

Institut Hospitalo-Universitaire MÉDITERRANÉE INFECTION



Présidente : Docteur Yolande OBADIA

Directeur : Professeur Didier RAOULT

MÉDITERRANÉE
INFECTION



Inauguration du bâtiment de la Fondation Méditerranée Infection

Nos ambitions, nos réussites

La **Fondation IHU Méditerranée Infection** a pour objectif de condenser les moyens de lutte contre les maladies infectieuses, première cause de mortalité dans le monde (17 millions de morts par an) et notamment les trois tueurs mondiaux (le VIH, la tuberculose et le paludisme), en un pôle majeur et stratégique au rayonnement local, national et international.

L'inauguration de son **nouveau bâtiment** est l'occasion de rappeler ses principales ambitions et réussites en 10 points :

1. Un **bâtiment** de 27 000 m² (Coût de 1 850 €/m² HT), trois unités de 25 lits, dont l'une est équipée (NSB3) pour recevoir des malades très contagieux (EBOLA) avec mini laboratoire et salle d'autopsie, unique en Europe. Plus de 780 personnes (APHM, SSA, AMU, EFS, INSERM, CNRS, IRD, Fondation Méditerranée Infection, étudiants), un laboratoire de diagnostic le plus grand, et le mieux équipé de France y compris génomique, microscopie, insectarium et protéomique (30 millions d'euros investis par les collectivités et l'Europe en équipement). Un laboratoire NSB3 de 1 600 m², et 4 Centres Nationaux de Référence. Ainsi, le soin, la formation, le diagnostic, la recherche, la veille épidémiologique se retrouvent regroupés dans un bâtiment unique.

2. **Unification des quatre CHU du littoral méditerranéen.** Le plus gros Master en maladies infectieuses de France (80 étudiants, dont 40 pour l'IHU) crée un vivier international de chercheurs. La fondation IHU Méditerranée Infection consacre 80% de son budget récurrent pour les étudiants, en particulier du Sud et leur formation. 1033 étudiants ont été accueillis dans l'IHU entre 2010 et 2018, dont 156 pour la réalisation d'un doctorat.

3. **Le plus grand pôle,** devant Paris **en maladie tropicale et parasitologie** du bloc Montpellier-Marseille grâce aux fondateurs spécifiques (IRD/Service de Santé des Armées (SSA)/ Fondation Mérieux, CHU et Universités). L'IHU a entraîné la relocalisation du Service de Santé des Armées à Marseille pour les risques naturels (veille et recherche).

4. **Des étudiants du Sud** ont été financés pour des Masters, des Thèses et post-doc (160 étudiants par an), au total 217 issus du Maghreb (dont 168 d'Algérie), 309 d'Afrique subsaharienne francophone, 30 d'Asie francophone et 19 du Liban depuis 2011, il existe des accords institutionnels avec les universités du Liban, Algérie, Sénégal, Vietnam et Mali pour le retour des étudiants dans leur pays d'origine, et création de bases de recherche IHU/IRD au Sénégal, Mali, Algérie.

5. **Une veille de l'émergence** en maladies infectieuses unique en Europe a été créée, en lien, avec la Défense Nationale. Elle bénéficie pour ce faire du rapport

hebdomadaire de 279 laboratoires de la Région Provence Alpes Côte d'Azur pour le diagnostic en maladies infectieuses.

6. L'association spécifique à l'IHU de **l'Établissement Français du Sang** (équipes incluses dans l'IHU), qui a conduit à l'identification de nouveaux facteurs de risque transfusionnel.

7. **Une activité de soins** exceptionnelle (96% de taux d'occupation des lits), un **bénéfice** annuel de plus de 11 millions d'euros pour le CHU, et la création de la première **filière en maladies infectieuses** et contagieuses, avec les urgences, valorisant la partie hospitalière de l'IHU.

8. Avec 4927 **publications** depuis 2011 (augmentation de 176% depuis sa création), la lisibilité de l'IHU est exceptionnelle. Marseille est devenue la 2ème ville en France pour microbiologie, maladies infectieuses et maladies tropicales. Un numéro spécial dans le meilleur journal de maladies infectieuses au monde a été publié au mois d'août 2017 sur l'IHU.

9. Valorisation par 38 dépôts de **brevets** depuis 2012, et la création de 7 **start-up** (dont l'IHU a 5 % des parts). 3 thématiques, le traitement des maladies infectieuses ; Arthrobac®, Biosqual®, Green & Gene Tech®, (partiellement financée par la direction générale des armées), la prévention de la transmission des maladies infectieuses ; Médi Handtrace® et le diagnostic des maladies infectieuses Pocramé®, Culture top®, Xgene®. Elles ont permis la création de 16 emplois.

10. Aucune institution n'a jamais pesé aussi lourd dans la **découverte de microbes** (Bactéries, virus géants, champignons et Archae). 30% des microbes retrouvés, au moins une fois chez l'homme, depuis l'aube de l'humanité ont été découverts à l'IHU. Ainsi, 421 espèces bactériennes entièrement nouvelles ont été découvertes et décrites. Les noms *massiliensis*, *timonensis*, *massiliense*, *bouchesdurhonensis*, *pacaensis* ont été attribué à un nombre conséquent d'entre elles. Ces microbes nouveaux ont été associés à des maladies humaines (infection, **obésité**, **malnutrition**...) et certains pourraient jouer un rôle dans l'évolution et le traitement des **cancers** (partenariat RHU Lumière). Notre bio-banque, la CSUR, contient à ce jour 5634 espèces bactériennes.

L'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection

L'institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection a été créé en 2011 dans le cadre du programme Investissements d'Avenir et constitue un pôle d'excellence pour lutter contre les maladies infectieuses. Cette structure spécialisée dans les maladies infectieuses et tropicales, en particulier les plus contagieuses, est unique en Europe et regroupe dans un même bâtiment le diagnostic, le soin, la recherche, la surveillance et l'information sur les maladies infectieuses. 780 personnes travaillent dans l'IHU Méditerranée Infection, ce qui comprend le personnel médical, paramédical, administratif, chercheurs, ingénieurs et étudiants.



Le Bâtiment

L'IHU Méditerranée Infection dispose d'un bâtiment de 27 000 m², basé sur le site de la Timone Son organisation architecturale est unique. Il est divisé en trois parties :

- La première concerne les laboratoires de diagnostic et de recherche ;
- La deuxième permet l'hospitalisation des patients
- La troisième est consacrée aux bureaux et aux étudiants.

Le bâtiment a été réalisé dans des délais et dans des coûts remarquables (2000 euros HT/m²). L'essentiel du coût du bâtiment a été assumé dans le cadre du Grand Emprunt avec une dotation spécifique de 48 millions d'euros.



Les services d'hospitalisation

La partie hospitalisation comporte trois unités de 25 lits : (1) Maladies infectieuses aiguës et post -urgence (Pr P Parola), (2) Maladies contagieuses (Pr P Brouqui) (3) Infections ostéo-articulaires et autres infections chroniques (Pr A Stein). Dans ces locaux, des équipes de très haut niveau étudient les stratégies de meilleure prise en charge des patients pour éviter les infections hospitalières et la contagiosité à l'intérieur de l'hôpital. Dans cette perspective, toutes les chambres sont individuelles et en pression négative afin de limiter les contaminations. Les locaux de soins sont spécialement conçus pour prévenir et gérer des crises épidémiques, avec un étage qui est susceptible d'être transformé de façon graduelle pour traiter les maladies les plus contagieuses :

Chambres NSB3 ;

- Equipement en imagerie échographie, radiographie au lit du patient
- Soins intensif et réanimation des patients contagieux adultes et enfants possible avec des équipes dédiées
- Laboratoire point de soins de Niveau de sécurité biologique 3 dédiée au service
- Traçabilité en temps réel de la désinfection des mains et des actes soignants par technologie innovantes breveté : prévention maximum du risque de contagion.
- Installation de puces RFID pour une traçabilité en temps réel des déplacements de personnes et de matières : prévention maximum du risque de contagion.



Depuis son ouverture en Décembre 2016, le taux d'occupation des lits est de 94,6 %, ce qui témoigne du besoin urgent que rencontre l'IHU Méditerranée Infection. Il existe 21 lits en hôpital de jour, dont 10 restent à ouvrir. Leur augmentation d'activité est continue. En 2017, 1900 séances ont été réalisées dont près de 1400 dans le cadre de l'infection à VIH et des hépatites virales. 5700 consultations VIH ont été réalisées, 1200 consultations pour 650 accidents d'exposition aux virus, 5500 consultations de maladies infectieuses, 6600 consultations de conseils aux voyageurs et 600 de consultations pour suspicion de rage. 1600 avis infectieux ont été donnés dans les services de la Timone et la Conception, et 2100 dans ceux de l'Hôpital Nord.

De plus, il nous apparaît nécessaire de développer des stratégies diagnostiques et thérapeutiques standardisées pour améliorer la prise en charge du patient et réduire la durée de l'hospitalisation. Une base de cette stratégie est l'approche syndromique qui consiste en une stratégie de prélèvement par kits syndromiques pour le diagnostic microbiologique et une stratégie thérapeutique empirique standardisée. Vingt-huit cohortes de recherche clinique incluant à ce jour 15000 patients ont été créées et permettent une évaluation prospective des résultats. Nous avons également développé de nouvelles stratégies thérapeutiques telles que :

La greffe fécale chez les patients atteints d'infection à *Clostridium difficile* et chez les patients porteurs de bactéries hautement résistantes émergentes

L'utilisation d'anciens antibiotiques qui restent actifs sur les bactéries multi-résistantes.

D'autre part, nous avons aussi mis en place un système de veille hebdomadaire dans le but de surveiller la résistance aux antibiotiques, la survenue d'épidémie et autres phénomènes anormaux.



Le laboratoire de diagnostic microbiologique

Notre laboratoire de diagnostic des maladies infectieuses est le plus grand de France. Il comporte toutes les technologies permettant le diagnostic, aussi bien le diagnostic rapide que les maladies les plus complexes connues actuellement.

Concernant l'activité biologique, nous recevons plus de 1,5 millions de prélèvements par an. Les examens réalisés sont 760 000 cultures (bactéries, virus ou champignons), 350 000 examens de recherche d'ADN, 380 000 recherches d'anticorps par sérologie. Enfin, nous recevons près de 10 000 prélèvements pour diagnostic de structures extérieures à la France y compris les plus grands hôpitaux et services du monde (Londres, Boston, San Diego, Stockholm, Rotterdam etc.). Le laboratoire réalise plus de 125 millions de B (chiffre d'affaire théorique de 34 millions d'euros de recette) dont 67% sont réalisés pour le CHU, 23% pour des patients externes, 10% pour des établissements extérieurs. L'IHU abrite le Centre National de Référence de la Fièvre Q, des Bartonelloses et des Rickettsioses de même que le Centre National de Référence des arboviroses.

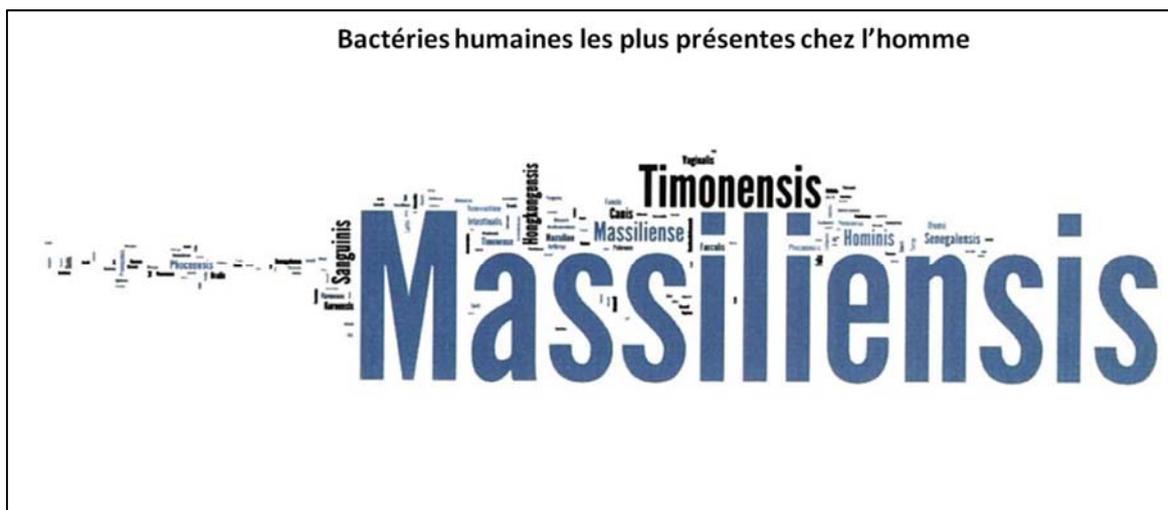
Pole de Maladies Infectieuses

Au sein de l'APHM, les différents services hospitaliers se regroupent en différents pôles d'activité. L'IHU constitue à lui seul le pôle 8, Maladies Infectieuses et Tropicales. En dépit de dépenses très faibles et d'une taille modeste (2.9% de l'Assistance Publique), le pôle de microbiologie et maladies infectieuses rapporte 11,2 millions d'euros de bénéfices en 2016 à l'APHM, et les chiffres définitifs de 2017 devraient montrer une augmentation d'encre 35%. Ce pôle de maladies infectieuses est le pôle le plus bénéficiaire et le plus rentable de l'Assistance Publique des hôpitaux de Marseille qui compte seulement quatre pôles bénéficiaires. Le pôle de maladies infectieuses est aussi celui qui progresse aussi le plus rapidement (+79% entre 2015 et 2016).

La recherche

Cinq unités de recherche sont regroupées à l'intérieur de l'IHU, autour de plateformes technologiques comportant tous les outils les plus modernes dans la course technologique, permettant de rester compétitif au niveau de la recherche mondiale en maladies infectieuses. Les laboratoires de recherche ont bénéficié d'investissements importants permettant depuis 2011 l'achat d'équipements d'une valeur de 35 millions d'euros. Nous disposons d'une plateforme de biologie moléculaire, de culture/NSB3, de séquençage génomique, de protéomique (analyse fonctionnelle des protéines), de lyophilisation, de microscopie, de cytométrie, de bio-informatique, d'une bio-banque, d'un insectarium et d'un centre vétérinaire. Le plus grand laboratoire de manipulation de microbes hautement pathogènes (de 1200 m²) garantissant la protection du manipulateur et de l'environnement, a également été créé. Dans ce cadre, le Service de Santé des Armées développe sa recherche et sa veille, pour favoriser une recherche militaire d'excellence, réalisée en partenariat avec la recherche civile.

L'une de nos plus importantes réalisations est la mise en place d'une stratégie d'étude du répertoire de tous les microbes humains. Elle a permis, depuis la création de l'IHU il y a 5 ans, de découvrir 30% des microbes retrouvés, au moins une fois chez l'homme, depuis l'aube de l'humanité comme en témoigne les noms latins qui ont été donnés à ces nouvelles espèces de bactéries, « massiliense » ou « massiliensis » en référence à la ville de Marseille, « timonensis » ou « timonense » en référence à l'hôpital de la timone ou encore « Bouchedurhonensis » en référence au département. Ces noms de bactérie sont devenus les plus communs donnés aux bactéries dans le monde, comme le montre l'image ci-dessous.



Concernant les virus, l'équipe des virus émergents (EPV) a isolé plus de 300 virus et identifié 14 espèces de virus à partir des arthropodes et dispose de la plus grande collection d'arbovirus du monde avec la présence de 466 souches. Les équipes de VITROME et de MEPHI poursuivent la recherche entamée par l'URMITE dans le domaine des virus associés aux amibes, dont 4 familles ont été découvertes dans l'IHU et pourraient jouer un rôle en pathologie humaine. Nous avons été les premiers au monde à décrire les virus géants : 138 d'entre eux ont été isolés dans notre laboratoire et le génome de 108 virus géants a été séquencé.

Les activités de recherche comprennent également un département de Sciences Humaines et Sociales pour analyser l'expérience et les représentations sociales de la maladie, les comportements de prévention, le travail de soins, les enjeux économiques de la maladie et de la prise en charge sanitaire, un secteur au rendement accru par les rencontres croisées de chercheurs provenant d'horizons différents.



Enseignements

L'IHU est un lieu de formation d'excellence sur les maladies infectieuses. Il est très prisé des étudiants, français et de l'étranger. Depuis 2011, 1033 étudiants et stagiaires ont été formés à l'IHU, parmi lesquels 684 étudiants et visiteurs, dont 220 français et 464 étrangers.

Grâce à l'intégration de l'Institut de la Recherche et du Développement et le Service de Santé des Armées l'IHU devient un centre mondial de formation, en particulier pour les pays du Sud, dans le domaine de la recherche en maladies infectieuses et tropicales.



Valorisation

En termes de recherche, l'IHU depuis sa création a triplé son nombre de publications internationales annuelles (868 en 2016). Depuis 2011, 38 brevets ont été déposés et 8 Start-up ont été créées. Quatre ont déjà vendu des produits, elles ont généré la création de 15 emplois. Ces Start-up ont développé de nouveaux outils diagnostics, thérapeutiques (2 nouveaux antibiotiques et 1 produit capable d'éradiquer les poux) et d'analyse de génome. La présence physique des partenaires industriels au sein de l'IHU permet une gestion plus pratique de la valorisation des résultats de la recherche.

L'activité de recherche hospitalière a généré des ressources pour l'APHM par les publications (6000 points SIGAPS en 2016 ce qui correspond à 6,5 millions d'Euros) et la recherche clinique (10.000 personnes incluses dans des cohortes de recherche clinique (SIGREC : 560 000 euros/an).

Sur les 10 premiers chercheurs de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille, 9 d'entre eux font partie de l'IHU. Au total, notre pôle de maladies infectieuses et tropicales, malgré sa taille minime, produit 18 à 20% de toute la recherche biomédicale de Marseille.

D'autre part, l'analyse des publications de 2007 à 2013 par un outil indépendant Labtime, le Professeur Didier Raoult, Directeur de l'IHU, est le chercheur le plus cité dans le domaine de la microbiologie en Europe avec 18 128 citations. Ce classement procure une visibilité importante des chercheurs français parmi lesquels les chercheurs Marseillais et de l'IHU.



Les partenaires financiers

Concernant le financement, les fondateurs sont l'Etat, l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Aix Marseille Université, l'INSERM, l'IRD, le Service de Santé des Armées, l'Etablissement Français du sang (pour évaluer les risques infectieux des transfusions) et Mérieux (Fondation et Biomérieux). De nombreux partenaires ont participé au co-financement de l'IHU (Caisse d'Epargne, CHU de Montpellier, de Nice, de Nîmes, Consortium Médi-Handtrace, I2a, IRT Lyon, Universités de Montpellier et de Nice Sofia Antipolis). Enfin les collectivités territoriales ont participé de manière très significative, parmi elles la Région, le Conseil Général, la Ville de Marseille et la Communauté de Commune devenue la Métropole. Enfin, l'Union européenne a été un investisseur majeur, par le FEDER pour les équipements.

Les subventions pour la construction du bâtiment ont été apportées par les collectivités suivantes :

- L'Etat - Programme d'investissement d'avenir : 48 798 767 €
- La Région – Provence Alpes Côtes d'Azur : 1 500 000 €
- Le département - Bouches-du-Rhône : 4 000 000 €
- Métropole Aix-Marseille Provence : 1 000 000 €
- Ville de Marseille : 1 000 000 €



Conclusion

Rassemblant innovation et savoir-faire, enraciné dans une région bénéficiant d'une influence internationale, et soutenu par des partenaires variés et complémentaires, l'IHU est appelé à devenir un pôle attractif mondial dans le domaine des maladies infectieuses.



Chiffres clés IHU Méditerranée Infection

Plus de 40% des microbes associés à l'homme (sur 2500) ont été décrit à l'IHU

- 27 000 m²
- Plus de 780 personnes travaillent à l'IHU
- Plus de 30 millions € d'équipement
- 1 033 Etudiants en stage accueillis depuis 2016
- 38 Brevets déposés entre 2011 et 2016
- 9 Startups créées

RECHERCHE

- 421 Espèces de bactéries nouvelles depuis 2011
- 9 virus géants découverts par l'IHU sur 11 existants à travers le monde
- 1 632 Génomes séquencés depuis 2011
- 9 743 Métagénomés séquencés depuis 2011
- Plus de 4 millions de spectres Maldi-Tof créés
- 5 634 Espèces de bactéries humaines stockées dans nos collections depuis 2004

CHU

- 11,2 millions € de bénéfice (augmentation de 79%) Résultats du pôle en 2016
- 24 335 Consultations en 2017
- 242 285 Prélèvements stockés
- 2,9 millions de prélèvements analysés par an
- 4 947 Publications depuis 2011
- Premier producteur en publication de l'AP-HM (20%)
- Premier producteur en recherche clinique

REMERCIEMENTS

LES FONDATEURS

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE MARSEILLE
INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT
SERVICE DE SANTE DES ARMEES
FONDATION MERIEUX
ETABLISSEMENT FRANCAIS DU SANG
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE

LES PARTENAIRES

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NÎMES
UNIVERSITE DE MONTPELLIER
MEDIHANDTRACE

AVEC LE SOUTIEN FINANCIER DE :

ETAT

PROGRAMME D'INVESTISSEMENTS D'AVENIR (PIA)
AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE
SECRETARIAT GENERAL POUR L'INVESTISSEMENT

EUROPE

FONDS EUROPEEN DE DEVELOPPEMENT REGIONAL (FEDER)

COLLECTIVITES

CONSEIL REGIONAL PROVENCE ALPES CÔTE D'AZUR
CONSEIL DEPARTEMENTAL DES BOUCHES DU RHÔNE
METROPOLE AIX-MARSEILLE PROVENCE
VILLE DE MARSEILLE

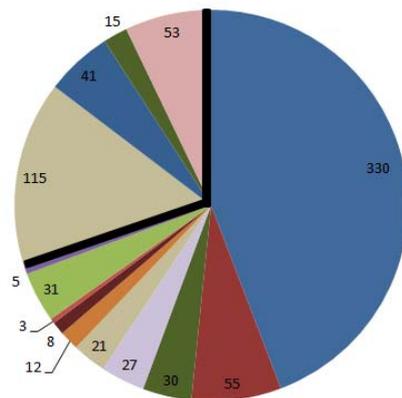
LE BATIMENT

Quelques chiffres sur le personnel de l'IHU à Marseille

Personnels IHU

Students

- Student FMI- B1
- Students APHM - B2
- Students AMU - B3
- Students other sources

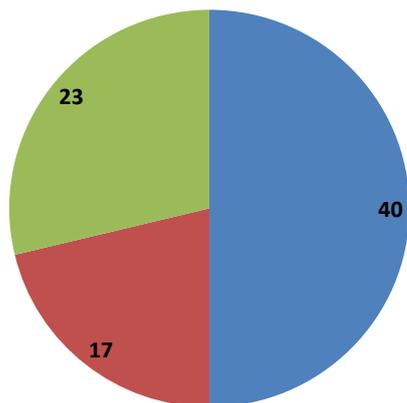


Staff

- APHM
- Enseignants/ Chercheurs APHM/AMU
- Enseignants et ITA AMU
- SS Armée
- Fondation
- IRD
- CNRS
- EF Sang
- INSERM
- Other

Total : 746

Personnels Expat.



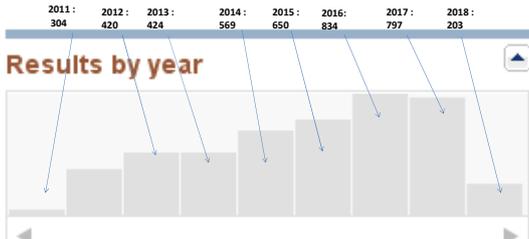
- ILM PAPEETE
- ESSAIAA Alger
- Equipe IRD Dakar

Total : 80

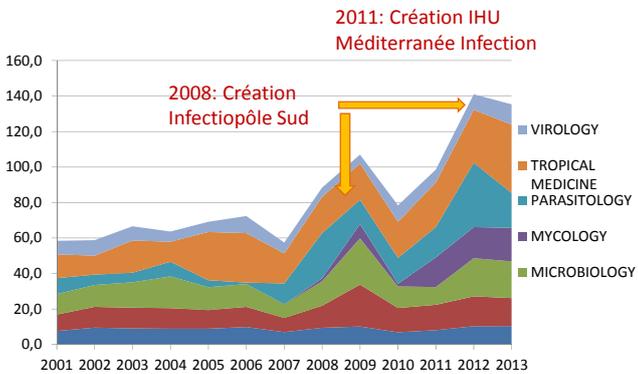
Excellence dans l'IHU Méditerranée Infection



Publications IHU
2011-2017 : 3431
Source, PubMed



Ratio SIGAPS-SCORE



WEB OF SCIENCE™



Highly cited scientists

	NATURE	SCIENCE	NEW ENGL J MED	PNAS	THE LANCET	TOTAL
HENRISAT BERNARD	4	7	0	13	0	24
RAOULT DIDIER	1	4	1	7	5	18
VIVIER ERIC	0	3	0	1	0	4
CAMBILLAU CHRISTIAN	2	0	0	3	0	5
COUTINHO PEDRO	1	0	0	2	0	3
DE LAMBALLERIE XAVIER	0	0	3	1	2	6
PIERRE-FOURNIER EDOUARD	0	0	0	0	3	3
MALISSEN BERNARD	0	1	0	2	0	3
MILLON MATTHIEU	0	0	1	1	1	3
TOTAL	8	15	5	30	11	69

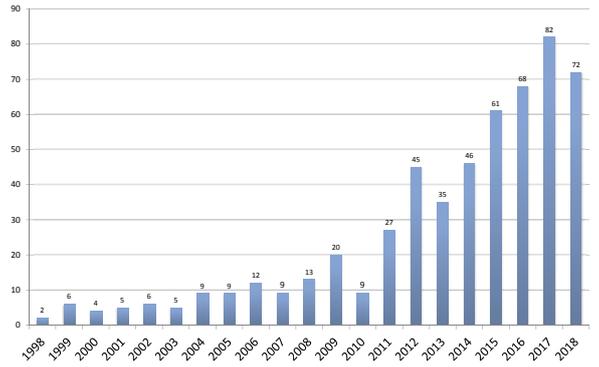
Source Pub Med 2011-2018

IHU MEDITERRANEE INFECTION RESEARCHERS' POSITION IN FOLLOWING TOPICS AMONG THE FIRST 100 AUTHORS (BY RECORD COUNT) ARE SHOWN

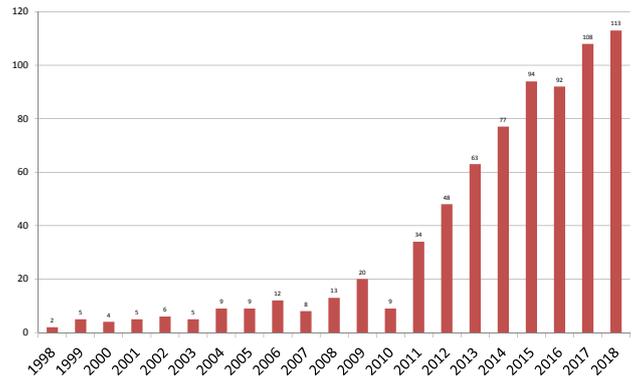
- 1 RAOULT D
 - 20 ROLAIN JM
 - 23 FOURNIER PE
 - 27 PAROLA P
 - 30 FENOLLAR F
 - 42 BROUQUI P
 - 43 DRANCOURT M
 - 51 LA SCOLA B
 - 52 LEPIDI H
 - 100 MEGE JL
- Removing Chinese

Formations

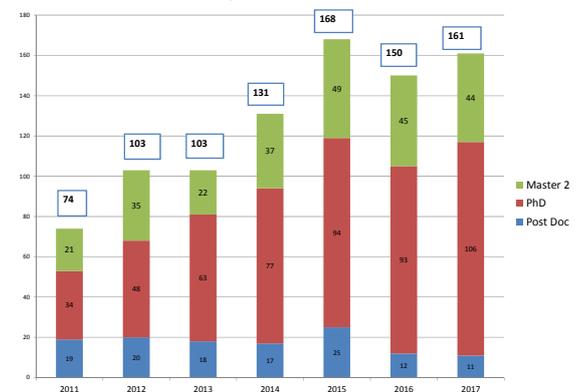
Master 2 Students 1998-2018 (Infectious diseases) Science, Health, French, Foreigners



PhD students 1998-2016



Etudiants financés depuis la création de l'IHU (2011) année par année

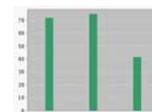


E.CHABRIERE

BIOLOGIE STRUCTURALE

Biologie structurale à IHU depuis 2012

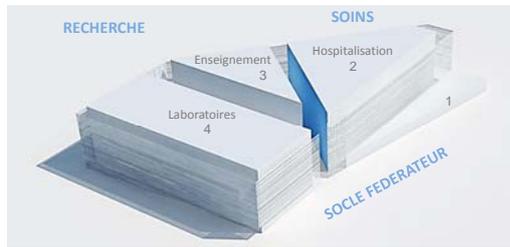
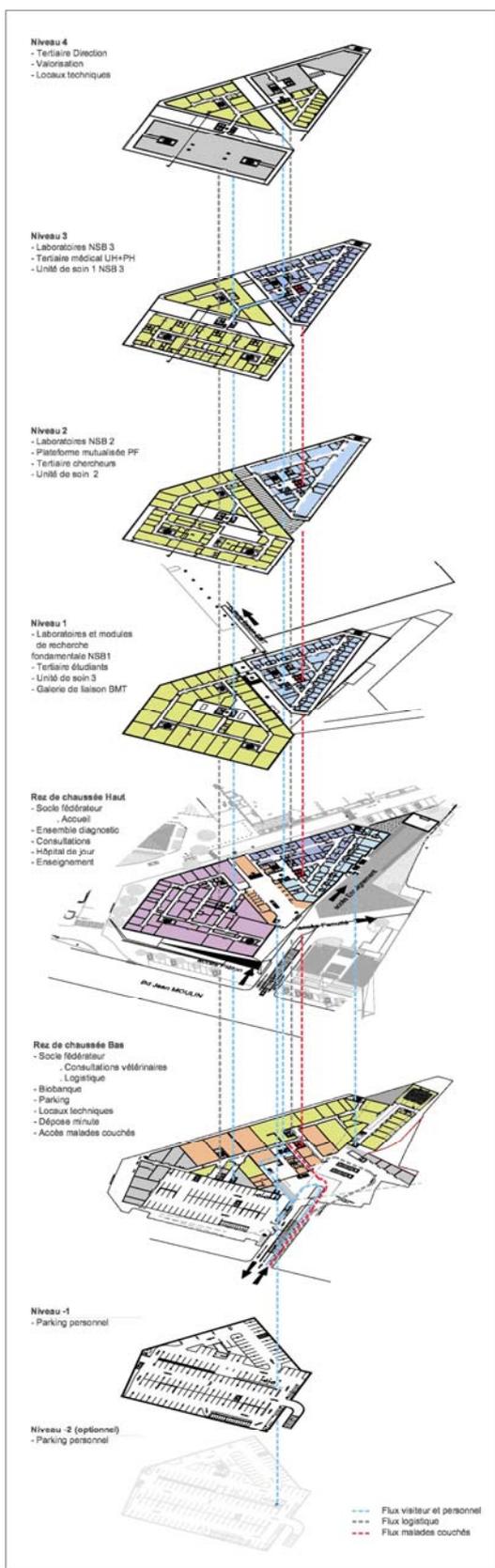
- 32 structures résolues
- 17 articles de biologie structurale (1 classe A : Nature, 10 classe B)
- 2 brevets
- création startup G&G



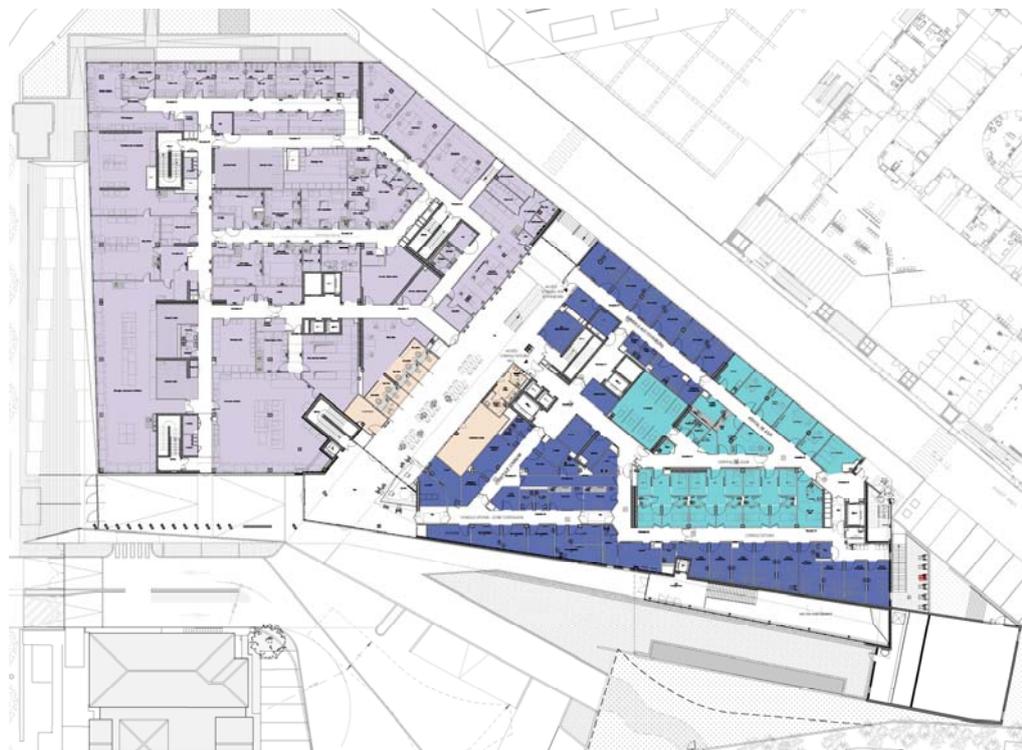
(10 % France)

Articles "structural biology" en France

PROJET ARCHITECTURAL



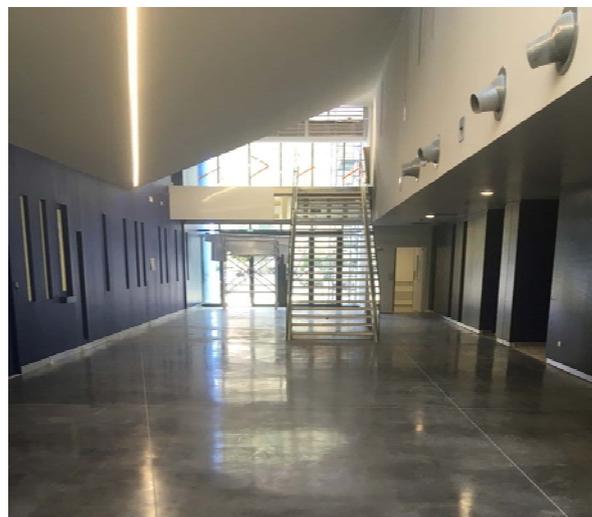
PLAN DU NIVEAU 3 – NSB3



PLAN DU REZ-DE-CHAUSSÉE

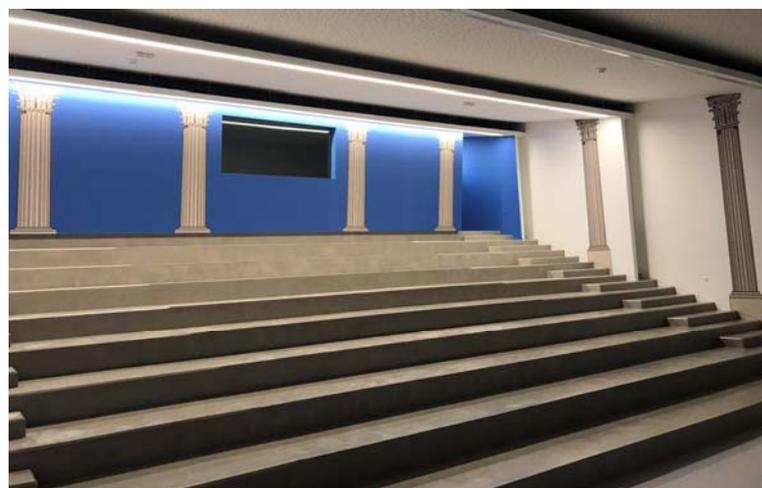


ARCHITECTURE



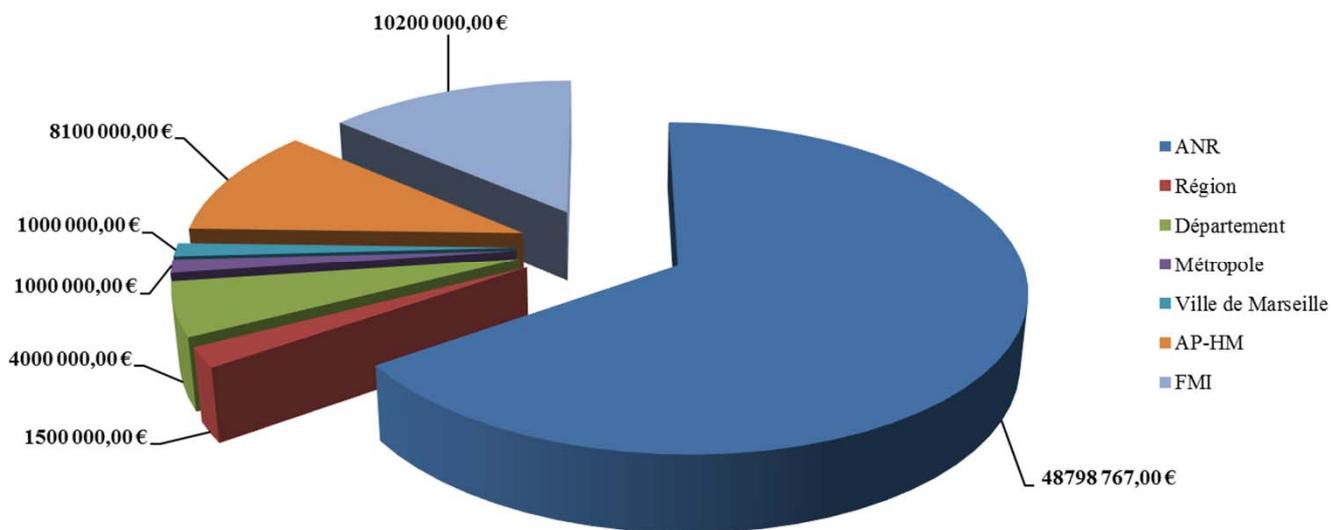
MEDITERRANÉE – MINÉRALITE – MODULARITÉ

Trois « M » pour qualifier ce projet marseillais, d'un type nouveau qui associe recherche et soins. La Méditerranée est reconnue comme source de civilisation de progrès et de conquêtes. Elle a vu se succéder de glorieuses civilisations : Grecs, Romains, Phocéens, ... qui ont tour à tour dominé ce bassin méditerranéen pour y développer culture et économie. La ville de Marseille capitale européenne de la culture en 2013, vit une transformation radicale. Le projet d'un IHU est bien en phase avec cet esprit de renouveau. Sa vocation dépasse largement les limites de la cité phocéenne. Elle s'inscrit tout d'abord dans le cadre du Grand Emprunt national pour établir les jalons du développement. C'est aussi une ambition médicale forte et généreuse de dimension internationale qui nourrit ce projet dédié aux maladies contagieuses. Sa vocation gigogne bénéficiera à la population de la région mais aussi à la communauté scientifique française, avec des conséquences sur la recherche internationale liée aux pathologies infectieuses.



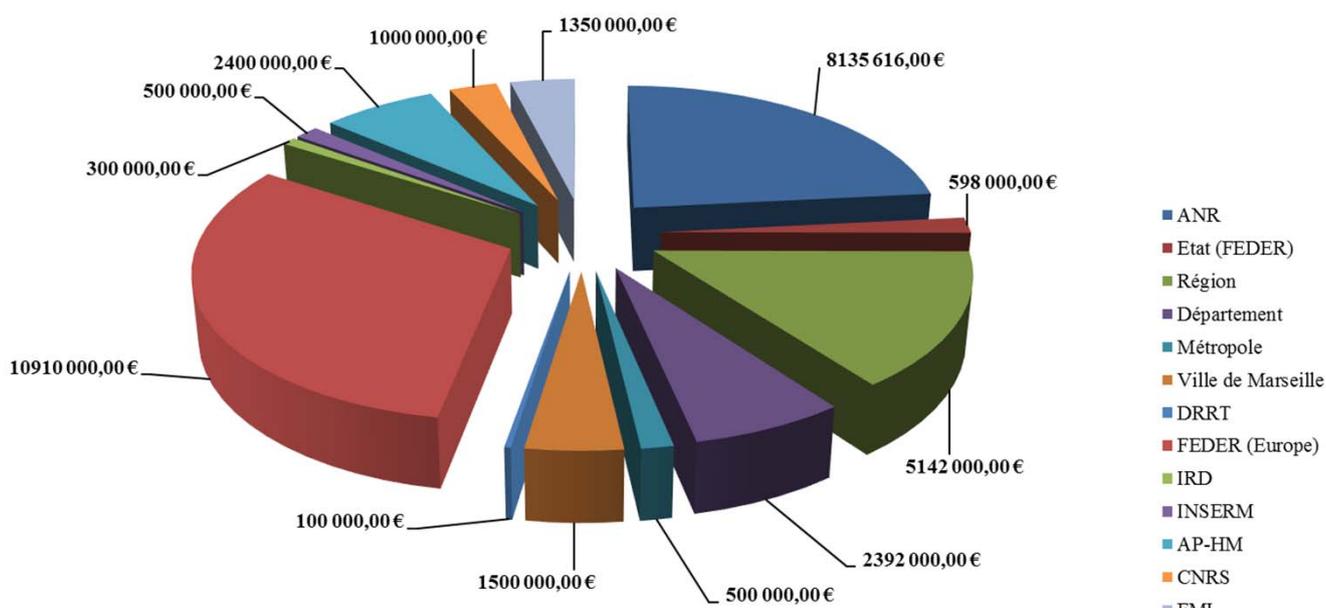
Financement de l'IHU Méditerranée Infection

Répartition du financement du bâtiment IHU de Marseille (2013-2017)



Total financement bâtiment 74 598 767 €

Répartition du financement des équipements de l'IHU de Marseille (2010-2017)

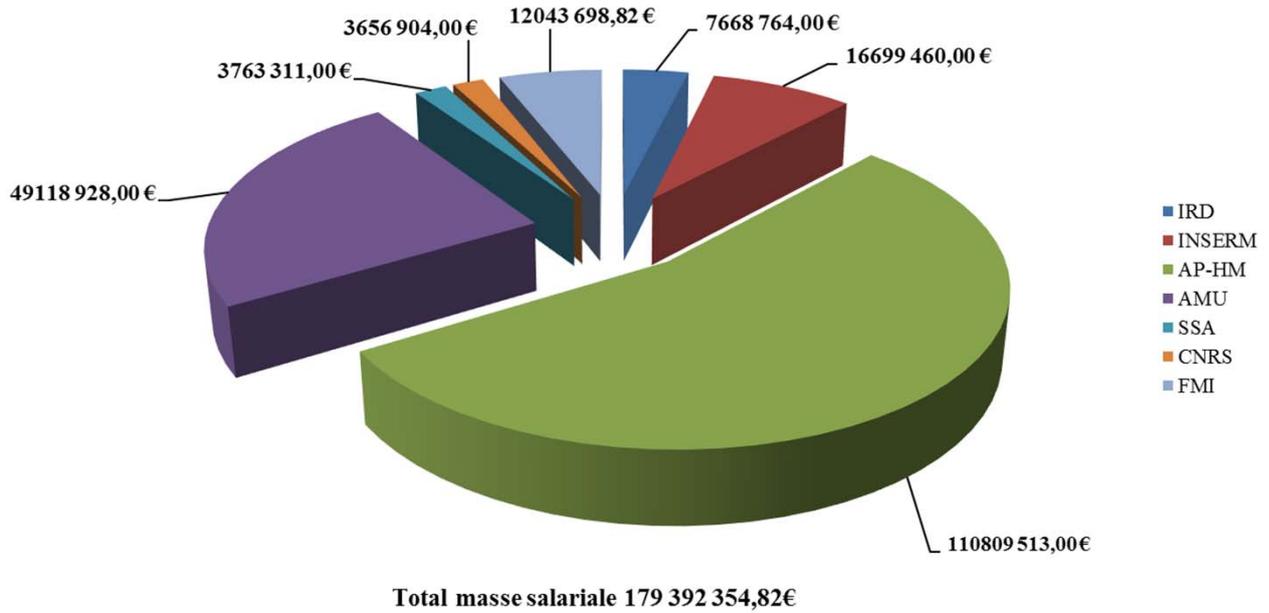


Total financement équipements 34 827 616 €

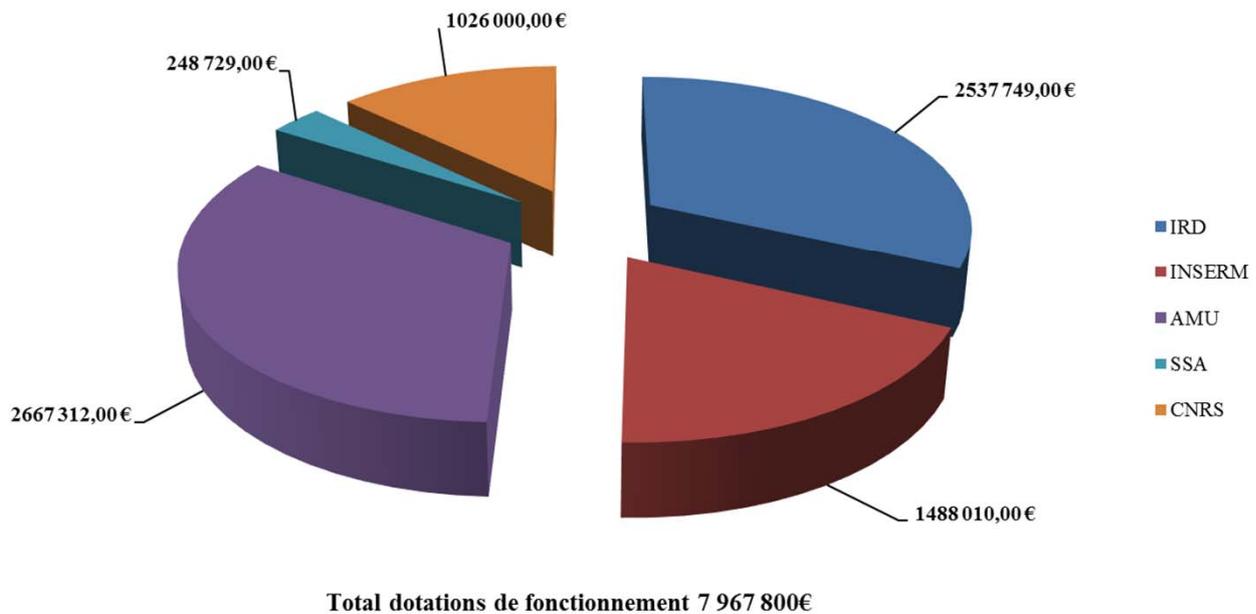


Coûts de l'IHU Méditerranée Infection

Masse salariale estimée de l'IHU de Marseille (2012-2017)



Participation des tutelles au fonctionnement de l'IHU de Marseille (2012-2017)



L'APHM



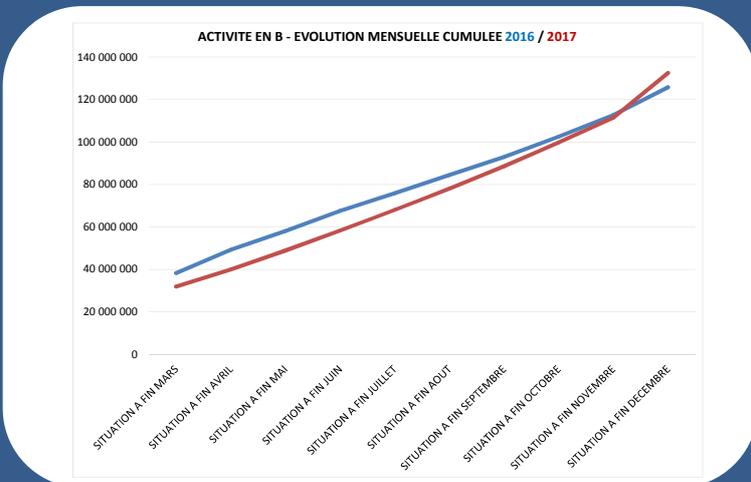
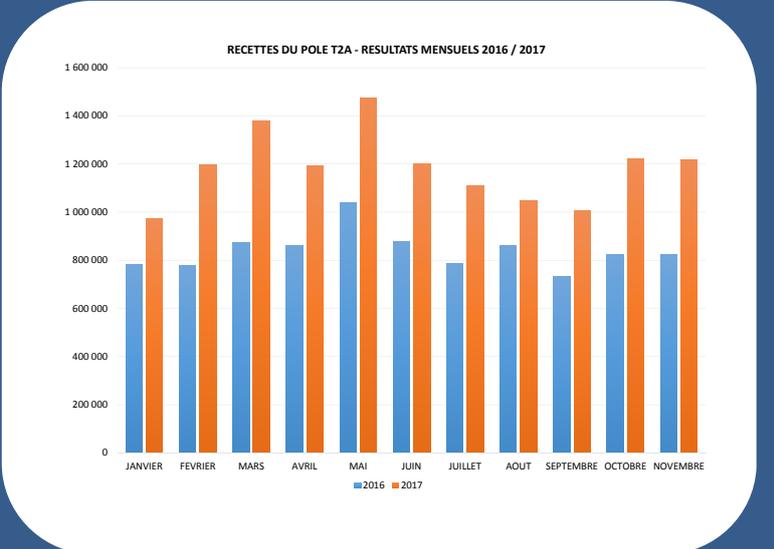
Valorisation de l'activité de soins à l'IHU MI 2017



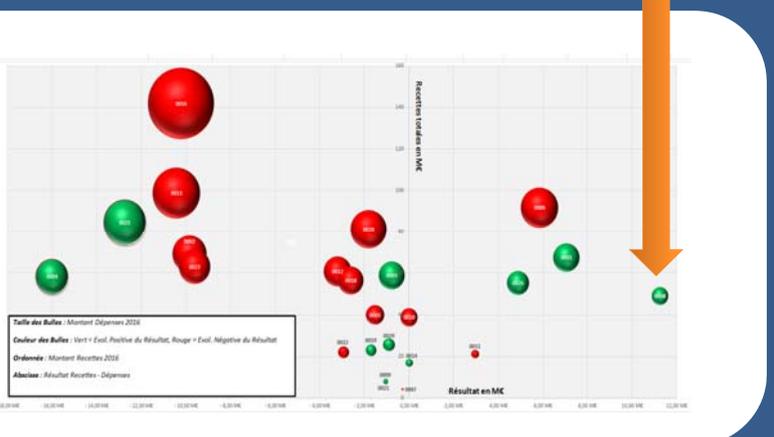
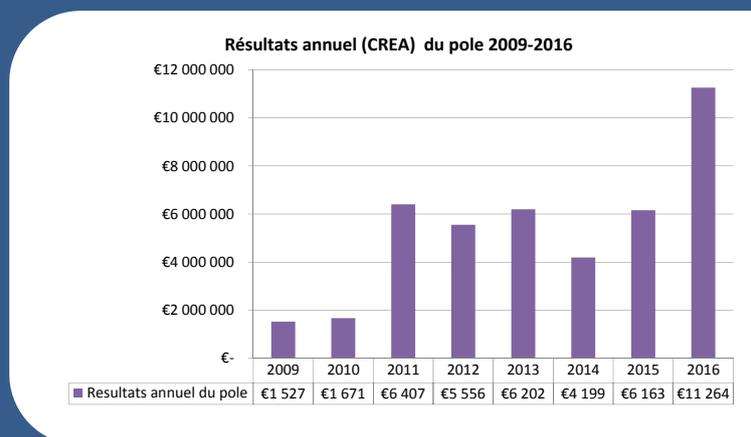
TOTAL POLE MIT - SITUATION A FIN DECEMBRE 2017

PRESENTATION DES PRINCIPAUX INDICATEURS D'ACTIVITE

	2016	2017	TENDANCE
MOYENNE DE LITS EXPLOITES	44,1	65,0	↑ 47,4%
TAUX D'OCCUPATION	87,3%	94,6%	↑ 7,3%
DMS	6,37	7,82	↑ 1,5
NOMBRE D'ENTREES	2 208	2 871	↑ 30,0%
NOMBRE DE CONSULTATIONS	21 927	23 834	↑ 8,7%
TEMPS PARTIEL	1 525	1 908	↑ 25,1%



- En 2017
 - CREA APHM = - 55 millions €
 - CREA du pôle MIT = + 11 millions €
- Le pôle représente 2,9 % du total des dépenses de l'APHM pour 3,9 % des recettes
- 35,1% des bénéfices des pôles de l'APHM sont réalisés par le pôle MIT



Recherche Clinique - Cohortes

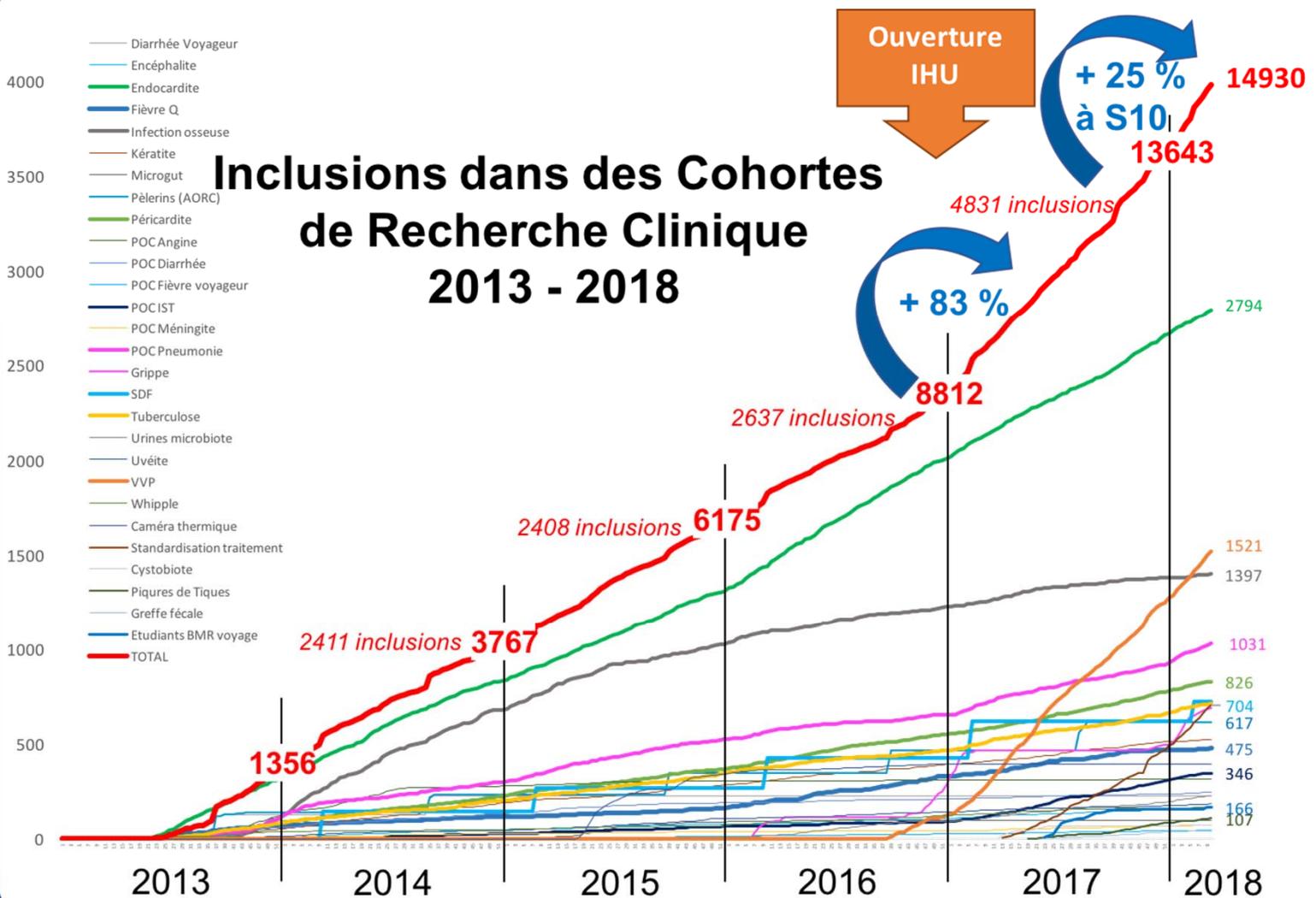
L'IHU a une vocation de recherche. Au titre de la **Recherche Clinique**, nous avons développé d'une part des **kits de diagnostic** en fonction de la symptomatologie (ex : pneumopathie, endocardite, diarrhée, fièvre au retour des tropiques ...) et d'autre part des **protocoles observationnels de recherche clinique** (ex : ablation des voies veineuses inutiles, suivi des protocoles de traitement ...)

A ce jour, **28 cohortes** sont actives et surveillées chaque semaine, avec récolte et archivage des consentements éclairés ou des attestations de non opposition. En moyenne depuis l'ouverture des services cliniques de l'IHU, **100 patients** par semaine sont enrôlés dans ces différentes cohortes, que ce soit en hospitalisation complète, en hospitalisation de jour ou en consultations externes, soit en 15 mois plus de **6100 patients** inclus. Au total, près de **15000 patients** ont été enrôlés dans des cohortes (et leurs prélèvements conservés) depuis 2013.

Par ailleurs, **17 nouveaux projets** d'études cliniques sont en cours d'écriture ou de validation et seront lancés d'ici peu de temps.

Le but est qu'une grande majorité des patients bénéficiant de soins au sein de l'IHU puissent être inclus dans au moins une cohorte de recherche clinique.

Inclusions dans des Cohortes de Recherche Clinique 2013 - 2018

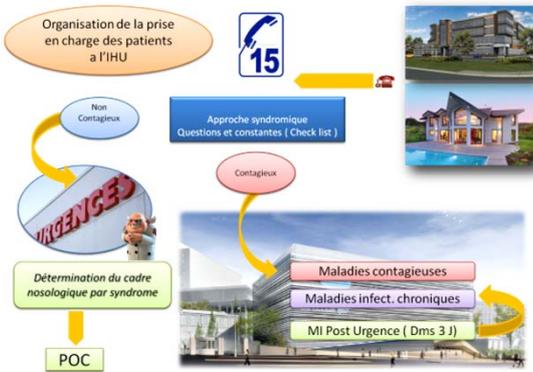


L'IHU: Un outil pour la lutte contre la contagion. Bâtiment et technologies innovantes

L'histoire de la lutte contre la contagion à Marseille remonte à l'an 1120 avec le **Fort St Jean**, puis 1526 le **Lazaret Catalan**, 1643 l'**Hôtel Dieu** et 1814 le **Lazaret d'Arenc**. En 1823 on construit l'**hôpital Caroline** sur l'île de Ratonneau, au large de Marseille. En 1926, Le « **Queen Alexandra memorial Hospital** » qui deviendra en 1949 **Hôpital la calade**, puis 1978 **Hôpital Houphouët Boigny** sera construit à la calade. Suivra en 2001-2002 l'anthrax et la prise en charge des poudres, en 2003 le rapport sur le Bioterrorisme, 2004 le SARS à l'hôpital Nord et le Plan Variole devient BIOTOX, en **2006 ouverture du NSB3 du MIT Nord** dans le bâtiment FRIOUL et 2008 **Création des POC**

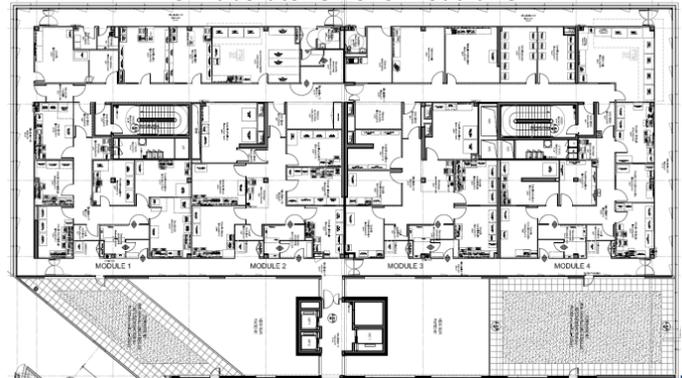


Gérer la contagion à l'IHU : Hors crise sanitaire

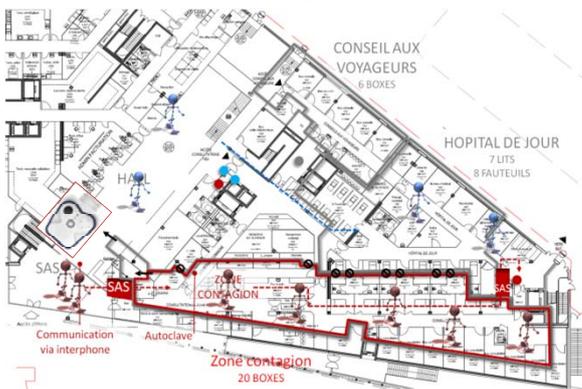


Gérer la contagion à l'IHU : Crise sanitaire

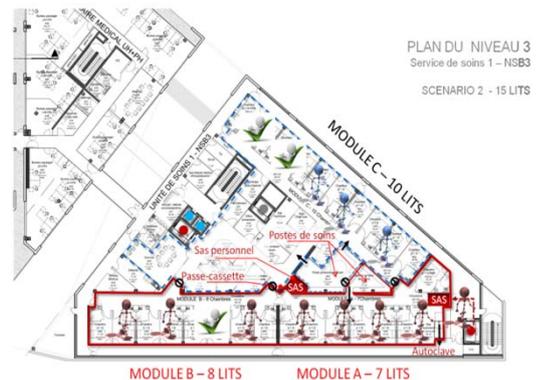
Un laboratoire NSB3 Modulaire



Un triage en consultation et 25 lits d'hospitalisation NSB3



Sarcophage
de transport
spécial IRM



Gérer la contagion intra-hospitalière: prévention des IAS

1. Vidéo camera pour l'apprentissage continu
2. KTtrace le cathéter intelligent
3. SHA intelligent avec alarme
4. PSR traçabilité et sécurité au lit du patient
5. MHT audit d'hygiène des mains
6. MediTrace serveur des applications en lien avec le DPI
7. Detecteur de contact WPS (Financement AMIDEX)



L'IHU: 25 lits pour isoler les contagieux

Cette unité entièrement sécurisée de 25 lits est divisée en 3 modules de 7, 8 et 10 lits permettant une gestion modulaire des patients hautement contagieux comme EBOLA. Complètement autonome avec imagerie, soins intensifs enfant adultes, et laboratoire biologique elle permet de prendre en charge ces patients sans risque de dissémination

Architecture et locaux

- Institut Méditerranée Infection secteur soins Niveau 3
 - 25 lits en 3 modules (7, 8, 10)
 - Sas d'entrée -10 Pa
 - Couloir et sas de travail -30 Pa
 - Chambre – 50 Pa
 - 7 lits module A pré-équipé pour REA
 - Assistance maintenance sur place deux CTA a 50%
 - Autoclave
 - Camera surveillance sur deux chambres et le sas d'habillage
 - Surveillance de la température a distance Body Cap
 - Reserve P3 spécifique (gestion commune des stocks avec le labo)
 - Accès visiteur interdit mais WIFI et Interphone
 - Effluents traités en central par chlorination
 - POC P3 sous PSM par les techniciens agréés NSB3

Chambre accès et pression contrôlé surveillance vidéo et vision directe



Formation et suivi des personnels

- Formation Continue et régulière (3 fois par an hors crise sanitaire)
- Entraînement une fois par mois au soins en situation (1 heure) sur mannequin en chambre de simulation. Séances filmés et encadrés par un moniteur
- Faire participer le personnel à la remise à jour des protocoles
- Visite médicale d'aptitude et d'immunisation annuelle

Infectious Diseases of High Consequence and Personal Protective Equipment: A Didactic Method to Assess the Risk of Contamination



Equipement technique

- 7 lits pré-équipés pour de réanimation enfant et adultes
- Imagerie au lit du patient
 - Echographie pour enfants et adultes
 - Camera de surveillance
 - Sarcophage de transport
 - Prise de température a distance sans contact
 - Salle d'autopsie NSB3



Mini Laboratoire POC NSB3

Test	Method	Delay
Hematology	Horiba Micros 60	1h
Coagulation	Diagnostica Stago Start 4	1h
Biochemistry	Piccolo Xpress® - Abaxis	20 min
Blood group test	MDmulticard ABO-D-Rh*	10 min



Maitrise de la contagion et Sciences Humaines et Sociales

PROBLEMATIQUE :

- ❖ La mortalité par Infections Associées aux soins est estimée entre 10 et 20.000 cas par an en France (Bactériémies)
- ❖ La mauvaise couverture vaccinale des soignants est la cause d'épidémies intra-hospitalière. Grippe, Rougeole, Coqueluche, Oreillons
- ❖ Les hôpitaux se spécialisent dans la prise en charges des maladies hautement contagieuses (SAR, Mers Cov EBOLA..)

ACTION 1 : Gestion des personnels

Médecine du Travail	Formation
Prévention Vaccination	Entrainements
Surveillance	Accompagnement

ACTION 2 : comportements vis-à-vis de la vaccination

Likely Correlation between Sources of Information and Acceptability of A/H1N1 Swine-Origin Influenza Virus Vaccine in Marseille, France

Dramatic change in public attitudes towards vaccination during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in France

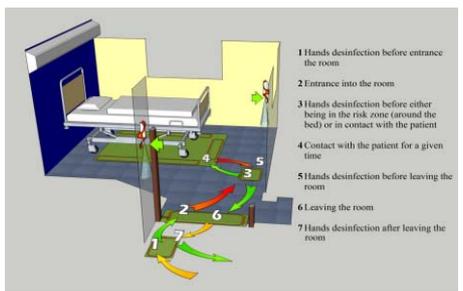
Attitudes toward vaccination and the H1N1 vaccine: Poor people's unfounded fears or legitimate concerns of the elite?

Action 3 : Validation des circuits

(1 Thèse de science et un Master 2 Infirmière)

Analysis of healthcare workers adhesion to hand hygiene and isolation precautions by video recording

Sophia Boudjema^{1,2}, Pauline Reynier³, Jean Charles Dufour^{3,4}, Philippe Patouraux³, Patrick Peretti-Watel^{3,5}, Philippe Brouqui^{1,2}



Action 4 : Enquête anthropologique et psychologique (2 Thèses de science)

- ❖ Evaluation of the feeling of French Referral centers HWCs on their preparedness to care for EBOLA patients (C Tarantini 2014 unpublished)
- ❖ Les soignants et la recherche sur les infections nosocomiales, Construire son quotidien avec les technologies de recherche (CTarantini)
- ❖ Risk perception of MSF humanitarian assisting EBOLA care in Western Africa before-after training at MSF training centers and after returning from the fields experience. (Shruti Sridhar & Isabelle Regner Laboratoire de Psychologie Cognitive AMU)

Action 5 : Entrainements exercices

- ❖ En cas de crise sanitaire (Ex: Ebola)
- ❖ En routine – Isolement Clostridium Difficile
- ❖ Avant manipulation en NSB3
- ❖ Simulation et exercices réguliers pour tester les circuits
- ❖ Suivi par vidéo enregistrement et test au luminol

ACTION 5:

Evaluation médico-économique des stratégies de l'IHU (recrutement d'un MCF)

- ❖ Evaluation des POC
- ❖ Evaluation de la prise en charge ambulatoire des MIT
- ❖ Evaluation de la prise en charge en hospitalisation des MIT

Are Infectious Disease Doctors Better at Caring for Infectious Diseases Than Other Specialists?

Revolutionizing Clinical Microbiology Laboratory Organization in Hospitals with *In Situ* Point-of-Care

Stéphan Cohen-Bacrie^{1,2}, Laetitia Ninove^{1,3}, Antoine Nougairède^{1,3}, Rémi Charrel^{1,3}, Hervé Richet^{1,3}

ACTION 6:

mise en place des outils de surveillance

Surveillance épidémiologique des maladies infectieuses fondée sur les données des laboratoires de microbiologie

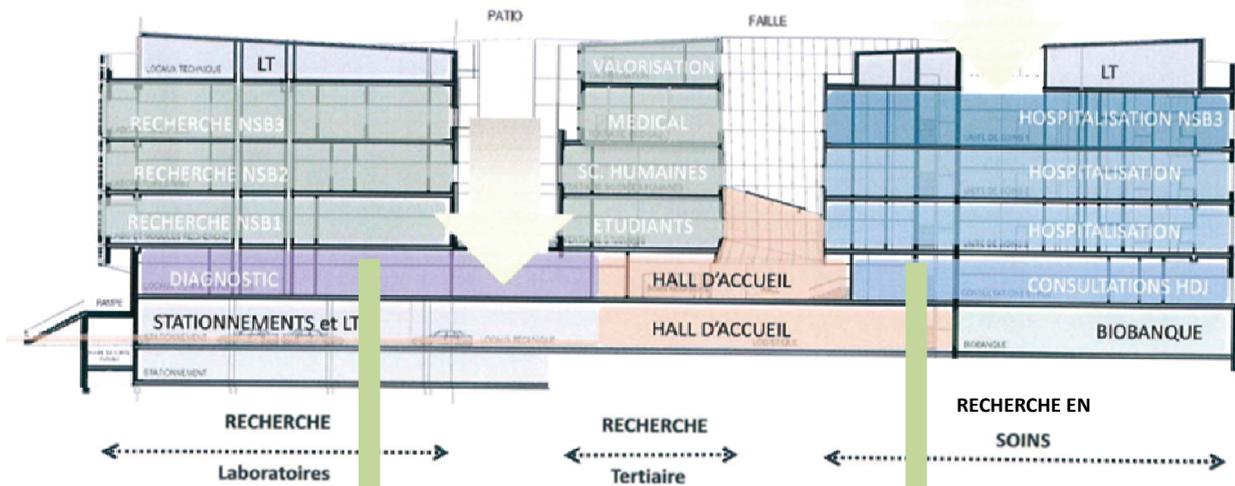
Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) - Fondation Méditerranée Infection

Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes (URMITE) CNRS UMR 7278 IRD 198 INSERM U1095, Aix-Marseille Université, Facultés de Médecine et de Pharmacie

Fédération de Bactériologie-Virologie-Hygiène, Pôle des Maladies Infectieuses et Tropicales Clinique et Biologique Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

Marseille, France

Activités Diagnostiques



Laboratoire diagnostique: activités annuelles (Activité 2017)

- 132M B
- Chiffre d'affaires (théorique) 35 M€
- 1,6 M analyses
 - 67% CHU Marseille
 - 25% Patients externes
 - 8% Etablissements externes, y compris Londres, Boston
- Analyses:
 - 836.000 cultures (bactéries, virus, champignons)
 - 282.000 recherches ADN
 - 482.000 sérologies

Hôpital de recherche: (Activité 2017)

- Hospitalisation conventionnelle:
 - 75 lits avec 94,6% occupation
- Hospitalisation du Jour
 - 1950 séances annuelle en Hôpital du Jour
 - 2/3 liées à l'infection V.I.H.
- Consultations (activité annuelle): 24 335
 - 5194 consultations infection VIH
 - 1140 consultations accidents d'exposition aux virus
 - 5400 consultations maladies infectieuses
 - 6500 consultations aux voyageurs
 - 600 consultations exposition à la rage
 - 3700 avis spécialisés

Les caractéristiques et activités uniques du laboratoire diagnostique de l'IHU Méditerranée Infection

- 482 000 sérologies infectieuses
- 282 000 tests de biologie moléculaire
- 836 000 cultures bactériennes et virales

Laboratoire diagnostique Point-Of-Care (POC)

- ≈40,000 tests/an
- Prescription par recherche d'étiologie par syndrome
- Rendus de résultats en 20 min – 3 h max.
- 52 tests, pour recherche d'étiologie par syndrome infectieux
- Systèmes POGRAMÉ et Biofire



Table with columns for 'LESETEP POC COMPARTIMENT LES ANALYSES SONDAGES' and 'ANALYSES HORRE KIT POC'. It lists various tests like HIV, Syphilis, Hepatitis, etc., with their respective turnaround times.

Table titled 'RENDUS COMPREHENSIFS RÉSULTATS DE DIAGNOSTIC DE BIOPHYSIQUES SUR POC'. It lists diagnostic results for different categories like Gastro-entérologie, Parasitologie, etc., with corresponding test names and turnaround times.

Charges virales plasmatiques et CD4 en 2h

- ≈ 25,000 charges virales plasmatiques par an
- + importante activité au monde de charges virales plasmatiques sur automate Veris en random access
- Rendu unique en France de la charge VIH plasmatique et du nombre de lymphocytes CD4+ 2h après le prélèvement pour les patients consultant à l'IHU pour le suivi de leur infection VIH



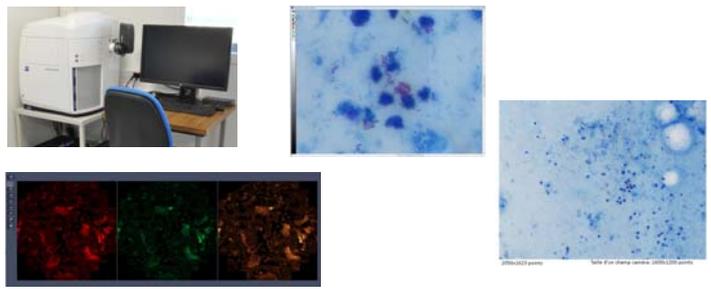
Réception des prélèvements

- Seul automate Pathfinder de tri et distribution des tubes de sang à haut débit installé en Europe
- ≈120 000 tubes triés par an



Examen direct microscopique automatisé pour le diagnostic des mycobactéries

- Automatisation de l'acquisition d'images grand format sur lames conventionnelles
- 1ère utilisation pour le diagnostic microscopique des mycobactéries



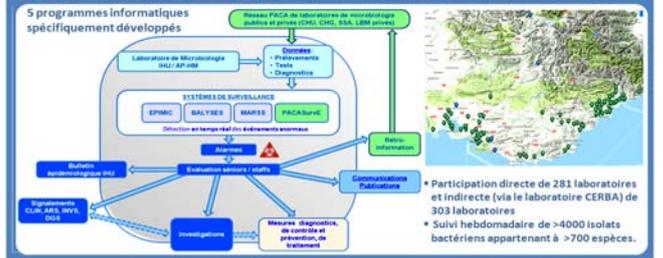
Identification des bactéries et de champignons par spectrométrie de masse MALDI-TOF

- 1ère utilisation dès 2008 dans un laboratoire de microbiologie clinique
- Le plus important parc de MALDI-TOF au monde dans un laboratoire de microbiologie clinique (N= 8)
- > 3,1 million de colonies bactériennes identifiées
- ≈ 50,000 espèces bactériennes identifiées en routine diagnostic par an



Surveillance épidémiologique des infections et alertes en temps réel à l'AP-HM et en région PACA

➤ Un système unique de surveillance exhaustive hebdomadaire de l'ensemble des prélèvements, tests et diagnostics en microbiologie clinique



- Participation directe de 281 laboratoires et indirecte (via le laboratoire CERBA) de 303 laboratoires
- Suivi hebdomadaire de >4000 isolats bactériens appartenant à >700 espèces.

Plateforme NSB3 IHU

Plateforme spécialisée dans le diagnostic, l'isolement, la culture et la recherche sur les bactéries, virus, parasites connus ou émergents quel que soit leur niveau de dangerosité utilisant tous les types de supports existants et/ou innovants

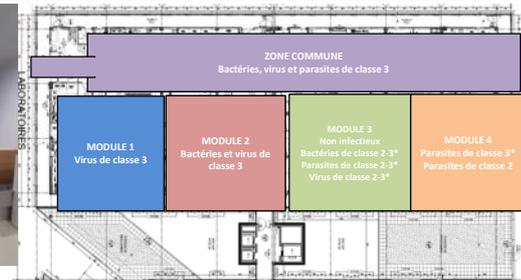
Responsables plateformes IHU:
C. Devaux



Responsable scientifique NSB3:
Pr B. La Scola



Responsable technique NSB3:
N. Wurtz



Plateforme partagée : Université, CNRS, INSERM, IRD, SSA, AP-HM

Surface utile de 1111 m²

Accès hautement sécurisé et adapté graduellement au risque

Accès IHU: PC sécurité (vidéosurveillance, alarmes), agents de sécurité 365j/365 H24, tous accès par cartes nominatives, alarmes



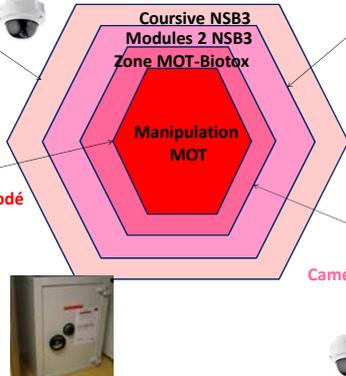
Caméra et accès biométrique
123 personnels



Caméra et accès carte nominative
45 personnels



Caméra coffre/access codé
4 personnels



Caméra et accès carte nominative
28 personnels



Plateforme avec équipement High-Tech autorisant tout type de recherche sur agents de classe 3

Équipement complet permettant de réaliser des expérimentations en atmosphère P3

- Analyse morphologique (microscope confocal, appareil de microdissection)
- Cytométrie en flux, tri (FACS)
- Animalerie
- Autopsie de patient décédé de maladie infectieuse à potentiel épidémique
- Scanners lecteurs de gélouses
- Spectromètre de masse MALDI-TOF
- Appareil décontamination peroxyde d'hydrogène
- Microscope HCS et automate incubateur associé
- Lyophilisateur



Manipulation d'agents inscrits à la liste des MOT (Micro Organismes Toxines) soumise à autorisation ANSM

Autorisation de détention de bactéries: *Yersinia pestis* (peste), *Bacillus anthracis* (charbon), *Francisella tularensis* (tularémie), *Burkholderia mallei* (morve), *Rickettsia prowazekii* (typhus épidémique), *Rickettsia rickettsii* (fièvre pourprée des montagnes rocheuses), *Brucella* sp. (fièvre de malte-brucellose), *Clostridium botulinum* (botulisme), *Mycobacterium tuberculosis* XDR (tuberculose extra-résistante)

Autorisation de détention de virus: Rift valley fever virus



Détection moléculaire d'agents de classe 3 et 4 / agents pathogènes à risque Bioterrorisme

Réalisation d'analyses de Microbiologie (hémocultures, cultures standards) et extraction d'acides nucléiques de prélèvements humains suspects d'être infectés par des agents de classe 3/4 et de bioterrorisme (Poudres suspectes *Bacillus anthracis* agent de l'anthrax, agent de peste *Yersinia pestis*, diagnostic étiologique, pour patient suspect de Mers-CoV et Ebola....)



Analyses de biologie conventionnelle: laboratoire délocalisé au sein du service clinique NSB3 (biochimie, hématologie, coagulation, test paludisme, groupage sanguin)

Laboratoires NSB3 - Biobanque

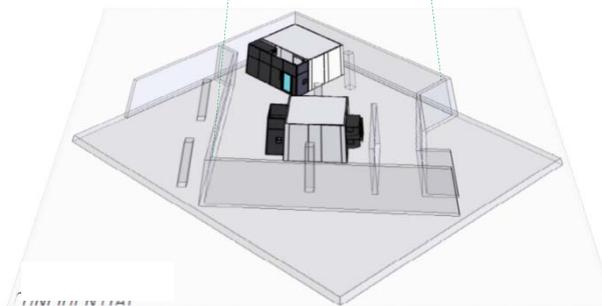
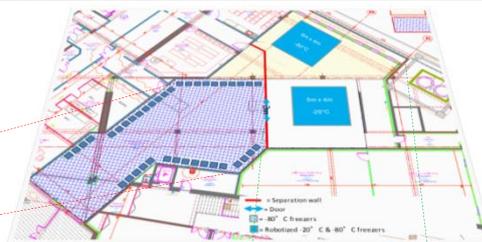
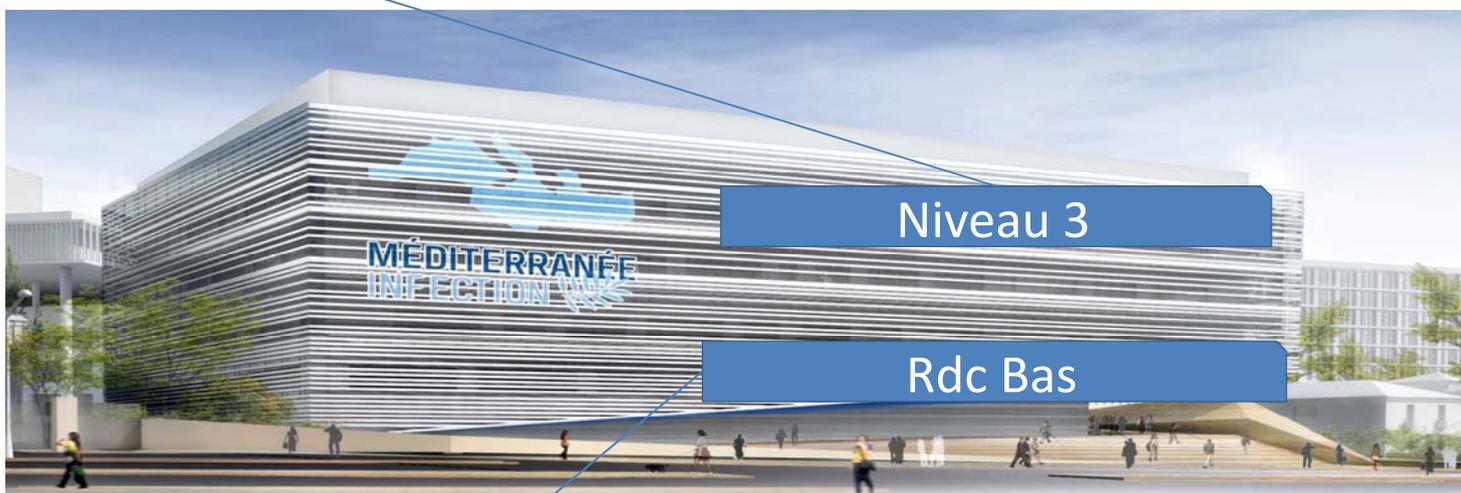
Contrôle d'accès Biométrique au Laboratoire



Congélateurs sécurisés par carte



Stockage Prélèvements souches P3
Zone dédiée Service de Santé des Armées



Accès Sécurisé par carte
Biobanque automatisée
1 million d'échantillons à -80°C
2,100,000 échantillons à -20°C
Congélateurs sécurisés

Collections de souches et de prélèvements

Collection de prélèvements cliniques

Par syndrome ou maladie (33 cohortes)

Angine: 316
 Contacts d'infections respiratoires: 691
 Diarrhée, Diarrhée du voyageur: 248, 226
 Encéphalite: 42
 Endocardite: 2794
 Fièvre Q: 477
 Greffe fécale: 48
 Infections osseuses: 1400
 Infections sexuellement transmises: 347
 Kératites: 525
 Maladie de Whipple: 171
 Méningite: 74
 Microbiote des cystoscopies: 72
 Microbiote des urines: 229
 Microgut: 99
 Pèlerins de la Mecque: 617
 Péricardite: 828
 Piqûre de tique: 347
 Pneumonie: 1031
 Sans domicile fixe: 722
 Traitement standard: 704
 Tuberculose: 716
 Uvéite: 185
 VVP: 1522



Prélèvements adressés

aux CNR de l'IHU
 > 100 000 échantillons de sérum
 Fièvre Q, bartonelloses,
 rickettsioses, tularémie
 piqûres de tiques, endocardites,
 abcès cérébraux, fièvre
 inexpliquée

EVA

(European Virus Archive)



466 souches virales
 Plus importante collection
 d'arbovirus au monde

Flaviviridae, Flavivirus : 140 souches
Togaviridae, Alphavirus : 97 souches
Bunyaviridae, Phlebovirus : 30 souches

Picornaviridae : 132 souches
Orthomyxoviridae : 24 souches
 Autres virus respiratoires : 38 souches
Reoviridae, Orthoreovirus : 5 souches



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

Créée en 2004

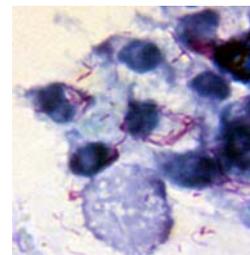
5634 souches bactériennes

Plus importante collection de souches
 de bactéries intracellulaires au monde

Bartonella sp., *Coxiella burnetii*,
Rickettsia sp., *Tropheryma whippelii*
 1100 souches

Personnel

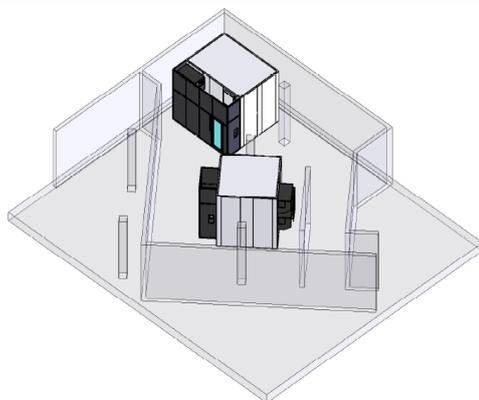
Technicien : 1
 Secrétaire: 1



Projet bactériome humain

Objectif = constituer la plus grande
 collection d'espèces bactériennes
 associées à l'homme

2017: 1541 espèces dont 1013
 digestives (77%)



Biobanque robotisée

1 million d'échantillons à -80°C,
 2 millions à -20°C

Centre de Vaccinations Internationales et de Médecine des Voyages

Centre agréé de Vaccination Fièvre Jaune

Médecine Tropicale, Santé des Migrants, Santé des personnes sans domicile fixe

Marseille est une ville de voyageurs ; c'est la porte vers le Sud et l'Orient; la **médecine des voyages** et la **médecine tropicale** représentent donc une part importante de l'activité de l'IHU. Nous sommes spécialisés dans les maladies des **grands pèlerinages**, à la Mecque ou à Touba au Sénégal, où plusieurs millions de personnes se concentrent chaque année. Nous sommes spécialisés dans les maladies des **migrants** et des **sans domicile fixe** depuis plus de 20 ans. L'IHU est le leader Européen de la surveillance des maladies du voyageur et coordonne le **réseau EuroTravNet**. Notre centre de vaccination international adopte une stratégie globale couplant la prévention des maladies exotiques à celle des maladies cosmopolites, en cette période où les vaccins sont remis en cause.



Consultations de Médecine des Voyages

- Consultations assurées par des **infirmiers spécialisés** en médecine des voyages, des **médecins tropicalistes** et des **pédiatres** :
 - **Evaluation personnalisée** des risques sur la base de l'actualité épidémiologique internationale, du profil du voyageur et des modalités de séjour
 - **Information ciblée** sur les **risques** liés au voyage et sur les moyens de les **prévenir** ou de les **réduire** (piqûres d'insectes, alimentation, environnement...).
- Si nécessaire, des **vaccins** sont proposés et effectués **sur place** et des **prescriptions médicales** sont délivrées (**paludisme**, diarrhées, altitude...)
- Toutes les **destinations** (sur la planète Terre) sont prises en compte qu'elles soient **tropicales** ou **non**
- Des **consultations spécialisées** sont prévues pour les voyageurs particuliers : pathologies chroniques, voyageurs professionnels, militaires, pèlerins, destinations multiples, candidats à l'expatriation, voyages de dernière minute

L'équipe médicale assure une veille internationale permanente des épidémies dans le monde pour adapter ses pratiques aux réalités.

Consultations de Vaccinations Spécialisées

Pour les **patients immunodéprimés** (en raison de maladies ou de traitements) qu'ils soient **voyageurs** ou **sédentaires**.

Coqueluche
Diphtérie
Encéphalite japonaise
Encéphalites à tiques
Fièvre jaune
Fièvre typhoïde
Grippe
Hépatite A
Hépatite B
Leptospirose
Méningite
Oreillons
Pneumocoque
Poliomyélite
Rage
Rougeole
Rubéole
Tétanos

LES VACCINS DISPONIBLES

Infection VIH et hépatites : Soins et Recherche

Hospitalisation de Jour

- Bilan annuel de **synthèse** systématique **personnalisé** en fonction des **facteurs de risque** : dépistage et prise en charge des **co-morbidités**, des complications cardio-vasculaires, du diabète et des autres anomalies métaboliques, des cancers...
- **Prise en charge pluridisciplinaire** au sein de l'**IHU** (infectiologie, hépatologie, gynécologie, psychiatrie, psychologie, diététique, sociale, virologie) et sur le site de la **Timone** et de la **Conception** (cardiologie, imagerie, neurologie, endocrinologie, rhumatologie, néphrologie, ORL)
- **Education thérapeutique** des patients (médecins et infirmières)

Depuis l'ouverture en janvier 2017 :

- 8 médecins spécialistes
- 26 plages hebdomadaires de consultation
- 2100 consultations de suivi
- 300 séances d'HDJ
- 350 consultations AEV

NOUVEAU ET UNIQUE EN FRANCE : LE BILAN DANS LE TEMPS DU SOIN

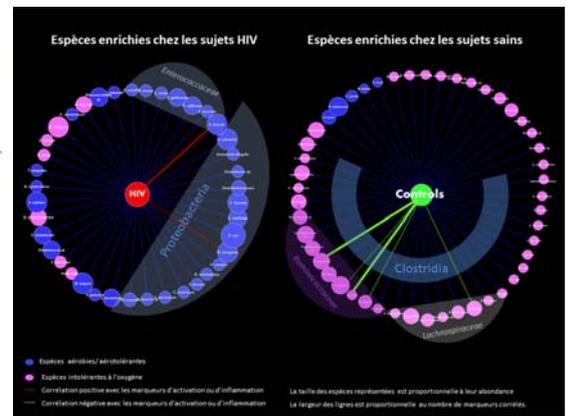
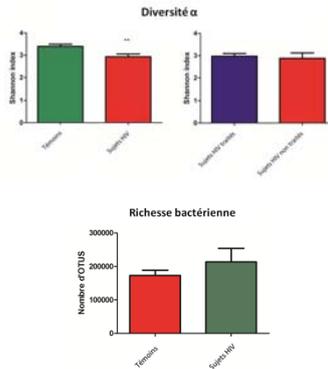
Si le patient fait piquer son bilan 2 heures avant, le médecin aura les résultats (Charge Virale et CD4) au moment de la consultation

Consultations Spécialisées

- **Suivi des patients** antérieurement suivis à la Conception et à Nord
- Une file active de 2250 patients infectés par le VIH dont 800 co-infectés VHB ou VHC (600 guéris spontanément ou sous traitement)
- Prise en charge des **nouvelles infections**, urgente et adaptée
- Prise en charge des **accidents d'exposition virale (AEV)**
- Le **traitement préventif (PREP)** et le dépistage / prévention des **IST**
- Relations et collaboration avec les **médecins généralistes** et spécialistes de ville
- Participation du **milieu associatif** et des Sciences Humaines et Sociales

Microbiote digestif et VIH

- La dysbiose du microbiote digestif du sujet VIH a été récemment associée à la progression de la maladie. Les données de la littérature sont cependant contradictoires concernant certains aspects.
- Méthodes :
 - Analyse par métagénomique d'échantillons de selles de 32 patients séropositifs dont 18 sous traitement antirétroviral, ainsi que de 17 sujets sains.
 - Mesure de marqueurs sériques liés à l'activation de l'immunité, de molécules pro-inflammatoires et de chemokines, et corrélation aux résultats de métagénomique.
- Résultats :
 - Réduction critique de la biodiversité microbienne indépendante du traitement, du statut viraémique, ou du taux de CD4, alors que la biomasse totale est intacte.
 - Prolifération d'espèces aérobies pro-inflammatoires (Enterobactéries), au détriment d'espèces anaérobies protectrices (*Faecalibacterium prausnitzii*)
- Le rétablissement de la balance anaérobie/aérobie de la flore digestive pourrait être une thérapeutique adjuvante du sujet VIH.



Guérison spontanée de l'infection VIH et endogénéisation

- Identification, parmi 1700 séropositifs VIH, de 3 patients présentant une **guérison spontanée apparente d'une infection VIH** : Définition sur des critères cliniques-immunologiques et virologiques :
 - ✓ Séropositivité VIH confirmée; infection depuis >5 ans
 - ✓ Depuis l'infection :
 - Aucun traitement antirétroviral, aucun symptôme lié au VIH, taux de lymphocytes T CD4+ normaux.
 - Culture VIH stimulée négative, absence d'ARN VIH dans le plasma et d'ADN VIH dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) par des tests standards, mais détection, à l'aide de multiples PCR nichées (<25% de PCR positives) et de séquençage de nouvelle génération (NGS), de fragments d'ADN VIH dégradés avec codons stop (Table 1).

TABLE 1. Distribution of tryptophan (W)-to-stop mutations in HIV genomes from the two case-patients and natural viral suppressors, at positions devoid of such mutations in two sets of control HIV-infected patients, one on highly active antiretroviral therapy and the other untreated

HIV genes	gag	pol	env	int	tat	rev	nef
Case patients	gag34	gag245	pol82	pol179	pol294	pol323	pol518
Proportion of sequences harbouring a W-to-stop mutation for case-patients (n=2)	0	17	0	25	0	0	0
Case patients (n=2)	0	22	0	25	25	0	0
Number of sequences harbouring a W-to-stop mutation for natural viral suppressors (n=22)	4	6	1	1	2	1	4

- Hypothèses :
 - Inactivation de l'ADN VIH médiée par APOBEC 3G (Figure 1)
 - 1^{ère} étape d'une **endogénéisation VIH** (Figure 2)
- L'un des 3 patients est mère d'un enfant séronégatif VIH et ADN VIH négatif par les tests standards :
 - Détection chez l'enfant de 2 fragments d'ADN VIH similaires à ceux obtenus chez sa mère (échantillons différents, manipulations différentes, multiples PCR nichées réalisées) (Figure 3). Détection concomitante de chimères ADN humain-ADN VIH chez la mère et l'enfant par NGS (Figure 4).
 - 1^{er} cas de détection de fragments d'ADN VIH transmis d'une mère non virémique à son enfant en l'absence d'infection verticale VIH.
- Conclusion : le transfert à la descendance de séquences rétrovirales partielles non infectieuses intégrées dans l'ADN humain est possible pour le VIH, comme ce fut probablement le cas dans la plupart des infections rétrovirales qui se sont produites chez les mammifères.



Figure 1. Mécanisme possible d'inactivation de l'ADN VIH par le remplacement de codons tryptophane par des stops

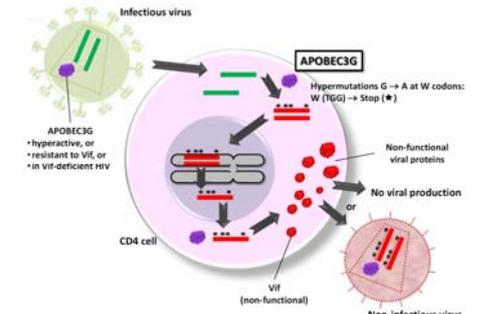
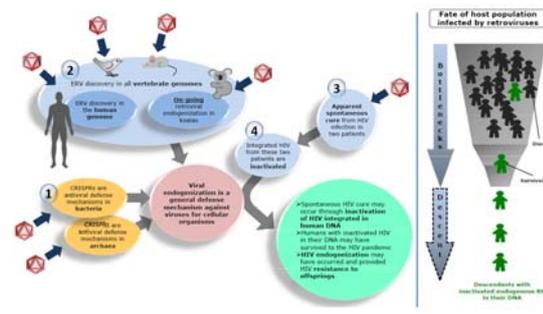


Figure 2. Endogénéisation virale comme un mécanisme général de la défense contre les virus



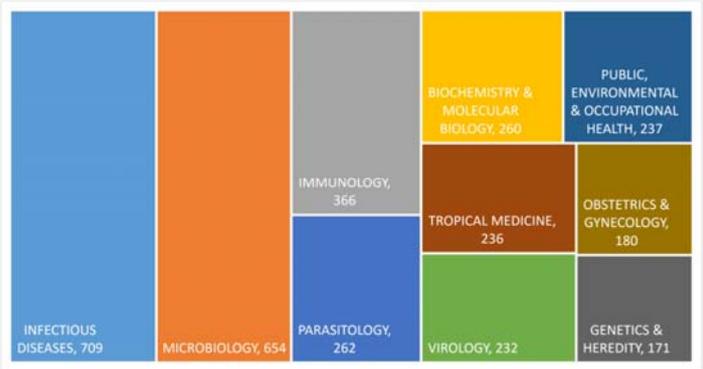
LA RECHERCHE



Bibliométrie IHU Méditerranée Infection

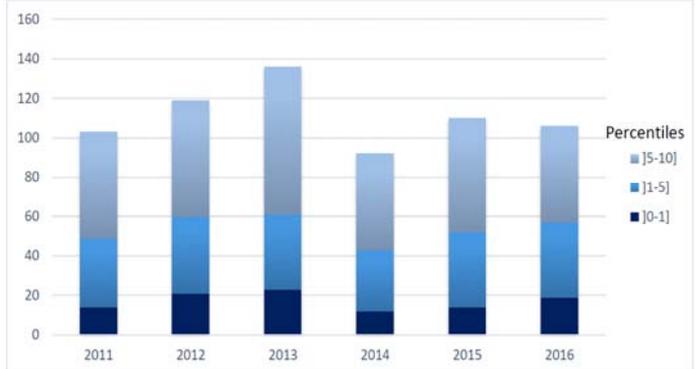


Identification des 10 premiers domaines de recherche de l'IHU

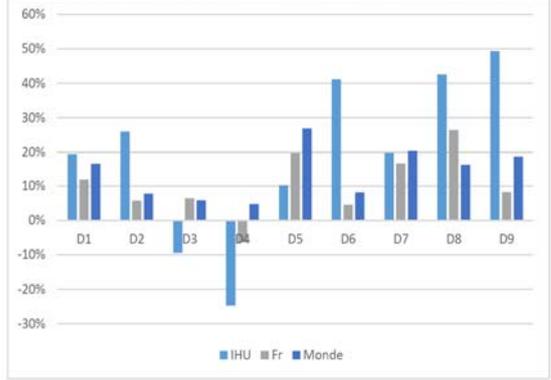


Nombres d'articles durant la période 2011-2016 : 3327

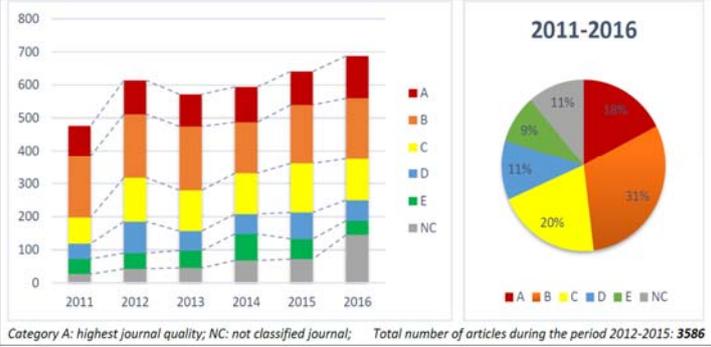
Evolution du nombre d'articles parmi les plus cités au monde par année



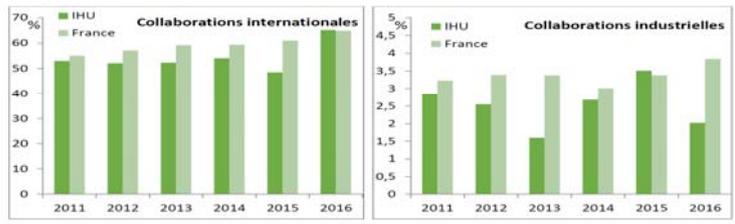
Evolution du nombre d'articles publiés sur la période 2013-2016 comparé à 2009-2012 au sein des dix principales thématiques de l'IHU : comparaison avec les évolutions en France et dans le monde



Evolution du nombre d'articles et répartition par catégorie



Collaborations internationales et industrielles au sein des articles : comparaison aux publications françaises dans le domaine



WEB OF SCIENCE™

Highly cited scientists

	NATURE	SCIENCE	NEW ENGL J MED	PNAS	THE LANCET	TOTAL
HENISSAT BERNARD	4	7	0	13	0	24
RAOULT DIDIER	1	4	1	7	5	18
VIVIER ERIC	0	3	0	1	0	4
CAMBILLAU CHRISTIAN	2	0	0	3	0	5
COUTINHO PEDRO	1	0	0	2	0	3
DE LAMBALLE XAVIER	0	0	3	1	2	6
PIERRE-FOURNIER EDOUARD	0	0	0	0	3	3
MALUSSEN BERNARD	0	1	0	2	0	3
MILLON MATTHIEU	0	0	1	1	1	3
TOTAL	8	15	5	30	11	69

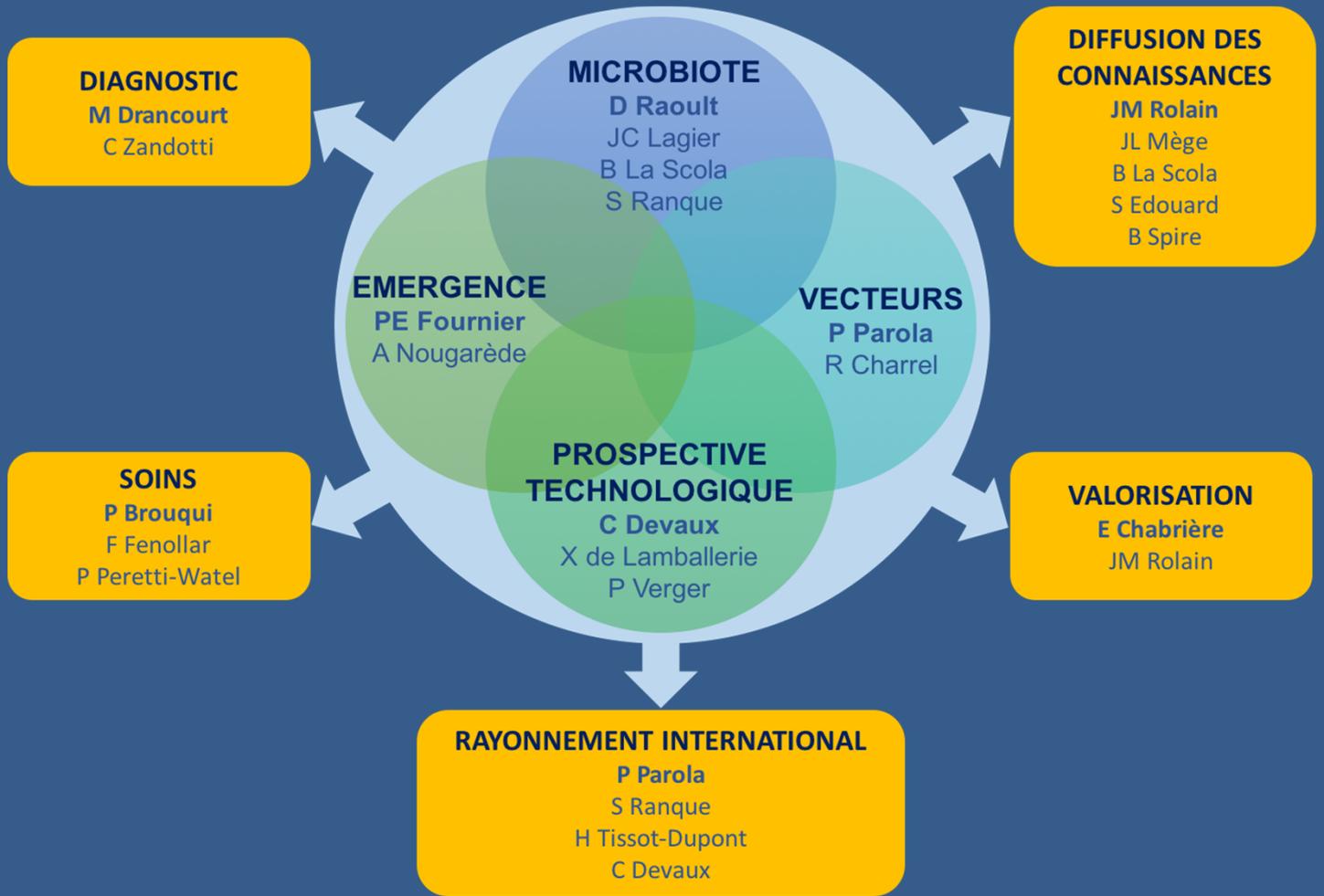
Source Pub Med 2011-2018

IHU MEDITERRANEE INFECTION RESEARCHERS' POSITION IN FOLLOWING TOPICS AMONG THE FIRST 100 AUTHORS (BY RECORD COUNT) ARE SHOWN

- 1 RAOULT D
- 20 ROLAIN JM
- 23 FOURNIER PE
- 27 PAROLA P
- 30 FENOLLAR F
- 42 BROUQUI P
- 43 DRANCOURT M
- 51 LA SCOLA B
- 52 LEPIDI H
- 100 MEGE JL

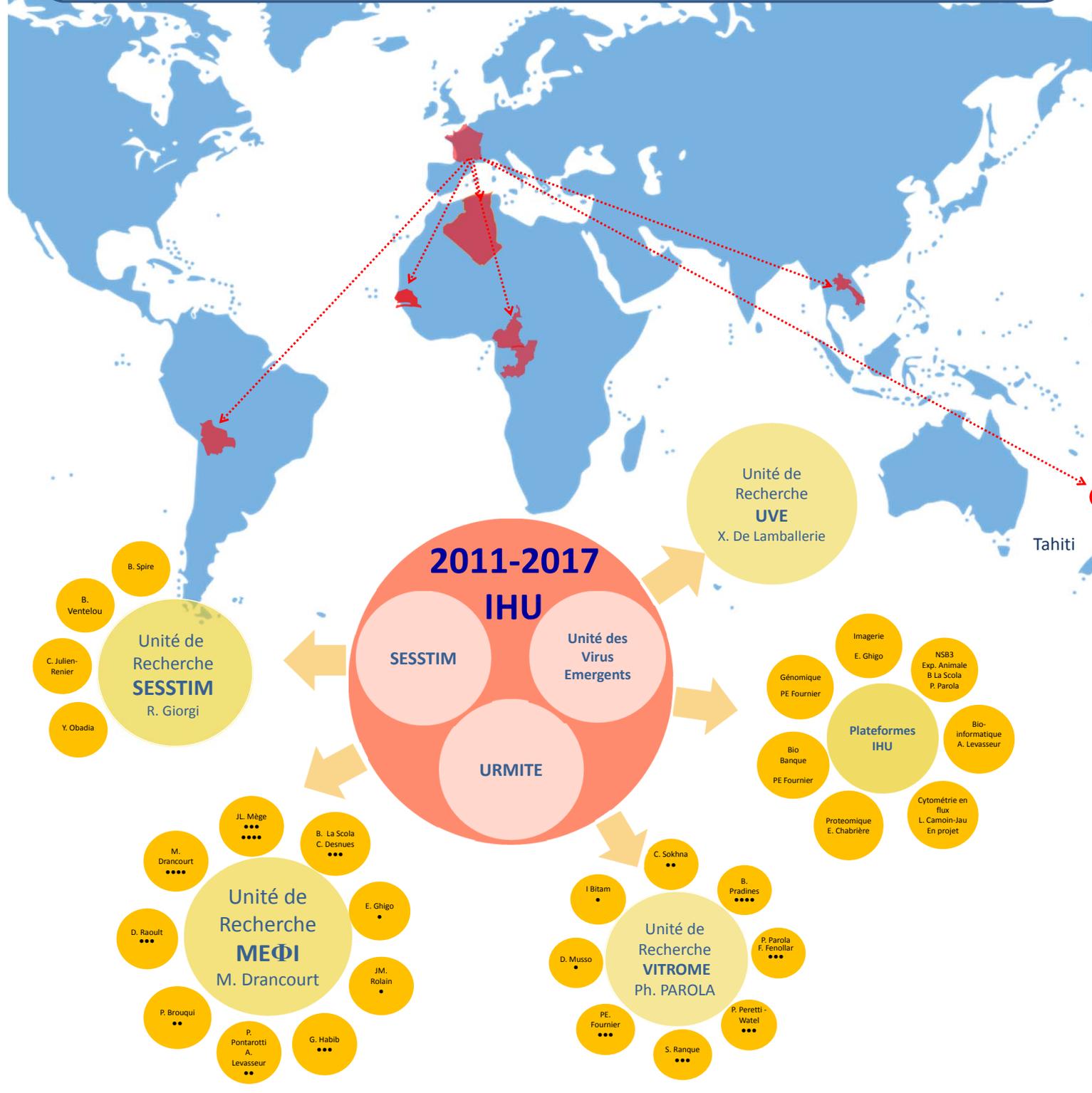
Thématiques de Recherche

PROSPECTIVE 2018-2022



Evolution des Unités de Recherche IHU: contrat quinquennal 2018-2022

Les Unités de recherche de l'IHU Méditerranée Infection vont évoluer à partir de 2018, afin de rendre plus visible l'extraordinaire spectre des recherches intégrant les Sciences Humaines et Sociales, les Maladies Infectieuses et Microbiologie Médicale, dans une perspective de formation par la recherche ouverte sur le monde du Sud francophone.





Obésité & microbes
 Senegalvirus
 Infections à Rickettsia
 Génomique microbienne
 Virus géants
 Infections & piqûres de tiques
 Microvirga
 Pathogènes émergents
 Fièvre Q
 Endocardite
 Methanomassiliicoc
 Maladie de Wh

UMR MEΦI

Microbes, Evolution, Phylogeny and Infection



Pr. Michel Drancourt, Directeur
 Pr Jean-Christophe Lagier, Directeur adjoint

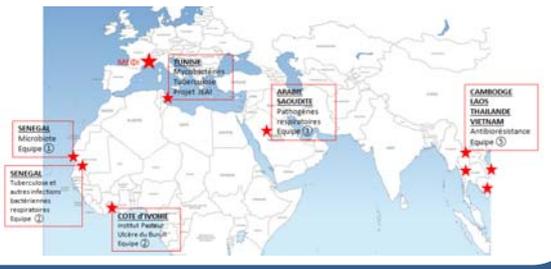


MEΦI est une nouvelle UMR créée en janvier 2018 sous les labels d'Aix-Marseille Université (AMU), de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) et d'un partenariat avec l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM).

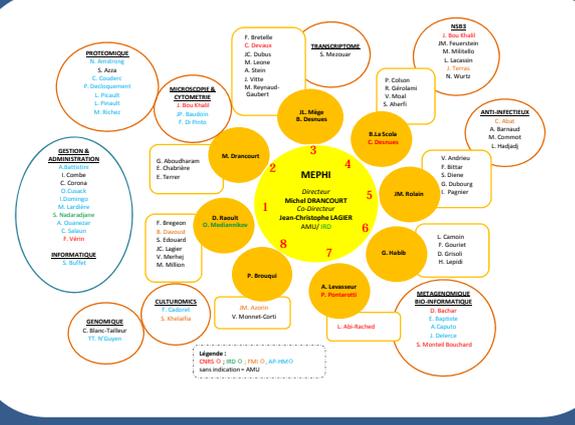
Marseille – 8 équipes
 44 Chercheurs & Enseignants
 dont 29 HDR
 13 ITA et 138 Etudiants

L'étude des **microbiotes** associés à la peau et aux muqueuses par **culturomics** et **metagenomics** permet la description par **taxogenomics** des nouvelles espèces de bactéries, de virus géants, d'archae et de champignons qui constitueront les biomédicaments de demain dans certains pathologies cancéreuses, nutritionnelles et métaboliques.
 Ces travaux étendus aux échantillons anciens par **paleomicrobiologie** permettent le diagnostic des épidémies anciennes (**peste, typhus, bartonelloses**) et la compréhension de modèles épidémiologiques tels que la transmission par les **ectoparasites humains**, modifiant la prévention d'extension épidémique.
 Egalement, les interactions entre pathogènes, microbiotes et **hôtes** sont étudiées par une approche intégrant réponse de l'hôte, **résistance microbienne** et finalement anthropologie et sociologie des populations soignants-patients-public; dont l'**endocardite infectieuse** est un exemple.

MEΦI : Collaborations en cours et projets scientifiques au SUD



La **vie scientifique** de MEΦI est organisée à l'IHU méditerranée infection. Les réunions clés sont le « Work in progress » hebdomadaire où les étudiants en Master 2 et en thèse présentent l'avancée de leur travaux, le bimensuel « Emerging » où les chefs d'équipes et chefs de projets de MEΦI et des autres UMR de l'IHU se réunissent, et le séminaire hebdomadaire où des scientifiques français ou étrangers de haut niveau viennent présenter leur recherche.



- Equipe 1 : **Microbiota**. Pr **Didier Raouf**– Dr **Oleg Mediannikov**, AMU.
- Equipe 2 : **Discovery of ancient and new pathogens**. Pr. **Michel Drancourt**.
- Equipe 3 : **Infections, gender and pregnancy** Pr. **Jean-Louis Mège** – **Benoît Desnues**
- Equipe 4 : **Human, animal and environmental (mega)viromes within microbiota**. Pr **Bernard La Scola** Dr **Christelle Desnues**
- Equipe 5 : **Antimicrobial agents and resistance, surveillance and therapeutic strategies**. Pr. **Jean-Marc Rolain**
- Equipe 6 : **Cardiovascular Infections**. Pr. **Gilbert Habib**
- Equipe 7 : **Evolutionary biology**. Pr **Pierre Pontarotti** – Pr. **Anthony Levasseur**
- Equipe 8 : **Innovative approaches to understand and control contagion in hospital**. Pr. **Philippe Brouqui**





UMR VITROME

Vecteurs – Infections Tropicales et Méditerranéennes



Pr. Philippe PAROLA
Directeur

Pr F. FENOLLAR – PC B. PRADINES
Directeurs adjoints



VITROME est une nouvelle UMR créée en janvier 2018 sous les labels d'Aix-Marseille Université (AMU), de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), du Service de Santé des Armées (SSA), et d'un partenariat avec l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM) et l'Institut Louis Malardé (ILM) de Polynésie Française.

Avec 5 équipes situées dans l'IHU **Méditerranée Infection** à Marseille et 3 équipes en zone tropicale (Sénégal, Polynésie Française) et Méditerranéenne (Algérie), VITROME est une UMR d'envergure internationale.

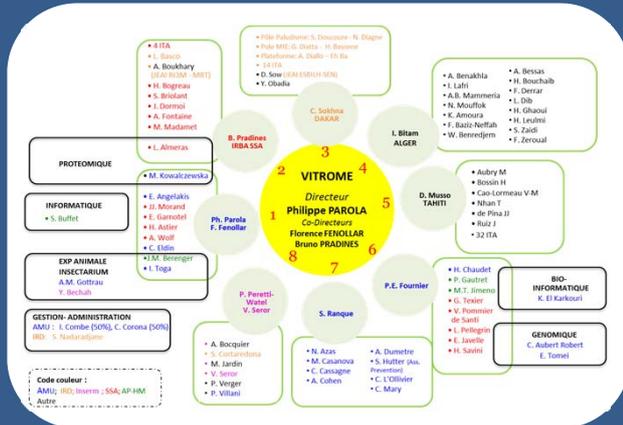
Les **maladies vectorisées** et leurs arthropodes **vecteurs** (comme les moustiques, les tiques, les poux, les puces,...), les **zoonoses**, et les maladies **parasitaires** sont au cœur d'une recherche basée sur la **technologie** et l'**observation**, qui bénéficie des équipements et plateformes de l'IHU Méditerranée Infection.

La **surveillance** des maladies infectieuses (depuis la surveillance épidémiologique à la surveillance génomique) ainsi qu'une approche en **sciences humaines et sociales** sont développées.

La **vie scientifique** de VITROME est organisée à l'IHU méditerranée Infection. Les réunions clés sont le « Work in progress » hebdomadaire où les étudiants en Master 2 et en thèse présentent l'avancée de leur travaux, le bimensuel « Emerging » où les chefs d'équipes et chefs de projets de VITROME et des autres UMR de l'IHU se réunissent, et le séminaire hebdomadaire où des scientifiques français ou étrangers de haut niveau viennent présenter leur recherche.



Marseille – Dakar – Papeete – Alger
8 équipes - 2 JEAI
66 Chercheurs & Enseignants
chercheurs dont 19 HDR
67 ITA 48 Etudiants



- Equipe 1 : Entomologie médicale, zoonoses et microbiologie. Pr Philippe Parola – Pr Florence Fenollar, AMU.
- Equipe 2 : Paludisme et vecteurs. PhC Bruno Pradines, IRBA SSA.
- Equipe 3 : Maladies infectieuses persistantes et émergentes en Afrique de l'Ouest (Dakar). Cheikh Sokhna, DR IRD.
- Equipe 4 : Vecteurs et maladies vectorisées au Maghreb (Alger). Idir Bitam, MCU Ecole Supérieure Sciences de l'Aliment et Industrie Agro-Alimentaire.
- Equipe 5 : Maladies infectieuses endémiques et émergentes en Polynésie Française (Papeete). Dr Didier Musso, Dir. Laboratoire recherche et diagnostic, Institut Louis Malardé.
- Equipe 6 : Surveillance épidémiologique et moléculaire des maladies infectieuses. Pr Pierre-Eduard Fournier, AMU.
- Equipe 7 : Eucaryotes tropicaux pathogènes et mycologie. Pr Stéphane Ranque, AMU.
- Equipe 8 : Dilemmes, décisions, risques et actes médicaux. Patrick Peretti-Watel, DR Inserm - Valérie Seror, CR Inserm.



Virologie médicale de l'IHU : une perspective européenne

Unité des Virus Emergents (UVE)

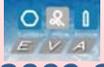
Aix Marseille Univ – IRD 190 – INSERM 1207 – SSA – EFS



VIZIER 2005-2009

- FP6, 23 partenaires, 13M€, **coordination AMU**
- Identifier des cibles protéiques virales de virus à ARN, pour la mise au point d'antiviraux mais avec une approche beaucoup plus systématique bâtie sur le modèle du pipeline
- invention du concept de WAVE
- 300 virus, 1200 protéines, 60 structures résolues
- collaborations avec Astra-Zeneca, Johnson & Johnson, Tibotec, et Novartis

suite

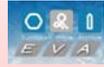


EVA 2009-2014 FP7 - European Virus Archive

L'Europe doit pouvoir disposer d'une collection de virus et de produits dérivés pour développement de la recherche académique et industrielle

- 9 partenaires pour projet de 7 M€
- **coordination AMU**
- **EVA est devenu un acteur incontournable** dans le contrôle de crises sanitaires majeures (MERS-CoV et Ebola).

suite



EVAg 2015-2020 H2020 – EVAglobal

- Concept identique avec extension au domaine vétérinaire
- expansion extra-européenne
- 25 partenaires EU et extra-EU
- 10 partenaires associés
- **coordination AMU**
- 12 M€



EVD LabNet 2016-2020

- UMR190 AMU in the management team
- funded by ECDC
- supports patient diagnostics, surveillance and outbreak response
- access to state-of-the-art European diagnostic portfolio and diagnostic capacity and capability



SILVER 2010-2015

- FP7, 12 M€, 20 partenaires, **coordination AMU**
- biologie structurale + virologie + pharmaco-chimie
- transfert de composés antiviraux vers INDUSTRIE
- nombreux « lead » en cours de transfert industriel

L'UMR_D190 « Emergence des Pathologies Virales » (EPV) possède 3 groupes de recherche

- (i) **émergence et génomique des virus à ARN**
- (i) **thérapeutiques antivirales**
- (ii) **éco-épidémiologie virale et santé publique**

L'UMR UVE coordonne ou participe à 9 projets européens



EDENext 2011-2015

- FP7, 12M€, 46 partenaires
- aspects biologiques, écologiques et épidémiologiques des maladies vectorisées: introduction – émergence – dissémination
- UMR_D190 dans le groupe "maladies transmises par les phlébotomes"
- >10 articles dans le projet



PREDEMICS 2011-2017

- FP7, 12M€, 18 partenaires, multidisciplinaire
- Préparation / Prédiction / Prévention de l'émergence des maladies zoonotiques virales avec potentiel pandémique
- UMR190 sur Encéphalite Japonaise

ZAPI 2015 - 2020

"Zoonoses Anticipation and Preparedness Initiative" est un projet européen "IMI"

- développement d'une plateforme universelle pour -la caractérisation antigénique des pathogènes zoonotiques émergents
- design et la production rapide de vaccins et d'agents neutralisants
- UMR_D190 → production de virus atténués par réencodage génomique dans des cellules d'insectes.
- Meril, Medimmune (Astra Zeneca), BASF, et Sanofi Pasteur

Ebola MoDRAD 2015-2018

- European project
- developing robust, sensitive and rapid diagnostic tools for field investigation



EurNegVec COST 2014-2018

- Réseau Européen d'étude de vecteurs négligés et des infections transmises par ces vecteurs, Action TD-13-03
- 34 pays, 58 partenaires, 5 working groups
- Le Pr Charrel a été nommé 1^{er} suppléant français au comité de gestion du domaine
- actions de formation et de recherche entre partenaires européens dans une optique One Health.

FAVIBOLA 2014-2016



- efficacité du Favipiravir dans l'infection Ebola
- 1 essai clinique chez l'homme en Guinée Conakry
- 1 essai chez le singe dans le P4 de Lyon
- L'UMR_D190 coordonne les essais chez le singe
- L'UMR_D190 réalise les analyses de microvariabilité virale

EBOLA_Tx 2014-2015



- efficacité de la transfusion de produits sanguins de survivants d'infection Ebola chez des patients infectés par le virus Ebola
- essai clinique qui sera réalisé en Guinée Conakry
- L'UMR_D190 est responsable du workpackage « Laboratoire »



ZIKALLIANCE – 2016-2019

- H2020, 14M€, 53 partenaires, multidisciplinaire, coordination UMR190 – INSERM
- clinical, fundamental, environmental and social aspects of ZIKV infection
- impact of ZIKV infection during pregnancy
- natural history of ZIKV in humans and their environment
- to develop a preparedness platform in Latin America and the Caribbean



Equipe PATHOVIROME

Membres de l'équipe : C. Desnues (CR1, HDR, directrice), A. Bordigoni (M2), S. Bouchard (IE), R. Duraisamy (postdoc), M. Gaudin (thèse), S. Halary (postdoc), N. Rascovan (postdoc)
Membres passés : M. Boyer (postdoc), H. Cécilia (INSA), A. Collet (M1), L. Fancello (thèse), N. Popgeorgiev (postdoc), L. Sauvat (DUT), S. Temmam (thèse), D. Thi Anh (M2)

Notre équipe étudie la composition, la diversité, la dynamique et l'évolution des communautés virales (modernes et anciennes) environnementales et associées à un hôte humain ou animal

Nos recherches reposent sur des techniques de séquençage à haut débit, bioinformatique, biologie moléculaire et biologie cellulaire

Virome humain et pathologies

❖ *Quelle est l'étendue de la diversité des communautés virales associées à l'homme? Quels changements interviennent dans ces communautés et chez l'hôte en cas de maladie? Peut-on découvrir de nouveaux virus responsables de pathologies humaines?*

Cohortes

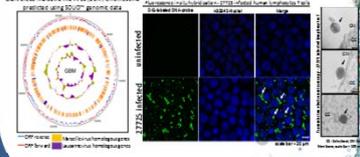
Donneurs de sang, patients transplantés rénaux ou atteints de maladie cardiaque inflammatoire (péricardites, myocardites, endocardites), adénopathies

« Au fil de l'eau »

Encéphalite fulgurante, hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophiles (HAE) ou maladie de Kimura, vaginoses, adénopathies

Exemples de résultats :

❖ Nouveau virus géant de la famille des *Marseilleviridae* dans le sang de donneurs



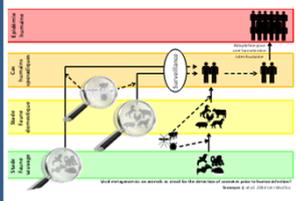
❖ Nouveau Polymavirus humain (HPyV6) découvert dans un ganglion lymphatique de patient atteint d'HAE



• **Collaborations :** Pr. Didier Raoult, Pr. Michel Drancourt, Pr. Jean-Jacques Grob, Pr. Florence Fenollar, Pr. Louis Hoffart

Virome animal et zoonoses

❖ *Est-il possible de prévoir/détecter l'émergence de nouvelles zoonoses à travers l'inventaire exhaustif d'agents infectieux viraux de réservoirs/vecteurs connus de zoonoses?*



Arthropodes hématophages

(culicoïdes, tiques, puces, poux, punaises + faune sauvage et domestique, eau environnante collectés au Sénégal dans une approche One Health

Viande de Brousse

Viande séchée/fumée ou fraîche (singe, chauve souris...) importée illégalement ou collectée dans des marchés de République Centrafricaine ou du Congo

Exemples de résultats :

Découverte d'un nouveau virus géant (Faustovirus) de la famille des *Asfarviridae*, d'une nouvelle espèce de thogotovirus (*Dielmo orthomyxovirus*) et d'un nouveau genre de rhabdovirus (genre *Dielmovirus*)

• **Collaborations :** Dr. Oleg Mediannikov, Dr. Bernard Davoust, Pr. Philippe Parola, Pr. Bernard La Scola, Dr. Yves Lignereux

Viromes environnementaux

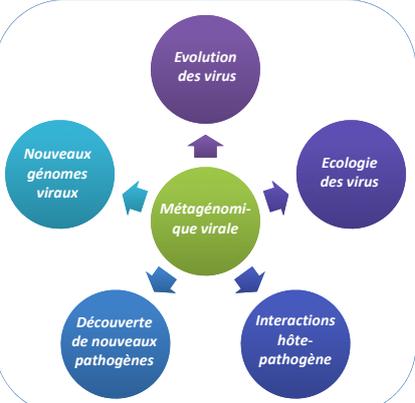
❖ *Quelle est l'étendue de la diversité et le rôle écologique des communautés virales dans des environnements extrêmes ou anthropisés? Comment les virus participent à l'adaptation de leur hôte?*

- Stromatolithes modernes (Bahamas et Mexique)**
- Gueltes du Sahara (Mauritanie)**
- Permafrost (Sibérie)**
- Coraux de la bale de Nha Trang (Vietnam)**
- Lac Diamante hypersalé (Argentine)**
- Lac Dziani d'origine volcanique (Mayotte)**

Exemples de résultats :

❖ Reconstruction de génomes de nouveaux halovirus d'archées

• **Collaborations :** Dr. Oleg Mediannikov, Dr. Yvan Bettarel, Dr. Jean-François Trappe, Dr. Maria Eugenia Fariás



Paléométagenomique

❖ *Peut-on retracer l'histoire évolutive de certains virus/bactéries (pathogènes ou non) à travers l'étude de la composition et de la diversité virale et bactérienne d'échantillons anciens?*

- Mammouth de Sibérie (>30,000 ans)**
Analyse taxonomique et fonctionnelle du microbiote intestinal ancien d'un mammouth exceptionnellement préservé
- Virome coprolithes humains (XIVème siècle)**
Première étude de la composition d'un virome intestinal ancien
- Dents anciennes Nigéria (XIIIème siècle)**
Recherche de l'origine du décès (maladie infectieuse ou sacrifice)
- Résistome ancien (humain et environnemental)**
Méta-analyse de la distribution et de la prévalence de gènes de résistance aux antibiotiques

Exemples de résultats :

❖ Reconstruction *in-silico* d'une β -lactamase (pénicillinease de très haut niveau) fonctionnelle à partir de virome anciens
 ❖ Isolement de nouvelles bactéries et virus du microbiote de mammouth

• **Collaborations :** Pr. Michel Drancourt, Dr. Gérard Aboudharam, Pr. Jean Marc Rolain, Pr. Bernard La Scola, Dr. Matthieu le Bailly, Dr. Oleg Mediannikov, Dr. Alexei Tikhonov

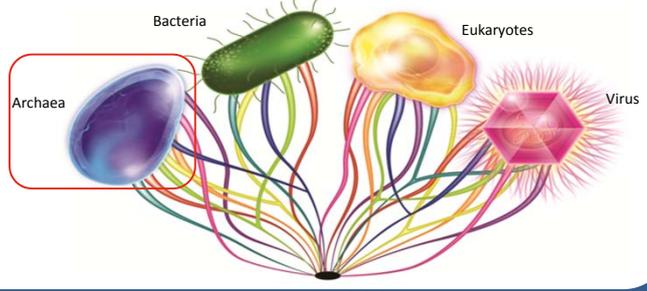
Valorisation/support de nos recherches :

- 5 publications représentatives : Desnues *et al.*, 2008 *Nature* ; Fancello *et al.*, 2013 *ISME Journal*, Popgeorgiev *et al.*, 2013 *Journal of Infectious Diseases*, Appelt *et al.*, 2014 *Applied and Environmental Microbiology*, Rascovan *et al.*, 2016 *Clinical Infectious Diseases*.

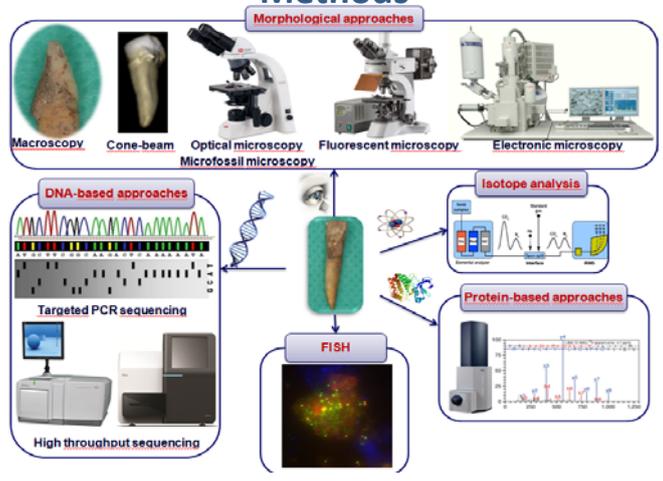
- Nos travaux sont soutenus par le **Conseil Européen de la Recherche** (Starting Grant 242729), **L'Agence Nationale de la Recherche**(ANR-13-JSV6-0004, programme JCJC), la **fondation TOTAL**, **SANOFI-PASTEUR** et les crédits récurrents du CNRS

Team 2 Archealogy: Archaea as emerging pathogens

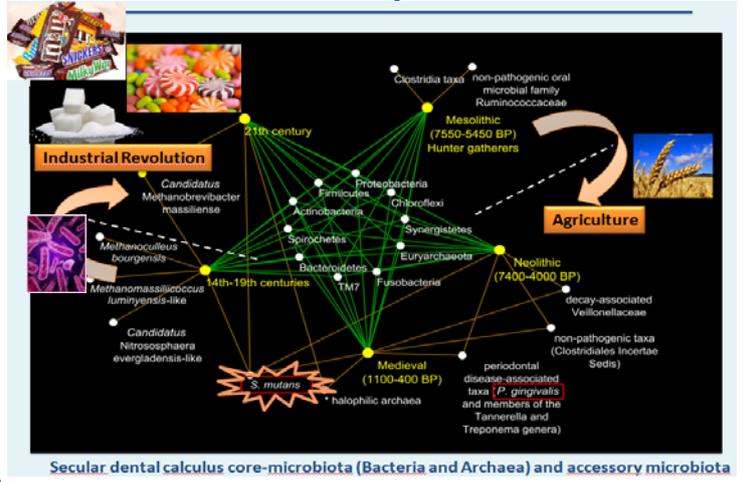
- Archaea are prokaryotes forming one of the domains of life
- They are primarily known as environmental organisms
- They are emerging in human microbiota
- We discovered their role as emerging pathogens



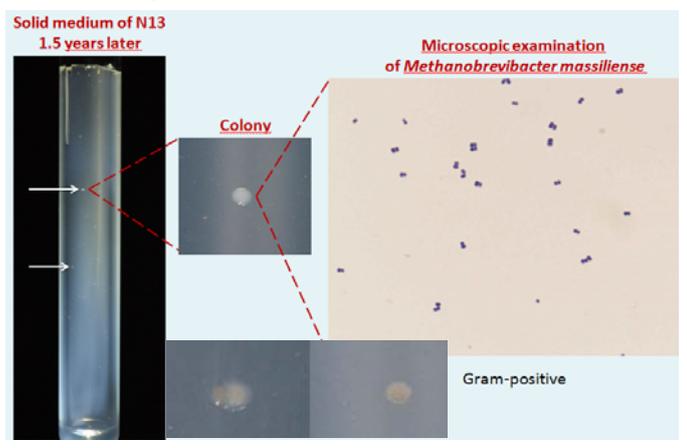
Paleomicrobiology of Human Archaea, Methods



Paleomicrobiology of Human Archaea, Secular dental calculus core-microbiota



Methanogens as fastidious archaea



Methanogens as emerging pathogens: Brain abscess



- Our laboratory is the only one to look for archaea in routine Clinical Microbiology
- We have pieces of evidence for methanogens as pathogens in mixed infection in parodontitis
- We have pieces of evidence for methanogens as opportunistic pathogens in abscesses

PALÉOMICROBIOLOGIE:

Etude des grandes épidémies du passé

TRAVAUX PLURIDISCIPLINAIRES DANS L'IHU:
Histoire, Anthropologie, Biologie, Médecine

EXPLORER LES MICROBIOTES ET VIROMES ANCIENS



Mammoth, 30.000 ans



Momies, Amérique du Sud



Coprolites, 14^{ème} siècle

DETECTER LES PATHOGÈNES ANCIENS

DECOUVERTE DE LA PESTE Justinienne et Médiévale

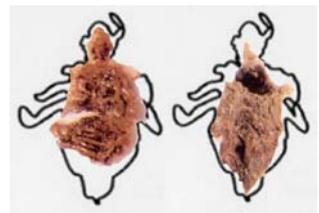
Le Grand Saint-Antoine apporte la peste à Marseille (25 Mai 1720)



MALADIES DES GRIFFES DU CHAT
Louvre, époque Saint-Louis

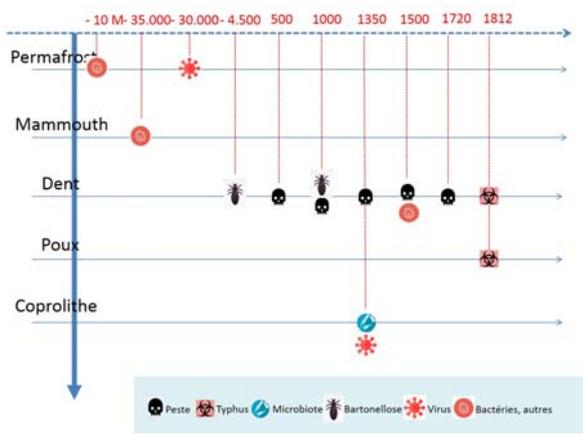
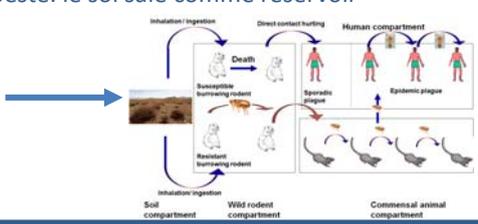
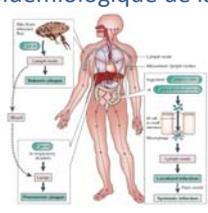


TYPHUS
Retraite de Russie, 1812



APPLICATIONS A LA MAITRISE MODERNE DE LA CONTAGION

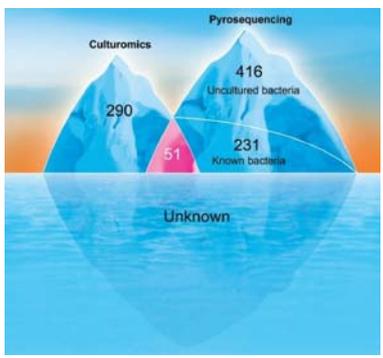
- Le microbiote digestif, source de pathogènes
- Rôle du pou dans le phénomène épidémique: typhus, Bartonella, peste
- Changement du modèle épidémiologique de la peste: le sol salé comme réservoir



Exploration de la diversité du microbiote humain par culturomics

La métagénomique est devenue au début des années 2000 le gold standard de l'étude des écosystèmes complexes, en particulier du microbiote digestif humain.
 Microbial culturomics, basé sur la multiplication des conditions de culture avec identification par MALDI TOF a permis de concurrencer cette approche unique.

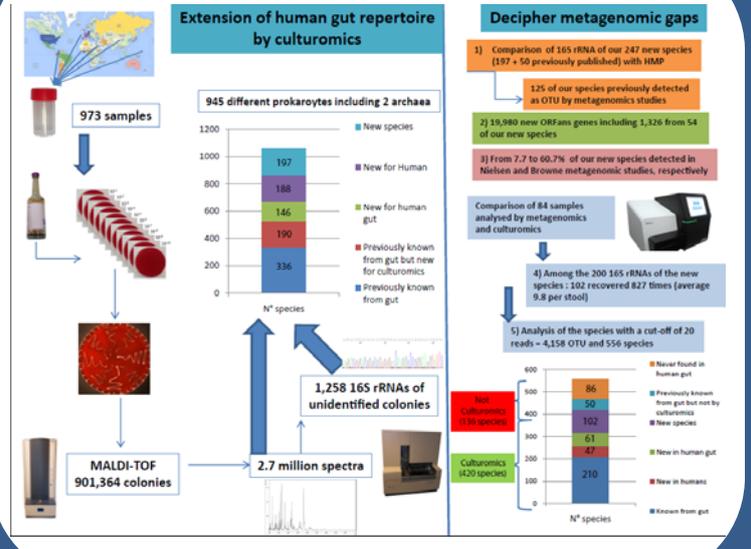
2011-2012 : Complémentarité



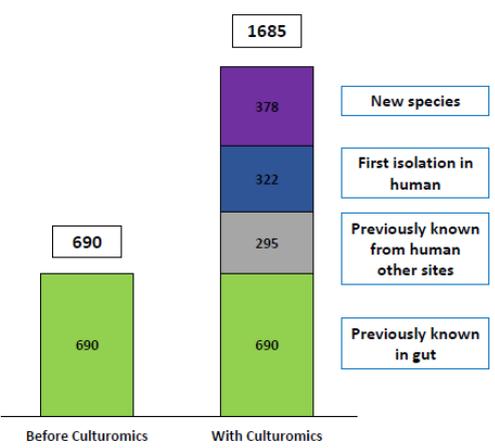
212 conditions de culture

Etudiant 3 selles, seules 15% des espèces sont détectées de façon concomitante par culture et pyroséquençage

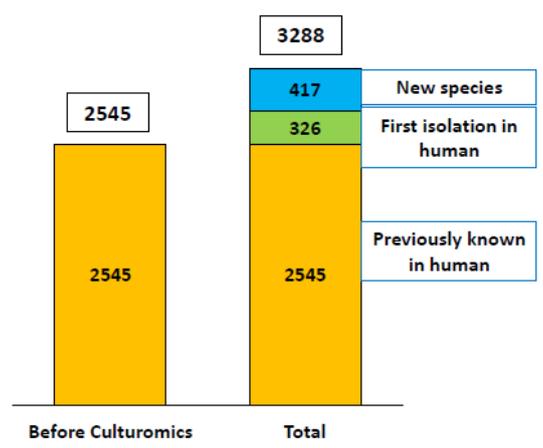
2016 : Extension



Près de 1600 espèces bactériennes cultivées du tube digestif dont 378 nouvelles espèces isolées dans notre laboratoire



Extension aux autres microbiotes humains

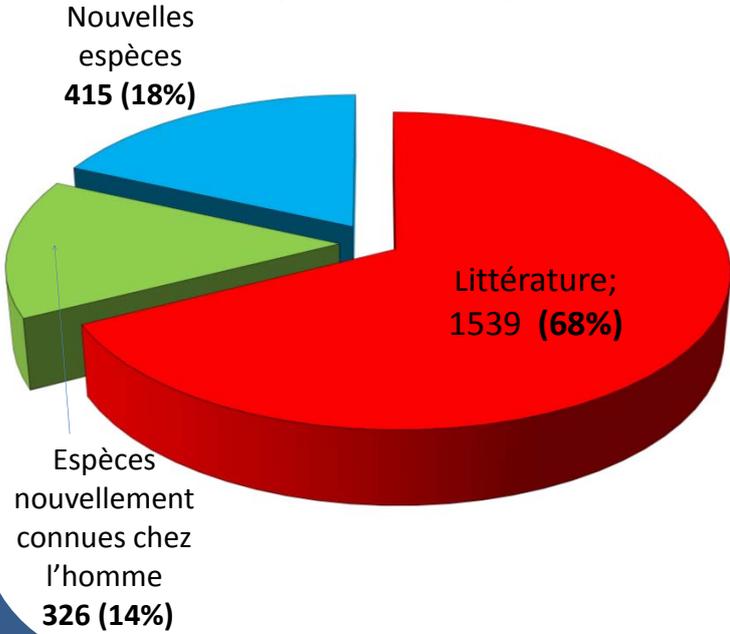


References:

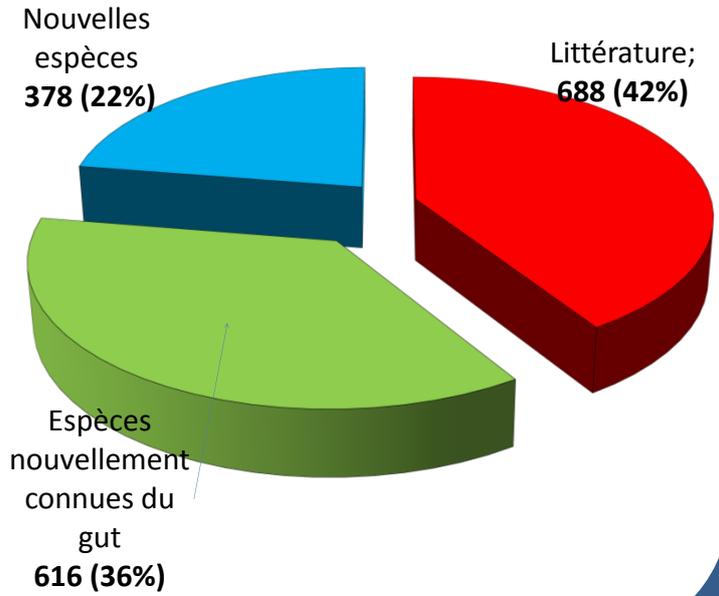
Lagier JC, Armougom F, Million M et al. Microbial culturomics : paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clin Microbiol Infect* 2012.
 Lagier JC, Hugon P, Khelaifia S. et al. The rebirth of culture in microbiology through the example of culturomics to study human gut microbiota. *Clin Microbiol Rev.* 2015
 Hugon P, Dufour JC, Colson P et al. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis.* 2015
 Lagier JC, Khelaifia S, Tidjani Alou M et al. Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics. *Nature Microbiology*, 2016.
 Lagier JC, Drancourt M, Charrel R, et al. Many more microbes in humans: enlarging the microbiome repertoire, *Clin Infect Dis* 2017

Culturomics

**Apport de l'IHU dans la découverte
Des microbes humains
(2280 bactéries)**

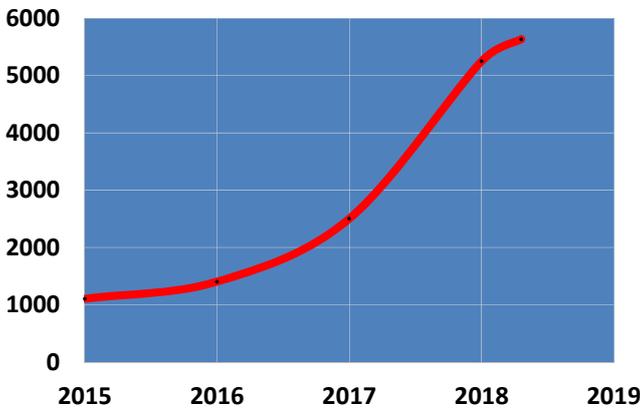


**Apport de l'IHU dans l'exploration
du microbiote digestif humain
(1682 bactéries)**

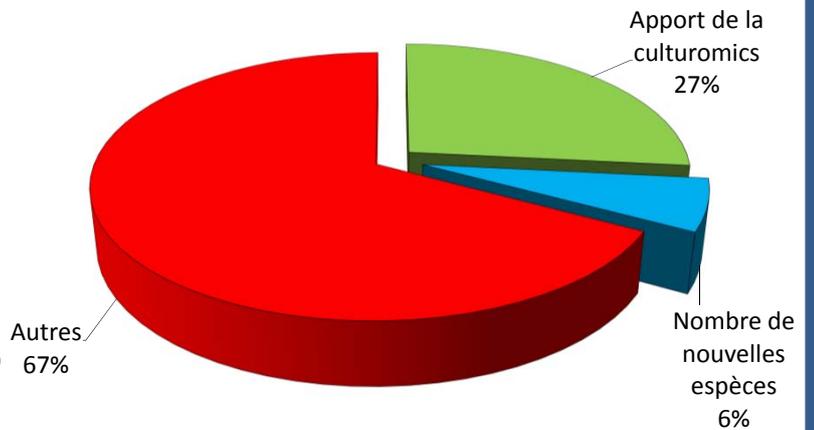


Collection de souches (CSUR)

Evolution CSUR

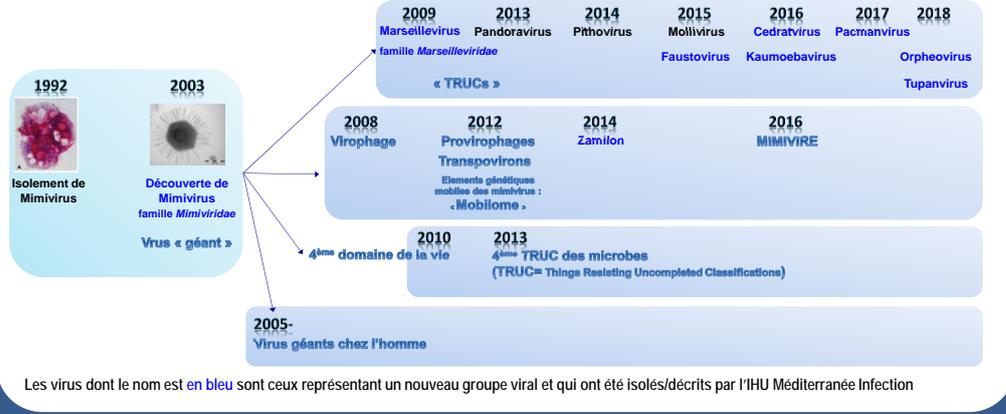


**L'apport de la Culturomics dans la collection
CSUR**



Les virus géants associés aux amibes

CHRONOLOGIE DES DÉCOUVERTES ET DE L'ÉTUDE DES VIRUS GÉANTS



Les virus dont le nom est en bleu sont ceux représentant un nouveau groupe viral et qui ont été isolés/décrits par l'IHU Méditerranée Infection

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES VIRUS GÉANTS ≠ DES AUTRES VIRUS, PROCHES DES MICROBES



VIRUS GÉANTS ISOLÉS

Les virus dont le nom est en bleu sont ceux isolés/décrits par l'IHU Méditerranée Infection (année, nombre d'isolats IHU Méditerranée Infection/monde)

- Mimivirus (2003, 90/93 isolats)
- Marseillevirus (2009, 29/31)
- CroV (2010, 1)
- Pandoravirus (2013, 2/5)
- Pithovirus (2014, 1/2)
- Faustovirus (2015, 11/11)
- Mollivirus (2015, 1)
- Yasminevirus (2015, 1)
- Tupanvirus (2015, 1)
- Kaumoebavirus (2015, 1)
- Orpheovirus (2015, 1)
- Cedratvirus (2016, 1)
- Pacmanvirus (2016, 1)

UNE 4^{ÈME} BRANCHE DU VIVANT



ISOLEMENT À HAUT DÉBIT, GÉNOMIQUE ET BIOLOGIE DES VIRUS GÉANTS

- Méthode d'isolement à haut débit (incluant cytométrie de flux)
- ≈ 100 génomes séquencés
- Phylogénomique, transcriptomique, protéomique

- Des génomes mosaïques

- Composants de l'appareil de traduction : présents et plus nombreux dans Tupanvirus que dans certains micro-organismes cellulaires : présence de 2 séquences introniques d'ARN ribosomal 18S

- Identification de la présence d'un épissage inédit

DÉCOUVERTE DES VIROPHAGES (LES 1^{ERS} VIRUS DE VIRUS) ET AUTRES ÉLÉMENTS GÉNÉTIQUES MOBILES DES MIMIVIRUS, ET D'UN SYSTÈME GÉNÉTIQUE DE DÉFENSE DES MIMIVIRUS CONTRE LES VIROPHAGES

- Les virophages (Sputnik1, 2, et 3, Zamilon), les 1^{ers} virus infectant d'autres virus, peuvent s'intégrer dans le génome des mimivirus, ainsi que les transposons = éléments génétique mobiles des virus géants

- MIMIVIRE = mécanisme génétique responsable de « l'immunité » antivirale chez les mimivirus contre les virophages (par intégration de leurs séquences)

MIMIVIRE = mimivirus virophage resistance element

27 identified genes

PRÉSENCE DES VIRUS GÉANTS CHEZ L'HOMME

- Présence et pouvoir pathogène (pneumopathies) des mimivirus par études séro-épidémiologiques, détection moléculaire et obtention des premiers isolats humains
- Détection de marseillevirus dans des selles, du sang et des ganglions humains (adénite, lymphome)
- Identification d'un mégavirome humain (incluant dans les mégagénomes)

Recherche sur les maladies infectieuses émergentes

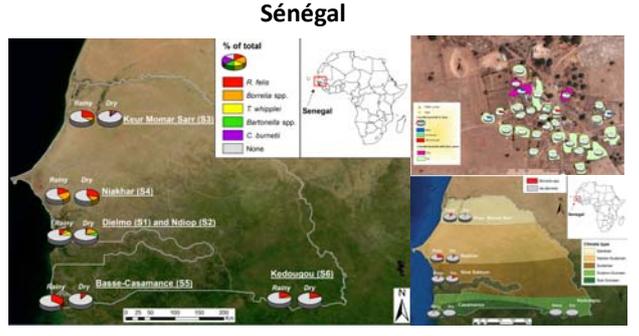
Recherche spécialisée dans l'étude des maladies infectieuses émergentes, l'investigation de terrain et l'installation de plateformes diagnostiques

Zones géographiques d'étude en Afrique

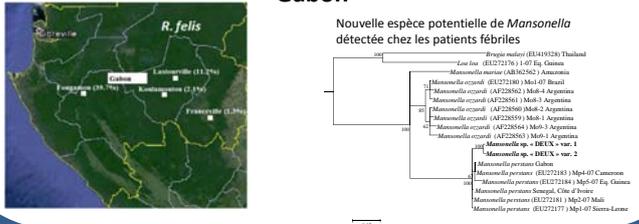


Pays	Patients	Sujets contrôles
Sénégal	> 2500 patients	> 400 sujets contrôles
Gabon	1258 patients	160 sujets contrôles
Côte d'Ivoire	463 patients	360 sujets contrôles
Guinée Conakry	440 patients	53 sujets contrôles
Guinée-Bissau	En cours	

Distribution de quelques micro-organismes



Gabon



Plateformes diagnostiques et de recherche

Laboratoire Point-Of-Care

Plateforme installée en 2011: Dielmo (Sénégal)
 Au sein du dispensaire
 Diagnostic rapide dans le temps du soin

Plateforme installée en 2016: Niakhar (Sénégal)



Spectrométrie de masse MALDI-TOF, Dakar (Sénégal)

Plateforme installée en 2012
 Au sein de l'hôpital Principal de Dakar

Identification : Microorganismes Arthropodes

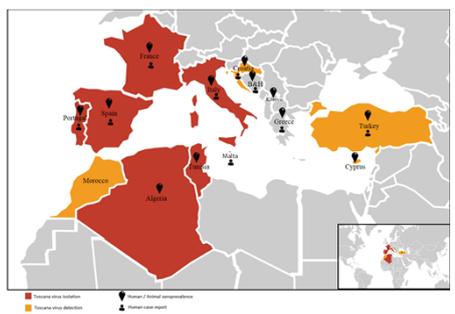
F Fenollar, B Sambe-Ba, B Fall

Laboratoire de cultures exigeantes, Dakar (Sénégal)

Plateforme installée en 2012
 Au sein du Campus UCAD-IRD (Hann-Maristes)

Borrelia crocidurae

Cartographie du risque d'exposition aux maladies virales vectorisées par les phlébotomes



Séroprévalence du virus Toscana au Nord et au Sud de la Méditerranée

Algérie	300 sujets	35%
Tunisie	1280 sujets	40%
France	15 000 donneurs de sang	4-10%

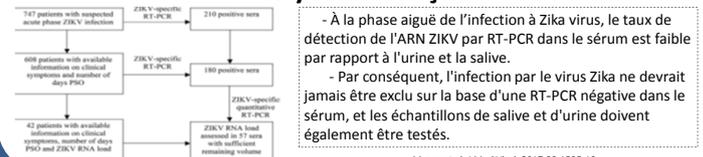
Endocardites à hémocultures négatives

France	1042 patients
Algérie	110 patients
Maroc	19 patients



Gradient des endocardites à *Bartonella*

Détection moléculaire du virus Zika dans le sang Détermination de la charge d'ARN lors de l'épidémie de Polynésie française



- À la phase aiguë de l'infection à Zika virus, le taux de détection de l'ARN ZIKV par RT-PCR dans le sérum est faible par rapport à l'urine et la salive.

- Par conséquent, l'infection par le virus Zika ne devrait jamais être exclue sur la base d'une RT-PCR négative dans le sérum, et les échantillons de salive et d'urine doivent également être testés.

Musso et al. J Med Virol. 2017;89:1505-10.

Greffe de microbiote fécal

La greffe de microbiote fécal fait désormais partie des recommandations Européennes de traitement dans les formes récurrentes d'infections à *Clostridium difficile*. Le ribotype 027 apparu dans la région en 2013 est associé à une mortalité élevée chez les sujets âgés institutionnalisés. Plusieurs approches dans le traitement du CD et dans d'autres indications ont été développées à l'IHU :

Greffe fécale précoce et *C. difficile* 027

Epidémie de *Clostridium difficile* 027 à Marseille, = mortalité supérieure à 50% à 1 mois et 75% des décès durant la première semaine rendant inadaptée la recommandation de proposer une greffe fécale seulement après plusieurs rechutes. Cela justifiait la réalisation de greffe fécale précoce.

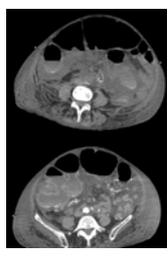
Naso-gastric route:
-No anesthesia risk
-Well tolerated (no severe adverse effect)

Early fecal Transplantation And *C. 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

Réduction de la mortalité par 5

Lagier et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015

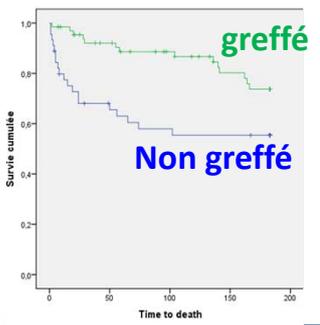
Greffe fécale précoce et formes graves d'infections à *C. difficile* = case report



Efficacité de la greffe chez 2 patients ayant une infection grave à CD toxine B dont 1 hospitalisé en réanimation

Million et al. Int J Antimicrobial Agents 2015

Greffe fécale précoce et formes graves d'infections à *C. difficile* = cohorte



Sur 111 patients CD évalués entre 2013 et avril 2016, dont 66 greffés, dans un modèle multivarié intégrant l'âge, le sexe, le score de Charlson (co-morbidités), la détection de la souche hypervirulente 027 et la greffe de microbiote fécal:
La greffe de microbiote fécal divisait le risque de mortalité par 3

Hocquart et al. Clin Infect Dis 2017

Greffe fécale et décolonisation de patients porteurs de bactéries multirésistantes

Efficacité de la greffe fécale chez 4 sur 5 patients porteurs de *Klebsiella pneumoniae* oxa-48

Lagier et al. J. Hosp Infection 2015

Innovation : lyophilisation afin de faciliter la fabrication de gélules et Optimisation de la conservation

Brevet 1H53 316 CAS 25 FR

Role de l'IHU Méditerranée Infection dans la surveillance de la résistance aux antibiotiques et la formation des étudiants du bassin Méditerranéen et d'Afrique (2011-2018)

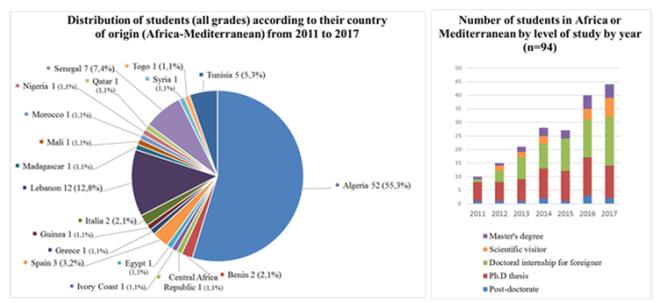
Présentation:

- Mise en place d'un réseau de surveillance de la résistance aux antibiotiques dans le bassin Méditerranéen et en Afrique
- Accueil et formation d'étudiants aux techniques d'analyse de la résistance aux agents antimicrobiens
- Détection, identification et description de bactéries multirésistantes par analyse phénotypique, moléculaire et génomique
- Collecte d'échantillons et de souches bactériennes, analyse, interprétation et publication scientifique des résultats

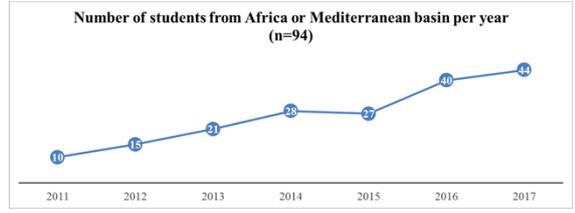
Nombre total d'étudiants accueillis dans l'IHU en fonction de leur grade (2011-2018) : 126 étudiants

	All countries	Africa/Mediterranean	Pourcentage
Post-doctorate	9	6	66,7%
Scientific visitor	17	16	94,1%
Doctor of Pharmacy	2	0	0,0%
HDR: Accreditation to supervise research	1	0	0,0%
Ph.D thesis	34	26	76,5%
Doctoral internship for foreigner	50	39	78,0%
Master's degree	35	15	42,9%
Sub-total	148	102	68,9%
Total (without duplicates)	126	94	74,6%

Répartition des étudiants en provenance des pays du Sud par pays d'origine et par niveau d'étude



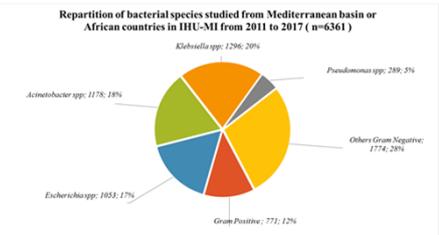
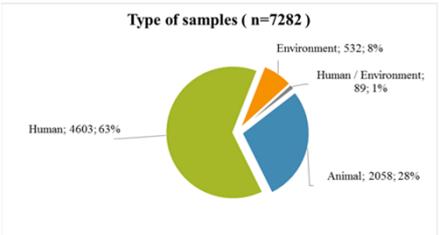
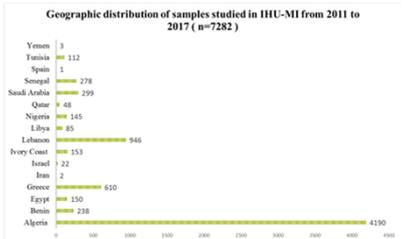
Cinétique d'accueil d'étudiants accueillis dans l'IHU en provenance des pays du Sud (2011-2018) : 94 étudiants



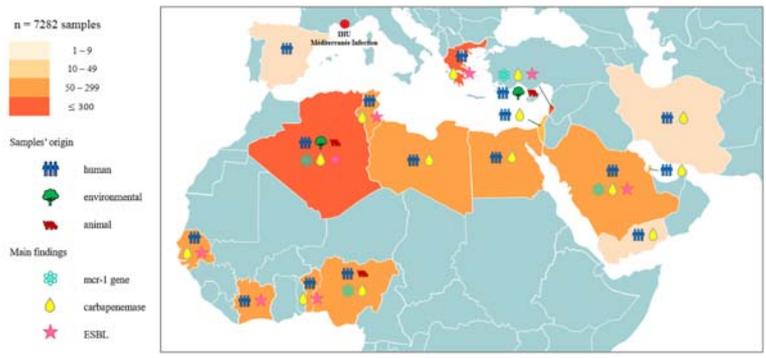
Formation des étudiants

- ✓ Identification bactérienne par MALDI-TOF
- ✓ Analyse et interprétation des tests d'étude de la sensibilité aux antibiotiques
- ✓ Analyse moléculaire des mécanismes de résistance :
 - PCR en temps réel
 - PCR standard et séquençage (technique Sanger)
 - Séquençage génomique (NGS Illumina)
 - Analyse bioinformatique des gènes de résistance (ARG-ANNOT)

Nombre et répartition des échantillons analysés par pays, type d'échantillons et espèces bactériennes étudiées



Distribution globale des principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques par type d'échantillons et par pays (2011-2018)



Principaux gènes de résistance détectés

- ✓ Résistance aux beta-lactamines :
 - Betalactamases à spectre étendu (SHV, TEM, CTX,...)
 - Carbapénémases (NDM, OXA, KPC, VIM, ...)
- ✓ Résistance à la colistine :
 - Détection plasmidique du gène *mcr-1*
 - Détection de mutations de gènes (*pmrAB*, *mgrB*, ...)
- ✓ Résistance aux aminosides
- ✓ Résistance aux fluoroquinolones

Valorisation scientifique des analyses de surveillance et de résistance aux antibiotiques obtenus par les étudiants des pays du Sud à l'IHU (2011-2018)

98 publications scientifiques internationales indexées

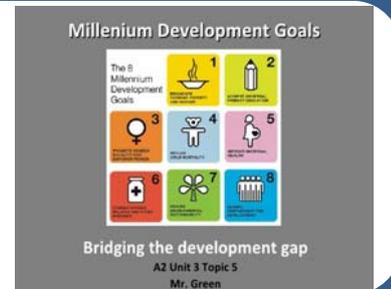
Recherche en Sciences économiques et sociales et lutte contre les maladies infectieuses dans les pays du Sud

Axes de recherche :

La recherche en Sciences Economiques et Sociales conduite au sein de l'« Infectiopôle Sud » a pour objectif d'apporter sa contribution dans le domaine de la lutte contre les maladies infectieuses (et notamment les trois tumeurs mondiaux : VIH, tuberculose et paludisme) et des liens entre santé globale, inégalités de santé et développement. Elle s'inscrit notamment dans la perspective des nouveaux Objectifs de Développement Durable à l'horizon 2030 et la façon dont ils seront mis en œuvre.

Les travaux de recherche en cours se déclinent en quatre principaux axes :

- ❖ **Comportements face au risque santé** en général et plus particulièrement dans le domaine des maladies infectieuses
- ❖ **Inégalités de santé et d'accès aux soins** intégrant une perspective plus large liée au bien-être, **conséquences sociales et économiques de la maladie, liens entre pauvreté, santé et construction de territoires de santé hétérogènes**
- ❖ **Evaluation économique et optimisation des stratégies de traitement et de prise en charge** face à l'innovation thérapeutique
- ❖ **Evaluation de la dynamique spatio-temporelle** des maladies infectieuses pour adapter les stratégies de lutte



Objectifs stratégiques :

- ❖ Créer un **réseau de recherche Nord-Sud pluridisciplinaire** associant des chercheurs et des enseignants d'Afrique du Nord (Maroc, Egypte), du Moyen Orient (Palestine), d'Afrique de l'Ouest (Mali, Sénégal, Burkina-Faso, Niger), d'Afrique centrale (RdC) et d'Europe (France, Royaume Uni)
- ❖ **Contribuer aux débats nationaux et internationaux** sur la réduction des inégalités et la couverture maladie universelle
- ❖ **Contribuer à la connaissance des dynamiques épidémiques** pour adapter les politiques de lutte et participer aux débats nationaux et internationaux sur les conditions écologiques et sociales de l'émergence et la diffusion des zoonoses
- ❖ **Contribuer à lever les obstacles économiques à l'accès à l'innovation thérapeutique** dans les pays du Sud
- ❖ **S'appuyer sur les plateformes démographiques et de santé existantes**, en particulier au Sénégal, en y intégrant un recueil de données socio-économiques
- ❖ **Contribuer à la formation de jeunes chercheurs dans le domaine de l'anthropologie, la géographie, l'épidémiologie et l'économie de la santé** dans les pays du Sud grâce au développement de programmes de formation de qualité, attractifs pour des étudiants étrangers et à la mise à disposition de bourses pour l'accueil d'étudiants de ces pays

Inégalités de santé et équité des systèmes de santé

- ✓ **Evaluation des inégalités de santé et d'accès aux soins dans les pays en développement** [INEGSANTE – ANR]

Les travaux menés dans le cadre de ce projet ont permis de développer des approches plus fines des inégalités de santé. En Afrique subsaharienne nous avons étudié les inégalités de santé de manière dynamique, en montrant que la mesure des inégalités et les conclusions qui en découlent pouvaient changer selon la prise en compte ou non de la mortalité associée aux maladies chroniques létales. Dans cinq pays du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord, nous avons étudié les inégalités multidimensionnelles en élaborant une nouvelle approche permettant de décomposer l'inégalité de bien-être en indice d'inégalité univariée de type Atkinson-Kolm-Sen et une mesure de corrélation des rangs.

- ✓ **Mesures et déterminants des Inégalités de santé et de Bien-être dans les pays du Moyen-Orient** [SANTEMED – AMIDEX]

Le projet SANTEMED se propose de contribuer au récent débat scientifique sur la mesure des inégalités de santé et de bien-être dans les pays en développement.

Sur le plan empirique, l'objectif principal consiste à étudier les capacités individuelles en matière de santé et leur interaction avec les inégalités socio-économiques et les facteurs institutionnels.

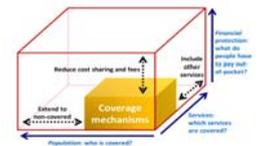
Risque santé et couverture universelle maladie

La notion de couverture sanitaire universelle suscite depuis peu une attention croissante. En 2010, le rapport sur la santé dans le monde et la déclaration conjointe de l'Assemblée générale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) appelaient les Etats membres à « poursuivre l'objectif d'une couverture universelle accessible à tous les citoyens sur la base de l'équité et de la solidarité ». Au Sénégal notamment, le gouvernement a fait du développement de la CUM l'une de ses priorités.

1.3 billion of people worldwide without access to appropriate health care



Towards universal coverage



Cette recherche se propose de documenter, en s'appuyant sur l'Observatoire de Bamby/Mbour/Fatick qui constitue actuellement le plus grand système de surveillance démographique et sanitaire en Afrique :

- ❖ **la perception du risque santé, la construction des décisions de recours aux soins et de consommation de soins**
- ❖ **les préférences individuelles et la disposition à payer pour le risque santé**

Hépatites B & C : Accès aux traitements

Bien que l'Afrique du Nord et l'Afrique subsaharienne fassent partie des régions les plus touchées par les hépatites B et C, l'accès aux traitements de ces infections y est quasi-inexistant.

- ✓ **Evaluation économique d'une nouvelle stratégie de traitement du VHC**

Les prix extrêmement élevés des nouvelles molécules à action directe représente un obstacle majeur à l'accès à ces traitements. La recherche proposée ici est la première étude d'évaluation économique sur les nouveaux traitements de l'hépatite C conduite dans le contexte de pays à ressources limitées. Celle-ci se propose d'associer **une analyse coût-efficacité afin d'identifier les conditions de prix dans lesquelles la stratégie sera coût-efficace et une analyse de l'impact budgétaire de l'introduction de cette stratégie dans les pays d'étude.**

- ✓ **Conséquences économiques et sociales des hépatites au Sénégal et au Mali**

Ce projet pluridisciplinaire a pour **objectifs** :

- ❖ **d'évaluer le poids de l'hépatite B en termes de morbidité et de mortalité et d'identifier les besoins en traitement et prévention ;**
- ❖ **de documenter les répercussions sur les conditions de vie des ménages ;**
- ❖ **d'estimer le coût économique lié à l'absence de traitement, et les bénéfices potentiels qui pourraient être attendus de l'accès au traitement.**

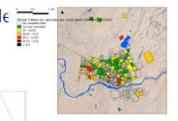
Inégalités socio-spatiales et dynamiques spatio-temporelles des endémies et épidémies

Les dynamiques spatio-temporelles des maladies infectieuses doivent conduire à une constante adaptation des politiques de prévention et de lutte. Dans le cadre de programmes interdisciplinaires autour de différents modèles, nous visons à comprendre l'expression différenciée des endémies et les dynamiques spatiales et temporelles des épidémies selon la variabilité des conditions sociales et environnementales et les processus qui les sous-tendent.

- ❖ **Paludisme (Mali, Sénégal)** : l'étude de la dynamique spatio-temporelle sur plusieurs sites à plusieurs échelles a montré la persistance de zones dites « hotspot » pouvant être des « réservoirs » de parasites, nouvelle piste d'intervention.

- ❖ **Ebola** : l'importation du virus au Mali pose la question des liens entre les lieux et de la mobilité des personnes comme principal facteur de propagation.

- ❖ **Conditions et processus de diffusion de zoonoses** : de l'extension du réservoir (*Rattus rattus* au Sénégal) à la production de nouveaux espaces fonctionnels de maladies infectieuses chez l'homme (Projet ANR CEP&S CHANCIRA)



Connectivité entre les lieux, Sénégal oriental

MEFI : Microbes Evolution Phylogeny and Infections-
 Team : Evolutionary biology – Computational biology

Bioinformatique, biologie computationnelle et évolution

Equipe de recherche spécialisée dans les analyses génomiques et évolutives à partir des données -omics et validations fonctionnelles

À l'ère -omique et du Big Data challenge

L'augmentation exponentielle du volume de données biologiques, associée à leur **hétérogénéité** et à la **complexité** des modèles, soulève des défis importants en termes de capacité de traitement et d'analyse. La **bio-informatique**, discipline récente à l'interface entre l'informatique, la biologie, les mathématiques et la physique, permet de répondre à ces besoins et enjeux.

Dans notre équipe de recherche, nous exploitons les concepts et approches de la **biologie computationnelle**. Ces approches nous permettent de développer et de mettre en œuvre des méthodes d'analyse, à l'aide de modèles mathématiques, afin de résoudre des problèmes biologiques liés à l'**identification et la comparaison** de nouvelles espèces pathogènes.

Nos ressources : 320 ordinateurs, 12 Serveurs dont 2 serveurs Haute Performance à mémoire partagée et 1 image système :
 UV100 : SGI, 196 cœurs et 1 To de mémoire
 UV2000 : SGI, 256 cœurs et 2 To de mémoire
 Stockage dupliqué d'une capacité de 80 To

Diversité et évolution microbienne

- Recherche/identification de nouveaux microbes «TRUC»
 - du règne à l'espèce
- Identification de **bio-marqueurs** moléculaires
- Exploration de la « **biological dark matter** »
- Reconstruction de **séquences ancestrales**
- Étude des mécanismes génétiques de l'**évolution**
 - Dynamique évolutive des génomes
 - Phylogénie, phylogénomique
 - Réseaux d'interaction
 - Réponse génétique interactions hôtes-parasites

Tree of life et évolution des règnes du vivant

Rhizome de la vie

Exploration des données métagénomiques

- Création de **METADIG** : un outil bioinformatique pour l'analyse automatisée de données métagénomiques
- Analyse du **microbiome intestinal**
- Analyse du **virome océanique** (Megavirales)

Génomique comparative

- Assemblage, annotation structurale et annotation fonctionnelle des données issues du séquençage **NGS**
- Analyse du **pan et core génome** d'espèces pathogènes
- Tests de sélection positive (dN/dS)
- Corrélation entre **répertoire génique** et **pathogénicité**

Etudes phylogénomiques des Megavirales

- Analyse comparative des génomes de **Megavirales**
- Caractérisations génomique et évolutive de nouveaux virus
- Calcul de la **vitesse d'évolution** et du taux de mutation
- Etude des **systèmes de défense** chez les virus géants **MIMIVIRE (MIMIVirus Virophage Resistance Element)**
- Modifications génétiques de virus (résistance/sensibilité vs. Virophages)

Direction IHU-MI : Prof. D. Raoult
 Direction MEΦY : Prof. M. Drancourt
 Direction équipe : Prof. A. Levasseur

Ingénieurs équipe :
 E. Baptiste, A. Caputo, D. Bachar, J. Delerce
 Ingénieur informatique : S. Buffet

LES PLATEFORMES

Plateforme Protéomique et Analyse moléculaire

❖ **Personnel :** 6 Ingénieurs
1 technicienne



❖ **Equipements :**

- 9 MALDI-TOF : 8 Microflex + 1 Autoflex (Bruker)
- 4 chaînes HPLC/UHPLC (Waters)
- 2 QTOF IMS : SYNAPT G2 + Vion (Waters)
- 2 systèmes GC-MS/TCD (Perkin Elmer)
- 2 ÄKTA : Avant + Pure (GE Healthcare)
- 1 robot Mosquito (TTP Labtech)

SAVOIRS-FAIRE

- ❖ Biotypage : identification de bactéries, champignons, arthropodes
- ❖ Protéomique : Identification et caractérisation des protéines
- ❖ Dosage de molécules en matrices biologiques
- ❖ Métabolomique : description et caractérisation de biomarqueurs
- ❖ Production et purification de protéines
- ❖ Caractérisation enzymatique et structurale des protéines

SOUTIEN A LA RECHERCHE

>70 publications
20 structures de protéines déposées
32 structures résolues

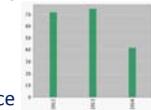
- Biotypage
- Microbiologie
- Paléomicrobiologie



- Protéomique
- Métabolomique
- Criblage de structures connues / inconnues
(10 % France)

- Enzymologie
- Cristallographie / Biologie structurale

17 Articles "structural biology" en France



SOUTIEN A L'HOPITAL

- ❖ Premier site hospitalier français à utiliser le MALDI-TOF en routine pour la microbiologie
- ❖ Identification de germes en routine (240,000 prélèvements et 60,000 identifications/an)
- ❖ Développement et validation d'outils diagnostics en chromatographie et spectrométrie de masse
- ❖ Dosage des antibiotiques en routine (500 analyses/an)



SOUTIEN A LA VALORISATION

8 brevets

- ❖ Détection et identification des germes par MALDI-TOF dans les urines
- ❖ Détermination de l'origine animale d'une viande ou de la gélatine par MALDI-TOF
- ❖ Détermination d'une contamination bactérienne d'une poche de concentré plaquettaire par MALDI-TOF (partenariat avec l'EFS)
- ❖ Détermination de la limite de résection du cancer du poumon par MALDI-TOF

**Soutien technique pour la start-up
Gene & GreenTK**



SOUTIEN A LA FORMATION

- ❖ Accueil d'étudiants internationaux en stage
- ❖ Formation interne pour l'utilisation du MALDI-TOF pour la recherche (70 étudiants/an)
- ❖ Principal formateur des cadres de santé pour l'Afrique
- ❖ Formation continue à l'identification de routine par MALDI-TOF (COFRAC) du personnel hospitalier
- ❖ Enseignements et vacations universitaires en chromatographie et protéomique

SERVICE DE LYOPHILISATION

Marielle BEDOTTO-BUFFET, Ingénieur d'études

Principe

La lyophilisation constitue la procédure la plus douce pour déshydrater les produits biologiques et chimiques. Elle est basée sur le phénomène physique de la sublimation, c'est à dire le passage direct de l'état solide à l'état gazeux sans passer par l'état liquide, à l'aide de l'action combinée du froid et du vide.

Le but de la lyophilisation est d'obtenir un produit facilement soluble dans l'eau et qui, après addition d'eau, présente les mêmes caractéristiques que le produit d'origine.

Procédé en 3 étapes

✓ Congélation

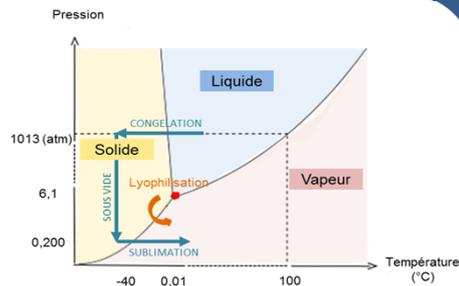
La vitesse de congélation conditionne la dimension des cristaux de glace, plus la congélation est rapide, plus les cristaux de glace sont petits

✓ Dessiccation primaire (sublimation)

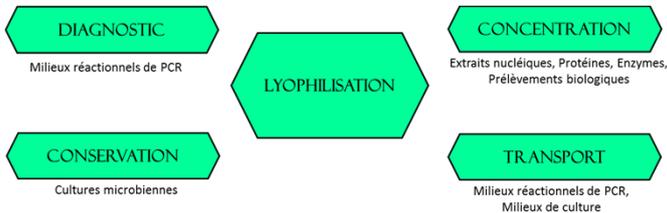
L'eau passe directement de l'état solide à l'état gazeux. On dessèche le produit en le mettant sous vide, aux environs de 2.10^{-1} à 4.10^{-1} mbar et on apporte de la chaleur au produit afin que la glace se sublime. A la fin de la dessiccation primaire l'humidité résiduelle est entre 10 et 15%

✓ Dessiccation secondaire

Le produit est soumis à une température élevée (entre 20 et 70°C), et un vide plus profond (1.10^{-3} mbar) pendant deux à six heures permettant d'amener une humidité résiduelle entre 2 et 8 %



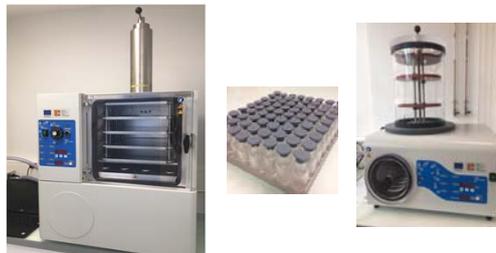
Applications



- ✓ Préparation de milieux réactionnels de PCR prêt à l'emploi
- ✓ Concentration de prélèvements biologiques et/ou extraits d'acides nucléiques en vue de la recherche de germes peu abondants
- ✓ Conservation des souches microbiennes

Equipements

- ✓ Investissement UE-PACA : 92000 €/HT



- ✓ 3 lyophilisateurs Cryotec de paillasse 4 étages
- ✓ 1 lyophilisateur cosmos

Milieux réactionnels

Diagnostic à l'IHU

- ✓ Préparation de milieux réactionnels lyophilisés pour PCR temps réel
- ✓ Catalogue : 50^{aine} de systèmes
- ✓ Production en série de 13 systèmes en période hivernale pour les infections respiratoires aiguës (grippe A, VRS, MPV, *Bordetella pertussis*...)

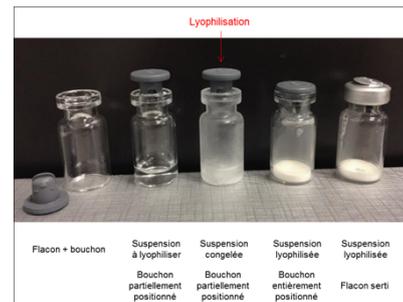
Point Of Care au Sénégal

- ✓ Préparation de milieux réactionnels lyophilisés prêt à l'emploi pour PCR temps réel, détection de différents pathogènes: *Rickettsia felis*, *Borrelia crocidurae*, *Coxiella burnetii*...
- ✓ 4 sites (Dakar, Dielmo, Ndiop, Niakhar)
- ✓ Transport facile à température ambiante
- ✓ Stabilité >2 ans



* SenseAmp uniquement

** Facultatif



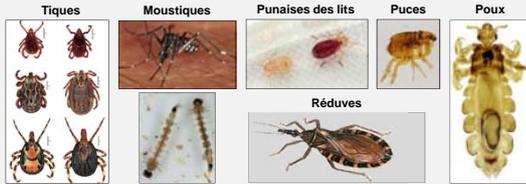
Plateforme Insectarium: Entomologie Médicale

VITROME Equipes N° 1 et n° 2 (IRBA)

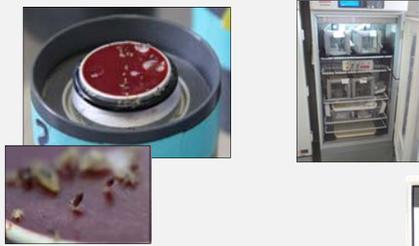
Pr. Philippe PAROLA - Jean-Michel BERENGER, entomologiste – MC Sebastien BRIOLANT - Anne-Marie GOTTRAU, adjoint technique

ELEVAGE D'ARTHROPODES

Principaux Vecteurs de Microorganismes

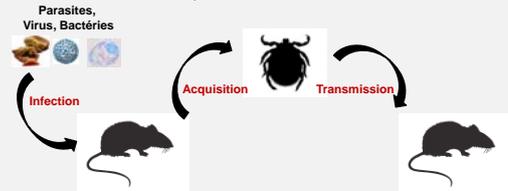


Nourrissage sur membranes artificielles ou animaux



MODELES EXPERIMENTAUX

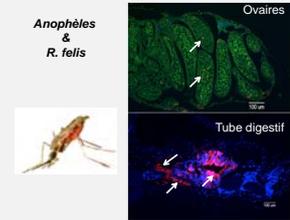
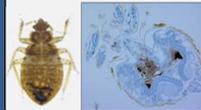
Compétences Vectorielles



Exemples

C. lectularius & *B. quintana*

Anophèles & *R. felis*



Résistance aux Insecticides
Microbiotes - Endosymbiontes

EPIDEMIOLOGIE

Réseau international de collaborations



Collectes des Arthropodes



Recherche de Pathogènes



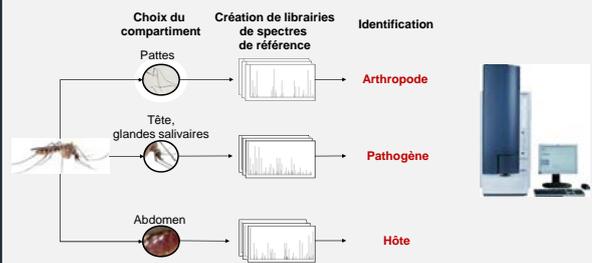
- Carte de circulation de pathogènes
- Nouveaux couples vecteur/pathogène
- Surveillance des pathogènes
- Evaluation du risque
- ...



METHODE INNOVANTE

Application du MALDI-TOF MS à la caractérisation des arthropodes

- BASE de DONNEES :
- TIQUES
 - PUCES
 - MOUSTIQUES
 - POUX
 - PUNAISES
 - PHLEBOTOMES



Transfert des compétences et bases de données



ENSEIGNEMENT & FORMATIONS



UE Initiation à la Recherche L3 - Pré-orientation Pathologie Humaine - S1
et Certificat d'Etudes Supérieures Universitaires (CESU)

ENTOMOLOGIE MEDICALE
Pr Philippe PAROLA - Jean-Michel BERENGER

Pôle Imagerie

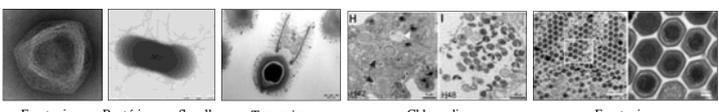
Jacques Bou Khalil : Responsable scientifique
Jean Pierre Baudoin / Fabrizio Di Pinto: Responsables techniques

Microscopie Electronique

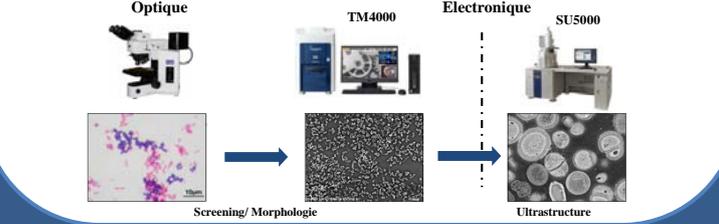


MORGAGNI 268D TECNAI G20 CRYO TECNAI G20 CRYO FEI VitRobot

➤ **Caractérisation morphologique de nouvelles espèces bactériennes et virales:** morphologie et dimensions (coloration négative), ultrastructure (sections)
➤ **Etude des cycles infectieux de multiplication et les interactions Hôtes-pathogènes** (sections)



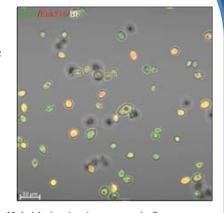
Faustovirus Bactérie avec flagelle Tupanvirus Chlamydiae Faustovirus



Microscopie Optique

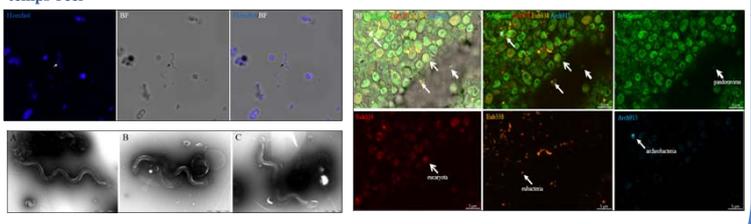


➤ **Microscopie à épifluorescence**
➤ **Microscopie confocale à balayage laser:**
DMI6000 et DM2500 (Leica)
LSM800 Airyscan (Zeiss)
Système de micro-injection



Hybridation in-situ par sonde fluorescente sur des levures en solution

Etudes en lumière transmise et en fluorescence de cellules, bactéries et virus, vivants ou fixés: marquages immuno-cytochimiques, hybridation in-situ fluorescence (FISH) et vidéo-microscopie en temps-réel

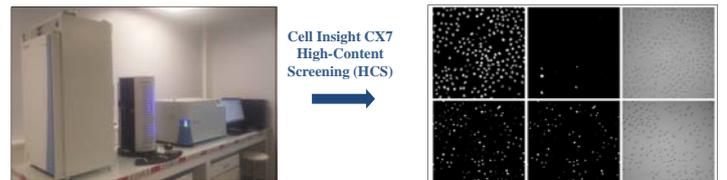


Microscopie corrélative: tréponèmes vus par microscopie optique en lumière blanche et en fluorescence (haut) et par microscopie électronique à transmission (coloration négative; bas)

Hybridation in-situ fluorescence en solution d'un mélange de levures, eubactéries, archéobactéries et virus géants en microscopie confocale

Microscopie Automatisée à Haut-Débit

Screening à haut-débit de cultures cellulaires pour l'isolement de virus et de bactéries intracellulaires strictes à partir de prélèvements cliniques et environnementaux



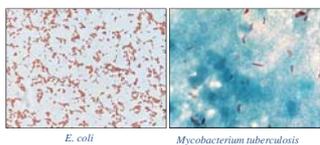
Cell Insight CX7 High-Content Screening (HCS)

Microscope couplé à un robot permettant le chargement automatique des plaques de culture destinée à être imagées rapidement

Recherche de l'effet cytopathogène de Rickettsies sur les cellules L929. Etudes de la morphologie cellulaire et de l'évolution de l'infection



AxioScan: lecture automatisée et rapide de lames



E. coli Mycobacterium tuberculosis



Microscope confocale en confinement P3

Microscope confocal permettant de faire du 5 Dimensions: X/Y/Z, multi-canaux, Time series avec contrôle environnemental 60 images par secondes permettant la suivie d'agents infectieux en live

Cytométrie en Flux

Plateforme de cytométrie dédiée à la microbiologie: premier tri de virus en France

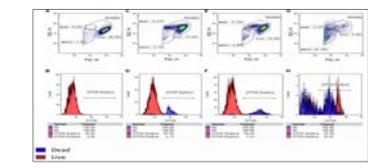


Cytomètre analyseur BD LSRFortessa

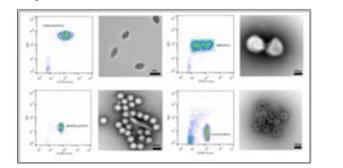


Cytomètres trieurs: BD FACS Aria Fusion, BD FACS Jazz

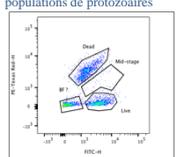
Configurations 18 couleurs



Détection de l'effet cytopathogène des virus géants sur différentes populations de protozoaires



Isolément, tri et purification de virus par cytométrie en flux Contrôle post-tri par microscopie électronique



- Caractérisation des bactéries et évaluation de leur viabilité par l'intermédiaire de marqueurs spécifiques
- Tri des populations bactériennes mortes et vivantes à partir des échantillons de selles de sujets sains et patients atteints de *Clostridium difficile*
- Tri suivi du séquençage des différentes populations bactériennes détectées
- Etude comparative des différents microbiotes humains

Publications scientifiques récentes:

Characterization of Viral Communities of Biting Midges and Identification of Novel Togotavirus Species and Rhabdovirus Genus, Viruses, Temmam S, Monteil-Bouchard S, Robert C, Baudoin JP et al., 2016 Mar 11;8(3):77

Developmental Cycle and Genome Analysis of "Rubidus massiliensis," a New Vermamoeba vermiformis Pathogen, J.Y.B. Khalil, S. Benamar, J.-P. Baudoin, O. Croce, C. Blanc-Tailleur, I. Pagnier, et al., Front Cell Infect Microbiol. 6 (2016) 31

Tupanvirus, a tailed giant virus and distant relative of Mimiviridae, possesses the most complete translational apparatus of the virosphere, J. Abrahao, L. de Silva, J.Y.B. Khalil et al. Nature Comm. 9 (2018)

Protochlamydia phocaeensis sp. nov., a new Chlamydiales species with host dependent replication cycle, J.Y.B. Khalil, Benamar S, Blanc-Tailleur C, Di pinto F, Raoult D, B. La Scola, Front Cell Infect Microbiol. 2017 Jun 19(6):343-350

Faustovirus, an asfarvirus-related new lineage of giant viruses infecting amoebae, D.G. Reteno, S. Benamar, J.Y.B. Khalil, J. Andreani, N. Armstrong, T. Klose, et al., J. Virol. 89 (2015) 6585–6594

Updating strategies for isolating and discovering giant viruses, J.Y.B. Khalil, J. Andreani, B. La Scola, Current Opinion in Microbiology, 31 (2016) 80–87

Compartmentalization in PVC super-phylum: evolution and impact. Pinos S, Pontarotti P, Raoult D, Baudoin JP, Pagnier I, Biol Direct. 2016 Aug 9:11:38

Pacmavirus, a New Giant Icosahedral Virus at the crossroads between Asfarviridae and Faustoviruses, Andreani J, Khalil JYB, Seivana M, Benamar S, Di Pinto F, Raoult D, La Scola B, J Virol. 2017 Jun 26;91(14). pii: e00212-17. doi: 10.1128/JVI.00212-17. Print 2017 Jul 15.

Flow Cytometry Sorting to Separate Viable Giant Viruses from Amoeba Co-culture Supernatants, J.Y.B. Khalil, T. Langlois, J. Andreani, J.M. Sorraing, D. Raoult L. Camoin, B. La Scola, Front Cell Infect Microbiol. 2017 Jan 6;6:202

High-Throughput Isolation of Giant Viruses in Liquid Medium Using Automated Flow Cytometry and Fluorescence Staining, J.Y.B. Khalil et al. Front Microbiol. (2016)

Centre de recherche vétérinaire



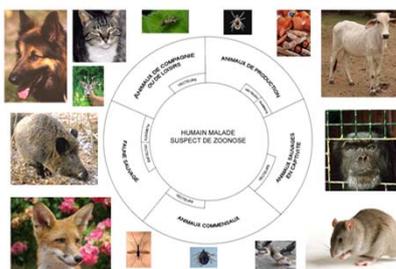
EN AMONT DE MALADIES HUMAINES : DES INFECTIONS ANIMALES

De nombreuses épidémies et pandémies (Sida, Coronaviruses, Gripes, Ebola...) sont dues au franchissement de la barrière d'espèce et 75% des agents pathogènes émergents ont un **réservoir animal** (souvent dans la faune sauvage)

Le Centre de recherche vétérinaire de l'IHU est une structure réactive, légère d'emploi, mobile, adaptée aux **investigations de vigilance active sur des animaux** (domestiques ou sauvages, vivants ou morts) suspects de maladies infectieuses zoonotiques ou inconnues, ou susceptibles d'être des porteurs asymptomatiques d'agents pathogènes (animaux réservoirs), avérés ou potentiels, pour l'homme



EPIDEMIOLOGIE DE TERRAIN



Emploi de **moyens mobiles, déployables rapidement**, permettant de réaliser des enquêtes épidémiologiques sur le terrain, telles que :
 - des examens d'animaux domestiques ayant été en contact avec des malades,
 - la capture de rongeurs dans **l'environnement d'une personne atteinte d'une maladie infectieuse émergente**,
 - des prélèvements sur des animaux abattus dans une zone d'intérêt épidémiologique,
 - l'examen d'animaux errants capturés sur la voie publique...

Mise en place d'animaux de laboratoire comme **sentinelles** de la circulation d'agents infectieux, *in situ*, sur les lieux de vie des malades suspects de zoonoses

Surveillance épidémiologique de **cohortes** : chiens militaires en opérations extérieures, chiens de refuges, troupeaux sentinelles...

Recueil sur le terrain (**en tous temps et en tous lieux**) ou réception de **prélèvements** (sang, fèces, biopsies...), d'ectoparasites et d'endoparasites d'origine animale



DETECTION DE PATHOGENES

Collaboration avec le monde des vétérinaires et celui des zoologistes pour fournir aux laboratoires de l'IHU, dans les meilleurs délais, des échantillons susceptibles d'apporter, des données microbiologiques ou parasitologiques nécessaires aux médecins biologistes, infectiologues et épidémiologistes :
« le bon prélèvement, au bon moment, bien conservé »

Constitution d'une **biothèque** contenant des milliers d'échantillons (sang, organes, fèces, écouvillons...) recueillis sur des dizaines d'espèces animales des cinq continents



Des **milliers d'analyses** (PCR, sérologies, cultures, coproscopies...) mises en œuvre pour détecter près d'une centaine d'infections, notamment, les arboviroses, la peste, la fièvre Q, les bartonnelles, les anaplasmoses, les leptospiroses, la tuberculose, les leishmanioses, la toxoplasmose, les babésioses, les trypanosomoses...

Analyses réalisées à l'IHU et dans une quinzaine de laboratoires de référence

PRESTATIONS DE SERVICE

Dans le cadre du **diagnostic** des maladies animales, mise à disposition des outils des laboratoires de l'IHU pour répondre aux **besoins des vétérinaires praticiens** soignant des animaux d'élevage, de sport ou de compagnie

Identification et isolement d'agents pathogènes à partir d'échantillons cliniques

Support à la médecine vétérinaire fondée sur les faits

Expertise dans le domaine de la détection de contamination microbienne de **denrées d'origine animale** (viande, lait...) : analyses réalisées au profit de l'industrie agroalimentaire

Etude des infections animales zoonotiques par l'approche clinique, diagnostique et thérapeutique, dans un **local** pour l'examen de petits animaux et une salle d'autopsie spécifique, isolés du reste de l'IHU

ESSAIS CLINIQUES ET EVALUATION DE TESTS DIAGNOSTIC

PRESTATIONS DE SERVICE

Essais cliniques de traitements innovants préventifs (médicaments et vaccins) et curatifs de maladies infectieuses et parasitaires animales

Evaluation de la fiabilité de tests de diagnostic rapide des infections animales, par comparaison avec les méthodes de référence

Sous-traitance d'investigations (CRO: Contract Research Organisation) pour le compte de l'industrie du médicament, des vaccins et des tests diagnostic vétérinaires



Responsable du Centre de recherche vétérinaire de l'IHU : Bernard Davoust, vétérinaire épidémiologiste de terrain, membre de l'Académie vétérinaire de France
 Partenaire du Service de santé des armées : vétérinaire en chef Jean-Lou Marié, professeur agrégé en épidémiologie animale de l'École du Val-de-Grâce



L'ENSEIGNEMENT

Enseignements et formations

L'IHU "Méditerranée Infection" fournit un enseignement exhaustif sur les **maladies infectieuses** en formation **initiale** et **continue** ainsi que diverses **formations pratiques**. Il fait appel aux outils les plus modernes d'ingénierie pédagogique. Il s'adresse aux étudiants en santé et en sciences via des enseignements en présentiel et délocalisés en particulier vers les **étudiants du Sud**

Formation Médicale initiale en maladies infectieuses

- * Etudes médicales, odontologiques, pharmaceutique et en soins infirmiers
- * DESC
- * Capacité
- * UEO Médecine des forces Armées

Master et Formations Doctorales

Master « Maladies Infectieuses »

Master 1: Enseignements disponibles en streaming

- Bactériologie –Microbiologie
- Bases de l'Immunologie
- Physiopathologie des Maladies Infectieuses
- Protéomique

Master 2

- Bases Biologiques des Maladies infectieuses
- Caractérisation et analyse des agents infectieux de culture et d'identification difficile
- Entomologie Médicale
- Thérapeutique des maladies infectieuses et VIH

PhD programme

- Séminaires hebdomadaires, Work-in-progress, Genomics
- Formations pratiques

DU – DIU innovants

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 – 2015
 UE Initiation à la Recherche L3 - Pré-orientation Pathologie Humaine - S1
 et Certificat d'Etudes Supérieures Universitaires (CESU)
ENTOMOLOGIE MEDICALE
 Pr Philippe PAROLA - Jean-Michel BERENGER

- * DIU Médecine Tropicale et Méditerranéenne
- * DU Hygiène Hospitalière et prévention de la Contagion
- * CESU Entomologie Médicale
- * CES Laboratoire en situation précaire

Les MOOC

14 MODULES INTERACTIFS SUR LE PALUDISME

inscrivez-vous sur internet à partir du **18 octobre 2016** sur www.fun-mooc.fr

FRANCE UNIVERSITÉ NUMÉRIQUE
 Début des cours le **16 janvier 2017** pour une durée de **6 semaines**

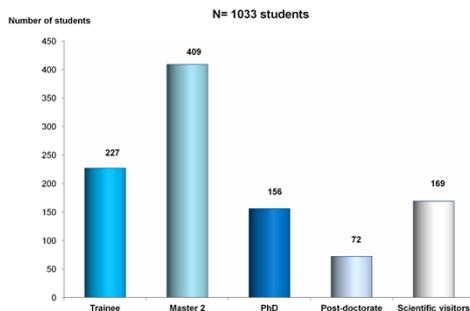
Les Formations Pratiques de l'IHU

		Hygiène, sécurité, sûreté, qualité (HSSQ)		Biologie moléculaire	
		Sécurité et sûreté biologique		Lyophilisation	
		Identification de micro-organismes par MALDI-TOF		Cytométrie de flux	
		Microscopie optique		Microarray	
		Microscopie électronique		Culture de cellules primaires	
		Insectarium		Bio-informatique	

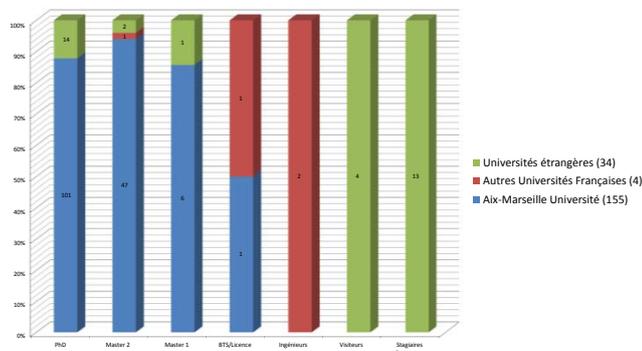
Pour iOS, télécharger l'appli Bakoda
 Pour Android, télécharger l'appli QR code lecteur

Accueil étudiants dans l'IHU (Mars 2018)

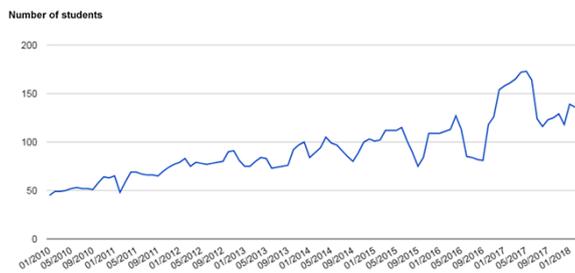
Etudiants dans l'IHU



Etudiants dans l'IHU entre 2010 et 2018

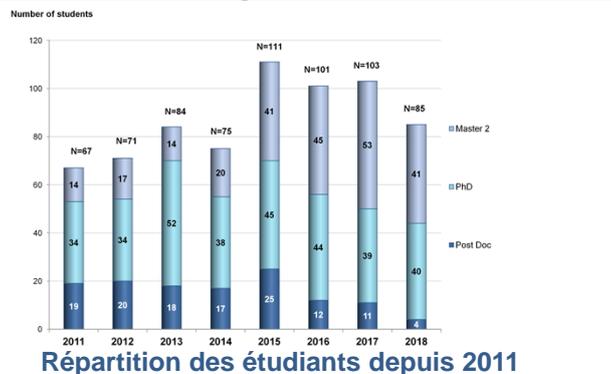


Mars 2018 – Universités de rattachement des étudiants IHU

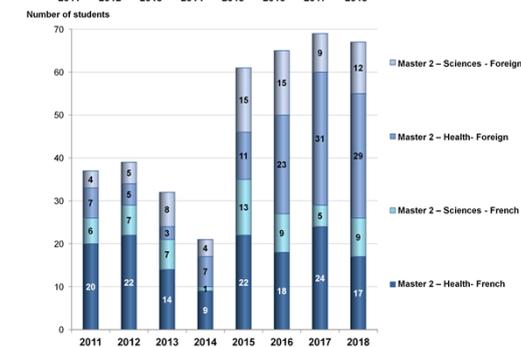
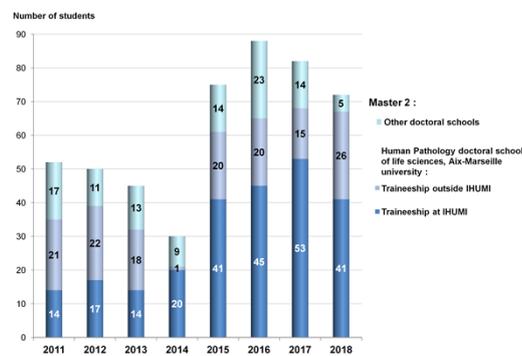


Evolution étudiants étrangers entre 2010 et 2018

Master 2, PhD, post-doc dans l'IHU



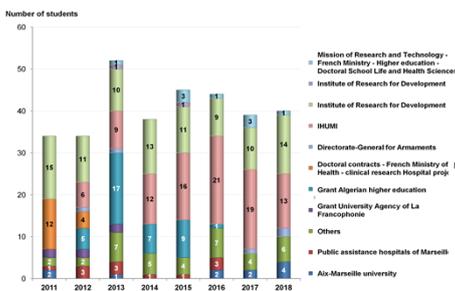
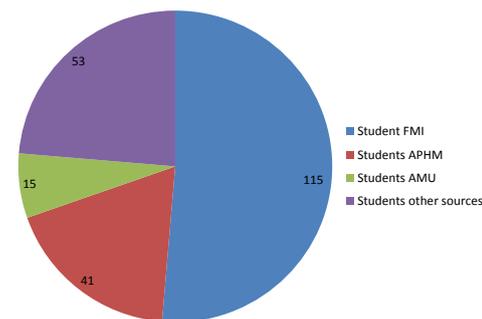
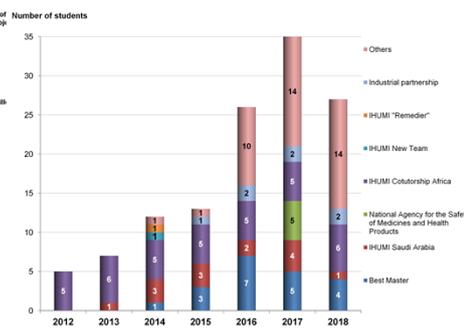
Répartition des étudiants depuis 2011



Répartition des master 2 depuis 2011

Etudiants PhD dans l'IHU

Nombre annuels de PhD financés par la fondation



Nombre annue de nouveaux PhD et leur financement

LA VALORISATION

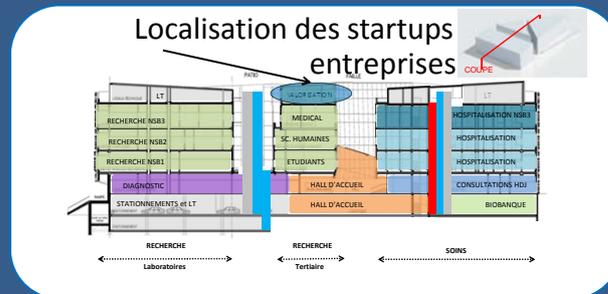
L'IHU MEDITERRRANEE INFECTION : UN CATALYSEUR D'INNOVATION



STARTUP

Un espace dédié au transfert technologique
La symbiose entre la recherche, l'hôpital et l'entreprise

Un environnement unique pour accélérer le transfert technique



Minimiser les coûts d'environnement pour maximiser l'innovation

Excellence scientifique

Excellence technique

Réseau d'entreprises et administratif

Biosqual ● ▲

Développement de dérivés d'aminosterol comme agents anti-infectieux et cancéreux



MediHandtrace ▲

Traçabilité automatisée et continue de l'hygiène des mains et des actes de soins



Gene&GreenTK ● ▲

Décontamination des agents neurotoxiques
Inhibition de la virulence bactérienne et du biofilm



POCRAMé ●

Diagnostic rapide transportable au 'point de soin' (POC)



Xegen ●

Annotation génomique haute performance et haut débit

CULTURE Top ●

Culture rapide des pathogènes fastidieux et hautement pathogènes mise à la portée de tous les laboratoires



Arthrobac-Pharma ●

Solutions thérapeutiques innovantes anti-infectieuses

EverImmune ●



En cours de création:
Planaire

Progrès techniques pour la société

- Nouveaux médicaments ●
- Nouveaux outils de diagnostic ●
- Développement d'outils de prévention ▲



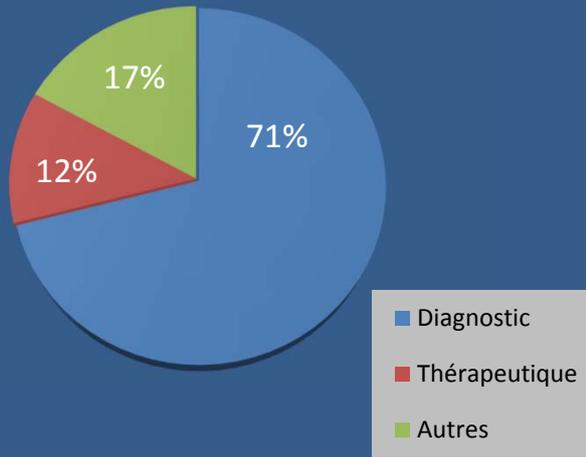
Retombées sociétales

- Création d'emplois
- Création de richesse
- Rayonnement international
- Dynamisme régional

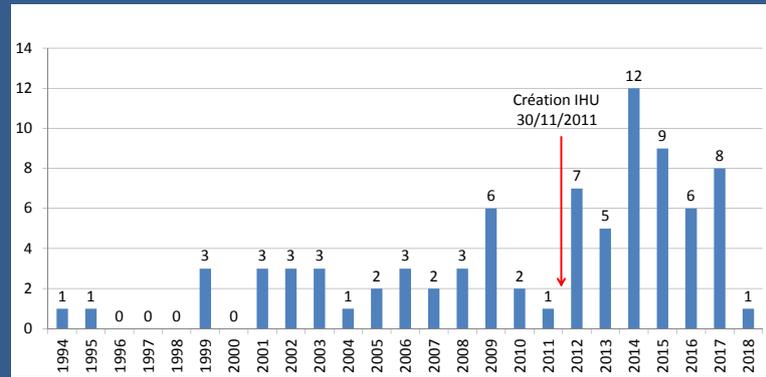
L'IHU un catalyseur d'innovations au service du patient et de la société

LES INNOVATIONS DE L'IHU MEDITERRANEE INFECTION

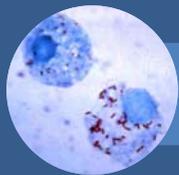
Brevets par domaines d'application



48 Demandes de brevets issues des travaux de l'IHU depuis 2012.



DIAGNOSTIC :



Milieu de culture de bactéries intracellulaires



Milieu de culture aérobie de bactéries sensibles à l'oxygène

LICENCE



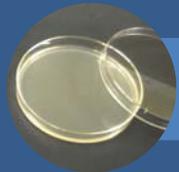
Milieu de transport et conservation de bactérie aérobies et anaérobies

LICENCE



Milieu de culture de mycobactéries

LICENCE



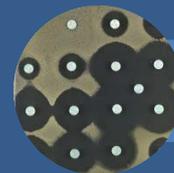
Milieu de culture sélectif aux bactéries résistantes à certains antibiotiques

LICENCE



Diagnostic rapide de la borréliose

LICENCE



Logiciel d'interprétation d'antibiogramme par reconnaissance d'image



Milieu pour la culture de cellules en atmosphère non supplémenté en CO2

LES INNOVATIONS DE L'IHU MEDITERRANEE INFECTION



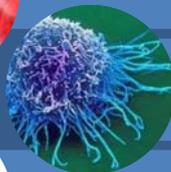
Détection de contaminations microbiennes dans une poche de plaquettes sanguines par spectrométrie



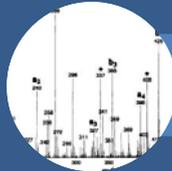
Détection d'infection urinaire par spectrométrie



Identification de l'origine animal d'un échantillon de viande ou gélatine par spectrométrie

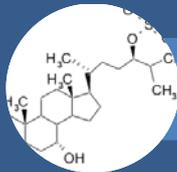


Identification de la nature tumoral d'un échantillon biologique par spectrométrie



Banque de spectre inédite de bactéries et champignons

THERAPEUTIQUE :



Composés aminostéroïdiens comme agents antimicrobiens

LICENCE



Association de composés antibiotiques efficaces contre les entérobactéries



Association thérapeutique pour le traitement des poux

LICENCE



Vaccin contre la tuberculose

AUTRES :



Production de méthane par co-culture de bactéries aérobies



Distributeur mural de matériel de protection d'équipements et personnels médicaux

LICENCE



Procédé d'extraction d'ADN optimisé pour les selles



Lyophilisation de microorganismes

LICENCE

Un fléau Mondial :

Les infections associées au soins (IAS)

7 million
225 000
30 million

Contaminations annuelles
Décès par an
Journées d'hospitalisation supplémentaires

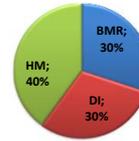
30 MILLIARD \$
Coût estimé des IAS



L'enjeu

La traçabilité automatisée

Hygiène des mains
Actes de soins



Source : World Health Organization (WHO)
WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care - 2009

Une solution complète



Hygiène des mains
+
Actes de soins

MHT KIT D'AUDIT (MHT)
PATIENT SMART READER (PSR)



Les 5 indications de l'OMS pour l'hygiène des mains sont déclinées par MediHandTrace sous forme de solutions de traçabilité, collectant les données vers un logiciel multimodal d'analyse et de restitution d'indicateurs, tableaux de bords, etc.

Technologies, produits

RFID - avec tags passifs

- 1. Avant contact patient
- 4. Après contact patient
- 5. Après contact environnement

Scannette & codes barres

- 2. Avant un geste aseptique
- 3. Après exposition à un liquide biologique

KT Trace (prochainement)

Surveillance « idiot proof »
de la pose et l'exérèse de cathéters



SHA View - compliant PROPRIAS 2016, IcSHA.3

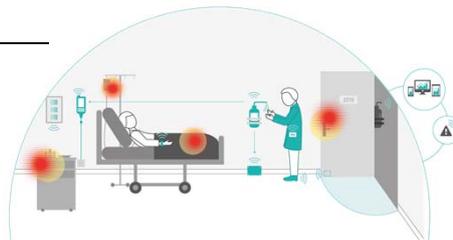
- Dispositif électronique de SHA, répéteur, logiciel SHA View

MHT Kit d'audit - Moments 1, 4 & 5

- Antenne de porte, tags soignants, dispositif électronique de SHA
- Boîtier électronique de collecte de données tags & SHA
- Transmission des données au logiciel MHT Kit, analyse et restitution

Patient Smart Reader (PSR) - Moments 2 & 3

- Lecture des données au lit du patient, soignant, acte de soin
- Logiciel embarqué sur la scannette
- Communication duale par Wi-Fi avec le logiciel MediTrace



Traçabilité fine, en continu et temps réel

- Alarmes de non conformité, audit, diagnostic, formation
- Diagramme de soin et DPI exhaustif
- Monitoring des flux soignants et dérangements patients

Stratégie de développement

Du consortium d'origine (2009-2014) à MediHandTrace SAS - depuis 2015



Philippe Brouqui
Conseiller scientifique
Directeur Médical IHU Méditerranée Infection, Professeur, Chercheur, Auteur, Leader d'opinion



Bernard Delord
Président & Fondateur
Ancien VP de groupes électroniques et membre du CA de l'IHU Méditerranée Infection



Micro-BE - Serge Ternoir
Bureau d'études depuis 1986
Développements RFID, électronique et logiciels



Francine Lancelleur-Brenning
General Manager
Stratégie, Business Development, Finances
Direction générale, Bus. Dev & opérations, IT et Santé (DM), France et International.



Karim Laaribi
MENA Market Development
Directeur export Santé (HAS, CAPHH), Professeur d'Université



Philippe Lancelleur
Technology Manager
R&D digitale et numérique, conseil, développement durable

Business model

Business développement et commercial

Marchés :

- Santé
- Industries à contrôle d'accès (salles blanches, agro-alimentaire, ...)

Lobbying prescripteurs

- Institutions gouvernementales et sociétés savantes
- Associations de défense des patients (Le LIEN)
- Assureurs

Réseaux

- Conseil Stratégique et Scientifique
- Partenariat IHU Méditerranée infection
- POPS Hand Hygiene

Success stories

- IHU Méditerranée Infection
- ICU Dar Al Amal - Liban
- NeoNat Leverkusen Allemagne

Leviers - les « 3 R »

- Réputation
- ROI
- Règlementaire

Notoriété
Prix
Congrès, salons
Communications

Gene&GreenTK " Catalyseur d'innovations "

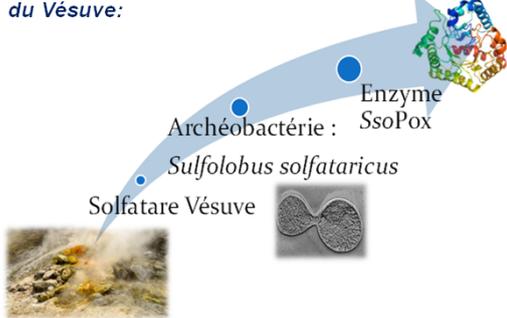
PRESENTATION :

- ❖ **Soutiens financiers acquis :**
 - Incubateur IMPULSE, BPI
 - 2 Contrats de recherche avec la Direction Générale de l'Armement (DGA) : **1.6 M€**
- ❖ **Effectif :** L'entreprise compte 5 personnes à son effectif au mois de novembre 2014



TECHNOLOGIE :

- ❖ Une enzyme ultraperformante et résistante issue du Vésuve:



❖ Applications :



Inhibition de la communication et la virulence bactériennes

- Une alternative écologiques aux antibiotiques
- Pas de phénomène de résistance



« Une nouvelle ère dans la lutte contre les bactéries »



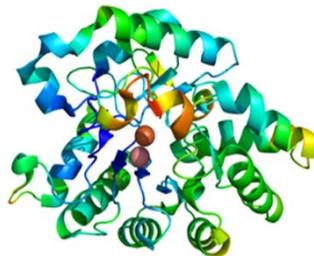
Bioremédiation des pesticides organophosphorés Décontamination des agents neurotoxiques de guerre



PRODUITS :

Santé

Pansements anti-infectieux
Pied diabétique
Otites
Sondes, catéthers
Mucovisidose



L'enzyme SsoPox

Feu bactérien
Protection des cultures
Traitement écologique

Anti-fouling
Coques de bateaux
Plateformes off-shore
Procédés industriels

Vétérinaire
Otite du chien
Aquaculture

Défense
Prévention bioterrorisme
Décontamination
organophosphorés

Phytosanitaire
Décontamination des pesticides
Bioremédiation : fruits, effluents,
champs, personnes...

STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT :

- ❖ **Contrats amonts :**
 - URGO : Laboratoire pharmaceutique
 - TEXINOV : Entreprise secteur textile
- Stratégie pour guider et accélérer le développement des produits et la mise sur le marché sans investissement de la part de la start-up
- ❖ **Structure légère :**
 - Pas d'appel de fond initial
 - Autonomie minimale de 7 ans
 - Réactivité et liberté d'action
 - Hébergement au sein de l'IHU : environnement d'excellence
- ❖ **Motivation du personnel :**
 - 10% des parts de l'entreprise sont détenus par le personnel



3 innovations

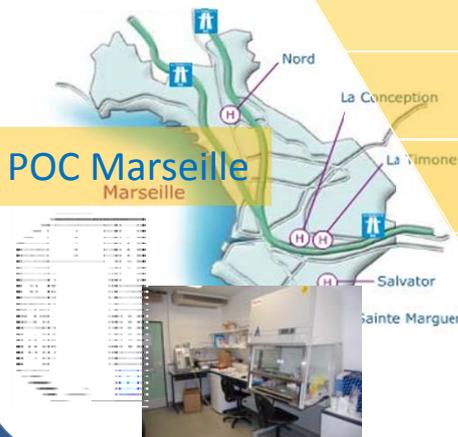
- **Innovation scientifique :**
Développement de solutions écologiques pour des problématiques environnementales et médicales majeures
- **Innovation stratégique :**
Société sans investisseur pouvant se positionner sur des marchés importants grâce à un réseau de collaborations performant
- **Innovation sociale :**
10% des parts de l'entreprise appartiennent à la coopérative des salariés

POCRAMé s.a.s.

Levy P-Y (Président), Samad MA, Drancourt M, Raoult D Création, Juillet 2014

Diagnostic rapide des maladies contagieuses au Point-de-Soin (Point-of-Care, POC)

TECHNOLOGIE :



Laboratoire compact

Approche syndromique

Réponse < 1 heure à 3 questions
médicales cruciales :

- 1 – Hospitalisation nécessaire?
- 2 – Isolement requis?
- 3 – Traitement anti-infectieux nécessaire?

Proof-of-concept dans l'IHU
Valorisation de P.I.



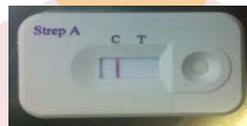
PRODUITS

Valise POC



Incubateur Impulse

bpi:france



Tests POC



Programme POC

STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT :

POC Maritime



POC mobile à distance



POC fixe à distance



PUBLICATIONS:

Bouricha M, et al., J Travel Med. 2014
Salez N, et al., CMI 2012
Ninove L, et al., CMI 2011
Cohen-Bacrie S, et al., PLoS ONE 2011

BREVET:

N° FR 2015/1461399
Diagnostic in-vitro de Borrelia

PARTENARIATS:

- CEA, France
- Fondation Mérieux, France
- AEDS, Allemagne
- Service de Santé de l'Armée

ARTHROBAC PHARMA

Solutions thérapeutiques innovantes anti-infectieuses

■ Fondateurs (Mai 2015): Didier Raoult, Jean Marc Rolain, Philippe Halfon , Bruno Assouly

Notre Rationnel

Notre Approche: Combiner des molécules antimicrobiennes existantes connues ayant démontré une efficacité en synergie disponibles dans le domaine public

Originalité : rupture thérapeutique avec les traitements existants avec une preuve d'efficacité clinique déjà réalisée avec un des deux composés

Protection de nos inventions par une propriété intellectuelle

Intérêt : gain de temps et d'argent dans le développement de ces combinaisons : développement en Phase 1b/2a

Cibles: Pathologies pour lesquels, le traitement conventionnel n'est pas optimal

Nos Atouts

Une équipe de management complémentaire composés de professionnels médecins, pharmaciens et microbiologistes mondialement reconnus

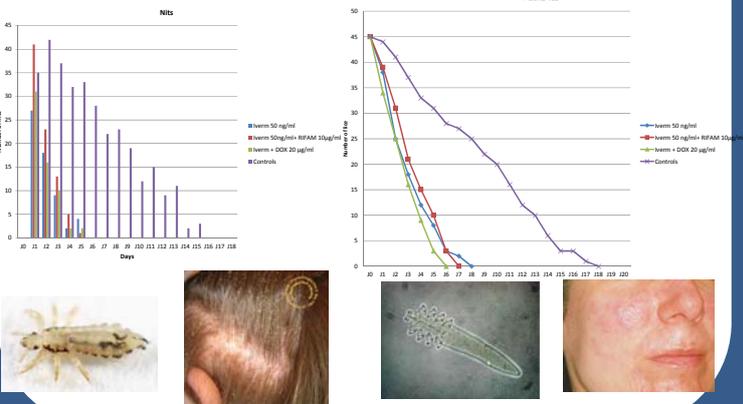
Un **brevet** solide déposé

Une Preuve d'efficacité clinique et microbiologique réalisés; **Essai** prospectif interventionnel ouvert programmé au **T2 2018** au Sénégal évaluant l'**efficacité** de notre combinaison avec comme objectif principal une éradication des poux et des lentes avec plus de 98% de succès à J7 avec absence de récurrences à J15

Un **intérêt** de financiers à notre projet

Nos Résultats

Une efficacité de notre combinaison permettant d'être synergique et espérer un traitement radical des poux et lentes en deux prises orales.



Nos Cibles : 2 enjeux de santé Publique

Traitement des Poux

- Les poux de corps sont un problème majeur de santé publique.
 - Il existe 3 types de poux :
 - le pou de tête (*Pediculus humanus capitus*),
 - le pou de corps (*Pediculus humanus humanus*) qui appartiennent à la famille des *Pediculidae*
 - le pou pubien (*Phthirus pubis*) qui est de la famille des *Phthiridae*.
- On estime que jusqu'à 30% des élèves des écoles, en France, sont porteurs de poux. Les poux posent un problème majeur, actuellement, du fait de leur résistance aux insecticides.
- Le traitement de référence est basé sur l'utilisation de lotion antiparasitaires en application locale
- Ainsi, le traitement le plus communément utilisé : la perméthrine, a provoqué des résistances chez les poux qui dans certaines populations peuvent atteindre 100% des poux exposés à la perméthrine.
- Dans ces conditions, il est nécessaire de trouver des traitements alternatifs. Parmi les traitements alternatifs, il a été proposé d'utiliser l'ivermectine comme traitement per os ou sous forme d'onguent.
- Les traitements utilisant l'ivermectine qui n'est pas approuvé dans cette indication une efficacité clinique est suboptimale avec une résistance de certains poux

Traitement de l'acné

- L'acné a une origine tri-factorielle : génétique, hormonale et inflammatoire
- Il a été démontré qu'un arthropode : Le *Demodex folliculorum* est un ectoparasite cosmopolite. Par analogie avec le poux de tête, il y a de fortes présomptions que celui-ci vit en symbiose avec une ou plusieurs bactéries présentes dans les follicules pileosebaccés acnéiques tels que *Propionibacterium Acnes*.
- Ces parasites, localisés dans la peau, se nourrissent de cellules épithéliales et de sébum. La femelle pond des œufs qui éclosent en une semaine pour donner naissance à une larve qui va subir plusieurs mues pour aboutir au stade adulte en un mois environ.
- Ces ectoparasites peuvent être incriminés dans l'apparition d'une rosacée, dermatose faciale bénigne très courante.
- Un traitement antibiotique basé sur l'utilisation orale ou locale de macrolides ou de cyclines est recommandé chez les patients présentant un acné rosacé
- Ce traitement est toutefois limité en terme d'efficacité.
- Il a été démontré que des patients atteints de rosacée et traités soit par ivermectine seule, soit par l'association ivermectine et métronidazole, avec un suivi pendant un mois. Les résultats ont été très en faveur de l'association médicamenteuse

Nos Produits :

- Usage par voie orale : combinant deux principes actifs (Antiparasitaire +Antibiotique) en un seul comprimé
- Lotions et crèmes combinant les deux principes actifs

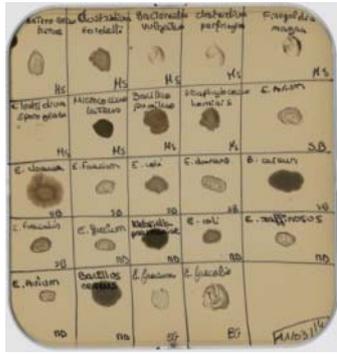
CULTURE- TOP s.a.s.

Fortier D, Drancourt M, Raoult D

Culture rapide des pathogènes fastidieux et hautement pathogènes mise à la portée de tous les laboratoires

TECHNOLOGIE :

Anaérobies



O₂

Culturomics: accroître la capacité de culture des microbes

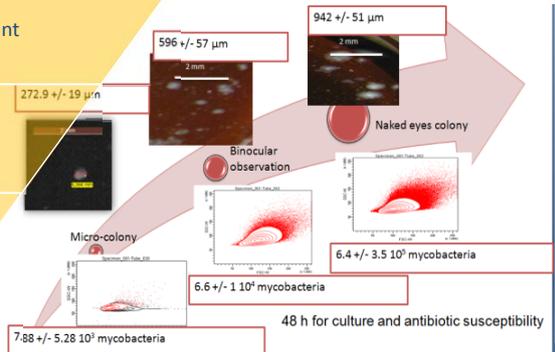
Transport et culture des anaérobies en air ambiant

Culture rapide de la tuberculose

Proof-of-concept dans l'IHU Valorisation de P.I.

Incubateur Impulse

Tuberculose



PRODUITS

Packaging en boîte P2-compatible



Lecture rapide par scanner: Partenariat



STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT :

- Clients: Laboratoires publics et privés, autres clients (ONG, Bill Gates Foundation)
- Développement à l'international



PUBLICATIONS: PARTENARIATS:

- Lagier JC, Clin Microbiol Infect 2013
- Ghodbane R, et al., Sci Reports 2014
- La Scola B, et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014
- Le Page S, et al., Int J Antimicrob Agents, 2014

BREVETS:

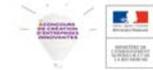
1. 14/53427 (16/04/2014) Procédé et milieu liquide de transport et conservation de bactéries
2. EP 236457 Milieu et procédé de culture des mycobactéries incluant les mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis*
3. 14/58622 (15/09/2014) Culture des bactéries anaérobies sur milieu complété en acide urique

- Eurobio, France
- bioMérieux, France
- Advencis, France

BIOSQUAL

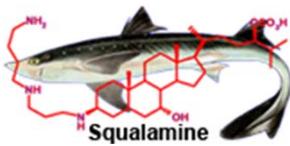
La squalamine, du requin à la santé humaine

- SAS en cours de création (fin 2014)
- Fondateurs: D Raoult, JM Rolain, O Blin, S Pitel & S Gallice
- Soutiens financiers acquis:
 - Incubateur Impulse: 35k€
 - BPI (Lauréat CNACETI 2014 Emergence): 30k€
 - SATT Sud-Est (co-maturation): 506k€



La squalamine

- ✓ Molécule naturelle (aminostérol), isolée du requin *squalus acanthias*, connue comme agent antibiotique, anti-angiogénique et anti-infectieux puissant
- ✓ Mais toxicité et faible rendement de synthèse



Notre équipe a développé, testé et breveté :

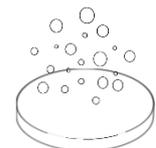
- ✓ Une famille d'analogues originaux de la squalamine
- ✓ De nouvelles formulations galéniques adaptées à une utilisation clinique
 - **Puissant pouvoir antibactérien et antifongique sur différents modèles cellulaires et *in vivo* d'infections cutanées et bronchiques (souches résistantes bactériennes et fongiques)**



PRODUITS: Du dispositif médical au médicament

❖ Comprimés dispersibles pour désinfection du matériel médical

Prévention des maladies nosocomiales



❖ Pommade pour nettoyage de la peau

Désinfection cutanée, prévention du pied d'athlète



❖ Pommade pour traitement des maladies cutanées virales

Dermo/onychomycoses et maladies cutanées virales

❖ Solution pour désinfection des voies respiratoires

Mucoviscidose



PARTENAIRES INDUSTRIELS ET CONTACTS

DOW Chemical (Fabricants de produits chimiques)
 Virbac (Santé animale)

Auriga Partners (fond d'investissement)

XEGEN

PRESENTATION « La Bioinformatique au service de la recherche et de la santé »

Effectif : L'entreprise est composé de 3 personnes au 31/11/14 :

- M.Paganini Julien : Bioinformaticien, PDG,
- M.Gouret Philippe : Informaticien, Directeur informatique
- M.Pontarotti Pierre : DR CNRS, Conseiller Scientifique

Soutien et financement obtenus :

- Incubateur Impulse : Accompagnement financier et soutien pour la création d'entreprise
- IHU Méditerranée Infection : Financement projet de R&D
- BPI : Financement projet de R&D



XEGEN bénéficie depuis sa création en 2012 du statut de « Jeune Entreprise Universitaire » (JEI-JEU)

CONTEXTE « Big data, un challenge issu des nouvelles technologies »



Nouveaux enjeux

- Médecine personnalisée / Individualisée
- Identification de nouvelles cibles thérapeutiques
- Caractérisation des micro-organismes
- Compréhension des processus biologiques

PRODUITS et SERVICES « Exploiter le potentiel des nouvelles données »

Besoins	Services	Perspectives
<ul style="list-style-type: none"> • Analyser à grande échelle des grandes quantités de données propriétaires • Extraire les données pertinentes • Corréler ces données aux objectifs 	<ul style="list-style-type: none"> • Automatisation des processus d'analyses • Développement de logiciels de traitement de données à façon • Expertise dans le domaine de la bioinformatique et de la génomique 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la capacité d'analyse • Standardisation des méthodes d'analyses • Criblage des données et identification de nouvelles cibles d'intérêts

Exemples d'applications



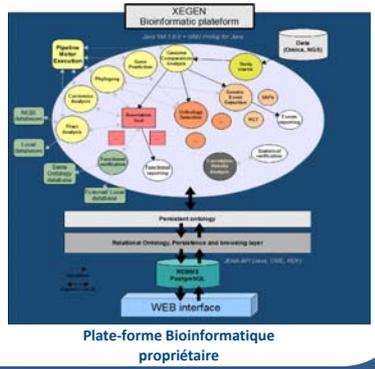
TECHNOLOGIE

La plate-forme intègre :

- Outils de la bioinformatique standard
- Outils propriétaires
- Bases de données (stockage des résultats)

Concept :

- Utilisation de système expert (Intelligence artificielle)
- Modélisation de l'expertise scientifique
- Intégration de concepts de pointes



Automatisation / Fiabilité / Reproductibilité

PERSPECTIVES

Projet R&D :

- Médecine Individualisée : Mettre en évidence les caractéristiques médicales d'un individu à partir de l'étude de son génome

Développement de la société :

- Développer de partenariats avec d'autres laboratoires de recherche publique
- Initier notre implantation sur le secteur privé
- Augmenter nos ressources humaines.

Contact et Information

XEGEN SAS
15 Rue de la République
13420 GEMENOS
www.xegen.fr
Tel : 06 18 56 14 23

Mieux soigner le cancer grâce au microbiote

La start-up EverImmune



Des découvertes à haut potentiel, par l'équipe du Pr Laurence Zitvogel de l'Institut Gustave Roussy

Les méthodes innovantes développées par les équipes de l'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection permettent de faire avancer la science et la médecine. C'est dans cette perspective qu'une collaboration a été entamée avec l'équipe du Pr Laurence Zitvogel.

Notre intestin représente l'étendue d'un terrain de tennis. Il accueille la grande majorité du système immunitaire du corps humain. Ce système immunitaire intestinal est confronté à des milliards de commensaux (bactéries, phages, archae, parasites) qui régulent notre métabolisme et le tonus immunitaire définissant « la bonne santé » générale. Lutter contre son cancer, c'est mobiliser efficacement notre système immunitaire contre les cellules tumorales.

Partant de ces postulats, il est crucial de comprendre comment mobiliser les commensaux de notre tractus digestif, capables d'activer les lymphocytes tueurs des cellules tumorales. Il s'agit de déclencher une « immunité massive et très polarisée », comme celle que l'on déclenche pendant une infection virale. L'équipe du Pr Laurence Zitvogel décrypte les propriétés des bactéries normales de notre intestin en analysant leurs propriétés immunologiques et en les transférant de façon forcée à des animaux porteurs de cancers et subissant divers traitements anticancéreux.

L'équipe du Professeur Zitvogel a découvert que les antibiotiques abolissent l'efficacité de nombreuses chimiothérapies et immunothérapies et que les souris élevées à l'abri de toute bactérie ne répondent pas non plus. Elle a trouvé que l'apport de certains commensaux immunogènes restaure l'efficacité des médicaments. Elle propose de faire un décryptage massif et systématique de toute la flore intestinale pour découvrir les réseaux de notre écosystème intestinal capables de réguler l'immunosurveillance antitumorale. Une collection de fèces de patients de Gustave Roussy et autres centres est en cours pour analyser si la composition de la flore intestinale est pronostique ou prédictive de résistance aux traitements, pour guider les futures thérapies à base d'oncobiotiques.

Le projet RHU LUMIERE

Le projet RHU LUMIERE vise à développer de nouveaux outils prédictifs de la réponse à certains traitements anticancéreux selon le profil de la flore intestinale des patients. L'objectif secondaire est de surmonter les résistances primaires aux traitements immunomodulateurs (ICB).

Les retombées économiques estimées peuvent atteindre tout type de cancer traité par ICB. Le projet RHU LUMIERE, porté par le Pr Laurence Zitvogel de l'Institut Gustave Roussy et dont l'IHU Méditerranée Infection est partenaire, a reçu un financement de 9 Millions d'€uros du Programme Investissements d'Avenir.

Dans le cadre du projet RHU LUMIERE, l'IHU Méditerranée Infection est en charge de l'identification d'organismes commensaux avec un potentiel immunogène. Cette recherche est rendue possible par les méthodes d'étude du microbiote révolutionnaires développées par l'IHU, comme la culturomique et par la force de travail majeure proposée par ses plateformes.

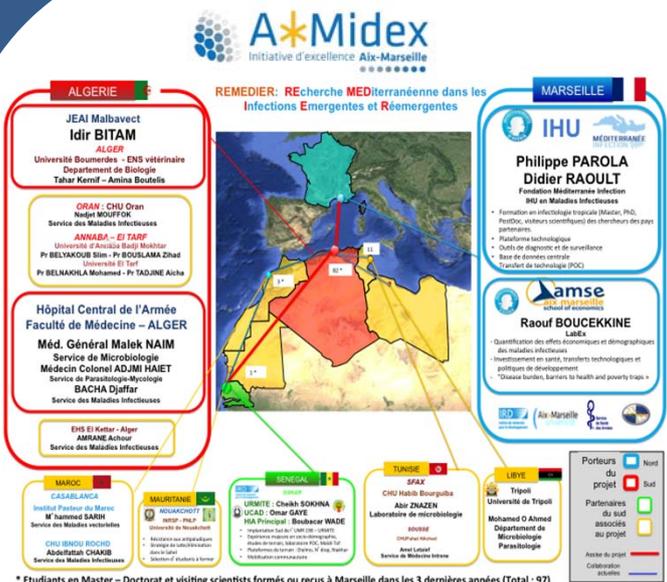
La création d'une start-up destinée à la valorisation des découvertes pour compenser les dysbioses chez les patients porteurs de cancer

EverImmune est une spin-off de Gustave Roussy Transfert valorisant les brevets et travaux de l'unité dirigée par Laurence Zitvogel. EverImmune, créée en 2016, se propose de développer des composés thérapeutiques onco-microbiotiques à partir de bactéries commensales encapsulées lyophilisées pour compenser les dysbioses intestinales de patients porteurs de cancer. EverImmune conduit les étapes nécessaires pour avancer vers de nouvelles pratiques cliniques. Des essais cliniques seront conduits en France pour tester cette hypothèse dans le cadre de traitements par chimiothérapie ou immunothérapie avant 2020. Trois brevets de l'IHU Méditerranée Infection ont été licenciés auprès de cette start-up.

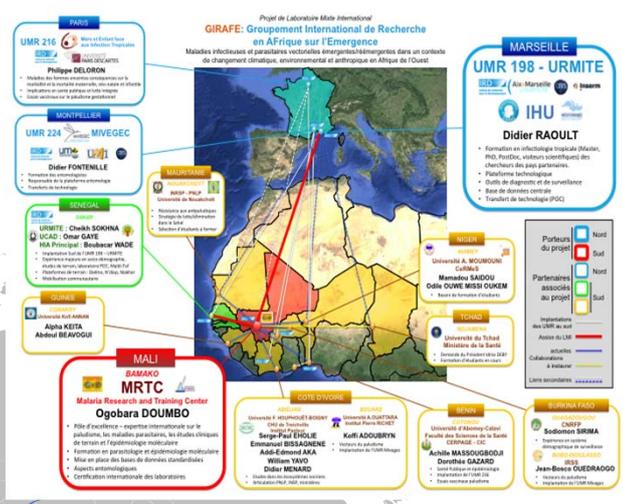
L'INTERNATIONAL

Place de l'IHU à l'International

La place de l'IHU l'international s'articule autour de 2 réseaux majeurs en Afrique: REMEDIER en Afrique du Nord et GIRAFE en Afrique de l'Ouest francophone. Tous deux reposent sur des transferts de technologie et le « retour au pays de scientifiques » formés à Marseille. S'y ajoutent des collaborations étroites avec l'Institut Malarde en Polynésie et des projets de surveillance et de recherche dans le cadre de la médecine des voyages (réseau EuroTravNet) et des maladies liées aux grands rassemblement comme le pèlerinage à la Mecque



EUROTRAVNET:
 Surveillance des maladies du voyageurs



REMEMEDIER:
 Répertoires
 Maladies à vecteurs
 Antibio Résistance

GIRAFE:
 Ebola
 Kwashiorkor

LAOS:
 Arboviroses



Guyane:
 Service de Santé des Armées



MOH Royaume Arabie Saoudite :
 pèlerinage - Hajj

