa law) :10-50K€.
- Companies interested : CMA-CGM, Bio Mérieux, DGA, fond Viveris.



Start up

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

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

Contracts 5 years

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

Two jobs (researchers) created

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

Market	neurotoxiques		pansements	Feux bactériens	peintures
	insecticides	Neurotoxiques de guerre			
Market	OP monde 10G€	Marché français 3-4 m€	Traitements brulure Plaies de guerre Pieds diabetique	Perte: 1G€/an	Peinture 4.5G€ Dégât 60G€
Target market	10 M€	90M€ militaire 40M€ civil	130M€	10M€	45M€
Grants		600k€ (obtenu, DGA)	1M€ (obtenu, DGA)		1M€ (DGA à demander)
Customers	ORICA	DGA partenaire	Urgo (consortium)	Monsanto bayer	



Created in June 2013

BP	Année I 2015	Année II 2016	Année III 2017	Année IV 2018	Année V 2019
Vente Licence Royalties (5%)	Pansements: 100k€	Pansements: 100k€ Pesticides :100k€	Pansements: 100k€ Pesticides :200k€	Pansements: 100k€ Pesticides :300k€ Peinture : 1M€	Pansements: 6.5M€ Pesticides :100k€ Peinture : 2.5M€ Feu bactérien : 500k€
CA (hors CIR)	633 k€	733k€	833k€	1.4m€	9.6m€
emplois	10	11	13	20	50
Royalties IHU (1.5%)	1.5k€	3k€	4.5k€	21k€	145k€
Royalties établissent (1%)	1k€	2k€	3k€	14k€	96k€

Biosqual

Business plan

- Revenue and jobs
 - Forecast 2018:
 - Estimated turnover : 500 K€
 - Minimum 6 jobs in 2018
- Financing requirements for the next 36 months estimated at 571 k€ covered by:
 - Impulse since July 17, 2014: 35K€,
 - CNACETI Emergence : 30K€
 - Current account : 5K€
 - SATT SE : 506K€.
- Companies interested : DOW Chemical

Merci pour votre attention



<http://www.mediterranee-infection.com>

VI. INFECTIOPOLE SUD

Didier Raoult

Conseil Scientifique 23.10.2014

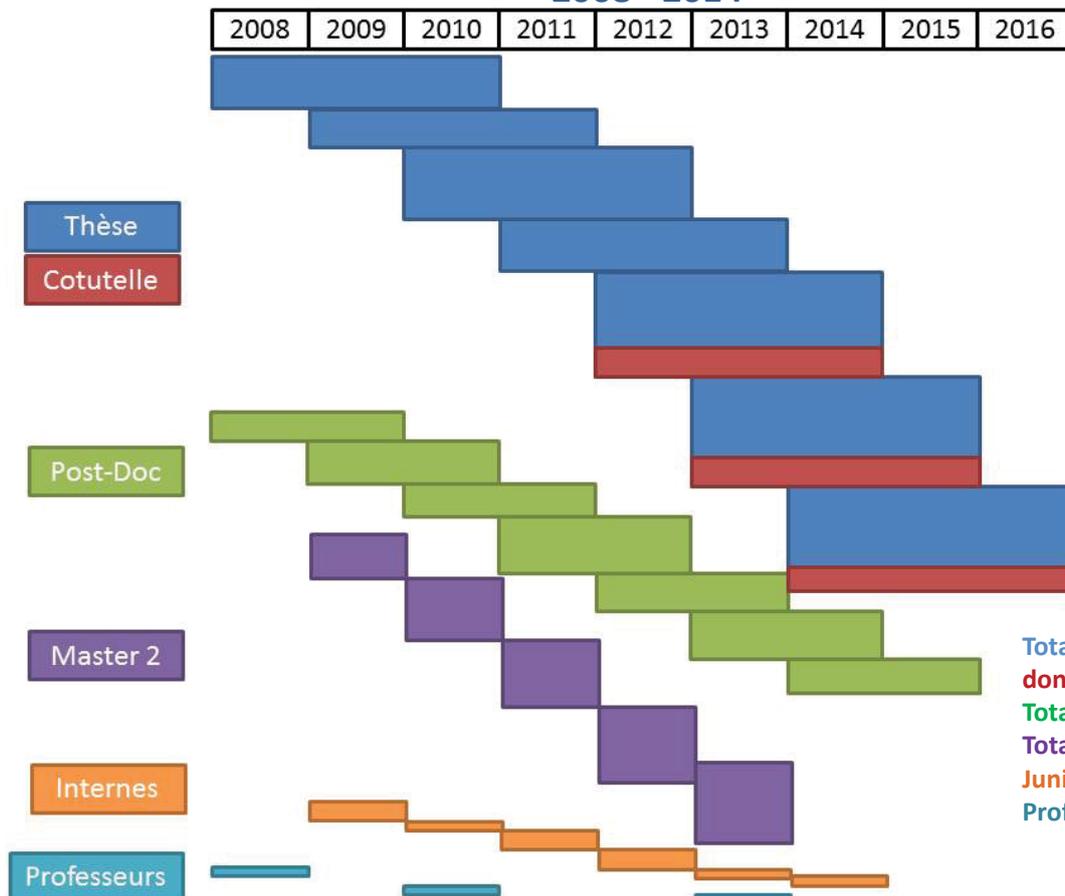
3- Infectiopôle Sud



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

Student grants Infectiopôle Sud

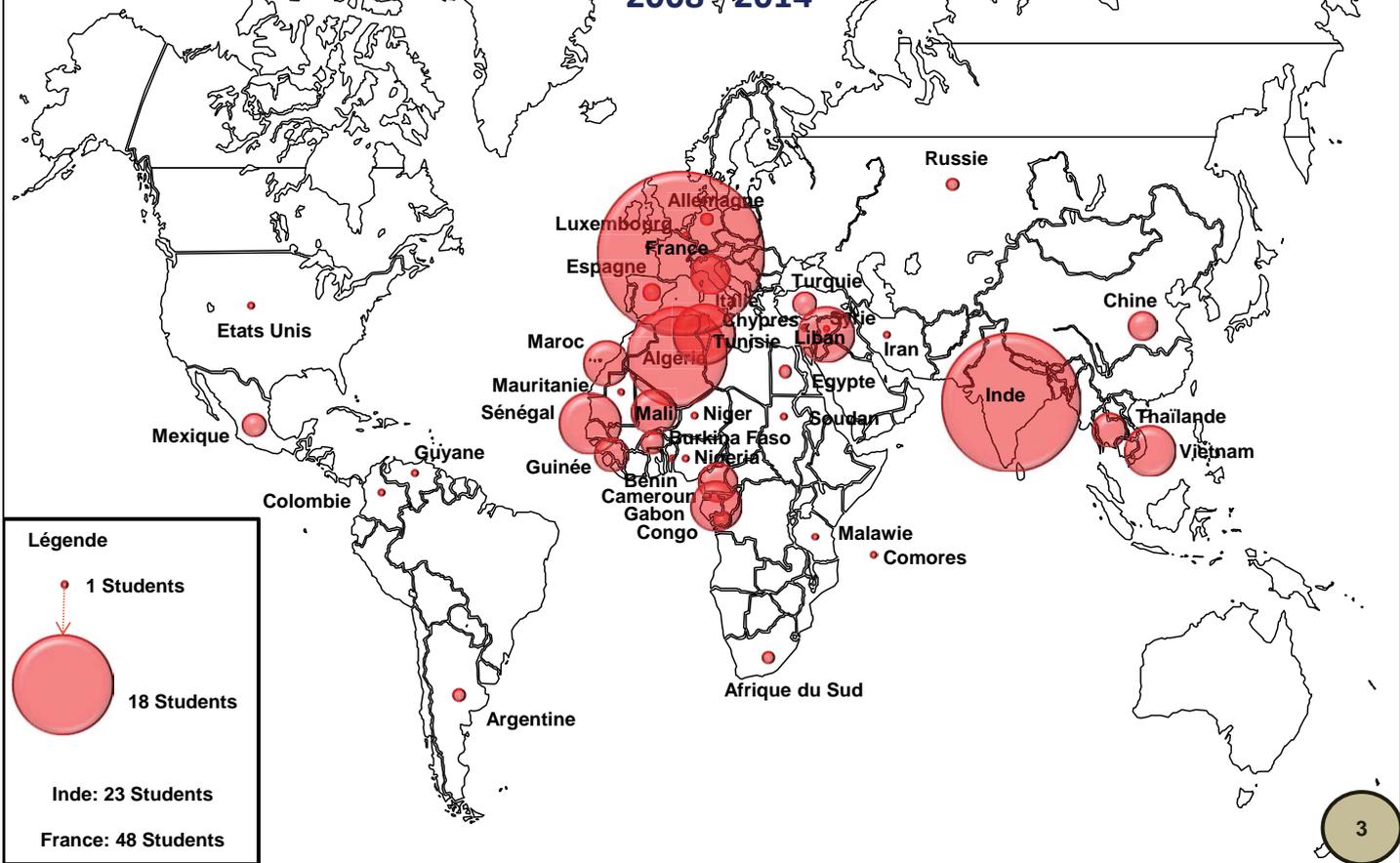
2008 - 2014



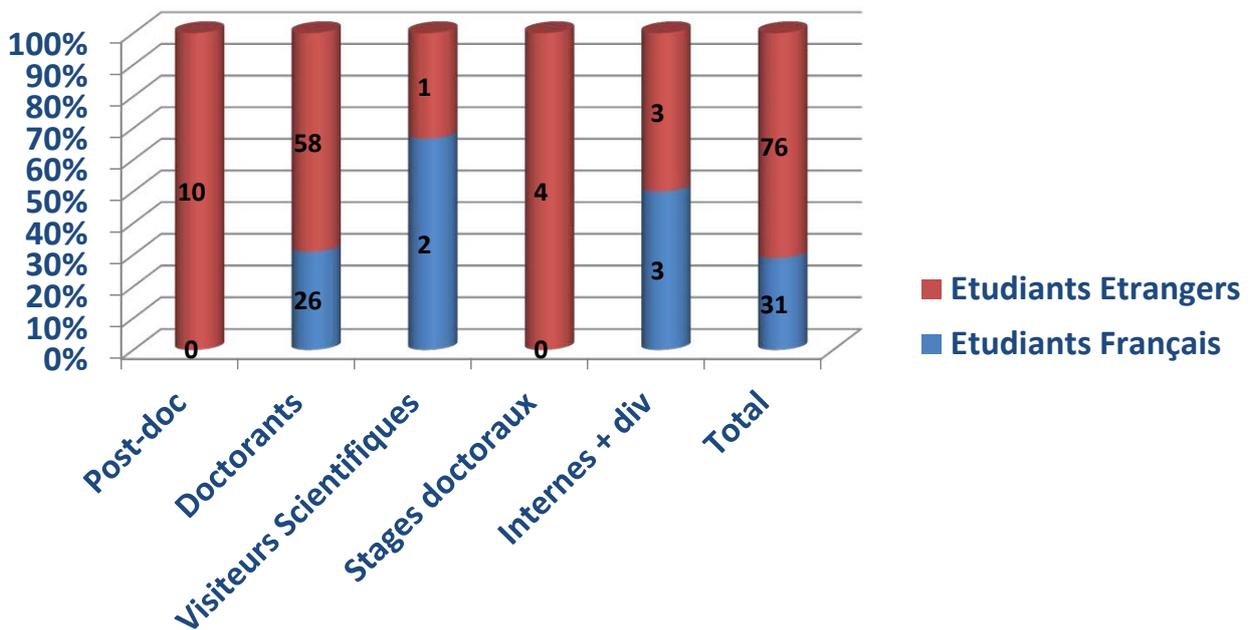
Total PhD: 112
dont 17 Cotutelles
Total Post-Doc : 59
Total Master 2 : 69
Junior Hospital Doctors: 18
Professors :6

Origins of students granted by Infectiopôle Sud

2008-2014



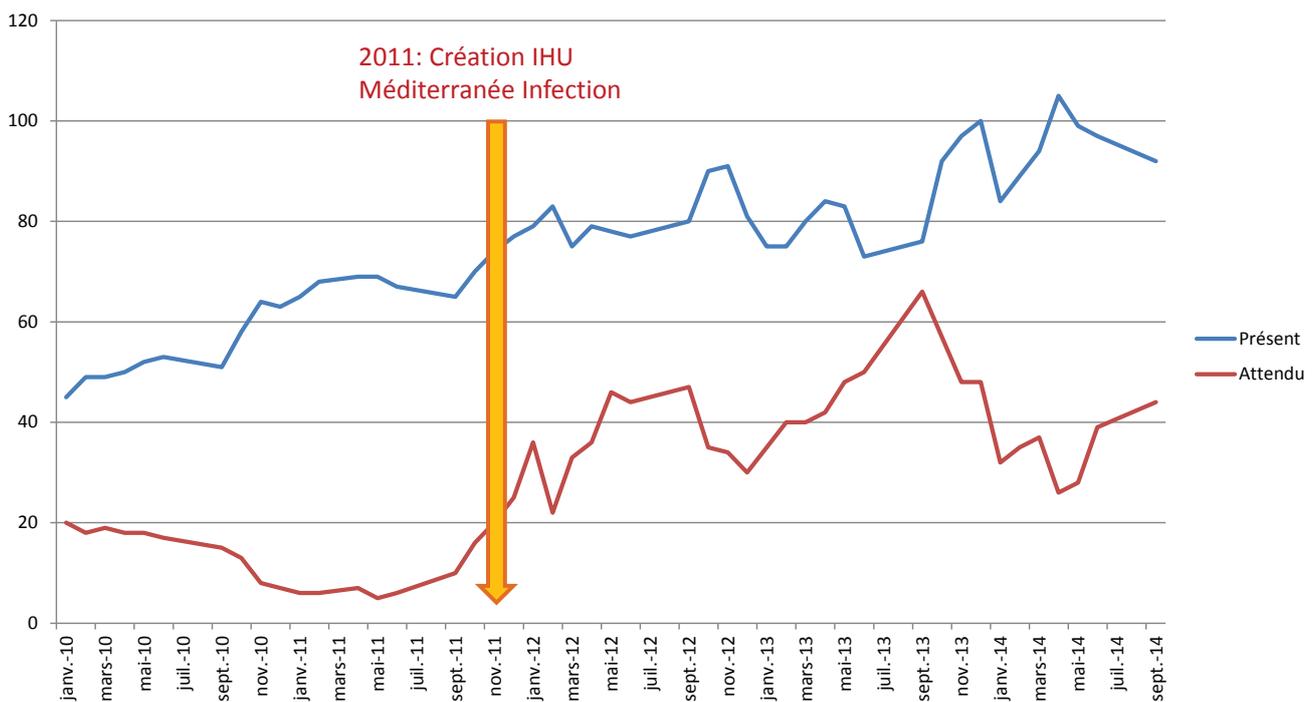
ETUDIANTS ET VISITEURS SCIENTIFIQUES PRESENTS au 10/09/2014



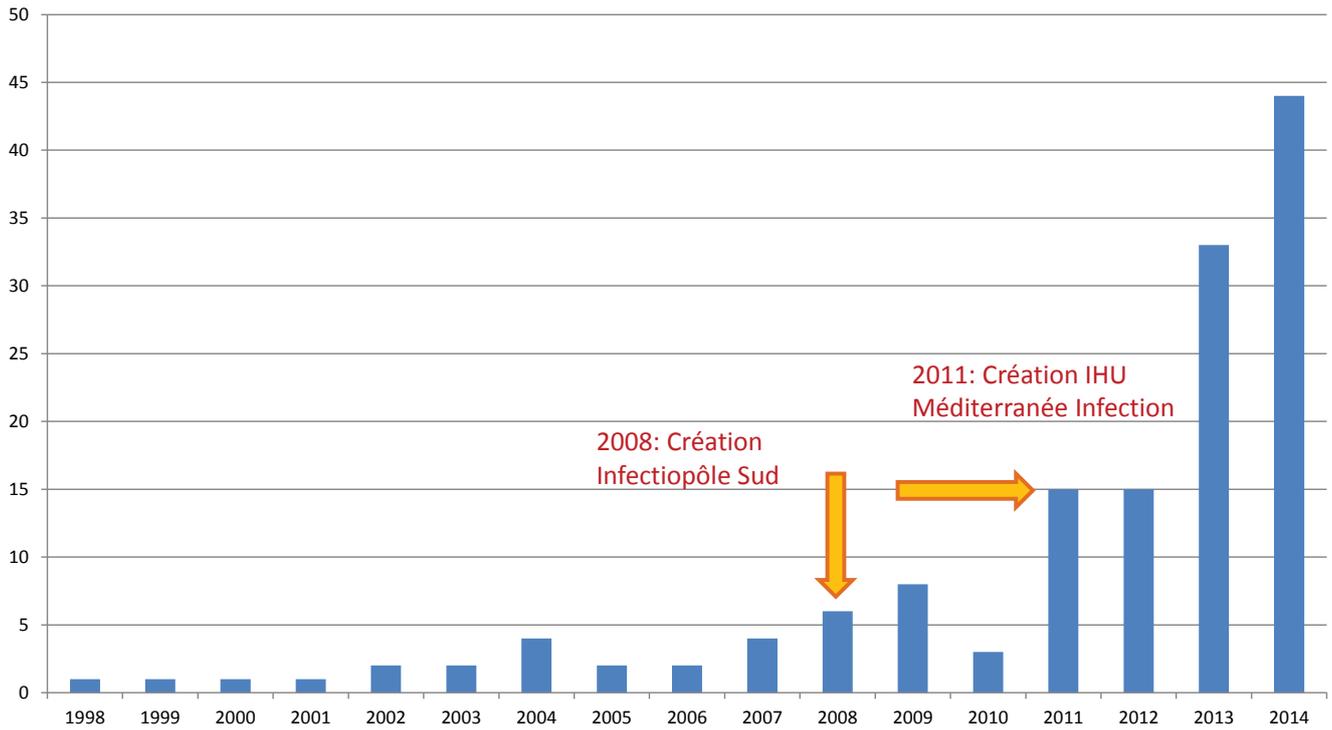
Nombre d'étudiants et scientifiques accueillis depuis le 01 janvier 2014 = 225 130 étrangers – 32 nationalités (Life science)

Evolution

Menu

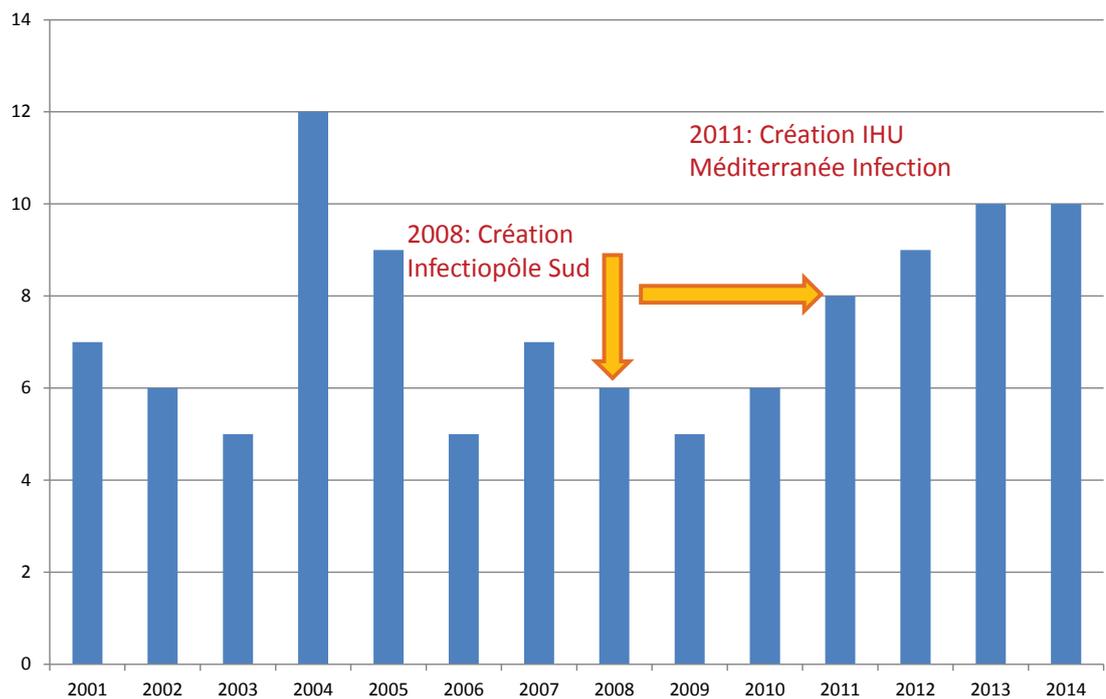


THESES ETRANGERS



7

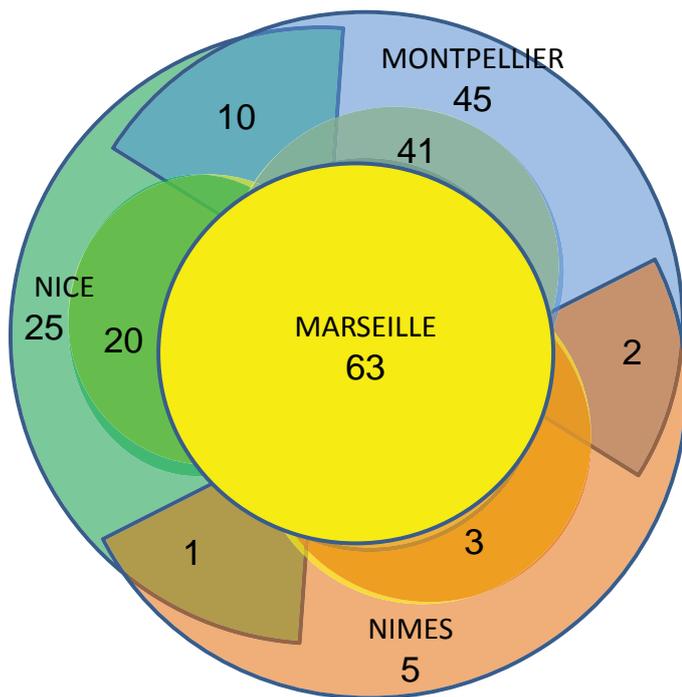
MASTERS ETRANGERS



8

TOTAL PUBLICATIONS IHU SUR 2 VILLES 2008-2014

Étudiants Fondation Infectiopôle Sud travaillant sur 2 laboratoires de 2 villes différentes



TOTAL*	101
Montpellier / Marseille	59
Nice / Marseille	29
Nice / Montpellier	4
Nîmes / Montpellier	4
Nîmes / Nice	5

Total publications	
Aix-Marseille	88
Montpellier	67
Nice	38
Nîmes	9

Total : **215**

* Au 15.10.14

9

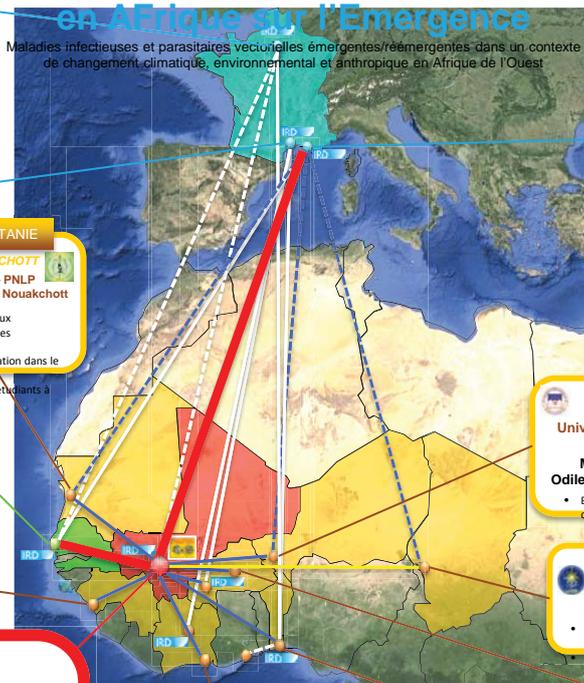
• International

Coordination par la fondation, IRD et SSA d'un projet Afrique de l'ouest (GIRAFE) porté par Ogobara Doumbo (Mali) et l'IRD et l'Afrique du Nord (REMEDIER) porté par Idir Bitam (Algérie) et l'IRD en coordination avec l'APHM, le SSA et la Région PACA portant sur les parasitoses émergentes et les maladies vectorisées.

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
IRD
Mère et Enfant face aux Infections Tropicales
PARIS DESCARTES

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 reproducteur

MONTPELLIER

UMR 224 MIVEGEC
IRD
UMI
CNRS

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,

GUINEE

CONAKRY
Université Kofi ANNAN

Alpha KEITA
Abdou BEAVOGUI

- Santé Publique et épidémiologie
- Vecteurs et agents infectieux

MALI

BAMAKO

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
INRSP - PNLP
Université de Nouakchott

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

NIGER

NIAMEY
Université A. MOUMOUNI
CeMeS

Mamadou SAIDOU
Odile OUWE MISSI OUKEM

- Besoin de formation d'étudiants

TCHAD

NDJAMENA
Université du Tchad
Ministère de la Santé

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

COTE D'IVOIRE

ABIDJAN
Université F. HOUPHOUËT-BOIGNY
CHU de Treichville

Serge PAHÉ
Emmanuel BISSAGNE
Add-Edmond AKA
William YAVO
Didier MENARD

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

BOUAKE
Université A. OUATTARA
Institut Pierre RICHET

Koffi ADOUBRYN

- Vecteurs du paludisme
- Implantation de l'UMR Mivegec

BENIN

COTONOU
Université d'Abomey-Calavi
Faculté des Sciences de la Santé
CERPAGE - CIC

Achille MASSOUBODJI
Dorothee GAZARD

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

BURKINA FASO

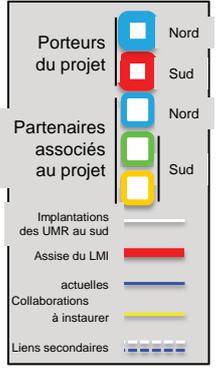
OUAGADOUGOU
CNRFP

Sodiomon SIRIMA

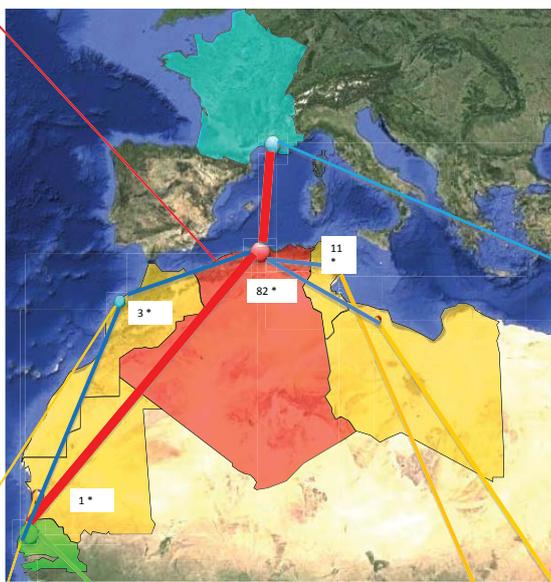
BOULOUSSO
IRSS

Jean-Bosco OUEDRAOGO

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



REMEDIER: REcherche MEDiterranéenne dans les Infections Emergentes et Réémergentes



ALGERIE

JEI Malbavect
Idir BITAM
ALGER

Université Boumerdes - ENS vétérinaire
Département de Biologie
Tahar Kernif – Amina Boutelis

ORAN : CHU Oran
Nadjet MOUFFOK
Service des Maladies Infectieuses

ANNABA – EI TARTF
Université d'Annaba Badji Mokhtar
Pr BELYAKOUB Slim - Pr BOUSLAMA Zihad
Université El Tartf
Pr BELNAKHLA Mohamed - Pr TADJINE Aicha

Hôpital Central de l'Armée
Faculté de Médecine – ALGER

Méd. Général Malek NAIM
Service de Microbiologie
Médecin Colonel ADJMI HAIET
Service de Parasitologie-Mycologie
BACHA Djaffar
Service des Maladies Infectieuses

EHS El Kettar - Alger
AMRANE Achour
Service des Maladies Infectieuses

MAROC

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

CHU IBNOU ROCHD
Abdefattah CHAKIB
Service des Maladies Infectieuses

MAURITANIE

NOUAKCHOTT
INRSP - PNLP
Université de Nouakchott

- Résistance aux antipaludiques
- Stratégie de lutte/élimination dans le Sahel

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

TUNISIE

SFAX
CHU Habib Bourguiba
Abir ZNAZEN
Laboratoire de microbiologie

SOUSSE
CHU Fahat Hached
Amel Letaief
Service de Médecine Intrene

LIBYE

Tripoli
Université de Tripoli

Mohamed O Ahmed
Département de Microbiologie
Parasitologie

MARSEILLE

IHU
MÉDITERRANÉE INFECTION

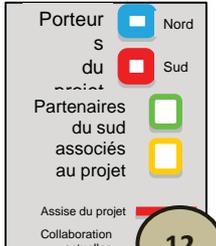
Philippe PAROLA
Didier RAOULT
Fondation Méditerranée Infection
IHU en Maladies Infectieuses

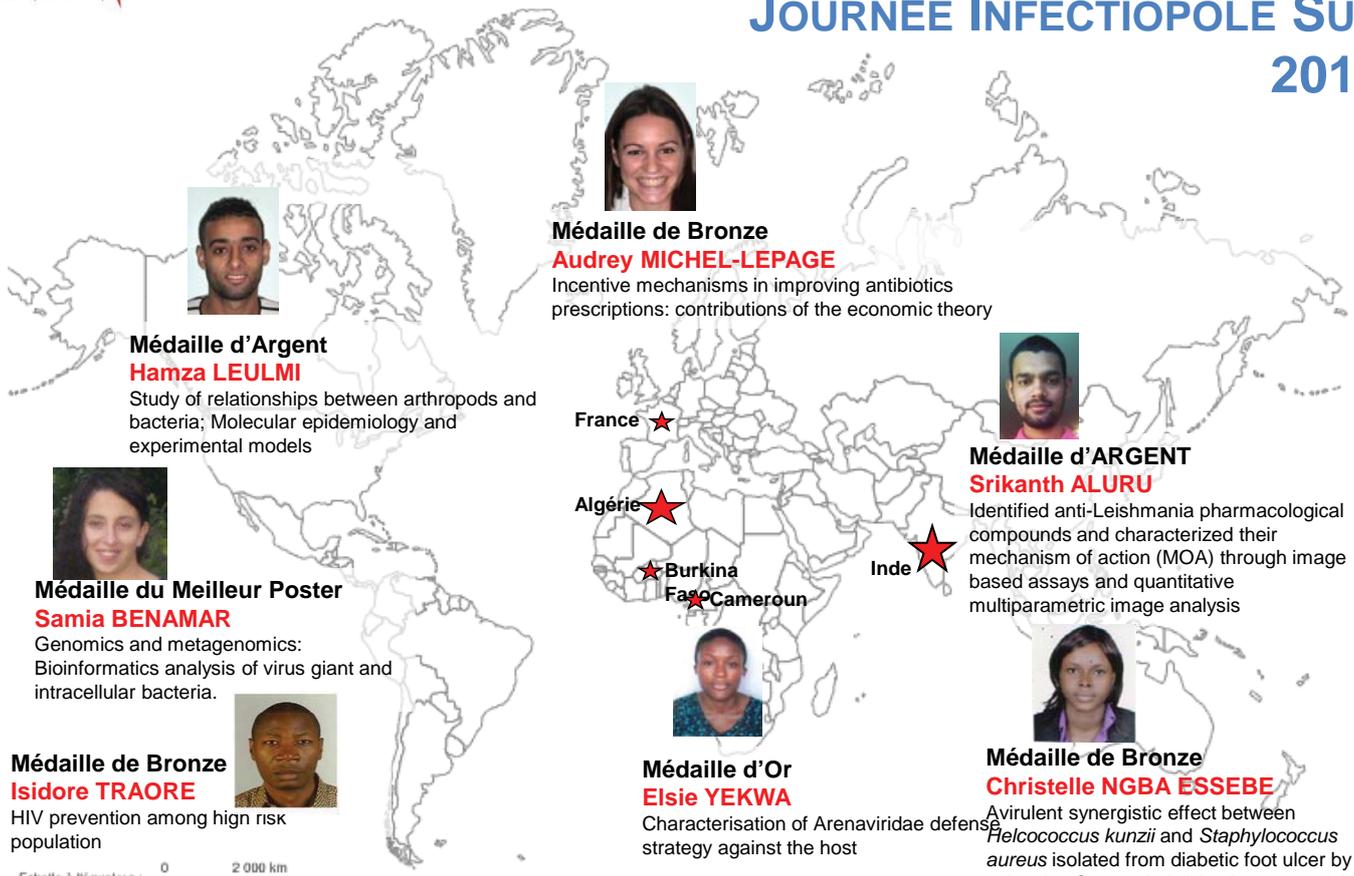
- Formation en infectiologie tropicale (Master, PhD, PostDoc, visiteurs scientifiques) des chercheurs des pays partenaires.
- Plateforme technologique
- Outils de diagnostic et de surveillance
- Base de données centrale
- Transfert de technologie (POC)

amse
aix-marseille school of economics

Raouf BOUCEKKINE
LabEx

- Quantification des effets économiques et démographiques des maladies infectieuses
- Investissement en santé, transferts technologiques et politiques de développement
- "Disease burden, barriers to health and poverty traps"
- Gestion des systèmes de santé





Médaille d'Argent
Hamza LEULMI
 Study of relationships between arthropods and bacteria; Molecular epidemiology and experimental models



Médaille de Bronze
Audrey MICHEL-LEPAGE
 Incentive mechanisms in improving antibiotics prescriptions: contributions of the economic theory



Médaille du Meilleur Poster
Samia BENAMAR
 Genomics and metagenomics: Bioinformatics analysis of virus giant and intracellular bacteria.

France ★

Algérie ★

★ Burkina

★ Cameroun

Inde ★



Médaille d'ARGENT
Srikanth ALURU
 Identified anti-Leishmania pharmacological compounds and characterized their mechanism of action (MOA) through image based assays and quantitative multiparametric image analysis



Médaille de Bronze
Isidore TRAORE
 HIV prevention among high risk population



Médaille d'Or
Elsie YEKWA
 Characterisation of Arenaviridae defense strategy against the host



Médaille de Bronze
Christelle NGBA ESSEBE
 Avirulent synergistic effect between *Helicobacterium kunzii* and *Staphylococcus aureus* isolated from diabetic foot ulcer by using the *Caenorhabditis elegans* model

Echelle à l'équateur : 0 2 000 km

VII. BUDGET ANNUEL

Tableau récapitulatif des financements accordés en 2012, 2013 et 2014

(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 Number 2014	Budget	WP_1	WP_2	WP_3	WP_4	WP_5	WP_6	WP_7	WP_8	WP_9	Total
Master	17	58638		7234	11664	32936		6804				58638
Residents	2	24000		10000	2000	12000						24000
PhD	42	393000		63500	89500	166500		73500				393000
Post Doc	22	475674,29		67419,36	91538,68	191709,52		125006,73				475674,29
Cotutelles with Africa	17	153000		54000	36000	63000						153000
Priority projects from IHU	14	148328			17851	60265	38808		12000	19404		148328
Social Sciences	1	15164,37					15164,37					15164,37
Nurse PhD	1	12000	12000									12000
Industrial partner	1	12500			12500							12500
Invited professors	2	132504		66252	66252							132504
Logistical supports	4	108882		38256	36558	11508	22560					108882
Total	123	1533690,7	12000	306661,36	363863,68	537918,52	76532,37	205310,73	12000	19404	0	1533690,66

Total= 4 145 007€

VIII. Annexes

IHU Education

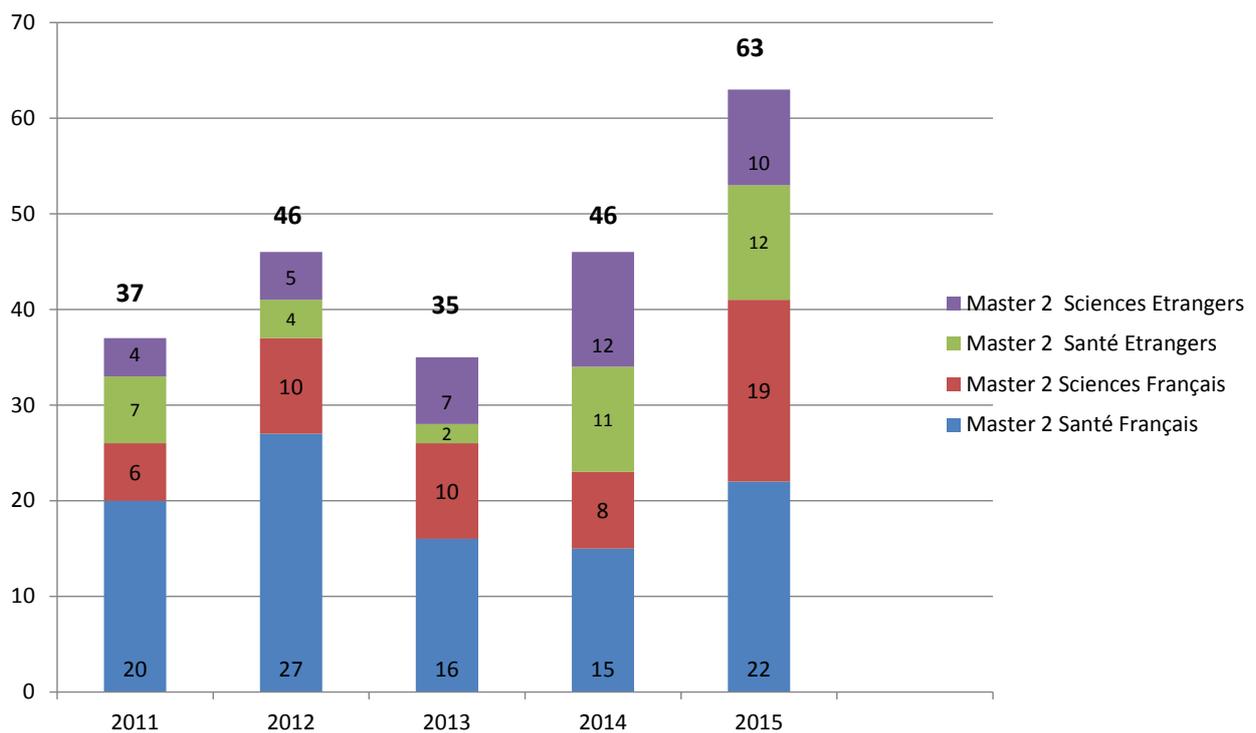
Pr. Bernard LA SCOLA

23/10/2014

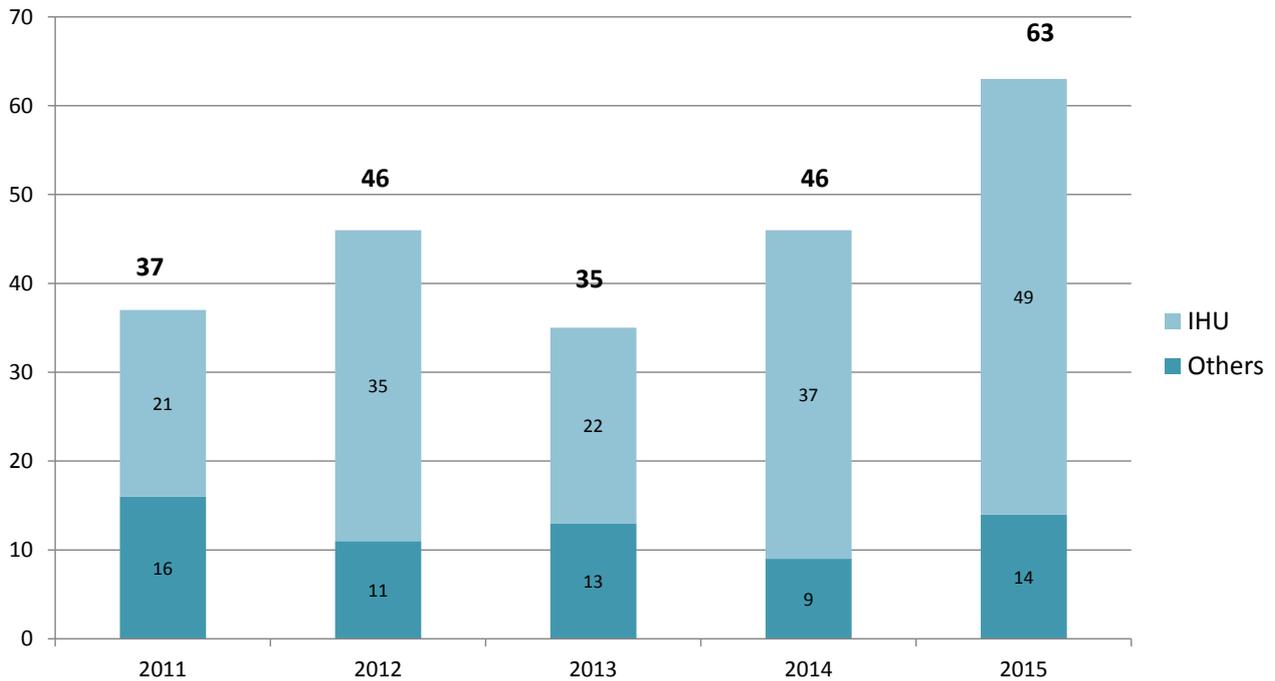


1

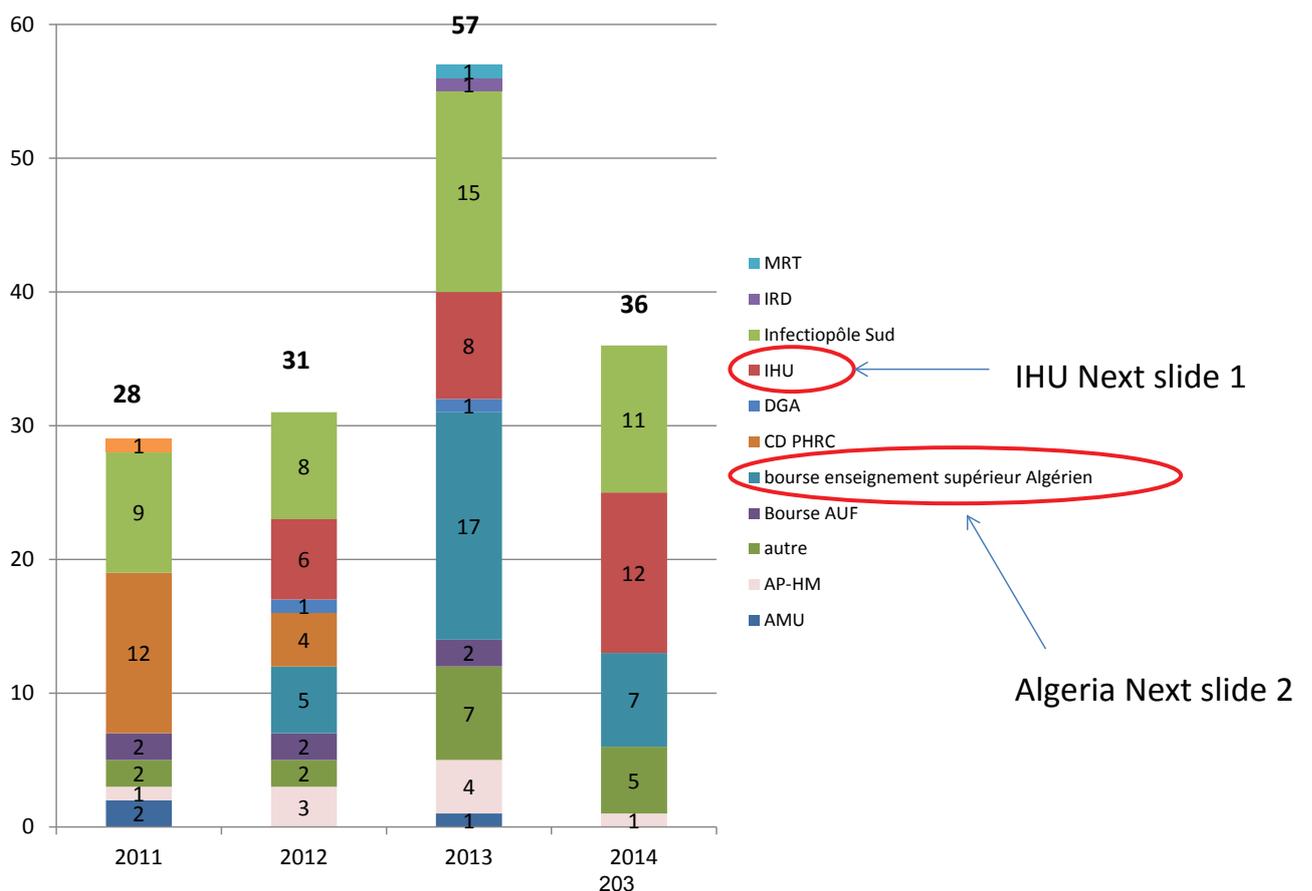
Master 2 students 2011-2015 (Infectious diseases) Science, Health, French, Foreigners



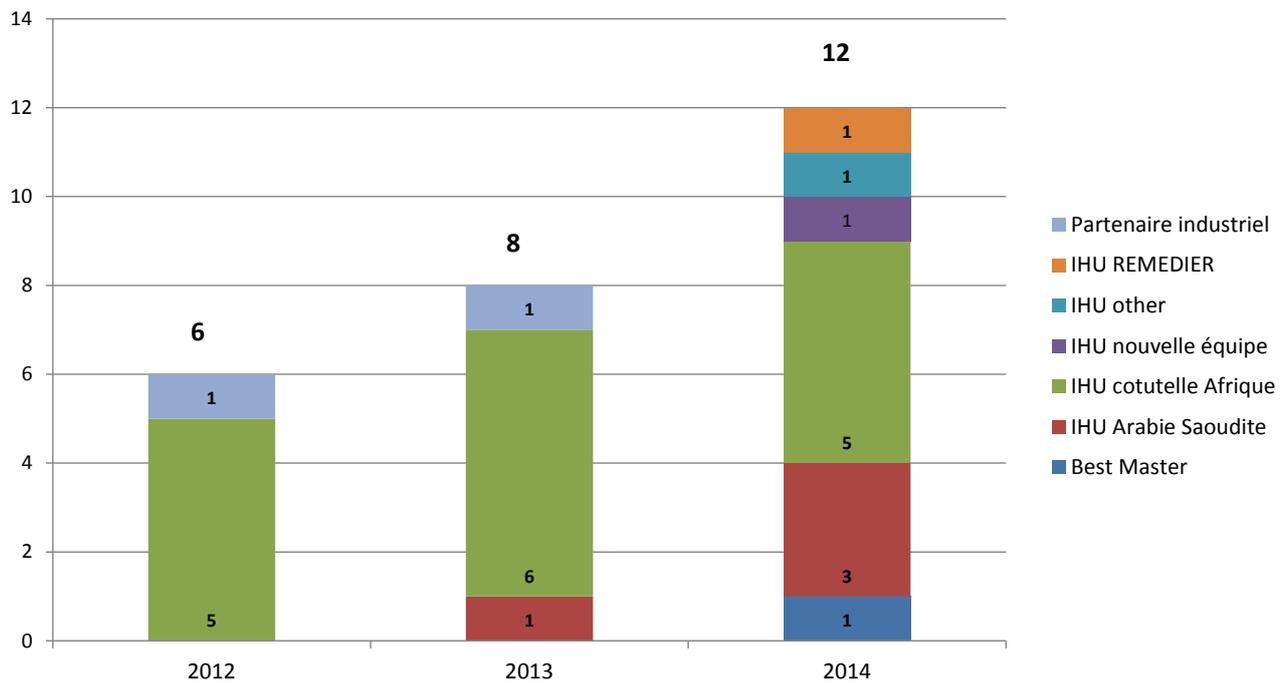
Master 2 students 2011-2015 (Infectious diseases) Research laboratory within IHU



New funded thesis in IHU 2011-2014 per year



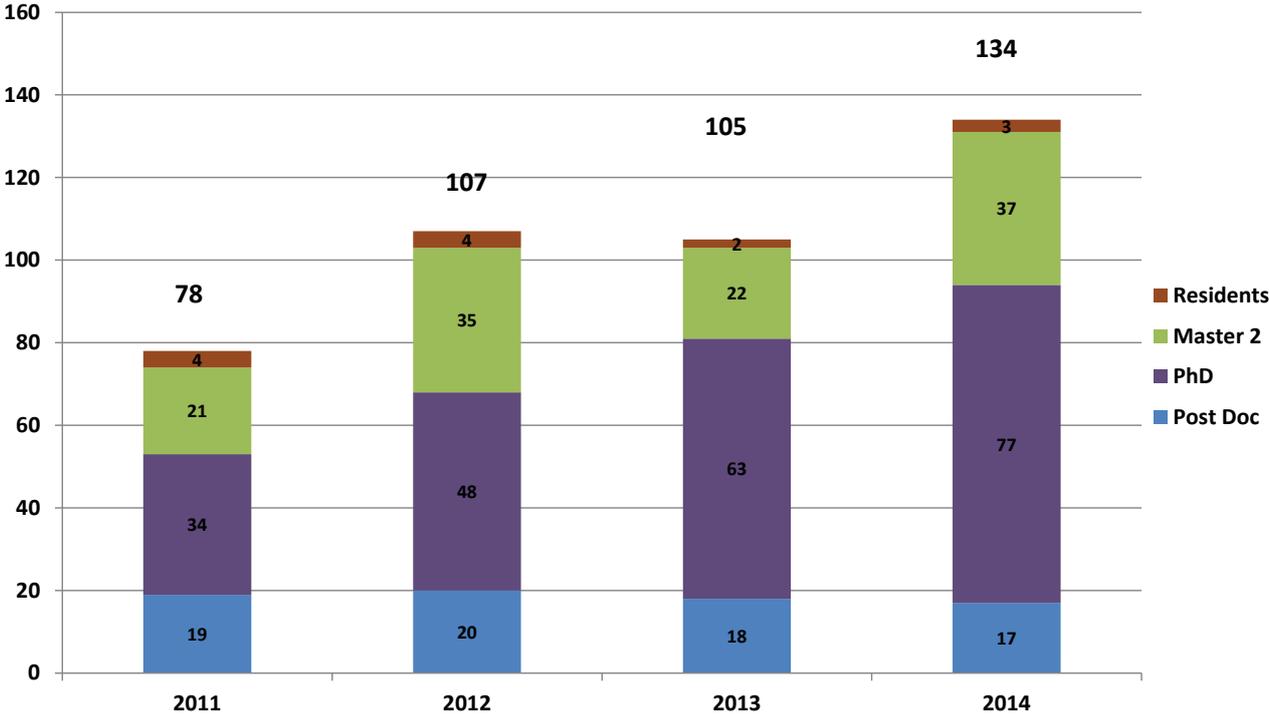
1. New funded thesis by IHU 2012-2014 per year



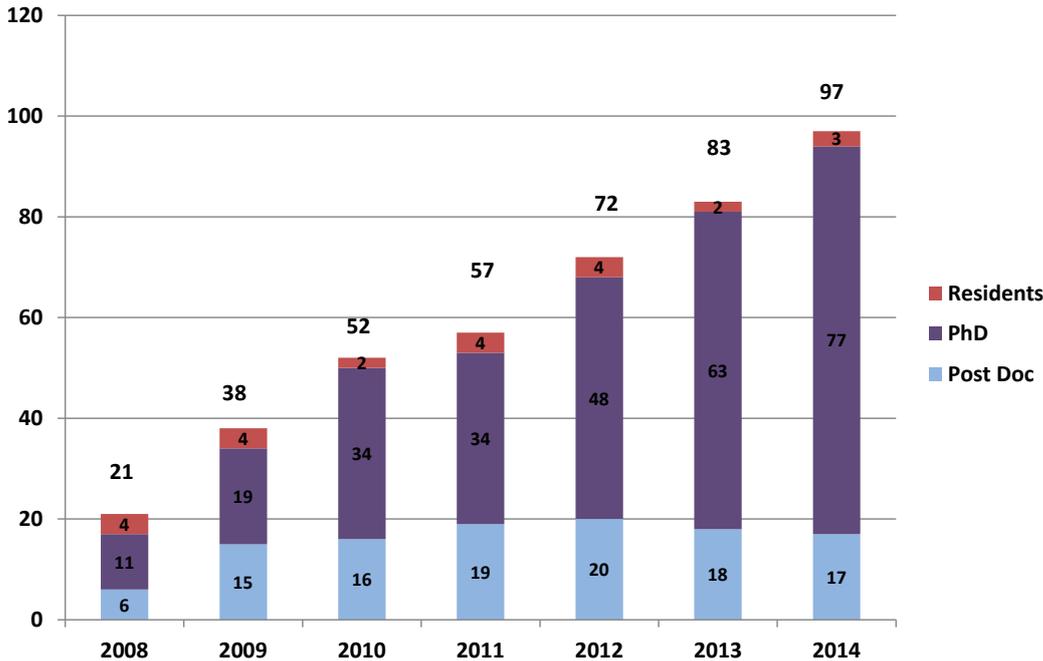
2. Funded thesis by enseignement supérieur algérien (part of ATB resistance survey with JM Rolain)



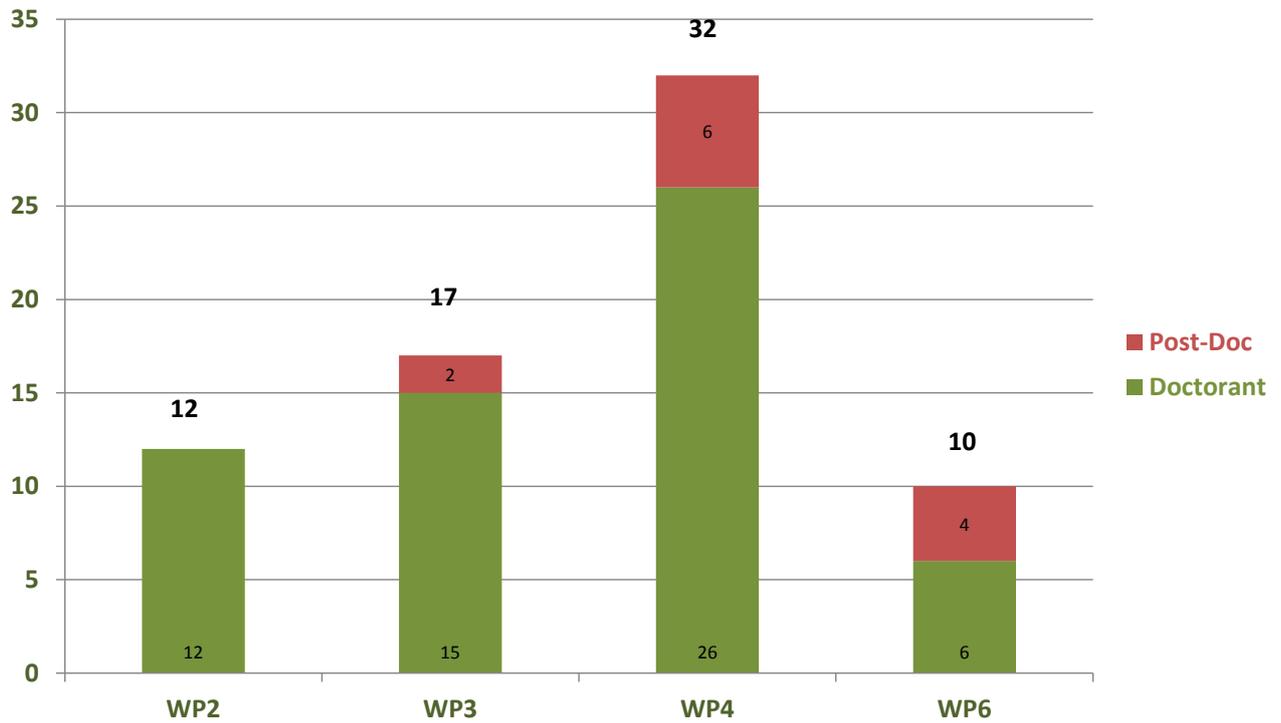
Funded students each year since the creation of IHU 2011-2014 including Master 2 students



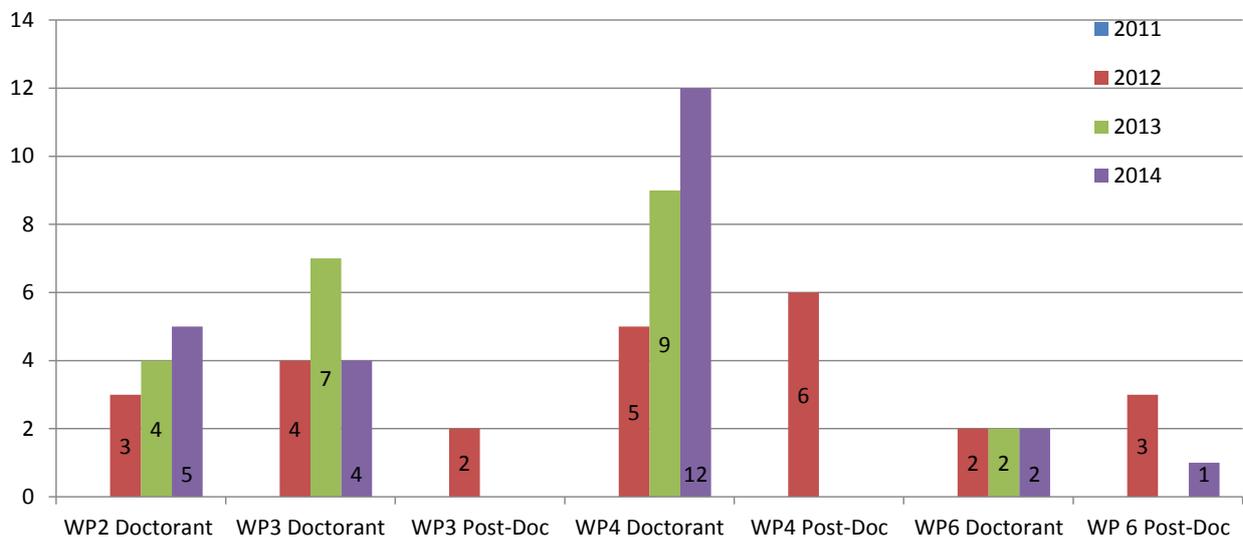
Funded students each year PhD-Post Doc since the creation of infectiopole sud then IHU 2008-2014



Funding by Work Package 2012-2014



Funding by Work Package and year 2012-2014



Other formations (year 2014)

Scientific visitors: 15		93
Master student year 1: 31		
License students: 16		
BTS students: 18		
Resident biology/infectious diseases: 12		

Cumulative data (year 2014)

Post doc students: 17		227
Doctoral students: 80		
Master student year 2: 37		
Other formations: 93		



Ebola Haemorrhagic Fever 2014 Crisis Research Actions

Xavier de Lamballerie
Jean-François Delfraissy



REACTing: a multidisciplinary network -

- **Endorsed by Ministries: Research and Health**
- **Complementary to existing actors and structures**
- **Objectives**
 - **Improve research preparedness:** governance, research tools and priorities, links between disciplines, regulatory issues, criteria of research emergency. **Funding.**
 - **Timely initiation of research projects and funding**

REACTing identified three main research priorities

1. Diagnosis

2. Antivirals

3. Convalescent plasma therapy

Diagnosis

Standardisation of a secure qualitative and quantitative molecular diagnosis protocol for filovirus infections

Background:

Diagnosis of filovirus infections has been in the past mainly performed in national reference laboratories (most often associated with BSL4 laboratories). The recent outbreak in Western Africa has brought a completely new epidemiological situation in both Africa.

- in Africa, there is an absolute requirement to perform diagnosis locally, given the number of cases, to manage containment and therapeutic procedures

- in France, there is increasing evidence that « reference zonal laboratories » should be ready to perform the diagnosis:

- to be ready to manage an increased number of suspected cases
- to allow rapid therapeutic implementation
- to be able to reintegrate non-Ebola patients into standard healthcare pathways

The current situation is paradoxical, with excellent diagnostic techniques in reference centres but no or poor standardisation of molecular techniques usable outside reference centres.

One (good) commercial kit exists (Altona, real-time RT-PCR) but its availability is limited and the current situation (one unique and private provider) it is not acceptable.

Diagnosis

Objectives:

Main objective:

To revisit real-time RT-PCR techniques for medical diagnosis of filoviral infections (published articles + grey literature) and to propose one or several techniques with the following requirements:

- + real-time RT-PCR technology (broad availability, reproducibility, standardisation, sensitivity, specificity...)
- + pan-filoviral (usable in the current and in future outbreaks)
- + standard protocol, allowing simultaneous molecular diagnosis for other pathogens

Secondary objectives:

- + to provide a fully validated molecular real-time RT-PCR technique for measurement of viral load.
- + to be able to prepare ready-to-use freeze-dried PCR microplates for both qualitative and quantitative diagnosis
- + to design and fully validate patient's bedside inactivation techniques for filoviral molecular diagnosis allowing to safely reintegrate sample transportation and manipulation into standard procedures

Diagnosis

Méthodology:

1. Selection of real-time RT-PCR techniques

Performed from a review of the literature (cf ENIVD) and of techniques used in a number of reference laboratories.

2. Standardisation and evaluation of techniques

- + optimisation of detection systems
- + standardisation (using a unique hybridisation temperature at 60°C allowing simultaneous detection of other pathogens)
- + limit of detection and intra/inter manipulation reproducibility studies from:
 - DNA and RNA synthetic quantified calibrators
 - genomic RNA from a large number of filovirus strains available in European laboratories (through the EVA collection)
 - negative and positive human & monkey controls
- + validation using common thermocyclers and real-time RT-PCR kits
- + comparison of results with:
 - the « reference » nested RT-PCR in the polymerase gene
 - the Altona kit

3. Viral load

Similar tools used with a limited number of techniques. Pan-filoviral or not.

4. Freeze-dried kits.

The technology is available at the IHU and has been successfully used on a large scale for the international SEAE programme

5. Patient's bedside sample inactivation

- + validation of the protocol in terms of molecular detection
- + validation of the protocol in terms of Ebola virus inactivation

Starting from the promising results obtained from AVL vacutainer tubes and a model virus (HRSV-A: excellent detection performances and >4logs inactivation)

Experiments will be performed in the P4LM laboratory from human and monkey samples.

Diagnosis

Current situation:

1. Funding

- IRD: 10 K€
- IMMI: 40 K€
- IHU: no funding yet. We would like to apply for a 55 K€ grant that would include some personnel (e.g., 6 PM for an ING; 25 K€), equipment for freeze drying (15 K€) and consumables (15 K€).

2. Coordination

+ UMR_D 190

3. Participants

Sylvain BAIZE, Institut Pasteur, Lyon; Eric LEROY, IRD, CIRMF, Franceville, Gabon; Xavier DE LAMBALLERIE, AMU, Marseille; Hervé Raoul, Inserm, laboratoire P4, Lyon.

4. Technical assessment

- + list of techniques to be evaluated: done
- + first evaluation of techniques using a standardised protocol: ongoing
- + first production of freeze-dried kits: successful
- + protocol for viral load: available
- + agreements for using monkey samples: done

Next steps

- (i) Evaluation of performances (synthetic constructs, human & NHP samples)
- (ii) Comparison of assays
- (iii) Evaluation of patient's bedside inactivation procedures

Antivirals

Background:

The ongoing Ebola outbreak in West Africa is the largest and deadliest the world has ever seen. In September 2014, the number of EBOV cases exceeded the total of all cases from previous known outbreaks. Further, this public health crisis shifted into a complex emergency, with significant, social, economic, humanitarian, political and security dimensions.

Till date, no effective medicine has been proven to be effective against EBOV. As a result, it is immensely difficult to mitigate the current outbreak as well as prevent further outbreaks in this region.

On Sept 4-5 2014, the WHO gathered expertise on experimental therapies and vaccines and their role in containing the Ebola outbreak in West Africa. During this consultation, experts identified several therapeutic and vaccine interventions that should be the focus of priority evaluation.

Among these candidates is the existing antiviral drug **Favipiravir, that has proven activity against many RNA viruses *in vivo* and *in vitro* including Ebola. Furthermore, there is currently enough stock of Favipiravir to even treat more than 20.000 patients, and the producer of Favipiravir, Toyoma Chemical/Fujifilm in Japan is willing to rapidly upscale the production of this drug.**

The current crisis requires both an immediate response to treat patients and prevent the further spread of the epidemic, as well as long term commitment in the complex sociocultural context. REACTION! will address both needs.

Antivirals

Background:

T-705 (favipiravir) has been developed for the treatment of influenza infections by the Japanese company Toyama/Fujifilm (*Furuta Y et al., In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. Antimicrob Agents Chemother 2002*). The molecule (a substituted pyrazine) is a polymerase inhibitor. In animal models, T-705 has been mostly used by the oral route, but the company has also developed a product usable by the intravenous (iv) route.

Favipiravir has completed the stage of Phase 3 clinical trials in humans (approved in Japan for treating novel or resistant influenza) with a good safety profile. Over 1,000 persons received influenza treatment without major adverse effects. The molecule is contra-indicated in pregnancy (teratogenic in preclinical models). No data is available for paediatric use and tolerability of high doses.

A number of scientific articles have progressively established that favipiravir has a much broader antiviral spectrum than initially believed, with significant activity against some viruses with an RNA genome of positive, negative and ambisense polarity amongst enteroviruses, noroviruses, flaviviruses, alphaviruses, paramyxoviruses, arenaviruses, hantaviruses, phleboviruses, bunyaviruses. (for review, see *Furuta Y et al., Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res 2013*).

Two 2014 papers have reported a significant inhibition of Ebola virus (EBOV) replication both *in vitro* and in mouse models:

- (i) Sophie J Smither *et al.* (*Antiviral Research 2014: Post-exposure efficacy of Oral T-705 (favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model*) reported the first use of T-705 against Ebola virus. T-705 gave 100% protection against aerosol Ebola virus E718 infection; protection was shown in immune-deficient mice after 14 days of twice-daily dosing. T-705 was also shown to inhibit Ebola virus infection in cell culture. The authors concluded that T-705 is likely to be licensed for use against influenza in the near future and could also be used off label for filovirus infection.
- (ii) Lisa Oestereich *et al.* (*Antiviral Research 2014: Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model*) reported that T-705 suppressed replication of Zaire EBOV in cell culture by 4 log units with an IC90 of 110 µM. Mice lacking the type I interferon receptor (IFNAR^{-/-}) were used as *in vivo* model for Zaire EBOV-induced disease [intranasal inoculation]. Initiation of T-705 administration at day 6 post infection induced rapid virus clearance, reduced biochemical parameters of disease severity, and prevented a lethal outcome in 100% of the animals.

Antivirals

Objectives:

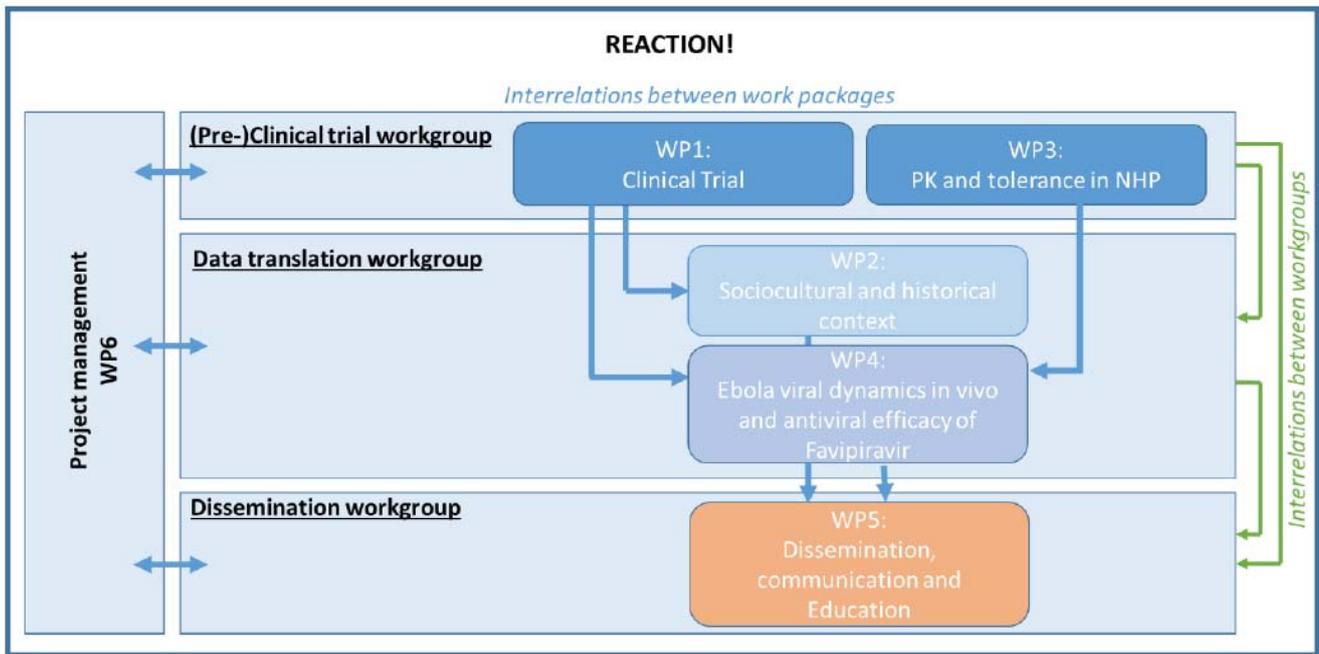
Starting from these preliminary results, it was obviously necessary to examine the potential antiviral effect of T-705 against EBOV.

A programme was elaborated with 2 arms:

- One dedicated to a human clinical trial (FAVIBOLA) – including human science aspects
- One dedicated to NHP experiments (NHP E-FACT)

The overall objectives of REACTION:

- Deliver evidence for the effective and safe use of Favipiravir for the treatment and prevention of Ebola virus disease in patients through a human Phase 2b trial with Ebola infected patients;
- Deliver additional scientific data on the tolerance, optimal dose and administration timings of Favipiravir in non-human primates infected with EBV to optimize use of Favipiravir in the current and for further outbreaks;
- To assure successful application of Favipiravir in a large group of Ebola patients directly after this project if the drug shows efficacy;
- A platform of translational research on Ebola in West Africa, including European and African researchers and technicians from various fields (clinicians, virologists, methodologists, anthropologists), and anticipate future studies that will have to be done after our trial is finished;
- Train and educate local aid professionals and the community to ensure social mobilization and community engagement.



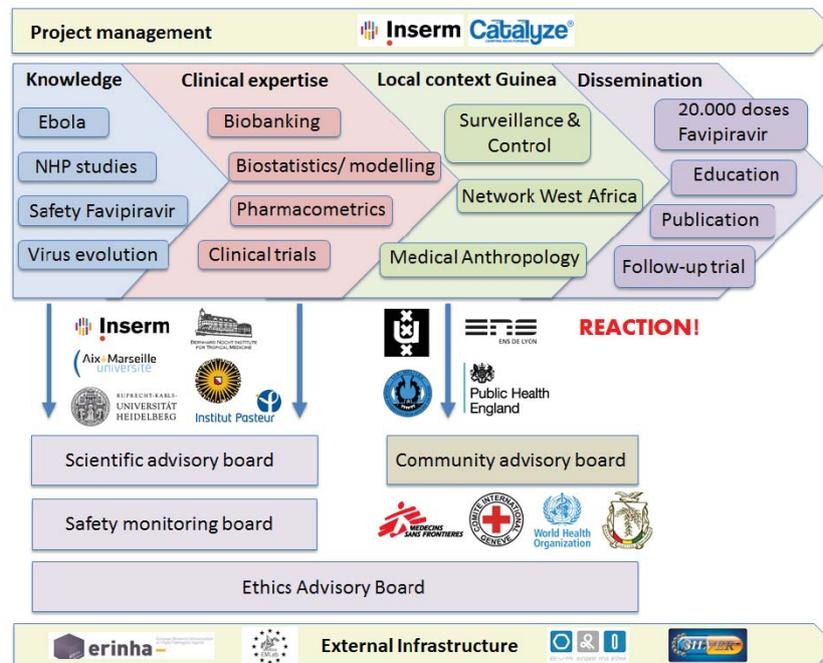
Antivirals

WP #	Objective	Partners short name
1	To provide rapid evidence of Favipiravir anti-Ebola efficacy in reducing mortality and Ebola viral load in humans with EVD	INSERM, ADERA, BNI
2	To build trust in on-going efforts to respond to the epidemic by ensuring that research and interventions aimed at containing the EVD epidemic are grounded in an in-depth understanding of the social and historical context.	UVA, EMS, UCAD
3	Favipiravir PK and tolerance study in non-human primates to determine the optimal Favipiravir dose (the highest well-tolerated doses) and evaluate the efficacy of different administration timings vs. exposure to Ebola.	INSERM, ADERA, BNI, IP, AMU, DH
4	Analysis of the data from WP1 (humans) and WP3 (non-human primates) to provide a better quantitative understanding of the determinants of the virologic response to treatment.	INSERM, BNI, UHEI, UU
5	Ensure efficient and effective dissemination of the results to stakeholders and promote further uptake of the results via education activities.	INSERM, EMS, DDF, UCAD
6	Ensure that the project's main objectives are realized on schedule and within budgetary limits	DDF

REACTION!

List of participants

Participant No *	Participant organisation name	Country
1 (Coordinator)	INSERM U1137 (INSERM)	France
2	INSERM U897 (ADERA)	France
3	Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine (BNI)	Germany
4	Institut Pasteur (IP)	France
5	Ecole Normale Supérieure de Lyon (EMS)	France
6	Aix Marseille Université (AMU)	France
7	Ruprecht-Karls University Heidelberg (UHEI)	Germany
8	Drug Discovery Factory/ Catalyze (DDF)	The Netherlands
9	Universiteit van Amersdam (UVA)	The Netherlands
10	Universiteit Utrecht (UU)	The Netherlands
11	Université Cheikh Anta DIOP (UCAD)	Senegal
12	Public Health England (DH)	United Kingdom



- **REACTION! requested budget is € 2.549.685**
- **The project has been favourably reviewed and will be funded by the EU**
- Ongoing discussions aim at extending the REACTION! platform to the study of Brincidofovir, another drug previously tested in humans for HCMV treatment and potentially widely available for clinical use

Convalescent plasma therapy



European Commission - Research - Participants
Proposal Submission Forms

Horizon 2020

Call: H2020-Adhoc-2014-20

Topic:

Type of action: RIA

Proposal number: 666094

Proposal acronym: Ebola_Tx

Convalescent plasma therapy

The objective of this proposal is to urgently determine the efficacy, safety and feasibility of convalescent whole blood (CWB) and convalescent plasma (CP) therapy, as a treatment for patients with Ebola Viral Disease (EVD) to reduce the case fatality rate in the present EVD epidemic in West Africa.

The trial will take place in three consecutive phases; i) initial phase to initiate harmonized standard supportive care (SC), ii) evaluation of CWB iii) evaluation of CP. Supportive care (SC) including intravenous hydration and shock management will be standardised and made available to all patients.

Day 14 mortality will be used to determine primary outcome. Survival for patients treated with CWB + SC or CP + SC will be compared to SC alone using a non-randomised open-label design. Based on available figures, a 20% decrease in the case fatality rate will be considered proof of clinical efficacy. Internationally agreed stands of ethics and human rights will be applied for the duration of the trial. Written consent will be requested from patients and/or guardians of patients. Every consideration will be given to the safety of health-care workers involved in the trial, including their consent to be involved and adequate training and psycho-emotional support. Given the study context, community communication will be prioritized. We propose a unique partnership of academics, clinical trial units, non-governmental organizations, international research networks, international and local actors to conduct a clinical trial according to the highest standards attainable in the current context. If found to be effective, this intervention can be scaled-up relatively rapidly as the trial will provide the information required to mobilize local partners, with major public health implications.

Convalescent plasma therapy

Participant No *	Participant organisation name	Country
1 Johan Van griensven (Coordinator)	Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITM)	Belgium
2 Peter Horby	University of Oxford (OU)	UK
3 Calum Semple	University of Liverpool (LP)	UK
4 Tansy Edwards	London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM)	UK
5 Xavier de Lamballerie	Université Aix-Marseille (AMU)	FR
6 Pierre Galliam	Etablissement Français du Sang (EFS)	FR
7. Sylvain Baize	Institut Pasteur (IP)	FR
8. Hervé Raoul	Institut National de la Sante et de la Recherche Médicale (INSERM)	FR

Convalescent plasma therapy

The **objective** of this proposal is to urgently determine the efficacy, safety and feasibility of convalescent whole blood (CWB) and convalescent plasma (CP) therapy, as a treatment for patients with Ebola Viral Disease (EVD) to reduce the case fatality rate in the present EVD epidemic in West Africa.

Primary outcome measures:

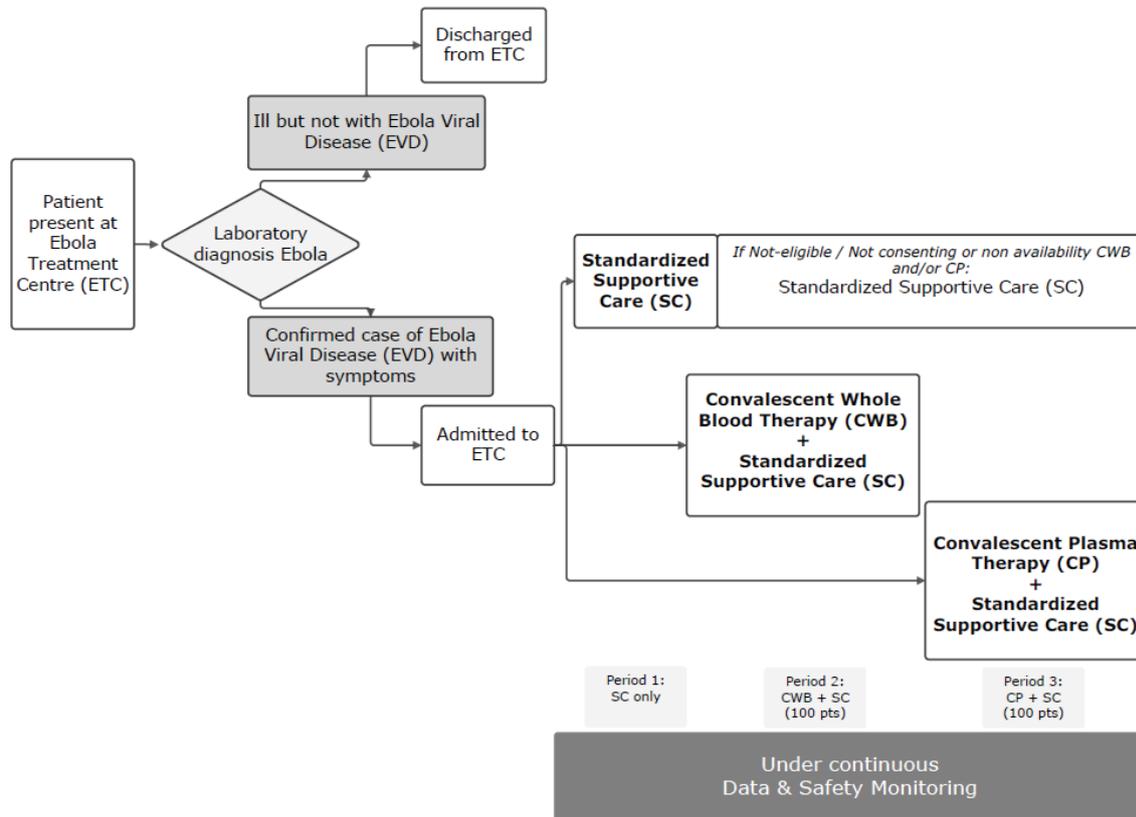
- All-cause mortality at day 14 amongst CWB treated patients
- All-cause mortality at day 14 amongst CP treated patients

Secondary outcome measures:

- Proportion of CWB/CP patients with severe adverse events (SAEs) judged by the treating physician to be possibly, probably or definitely related to CWB/CP transfusion.
- All-cause mortality at day 30 amongst CWB and CP treated patients
- All-cause mortality at day 14 and day 30 amongst patients treated with SC.
- Proportion with virological treatment response and virological cure

Day 14 and 30 have been chosen to be consistent with the studies on three experimental therapies that will be conducted by an Oxford-led Consortium, Funded by the Wellcome Trust and also supported by the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC). The Oxford-led Consortium also provides the clinical trial platform for this proposal.

Convalescent plasma therapy



Convalescent plasma therapy

Work package number 3	Start Date or Starting Event				Month 3			
Work package title	Laboratory reference diagnostics, monitoring, donor screening and evaluation							
Participant number	05	06	07	08				
Short name of participant	AMU	IP	EFS	INSERM				

Task 1: Full qualification of donated blood

All convalescent participants recruited in the protocol will be sampled at inclusion. This includes up to 150 plasma donors and 150 blood donors (from the study countries involved in the protocol).

They will be tested:

- (i) by partner AMU for the presence of Ebola virus RNA in plasma (qualitative PCR)
- (ii) by partner InP (French National Reference Centre for Haemorrhagic Fevers) for the presence of specific antibodies to Ebola virus. This will include detection of IgG and IgM to EBOV using ELISA techniques, and detection and titration of seroneutralising antibodies *in cellulo*.
- (iii) by the French Blood Bank (EFS) who will perform a standard serological and molecular qualification panel of analyses according to the French blood donation regulations.

A quality control will be organised and documented, relying on tubing sampling that will allow retrospective assessment of coagulation parameters (used as surrogate for preparation process control).

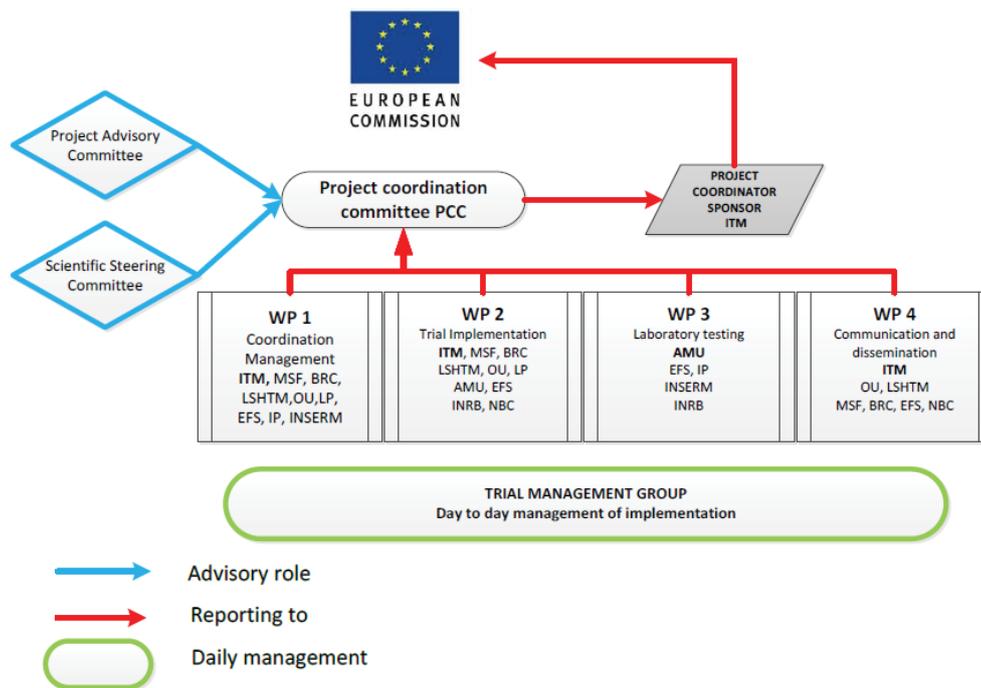
Task 2. EVD diagnosis and monitoring of treatment response

This subtask will be dedicated to the virological follow-up of the convalescent Ebola patients, to determine treatment response and define virological cure. Analyses will be performed by partners InP and P4LM, operating in the Lyon-Mérieux BSL4 laboratory.

As per WHO guidelines, sampling will be planned before blood transfusion, one day after transfusion and then at two time points with an interval of 5 days to determine cure (qualitative PCR, performed by local teams in the framework of routine patients' follow-up). Kinetics of viral load will be assessed by quantitative PCR at inclusion and one day after transfusion (performed by partner InP).

Shipping procedures will adhere to international safety regulations, all the needed export and import authorizations will be obtained.

Convalescent plasma therapy



- EBOLA_Tx requested budget is € 2.329.696
- The project has been favourably reviewed and will be funded by the EU

Other IMMI Funded projects

Identification of molecules that could inhibit EBOV replication and be rapidly transferred to clinic	<i>Vincent Lotteau, Inserm Lyon</i>	<i>BSL4 lab, Lyon</i>
Ebola Epidemic and social production of trust in Senegal	<i>Alice Desclaux, IRD Sénégal</i>	<i>Ministry of Health, Sénégal, IRD, UCAD, CNRS-MNHN</i>
Rumors, disputes and controversies: perspectives from the digital world	<i>Laetitia Atlani, Marseille-IRD</i>	<i>Université de Metz, Semiocast McGill University, Columbia University, WHO</i>

Ongoing:
 Follow-up of cohorts of Ebola survivors in West and Central Africa (IRD, EFS, IHU, Inserm)

IHU Méditerranée Infection 2014 Seminar

Interaction between SHS and epidemiology and innovative technology research



Interaction between Social Sciences and research in Infectious diseases

A- Drive behavioral changes when facing new technologies (*Patrick Peretti Watel*)

B-Evaluate Cost effectiveness of care in infectious diseases (*Sylvie Boyer MCUPH*)

Drive behavioral changes when facing new technologies



MEDIHANDTRACE®



Médicale, Paramédicale & SHS

Technique & Marketing

- Bernard Buzuru MBE
- Serge Ternoir MBE
- Philippe Graille MBE
- Cédric Namblard MHT
- Yves Gaboriaud MN
- Nathalie Palumbo MN
- Raoul Correggi HS
- Olivier Cottron Chrystens
- Bernard Delord EH

- Philippe Brouqui AP-HM
- Jean-Charles Dufour AP-HM
- Pauline Reynier AP-HM
- Sophia Boudjema AP-HM
- Olga Florea AP-HM
- Isabelle Desquerre AP-HM
- Isabelle Legras AP-HM
- Elisabeth Costa AP-HM
- Alberto Soto Aladro ORS
- Patrick Peretti-Watel Inserm
- Philippe Patouraux Inserm
- Clément Tarantini Inserm



Assistance Publique Hôpitaux de Marseille



Institut national de la santé et de la recherche médicale



OBSERVATOIRE RÉGIONAL DE LA SANTÉ PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR

Medihandtrace® APRF 2011

(Marketing step by SAS Medihandtrace)

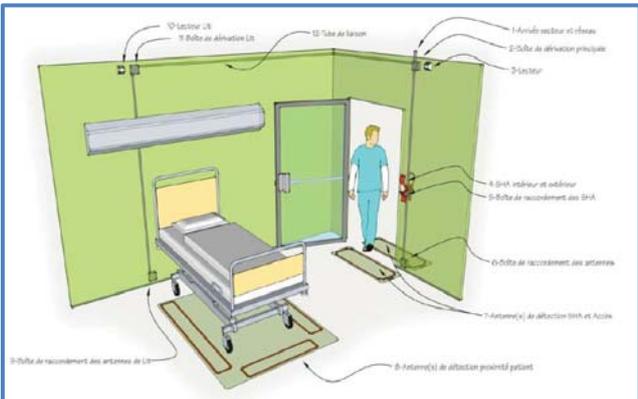
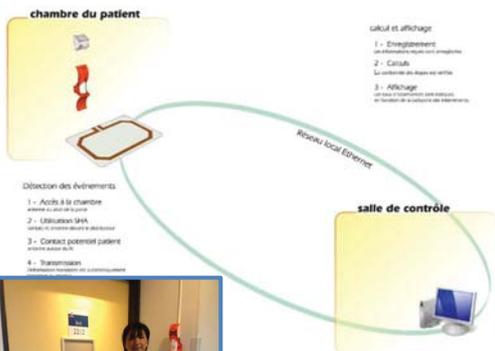


Schéma général du système



SECRET MIT

Le MIT vous souhaite la bienvenue au sein de la recherche expérimentale.

C'est une formidable avancée technologique qui est mis au service des infirmières. En avant première Big MIT Brother est fier de vous présenter : les sabots magiques



Equipés de la dernière puce électronique "intel inside TM crocs core TM 15", qui allie poussée automatique et géolocalisation.

On peut alors parler de : 1ère génération d'I.D.E. bionique. Les soins sont pré-programmés par le logiciel **Secret MIT**.

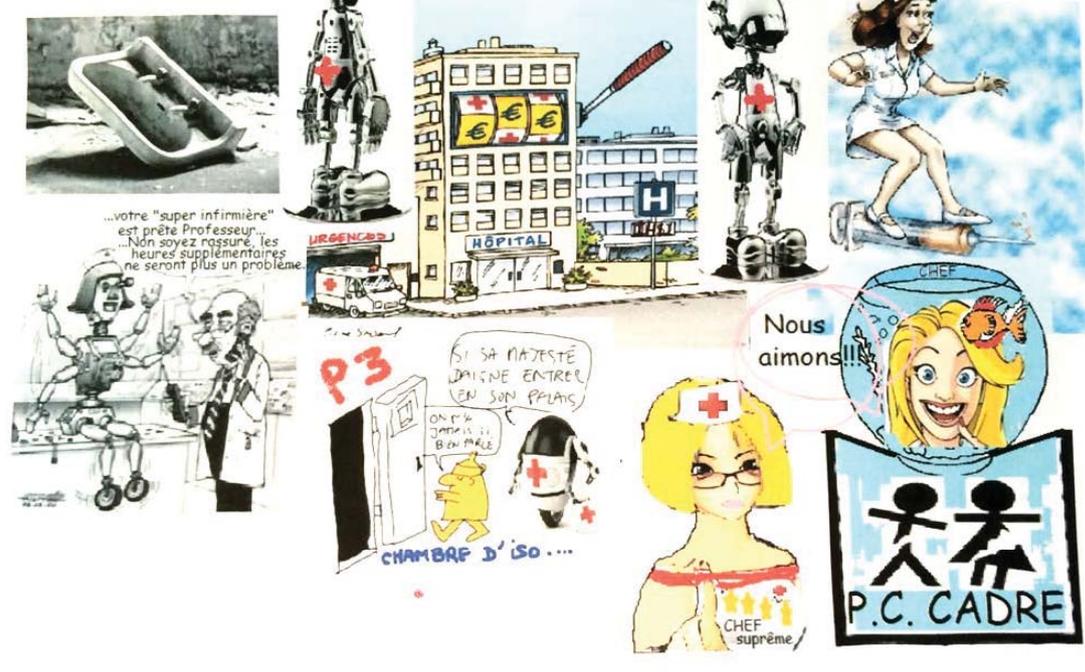
IL a gagné...

Désormais capables de répondre à l'exigence de service **1 ide + 0 AS = 2 soignants**, les autorités compétentes se lancent dans une vaste étude visant à résoudre l'équation : **0 ide + 0 AS = 2 soignants**

OUI, LE MIT NE RECHERCHE PLUS, S, il "RECHERCHE" TOUT COURT!!!

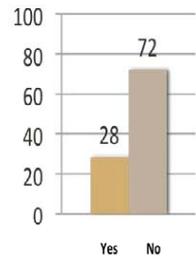


Adieu le MIT Et bonjour l'~~IDE~~!!!!!!!!!!!!!!



Compliance to hand disinfection

Hand hygiene step	N (%)
The entrance and exit from the room	70 (6,2%)
Only the entrance into the room	21 (1,9%)
Only the exit from the room	72 (6,4%)
The entrance into the room (missing data at leaving the room)	14 (1,3%)
The exit from the room (missing data at entering into the room)	52 (4,6%)
At least one time during the HCW path	229 (28,2%)
Never	582 (71,8%)
Total	811



Using of sanitizer and hand hygiene

Hand hygiene and HCW category

	<i>p</i> *	Number of HCWs	At least one time N=229 (28,2%) N (% row)	Never N=582 (71,8%) N (% row)	Total (N=881) N (% column)
HCW CATEGORIES	<0,0001				
nurse		14	107 (37,8%)	176 (62,2%)	283 (34,9%)
nurse assistant		6	6 (2,9%)	203 (97,1%)	209 (25,8%)
housekeepers		4	22 (15,8%)	117 (84,2%)	139 (17,1%)
medical students		28	72 (49,7%)	73 (50,3%)	145 (17,9%)
medical doctors		10	22 (62,9%)	13 (37,1%)	35 (4,3%)

Miscellaneous, some other researches in social sciences applied to infectious disease issues

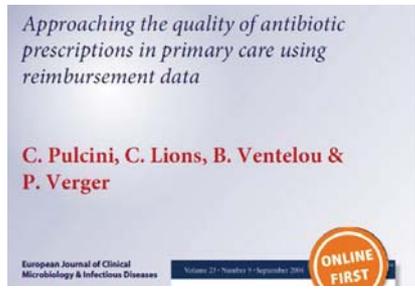
Team 3 - SESSTIM

1/ Antibiotic use & misuse – doctors' side

Research-program in antibiotic use & misuse, analyzing prescription behavior in the French ambulatory care sector

Céline Pulcini, Audrey Michel-Lepage, Laurence Lupi-Pégurier, Pierre Verger, Bruno Ventelou

- Fields: General Practitioners; Dentists
- Funding: DREES health ministry; ANSM



BMJ Open Cross-sectional survey: risk-averse French GPs use more rapid-antigen diagnostic tests in tonsillitis in children

Audrey Michel-Lepage,^{1,2} Bruno Ventelou,^{1,3,4} Antoine Nebout,^{1,5} Pierre Verger,^{1,3} Céline Pulcini^{1,6,7}

To cite: Michel-Lepage A, Ventelou B, Nebout A, et al. Cross-sectional survey: risk-averse French GPs use more rapid-antigen diagnostic tests in tonsillitis in children. *BMJ Open* 2013;3:e003540. doi:10.1136/bmjopen-2013-003540

ABSTRACT
Objectives: We tested the following hypotheses: (1) risk-averse general practitioners (GPs) might use more Rapid Antigen Diagnostic Tests (RADTs) in tonsillitis in children, probably to decrease their diagnostic uncertainty regarding the aetiology of the disease (viral vs due to group A *Streptococcus*); and (2) GPs not using RADT might prescribe more antibiotics when they are

ARTICLE SUMMARY
Strengths and limitations of this study
 ■ First study to have assessed the impact of individual risk attitudes of physicians on antibiotic prescribing using a standardised measure scale.
 ■ Large nationwide representative sample of general practitioners.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis
 DOI 10.1007/s10096-013-2003-9

ARTICLE

Factors associated with the use of rapid antigen diagnostic tests in children presenting with acute pharyngitis among French general practitioners

A. Michel-Lepage · B. Ventelou · P. Verger · C. Pulcini

Received: 12 September 2013 / Accepted: 16 October 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

2/ Antibiotic use & misuse – pharmacists and patients’ side

Adherence and self-medication of antibiotics in the general population, the (public health) impact of dispensing the exact numbers of antibiotic pills in pharmacies

Luis Sagaon, Carole Treibich (post-Doc AMSE), Bruno Ventelou

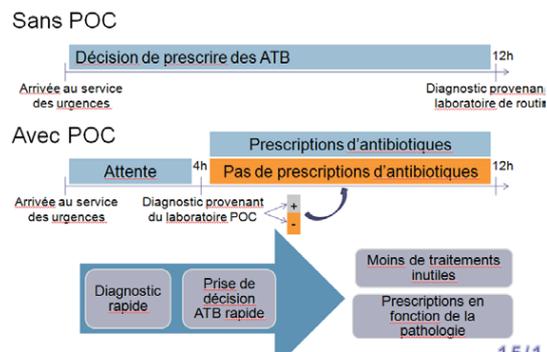
- Field: Pharmacists;
- Funding: DGS health ministry;
- Methods: public policy evaluation through random assignment
- Survey in January, data in March



3/ POC, antibiotic and hospitalization Impact evaluation of POC: post-emergency trajectories of patients after a diagnosis of meningitis

Audrey Michel-Lepage, Sylvie Boyer, Michel Drancourt

- Study design - OK
- Database - OK
- Statistical analysis (work in progress)



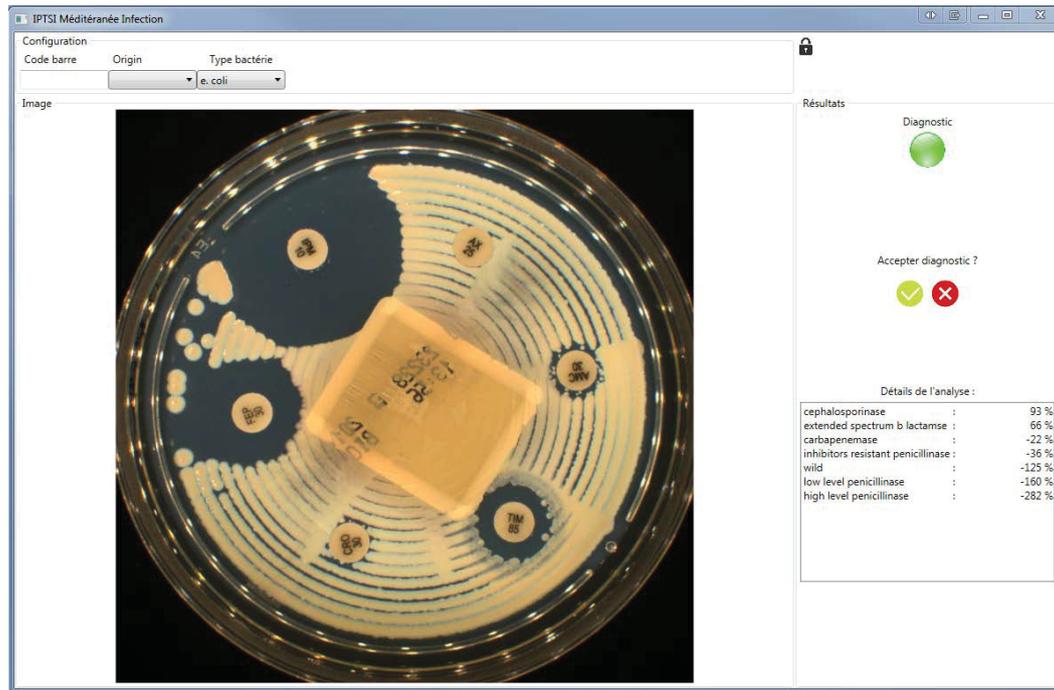
+ paper for Clinical Microbiology Reviews: *The Point-of-Care in Clinical Microbiology*

Valorisation

- *S Boudjema (2nd year halftime PhD Nurse)*
 - *Boudjema S, Dufour JC, Aladro AS, Desquerres I, Brouqui P. MediHandTrace[®]: a tool for measuring and understanding hand hygiene adherence. Clin Microbiol Infect. 2014 Jan;20(1):22-8*
- *Manuscript in preparation*
 - *Hand hygiene compliance and associated factors as measured by automated audit system. Proposed journal (JAMA) JC Dufour*
 - *Caregiver behavior during patient care observed by video capture . Proposed journal (Inf. Control Hosp. Epidemiol.) S Boudjema*
 - *To build the daily work with innovative technologies and scientific research : An anthropological approach. Proposed Journal PLOS One C Tarantini*

A. New techniques for detection – Phenotypic tests

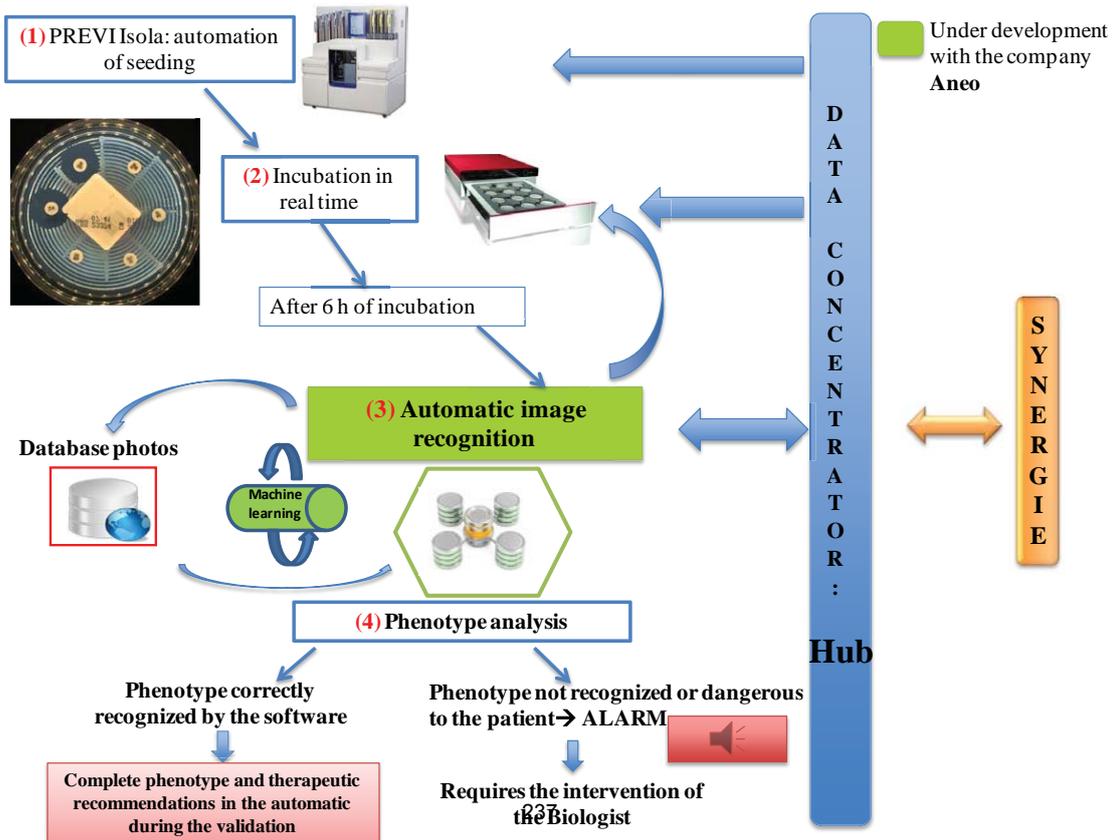
- Development of a Software for automatic recognition of AST (Aneo company, grant IHU)



(Patent 14/59559 - 06/10/2014: Automatisation de l'interprétation d'un antibiogramme en milieu gélosé par reconnaissance d'image. Rolain JM, D Raoult, S Le Page, S Buffet)

7

Development of a complete integrated system for antibiotic susceptibility testing



8

A. New techniques for detection – Whole genome sequence and antibiotic resistance

– Detection of resistance to permethrin in body lice by melting curve genotyping analysis

(Detection of a knockdown resistance mutation associated with permethrin resistance in the body louse *Pediculus humanus corporis* by use of melting curve analysis genotyping. Drali R et al, J Clin Microbiol. 2012)

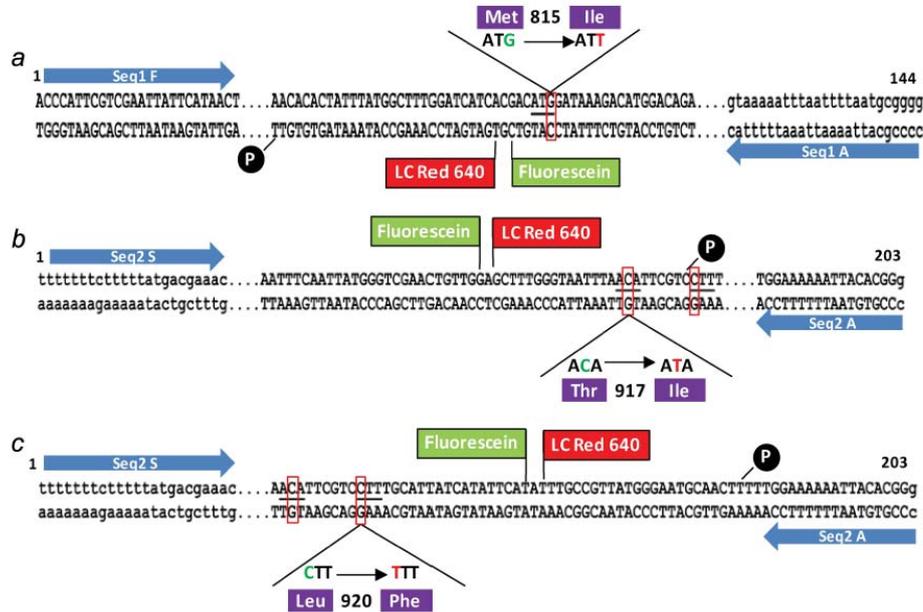


FIG 1 Schematic diagram showing the hybridization of the FRET probes. For the detection of the *kdr* mutations, M815I (ATG>ATT) in the first exon and T917I (ACA>ATA) and L920F (CTT>TTT) in the third exon, 2 amplicons (a to c) spanning the region containing the polymorphic sites are amplified with 2 sets of primers (primers Seq1 F [forward] and Seq1 A [reverse] [a] and primers Seq2 S [forward] and Seq2 A [reverse] [b and c]).

11

A. New techniques for detection – Surveillance of antibiotic resistance

– Worldwide Surveillance of antibiotic resistance encoding genes



12

A. New techniques for detection – Surveillance of antibiotic resistance

– Development of new tools for Surveillance of antibiotic resistance

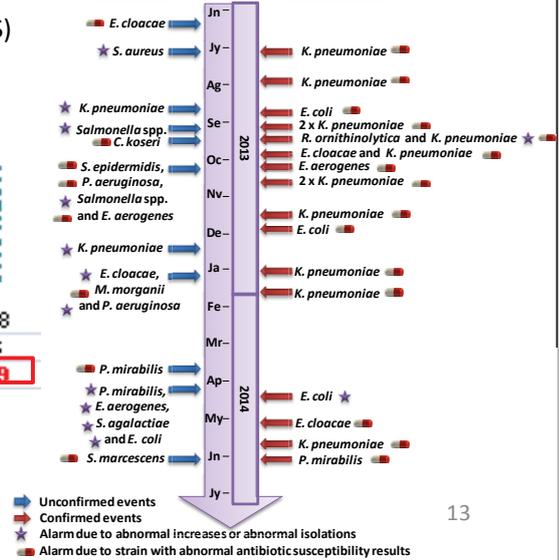
- Hierarchical clustering for surveillance of emerging antibiotic resistant bacteria (Hierarchical clustering as a rapid tool for surveillance of emerging antibiotic-resistance phenotypes in *Klebsiella pneumoniae* strains. Berrazeg M et al, J Med Microbiol. 2013)
- Google map as a tool for surveillance of NDM-1 (New Delhi Metallo-beta-lactamase around the world: an eReview using Google Maps. Berrazeg M et al, Euro Surveill. 2014)

– Implementation of computer tools for the real-time epidemiological surveillance

- Marseille Antibiotic Real-time Surveillance System (MARSS)

resistance phenotypes	Maximum for one specific week	Mean number of isolation	SD	mean + 2SD	mean - 2SD	07/04/2014
Wild	74	53	10	73	33	68
Low level penicillinase	36	17	7	31	3	6
Inhibitors resistant penicillinase	39	17	7	31	4	39

The Marseille Antibiotic Resistance Surveillance System



(A real-time microbiology laboratory surveillance system implemented for the detection of abnormal events and emerging infections, Marseille, France. Abat C et al, Emerg Infect Dis. submitted 2014)

A. New techniques for detection – Surveillance of antibiotic resistance

– Epidemiological surveillance : increasing burden of UTI due to intrinsic colistin-resistant bacteria in Marseille hospitals and colistin consumption

(Increasing burden of urinary-tract infections due to intrinsic colistin-resistant bacteria in hospitals in Marseille, France. Abat C et al, Int J Antimicrob Agents 2014)

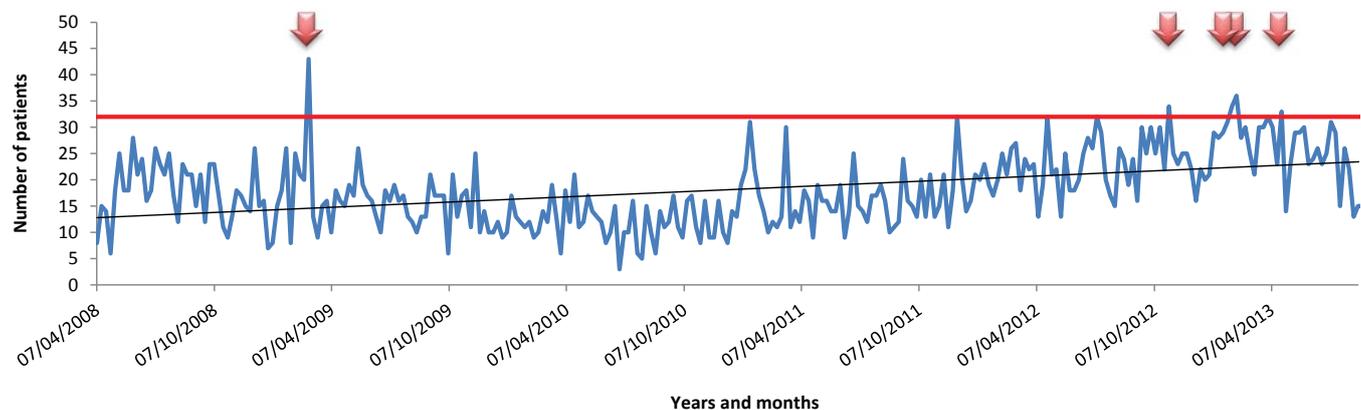
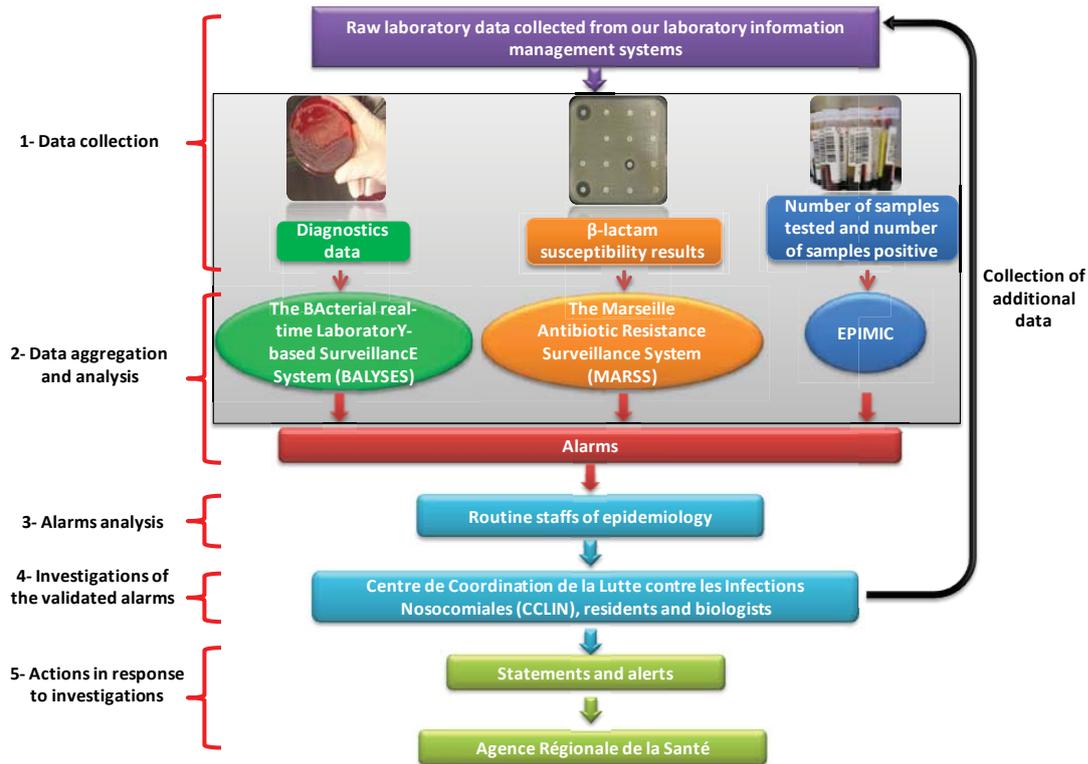


Figure 1. Evolution of the number of patients infected by **intrinsic Colistin-resistant bacteria** from January 2009–December 2013 (Red line: automatic threshold defined as the mean value of historical data \pm 2 standard deviation). Arrows represent and abnormal increase in the number of patients infected by CRB.

Surveillance of antibiotic resistance in Mediterranean basin and Africa



(A real-time microbiology laboratory surveillance system implemented for the detection of abnormal events and emerging infections, Marseille, France. Abat C et al, Emerg Infect Dis. submitted 2014)

15

Surveillance of drug-resistance in *Plasmodium*

(Molecular surveillance of drug-resistant *Plasmodium vivax* using pvdhfr, pvdhps and pmdr1 markers in Nouakchott, Mauritania. Mint Lekweiry K et al, J Antimicrob Chemother. 2012)

(Reduced in vitro susceptibility to artemisinin derivatives associated with multi-resistance in a traveller returning from South-East Asia. Pradines B et al, Malar J. 2011)

(The F423Y mutation in the pfmpr2 gene and mutations N51I, C59R, and S108N in the pfdhfr gene are independently associated with pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum* isolates. Briolant S et al, Antimicrob Agents Chemother. 2012)

(Prevalence of molecular markers of *Plasmodium falciparum* drug resistance in Dakar, Senegal. Wurtz N et al, Malar J. 2012)

(*Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* infections in the Republic of Djibouti: evaluation of their prevalence and potential determinants. Khaireh BA et al, Malar J. 2012)

Surveillance of travellers and resistance in *Plasmodium*

(Surveillance of travellers: an additional tool for tracking antimalarial drug resistance in endemic countries. Gharbi M et al, PLoS One. 2013)

(Chloroquine-resistant malaria in travelers returning from Haiti after 2010 earthquake. Gharbi M et al, Emerg Infect Dis. 2012)



B. New drugs (in vitro)

• New antiviral agents

• Ivermectin and flavivirus

(Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. Mastrangelo E et al, J Antimicrob Chemother. 2012)

• Chikungunya and treatment

(Chikungunya disease and chloroquine treatment. Delogu I et al, J Med Virol. 2011)

• Chikungunya and arbidol

(In vitro antiviral activity of arbidol against Chikungunya virus and characteristics of a selected resistant mutant. Delogu I et al, Antiviral Res. 2011)

(E Chabriere, Patent WO/2010/100381. "Nouvel agent antiviral")

• New anti parasitic agents

• Malaria

(Atorvastatin as a potential anti-malarial drug: in vitro synergy in combinational therapy with quinine against *Plasmodium falciparum*. Parquet V et al, Malar J. 2010)

(In vitro activity of Proveblue (methylene blue) on *Plasmodium falciparum* strains resistant to standard antimalarial drugs. Pascual A et al, Antimicrob Agents Chemother. 2011)

(Synthesis and biological evaluation of acridine derivatives as antimalarial agents. Yu XM et al, ChemMedChem. 2012)

(Proveblue (methylene blue) as an antimalarial agent: in vitro synergy with dihydroartemisinin and atorvastatin. Dormoi J et al, Antimicrob Agents Chemother. 2012)

(Investigation of the complexation of albendazole with cyclodextrins for the design of new antiparasitic formulations. Pradines B et al, Carbohydr Res. 2014)

• *Trichomonas vaginalis*

(Investigation of the complexation of albendazole with cyclodextrins for the design of new antiparasitic formulations. Pradines B et al, Carbohydr Res. 2014)

19

C. Experimental models

Pneumonia and lung infection in rats and mice

(Evaluation of the diagnostic value of fluorescent in situ hybridization in a rat model of bacterial pneumonia. Atieh T et al, Diagn Microbiol Infect Dis. 2013)

(Impaired virulence and fitness of a colistin-resistant clinical isolate of *Acinetobacter baumannii* in a rat model of pneumonia. Hraiech S et al, Antimicrob Agents Chemother. 2013)

(Tobacco mosaic virus in the lungs of mice following intra-tracheal inoculation. Balique F et al, PLoS One. 2013)

(Antibacterial efficacy of inhaled squalamine in a rat model of chronic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. Hraiech S et al, J Antimicrob Chemother. 2012)

(Inhaled lactonase reduces *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing and mortality in rat pneumonia. Hraiech S et al, PLoS One 2014)

Staphylococcus aureus skin model in mice and squalamine

(Squalamine ointment for *Staphylococcus aureus* skin decolonization in a mouse model. Djouhri-Bouktab L et al, J Antimicrob Chemother. 2011)

Tropheryma whipplei in a mouse model of diarrhea

(An experimental mouse model to establish *Tropheryma whipplei* as a diarrheal agent. Al Moussawi K et al, J Infect Dis. 2011)

Lovastatin and plague in mice

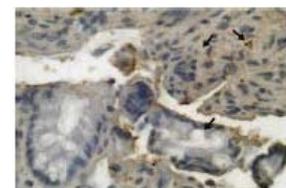
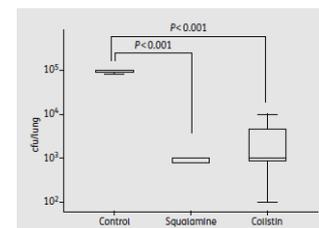
(Lovastatin protects against experimental plague in mice. Ayyadurai S et al, PLoS One. 2010)

Ribavirin and Crimean-Congo hemorrhagic fever in a mouse model

(Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. Oestereich L et al, PLoS Negl Trop Dis. 2014)

Murine adipose tissue model and *Coxiella burnetii*

(Persistence of *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever, in murine adipose tissue. Bechah Y et al, PLoS One. 2014)



C. Experimental models

Malaria and atovarstatin and methylene blue in cerebral malaria murine model

(**Atorvastatin** treatment is effective when used in combination with mefloquine in an experimental cerebral **malaria murine model**. Souraud JB et al, Malar J. 2012)

(Impact of **methylene blue and atorvastatin** combination therapy on the apparition of cerebral malaria in a murine model. Dormoi J et al, Malar J. 2013)

(Efficacy of **proveblue** (methylene blue) in an experimental cerebral **malaria murine model**. Dormoi J et al, Antimicrob Agents Chemother. 2013)

(Dose responses of **proveblue methylene blue** in an experimental **murine cerebral malaria model**. Dormoi J et al, Antimicrob Agents Chemother. 2013)

Malaria and dihydroartemisinin with atorvastatin in cerebral malaria murine model

(Improvement of the efficacy of **dihydroartemisinin with atorvastatin** in an experimental cerebral malaria **murine model**. Dormoi J et al, Malar J. 2013)

Squalamine tablets for rapid disinfection of nebulizers

(Soluble **squalamine** tablets for the rapid disinfection of home nebulizers of cystic fibrosis patients. Djouhri-Bouktab L et al, J Cyst Fibros. 2012)

D. New treatments (intracellular bacteria)

• Acute

- Outstanding expertise in the treatment of Rickettsial diseases

(Treatment of *Rickettsia* spp. infections: a review. Botelho-Nevers E et al. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012)

- Fluoroquinolones :

- Deleterious effect of fluoroquinolones for malignant MSF

(Analysis of risk factors for malignant Mediterranean spotted fever indicates that fluoroquinolone treatment has a deleterious effect. Botelho-Nevers E et al, J Antimicrob Chemother. 2011)

- Be careful deleterious effect of ciprofloxacin linked to toxin up-regulation

(Deleterious effect of ciprofloxacin on *Rickettsia conorii*-infected cells is linked to toxin-antitoxin module up-regulation. Botelho-Nevers E et al, J Antimicrob Chemother. 2012)

- Cotrimoxazole and Q fever during pregnancy

(Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up. Raoult D et al, Arch Intern Med. 2002;

Reevaluation of the risk of fetal death and malformation after q Fever. Million M et al, Clin Infect Dis. 2014)

D. New treatments (intracellular bacteria)

- **Chronic**

- Doxycycline + hydroxychloroquine in **Chronic Q fever**

(Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. Million M et al, Lancet Infect Dis. 2010)

- **Prevention of Q fever endocarditis by prolonged antibiotic treatment**

(Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. Million M et al, Clin Infect Dis. 2013)

- **Serum Doxycycline concentrations and MICs** and evolution in patients with Q fever endocarditis

(Therapeutic impact of the correlation of doxycycline serum concentrations and the decline of phase I antibodies in Q fever endocarditis. Lecaillet A et al, J Antimicrob Chemother. 2009)

- Doxycycline + hydroxychloroquine for **Whipple's disease**

(*Tropheryma whipplei* endocarditis. Fenollar F et al. Emerg Infect Dis. 2013)

(Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome. Lagier JC et al, J Antimicrob Chemother. 2014)

- **Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole** and relapses/failures in Whipple's disease

(Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole and *Tropheryma whipplei*. Fenollar F et al, Int J Antimicrob Agents. 2009; *Tropheryma whipplei* endocarditis relapses after treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole. Fenollar F et al, Int J Antimicrob Agents. 2013)

23

D. New treatments

- **Bartonellosis** (Oxford Text Book in Medicine 2014; Goldman-Cecil Medicine book 2014)

(Pathogenicity and treatment of *Bartonella* infections. Angelakis E et al, Int J Antimicrob Agents. 2014; Oxford Text Book in Medicine 2014; Goldman-Cecil Medicine book 2014)

Old compounds and new strategies

- **There is nothing such as XDR tuberculosis : antileprosy agents**

(Totally resistant tuberculosis: will antileprosy drugs be helpful? Brouqui P et al, Int J Antimicrob Agents. 2013)

- **Treatment of infective endocarditis (objective 0 death)**

- **Management based approach and reduction of mortality (from 18.5% to 8.2%)**

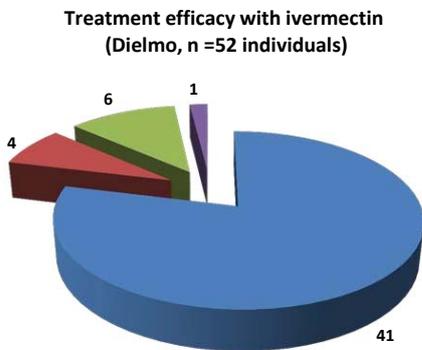
(Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. Botelho-Nevers E et al, Arch Intern Med. 2009)

- **New treatment with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin**

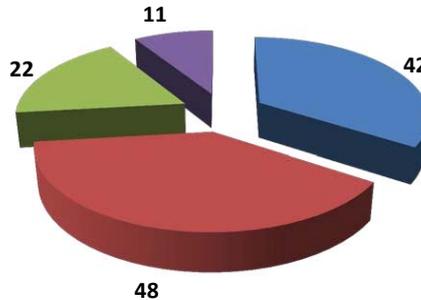
(Treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin- Preliminary report. Casalta JP et al, Int J Antimicrob Agents. 2013)

D. New treatments (others)

- Ivermectin versus anti-lice shampoo – Clinical trial in Senegal



Treatment efficacy at Day 15 with anti-lice shampoo (Ndiop, n = 123 individuals)



Without lice Resistance Reinfestation confirmed Nits

Without lice With lice Reinfestation confirmed Nits

Overall Efficacy = 78.8%

Overall Efficacy = 34.1%

$P < 10^{-5}$

(Diatta G et al, Unpublished data 2014)

27

D. New treatments

Early fecal transplantation by naso-gastric route

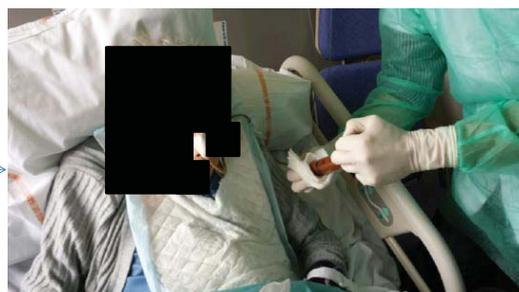


Pre-inclusion monitoring

Sérologies	
Coproculture	VIH
Recherche de <i>Clostridium difficile</i> (PCR)	VHA
Parasitologie des selles	VHB
PCR VHA	VHC
PCR VHE	VHE
	EBV
	CMV
	HTLV1



Dilution, blender, filtration



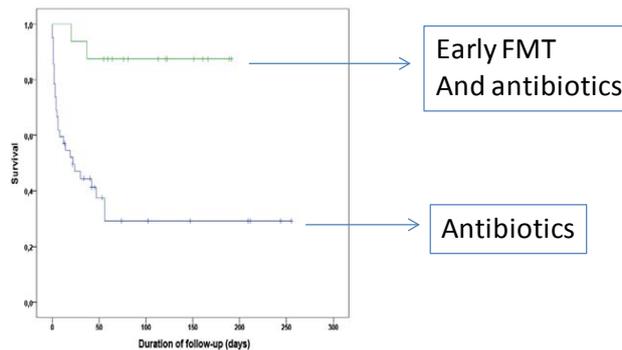
(Fecal microbiota transplantation: from practices to legislation before considering industrialization. Lagier JC, Clin Microbiol Infect. 2014 Oct 1)

(Fecal transplantation and infectious diseases practitioner. Raoult D, Clin Microbiol Infect. 2014 Oct 1)

Naso-gastric route:
-No anesthesia risk
-Well tolerated (no severe adverse effect)

Early fecal Transplantation And Clostridium difficile 027 infection

16 patients treated with early FMT and 42 patients treated by antibiotics :
 1/16 died at day 31 in FMT group
 23/42 died at day 31 in antibiotics group
 P<0.001



Short perspectives

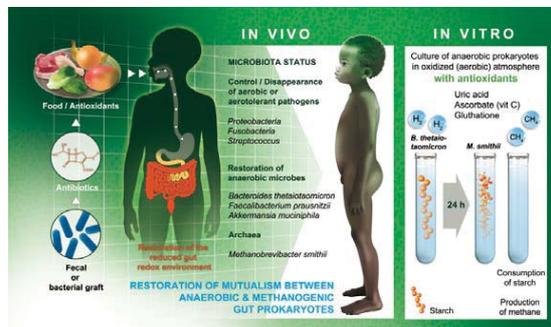
Decolonisation of Multiresistant bacteria

FMT and Kwashiorkor

Enterocolitis in newborn

Donor feces infusion for eradication of Extended Spectrum beta-Lactamase producing Escherichia coli in a patient with end stage renal disease

R. Singh¹, E. van Nood², M. Nieuwdorp³, B. van Dam⁴, I. J. M. ten Berge¹, S. E. Geerlings¹ and F. J. Bemelman¹



29

D. New treatments

– Antibiotics and gut microbiota modifications

- Weight gain and probiotics and antibiotics

(Abnormal weight gain and gut microbiota modifications are side effects of long-term doxycycline and hydroxychloroquine treatment. Angelakis E et al, Antimicrob Agents Chemother. 2014)
 (Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification. Angelakis E et al, Lancet Infect Dis. 2013)
 (Lactobacillus reuteri and Escherichia coli in the human gut microbiota may predict weight gain associated with vancomycin treatment. Million M et al, Nutr Diabetes. 2013)
 (The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. Angelakis E et al, Future Microbiol. 2012)
 (Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. Thuny F et al, PLoS One. 2010)

- Gut microbiota and broad-spectrum antibiotics

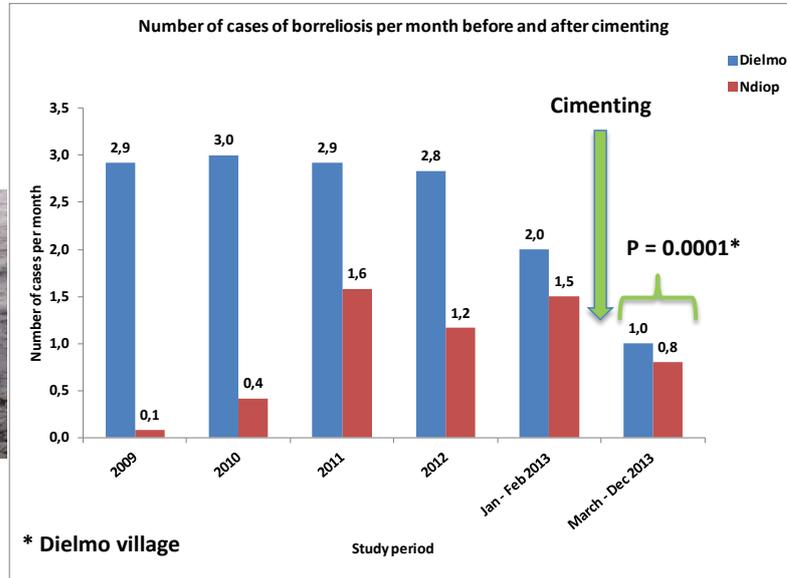
(The gut microbiota of a patient with resistant tuberculosis is more comprehensively studied by culturomics than by metagenomics. Dubourg G et al, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013)
 (Culturomics and pyrosequencing evidence of the reduction in gut microbiota diversity in patients with broad-spectrum antibiotics. Dubourg G et al, Int J Antimicrob Agents. 2014)
 (High-level colonisation of the human gut by Verrucomicrobia following broad-spectrum antibiotic treatment. Dubourg G et al, Int J Antimicrob Agents. 2013)

- Doxycycline and Vitamin D deficiency

(Vitamin D and prolonged treatment with photosensitivity-associated antibiotics. Angelakis E et al, Antimicrob Agents Chemother. 2013)

D. New treatments (prophylaxis)

- Prevention of borreliosis by cementing the floor in rooms



Diatta G *et al*, unpublished data

31



E. Development of Vaccines

• Tuberculosis

Patent: 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 - 2013

(MspA-*Mycobacterium tuberculosis*-transformant with reduced virulence: The "unbirthday paradigm". Lamrabet O *et al*, *Microb Pathog.* 2014)

• Brucellosis

Patent JP Gorvel « MODIFIED GRAM-NEGATIVE BACTERIA FOR USE AS VACCINES » 2011.
Patent JP Gorvel « METHODS FOR OBTAINING A POPULATION OF REGULATORY T CELLS »

• Viruses (UMR_D 190 X de Lamballerie)

+ Discovery: attenuation of RNA viruses using large-scale genomic random re-encoding (Nougaiere *et al.* Random codon re-encoding induces stable reduction of replicative fitness of Chikungunya virus in primate and mosquito cells. *PLoS Pathog.* 2013)

+ Patents:

- Method for rapid generation of attenuated RNA virus (2014, pending)
- Method for rapid generation of RNA infectious virus (2014, pending)

+ Programs:

- ANR 2014 : RNA Vacci-code, "Large-scale genomic re-encoding of RNA viruses for producing live-attenuated vaccine candidates" (vaccines, coordinator)
- FP7 PREDEMICS, "Preparedness, Prediction and Prevention of Emerging Zoonotic Viruses with Pandemic Potential using Multidisciplinary Approaches" (vaccines)
- H2020 ZAPI, "Zoonoses Anticipation and Preparedness Initiative" (vaccines, 2d step of submission process)

Merci pour votre attention

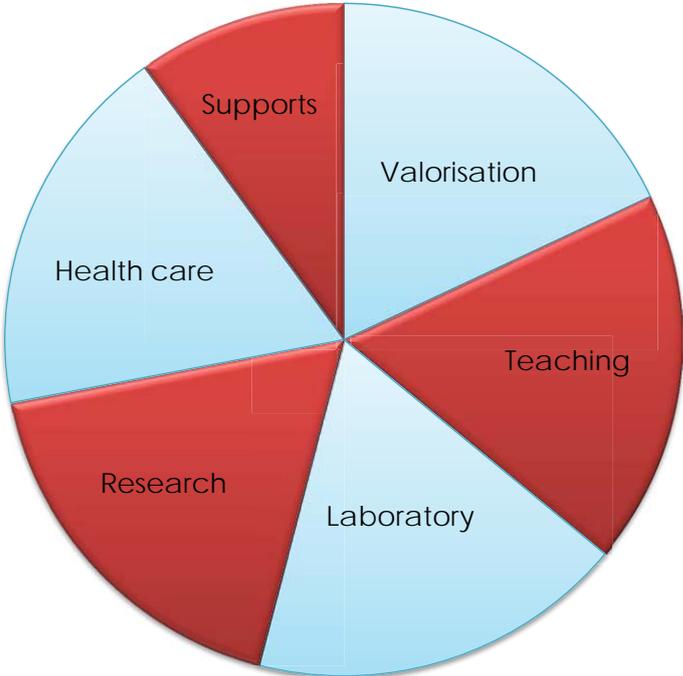
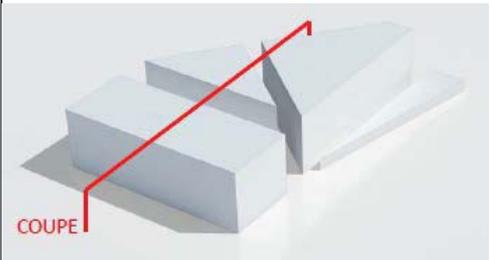
<http://www.mediterranee-infection.com>

Hospital reorganization

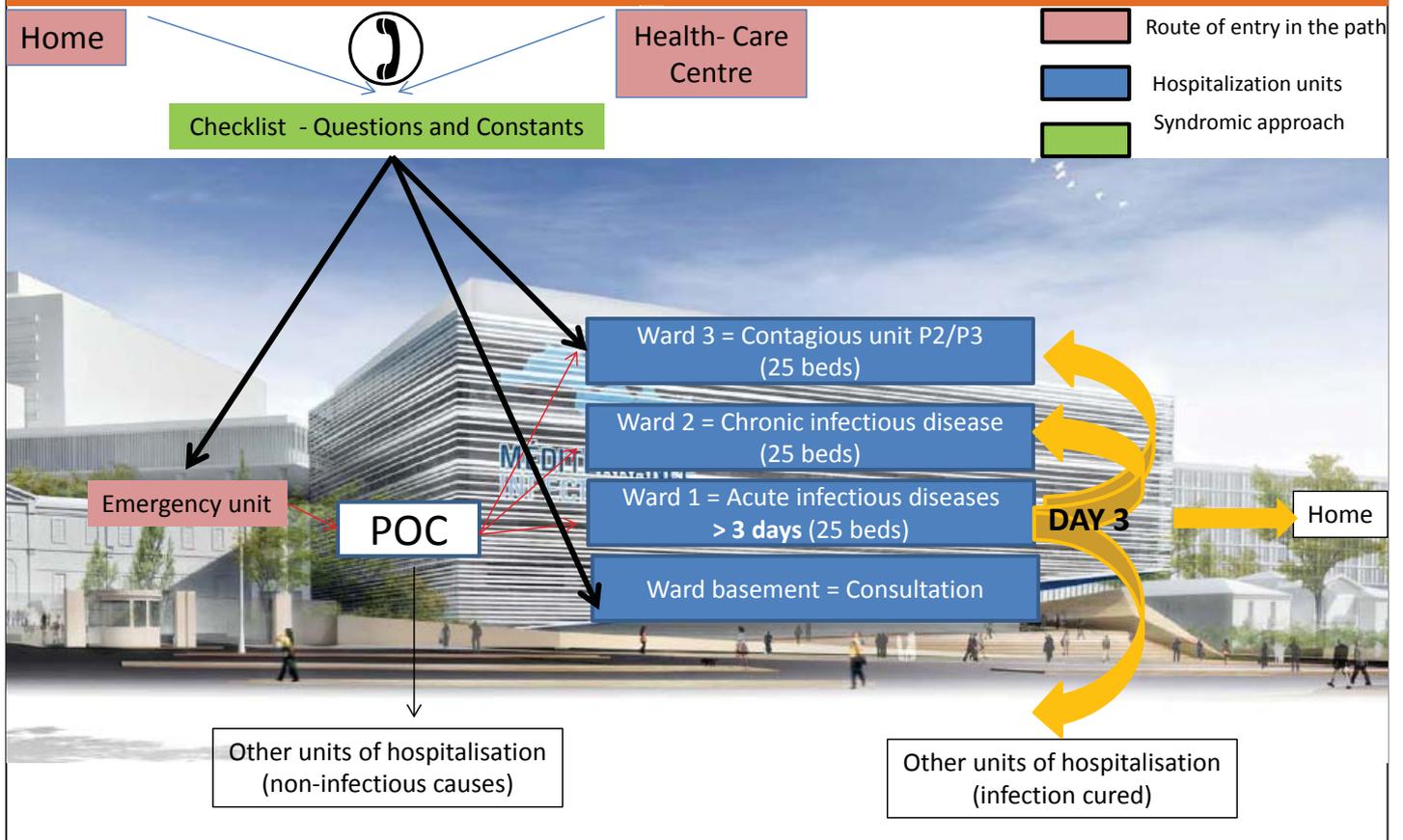


P Parola, P Brouqui, M Drancourt

Building structure



Contagious infections : innovative Path



Contagion: thermographic camera with thermal sensor



PLAN DU NIVEAU RDC-HAUT

Consultations, conseil aux voyageurs et hôpital de jour

SCENARIO 1

CONSEIL AUX VOYAGEURS

6 BOXES

HOPITAL DE JOUR

13 LITS
8 FAUTEUILS

HALL

ZONE CONTAGION

SAS

SAS

SAS

Communication via interphone

Autoclave

Guichet

Zone contagion

5 BOXES

CONSULTATIONS

9 BOXES EXTENSIBLE A 15 BOXES

PLAN DU NIVEAU RDC-HAUT

Consultations, conseil aux voyageurs et hôpital de jour

SCENARIO 1

CONSEIL AUX VOYAGEURS

6 BOXES

HOPITAL DE JOUR

13 LITS
8 FAUTEUILS

HALL

ZONE CONTAGION

SAS

SAS

SAS

Communication via interphone

Autoclave

Guichet

Zone contagion

5 BOXES

CONSULTATIONS

9 BOXES EXTENSIBLE A 15 BOXES

PLAN DU NIVEAU RDC-HAUT
Consultations, conseil aux voyageurs
et hôpital de jour

SCENARIO 1

CONSEIL AUX
VOYAGEURS
6 BOXES

HOPITAL DE JOUR
13 LITS
8 FAUTEUILS

HALL

ZONE
CONTAGION

SAS

SAS

SAS

Communication
via interphone

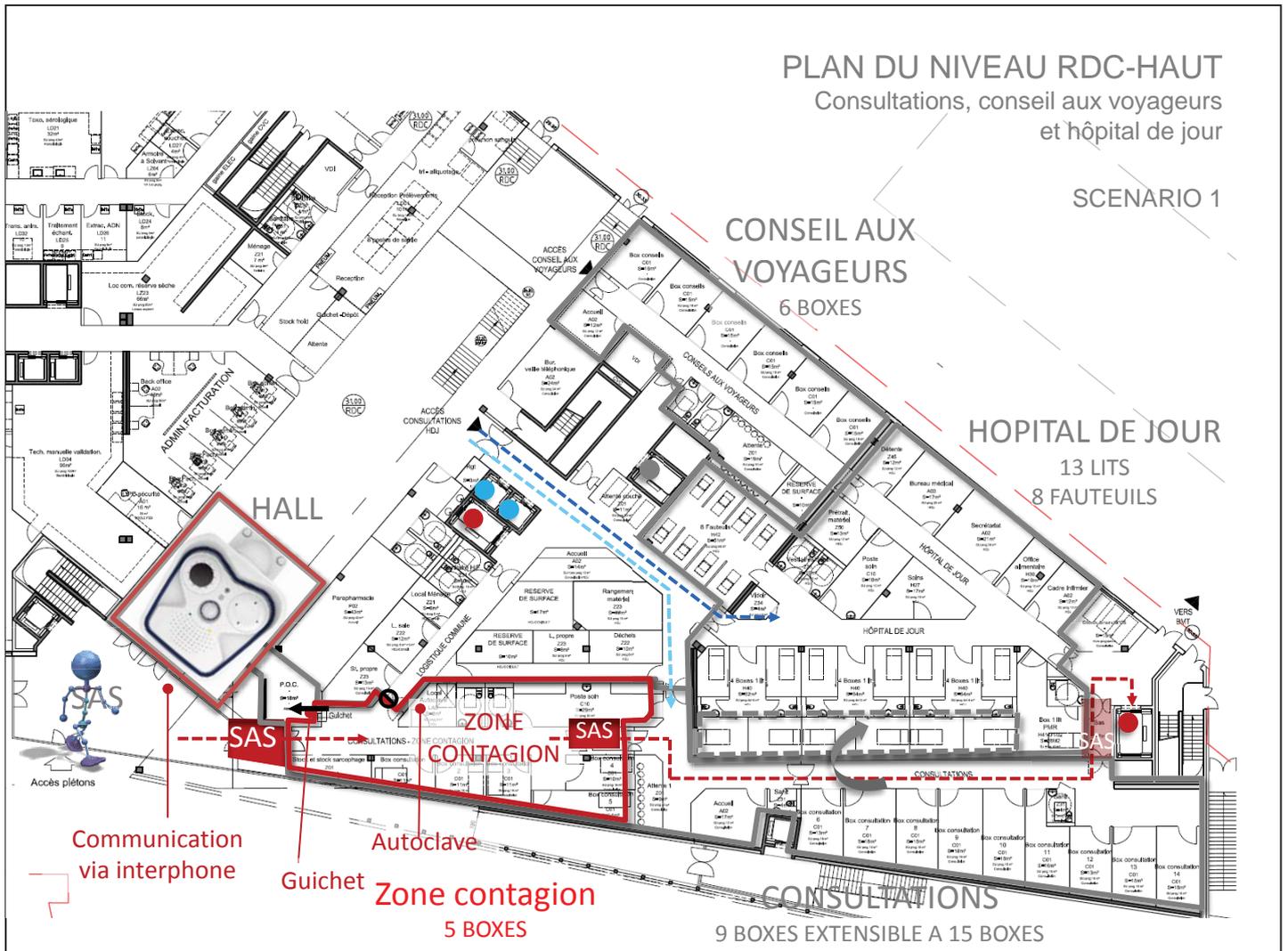
Guichet

Autoclave

Zone contagion
5 BOXES

CONSULTATIONS

9 BOXES EXTENSIBLE A 15 BOXES



PLAN DU NIVEAU RDC-HAUT
Consultations, conseil aux voyageurs
et hôpital de jour

SCENARIO 1

CONSEIL AUX
VOYAGEURS
6 BOXES

HOPITAL DE JOUR
13 LITS
8 FAUTEUILS

HALL

ZONE
CONTAGION

SAS

SAS

SAS

Communication
via interphone

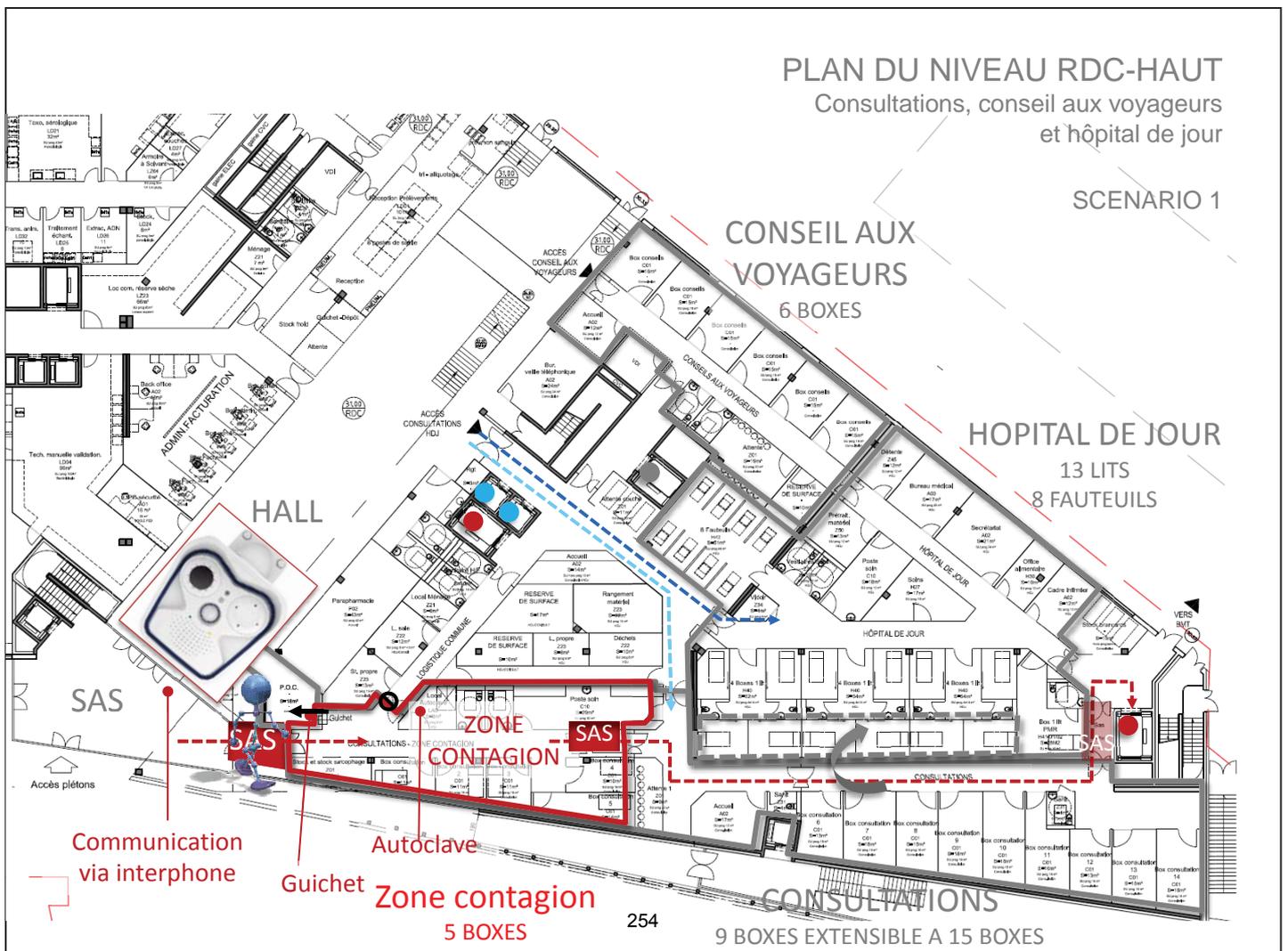
Guichet

Autoclave

Zone contagion
5 BOXES

CONSULTATIONS

9 BOXES EXTENSIBLE A 15 BOXES



PLAN DU NIVEAU RDC-HAUT

Consultations, conseil aux voyageurs et hôpital de jour

SCENARIO 1

CONSEIL AUX VOYAGEURS
6 BOXES

HOPITAL DE JOUR
13 LITS
8 FAUTEUILS

HALL

SAS

SAS

ZONE CONTAGION

SAS

SAS

Communication via interphone

Guichet

Autoclave

Zone contagion

5 BOXES

CONSULTATIONS

9 BOXES EXTENSIBLE A 15 BOXES

PLAN DU NIVEAU RDC-HAUT

Consultations, conseil aux voyageurs et hôpital de jour

SCENARIO 1

CONSEIL AUX VOYAGEURS
6 BOXES

HOPITAL DE JOUR
13 LITS
8 FAUTEUILS

HALL

SAS

SAS

ZONE CONTAGION

SAS

SAS

Communication via interphone

Guichet

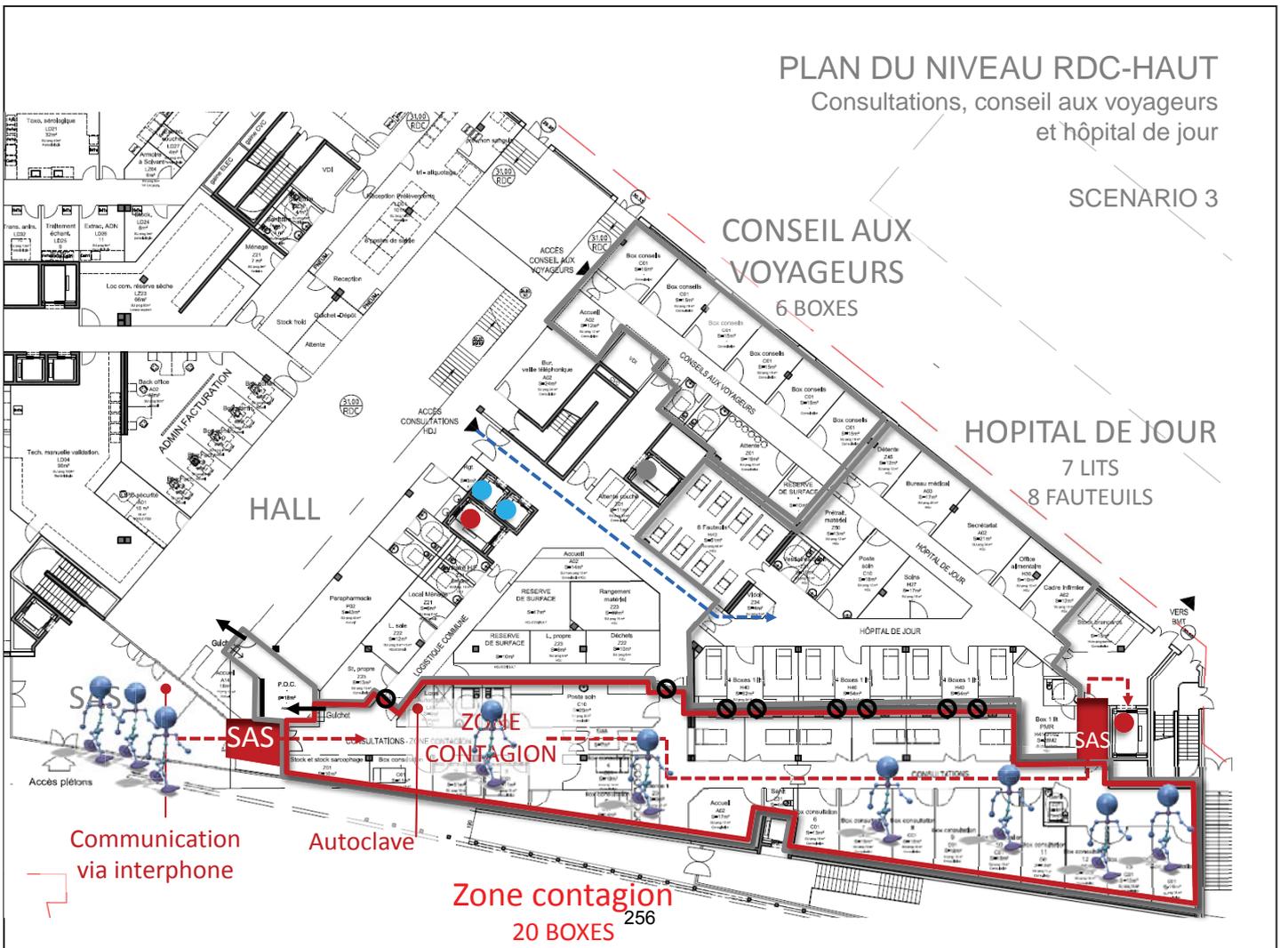
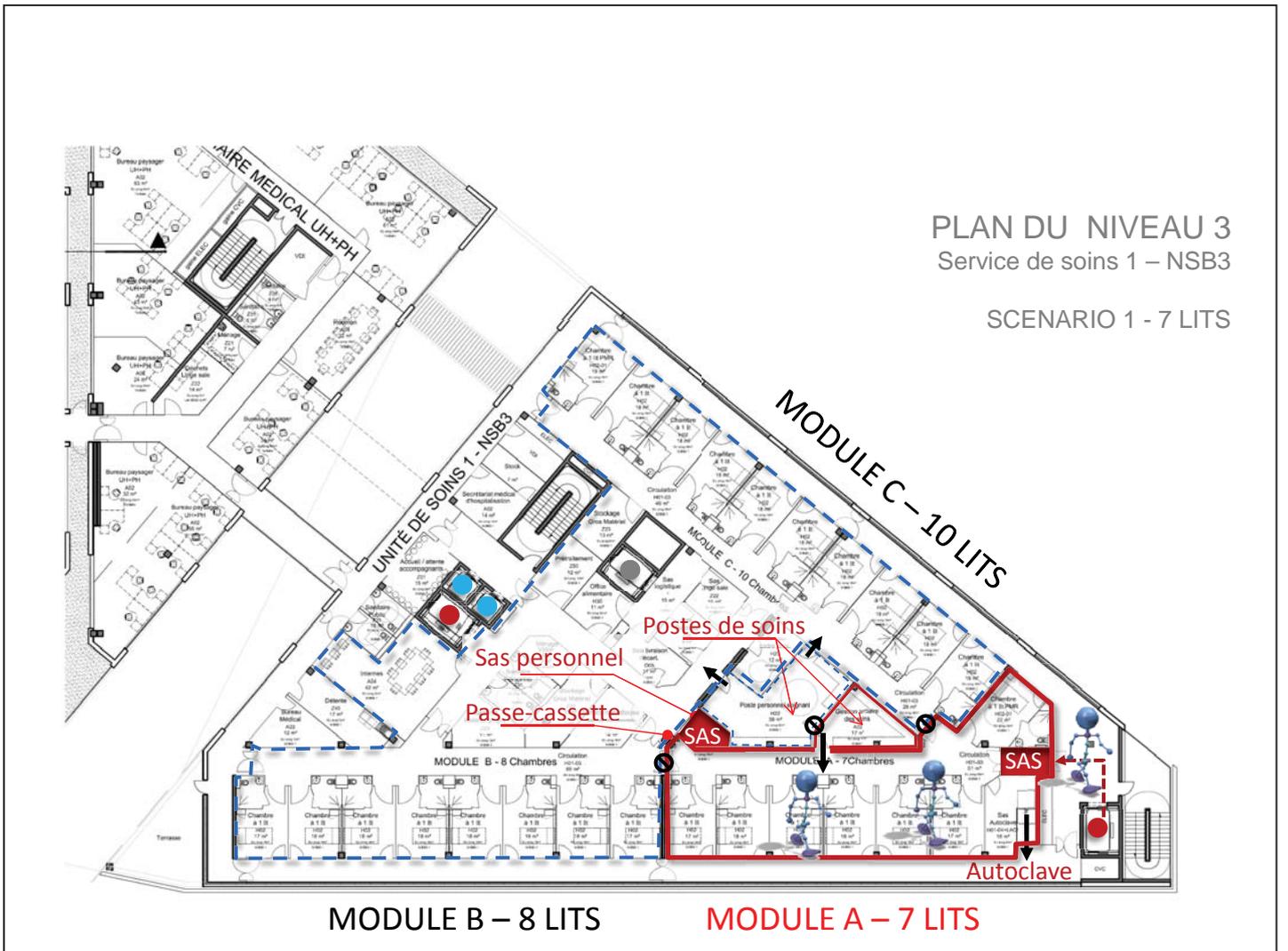
Autoclave

Zone contagion

5 BOXES

CONSULTATIONS

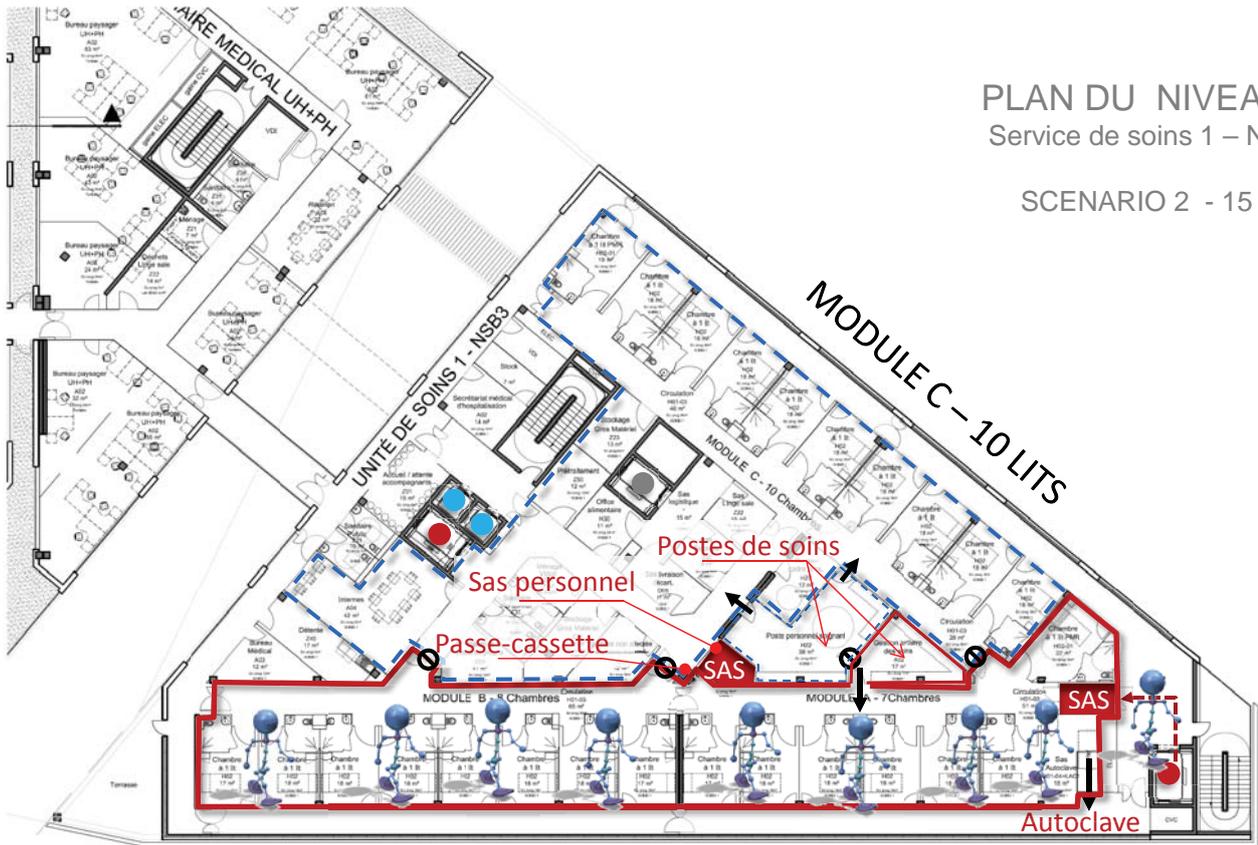
9 BOXES EXTENSIBLE A 15 BOXES



PLAN DU NIVEAU 3

Service de soins 1 – NSB3

SCENARIO 2 - 15 LITS



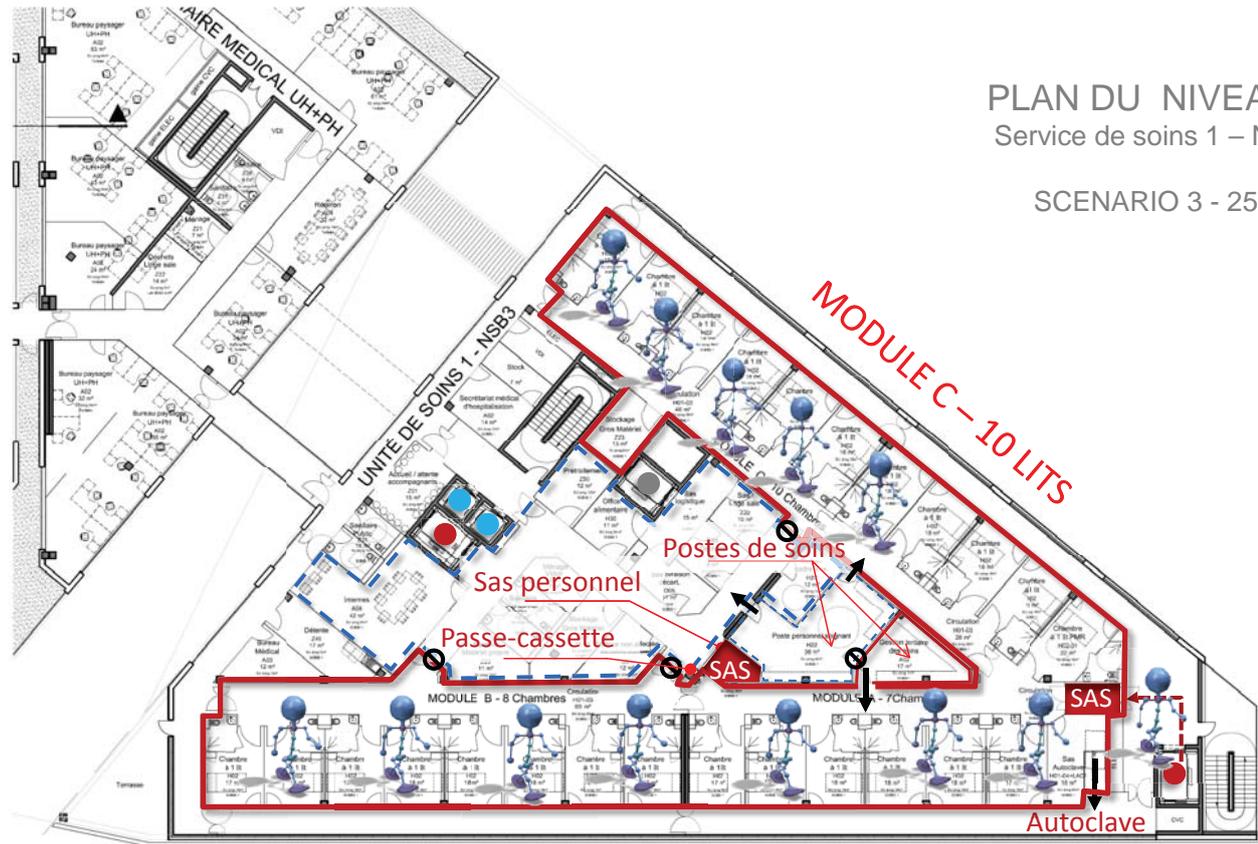
MODULE B – 8 LITS

MODULE A – 7 LITS

PLAN DU NIVEAU 3

Service de soins 1 – NSB3

SCENARIO 3 - 25 LITS



MODULE B – 8 LITS

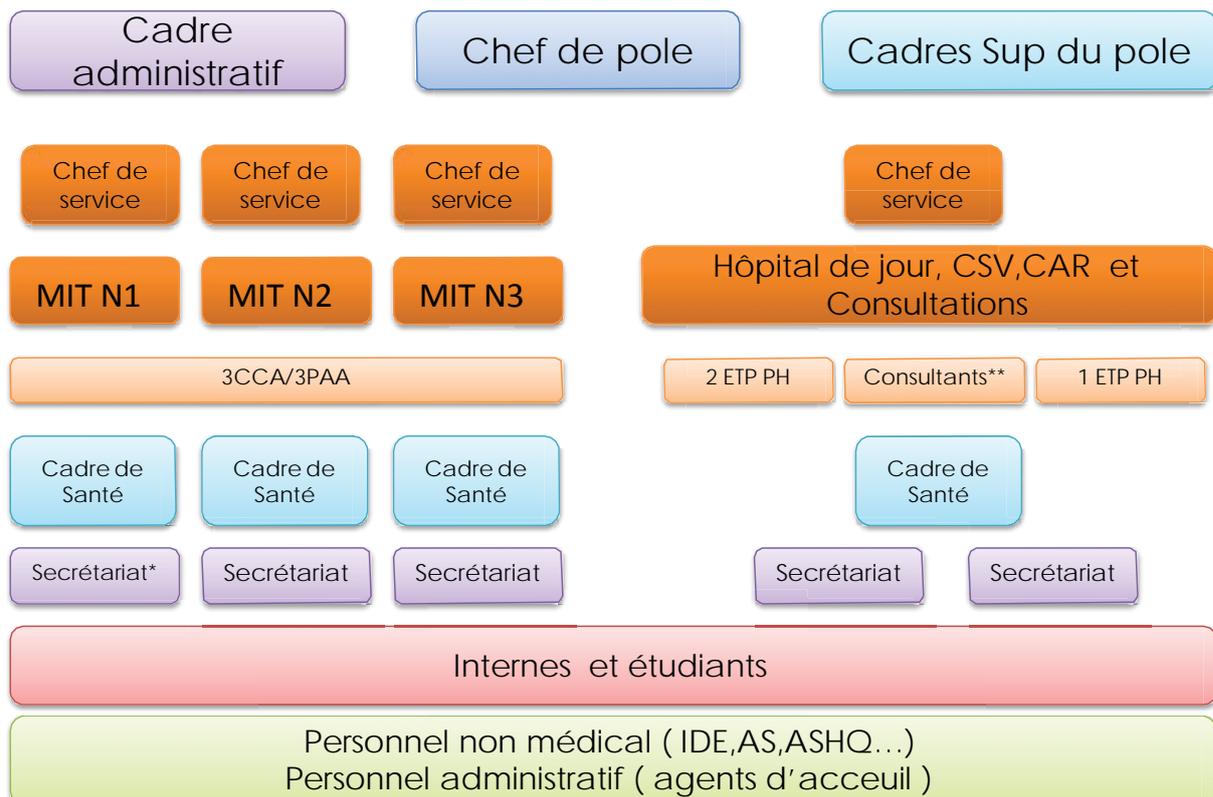
MODULE A – 7 LITS

ID clinical care at the I'IHU Proposal

- Objets:

- ID clinical care regroups
 - Complete hospitalization,
 - Day hospital ,
 - Outpatient care,
 - Travel clinic and rabies PE treatment center
 - Complexe Osteoarticular referral Center

Organigramme



* Les secrétaires sont des secrétaires hospitalières pour des taches hospitalières et sont mobiles dans les différents secrétariat

Governance

- 4 Head Unit with different expertise

- In charge of teaching and medical organisation
 - Interns, students, MD and fellows planning)
- In charge of infrastructures and building
 - Maintenance , security hygiene...
- In charge of CIOA Center
 - Director of CIOA
- 1 Head per clinical care Unit
 - N3 contagious and highly contagious
 - N2 Chronic ID
 - N1 Acute ID
 - Ambulatory care (HDJ, Cs ,CAR)
- Monthly meeting with head services and head department
- Quadriannual annual meeting with microbiology depratment

Complete hospitalization

- Missions : care for patients addressed by:
 - Adult Emergency of hôpital de la Timone and others,
 - SAMU (Acute Medical Care)
 - ID Post emergency Unit (CHU Nord , Hopital Laveran & Hopital St Anne ?)
 - ID patients following outpatient care either consultation or daily hospital .
 - All patients after been seen by their general practitioner.

Travel Clinic and rabies PE Treatment Center

- Mission : care for
 - Bites and prophylaxis of rabies
 - Travel counseling and associated vaccination
 - Preventive immunization of Infectious diseases.
- The travel clinic is under supervision of a faculty member
- Open 5/7 from 8 to 6:00 PM except rabies PE care
- 24/24 on call for rabies care

Day Hospital

- Missions : one day care
- Open every day 8:00 AM to 6:00 PM and 8:00 AM to noon Saturday
- Admission
 - The day hospital care is schedule on MD demand following complete hospitalization, or outpatient after consultation, or in collaboration with other external structure
 - The patient addressed to day hospital accordingly, has already a care program with blood collection, imaging, specialized advices... Or treatment
 - It is possible that a day hospital followed immediately a regular outpatient emergency consultation

The day hospital will be supervised by the faculty member in charged of all ambulatory medicine (See Travel Clinic) .

Outpatient Consultation

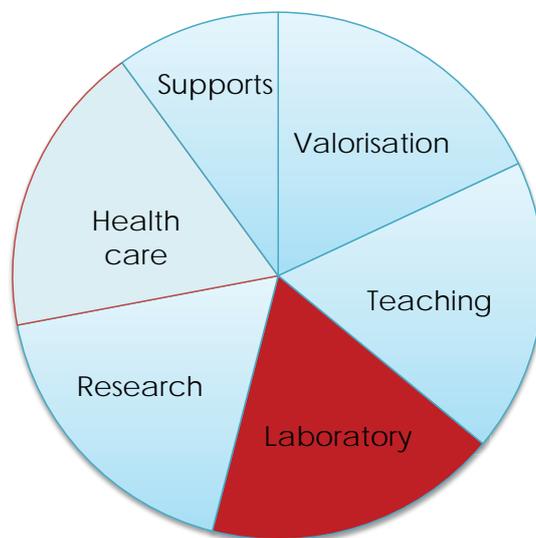
Mission : care for any patient addressed by general practitioner, emergency medicine Acute Medicare and those who spontaneously presented to the IHU .

Open 8:00 AM to 6:00 PM from Monday to Friday and Saturday 8:00 AM to noon.

Consultations are given by Infectious diseases-certified medical doctor

They can be expert consultation such as HIV, Q fever, Whipple, tick bite...

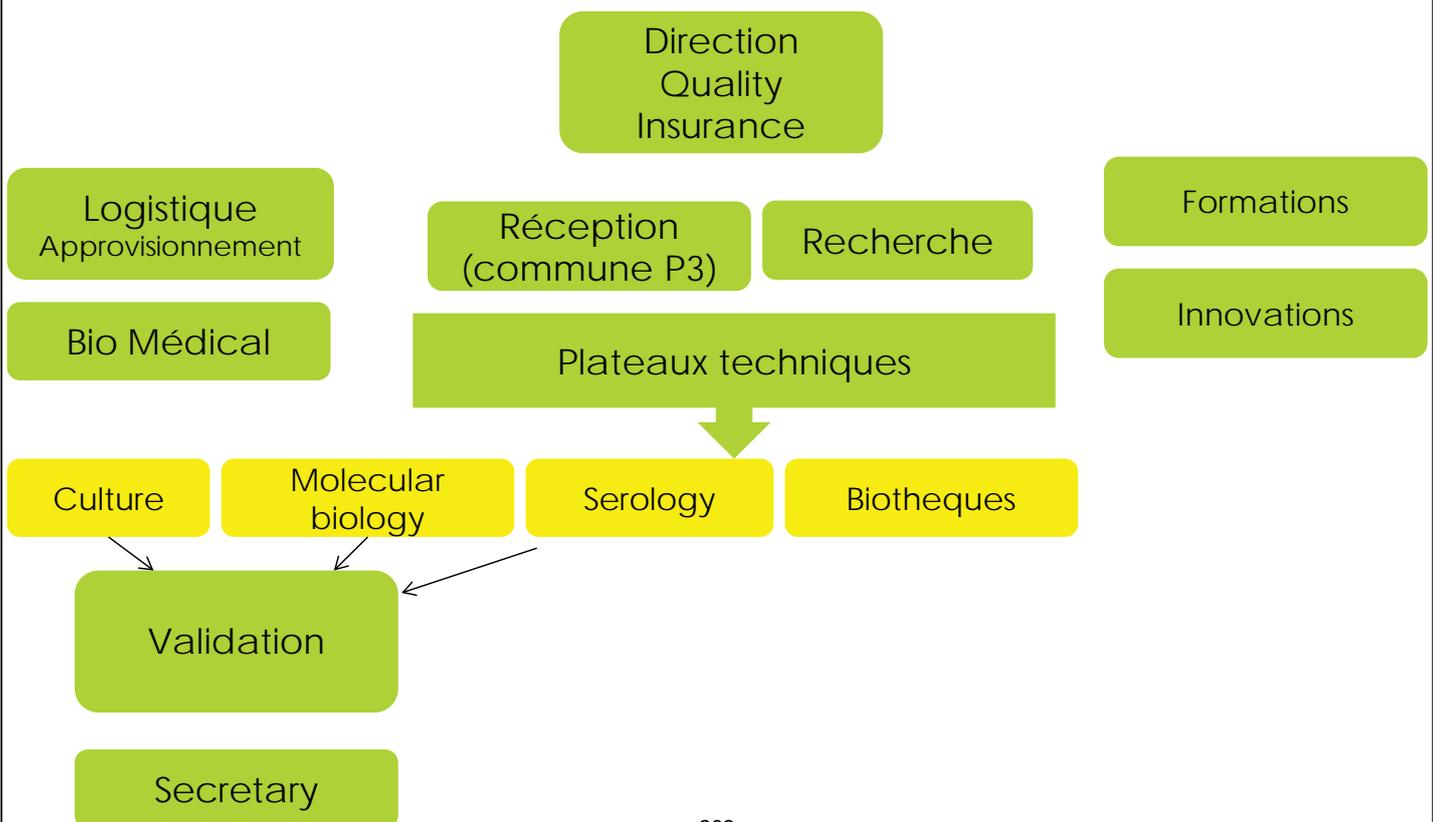
Laboratory



One modern laboratory for modern diagnoses

- Open 7d/7 24H/24
- Comprise of core laboratory including P3 laboratory; and POCs
- Perform the diagnosis directly from bed to technical platforms
- Relies on syndromic kits
- Diagnose the syndrome, regardless of bacteria, viruses, fungi and parasites are causes
- Relies on hightech technical platforms
- Involves expertise, pathology-driven poles driven by internationally acknowledged microbiologists

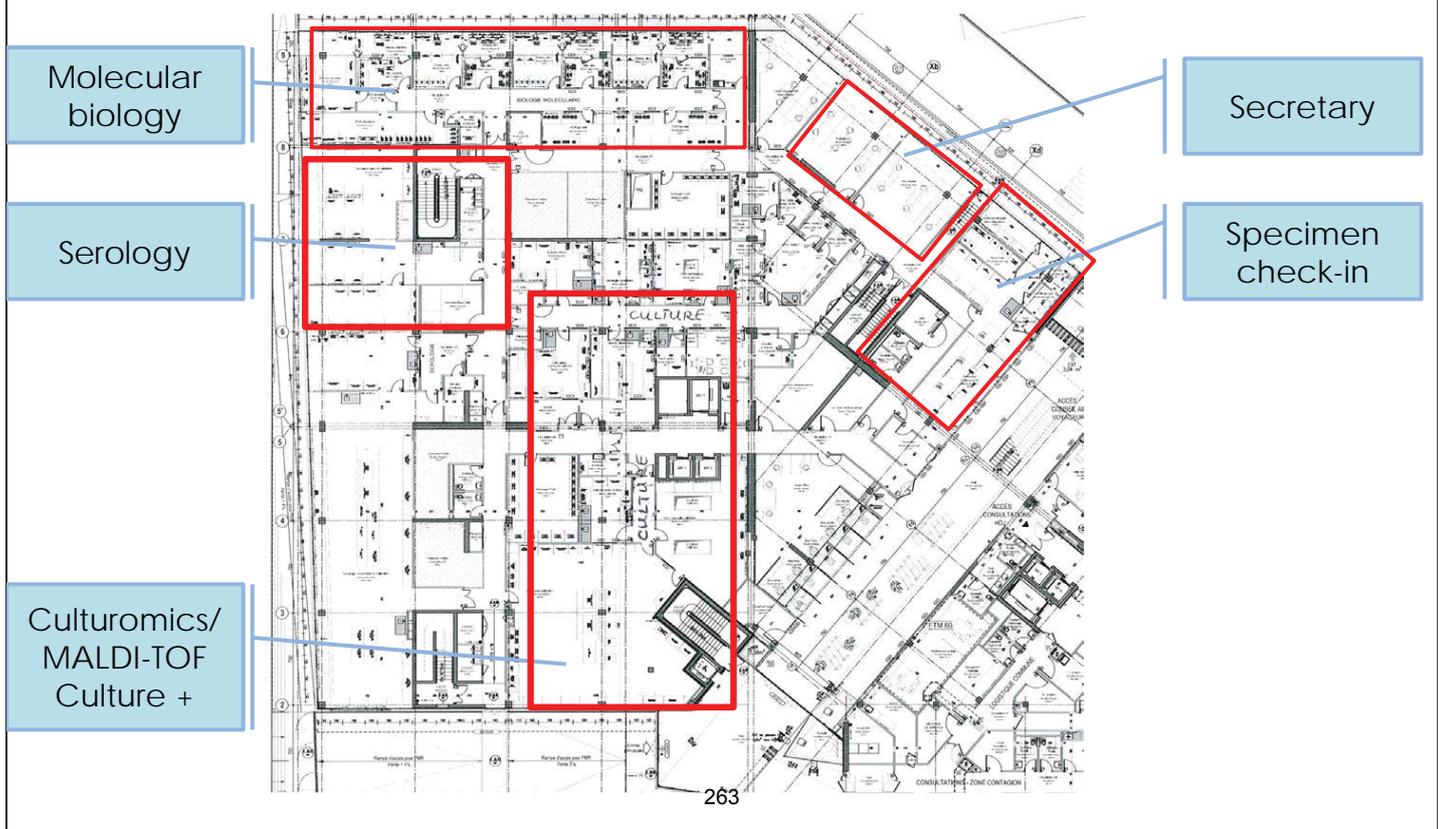
Organisation



Syndromic kits

ACRONYME ETUDI	N°ID-RCB	RESPONSABLE
Diarrhée Voyageur	2012-A01596-37	Gautret P.
Encéphalite	2013-A01538-37	Drancourt M.
Endocardite	2012-A01549-34	Casalta JP.
Fièvre Q	2013-A00963-42	Raoult D.
Infection osseuse	2013-A00960-45	Stein A.
Kératite	2012-A01568-35	Drancourt M.
Mycobacterie	2012-A01598-35	Drancourt M.
Pèlerins (AORC)	2013-A00961-44	Gautret P.
Péricardite	2013-A00962-43	Gouriet F.
POC Angine	2012-A01593-40	Drancourt M.
POC Diarrhée	2012-A01590-43	Drancourt M.
POC Fièvre voyageur	2012-A01600-43	Drancourt M.
POC IST	2012-A01599-34	Drancourt M.
POC Méningite	2012-A01591-42	Drancourt M.
POC Pneumonie	2012-A01589-43	Drancourt M.
SDF	2013-A01534-41	Brouqui P.
Uvéite	2012-A01563-40	Drancourt M.
Whipple	2013-A00460-45	Raoult D.

Laboratories, diagnosis Core-laboratory



Check-in point

- One unique check-in point:
 - Réception, enregistrement, aliquotage et dispatching des prélèvements bactériologie, virologie, mycologie, parasitologie, sérologie, entomologie.
 - Automates hémocultures
 - Identification MALDI-TOF des arthropodes
 - Préparation, expédition, retour des kits diagnostiques.

Ouverte 6h -20h toute la semaine

Professionnalisée

- Techniciens, nombre adapté aux flux = 9 ETP
 - 1 Cadre médicotechnique
- Assurée par les techniciens de garde 20h - 6h

Permanence du service

Professionnalisation

Laboratories, diagnosis Core-laboratory

Check-in

Check-in
Dispatching
Aliquoting → biobanks
Syndromic kits preparation, delivery, check-in

Molecular biology

- Multiplexed

Serology

- Automated, 85% tests
- Multiplexed

Culture

- Automatic cell counting
- PCR-based diagnosis

Culture

- Automated direct examination: Sysmex, lens-less microscopy (CEA collaboration)
 - Parasites
 - CSF
 - Respiratory tract Viruses
- P2 isolation and culture bacteria, viruses, fungi
- Fully automated chain including inoculation, incubation, picking and MALDI-TOF
- Replaced by molecular detection of parasites

Permanence
High-tech
Multiplex

Molecular Biology

Direct diagnosis based on detection of nucleic acids –
Bacteria, Viruses, Parasites, Fungi

« Low charge » area (clinical specimens) and « High charge area » (isolates)

Commercial Kits ~ 15% pathogens; Kits start-up ~ 85% pathogens

Automated extraction → real-time PCR

Serology

Detection of specific antibodies

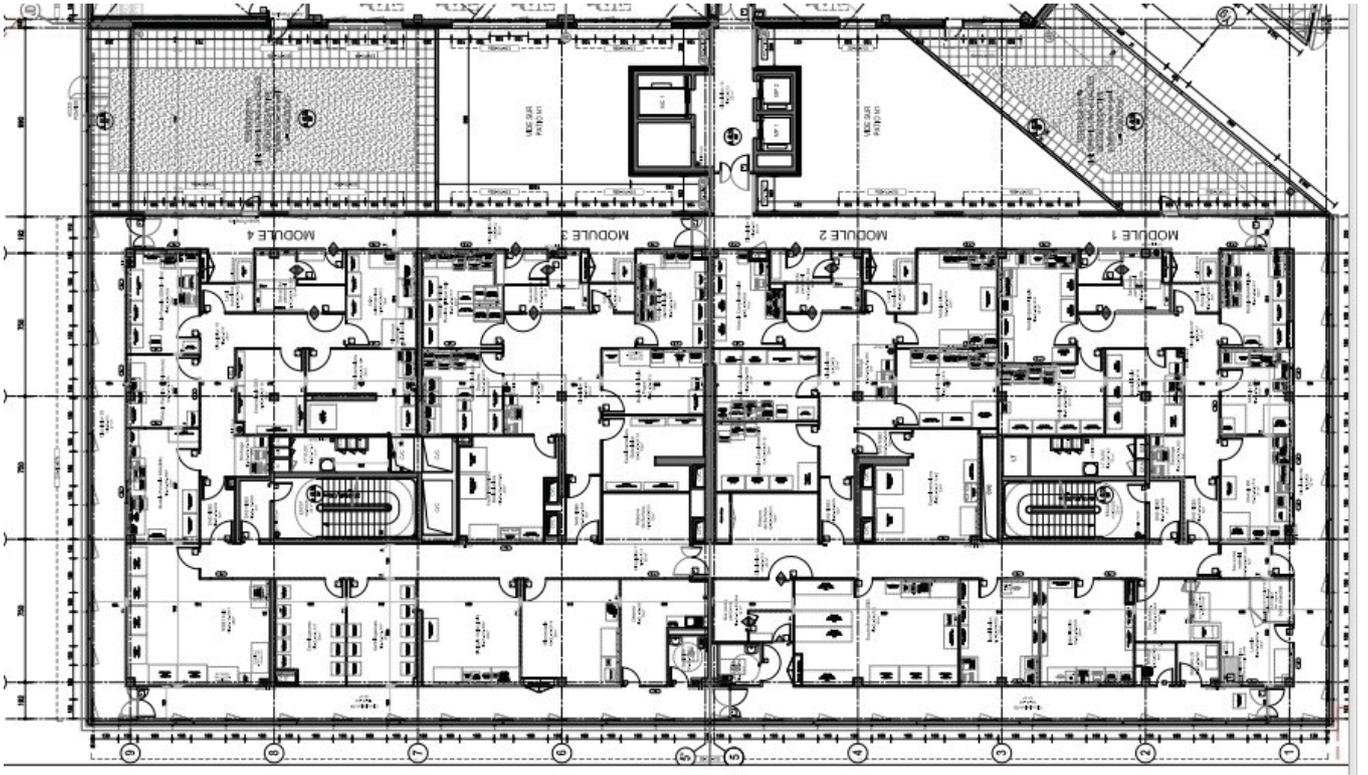
Automatic serology regardless of virus, parasite, bacteria
= 85% of requests

Manual serology: to be automatized through
development with start-up (valorization)

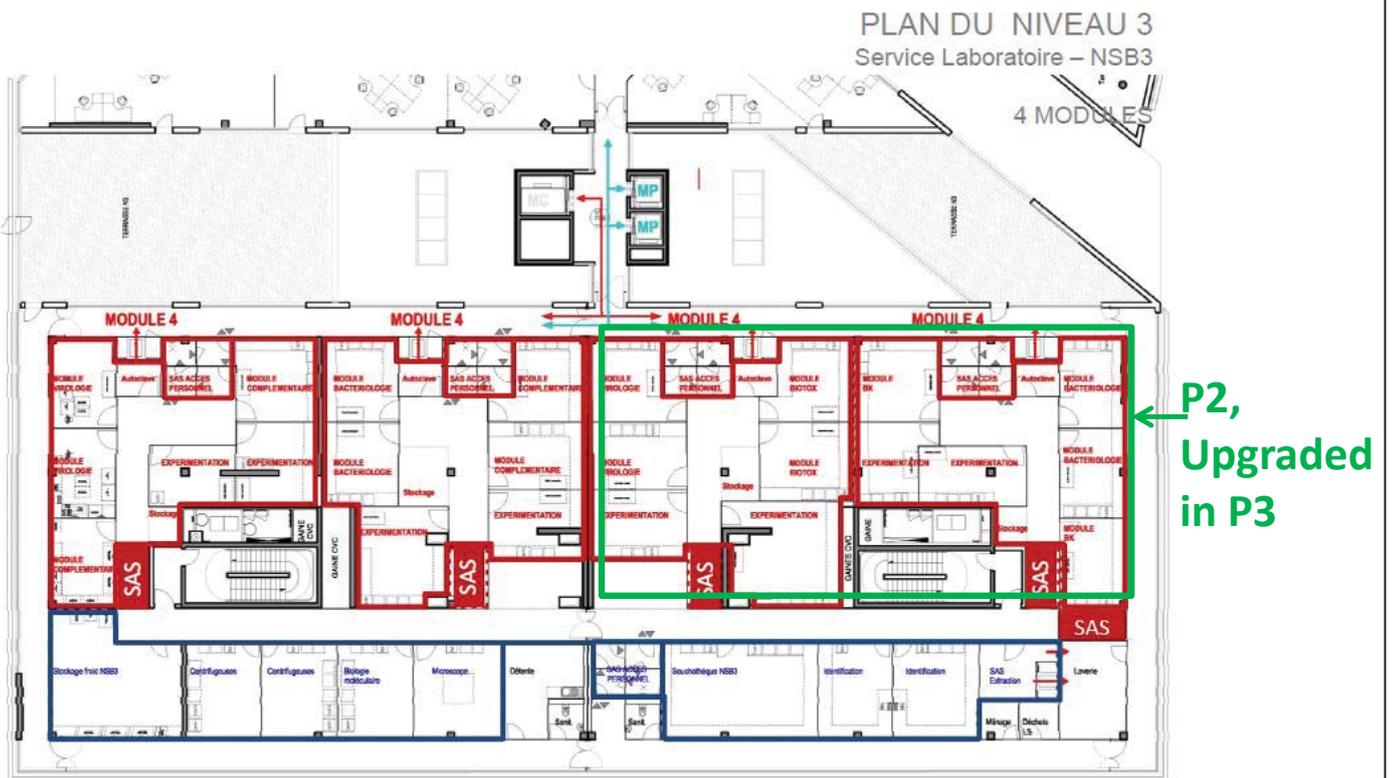
Secretary

- One unique secretary
- Open : 8 h – 18 h
- Functions :
 - Phone
 - Facturation
 - Consultations ?
- Personnel : (9 secretaries)
- Equipments :

Batiment IHU, nivel 3



P3 Laboratory

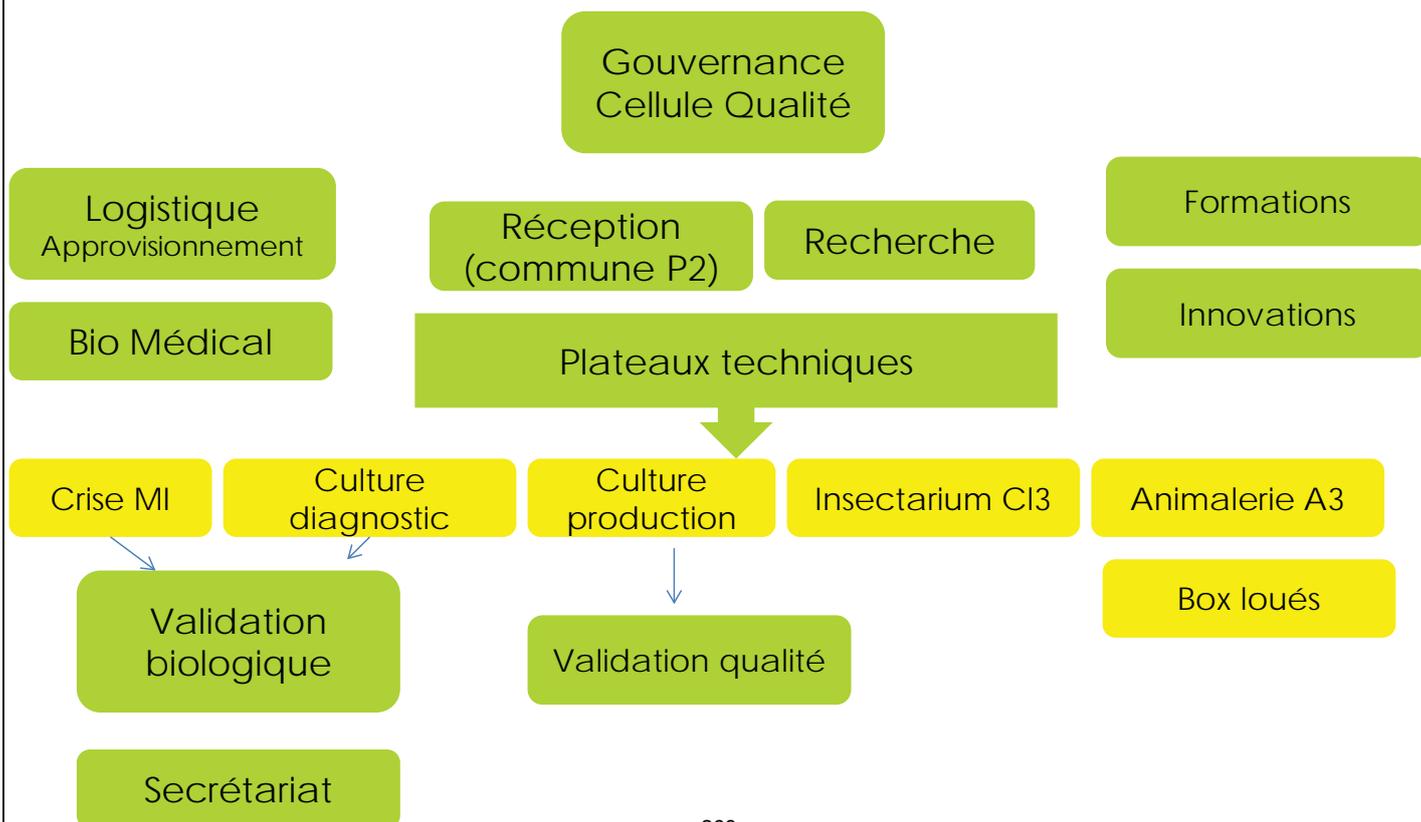


Laboratoire NSB3 IHU

Projet de Service

- Objets:
 - Diagnostic direct et indirect des infections bactériennes, virales, mycologique, parasitaires à agents de classe 3
 - Diagnostic de crise en maladies infectieuses
 - production antigènes et cellules
 - Entomologie médicale: vecteurs, pathogènes (insectarium Classe 3)
 - Animalerie A3
 - Secteur recherche
- Pour:
 - Patients AP-HM
 - Patients extérieurs C.N.R.
 - Equipes de recherche
- Réception diagnostic:
 - par secteur routine
 - activité routine
 - activité de garde (24/24 et 7/7)

Organisation fonctionnelle



Organisation

- **Accès sécurisé (biométrique)**
- **1 secteur P3 dégradé en P2 (2/5 étage) équivalent à 2 modules**
 - Fonctionne en version dégradée du P3 en routine
 - Dédié aux productions de cellules, antigènes non classe 3, majorité activité parasitologie
 - Diagnostic routine intracellulaires et virus non classe 3
 - Animalerie A2
 - Upgradable en P3 en fonction des besoins (crise sanitaire notamment)
- **1 secteur P3 (2/5 étage) équivalent à 2 modules**
 - Fonctionnement NSB3
 - 1 secteur diagnostic routine classe 3 (virologie, bactéries intracellulaires, BK)
 - 1 secteur production d'antigènes
 - 1 secteur crise maladies infectieuses et MOT
 - 2-3 secteurs recherche
 - Insectarium P3
 - Animalerie A3
 - Un secteur avec box équipés et loués (industrie, partenaire: mise à disposition de plateau technique)
- **1 secteur P3 (1/5 étage), plateau technique commun**
 - Fonctionnement NSB3

Réception diagnostic

- **Commune avec laboratoire bactériologie routine:**
 - Réception, enregistrement, aliquotage et dispatching des prélèvements bactériologie, virologie, mycologie, parasitologie, sérologie, entomologie puis transfert au laboratoire NSB3
 - Enregistrement sans ouverture des triples emballages
 - recrutement des équipes biotox
- **Ouverte 6h -20h toute la semaine**
- **Professionnalisée**
 - Techniciens, nombre adapté aux flux = 9 ETP
 - 1 Cadre médicotchnique
- **Assurée par les techniciens de garde 20h - 6h**

Culture Production

- Localisée dans zone P2 sauf antigène classe 3
- Production cellules et antigènes à haut débit
 - Boîtes multi-étages
 - Incubateurs gros volumes
- Equipe technique partagée bactério-virologie
- Livraison secteurs après contrôle de qualité interne
 - Antigènes sur mode cofrac,....
 - Cellules: contrôles mycoplasmes,....
- Fourniture secteur recherche et industriels partenaires possible, à négocier avec les équipes
- Lyophilisation et souchage des souches du diagnostic



P3 Culture Diagnostic

- Localisée en zone P3
- 1 Equipe spécifique virologie
- 1 Equipe partagée bactériologie BK
(ou un seule équipe mixte)
- Shell vials et géloses (BK)

Crises

- Localisée en zone P3 secteur Crise-MOT
- Equipe non spécifique prise sur autres secteurs
- Système astreintes et heures supplémentaire (ne pénalise pas secteur)
- Mobilisable 24/24 et 7/7 avec planning astreinte
- Triple compétence avec formation spécifique:
 - culture
 - Biologie moléculaire
 - Biologie polyvalente
 (hématologie, coagulation, biochimie, groupages,....)

Crises

- The pocket card for personnels

PRINCIPE GÉNÉRAL

ALERTE

Appeler n'importe quel technicien Biotox, ils connaissent leur planning.
(Les planning et numéros de téléphone sont affichés dans le Laboratoire de bactériologie, salle de garde.)

PROCÉDURES

Disponibles dans les classeurs Biotox
P3 Fac
Bactério salle de garde Hôpital n°220 et laboratoire POC Timone

ARBRE DE DECISION SENIOR

CRISES EN MALADIES INFECTIEUSES

Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
Sept 2012

ALERTE

Grande quantité de prélèvements
Alerte sérieuse
Appel Préfet

OUI

Période rouge

NON

Période critique (fêtes, vacances)
Prélèvements nombreux

OUI

Période bleue

NON

Routine

TECHNICIENS SENIORS

Pr D.RAULT 04 91 81 60 20 ou 06 09 42 01 55
Pr B. LASCOLA 06 11 16 56 72 ou 04 42 63 40 37
Pr M.DRANCOURT 04 91 93 83 17
Pr X. DELAMBALLERIE 04 42 44 88 46 ou 06 40 60 89 40
Pr J.M. ROLAIN 06 81 05 58 08 ou 04 91 37 58 42
Pr R.CHARREL 06 14 46 13 71 ou 04 91 77 19 08
Dr P.E. FOURNIER 04 91 49 46 24 ou 06 62 84 23 07

Responsable P3 faculté: N.WURTZ 06 17 42 33 33
 Cadre de santé : V. FILOSA 06 20 63 66 06

DULAC Magali 06 64 81 21 39	PERREAL Céline 06 20 27 86 62
JAUMARD Ails 06 62 08 52 12	LE BIDEAU Marion 06 82 82 96 15
CORTES Audrey 06 26 52 59 33	CHEVALLIER Morgane 06 18 34 11 89
AZAROUC Fayza 06 66 14 78 11	VIAL Emmeline 06 17 09 38 36
BENASILA Maja 06 16 16 51 98	
LAURENT Jonathan 06 50 56 52 51 ou 04 91 02 19 52	

Coursier : 70892 ou 06 76 45 13 19
 Secrétariat Timone : 04 91 38 55 14 (19)
 Secrétariat Rickettsiens : 04 91 38 55 17
 Porterie faculté : 04 91 32 42 09 ou 06 14 29 80 84

PERIODE ROUGE : les techniciens sont de garde H24 (un planning est déjà prêt)
 Le sénior : organise le tableau de garde des séniors (H24)
 organise la réalisation des analyses
 organise les lâches avec les internes (validation hémato, bioch, coag)
 coordonne les réponses aux autorités sanitaires
 si besoin alerte autorités sanitaires et administratif de garde.

PERIODE BLEUE : les techniciens sont d'astreinte samedi et dimanche (un planning est déjà prêt). Les plages horaires de travail vont de 8h à 16h.
 Le sénior valide quand l'analyse est terminée.

ROUTINE : les techniciens travaillent de 8h à 16h, du lundi au vendredi et la validation est faite par le sénior de semaine.

TÉLÉPHONES UTILES :
 Garde bactériologie : 04 91 38 69 98 P3 Fac : 04 91 32 46 11
 P3 Hôpital : 04 91 38 77 48 Administratif (PCI) : 04 91 38 50 20 ou 21

Insectarium C13 Animalery A3

- 1 Ingénieur responsable animaux
- et/ou 1 Ingénieur responsable Insectes
- Equipes de recherche
- Isolateurs spécifiques
- Zones distinctes pour agents de classe 3 et MOT

Common area

Centrifugeuses et ultracentrifugeuses

Souchier sécurisé (zone MOT) avec Congélateur verrouillé

Congélateurs sécurisés

Zone lyophilisation

Zone Extraction ADN ARN (à voir)

Maldi-tof MS





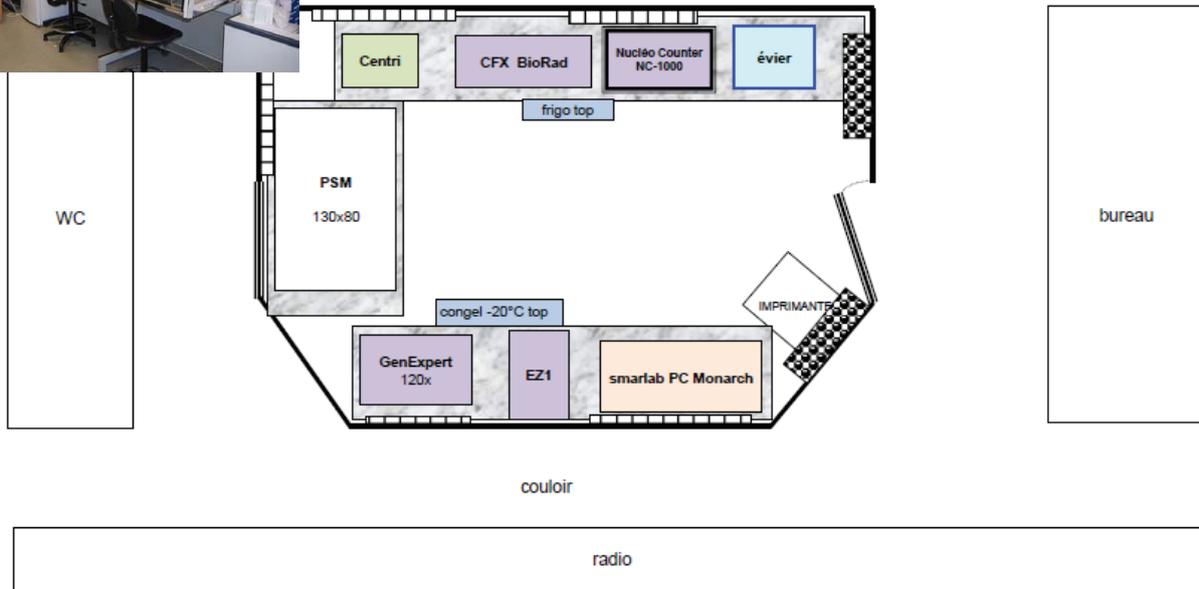
Laboratories, diagnosis POC



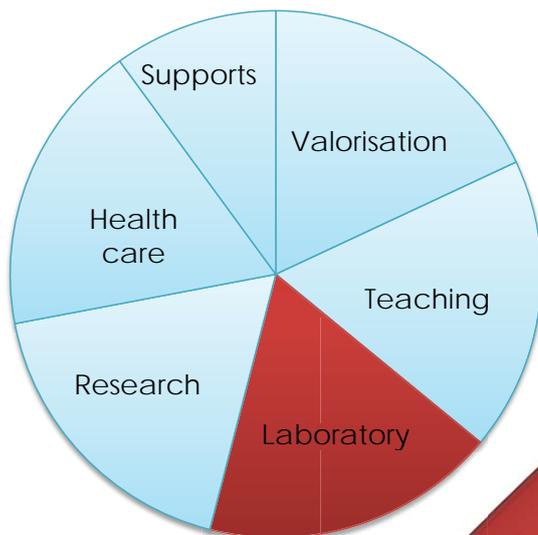
plan Laboratoire POC Hôpital Nord

PO2 POC EN3 Version 1 25 avril 2013

couloir urgence adulte



Laboratory outside the IHU building



Epidemiologic survey

MALDI-TOF platform
Dakar, Senegal

POC,
North Hospital

POC,
Sainte Anne Hospital
(French Army Health Service ?
(next)

POC,
Laveran Hospital
(French Army Health Service ?
(next)

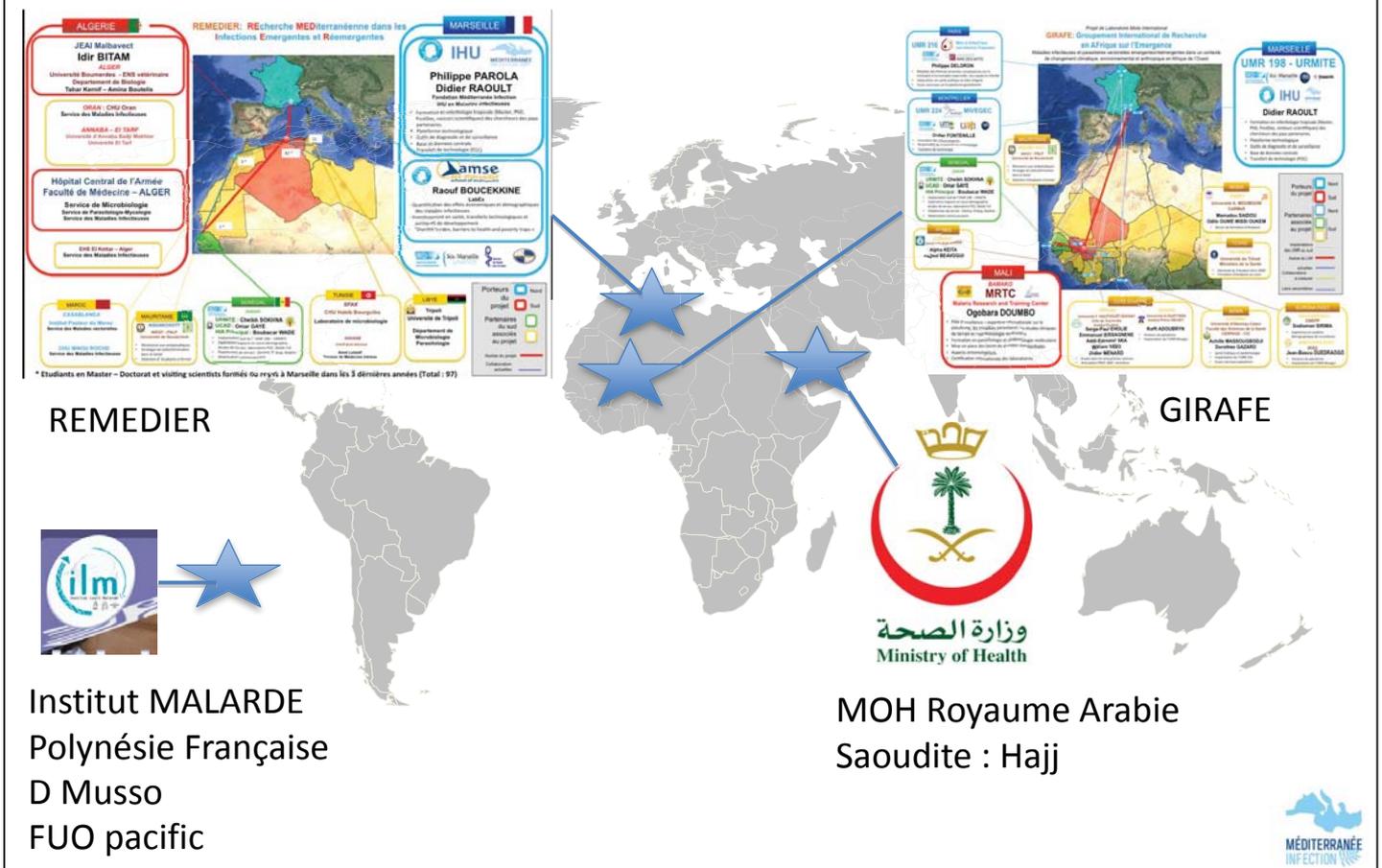
POC,
Dakar, Senegal

POC,
Dielmo, Senegal

POC, Boats
Start-up POCRAMÉ

IHU – International Projects and Actions

P. Parola



REMEDIER

REsearch for MEDiterranean Infections that are Emerging or Reemerging

Establish a Mediterranean network in the field of infectious diseases including the implementation of warning and surveillance systems of infectious diseases as well as the economic consequences of infectious diseases

MRS:
About 20 students (Master & PhD) + about 15 visiting scientists for stages / year from Northern Africa Algeria +++



* Etudiants en Master – Doctorat et visiting scientists formés ou reçus à Marseille dans les 3 dernières années (Total : 97)

REMEDIER

REsearch for MEDiterranean Infections that are Emerging or Reemerging

Algiers: 2 teams will form the south core site center :

- The **National Superior Veterinary School** , where the research team of Idir Bitam has been installed in September 2014 as *Laboratoire d'Ecologie des Systèmes Vectoriels*.
- The **Health Service of the Army**, including the laboratoty of microbiology of the *Hôpital Central de l'Armée*, where a MALDI TOF MS may be placed (cooperative agreement to allow its use to scientific partners of the network (cf Senegal).

Other members : scientific partners include teams and scientist who have collaborated in the past years with URMITE.

Using the so called « **Aide au retour** » (**help to return**), the *Méditerranée infection* will encourage its current PhD student to create scientific teams in their country of origin to enrich the network

REMEDIER: scientific program

REsearch for MEDiterranean Infections that are Emerging or Reemerging

Task		Coordinator at Aix Marseille University and collaborative institutions
1.	Define the repertoire of pathogens: the MALDI TOF technology	Didier Raoult (URMITE team n°1)
2.	Implementing Point of Care (POC) laboratories	Michel Drancourt (URMITE team n°2)
3.	Transfert of competence and knowledge	Philippe Parola (URMITE team n°5)
4.	Determine the agents causing « fever of unknown origin »	Florence Fenollar (URMITE team n°1)
5.	Vectors and vector borne agents	Philippe Parola (URMITE team n°5)
5.	Biosurveillance ad real-time surveillance of infectious diseases	Xavier Deparis (French Army Health Service ; SESSTIM team n°2) and Philippe Colson (URMITE team n°4)
6.	Surveillance of antibiotic resistance	Jean-Marc Rolain (URMITE team n°6)
7.	Malaria surveillance	Bruno Pradines (French Army Health Service ; URMITE team n°8)
8.	Surveillance of infections in pilgrims during and after the Hajj	Philippe Gautret (URMITE team n°4)
9.	Economic and demographic consequences of infectious diseases	Raouf Boucekine (AMSE)

REMEDIER

REsearch for MEDiterranean Infections that are Emerging or Reemerging

2014: 10 000 euros from IHU support to idir BITAM (CS approved): Field work + new Lab

THE GOOD NEWS (October 20th) !!!

450,000 Euros from A*MIDEX – 2014 Mediterranean CFP Application:

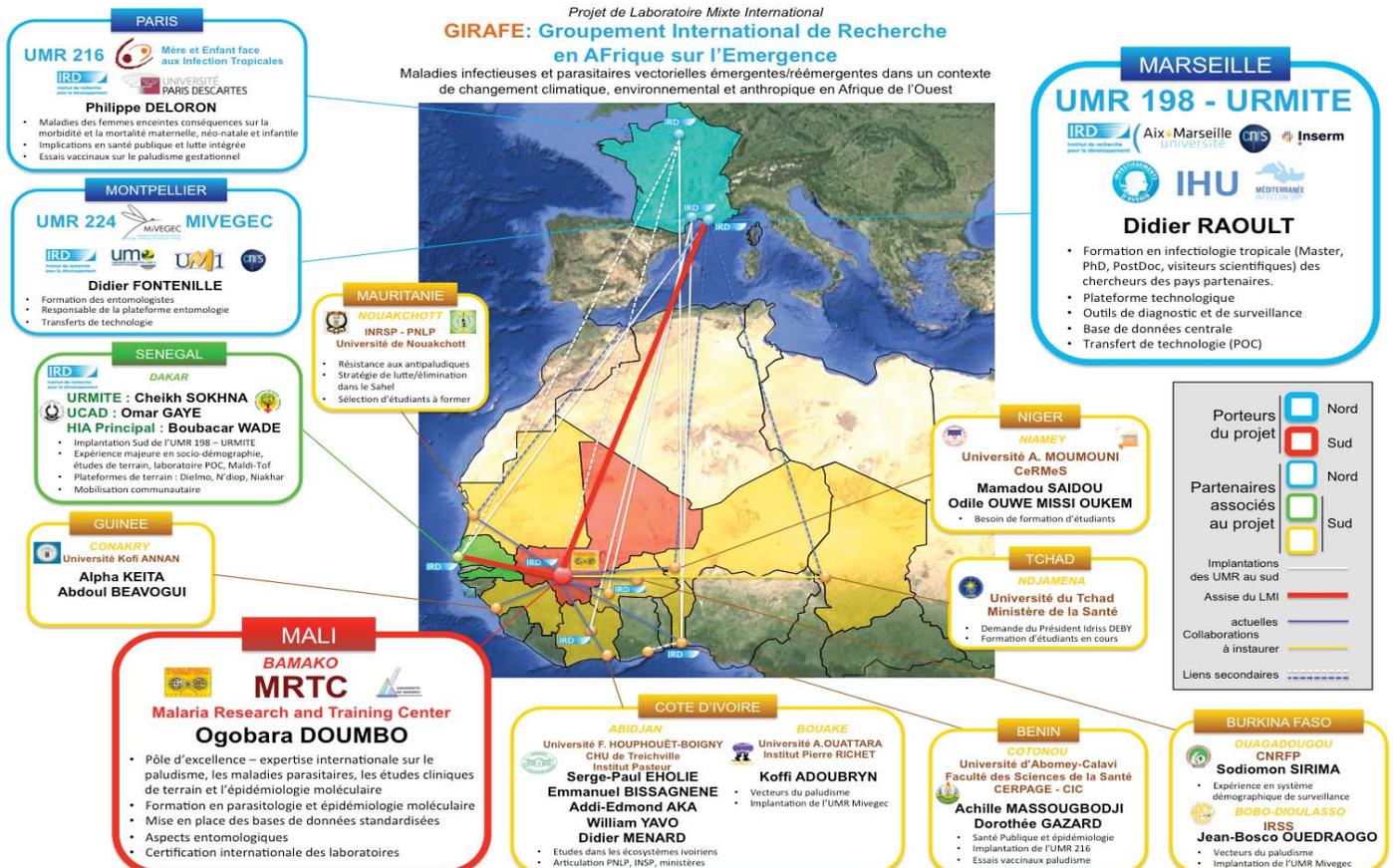
Research Equipment / PhD grants / Mission

GIRAFE

Projet de Laboratoire Mixte International

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



GIRAFE update from IHU side: EBOLA



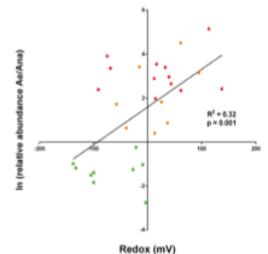
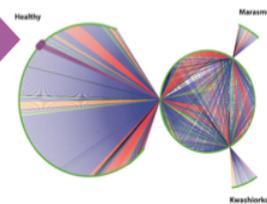
RAPPORT DE MISSION A BAMAKO 29 septembre – 06 octobre 2014,

Dr Alpha Kabinet KEITA
Maxence AUBADIE-LADRIX
Masse SAMBOU
UMR 198/URMITE, IRD Dakar



GIRAFE update from IHU side: Kwashiorkor

Kwashiorkor children have lost Anaerobes-Methanogenic Gut Prokaryotes Mutualism



340 anaerobes prokaryotes
lost in Kwashiorkor
including all 4 archaeal
methanogens

Unusually positive redox potential of
children with kwashiorkor reflects
the lack of anti-oxidants and explains
the loss of anaerobic prokaryotes

From Million et al.

Linking oxidative stress,

uric acid and gut aerobic invasion to kwashiorkor. Submitted

Specific regimen of these children entirely explains their disease by creating a specific environment where oxygen toxicity is the main player. Our data suggest that fecal transplantation (or at least a mixture of *Bacteroides* and *Methanobrevibacter*) may constitute a comprehensive treatment of these patients, in association with nutriment, antibiotics to reduce the presence of both bacterial pathogens and the bacteria digesting the mucus, and high doses of antioxidants



ON GOING CLINICAL TRIAL IN NIGER, SENEGAL, and MALI

To be submitted for Grants

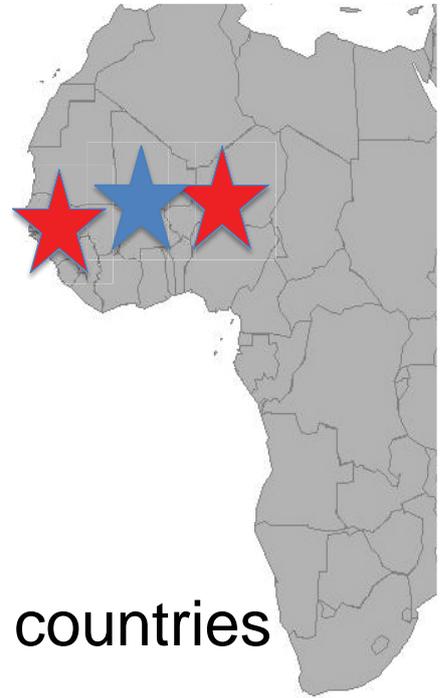
GIRAFE : Modernisation on the diagnostic in parasitology

A main objective for 2015

IHU - Infectiopole sud foundation support

- 1 post doc from Senegal
- 1 Master 2 from Niger
- 1 Master 2 from Mali

Samples from the these African countries + Marseille and Nice



A screenshot of the EuroTravNet website homepage. The header includes the EuroTravNet logo and the text: "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", and "Collaborative Network for Travel and Tropical Medicine of the IHU Méditerranée Infection Foundation". The date "14 October 2013" is displayed. A navigation menu on the left lists: Welcome, Structure, Core Sites, Members, Partners. The main content area features a "WELCOME" message, the website URL "www.eurotravnet.eu", and contact information for the "SECRETARIAT AND INFORMATION MANAGEMENT" led by Pr. Philippe PAROLA, Project Director, with the email "secretariat@eurotravnet.eu".



Sentinel surveillance Ex: Dengue in Angola

➤ 10 international publications 2014

Yearly database analysis (7000 ill returned travellers):

Last analysis:

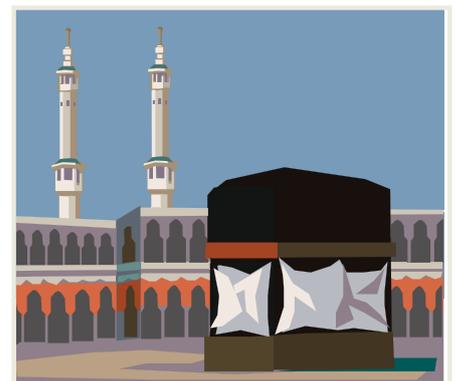
Lancet Infect Dis : in revision

Hajj Pilgrims infectious diseases surveillance

French cohort + International surveys

IHU 2014 Financial support: 15,000 euros

KSA grant : 400,000 euros !



Contexte du PROJET SSA 2020

Pour mémoire 3 réservistes SSA dans l'IHU: MC (R) Parola (CMA NOL – 2^e REI) - MP (R) Gautret (HIA Laveran) – CNE (R) Chabrières (IRBA)
Collaborations actives: X Deparis (CESPA) – B Pradines (CRN Paludisme; URMITE) – F Simon (Geos – URMITE ...) ...

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

Etat d'avancement

SSA: Réflexion nationale sur le devenir de l'infectiologie et microbiologie (Pr Rapp HIA Begin)

Avancements échéances:

- DR / JMD 1^{er} Oct. JMD CESPA 9 Oct.
- Réflexion en cours sur l'organisation médicale des services clinique transmises à F Simon. A convier à la prochaine réunion. Paramedical ?
- Labo: Accueil des équipes microbiologie et parasitologie de l'HIA Laveran , de l'équipe de recherche Parasito et CNR Paludisme et autres – Prise en charge du B naturel : E Garnotel / MD
- C Rogier : AST

- Développement laboratoires POC: HIA Laveran – Saint Anne – Autres ?
- Kits diagnostiques syndromiques pour les autres HIA
- Collaboration CESPA - Enseignements

philippe.parola@univ-amu.fr



IHU Méditerranée Infection



**WHO coll. Center for
Rickettsioses and other Arthropod
borne bacterial diseases**