Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Contrôle de l'IHU Méditerranée Infection

Tome II – Pièces Jointes au rapport définitif

Dr Marie-Ange DESAILLY-CHANSON

Marc PENAUD

Laurent VILBOEUF

Membres de l'inspection générale des affaires sociales

INSPECTION GÉNÉRALE DES AFFAIRES SOCIALES

N°2021-096R

Stéphane ELSHOUD

Éric PIOZIN

Membres de l'inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche

IGÉSR INSPECTION GÉNÉRALE DE L'ÉDUCATION, DU SPORT ET DE LA RECHERCHE

N°2022-115

Août 2022

SOMMAIRE

PIECE JOINTE 1 : REGLES DE VIE AU SEIN DE L'IHU 5

PIECE JOINTE 2 : COMPTE RENDU DE LA VISITE DU 24/11/2021 DE L'UMR UVE DES CHSCT 15

PIECE JOINTE 3 : LANCEMENT DE LA COMMISSION D'ENQUETE AP-HM 39

PIECE JOINTE 4 : FEUILLE DE ROUTE ANR.....47

PIECE JOINTE 5 : RAPPORT D'EVALUATION 2019 JURY INTERNATIONAL.....75

PIECE JOINTE 6 : COMPTE-RENDU SCIENTIFIQUE A L'ANR CONCERNANT L'IHU MARS 2022 87

PIECE JOINTE 7 : TRAITEMENT TUBERCULOSE MDR 2016 109

PIECE JOINTE 8 : PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE 09/01/2020.....115

PIECE JOINTE 9 : CNR MYCOBACTERIES ET SPILF TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE 31/05/2022 123

PIECE JOINTE 10 : GESTION SUMMER COVID 19 HOSPITALISATION IHU MAI 2022 129

PIECE JOINTE 11 : GESTION COVID 19 AMBULATOIRE 28/12/2021 133

PIECE JOINTE 12 : AVIS DU CNOM SUR HORS AMM 07/06/2022 145

PIECE JOINTE 13 : GUIDE DE LA RECHERCHE CLINIQUE POLE MIT IHU FEVRIER 2022 151

PIECE JOINTE 14 : NOTE JURIDIQUE DELSOL 159

PIECE JOINTE 15 : REGLEMENT INTERIEUR DU COMITE D'ETHIQUE 2016.....181

PIECE JOINTE 16 : CONTRAT SYNALLAGMATIQUE DE RACCORDEMENT AVRIL 2020 187

PIECE JOINTE 17 : CONVENTION DE MISE A DISPOSITION DE LOGICIEL.....193

PIECE JOINTE 18 : PROJET DE CONTRAT D'ACCES AUX RESSOURCES DE L'AP-HM 205

Pièce jointe 1 : Règles de vie au sein de l'IHU

REGLES DE VIE AU SEIN DE L'INSTITUT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE MEDITERRANEE INFECTION

MÉDITERRANÉE INFECTION

Préambule :

Les présentes règles ont pour objet de préciser les modalités d'utilisation des locaux de la Fondation compte-tenu de la nature des activités spécifiques qui y sont menées. Elles viennent compléter les règlements intérieurs des différentes Unités Mixtes de Recherches présentes au sein de la Fondation.

Les établissements devront exercer leurs activités de manière à ne pas causer de troubles de jouissance aux autres établissements et utilisateurs des locaux et équipements et s'assurer du respect de la présente convention et des présentes règles de vie par leurs personnels.

Ces mesures s'imposent à tous les utilisateurs.

Article 1 : Objet

Les règles de vie fixent exclusivement :

- Les mesures d'application de la réglementation en matière d'hygiène, de sécurité et des risques professionnels
- Les règles de conduite dans les Open-spaces

Article 2 - Champ d'application

Destinées à organiser la vie au sein de la Fondation Méditerranée Infection dans l'intérêt de tous, les règles de vie s'appliquent à toute personne exerçant une activité professionnelle au sein de la Fondation, sans réserve, et en tout lieu de la Fondation (lieux de travail, cafétéria, parking, etc...).

Les dispositions relatives à l'hygiène, à la sécurité et aux risques professionnels d'une part et aux règles de bonnes conduites d'autre part, s'appliquent à toute personne qui exécute un travail ou une mission au sein de la Fondation, qu'elle soit liée ou non par un contrat de travail avec celle-ci et placée sous la subordination juridique de la Fondation.

La direction veillera à la bonne application de ces règles qui seront adressées à tout le personnel par email et affichées à différents endroits au sein de la Fondation afin que tout le personnel en prenne connaissance.

Article 3 : Règlementation en matière d'hygiène et de sécurité

Les établissements sont informés que la Fondation est un établissement hautement sécurisé, manipulant des pathogènes dangereux, ayant un niveau de surveillance particulièrement important et considérés comme un point d'importance vital. Les règles de vie traitent des différents problèmes de qualité, d'hygiène et de sécurité ainsi que de propreté. A cet égard, l'accès aux laboratoires manipulant des agents de classe 2 ou 3 sera soumis à la validation de formations spécifiques et à l'obtention de droits d'accès particuliers délivrés par le directeur du laboratoire.

Dans ces conditions, l'accès est strictement réglementé et les personnels qui occuperont les lieux devront présenter toutes les garanties nécessaires.

La traçabilité des déplacements des personnels des établissements ou de tout autre usager, est assurée par tous les moyens autorisés par la loi, notamment par la mise en place de badges individuels sécurisés.

Ces badges seront fournis par la Fondation sur demande des établissements, et le cas échant du directeur du laboratoire. La demande devra comprendre l'identification précise du bénéficiaire. Le remplacement d'un badge perdu est à la charge de l'établissement ou du propriétaire du badge.

Cependant, la Fondation reste pilote de la protection des biens et des personnes dont elle a la charge mais chaque établissement sera destinataire des informations relatives à l'hygiène, la sécurité au sein de la Fondation.

De plus, des assistants de prévention sont présents au sein de chaque unité de recherche et travaillent en lien avec la cellule hygiène et sécurité de l'IHU. En effet, ces assistants de prévention ont pour mission principale d'assister et de conseiller les directeurs des unités de recherche dans la mise en œuvre des règles de prévention de la santé et de la sécurité au travail.

Par ailleurs, la direction sera particulièrement vigilante sur l'interdiction d'apposer quelque élément dégradant l'aspect visuel et la propreté des locaux et des matériels (que ce soit papiers scotchés, autocollants, graffitis, etc…).

Enfin, les établissements, et le cas échant les directeurs des unités de recherche, devront faire respecter les règles de vie de la Fondation à leurs personnels présents au sein de celles-ci.

3.1 Traitement d'informations nominatives

Toute personne travaillant au sein de la Fondation donnera lieu à l'enregistrement des données suivantes :

- Nom, prénom,
- N° de badge,
- Entreprise,
- Date et heure.

Les données personnelles sont conservées par la Fondation pendant toute la durée de présence du personnel au sein de la Fondation.

La Fondation a procédé aux déclarations nécessaires auprès de la CNIL.

Un badge est attribué à chacune des personnes travaillant au sein de la Fondation, il est strictement interdit de prêter son badge, celui-ci est personnel.

Par ailleurs, les personnels de chaque établissement et leurs représentants devront être parfaitement informés, préalablement à la mise en œuvre du système de badges, des objectifs poursuivis, des services destinataires des données les concernant, et de leur droit d'accès et de rectification à ces données conformément aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Chaque personnel des établissements présents au sein de la Fondation devra se soumettre à l'ensemble de ces contrôles au regard des risques spécifiques de l'environnement de travail.

Chaque contrôle effectué par la médecine du travail devra faire l'objet d'un compte-rendu conservé dans une base de données sécurisée à toutes fins utiles notamment dans le cas d'une déclaration de maladie contagieuse, dans le respect du secret médical en vertu des dispositions de l'article R. 4127-4 du code de la santé publique.

Par ailleurs, outre les vaccinations obligatoires adaptées au poste de travail, le personnel potentiellement exposé à un risque infectieux particulier se verra proposer une immunisation préalable si elle est souhaitable, assortie d'une surveillance clinique et biologique renforcée qui sont des conditions nécessaires de la prise de poste.

Chaque membre du personnel doit avoir pris connaissance des consignes de sécurité affichées et avoir connaissance de la gravité des conséquences possibles de leur non-respect.

3.2 Moyens de protection

L'utilisation des moyens réglementaires de protection contre les accidents mis à la disposition du personnel est obligatoire.

Il est nécessaire d'adapter les dispositions sur la sécurité en fonction des prescriptions de sécurité spécifiques à l'activité exercée.

Chaque membre du personnel doit avoir pris connaissance des consignes de sécurité qui sont affichées dans les locaux et avoir conscience de la gravité des conséquences possibles de leur non-respect.

Les équipements de travail, de protection, et les substances et préparations dangereuses doivent être utilisés selon les consignes de sécurité mises en place par la Fondation.

Conformément aux instructions ci-dessus, chaque personne doit prendre soin de sa sécurité et de sa santé et de celles de ses collègues de travail.

Il est interdit de manipuler les matériels de secours (extincteurs, brancards, etc.) en dehors de leur utilisation normale. Ces matériels doivent être accessibles en permanence.

Article 4 : Gestion des anti-infectieux

La promotion de conditions propices à la sécurité est l'un des piliers de la prévention de l'infection au sein de la Fondation Méditerranée Infection.

La gestion du risque infectieux et de la contagion est assurée par la direction de la Fondation qui en informera dans les plus brefs délais les établissements et le service de médecine concerné en cas de suspicion de contagion. Celle-ci s'impose au personnel de chaque établissement qui devra respecter les directives émises par la direction en cas de risque épidémiologique.

La lutte contre les infections nosocomiales est également un objectif prioritaire.

Le personnel devra respecter les mesures d'hygiène et d'asepsie dictées par la Fondation. En particulier, l'utilisation de solutions hydro-alcooliques est préconisée pour les soins des patients.

Tous les soins sont standardisés au sein de la Fondation. Le matériel utilisé pour ces actes devra être parfaitement désinfecté et/ou stérilisé selon les protocoles définis par la Fondation.

La Fondation, en lien avec la direction du laboratoire concerné, pourra par ailleurs imposer une sélectivité des accès et des manipulations de produits et de micro-organismes dangereux.

Afin de renforcer la sécurité au sein des locaux et permettre une traçabilité du personnel, un contrôle biométrique sera installé au sein de la Fondation. L'ensemble du personnel intervenant au sein de celle-ci devra s'y soumettre.

Article 5 : Mesures contre l'incendie

Le personnel est tenu de prendre connaissance de la procédure et des consignes relatives à la lutte contre l'incendie qui sont affichées au sein de la Fondation. Une formation spéciale ayant été dispensée concernant le maniement du matériel de lutte contre l'incendie, le personnel est prié de se conformer aux consignes reçues.

Les locaux sont équipés d'extincteurs dont l'emplacement est signalé.

Article 6 : Prévention des accidents

6.1 Le matériel de sécurité

Le personnel doit impérativement respecter, dans l'intérêt de tous, toutes les consignes de sécurité présentes au sein de la Fondation.

Il est interdit de retirer ou de détériorer un dispositif protecteur et/ou de sécurité (l'entretien de ces matériels est réservé aux personnes ou entreprises dont c'est la charge).

La détérioration ou le mauvais fonctionnement des dispositifs de sécurité dont le personnel aurait connaissance doivent être immédiatement signalés à la direction.

Chaque personne travaillant au sein des locaux de la Fondation doit conserver dans un état optimal de propreté, d'entretien et de sécurité le matériel mis à sa disposition. Il doit impérativement en signaler toute défaillance.

6.2 Accident du travail

Tout personnel victime d'un accident du travail est tenu, sauf impossibilité absolue, force majeure ou motif légitime, de le signaler immédiatement à sa hiérarchie qui en informera les services RH compétents, afin que toutes les mesures nécessaires soient prises, notamment celles relatives aux soins et formalités. Lorsqu'il s'agit d'étudiants, la direction de l'unité de formation et de recherche de rattachement en sera également avisée.

Le responsable hiérarchique concerné informe ensuite dans un délai de 48 heures le service RH dont dépend le personnel victime d'un accident du travail.

Article 7 : Usage du matériel de la Fondation

Toute personne travaillant au sein de la Fondation est tenue de conserver en bon état le matériel qui lui est confié pour l'exécution de son travail.

En aucun cas, le matériel de la Fondation ne doit être utilisé à des fins personnelles ou à d'autres fins que celles auxquelles il est destiné

En cas de disparitions renouvelées de matériel (ou marchandises) appartenant à la Fondation, la direction peut procéder à une vérification des objets transportés aux accès de l'établissement, avec le consentement des intéressés, recueilli en présence d'un tiers représentant la Fondation ou d'un représentant du personnel et la direction avertit le responsable de l'établissement concerné.

En cas de refus, la direction pourra faire procéder à la vérification par un officier de police judiciaire compétent.

Article 8 : Usage des locaux de la Fondation

Les locaux de la Fondation sont réservés exclusivement aux activités professionnelles des personnels qui y travaillent, il ne doit pas y être fait de travail personnel. Il est interdit de se faire expédier des correspondances ou colis qui n'entreraient pas dans le cadre professionnel à l'adresse de la Fondation, d'introduire dans les lieux de travail des objets et/ou marchandises destinés à y être vendus.

En particulier, aucune réunion extra-professionnelle ne peut être organisée sans l'accord préalable de la Direction de la Fondation.

L'affichage sur les murs est interdit en dehors des panneaux réservés à cet effet ; les affiches ou notes de service régulièrement apposées sur ces panneaux ne doivent pas être endommagées. En vue d'éviter toute dégradation, l'affichage d'objets décoratifs (posters, cartes postales…) est soumis à autorisation préalable du supérieur hiérarchique.

Aucune modification des locaux, qu'il s'agisse du bâti ou de l'aménagement intérieur des locaux de la Fondation (hors mobilier), ne peut être réalisée sans l'accord circonstancié de la Direction de la Fondation.

Article 9 - Repas et boissons alcoolisées

Il est interdit de manger ou de faire entrer de la nourriture dans les zones de travail (notamment congélateurs, réfrigérateurs, chambres froides). Le réchauffage des repas pour les personnels travaillant au sein de la Fondation n'est autorisé que dans les espaces dits « salle de repos » destinés à cet effet. Le respect de la propreté des lieux est demandé. Il est recommandé de ne pas laisser se détériorer des aliments dans les réfrigérateurs et/ou dans les salles de pause.

Il est interdit d'introduire des boissons alcoolisées dans les locaux de la Fondation.

Article 10 – Les règles de conduite dans les Open Space et entre les différents personnels travaillant au sein de la Fondation.

10.1 Les règles de bonne conduite en Open Space

Pour que la bonne entente puisse régner entre tous les personnels, il faut définir des règles de fonctionnement pour faciliter la vie collective au sein de la Fondation.

Ainsi, certaines règles de conduite sont à respecter telles que :

- ☐ Respecter le silence et la discrétion pour favoriser la concentration
- ☐ Ne pas parler fort
- ☐ Mettre en vibreur les sonneries de téléphone
- ☐ Renvoyer sa ligne en cas d'absence
- ☐ Se déplacer au lieu d'interpeller quelqu'un
- ☐ Sortir de la pièce si on a un appel personnel
- ☐ Communiquer par mail plutôt que par téléphone
- ☐ Eviter les va-et-vient répétitifs
- ☐ Eviter les odeurs qui dérangent (nourriture…)
- ☐ Ranger votre bureau et respecter l'ordre dans l'open space
- ☐ Gérer le fonctionnement de la climatisation ou du chauffage

10.2 Les règles de bonne conduite au sein de la Fondation

Toutes les personnes qui travaillent au sein de la Fondation doivent avoir une bonne conduite vis-à-vis de leurs collaborateurs mais également vis-à-vis des patients et de leurs familles.

Les responsables hiérarchiques des différents établissements présents au sein de la Fondation veilleront à ce que leurs personnels respectifs respectent ces règles de bonne conduite et prendront les mesures nécessaires en cas de non respect.

Article 11 : Projet social

L'aménagement des espaces de travail privilégie les espaces partagés en offrant des espaces protégés pour les réunions ou les communications qui nécessitent une certaine confidentialité.

Des locaux de détente et de convivialité seront offerts au personnel des établissements intervenant au sein de la Fondation.

Une salle de sport sera également ouverte au personnel sous réserve de l'aptitude médicale certifiée par un médecin.

Article 12 - Consignes diverses

Chaque laboratoire de recherche ou de diagnostic doit disposer d'un kit de sécurité blessure.

L'accès à l'échantillothèque est strictement règlementé et soumis à une autorisation inscrite sur le badge nominatif.

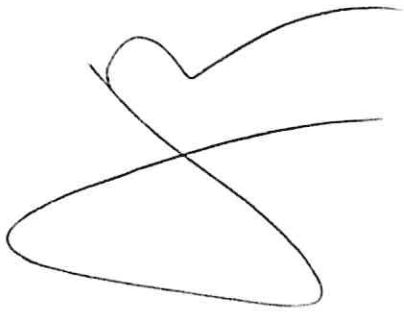
Lorsqu'il quitte le bureau ou le laboratoire le soir, le personnel est tenu :

- de fermer son bureau,
- de ne pas entraver le bon fonctionnement des portes avec contrôle d'accès et des issues de secours,
- de s'astreindre à une conduite favorisant le développement durable, notamment éteindre tous les appareils électriques se trouvant dans son bureau ou laboratoire s'ils ne sont pas utilisés, limiter les impressions papier, veiller à réduire toute dépense énergétique inutile.

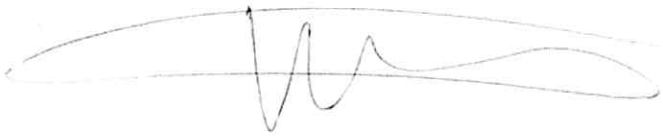
Les présentes règles de vie, entrées en vigueur le 1er janvier 2018, seront affichées dans les lieux prévus à cet effet.

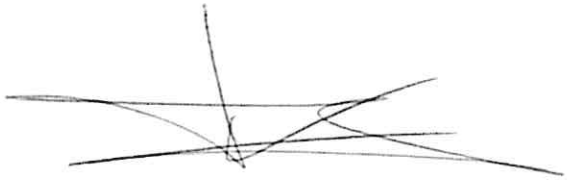
A Marseille, le 2 août 2018

Monsieur Didier Raoult
Directeur Fondation Méditerranée Infection



Monsieur Pierre Edouard Fournier
Médecin, Enseignant-Chercheur





Monsieur Michel Drancourt
Directeur de l'Unité MEPHI



Monsieur Philippe Parola
Directeur de l'Unité VITROME

Monsieur Bernard La Scola
Médecin, Enseignant-Chercheur
Directeur Comité SSQ



Pièce jointe 2 : Compte rendu de la visite du 24/11/2021 de l'UMR UVE des CHSCT

Compte rendu de visite de l'UMR 1207 - UVE – Unité des Virus Emergents – Campus Timone

Visite réalisée le mercredi 24 novembre 2021 de 14 h 30 à 17 h 30

En attente d'approbation par le CHSCT

I. INTRODUCTION

Dans le cadre de la visite de l'UVE par une délégation des CHSCT d'AMU, INSERM, IRD, du CSE de Prostivalor et une délégation de l'APHM (CME et service affaires générales) des entretiens individuels ont été réalisés avec les personnels qui le souhaitaient.

- Présentation de l'UVE

UVE est située dans les locaux de l'IHU et une petite partie de laboratoire (dont un laboratoire confiné de niveau 3) dans les locaux de la faculté de médecine.

Occupation locaux IHU : 1403 m2 répartis sur 3 niveaux dont 830 m2 de laboratoires, 184 m2 de laboratoire confiné de niveau 3 et 389 m2 de bureaux.

Occupation locaux facultés de médecine : Demi aile niveau 5 de l'aile bleue comprenant un laboratoire confiné P3 et des laboratoires d'analyses.

Effectifs

	CDD	CDI	FCN	Total général
AMU	5	2	3	10
AMU-APHM			5	5
APHM	1		2	3
EFS			4	4
EHESP RENNES			1	1
Infectiopole	1			1
Inserm	12		1	13
IRBA	10		2	12
IRD	2		6	8
Protisvalor	24	1		25
SATT	1			1
Univ. de Corse	2			2
Total général	**58**	**3**	**24**	**85**

L'UVE est composée à 31% de personnels statutaires (fonctionnaire et CDI) et 69% de CDD.

- Rappel de la méthodologie :

Un courrier a été adressé à tous les personnels de l'UVE par leurs employeurs respectifs les informant de la visite « des CHSCT » et de la possibilité, pour ceux qui le souhaitaient, d'entretiens basés sur le respect de l'anonymat.

Les entretiens se sont tenus sur une semaine en présence d'un représentant de l'administration et d'un ou deux représentants des personnels ; la conseillère prévention de l'université assurant le secrétariat de ces échanges et l'élaboration du projet de compte rendu commun.

Déroulement entretiens et composition des groupes : 13 personnels auditionnés sur une durée de 1h en moyenne.

	Employeur	Composition du groupe		Nombre d'entretiens
J 1	IRD	Christophe Chambon Valérie Py	Bertrand Guillier Emmanuel Rodriguez	2 auditions
J 2	AMU	Guillaume Pianezze Eve d'Andréa-Poussard Docteur Champarnaud	Cédric Bottero Patrick Figon Pierre Perrier	2 auditions
J 3	AMU-APHM	Adrien Baron Serge Cammilleri Docteur Sari-Minodier	Cédric Bottero Patrick Figon Pierre Perrier	4 auditions
J 4	Prostivalor	Martine Boyer Séverine Pittel		3 rendez-vous pris tardivement
J 5	Inserm	Adrien Vinatier Anton Ivanov Laurence Laloum		2 auditions (prise de rendez-vous tardive après le début des premiers entretiens à J1)

II. SYNTHESE DES ENTRETIENS INDIVIDUELS

Le document ci-dessous présente une synthèse des auditions de l'ensemble des personnels de l'UVE regroupées par thématique concernant les conditions de vie, les conditions d'exercices de la recherche, les questionnements autour des valeurs éthiques et morales, et les pratiques managériales.

A noter que des personnels ont apporté des témoignages et des éléments concernant la partie hospitalière de l'IHU, qui n'entraient pas dans le cadre de la visite du CHSCT de l'UVE, ces éléments ne sont donc pas restitués dans le présent rapport. Cependant les auditions ayant eu lieu en présence des représentants de l'APHM un rapport spécifique a été transmis à la direction de l'APHM et au président de la commission médicale d'établissement (*CME*).

A) Conditions de vie et problématiques de management de l'IHU

1. Conditions matérielles

Bien que les locaux soient très fonctionnels et agréables les personnels ont fait part de difficultés liées au traitement inégal des demandes « matérielles » émanant de l'UVE de la part de la direction de l'IHU.

Lors du déménagement, été 2018, les personnels ont dû régler toutes les difficultés d'ordre logistique et ont été dans l'incapacité pour certains de travailler pendant 6 mois : manque de prises, manque d'eau, …

Les personnels entendus constatent que les demandes de travaux de l'unité ne sont pas prioritaires et que le circuit de traitement des demandes n'est pas clair, certaines demandes étant directement traitées par le service maintenance de l'IHU et d'autres en codir par M. Raoult. Il en résulte des dysfonctionnements et des délais de traitement des demandes parfois très longs (entre 6 mois et un an pour certaines installations de prises de courant), par exemple :

- un matériel acheté par l'UVE s'est retrouvé installé dans le laboratoire d'analyse de l'IHU,
- une machine à glace est livrée depuis 1 an, mais n'est toujours pas raccordée,
- une hotte aspirante a nécessité un délai d'installation de 6 mois car il fallait demander l'avis du codir de l'IHU,

- certains aménagements, comme le rajout d'une prise électrique ou d'un point d'eau doivent passer en codir pour avoir l'accord de M. Raoult,
- la salle de réunion affectée à l'UVE lui a été retirée, sans concertation préalable, car l'IHU avait besoin de place (pour le stockage de carton) durant la pandémie et sans mise à disposition d'autres espaces à titre de compensation,
- non réparation de portes endommagées,
- sifflements d'air au niveau des fenêtres des bureaux signalés depuis leur déménagement en juillet 2018 mais non pris en charge,
- plusieurs mois pour réparer une climatisation en panne dans une zone de laboratoire lors de l'aménagement des locaux.

Les personnels et les chefs de services ne reçoivent pas d'information sur les interventions de maintenance prévues et constatent parfois le non-respect du port des EPI par les personnels qui interviennent.

Une dizaine de personnes auditionnées a souhaité faire part de difficultés concernant la gestion des droits d'accès à leurs locaux. En effet, l'IHU assure la gestion du paramétrage des cartes d'accès et ne communique pas la liste des personnels (hors personnels UVE) qui ont accès aux locaux.

De fait, le directeur et son équipe ne disposent d'aucune visibilité sur les personnes susceptibles d'entrer à l'intérieur des locaux de l'UVE en leur absence tôt le matin ou tard le soir. Ce manque de transparence a créé un climat de défiance et de suspicion lorsque M. Raoult a refusé de communiquer cette liste alors que des actes délictueux avaient été commis (1 vol d'un matériel, 1 vol de chèques cadeaux et 1 vol d'argent liquide dans un bureau).

Certains personnels signalent également des difficultés pour réserver les salles de réunions mutualisées situées à l'entrée de l'IHU ou pour disposer d'un espace dans la zone commune dédiée aux congélateurs et aux stockages.

Les personnels pointent aussi des problèmes de logistique, qui n'arrivaient pas avant 2018 lorsqu'ils étaient hébergés exclusivement par la faculté de médecine, au niveau de la réception des colis avec « des disparitions – vols » :

- de matériels, réactifs et consommables surtout en début de pandémie (qui se sont retrouvés dans le laboratoire d'analyse biologique de l'IHU et non à l'UVE),
- d'échantillons adressés à l'UVE ce qui a conduit les personnels à se faire livrer à l'EFS ou à communiquer leurs coordonnées aux livreurs afin de les attendre à l'entrée de l'IHU et réceptionner personnellement leur colis à l'arrivée.

Les éléments exposés ci-dessus mettent en évidence le stress engendré sur les agents du fait des conditions matérielles d'accueil.

2. Conditions de vie à l'IHU durant la pandémie (1ère et 2ème vague)

Les personnels ont exprimé les difficultés ressenties, et leurs inquiétudes pour leur santé et leur sécurité depuis le début de la pandémie et tout particulièrement lors de la première vague.

En effet le port du masque à l'IHU a été rendu obligatoire uniquement dans les parties recevant du public (voir plan en annexe), mais pas dans les parties « recherche » alors qu'il était rendu obligatoire dans tous les lieux au niveau national et pour le reste de l'Université. Ceci a eu pour effet de créer des tensions entre les personnels et de générer de profondes incompréhensions. Tous les personnels de l'UVE ont porté un masque FFP2 dès le début de la pandémie, car du fait du nombre de patients atteints de Covid dans les locaux de l'IHU, ils se sentaient particulièrement exposés. Ils ont témoigné du fait qu'ils ont ainsi fait l'objet de moqueries de la part des autres personnels dans les couloirs, les ascenseurs etc.

Certains personnels ont exprimé un malaise important par rapport à cette période et à l'ostracisation dont ils s'estiment victimes de la part des personnels l'IHU.

Exemple de propos tenus à leur encontre : « on reconnait les virologues c'est ceux qui portent le masque ».

Tous les personnels entendus ont d'autant plus mal vécu cette situation que lorsque les chaines de télévision venaient à l'IHU il y avait un changement complet d'attitude avec, par exemple, le montage de tentes pour les prélèvements et le port du masque par tout le monde.

Les témoignages recueillis ont tous insisté sur le fait que cette situation perdure encore aujourd'hui puisque l'IHU prône « la diffusion manuportée du virus et l'inutilité du port du masque ».

Pendant le confinement (première vague), le directeur de l'IHU a dû revoir l'organisation des files d'attentes des patients pour libérer l'espace public devant l'IHU. Il a donc décidé de faire patienter les personnes en attente de test sur la passerelle située devant la porte d'entrée de l'IHU. Les personnels qui devaient se rendre dans le bâtiment de médecine pour travailler dans leur locaux signalent que rien n'avait été organisé pour leur permettre d'accéder au portillon situé en bout de cette passerelle ; ils devaient se frayer un passage au milieu des patients qui le plus souvent ne portaient pas le masque voire subir des d'agressions verbales de la part de patients qui souhaitaient savoir ce qu'ils devaient faire car ils étaient positifs tandis que d'autres se plaignaient des délais d'attente…

L'absence d'organisation des prélèvements dans le respect des règles d'hygiène, sanitaire et éthique a également été pointée : les patients étaient prélevés dans le hall d'entrée, à proximité de la cafétéria, le masque était mal ou pas porté malgré la présence d'agents de sécurité « censés » faire appliquer les consignes (distanciation « physique » et port du masque).

Dans la zone de cafétéria, les personnels ont indiqué avoir été accostés par des patients qui se disaient positifs, qui parfois mangeaient à proximité ou sur les marches de l'escalier en attendant d'être prises en charge par un médecin ; escalier que les personnels devaient également emprunter pour se rendre dans les différents locaux pour exercer leurs activités professionnelles.

L'entrée dans un ascenseur au sein de l'IHU était ressentie comme d'« être en territoire ennemi », d'autant que les personnels de l'IHU ne portaient pas de masque même dans un espace restreint comme un ascenseur.

A partir de 2020 et de la médiatisation renforcée de M. Raoult, les personnels ont décrit un climat « de culte de la personnalité » et de « dérive sectaire » au sein de l'IHU difficile à supporter, qui s'est traduit notamment par :

- la diffusion de vidéos en boucle de M. Raoult et des chefs de service du pôle maladies infectieuses sur les écrans vidéo à l'entrée du bâtiment ;
- un poster imposant de M. Raoult dans le hall, devant l'amphi et les salles de réunions.

Les éléments rapportés ci-dessus mettent en évidence le stress engendré sur les personnels par les conditions de vie à l'IHU durant la pandémie (1ère et 2ème vague)

3. Fonctionnement du CSE de l'IHU et des groupes hygiène et sécurité

Les personnels entendus signalent qu'en matière d'hygiène et de sécurité, ils ont été très rapidement confrontés à des pratiques différentes ; l'UVE pratique le port de blouse jetable dans tous les locaux de recherche alors que le personnel de l'IHU et notamment le personnel hospitalier, porte des blouses en coton qu'ils conservent dans les locaux communs (hall, cafétéria), et ce alors que l'IHU accueille des patients avec des maladies contagieuses.

Concernant la plateforme NSB3 (laboratoire confiné de niveau 3) de l'UMR Vitrome, les personnels de l'UVE ont expliqué qu'au début, ils avaient participé aux réunions des commissions Hygiène et Sécurité qui se réunissent toutes les semaines et font l'objet d'un compte rendu formalisé. Les entretiens ont permis de découvrir qu'il existerait un registre SST spécifique au NSB3 analysé lors de ces réunions mais qui n'est pas transmis aux tutelles. Ce point sera à clarifier par les conseillers prévention des tutelles.

Des témoignages ont indiqué qu'un dysfonctionnement mentionné sur ce registre avait conduit M. Raoult à convier un « CSE » en invitant les tutelles pour évoquer un incident impliquant un personnel de l'UVE. Cet incident a été qualifié de mineur par les conseillers de prévention des établissements lors de la réunion du CSE et ils ont précisé qu'il aurait dû se traiter uniquement dans le cadre d'une réunion interne. Cet incident est présenté par les personnels comme représentatif de l'environnement de travail au sein de l'IHU et de l'ambiance

générale de défiance que les personnels de l'UVE subissent quotidiennement : « nous sommes surveillés, épiés » témoignent certains d'entre eux.

Les éléments décrits ci-dessus mettent en évidence des dysfonctionnements des instances comme le CSE et les groupes hygiène et sécurité.

4. Pratiques managériales inappropriées et inquiétantes

Les témoignages font état de brimades, de violences verbales, d'humiliation, de dévalorisation, de propos misogynes, de comportements colériques de la part de certains chefs de service vis-à-vis des étudiants mais également de personnels, notamment de la part de M. Drancourt.

Ainsi des témoignages ont fait part d'une altercation entre Xavier De Lamballerie et Didier Raoult en 2020, suite à l'agression verbale d'étudiants part M. Raoult qui reprochait à des étudiants de ne pas porter de blouse dans une zone bureau du laboratoire dans laquelle les consignes de l'UVE étaient justement de ne pas porter de blouse car le port de la blouse jetable est réservé pour l'espace laboratoire uniquement.

Il faut noter que d'après les témoignages recueillis, certains étudiants n'osent même plus écrire leur passage au sein de l'IHU dans leur CV.

Les personnels témoignent de pratiques d'intimidation et d'un climat qui relèverait selon leurs dires, « d'une chasse à l'erreur de la part de M. Raoult et ses chefs de services qui passaient dans les circulations pour regarder à travers les vitres des salles de manip si les personnels portaient les EPI, vérifiant la manière de travailler, … car ils souhaitaient récupérer des locaux et cherchaient des raisons pour mettre les personnels dehors ».

Certaines personnes ont également fait part de leur incompréhension concernant la présence de M. Gigou dans les locaux de l'IHU alors qu'il a fait l'objet d'une plainte pour harcèlement sexuel et a été radié du CNRS. Cette présence justifiée par M. Parola, par l'appartenance de M. Gigou à une star-up hébergée par l'IHU, participe au climat de défiance général vis-à-vis de la gouvernance de l'IHU et au ressenti d'impunité exprimé par certains : « on ne peut pas aller contre Didier Raoult, on ne peut rien faire contre lui, il est intouchable ».

Les personnels qui ont des amis dans les autres équipes, ont fait part de leur incompréhension sur le fait que l'on puisse continuer à travailler pour le Professeur Raoult. Ils ont exprimé un sentiment général d'insécurité qui les conduit à ne pas leur parler dans les locaux de l'IHU de peur des conséquences que cela pourrait avoir si quelqu'un les voyait ensemble.

De même ils ont fait part de leurs difficultés face à l'incrédulité de personnes extérieures à l'IHU pour comprendre ce qui se passe réellement comme le montrent certains propos tenus lors des auditions :« lorsque je dis que l'hydrochloroquine n'est pas efficace on ne me croit pas », « on me dit que ça ne peut pas être vrai sinon les médias en parleraient », « mes parents me disent que j'exagère », …

Concernant les personnels qui participent au staff de l'IHU, certains mentionnent l'absence de discussion et d'échanges ; si on pose des questions la réponse est souvent « tais-toi tu n'es pas payé pour réfléchir ».

Des dires de certains, depuis la mise en retraite de M. Raoult, la situation aurait même empiré du fait des excès colériques de son successeur ; plusieurs témoignages font état d'agressions et de violence ressenties comme de la maltraitance ; « nos collègues sortent en pleurs du staff ». D'autres disent se rendre à ces réunions « la boule au ventre ». Le Pr. Drancourt est clairement mis en cause ; « c'est pire quand le Pr. Raoult n'est pas là, il s'en tête, s'énerve au staff ». Une interne en pédiatrie qui venait pour une présentation était en pleurs au bout de quinze minutes de sa présentation suites aux propos tenus à son encontre « on s'en fout, tu nous gonfles avec ttes résultats ».

Certains disent que Didier Raoult va peut-être partir mais que cela ne va pas changer car les « autres » vont rester. D'autres précisent que Didier Raoult organise une succession qui lui garantira la conservation du contrôle sur le fonctionnement de l'IHU en nommant ses bras droits à des postes stratégiques du pôle infectieux de l'APHM. Des termes comme « formatage », « pieds et mains liés » ont été utilisé pour décrire le fonctionnement et l'ascendant de M. Raoult sur ses collaborateurs.

Les témoignages recueillis mettent en évidence le stress engendré par des humiliations, invectives qui entrainent colère et dégoût des personnels face à une gouvernance de l'IHU qu'ils qualifient « d'intouchable ».

L'ensemble de ces éléments laisse à penser qu'il existe une forte suspicion de harcèlement moral subi par des personnels.

B) Déontologie et pratique médicale

1. Pratiques concernant les publications

Une grande partie du mal être exprimé par les personnels provient d'un conflit de valeur associé à la recherche et à l'éthique scientifique.

Alors que leur déménagement était présenté comme une opportunité pour la recherche avec la mutualisation des plateformes et l'accès à une bio-banque de l'IHU, il s'avère que la réalité pour l'UVE est tout autre.

En effet les chercheurs indiquent ne pas avoir accès à la bio-banque, ni aux plateformes dites « communes » car toutes leurs demandes ont été refusées par la gouvernance de l'IHU. Les chercheurs n'ont aucune collaboration ni échange scientifique, même informel, avec les autres unités de l'IHU et s'étonne que l'UVE ne figure pas parmi les unités de recherches mentionnées sur le site internet de l'IHU.

L'UVE a réalisé la première publication de séquençage sur le Covid en janvier 2020, puis sur le criblage de molécule en montrant que l'hydroxychloroquine pourrait avoir un effet bénéfique. Les chercheurs concernés par ces études, conscients de l'impact potentiel de cette étude et des espoirs que celle-ci pouvait générer auprès de la population, ont émis toutes les réserves possibles en indiquant qu'il s'agissait de résultats préliminaires in vitro, qu'il convenait de compléter par des études in-vitro sur l'animal pour confirmer l'efficacité identifiée. Malgré cela, cette étude a été utilisée par M. Raoult pour sa communication IHU et pour justifier la prescription de l'hydroxychloroquine comme médicament « miracle » sans attendre la complétude de toutes les études pour valider ce protocole.

Les personnels de l'UVE entendus ont exprimé leur désaccord avec cette communication de l'IHU mais comme ils ne voulaient pas alimenter la confusion dans les médias ni les polémiques, ils ont fait le choix de se retirer de la discussion scientifique pendant toute la crise, avec pour conséquence une perte de visibilité pour l'UVE.

Le sentiment prédominant des personnels entendus est d'avoir manqué une occasion de participer à un débat sur le rôle de la science et d'avoir pu partager leurs compétences en virologie. Ils regrettent de ne pas avoir pu valoriser leurs travaux et se souffrent d'être associés à la politique scientifique et médicale de l'IHU qu'ils ne partagent pas.

Deux personnels ont lu le mail d'un patient qui leur indiquait qu'elle refusait que ses échantillons servent à une nouvelle étude de l'UVE car elle ne cautionnait pas le discours de l'IHU et de M. Raoult. Ce cas reste pour l'instant un cas isolé mais il illustre, pour le personnel de l'UVE, l'impact négatif de l'image de l'IHU sur toute la recherche qui est faite en son sein.

De même, certains rapportent les difficultés rencontrées pour la publication des articles sur le variant alpha, sur lesquels il mentionnait l'IHU ; l'UVE a dû, après une dizaine de soumissions rejetées à des revues à comité de lecture, enlever l'appartenance à l'IHU afin qu'ils soient acceptés pour publication.

L'UVE a poursuivi les études sur l'hydroxychloroquine et un article sera publié prochainement dans un journal à fort impact scientifique « Nature » démontrant son inefficacité et expliquant les biais à l'origine des premières résultats positifs.

De peur de représailles, suite notamment à la découverte de tags injurieux et menaçants au pied de l'immeuble d'un homonyme du nouveau directeur de l'AP-HM, ceci en marge d'une manifestation d'opposants au passe sanitaire et au vaccin le 4 septembre 2021, les chercheurs ont décidé de ne pas faire de communication (pré-print) sur ces résultats jusqu'à la parution complète de l'article.

Des témoignages ont également fait référence à une publication sur une encéphalite à tiques gérée par un des CNR (Centre National de Référence) de l'IRBA (Institut de Recherche Biomédicale des Armées). Lors de la relecture de l'article par M. Parola, (chef du service des maladies infectieuses de l'IHU et directeur de Vitrome) celui-ci aurait effectué un changement dans la liste des signataires, rajoutant des personnes qui n'avaient pas participé à l'étude, et en supprimant le CNR de référence géré par l'armée. Cette intervention aurait conduit à un blocage entre les 2 établissements jusqu'à ce que M. Parola accepter de revenir à la version initiale dudit article.

Certains témoignages indiquent également « qu'il n'y a pas de véritable 'science' derrière les publications de l'IHU depuis des années ». Selon ces témoignages le mot d'ordre serait plutôt que les résultats présentés doivent correspondre aux hypothèses faites par M. Raoult. Dans le cas contraire les personnes concernées peuvent être dévalorisées publiquement et leurs compétences scientifiques misent en doute.

Les chercheurs ont tenu à indiquer que les articles des équipes de M. Raoult sont publiés dans des revues à faible Impact factor (IF) telles que New Microbes New Infect (NMNI) dont M.Raoult et ses collaborateurs tiennent le comité de lecture , ou le Journal of Clinical Médecine dont l'IF est de 5 583, alors qu'il prônait, il y a plusieurs années, l'excellence et la publication dans des revues à fort impact tel que « Nature » ou « Sciences » dont l'IF sont respectivement de 49 962 et 47 728 *(données des IF en 2021).*

2. Choix scientifique de l'IHU

Des personnels ont exprimé « leur souffrance voire leur détresse » face à la politique menée par la gouvernance actuelle de l'IHU qui vise à déposséder l'UVE de ses compétences en virologie, à masquer leur existence puisque l'UVE n'est pas mentionné comme unité de recherche sur le site de l'IHU alors que Mephi, Vitrome et le Sestim le sont. Les personnels se sentent par conséquent invisibilisés, certains rapportent « qu'ils veulent s'approprier le savoir-faire de l'UVE et nous faire disparaitre ».

Les témoignages recueillis ont tous fait part des difficultés et du mal être que génère le rapprochement progressif de la gouvernance de l'IHU de personnalités complotistes ou extrémistes, invitées notamment lors des « journées scientifiques » du vendredi, affichant ainsi une politique anti vaccin qui n'est pas la leur. Ont notamment été cités :

- le rapprochement récent de M. Raoult avec M. Peronne, spécialisé dans les pathologies tropicales et les maladies infectieuses émergente, qu'il dénigrait avant la pandémie,
- les propos de M. Chabrière sur les réseaux sociaux,
- les conférences de l'avocat de M. Raoult, de M. Fouché et son épouse, dont les personnels s'interrogent sur sa présence au sein de l'IHU,
- La manifestation de « patriotes » sur les marches de l'IHU aux heures de sorties des personnels,
- Plus généralement l'absence de débats contradictoires au sein de l'IHU.

3. Questionnements moraux

Les personnels ont exprimé leurs difficultés « à voir la parole scientifique parfois dévoyée (l'hydroxychloroquine est présenté au grand public comme le traitement miracle sur la base d'un résultat de screening in vitro), à constater des pratiques scientifiques et éthiques regrettables, l'analyse des articles scientifiques des autres équipes montrent, d'après les témoignages recueillis, « des copier-coller de résultats d'études précédentes ».

Les pesrsonnels ont également indiqué avoir connaissance « d'études réalisées sans autorisation de l'ANSM, notamment des études qui auraient été faites sur des étudiants et des SDF » ; ils citent l'enquête du journal l'Express publiée le 6/10/2021 qui indique également que « les équipes de l'IHU ont publié des centaines d'études bafouant l'éthique scientifique, dont au moins quatre qui ne respectent pas la loi qui encadre les expérimentations sur les êtres humains ».

Les personnels ont indiqué que le matériel, les réactifs des unités Mephi et Vitrome seraient en réalité en grande partie financés sur le budget de l'APHM.

Les personnels ont également dit qu'il y avait une inégalité de traitement entre les unités. Ainsi le directeur de l'UVE passe beaucoup de temps à chercher des financements (en répondant à des appels à projet) alors que les

recherches conduites par « l'IHU sont financées sur des budgets APHM ». Les personnels expliquent que c'est M. Raoult qui valide ces engagements budgétaires avec l'appui du chef du pôle maladies infectieuses.

4. Questionnements sur les pratiques médicales

Les personnels nous ont expliqué l'évolution dans la façon d'interpréter les résultats des RT-PCR COVID. Ainsi, à Marseille, les échantillons étaient rendus initialement avec un résultat positif pour un Ct > 37 (la valeur de Ct étant inversement proportionnelle à la charge virale). Mais cela n'allait pas dans le sens souhaité par M. Raoult pour démontrer l'effet bénéfique de l'hydroxychloroquine. Il a été alors décidé qu'au-delà d'un Ct de 35, les résultats seraient négatifs (ce qui permettait aux patients traités par l'hydroxychloroquine d'être négatifs).

Aussi 3 semaines après le début de la première vague, Mr Raoult aurait évincé les médecins biologistes des plannings « afin qu'ils prennent du repos » et en contrepartie il aurait mis en place un codage (logiciel développé par Roche) pour automatiser la validation des résultats (qu'ils soient négatifs ou positifs) dans le logiciel de l'APHM, et supprimer l'intervention des médecins biologistes.

Il nous a été rapporté que pour la publication du 1er article sur les effets de l'hydroxychloroquine, édité en 24h, le reviewer a demandé un groupe contrôle : un fichier de patients niçois a été alors exploité, avec des résultats considérés positifs pour des Ct allant jusqu'à 40. Cette différence de méthodologie dans l'interprétation des résultats a probablement permis à l'IHU de déclarer des échantillons de patients traités négatifs (ARN du SARS-CoV-2 non décelé) et de conclure ainsi à l'effet bénéfique de l'hydroxychloroquine.

Plusieurs témoignages ont mentionné l'embauche de technicien de laboratoires, jeunes diplômés de BTS sans expérience pour effectuer les prélèvements et les analyses, sans supervision par un sénior. D'après les témoignages recueillis les conditions de réalisation des prélèvements et des analyses qu'ils pouvaient observer à travers les hublots du couloir « ne répondaient pas aux bonnes pratiques de laboratoire et auraient conduit à de nombreuses erreurs avec des patients qui étaient rappelés pour des faux positifs ou faux négatifs ». Un grand nombre de faux positifs auraient ainsi été observés. Les personnels ont précisé que la validation automatique a été maintenue, sauf pour les résultats positifs, ces derniers devant à nouveau être validés par un médecin biologiste.

D'après les personnels hospitaliers auditionnés, M. Drancourt (bras droit de M. Raoult depuis de très nombreuses années) aurait souhaité généraliser ce logiciel pour l'interprétation automatique à toutes les autres analyses biologiques pratiquées à l'IHU, mais aurait finalement abandonné l'idée face à l'opposition des médecins biologistes ne cautionnant pas une pratique contraire à la règlementation.

Les conflits éthiques ont été soulignés par plusieurs personnels : « lorsqu'un point est en dehors des courbes, on a tendance à ne pas le faire apparaitre pour que la courbe soit plus lisse pour éviter de le mettre en colère ».

L'ensemble de ces éléments nous amènent à penser qu'il peut y avoir de sérieux manquements à la déontologie, tant sur la recherche que dans la pratique médicale.

C) Devenir de l'UVE au sein de l'IHU

Tous les personnels ont fait état de la bonne ambiance qui règne au sein de l'UVE, du rôle protecteur de leur directeur vis-à-vis de la direction de l'IHU.

Les enseignants-chercheurs bi-appartenant AMU-APHM ont mentionné clairement le problème de gouvernance de l'IHU ainsi que du pôle des maladies infectieuses ; la suppression de la virologie au profit d'un regroupement bactériologie, microbiologie-virologie a permis à M. Raoult de donner des responsabilités et de l'avancement à ceux qui ne le contredisent pas.

Ceux qui ont fait le choix de rejoindre l'UVE pour faire de la recherche en virologie, considèrent n'avoir aucune évolution de carrière envisageable en dehors de la bactériologie. Pour eux tant que la virologie ne sera pas reconnue dans l'IHU comme une discipline à part entière, avec un service spécifique, il n'y aura aucune évolution. Cela impacte également l'enseignement ; les enseignants-chercheurs de l'UVE s'étant vus retirer une partie des cours de virologie au profit d'autres médecins de l'IHU.

Les chercheurs et les personnels statutaires ayant une ancienneté dans l'unité disent également ne pas envisager d'évolution de carrière, ni de survie de l'UVE au sein de l'IHU si la situation perdure. La solution de sortie de l'IHU n'est pas souhaitée mais leur apparait comment une issue pour que l'UVE puisse continuer d'exister en tant qu'unité de recherche ; d'autres ont exprimé leur souhait de maintenir l'UVE au sein de l'IHU mais avec une refonte profonde de la gouvernance de celui-ci.

Les personnels contractuels ont également le sentiment qu'être rattachés à l'UVE est un handicap pour leur titularisation, leur progression de carrière ; ils disent ne pas avoir de perspectives car il n'y a aucun poste créé à l'UVE depuis sa création.

A noter qu'un personnel à clairement compris via ses pairs et confrères que tant que le Pr. Raoult dirigerait l'IHU il ne serait jamais nommé Professeur des Universités -Praticien Hospitalier.

Enfin plusieurs personnels ont exprimé un sentiment d'abandon de la part de leurs tutelles malgré les réserves formulées en 2017 et les remontées faites lors de l'AG de septembre 2020 à laquelle assistaient toutes les tutelles. Ils considèrent que rien n'a changé dans le fonctionnement de l'IHU ni vis-à-vis d'eux. La lassitude et le sentiment que « M. Raoult, ses chefs de services et de pôle sont intouchables », ont été exprimés à plusieurs reprises par les personnels IRD, AMU et APHM qui ont témoigné dans le cadre de cette visite.

L'ensemble de ces éléments mettent en évidence de la part des personnels d'un sentiment d'abandon et une perte de chances, pour leur avenir, leur carrière et leur recherche.

III. Compte rendu de la visite des locaux de l'UVE

La visite a eu lieu le 24 novembre 2021.

Tous les documents concernant la préparation de la visite (DUER, RI, CR d'AG, convention d'accueil, plan des locaux, liste des personnels…) ont été transmis aux mandatés CHSCT en amont de la visite.

La première partie de la visite devait se résumer à un entretien entre la direction d'UVE et les membres du comité de visite puis se poursuivre par la visite des locaux de la faculté de médecine et ceux de l'IHU. A la demande de la direction de l'UVE soutenu par l'ensemble des personnels, il a été demandé au groupe de visite que l'entretien soit ouvert à tous les agents et les étudiants de l'UVE. Cette demande a été entendue ; les personnels et le directeur de l'UVE, M. Xavier De Lamballerie, ont pu s'exprimer dans le cadre d'une réunion plénière.

Les premières interventions ont porté sur la parution de l'article dans Médiapart (cf. annexe 2). Les agents de l'UVE ont exprimé leur indignation concernant cette fuite qui rompt la confiance qui avait été accordée au moment des entretiens. Même si aucun nom n'a été cité dans cet article, il est clair pour les personnels de l'UVE que cette parution les expose et va envenimer les relations déjà très tendues au sein de l'IHU.

Les représentants des tutelles présents ont rappelé que l'anonymat a été bien respecté et que cette fuite malheureuse est difficilement maitrisable sachant qu'une vingtaine de personnes ont été destinataires du pré-rapport pour validation.

La méthodologie appliquée pour collecter les témoignages assurait l'anonymat effectivement mais l'identification de personnel de l'UVE est tout de même possible à partir des extraits publiés selon le directeur dans la mesure où les effectifs sont très limités par corps et il y a peu de titulaires au sein de cette unité. Pour les personnels de l'UVE, travaillant déjà dans des conditions difficiles, il est clair qu'une dégradation conséquente des relations au sein de l'IHU est à prévoir, et que la confiance étant rompue avec les instances (et donc les CHSCT), plus personne n'osera témoigner s'agissant de la direction de l'IHU et des problématiques de gouvernance de l'IHU.

Pour le directeur, les témoignages à venir (pour les prochains laboratoires hébergés au sein de l'IHU et qui doivent faire l'objet de visites du CHSCT) seront certainement très différents de ceux qui ont pu être recueillis avant la parution de l'article de Médiapart. Le directeur s'interroge sur l'intérêt de maintenir la visite du CHSCT dans de telles conditions et sur ses suites.

Il rappelle que côté UVE des signaux avaient déjà été envoyés aux tutelles en septembre concernant les difficultés rencontrées à cause d'une cohabitation compliquée et leurs conséquences sur les conditions de travail des personnels.

Le directeur explique que l'UVE, pourtant prolifique en matière de publications à « impact factor » élevé, est complètement invisible sur le site web de l'IHU. Autres exemples, l'accès aux plateformes ou aux banques de données comme le prévoit la convention est rendu très compliqué, si ce n'est impossible. Les demandes de travaux sont systématiquement retardées et restent parfois sans réponse. M. De Lamballerie explique qu'il « se bat » en permanence pour régler des problèmes logistiques et de conditions d'hébergement au sein de l'IHU.

Les personnels font part d'un sentiment d'abandon de la part des tutelles. Depuis que les médias portent leur attention sur l'IHU, ils regrettent de n'avoir jamais reçu de message de soutien de la part de leurs tutelles, alors même qu'ils se trouvaient en grandes difficultés. Certains précisent également que tout cela a eu de fortes répercussions non seulement sur leur vie professionnelle mais également sur la vie privée pour certains d'entre eux.

<u>Réponses des employeurs :</u>

- Côté AP-HM, des actions ont été engagées et des avancées vont émerger, même si le représentant de l'AP-HM reconnait une certaine inertie en amont qui explique la lenteur de ces avancées. Les inspections de l'IGAS et de l'IGAENR qui ont démarré devraient permettre des avancées et l'enquête interne de l'AP-HM en cours permettra de déterminer les niveaux de responsabilité pour tous les manquements relevés. Il assure aux personnels qu'il y aura une réaction systématique côté AP-HM pour protéger les personnels et leur demande de lui signaler le moindre signe de représailles perçu ou vécu.
- Côté INSERM, les personnes employées auditionnées ont reçu un courriel avec des propositions de protection si besoin.
- Pour AMU, il est rappelé que c'est l'établissement qui a initié cette visite de CHSCT en faisant le choix de solliciter les autres tutelles ce qui a généré un délai de mise en œuvre et un travail de coordination complémentaire. Il est rappelé que le personnel peut naturellement bénéficier de la protection fonctionnelle. Et surtout, des actions sont en cours au niveau de la gouvernance de l'Université pour œuvrer durablement et induire de profonds changements sans pour autant chercher à communiquer et/ou médiatiser ses actions.
- Côté AMU, IRD et Protisvalor, à ce jour il n'y a pas eu de communication en direction des personnels mais cela ne saurait tarder.

Intervention de M. De Lamballerie :

Le directeur souhaite de réelles perspectives et une évolution constructive de la situation dans laquelle son unité se retrouve. Mais plus largement il souhaite que la virologie sur Marseille soit enfin visible et soutenue par l'ensemble des acteurs de l'ESR. Il parait inconcevable qu'il en soit autrement ne serait-ce que par la qualité et la quantité des publications de l'UVE et de ses collaborateurs sur Marseille. Il fait remarquer qu'il y a 4 ans le master de virologie a été arrêté ce qui démontre une absence de soutien de cette discipline dans le paysage universitaire marseillais.

Pendant sa présentation M. De Lamballerie a expliqué que l'UVE était une mono-équipe et a revendiqué la pertinence de ce choix organisationnel au vu des résultats. Il a aussi expliqué que les conditions d'exercice étaient mauvaises à cause des conditions d'accueil à l'IHU, de l'impossibilité d'accéder aux prélèvements médicaux ainsi que du manque de soutien des tutelles notamment en termes d'affectation et de création de postes statutaires. Les soutiens financiers de la part de l'AP-HM et de l'IHU sont inexistants, l'UVE est financé avec les dotations récurrentes et les projets subventionnés par les succès aux appels à projet.

Le directeur a expliqué que la recherche au sein de l'unité repose sur 87 personnes, dont 25 statutaires et 62 contractuels (59 CDD et 3 CDI). Le nombre insuffisant de personnels statutaires pose question pour la continuité des activités de l'UVE à long terme. En effet, une unité fonctionnant avec presque 80 % de contractuels va se retrouver en difficulté à cause d'un manque de stabilisation des compétences dans la durée. Il pointe un risque psychosocial par manque de perspectives d'avenir pour les personnels en CDD. Toutefois, malgré ces conditions difficiles en termes d'hébergement et de personnel, l'UVE produit plus d'une centaine de publications par an en virologie. Le directeur souhaite que la richesse de la recherche au sein de l'UVE soit reconnue et soutenue.

Les représentants des personnels rappellent, qu'en 2017, une visite conjointe des CHSCT (AMU, CNRS, IRD et INSERM) avait déjà montré des dysfonctionnements au sein de l'IHU. Certains avaient été réglés sur le papier, mais d'après les témoignages recueillis, il semblerait que ces dysfonctionnements aient perduré. Il rappelle également que cette même année des inspecteurs de l'IGAENR étaient venus entendre la gouvernance d'AMU et les représentants des personnels au CHSCT mais aucun rapport n'avait été diffusé à l'établissement suite à cette visite et n'a donc pas permis la mise en d'actions pour l'amélioration des conditions de travail des personnels.

Visite des locaux :

Locaux Faculté de médecine (5ème étage)

Ces locaux ont été conservés par l'UVE et sont placés en ZRR car ils referment un P3 et le stockage d'une bio-banque extrêmement précieuse pour la communauté scientifique en virologie. Cette partie des locaux a été conservée par l'UVE pour s'assurer une certaine « tranquillité » dans ses activités et pour ne pas être complètement dépendant de l'hébergeur IHU. Les locaux se composent d'un bureau dans lequel il y a 7 postes de travail. 3 postes informatique sont utilisés par les personnels affectés à 100% dans ses locaux et 4 utilisables par les autres membres de l'équipe (personnels de l'IHU). Ce bureau manque de place manifestement. Il y a ensuite 6 pièces de laboratoires conventionnels et les modules du labo P3. En bout de bâtiment, il y a la partie laverie et stockage. Cette dernière partie a attiré l'attention du groupe de visite à cause de sa petite taille et de son manque d'ergonomie.

Même si l'extension de cette pièce est totalement impossible et que son organisation est très contrainte, il est cependant demandé de faire attention à l'accessibilité de l'issue de secours et au RIA dans cette circulation.

Toutes les pièces « Labo » ont des responsables clairement identifiés et sont à accès restreint. Les noms des personnes autorisées sont affichés sur chaque pièce. Chaque utilisateur reçoit une formation spécifique en interne. Les EPI sont disponibles pour chaque expérimentateur dans les pièces utilisées.

Les personnels ont également signalé la panne d'un ascenseur depuis plusieurs mois, ce qui génère de la fatigue pour les personnels qui doivent monter et descendre les escaliers avec les colis, et un risque accru de chute.

Locaux IHU

Nous avons commencé par la visite du niveau 1 et par la partie bureau qui représente 389 m^2 suivant les plans. Il y a un grand bureau collectif (type open space) attribué aux étudiants. Ce bureau est occupé par une petite vingtaine de personnes. Cet espace est aussi encombré par le stockage provisoire de « kit » et de matériels de laboratoire pour être en sécurité et pour être sous haute surveillance. Les mandatés sont surpris de ce choix, mais il nous a été expliqué que c'était le moyen le plus sûr de ne pas se faire dérober du matériel. L'UVE a une partie stockage au niveau 0 de l'IHU, mais des vols récurrents ont abouti à ce choix de stockage. Dans des conditions normales, ce stockage transitoire n'existerait pas. Toutefois l'encombrement de la pièce pose des questions de sécurité pour les personnels. Il faut permettre à l'UVE d'avoir la possibilité de stocker en sécurité son matériel.

De plus, la visite a permis de constater que dans ce bureau les branchements des appareils utilisent un grand nombre de multiprises car les locaux affectés ne comprenaient pas suffisamment de prises.

A été aussi remarquée la présence de blouses blanches en coton dans ce bureau, ces blouses devraient être placées ailleurs surtout si elles servent dans les zones de laboratoires.

Les bureaux des statutaires et des agents contractuels sont en face et cloisonnés en plusieurs modules occupés par plusieurs personnes. Il n'y a pas de bureau individuel y compris pour le directeur de l'unité. Il y a une salle de réunion.

L'encombrement constaté de ces bureaux est apparu normal en comparaison avec le bureau des étudiants. Toutefois, le bureau attribué à l'Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA) contient curieusement des appareillages divers, notamment un réfrigérateur de grande taille hors de service. Ces appareils hors service ne peuvent être évacués pour le moment à cause d'un problème administratif au niveau du ministère des armées, il faut que ces appareillages sortent du domaine et les démarches sont complexes à finaliser.

Des étudiants ont pour bureau une salle hybride mi-bureau/mi-laboratoire, cette salle est issue de la division d'une salle d'expérimentation dont la température doit être maintenue relativement basse. La sonde de contrôle de la température étant située dans la partie réservée pour le matériel expérimental, les étudiants ont froid dans la partie bureau et travaillent avec vestes et blousons.

Il y a une salle commune qui est utilisée pour prendre son repas ou faire une pause. Cette pièce qui a le mérite d'exister paraît sous-dimensionnée par rapport au nombre d'agents et d'étudiants présents à l'UVE.

Nous avons ensuite visité les différents modules du « laboratoire » qui représentent 730 m^2 au niveau 1, 100 m^2 au niveau 2 et 184 m^2 au niveau du NSB3.

Dans le premier module visité, il y a aussi, faute de place, des bureaux (7 postes de travail) occupés par des étudiants. Toutes les pièces labo ont un accès restreint aux seuls expérimentateurs autorisés en fonction de leur projet. Chaque pièce est gérée par deux responsables clairement identifiés, et dans chaque pièce il y a des casiers dans lesquels sont rangés les EPI de chaque expérimentateur. La liste des utilisateurs est affichée à l'entrée de chaque laboratoire.

Les équipements (type centrifugeuse, hotte, PSM) sont contrôlés tous les ans ou tous les 18 mois. Les produits chimiques sont stockés dans des armoires fermées et des armoires ventilées en fonction de la nature des produits. Il y a un module où une fenêtre a été occultée car cette pièce faisait l'objet d'une préemption de la part d'une autre unité, cette pièce contient une petite dizaine de congélateurs -20°C pour le stockage d'échantillons notamment.

Nous avons demandé à avoir accès à une copie du registre du P3 pour nous rendre compte des éléments qui y étaient mentionnés (comme règlementairement nous en avons la possibilité) mais aussi pour pouvoir analyser la chaine décisionnelle qui en découle : la réponse de la direction ou des directions (car plusieurs unités) mais aussi les remontées d'information vers les tutelles. A noter que Mme Blanc pour AMU nous a informés des éléments qui lui étaient parvenus. (Annexe 3)

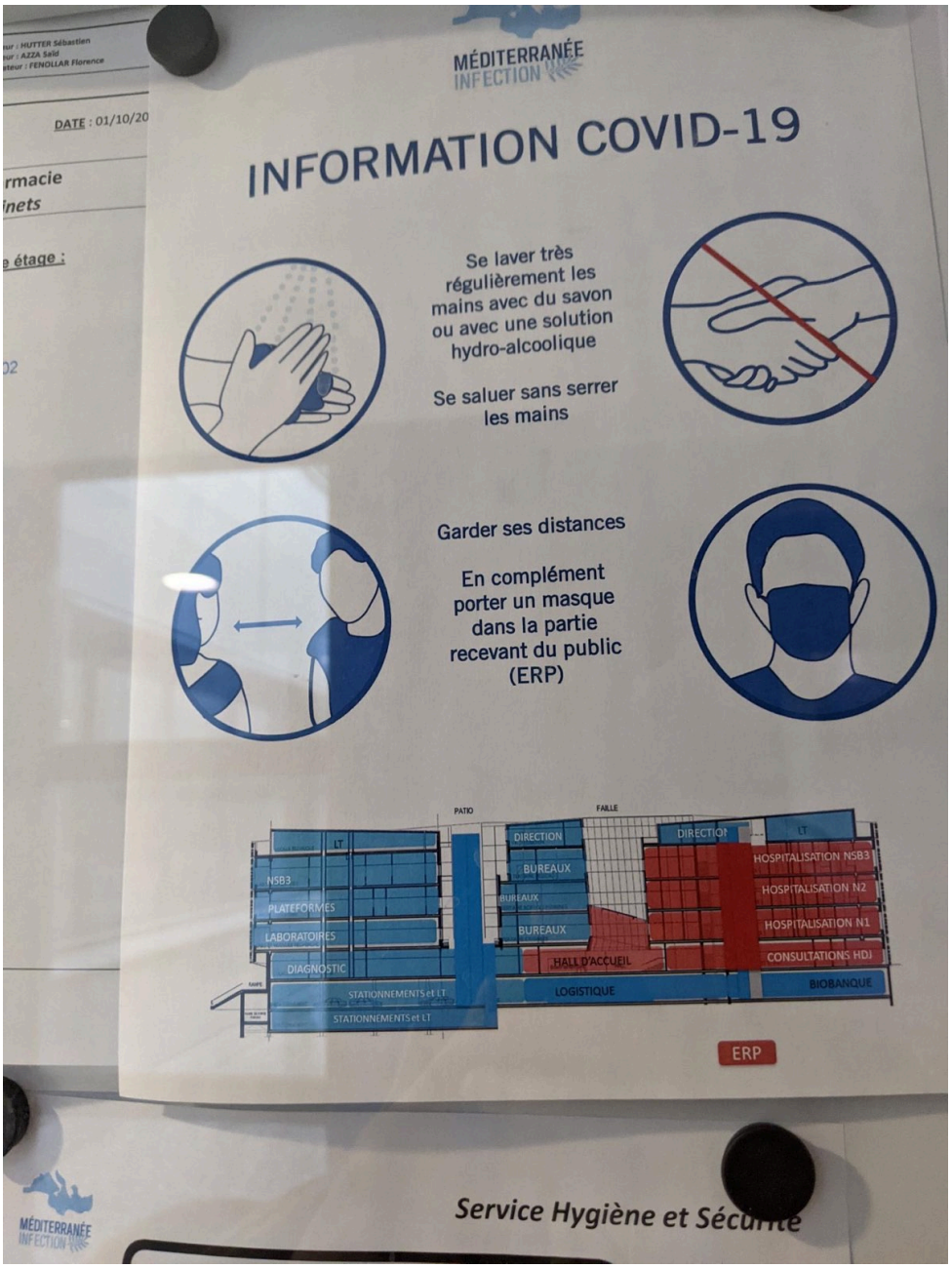
La visite des modules laboratoires a permis de confirmer que la sécurité est prioritaire à l'UVE et qu'elle est gérée correctement par son assistant de prévention ainsi que les responsables des modules.

RSST :

Il y a deux RSST, un pour chaque site, accessibles à tous les personnels, mais il y a peu de retours sur ces RSST. Le groupe de visite rappelle qu'il faut absolument que l'ensemble du personnel connaisse bien cet outil afin de noter tous les incidents ou accidents qui pourraient se produire. Une communication sur le RSST et son utilisation devra être faite en direction des personnels.

ANNEXES

Annexe 1 : affiche concernant les mesures sanitaires à l'IHU



Annexe 2 : Article Médiapart

Les équipes de Didier Raoult dénoncent les falsifications de leur patron sur l'hydoxychloroquine

19 NOVEMBRE 2021 PAR PASCALE PASCARIELLO

Auditionnés en octobre sur leurs conditions de travail, plusieurs membres de l'IHU dénoncent les pressions exercées par Didier Raoult et la falsification de résultats scientifiques pour démontrer l'efficacité de l'hydroxychloroquine. Mediapart a pu consulter un compte rendu de ces entretiens conduits, notamment, par l'Université d'Aix-Marseille, l'Inserm et l'AP-HM.

Cette fois, Didier Raoult est lâché par ses propres équipes. Selon de nouveaux documents et témoignages que nous avons recueillis, plus d'une dizaine de personnes (biologistes, médecins, internes ou assistants) ont fait part de leur malaise face à *« des pratiques scientifiques et éthiques regrettables »*. Pire : ils dénoncent la falsification de résultats biologiques afin de démontrer l'efficacité de l'hydroxychloroquine, un temps présenté comme une solution magique pour combattre le Covid-19.

C'est lors d'une série d'entretiens réalisés en octobre que plusieurs membres de l'IHU, plus de dix, ont témoigné, auprès des représentants des instances qui les emploient : l'université d'Aix-Marseille, l'Assistance publique – hôpitaux de Marseille (AP-HM), l'Institut de recherche pour le développement (IRD), ainsi que l'Inserm.



Le professeur Didier Raoult, IHU de Marseille. © Christophe Simon/ AFP

Par *« peur des représailles »,* qu'elles soient internes ou externes à l'IHU, la préservation de l'anonymat et la confidentialité des échanges ont été les conditions posées à ces entretiens d'une durée d'une heure.

Mediapart et L'Express avaient déjà révélé (*à lire ici*) que l'IHU avait conduit plusieurs essais cliniques non autorisés et prescrit des traitements à l'efficacité non prouvée et à la toxicité avérée (notamment sur la tuberculose). C'est à présent sur le traitement phare de Didier Raoult, celui qui l'a fait connaître du grand grand public, qu'on découvre la réalité de ses méthodes.

Les témoignages décrivent une réalité très éloignée de celle que donne à voir le professeur Didier Raoult, qui se targue de compter parmi ses équipes 10 % des chercheurs français aux

publications les plus citées, mais qui n'a pas donné suite à nos sollicitations. *« Il n'y a pas de véritable science derrière les publications de l'IHU depuis des années »*, lance l'un des médecins interrogés. *« Les résultats présentés doivent correspondre aux hypothèses faites par Didier Raoult. Dans le cas contraire, les personnes concernées peuvent être dévalorisées publiquement avec mise en doute de leurs compétences »*, est-il rapporté dans un compte rendu de ces auditions que nous avons pu consulter.

En 2020, lors de la première vague du Covid, alors que Didier Raoult pousse ses équipes à travailler sur l'hydroxychloroquine, certains virologues émettent des réserves sur le choix du professeur d'annoncer, publiquement, les effets positifs de cette molécule, non prouvés à ce stade et *« sans attendre la complétude de toutes les études pour valider ce protocole »*.

Deux groupes de patients ont été analysés avec des critères différents pour permettre de conclure faussement à l'efficacité de l'hydroxychloroquine.

« La médiatisation renforcée de Didier Raoult » nourrit alors un *« climat de culte de la personnalité »* avec la *« diffusion de vidéos de Didier Raoult en boucle, à l'intérieur du bâtiment »*. Dans ce contexte, expliquent-ils, toute critique contre le traitement devient impossible. *« L'absence de débats contradictoires au sein de l'IHU »* atteint un tel paroxysme que la moindre interrogation est malvenue. En réunion de staff, où se retrouvent le professeur, des internes et des responsables, pour suivre les indicateurs, *« si on pose des questions, la réponse est souvent : "Tais-toi, tu n'es pas payé pour réfléchir" »*, témoigne un autre membre de l'IHU.

C'est dans ce climat ambiant que ces personnels auditionnés ont assisté à la falsification de résultats biologiques permettant de conclure à l'effet bénéfique de l'hydroxychloroquine en biaisant les résultats des tests PCR dans une étude comparant des patients de l'IHU, prenant le traitement et des patients du CHU de Nice, ne le prenant pas.

Les résultats *« n'allant pas dans le sens de Didier Raoult »*, le seuil de positivité des tests PCR a été modifié rendant ainsi négatifs un plus grand nombre de résultats pour les patients suivis à Marseille et permettant, de la sorte, de conclure à l'effet bénéfique de l'hydroxychloroquine.

La stratégie a été la suivante : pour les patients de Marseille, la valeur seuil du test de détection du virus par PCR a été abaissée à 34 cycles ; par contre pour les patients de Nice, la valeur seuil initiale de 39 cycles a été conservée. Un patient présentant une valeur de 37 cycles était donc déclaré négatif à Marseille (sous hydroxychloroquine) mais positif à Nice (groupe témoin sans hydroxychloroquine). Les deux groupes de patients ont donc été analysés avec des critères différents pour permettre de conclure faussement à l'efficacité de la molécule.

Pour ce faire, le professeur Didier Raoult *« a évincé les médecins biologistes des plannings "afin qu'ils prennent du repos" et en contrepartie a mis en place un logiciel pour automatiser la déclaration des résultats dans le logiciel de l'AP-HM,* [avec un cycle d'amplification différent favorisant la négativité – ndlr] *sans validation préalable par les médecins biologistes. »*

Ces membres de l'IHU ont tardé à témoigner, par crainte d'être physiquement pris à partie.

Mais le désaccord en interne est tel que certains virologues poursuivent des études sur l'hydroxychloroquine. Le 22 juillet 2020, dans la revue *Nature*, le directeur de l'unité des virus émergents (UVE) hébergée par l'IHU, Xavier de Lamballerie, publie avec d'autres scientifiques, les résultats d'une étude concluant à l'inefficacité de l'hydroxychloroquine chez le macaque.

En mai 2020, dans la revue Antiviral Research, le professeur Xavier de Lamballerie appelait déjà à beaucoup de prudence dans l'interprétation des premiers résultats proposant l'hydroxychloroquine comme un antiviral efficace dans le Covid-19.

Il n'empêche. La communication du professeur Raoult provoque les effets que certains scientifiques de l'IHU redoutaient : un espoir, aujourd'hui difficilement raisonnable. *« Lorsque je dis que l'hydroxychloroquine n'est pas efficace, on ne me croit pas »*, regrette l'un d'entre eux. « *On me dit que cela ne peut pas être vrai, sinon les médias en parleraient.* […] *Mes parents me disent que j'exagère »,* confie un autre.

Comme le déplore auprès de Mediapart l'un des membres de l'IHU, la visite en avril 2020 du président Emmanuel Macron au professeur Didier Raoult au sein de l'institut a accentué le sentiment que le patron était intouchable.

Mais au-delà de l'incrédulité de leurs interlocuteurs, voire de leurs proches, ces personnels de l'IHU ont tardé à témoigner, par crainte d'être physiquement pris à partie. Certains rappellent que des « *tags injurieux et menaçants* » ont été inscrits sur les bâtiments de ceux qui contestaient Didier Raoult.

Les intimidations émanent, également, de l'entourage du professeur. Les colères de son adjoint Michel Drancourt sont fréquentes et redoutées.

En septembre encore, alors que le professeur reprochait au nouveau directeur de l'AP-HM, François Crémieux, arrivé en juin, de vouloir *« faire le ménage »*, des inscriptions *« collabo »*, *« Crémieux dégage »*, étaient retrouvées sur la porte de l'immeuble censé être son domicile.

Certains énumèrent les manifestations de « patriotes » sur les marches de l'IHU, aux heures de sortie des personnels. D'autres, la proximité de Didier Raoult avec des personnalités complotistes et extrémistes comme Louis Fouché, fondateur d'un collectif « Réinfocovid », diffusant de fausses informations scientifiques.

Les intimidations émanent, également, de l'entourage du professeur. Les colères de son adjoint Michel Drancourt sont fréquentes et redoutées. À tel point que certains sortent*« en pleurs des réunions »*. D'autres y vont *« la boule au ventre »*. Plusieurs témoignages font état « *d'agressions et de violence »*.



IHU, Marseille. © Stenani-Hans Luca / AFP

Le professeur de biologie, Éric Chabrière, très proche du professeur lui aussi, sème la terreur. Comme l'a révélé *Le Monde*, dans une enquête sur les méthodes des pro-Raoult, cet ancien officier de réserve de l'armée, qui, lui-même, se présente comme *« le nouveau shérif sur Twitter »*, n'hésite pas à menacer toute personne contestant les pratiques de l'IHU.

En mars dernier, il a publié un tweet adressé au docteur Christian Lehmann, chroniqueur à *Libération*, avec le commentaire suivant : *« Je rappelle que Lehmann est un des responsables de la fakenews de la toxicité de l'HCQ* [Hydroxychloroquine – ndlr] […]. *Pour les fakemeds, j'hésite entre deux châtiments pour l'après-crise. Il faut revenir aux vieilles bonnes traditions. »* Des illustrations de tortures complétaient ses propos.

Pour ces membres de l'IHU, témoigner a été d'autant plus difficile, qu'ils ont pu par ailleurs apprécier la troublante passivité des instances censées les protéger et faire respecter l'éthique médicale et scientifique, dont l'Université d'Aix-Marseille, l'IRD ou l'AP-HM.

Les instances qui sont censées piloter l'IHU, comme l'Université ou l'Institut de recherche pour le développement (IRD), n'ont rien fait contre les pratiques de Didier Raoult qu'elles ne pouvaient ignorer.

Comme nous l'avons précédemment révélé (*à lire ici*), dès 2017, les pratiques scientifiques de l'IHU avaient déjà fait l'objet d'inspections dont les conclusions avaient conduit le CNRS et l'Inserm à lever leur tutelle. Les pressions et le climat de peur étaient dénoncés par des étudiants et des chercheurs. En septembre 2020, lors d'une assemblée générale et en présence, notamment, des représentants de l'Université d'Aix-Marseille, de l'IRD et du service de santé des armées, le constat reste inchangé et le mal être grandissant au sein de l'IHU.

Lors de leur récente audition, plusieurs membres expriment *« un sentiment d'abandon »* de leur tutelle, restée immobile. *« Ils considèrent que rien n'a changé malgré les quelques alertes dans le fonctionnement de l'IHU. »* Las, ils estiment que *« Didier Raoult, ses chefs de service et ses chefs de pôle restent intouchables ».*

Ils ont perdu tout espoir que les choses changent. Certains disent que *« Raoult va partir mais que cela ne va rien changer car ses bras droits vont prendre la succession ».*

« Il faut s'interroger sur les appuis dont a pu bénéficier Didier Raoult. Ces problèmes ne sont pas nouveaux mais tout le monde ferme les yeux. En septembre 2020, nous avons demandé que

les tutelles fassent le nécessaire pour protéger le personnel. Il a fallu plus d'un an pour qu'un CHSCT soit convoqué. Certes le Covid en a ralenti la tenue. Mais ce n'est pas la seule raison », déplore l'un des membres de l'IHU.

« Les instances qui sont censées piloter l'IHU, comme l'Université ou l'Institut de recherche pour le développement (IRD), n'ont rien fait contre les pratiques de Didier Raoult qu'elles ne pouvaient ignorer. Tant sur ses méthodes de management par la terreur, que sur le non-respect des règles d'éthiques et de déontologie. Par leur inaction, toutes ont leur part de responsabilité dans les pratiques illégales de l'IHU. »

LIRE AUSSI

- IHU de Marseille : les ravages d'une expérimentation sauvage contre la tuberculose PAR PASCALE PASCARIELLO
- Contre le Covid-19, aucun espoir de traitements avant plusieurs mois PAR ROZENN LE SAINT

Interrogé sur la gravité des faits rapportés, le directeur de l'AP-HM, François Crémieux, n'a pas souhaité commenter ces entretiens. Pour autant, au sein de l'AP-HM, certains professeurs de médecine ont soulevé la nécessité de ne pas attendre la tenue du CHSCT pour que des mesures soient prises afin de faire cesser cette situation, notamment en *« mettant fin à certaines chefferie de pôle et en convoquant certains professeurs, dont le comportement doit cesser »*, nous a confié un médecin de l'AP-HM.

Contactée, l'Université d'Aix-Marseille ne commente pas à ce stade ces entretiens et rappelle qu'une enquête de l'Inspection générale des affaires sociales (Igas) et de l'Inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche (IGESR) est en cours. Quant à l'IRD et l'Inserm, ils n'ont pas donné suite à nos questions.

Annexe 3 : extraits registre MEPHI NSB3

Année	Site	Service	Date signalement	Type incident	Type personne	Lieux	Description	Obs_responsable	Visa_responsable	Obs_directeur	Visa_directeur
2019	Timone	MEPHI	16/04/19	Prévention	Etudiant	IHU Labo NSB3	IHU Labo NSB3, Zone commune labo ZC7. Mercredi 16/04 vers 17h en circulant dans la coursive du NSB3 j'ai aperçu un étudiant sans masque en 2C qui plus est occupé à aspirer des moustiques dans un tuyau silicone.			Convocation de l'étudiant et de ses encadrants pour mise au point des procédures de sécurité NSB3, Nouvelle formation NSB3 pour l'étudiant.	OUI
2020	IHU	MEPHI	01/11/2020	Problème technique	Agent	NSB3 Module 2-3-4	Défaut d'apport en CO2 sur toutes les étuves à CO2 du NSB3 + IHU. Contact avec l'AP et le PC sécurité, l'agent a changé les bouteilles CO2. Visiblement elles ont été vidées entre le 30/10 et aujourd'hui, mauvaise utilisation au 1er étage ? Deux d'entre elles avaient les arrivées de CO2 débranchées (en 108) sans que ce soit forcément lié ? Soucis : pas de personnel d'astreinte pour changer les bouteilles + mauvaise utilisation des enceintes par les étudiants qui vident le CO2 et le N2, comme c'est arrivé par le passé.			Voir éventuellement à isoler les secteurs pour éviter panne globale.	OUI
2020	IHU	MEPHI	23/09/2020	Coupure	Non précisé	Sérologie 005	Coupure au majeur droit avec un rack porte-plaque de sérum utilisé pour récupérer un tube appendorf d'analyse en cours tombé sous un frigo non déplaçable (la règle utilisée précédente était trop courte)			1. Un peu de jugeote! 2. Suivre formation HS (+++) obligatoire	OUI
2020	IHU	MEPHI	04/09/2020	Projection	Etudiant	Labo 206, 2e étage	Eclaboussure sur le poignet et le pantalon de gel agarose 1% avec 1 microL SybrSafe à l'état liquide et chaud. Légère brûlure au poignet.			Refaire formation (15, la procédure y est présentée)	OUI
2020	IHU	MEPHI	18/06/2020	Prévention	Agent	Laboratoire NSB3 - Module 1	Deux personnels étaient présents dans le Module 1 du laboratoire NSB3. Un personnel était équipé correctement et le second ne portait qu'un masque de protection respiratoire, aucun autre EPI. Plusieurs personnels dont un visiteur scientifique me l'ont signalé. Le Directeur a envoyé un e-mail de rappel aux deux personnels responsables du module 1		OUI		OUI
2020	IHU	MEPHI	10/06/2020	Problème technique	Agent	Laboratoire NSB3 - Module 1	Mardi 09/06, une société est intervenue dans le module 1. N'ayant pas été prévenus de cette intervention, nous n'avions pas libéré le SAS matériel ce qui aurait été pratique pour faire entrer les équipements et ainsi éviter d'encombrer les couloirs inutilement. Les installateurs, seuls dans le module 1, ont laissé les portes ouvertes pour faire rentrer du matériel. Cela a entrainé une première coupure du CTA du module 1 puis une seconde vers 19h. J'ai dû contacter Slim Bouchoucha pour relancer la CTA, il est venu sur site pour remettre en route le système et vérifier l'absence de personnel dans le module 1.		OUI		OUI
2020	IHU	MEPHI	02/03/2020	Projection	Non précisé	3.6	Découverte d'une odeur forte à l'ouverture d'un rotor. Découverte entre le plot et le rotor d'un dépôt jaune. J'ai sorti le rotor pour pouvoir le nettoyer correctement (après avoir mis de l'anios) mais il m'a échappé, à environ 2 cm au-dessus d'une paillasse, me projetant des éclaboussures au visage. Nettoyage du visage à l'aide de compresses imbibées d'alcool dans les minutes qui ont suivies.	Rappel des procédures d'utilisation des centrifugeuses pour éviter ce genre d'incident.	OUI	Rappel procédure utilisation rotor. Rappel HS de nettoyage des rotors fait aux agents.	OUI
2020	IHU	MEPHI	02/03/2020	Hygiène	Non précisé	2.3 Pièce MOT	1- Disparition de pipettes et autres dans l'enceinte de la hotte. 2 - État extrême de saleté de ce PSM : saleté, élastique cassé, compresses, filtres...	1 - Nettoyage du PSM 2 - Commande pipettes complémentaires 3 - Reprise entretien PSM après crise corona.	OUI	Rappel en réunion P3 du jeudi matin pour l'entretien de ce PSM (reste de la phrase illisible voir fiche signalement)	OUI
2021	IHU	MEPHI	22/09/2021	Brûlure	Non précisé	Labo 004	En voulant ranger les contrôles des ?, qui étaient conservées dans de la carboglace, la personne a eu la main gauche en contact avec la carboglace, ce qui lui a occasionné une brûlure.	acheter pour chaque secteur des gants de protection thermique	OUI		

Avis des CHSCT suite à la présentation du compte-rendu de visite à l'UVE

- **CHSCT de l'INSERM le 31/01/2022 : Compte-rendu adopté à l'unanimité**
- **CHSCT de l'IRD le 03/02/2022 : Compte-rendu adopté à l'unanimité**
- **CHSCT d'AMU le 03/02/2022 : Compte-rendu adopté à l'unanimité**

NOTA : Les représentants des personnels d'AMU ont émis 3 avis à l'issue de la présentation du compte-rendu :

Avis n°1 : Le compte-rendu de la visite et des entretiens à l'UMR UVE présentent une situation alarmante sur les conditions de travail, sur la santé et la sécurité des agents en son sein. Le CHSCT tient à souligner que la plupart de ces problèmes ou soupçons sont connus de longue date par l'Université d'Aix-Marseille et insiste pour que le processus aille à son terme. Les agents de l'UVE doivent retrouver des conditions de travail sereines au sein de l'IHU et les responsables des faits rapportés dans le compte-rendu, s'ils sont confirmés, ne doivent pas échapper aux procédures disciplinaires entre autres. Le système de gouvernance de l'IHU semble faire apparaître des dysfonctionnements majeurs.

Avis adopté à l'unanimité

Avis n°2 **:** L'hypermédiatisation de l'IHU, le management d'une partie de la direction de l'IHU et l'agressivité des supporters de M. Raoult sont autant d'éléments qui peuvent légitimement nous inquiéter pour la santé et la sécurité des agents. En conséquence, le CHSCT recommande que tout soit mis en œuvre pour la protection des agents qui ont ou seraient amenés à témoigner dans le cadre des visites du CHSCT. Cela doit notamment passer par une acceptation généralisée si ce n'est systématique des demandes de protection fonctionnelle, mais aussi par une communication régulière du Président de l'Université envers les agents des unités concernées par les visites.

Avis adopté à l'unanimité

Avis n°3 **:** Le CHSCT demande qu'un point soit mis à l'ordre du jour du CHSCT à la fin du cycle de visites afin d'émettre et de voter des préconisations globales.

Avis adopté à l'unanimité

Pièce jointe 3 : Lancement de la commission d'enquête AP-HM

[redacted]

De: no-reply@ap-hm.fr
Envoyé: mardi 8 mars 2022 11:24
À: [redacted]
Objet: Commission d'enquête Pôle Maladies Infectieuses – Appel à témoignage

Madame, Monsieur,

La Direction de l'AP-HM porte la plus grande attention à la qualité de vie au travail, à la santé et à la sécurité de ses personnels.

Il lui a été rapporté des situations de mal-être professionnel et des tensions managériales au sein du Pôle Maladies infectieuses.

Dans ce contexte, la Direction se doit d'engager les mesures qui lui semblent adaptées. Parmi ces mesures, et sur la recommandation du déontologue de l'AP-HM, un dispositif est mis en place et confié **au cabinet d'avocats CMS Francis Lefebvre Lyon**, intervenant en tant que **commission d'enquête**.

Cette commission a pour objectif de recueillir de façon **objective, indépendante et impartiale**, hors de tout circuit hiérarchique, l'ensemble des éléments d'informations de nature à éclairer l'AP-HM sur les conditions de travail.

Les avocats sont soumis à **des obligations déontologiques strictes** du fait de leur appartenance à une profession réglementée.

Cette commission d'enquête recevra, dans les semaines qui viennent, **en entretien individuel, les membres du personnel travaillant ou ayant récemment quitté le Pôle Maladies infectieuses qui souhaitent être entendus** : victimes éventuelles, témoins ou toute personne désirant partager son expérience sur les conditions de travail.

Il est essentiel que chacune et chacun d'entre vous puisse librement s'exprimer. Cet entretien sera **strictement confidentiel.**

A l'issue de ces entretiens, un rapport d'enquête anonymisé sera remis par le cabinet d'avocats au Directeur de l'AP-HM.

Si vous souhaitez être entendu(e), vous êtes invité(e) à contacter la commission d'enquête, avant le vendredi 18 mars 2022, de préférence par mail à l'adresse suivante : enquete.aphm@lyon.cms-fl.com *(adresse accessible uniquement à la commission d'enquête),* ou par téléphone au **04 78 95 47 99.**

Une mission d'inspection est par ailleurs en cours au sein de l'IHU Méditerranée à la demande de l'Etat, confiée aux Inspections relevant du Ministère de la santé et des solidarités (IGAS) et du Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (IGESR). Cette mission traite notamment de la thématique des relations de travail entre les professionnels au sein de l'IHU, quel que soit leur employeur.

Certains professionnels de l'APHM peuvent être appelés également à apporter leur témoignage ; il s'agit d'une démarche distincte de la présente enquête interne lancée par l'employeur AP-HM.

Nous vous remercions pour votre collaboration.

contenant
vos données personnelles avec en annexe les procès-verbaux d'entretiens sauf si souhait contraire exprimé en
entretien.

Ce rapport synthétisera les éléments recueillis lors des entretiens, déterminera si, éventuellement, des comportements rapportés doivent être qualifiés juridiquement de harcèlement moral et/ou sexuel et/ou
d'agissements sexistes et/ou de comportement inapproprié dans le cadre des relations professionnelles et aura
pour objectif d'adresser des préconisations à la direction de l'AP-HM.

CMS Francis Lefebvre Lyon collecte et traite des données à caractère personnel vous concernant.

Ces données sont nécessaires à la réalisation de la finalité suivante :
- Réalisation d'une enquête interne (Recueil de témoignages) au sein du Pôle Maladies Infectieuses de l'AP-HM.

3. Base légale du traitement mis en oeuvre
Le traitement de données personnelles que nous mettons en oeuvre repose sur une base légale :

• **Nos intérêts légitimes** : face aux situations de mal-être professionnel et de tensions managériales rapportées au sein du Pôle Maladies Infectieuses, la direction de l'AP-HM, en sa qualité d'employeur, a confié la réalisation d'une enquête interne à CMS Francis Lefebvre Lyon.

4. Données personnelles collectées
Les données personnelles que nous collectons vous concernant comprennent exclusivement la catégorie de
données suivante :

• Données relatives à l'identification : Identité (Nom / Prénom / Adresse email / Numéro de téléphone /
Date d'embauche / Matricule / Fonction)
• Données relatives à une appartenance syndicale
• Données relatives aux faits relatés : Faits de harcèlement (moral ou sexuel) / agissements sexistes / tout
comportement inapproprié dans le cadre des relations professionnelles

5. Durée de conservation de vos données personnelles
Vos données personnelles seront conservées le temps nécessaire à la réalisation des objectifs exposés précédemment, puis seront détruites.

A titre indicatif, vous pouvez retrouver la durée de conservation utilisée ci-dessous :

• Données personnelles collectées dans le cadre de la réalisation de l'enquête interne : 5 ans

Cette durée de conservation correspond à la durée légale de prescription relative à l'action en responsabilité
civile des avocats à compter de la fin de leur mission conformément à l'article 2225 nouveau du code civil.

6. Destinataires de vos données personnelles
Nous sommes amenés à communiquer vos données personnelles aux catégories de destinataires suivantes :

vos Données à caractère personnel si celles-ci sont inexactes ou incomplètes. Par exemple, si votre nom ou votre adresse sont erronés.

• **Droit à la portabilité** : Vous avez le droit d'obtenir et de réutiliser certaines de vos Données à caractère
personnel à des fins personnelles au sein de différentes entreprises.

Pour exercer ces droits, nous vous invitons à contacter notre DPO / Délégué à la Protection des Données :
• Par email : dpo@cms-fl.fr
• Par voie postale :

CMS Francis Lefebvre Lyon Avocats
A l'attention du Délégué à la Protection des Données
174 rue de Créqui
69442 Lyon
Cedex 3

A compter de sa réception, nous répondrons à votre demande dans le délai d'un mois (30 jours) prévu par le
RGPD.
En outre, nous vous informons que vous pouvez adresser une réclamation à l'autorité de protection des données
(CNIL) si vous estimez que les conditions de mise en oeuvre du traitement de vos données personnelles ne
seraient pas conformes au cadre légal en vigueur.

Bonjour à toute et tous

Suite à la remontée auprès de la direction générale de l'APHM de plusieurs alertes par des personnes anonymes du pole MIT sur « des situations de **mal être professionnel** et des **tensions managériales** au sein du pôle de Malades Infectieuse », le Directeur Général a mandaté un cabinet d'avocat spécialisé dans le droit du travail pour faire un recueil de témoignage auprès des personnels du pole afin d'apporter des éléments d'informations de nature à l'éclairer sur les faits rapportés.
Il est bien sur très important que les personnels qui se sentent concerné soient entendu par les enquêteurs mais il est aussi très important que les personnels qui se sentent bien dans leur environnement de travail et dans leur relation avec leur hiérarchie le fasse savoir pour que ces témoignages ne soient pas biaisés.
Ces témoignages seront recueillis dans les semaines qui viennent et vous allez recevoir sur votre boite mail une information à ce titre. Une information complémentaire sera faite à ce propos lors d'une AG extraordinaire du pole lundi 7 Mars à 13h15 dans l'amphithéâtre

Nous vous demandons donc à tous de rencontrer les enquêteurs. **Ces entretiens seront bien sûr confidentiels** et garantis par le cabinet d'avocat et auront lieu dans l'IGH de la Timone un lieu neutre.

Pour être entendu vous devez faire une demande par mail à l'adresse mise à disposition ci-dessous et accessible uniquement à la commission d'enquête avant le 18 MARS 2022 en donnant votre nom prénom et qualité : enquete.aphm@lyon.cms-fl.com

Si vous ne pouvez pas ou si vous ne souhaitez pas donner votre témoignage, nous vous invitons à répondre aux questions ci-dessous et à remettre votre réponse à votre hiérarchie. Vous n'êtes pas obligé de signer votre réponse mais bien sûr votre signature apportera plus de crédibilité.

1. **Comment juger vous vos conditions de travail et les relations que vous avez avec votre hiérarchie directe ou indirecte ?**
   Excellente / Très bonne / Bonne / Mauvaise / Détestable

2. **Pensez-vous subir des pressions inappropriées, de la part de la hiérarchie du pole ? détaillez.**
   OUI ou NON

3. **Avez-vous le sentiment qu'il existe actuellement une hostilité de la direction générale de l'APHM a l'encontre de l'IHU ?**
   OUI ou NON

4. **Souhaitez-vous quitter votre service ? et si oui pourquoi**
   OUI ou NON

Nom, Fonction et Signature :

Merci pour votre participation. Le bureau de pôle

Commission d'enquête
Pôle Maladies infectieuses

RECUEIL DE TEMOIGNAGES

Madame, Monsieur,

La Direction de l'AP-HM porte la plus grande attention à la qualité de vie au travail et à la santé et à la sécurité de ses personnels.

Il lui a été rapporté des situations de mal-être professionnel et des tensions managériales au sein du Pôle Maladies infectieuses.

En sa qualité d'employeur hospitalier, la Direction a l'obligation d'engager les mesures apparaissant adaptées.

Parmi ces mesures, une enquête interne a été confiée **au cabinet d'avocats CMS Francis Lefebvre Lyon**, intervenant en tant que **commission d'enquête**.

Cette commission est chargée de recueillir de façon **objective, indépendante et impartiale** l'ensemble des éléments d'informations de nature à éclairer l'AP-HM sur les faits rapportés.

Les avocats sont soumis à **des obligations déontologiques strictes** du fait de leur appartenance à une profession réglementée.

Cette commission d'enquête recevra, dans les semaines qui viennent, **en entretien individuel, les membres du personnel du Pôle Maladies infectieuses qui souhaitent être entendus** : victimes éventuelles, témoins ou toute personne désirant partager son expérience sur les conditions de travail.

Cet entretien sera **strictement confidentiel**.

A l'issue de ces entretiens, un rapport d'enquête sera remis par le cabinet d'avocats au Directeur de l'AP-HM.

Si vous souhaitez être entendu(e), vous êtes invité(e) à contacter la commission d'enquête, avant le vendredi 18 mars 2022, à l'adresse email suivante : enquete.aphm@lyon.cms-fl.com *(adresse accessible uniquement à la commission d'enquête)*

Nous vous remercions pour votre collaboration.

La Direction

Pièce jointe 4 : Feuille de route ANR

ANR ROADMAP

1. GENERAL PERSPECTIVE p1
2. CURRENT SITUATION OF THE BUILDING p1
3. FINANCIAL PLAN p1
4. GOVERNANCE p3
5. FRENCH-SPEAKING COMMUNITIES p4
6. INFLUENCE ON OUR ENVIRONMENT p4
7. PROBLEM OF NATIONAL STABILIZATION p5
8. CURRENT SCIENTIFIC POSITION p6
9. SCIENTIFIC OUTLOOK 2017-2021 p7

1- General perspective

The IHU was created upon request from the Aix-Marseille University and the AP-HM; it was centrally situated between the La Timone Hospital and the Faculty of Medicine and Pharmacy. It hosts more than 750 people: 350 AP-HM staff with 53 involved in research, 40 AP-HM students and staff members from the various partner organizations: AMU (83), INSERM (17), CNRS (7), IRD (41), medical army staff (32), EFS (5) and 19 employees of the IHU. There are more than 155 students and visitors paid by the IHU and 32 from other sources.

The strategic organization of the IHU comprises three committees: the Founders committee, which meets three times per year, whose role is to define with the President and the managing director of the IMF the main lines of evolution and consider problems arising from the articulation of the various partners. The Board of Directors validates management, strategies and accounts twice per year. Finally, the Scientific Council meets for three days, once per year, to validate scientific strategy and discuss orientations to be taken. A scientific report is written at the end.

2- Current situation of the building

The building was built and taken delivery of by the Foundation at the end of October 2016 after validation by the safety committee. In total, the building includes teaching premises, an amphitheater, 3 units of 25 beds each (one bed per room), plus a day hospital of 20 beds, and includes very high level technological platforms. The whole building is closed and air-conditioned. All hospitalization units are under negative pressure, and one unit can gradually convert to NSB3 for 7, 15 or 25 beds. The final cost of the 27,000 m^2 building was €50 million (pre-tax price), with a final cost that only exceeded the initial budget by 3 or 4%. The total cost of the building is about €2,000 (pre-tax price) per square meter. The hospital part is currently being equipped by the Public Assistance in order to open the beds as soon as December 2016. All the laboratories should be transferred during the month of January 2017. Concerning the use and operating costs of this building, conventions are being signed with the Public Assistance and the scientific partners (IRD, INSERM, EFS, CNRS, SSA and AMU). One key missing element concerning the functioning of the building is the position of the State and the Ministry of Health about the IHU-Health connection, which is the subject of a current mission that has not yet resulted in a formal decision. This should make it possible to resolve and perpetuate the financing of the IHUs if necessary.

3- Financing plan

Concerning the current financing part (apart from the funding of the units, which will continue through guardianships after evaluation during the year 2017), the IHU will benefit from **a grant of €3 million** within the framework of the project until 2021, transiting by the ANR. These funds are mainly intended to pay scholarships for PhD and postgraduate students. Currently, 50 students from countries in the south selected by the IHU (coordinated with Montpellier, Nice and Nîmes) are being funded. The other students have been funded on the various work packages or by external contracts. Part of the €3 million is intended to cover the costs of organizing and administering the IHU. In total, this sum of €3 million is necessary so that the IHU can at least continue operating at this pace. If the project is not pursued by the State, the return of a final appropriation of €8 million would be allocated to functioning, but the financial perpetuation of the operation over the five scheduled years would be preferable.

Concerning the **equipment**, it has been purchased in conjunction with the local authorities (Region, Aix-Marseille-Provence-Metropolis), the Department and the European Community (FEDER). They have allowed the acquisition over the last 4 years of €10 million of material, in agreement with the FEDER, in addition to €3 million from the Assistance Public and FEDER (electron microscopy), and €2 million on the remainders of FEDER 2015. Over the next 5 years, we have programmed €14 million as part of the contract for the plan with the Region, IRD and INSERM, half paid by the FEDER. Undoubtedly, the European Union is very significantly associated with the project.

Currently, **research contracts** are concluded by the IHU, for which no immediate withdrawal is made by the IHU. These contracts amount to €2 million. Within 5 years, we hope that this funding will increase by a factor of 3. For research contracts as well as for valorization, the distribution of expenses is clear and the intellectual property is divided between the different partners to the extent of the costs, integrating wages. However, ownership representation does not reflect the involvement of all partners at the IHU level. Indeed, all teams do not have a comparable level of production in terms of intellectual property. The current URMITE produces 90% of the patents and is mainly constituted of personnel of the IHU or AMU. The University of Aix-Marseille is responsible for training and diplomas.

Concerning **value-creation**, a very dynamic attitude has been taken by the IHU, encouraging autonomy and management of its intellectual property. The intellectual property is shared by the IHU and the SATT which coordinates the involved partners, according to their input. However, in 2016, a reconciliation with the SATT (which brings together all our partners), and the recruitment of staff half paid for by the SATT and half by the IHU makes it possible to harmonize the various value-creation projects. In practice, 8 startups have been founded by IHU partners based on certain intellectual properties of the IHU, and a 9th is being established. In total, 31 patents have been filed, including 9 in 2015-2016, and 8 in 2015-2016.Inventors are employed by AMU/AP-HM (54%), AMU (13%), FMI (15%), various companies (10%), CNRS (3%) and INSERM (3%).Direct costs (including salaries and materials) are financed by FMI (53%) ,AMU (30%), AP-HM (4%), CNRS (3%), industry investors (6%), and other investors (4%). In practice, our objectives for 2017-2021 include the filing of 10 patents per year for an annual budget of €100,000, with at least 3 patents negotiated per year and the creation of at least one startup per year. Currently, the created startups operate with 15 patents and have a budget of €900,000. The Foundation owns 5% of all startups that are created in the IHU. Our goal is to see the startups in 2021 employ 40 persons with a budget of €17 million, and that starting in 2021, the royalties will begin to make a significant contribution to financing.

We estimate that between 2017 and 2021, the percentage of capital invested in startups should generate a total of €3 million. A major element in the development of intellectual property is the association that needs to be formalized with the **CEA-**LETI (Laboratoire d'électronique des technologies de l'information, a French IT research institute) should set up a team within the IHU to create the tools necessary for the development of diagnostic strategies. LETI, which employs 4,500 people in Grenoble, does not have a solid referent in microbiology and must have a very specific association in this field. Commitments have already been made alongside the region for the installation of this team. Information was provided at the last board meeting on November 22, 2016 and did not, at this stage, give rise to a formal vote.

4- Governance

Concerning **governance**, during the year 2016 several changes occurred. First, on the Board of Directors, 20 people have been integrated, including a former Minister of Research (Ms. Fioraso), and a former Minister of Health and Foreign Affairs with extensive international experience (Philippe Douste Blazy). Mr. Douste Blazy is also a candidate for **WHO leadership** and if this happens, it would lead to a much more integrated relationship with the WHO. The present leadership of the WHO, relaying media anxieties of false epidemics and neglecting major problems such as cholera in Haiti, is not in line with our strategies. The next Board of Directors will be approached for the development of effective strategies in association with our founder, especially for the countries in the south. Currently, the full Board of Directors meets twice per year, once in May and once in November. The Founders also meet three times per year, to discuss the various elements, and since the reception of the report, two Founders meetings and a Board of Directors meeting have been organized on this subject.

The Scientific Council has also evolved, thanks to high-power personalities with skills in Human and Social Sciences, Directors of Life Sciences and the CEA, a former Director of INSERM (A. Sirota) and the Director of the University Agency of French-speaking Communities and AUF (Agence Universitaire de la Francophonie, JC De Gaudemar). It is chaired by Fernando Baquero, one of the best microbiologists in Europe, and is currently oriented towards Human and Social Sciences, which is very useful to the Foundation. The Director of the ANRS (JF Delfraissy) is also the Director of the Multi-Organism Thematic Institute of Immunology, Inflammation, Infectiology and Microbiology of Aviesan. Currently, the full Board of Directors meets twice per year, once in May, once in November. The Founders meet three times per year to discuss various elements, and in particular since the reception of the report, two meetings of the Founders and two meetings of the Directors have been organized on this subject.

The present management is much more shared than it seems: since the IHU was created there is a **weekly meeting** lasting one hour, to which the representatives of the partners of each participating unit are invited alongside the Board of Directors. **All decisions** taken by the Director are systematically passed on to the executive committee; they are the subject of a written report, and no order or decision is signed by the Director which has not been approved by the executive committee. **All written reports** are available and have been forwarded at each of the inspections we have undergone. The organizational chart includes President of the IHU Yolande Obadia, a specialist in Human and Social Sciences, who created the largest Regional Health Observatory in France and plays a major role in strategic organization. The Director is assisted by a general secretary (S. François) and we have currently recruited a financial manager, an

administrative manager, a valorization manager and staff for communication and logistics. The executive committee is also assisted by a team including an assistant director (Michel Drancourt), teaching directors (Jean Louis Mege and Bernard La Scola), the care coordinator for infectious and tropical diseases (Philippe Brouqui), which includes a medical part, a valorization manager (Eric Chabrières) and a communication manager (Sophie Edouard). In practice, management is authentically shared in the presence of everyone. All projects are documented and archived.

Concerning the evolution of the Director and its succession, the current Director (Didier Raoult) will retire in September 2021, which leaves time to organize the succession. The main objective of the Foundation from this perspective is to create a **local recruitment pool,** because the possibility of importing a director to lead this foundation in Marseille is totally unrealistic, given the previous experiences that we have had. This was agreed upon by the Founders. Following this logic, the creation of a local recruitment pool is an absolute necessity, and this objective is quite well fulfilled. Thus, among the top 100 publishers in microbiology and infectious diseases in the world, 10 are already in the IHU, and among the 8 biologists ranked of the 73 French researchers of the site ISIHighlyCited (the 3000 most quoted researchers), 4 are associated with the IHU. The members of the IHU are also part of the top 10 PU-PH publishers analyzed by the SIGAPS system set up by the CHU in Marseille. Similarly, the 2 top scientists of the Pharmacy Faculty are in the IHU, and this pattern can be found at the level of the Maîtres de Conférence (Senior Lecturers), who are the talent pool to come. Finally, the possible future integration of Daniel Olive and Eric Vivier will lead to the constitution of a particularly effective immunological pole in relation to the microbiota. All high-level researchers have responsibilities across the IHU or national landscape, in order for them to learn management mechanisms.

In addition, the **weekly executive committee** has a considerable pedagogical significance, since all decisions are made in a transparent manner and all issues related to the IHU are dealt with. From this perspective, there does not appear to be any concern about the future management of the IHU.

5- French-speaking communities

Concerning the question of **French-speaking communities**, the IHU has clearly expressed its will to support the training of students from countries to the south, and more particularly the French-speaking south, which is inherent to its creation and is carried out in cooperation with the Founders of the IHU, key scientific players in this field. This orientation is fully in line with the strategic objectives put forward by the IHU's stakeholder organizations, notably the IRD, regarding pooled cooperation of French research with developing countries and in the field of global health. Since its creation, the IHU has welcomed 745 students: 298 French students, 338 French-speaking foreign students and 109 non-French-speaking foreign students. This has led to the creation of a considerable talent pool in a number of countries (more than 100 Algerian researchers have been trained) and a specific research laboratory has just been created by the Algerian government in relation to our projects. In Senegal and Mali, very strong ties have been created, and there is a Senegalese representative (Omar Gaye) and a Malian representative (Ogobara Doumbo) on the scientific council. This ensures the return of researchers trained in the IHU, especially in the fields of microbiota, vectors and molecular techniques. Equipment strategies, MALDI-TOF, Point-of-Care, and sequencers were also transferred to Senegal and Mali in association with one of our Founders, the Mérieux Foundation. The role of the IHU in this field is quite exceptional, as evidenced by the presence on the Scientific Council of Jean Claude De Gaudemar. However, the IHU **remains open to foreign students,** and our annual call for tenders is published in the journals Nature and Lancet. Nevertheless, students from rich countries wishing to be part of the IHU must be financed with specific contracts or be self-financed. The Foundation's funding is currently reserved for students from SOUTHERN countries. In this context, it is clear that students from French-speaking countries are the best students, because Marseille is the first destination on the wish-list of French-speakers who want to study infectious diseases. English-speakers often choose English-speaking universities first. Finally, as suggested by the committee, all student education is bilingual. There is a weekly presentation made by the students (4 participations are bilingual) with slides that are invariably in English.

6- Influence on our environment

Concerning diffusion within the Hospital and the University, the IHU handles part of the training during the second year of the Master's degree (Master 2) involving infectious diseases, for which there is a continuing success. Currently more than 60 students register annually. They are infectiologists coming from all over France, foreigners in the field of health, or French scientists. The IHU pays the 6 month

compensation for the foreign students' internships. The main actor for the training courses remains Aix-Marseille University.

A special effort is made for hospitals, and the Foundation pays a scholarship of €1,000 per month to the interns who pursue the scientific training and who are enrolled in a laboratory of the IHU. This has made it possible to train students from very different specialties, such as gynecology, urology, cardiac surgery, cardiology and nutrition, and thus disseminate methods of approach and knowledge of the IHU to the rest of the CHU.

For the creation of the talent pool, the youngest are quickly oriented towards a double MD-PhD training before beginning their assistantship, which is a required preliminary condition to become an assistant in a department of infectious diseases and microbiology of the IHU.

The IHU has organized monitoring of 90% of the microbiology results analyzed weekly with an original system which is now available on the Internet. It allows, in relationship with the authorities, triggering investigations before the appearance of any abnormal event or any increase in pathogens.

In terms of international influence, the training of a certain number of microbiologists and infectiologists makes it possible, when they change establishments, to maintain strong ties, and through these ties we can harvest 80% of the diagnoses in the PACA region (5 million inhabitants) and analyze them weekly to detect 280 parameters (if there are significant changes, if the disease has been the subject of a published monitoring program and has detected many abnormal elements). At present, after the opening of the IHU, we are trying to coordinate with the Army Health Service, which joined us in terms of research and biology in accountability-enhancing internships of one month within the IHU to allow for a continuous updating of knowledge. The same project will be proposed to former assistants who have left for other institutions, to spend one or two months per year as co-head of the hospitalization ward, in order to maintain a training level comparable to that established in the IHU.

The Army Health Service joins us with various teams from the Institute of Biomedical Research of the Armies (IRBA) and the Center of Epidemiology and Public Health of the Armed Forces (CESPA), by integrating IHU joint research units in terms of clinical biology with the availability of biologists and technicians, and clinically with the reception of practicing physicians in training or in functional roles with responsibility (by rotations) within the IHU.

7- The problem of national stabilization

There is undoubtedly, as pointed out by the international jury, a problem of institutional stability in this project. Indeed, there have been two successive General Directors of the Public Assistance since the project was created. The first, fiercely hostile, was replaced by a more favorable team. The CNRS, represented by the Director of Life Sciences, was one of the Founders, but the change of Life Sciences director led the CNRS to withdraw from all the IHUs. Moreover, one of the commitments made in their time concerning the reinforcement of the engineers' platform was not kept. Regarding INSERM, the former director, a very enthusiastic supporter of the IHU (André Sirotat), became a member of the Scientific Council and participated in the financing of the IHU, which was not sustained by the new INSERM director (Yves Levy). The current leadership of the IRD is very favorable (JP Moatti), as is the French Blood Establishment leadership. The project made it possible to bring in a new Founder with the Army Health Service, which already has a very significant scientific and technical investment. Finally, and fortunately, stability was provided by the University Presidency (Yvon Berland) and Alain Mérieux. A mission of the Ministry of Health and the Ministry of Research is ongoing, which should propose a model for stabilization of the different IHUs. We can hope that the forthcoming elections will not lead to the return of individual policies from each institution, calling into question the functioning of an institute of this size. Clearly, inter-ministerial management of a project of this nature, like the one that gave birth to the CHUs in 1961, appears to be absolutely indispensable to avoid the uncertainties of changes in management. Regarding the management of the IHUs, there is undoubtedly a problem of national stabilization. Changes of Directors at the level of the General Directorate for the organization of care, at the level of the hospitals, at the level of the Direction of the EPSTs, lead to changes in strategies which may have jeopardized some of the IHUs and which could jeopardize them in the future, especially since these structures are still young. Moreover, it was difficult to see harmonization between the positions of the General Commission for Large Investments, the Ministry of Health, and the State Secretariat for Research. There is a need for national coordination, as was done during the creation of the CHUs by an inter-ministerial committee, in order to coordinate the actions of the different departments of the State.

To conclude, the various deadlines within reasonable budgetary limits and the birth of a project of a nature unknown in France since the creation of the Pasteur Institute at the beginning of the 20th century, or that of the Anti-Cancer Centers in the aftermath of WWII, could not have been done without predictable difficulties. One of the key points will be the return of the IHUs in the arena of research and health by the state. Given the results obtained, the investment to be pursued is not disproportionate and should enable reasonable functioning. Among the key elements, there is the existence of rent paid by the Public Assistance to carry out general activity-generating resources, so that the money which has been dedicated to carry out a research activity is not used for care activity without the amortization of the buildings used by the Public Assistance, which will be returned to the Foundation to allow it to continue its projects.

8- Current scientific position

One of the key elements, in scientific terms, is that we have taken a discovery-based approach to research (rather than undertaking hypothesis-driven research), which is a pioneering step in the history of new infectious diseases. Research based on curiosity and discovery requires a degree of freedom and rapid *a posteriori* evaluation, which French and European institutions are poorly equipped to deal with. Writing multiple projects, attending multiple international meetings and undertaking *a priori* assessments are not highly relevant to strategies of rupture and are time-consuming. None of the great discoveries by IHU members had been programmed by a scientific project. This research cohabits within the IHU alongside participation in European Commission programs (a dozen since 2011 including four coordinated by scientists from Marseille) and the French National Research Agency.

Since 2011, the members of the IHU have published 4,135 papers which have been cited 45,971 times (ISI source). The evolution of keywords created by the members of the IHU according to the ratio article published / citations is as follows: "*Tropheryma whipplei*" since 2000 (500 published/8,065 citations), "*Rickettsia felis*" (emerging rickettsial diseases) since 1999 (51,233 /34,049), "ancient *Yersinia pestis*" (paleomicrobiology) since 1998 (205/5,320), "MALDI-TOF and clinical microbiology" since 2009 (1,130/6,724) and "virophage" since 2008 (95/2,621). The keywords "Mimivirus, megavirales, giant viruses" were found in 48,742 publications since 2001. In the field of emerging viruses, nearly 350 articles have been published since 2011. Access to the platforms is discussed twice a week by the teams and funding of theses or researchers is decided upon on a weekly basis by the Management Committee, which evaluates the capacity of known applicants. This is done through analogy with the Pasteur Institute in the first part of the 20th century, combining care, monitoring, discoveries, intellectual protection, creation of treatments, diagnostic tools and scientific collection. The smart hospital created here combines a high degree of safety in managing contagions and total traceability allowing for the evolution of new preventive and therapeutic strategies to complement the system. In this sense, it is necessary to have investigators from very different scientific fields on a single site, with direct access to them without requiring external resources. This includes the ability to detect abnormal phenomena, to have patients who can be integrated into clinical cohorts, to have samples from a sufficiently large bank to conduct confirmations, and to isolate and cultivate viruses, bacteria, fungi, other eukaryotes and archaea. We could thus have the ability to quickly analyze them and their genomes within the context of microbiogenomics. This requires mandatory cooperation between teams, the ability to rapidly disseminate this knowledge through new journals (NMNR, HUMIC) so that others can use it, and the ability to rapidly create molecular diagnostic tools and disseminate them quickly. One of the major goals of the equipment and collection strategy is to allow the creation of **stable data** in terms of cultured microbes; to be spread across several collections and genomes with sequences made available for the whole community. From this point of view, the IRD-INSERM virology group was a forerunner in setting up the European EVA collection seven years ago, which offers the international community biological reference material supported by robust genomic data. EVA is an infrastructure funded by the European Commission which has become one of the most important and active collections in the world (www.european-virus-archive.com).

This is particularly important at a time when much scientific data based on hypotheses are being questioned because of their lack of reproducibility. Furthermore, it is important now to focus on emerging fields at the crossroads of microbiota with immunology, an area in which we include the IHU high-level immunology teams for the development of therapeutics but also research on interface, immunology, immunotherapy and microbiota. On the one hand, we will establish formal ties with researchers specialized in the immunotherapy of cancer (Guido Krémer and Laurence Zitvogel) and on the other hand we will create an RHU LUMIERE (Hospital-University Research) and incorporate Laurence Zitvogel into our Scientific Council (SC). Finally, local access to the cohorts (there is potential for more than 7,000 people to be

gathered) over the last four years as well as access to cohorts with extremely precise follow-up, in Senegal (over a period of more than 20 years in Dielmo Ndiop and more than 50 years in Nyakhar), and in Mali (with Ogobara Doumbo, member of our SC), may very quickly enable us to evaluate emerging pathogens and implement new prevention and therapeutic strategies, to manage infectious diseases and malnutrition.

9- Scientific outlook 2017-2021

Introduction

The scientific project for the planned 2017-2021 period is divided into four themes: **microbiota; vectors** and **vectorized diseases**; the **emergence of infectious diseases**; and **technological forecasts.** From this **scientific core**, five applications will be developed: the **development of diagnostic strategies**, the **development of quality care**, **international influence**, **value-creation** and the **diffusion of knowledge**.



I- Microbiota

Concerning microbiota, the IHU took a pioneering stance in the creating a repertoire of microbes associated with humans through the use of "culturomics". Initially focused on the digestive flora, we have now isolated more than 1,400 microbial species, including more than 300 new species. We have identified new culture techniques, some of which have been licensed, and a start-up has been created to disseminate the new culture medium, which should allow us to continue to increase the repertoire. We believe that there are still between 500 and 1,500 uncultivated bacterial species in the digestive tract that we are likely to grow over the next four years. Simultaneously, we have begun to study the microbiota of other mucous membranes (respiratory, vaginal, and urinary) with a discovery rate of between 4 and 10 new bacterial species per week. In addition, the study of fungal microbiota as well as megaviromes (giant viruses) is underway.

This constitution of a **single repertoire** will make it possible to test the hypotheses proposed and based on the metagenomic studies using **experimental models**, which was the subject of an RHU LUMIERE with Laurence Zitvogel. In addition, we begin by testing the immune responses of a model of Laurence Zitvogel's xenobiotic mice (Eric Vivier's team) and nutritional responses (J.-P. Gorvel's team). All these bacterial species, whose genomes have been sequenced, and the existence of these genomes, make it possible to better analyze the data of metagenomic sequences, an important part of which is considered to be dark matter. The existence of these live bacteria will allow for several developments. Firstly, the **search for natural antibiotics** using a dual path: biological, (high-throughput evaluation of the existence of molecules in the ten most common pathogens, *in vitro*), and *in silico* (searching for NRP and PKS, which are the genes enabling the synthesis of antibiotics). Given our equipment, one or other will enable us to purify and identify potential antibiotics. It is likely that the producers of the most effective antibiotics against exogenous microbes are endogenous microbes in humans. This should be the starting point of a funding request for an RHU in partnership with the pharmaceutical industry.

The existence of these live bacteria will also make it possible to propose substitutes for current probiotics and fecal transplants, particularly the development of high-throughput culture of the very fastidious bacteria *Akkermansia* and *Faecalibacterium*, which are considered to be the two major probiotics, along with *Christensenella*, for which we are the only laboratory to possess species other than *Christensenella minuta*. This should make it possible to designate new, lyophilized probiotics. Moreover, we have created a new method of freeze-drying, which is currently being patented and which is co-funded by the French National Agency for the Safety of Medicines, enabling us to keep 99% of the bacteria alive. In this respect, the creation of a **fermenter-freeze-drying platform** will allow us to demonstrate the concept of the effectiveness of these probiotics in many situations (obesity, malnutrition, *Clostridium difficile* infection, *Clostridium butyricum* infection in newborns).

Finally, the study of microbiota helps us to understand **the susceptibility of other bacterial, parasitic and viral infections**. Preliminary data have enabled us to link the bacteria associated with sensitivity or protection to respiratory viral infections. In addition, some studies have identified the microbiota associated with susceptibility or resistance to malaria. All in all, the IHU will play a decisive role in the years to come, due to its ability to grow and produce bacteria that are now considered essential to the human metabolism and human immunity. Bacteria and their genomes are now available for the scientific community.

Viral microbiota. To date, the study of viral microbiota, whether intestinal or respiratory, has yielded few major discoveries compared to bacterial microbiota. There are largely two reasons for this: filtration (which eliminates all large viruses) and metagenomics (majority phages masking minority viral populations). Our viral culturomics approach will multiply high-throughput culture conditions to isolate viruses: giant protozoal viruses on unfiltered stools, small viruses on large panels of cells and on filtered or unfiltered stools with antibiotic cocktails. High-flow cytometer detection will be performed for lytic viruses and non-adherent cells by innovative cell-counting imaging systems for non-lytic viruses and adherent cells such as Celigo S-Far- Red.

II- Vectors and Vectorized diseases

Over the past decade, outbreaks of Chikungunya (CHIKV), dengue fever, yellow fever and Zika have focused attention on the potential expansion of infectious vector-borne diseases. Vectors and vector-borne diseases are one of the main axes of care, surveillance and research at the IHU. Patients with vectorized diseases, including imported Mediterranean tropical diseases such as malaria, arboviruses, as well as rickettsial diseases are referred to our units. This enables us to participate in sentinel surveillance systems. We predicted that outbreaks of chikungunya virus could occur in other areas where *Aedes spp* mosquitoes are prevalent and stated that "we need to be prepared for the possibility of similar arboviral epidemics in these places." The chikungunya virus subsequently spread around the world, causing massive outbreaks. We were also able to identify the cause of outbreaks of "fever of unknown origin" in Africa, when documenting infections in returning travelers (e.g., dengue fever in the Ivory Coast or Benin in Africa).

The emergence of Zika in Polynesia was delayed by the IHU (Didier Musso).

Our IHU includes the French National Reference Center for malaria, arboviruses, Rickettsia, Coxiella and Bartonella. The surveillance system for vector-borne diseases is linked to the surveillance conducted by the French Army Health Service (CESPA) and to the international geosentinel surveillance system. One of the major axes of our research is research in medical entomology, focusing on arthropods that have an impact on human health. It comprises many links with veterinary entomology and environmental sciences, in a concept of "One Health". Our research is supported by a unique insectarium laboratory with large colonies of infected and uninfected arthropods (ticks, fleas, lice, mosquitoes, triatomes, sandflies, bed bugs, etc.), as well as by our international collaborators and networks (in Senegal, Algeria, Mali, French Polynesia).

There are several axes to our approach, including the development of innovative tools for the identification of pathogenic arthropods. One of these in particular is the MALDI TOF. This technology is based on the thorough comparison of the protein profiles of submitted samples with a reference spectrum database and has revolutionized the field of clinical microbiology. We were the first to apply this method to the identification of several haematophagous arthropods: mosquitoes, ticks, bedbugs and triatomes, using the spectra obtained from their legs. Fleas, lice and phlebotominae were identified using their cephalothorax. To date, our database includes reference spectra for more than 60 species of arthropods and our technicians can

identify the main tick vectors without any entomological expertise. Furthermore, we will develop this technology to distinguish infected and uninfected arthropods.

One major strength of the IHU is its ability to gradually use a 25-bed hospitalization unit to manage highly contagious diseases in Type 3 safety conditions by integrating 7, 15 or 25 beds. This autonomous unit will make it possible to carry out radiological examinations using ultrasound and all biological examinations, with the POC laboratory performing hematological, coagulation, diagnostic, and biochemical examinations. Staff are trained every month to carry out these examinations in order to be prepared in the event of an emergency arising. Against this backdrop, we will build a European network of hospitals treating highly contagious patients and publish our resulting recommendations. The development of a start-up (Gene and Greentech) addressing the issue of sarin gas decontamination falls within this project.

The Tick Clinic

Our Center specializes in the identification of arthropods including ticks in order to analyze them for possible pathogens, and to diagnose afferent diseases using serology, molecular biology and cultures. It is clear that for many years, and given the fastidious nature of these bacteria and unspecific character of serologies, a number of these diseases (including chronic fatigue and fibromyalgia) which have not been explained in any other ways have been associated by some authors to tick-borne diseases including Borreliosis (Lyme disease), rickettsial diseases and Bartonellosis. It has been shown that a number of patients with chronic fatigue have seen improvements in their health though behaviorist psychotherapy type psychiatric treatment. In France, as in other countries, there is a need to create a Tick Clinic able to deal with this problem of real or supposed tick infections in a comprehensive way which incorporates the possibility of the analysis of ticks and their contents in terms of bacterial-viro-parasitic pathogens.

- **Implementation of diagnostic strategies and psychological care:** two young researchers who have begun work at the IHU could be responsible for using a specific sampling kit which could form part of the French response to the populations' concerns about Lyme disease.
- **Use of arthropods as epidemiological or diagnostic tools.** We will continue to use molecular tools that have enabled the use of arthropods as tools for the epidemiological and geographical surveillance of the microorganisms they carry. This will provide accurate information on the epidemiology of a targeted micro-organism, increase the catalog of known infectious diseases in a geographic area of interest, and alert clinicians and microbiologists to the presence of a pathogen agent in a specific area. In the field of arboviruses, we used this technique to supplement our knowledge of mosquito-borne viruses such as CHIKV and ZIKA, as well as viruses transported by sandflies. These studies generally complement the description of cases in specific contexts, as was the case when we described the Toscana virus infection in southern Europe. We have shown that this virus is more prevalent than expected, with cases in all countries of North Africa and a presence beyond Europe.
- **Entomological investigations around clinical cases.** We carry out this research mainly in the field of rickettsiology, particularly when cases demonstrate unusual seasonal or ecological parameters. Such investigations may lead to a better understanding of vector behaviors, as was the case when we demonstrated that the aggressiveness of *Rhipicephalus sanguineus* towards humans was significantly greater in warm temperatures. This explains why cases of Mediterranean spotted fever caused by *Rickettsia conorii* and transmitted by *Rh. sanguineus* are encountered during the hottest months in the Mediterranean region. Patients also directly seek advice from an expert member of our team following insect and mosquito bites. Bed bugs are frequently involved, but patient investigations sometimes find new insects, which are poorly understood by the public and doctors. The discovery of pathogenic bacteria in bedbugs raises the question of their vectorial competence.
- **Entomological research within specific populations.** We have long been involved in the management of infections among homeless people, particularly louse-borne diseases, such as trench fever. We will study strategies to eliminate lice in homeless people, characterize the resistance of lice to pyrethroids and study genetic populations of lice. Moreover, we will participate in monitoring the entomological status of French military bases in sub-Saharan Africa. This surveillance will be based on the identification of vectors, the study of behavior and the evaluation of resistance to insecticides. New tools for trapping vectors and identifying pathogens in vectors will be developed to find the best candidates for vector surveillance and pathogen transmission. In addition, we will contribute towards vector control programs in several areas, in partnership with overseas civilian entomology units.
- **The development of experimental models to decipher the interactions between arthropods, microorganisms and humans.** One example of this is an experimental model which contributes to the

understanding of *R. felis*, an emerging pathogen which we described in 2002. For many years, the only established vector has been the cat flea, *Ct. felis*, but we recently reported the first evidence of transmission of human pathogenic bacteria by mosquitoes and introduced *An. gambiae* as a potential vector of *R. felis* in Africa. We will establish an experimental model to test the vectorial ability of *Aedes albopictus* mosquitoes to transmit *R. felis*. Finally, the evaluation of anti-infectives on lice generated a patent (combining antibiotics and ivermectin) that enabled the creation of a start-up (Arthobac). There is a significant level of scientific production in this field, with about 50 publications per year.

Veterinary Research Center

Sixty percent of the pathogens affecting humans are zoonotic and come from domestic or wild animals. The "One Health" concept was born of the need to control pathogens in animal populations at the human/animal/environment interface. This approach is implemented within the IHU, mainly by a veterinary epidemiologist with field experience (Bernard Davoust). He oversees the IHU veterinary research center, which takes the form of a reactive structure, mobile and adapted to the management and study of suspect animals (domestic or wild, living or dead) which are suspected to be infected by zoonotic diseases or unknown infectious diseases or are likely to be animal reservoirs of agents which are pathogenic for humans. A suitable space is dedicated to this activity on the ground floor of the IHU. Bernard Davoust works across the southeastern Mediterranean region but also wherever transmissible diseases, potentially zoonotic, endemic or emerging, spread. By working with veterinarians and zoologists, it is possible to rapidly provide the IHU laboratories with samples capable of providing the necessary microbiological or parasitological data to biologists, infectiologists and epidemiologists with the objective of producing " producing a well-preserved sample at the right time'". Thus, a biobank containing thousands of samples (blood, organs, feces, swabs, ectoparasites, etc.) has been collected from dozens of animal species from five continents. Thousands of analyses (PCR, serology, cultures, coproscopies, etc.) have been carried out to detect nearly a hundred infections, including arboviruses, plague, Q fever, bartonelloses, anaplasmoses, leptospiroses, Tuberculosis, leishmaniasis, toxoplasmosis, babesiosis and trypanosomiasis. The analyses are carried out at the IHU and in some fifteen reference laboratories. Recently, these analyses made it possible to detect cases of SIV infections in green monkeys and genital syphilis in green monkeys and baboons, to identify a probable reservoir (sloths) of Q-fever in Guyana, and to identify bacteria and emerging viruses (in blood, feces and ectoparasites) from a wide variety of animals. Since joining the IHU in 2012, Bernard Davoust has co-authored more than 40 articles referenced on PubMed, all reflecting the "One Health" vision.

III- Emergence of infectious diseases

Infectious diseases remain a major public health problem in the world and it is essential to monitor them. Clinical microbiology laboratories are the source of information on microbial diagnosis and are, therefore, essential to the detection of emerging phenomena. In our laboratory, we examine the appearance of unusual phenomena such as clinical syndromes or specific microorganisms based on an abnormal increase in the number of specimens received (cerebrospinal fluid, stools, oropharyngeal swabs, etc.) and / or pathogenic species identified. Over the last decade, we have automated this surveillance through the creation of several software programs, including EPIMIC (EPI epidemiological surveillance and warning based on microbiological data), BALYSES (real-time laboratory and bacterial monitoring system) and MARSS (bacterial real-time laboratory surveillance system), for the automated and systematic real-time surveillance of infectious diseases, the number of patients infected with bacterial species isolated at least once in our network, and β-lactam resistance of the 15 selected bacterial species. All these systems are published and are publicly available.

These surveillance systems have detected an increase in urinary tract infections caused by bacteria which are intrinsically resistant to colistin, an outbreak of urinary infections caused by *E. faecalis* linked to poultry, and a significant decrease in *S. pneumoniae* infections in the public hospitals of Marseille. We were able to alert the regional health authorities to the early detection of a *C. difficile* O27 outbreak in Marseille, which prompted the implementation of specific control and treatment measures. In 2015, our automated system resulted in 48 alerts being made.

Given the available resources and infrastructures, we plan to continue to expand several current surveillance measures, including the surveillance of infectious diseases at the local (AP-HM) and regional (Provence-Alpes-Côte d'Azur) levels. Every week, we collect 90% of the microbiological results from the five million inhabitants in the region. We also aim to develop a system based on MALDI-TOF mass spectrometry allowing for the automated detection of clonal infections related to healthcare or acquired in the community, by systematically comparing the spectra obtained from each of the bacterial strains isolated

from the clinical samples in our network of laboratories. We receive over 10,000 samples per year from foreign countries for the purposes of diagnosing fever, endocarditis and encephalitis. In addition to automated surveillance, we plan to investigate infectious diseases in travelers through international networks using partnerships with well-established international networks of clinics which constantly monitor travel-related diseases (EuroTravNet and GeoSentinel). We will discuss the following points:

- Trends and emergence of infections associated with travel in European travelers (annual monitoring - EuroTravNet).
- Profile of diseases associated with travel and variations among travelers at the Marseille hospital (five-year retrospective).
- Clinical models of chikungunya infections in travelers worldwide (retrospective study - GeoSentinel)
- Comparison of post-exposure prophylaxis and vaccination of travelers during their stay abroad (prospective - GeoSentinel)
- Long-term consequences of malaria, chikungunya, dengue, and Zika infections (prospective survey - GeoSentinel)
- Infectious diseases associated with mass international gatherings (prospective survey - GeoSentinel)

We will also study populations specific to Marseille who are exposed to specific risks, such as those taking part in the Hajj pilgrims. The context of the Hajj pilgrimage (mass gathering of people) is known to increase the transmission of infectious pathogens. We have demonstrated in previous publications that participation in the Hajj pilgrimage is linked to a high prevalence of respiratory symptoms associated with significant levels of potentially pathogenic viruses and bacteria, leading to a high consumption of antibiotics. In this context, the acquisition of resistant bacteria during the pilgrimage is likely to occur. To challenge this hypothesis, we will conduct prospective cohort studies on the rectal and respiratory transport of bacteria before and after Hajj in pilgrims visiting our specialized travel clinic for the mandatory vaccine against meningitis and pilgrims traveling with a travel agency in Marseille.

Demographic characteristics, travel characteristics, clinical events, use of antibiotics and preventive measures will be documented. Antibiotic resistance will be assessed by molecular typing and phenotypic characterization (MALDI-TOF) of resistant bacteria, followed by deep sequencing. Environmental studies will be conducted to identify potential sources of contamination. The determinants of the consumption of antibiotics will be studied in pilgrims using psychometric tests. With regard to homeless people living in Marseille, this population has been under continuous medical supervision for 20 years. We aim to conduct one-day cross-sectional surveys at two shelters in the city to assess disease profiles, microbiological risk and risk factors in this population who are highly exposed to communicable diseases.

The Etablissement Français du Sang (EFS) (French national blood bank) is involved in the IHU in order to have access to a scientific and technological environment to ensure surveillance with regard to emerging agents of transfusional interest and to increase the safety of blood products. Work carried out in collaboration with URMITE on the early and sensitive detection of bacteria possibly infecting platelet concentrates has led to an innovative detection strategy using the MALDI-TOF technique. Currently, the risk of contamination of a platelet recipient by a bacterium is the highest residual risk. This new tool, which is patented, is thus a means of improving the safety of blood products.

In addition, the EFS has a research laboratory in the IHU dedicated to the study of emerging viruses of transfusional interest, linked to the UMR190 (Emerging Viruses Unit) and to the national reference center for arboviruses. This structure contributed to transfusion safety during the Chikungunya epidemic in 2014 and the Zika epidemic in 2016; which affected a large proportion of the populations of the French overseas departments in the Americas and which required the implementation of measures to continue transfusion activities, and avoided the collection of blood products being stopped. In the context of a health emergency, a DGV chain (viral genome detection by RT-PCR) was developed and implemented. Finally, the EFS was involved in the European H2020 Ebola Tx project aimed at studying the effectiveness of the treatment of Ebola patients by transfusing convalescing patients' plasma.

We will also conduct a national surveillance of infectious diseases associated with referral centers. Our laboratory has been the French reference center for the diagnosis and study of rickettsia, Q fever and bartonellosis for 30 years. We have described more than 20 new diseases and/or clinical forms caused by these microorganisms and developed reference diagnostic tools, therapeutic protocols and guidelines which are currently used around the world. We have also established an international network of doctors and

scientists around the world who send us specimens for diagnosis. We aim to continue to monitor these zoonotic infections in order to detect any abnormal events, to alert the health authorities and describe these new diseases.

Alongside microbiological and epidemiological surveillance, we aim to rapidly identify the genomic and genotypic specificities of emerging pathogens and to develop molecular detection tools specific to emerging pathogens. Since the year 2000, our laboratory has developed microbial genomics projects. To date, through the development of high-throughput, low-cost sequencing methods, we have sequenced over 900 microbial genomes found in humans, placing us among the 10 most productive sequencing platforms for human-associated bacteria in the world. By providing access to the complete gene repertoire of a strain, high-throughput sequencing provides a unique way to decipher virulence potential and to predict the antibiotic resistance pattern of clinical isolates. In addition, the detection of virulence or resistance markers can help improve epidemic surveillance and therapeutic management, including through the development of new drugs, vaccines and molecular diagnostic tools. Since 2012, 692 human bacteria have been selected for genomic analysis, including new genera and/or species. In addition, we developed a strategy known as 'real-time genomics' to rapidly study the genomes of human bacterial isolates with unusual phenotypic characteristics such as the AINE strain of *Acinetobacter baumannii* and the CSF P278 strain of hypervirulent *Staphylococcus epidermidis* causing community-acquired endocarditis. We have also developed a genomic database, an information bank on the Mediterranean (MI-Bank) and software dedicated to detecting the genes associated with antibiotic resistance, ARG-ANNOT, and the automated comparison of the complete genome of bacterial isolates. This information is published and publicly available. Between 2012 and 2015, 248 articles pertaining to bacterial genome sequencing were published in indexed journals. Finally, we collaborated with Xegen (a start-up company working on the development of automated genomic assembly and annotation pipelines) to facilitate genomic analysis, including tools for detecting virulence and genes associated with antibiotic resistance.

The strategy, which is known as 'taxono-genomics', includes the systematic genome sequencing of all new species' type strains. To date, we have sequenced the genomes of the 299 new bacterial species that we have isolated and we consider applying the taxonomic-genomic strategy to any new bacterial species identified by our surveillance systems.

In addition to the development of very specific PCR tests, the study of genomic sequences has allowed us to optimize the sensitivity of detection, either by a genomic fragment present in several copies in the genome or by designing nested PCR tests targeting unpublished genomic fragments. To take one example, we identified multi-copy fragments in the genome of *Tropheryma whipplei* which enabled the development of more sensitive tests than those targeting a single copy fragment. Another example is the strategy we have developed known as "suicide PCR" which is based on nested PCR tests targeting genome fragments that had never previously been used as PCR targets and which will be targeted only once with single-use primers. This strategy was also more sensitive than the regular PCR for *Yersinia pestis* and *Rickettsia spp*.

We aim to sequence the genomes of any nascent or otherwise atypical bacterial pathogen and to identify their virulence and specificity in antibiotic resistance. We also aim to develop PCRs or pathogen-specific genotyping tools to facilitate the detection, identification and/or tracking of bacteria associated with humans, to immediately and routinely use them, and to transfer them to our state-of-the-art laboratories in Marseille, in the remote areas of Senegal, and on board commercial vessels.

Emerging giant and pathogenic viruses. After discovering and describing the major giant viruses and then identifying their presence in healthy humans (Senegalvirus) as part of the microbiota and then Mimivirus cases of pneumonias (LBA111, Shanvirus), we began to study the connection between these viruses, including Marseillevirus, and emerging diseases. Viruses in this family have been detected in human blood with high frequency, in the lymph nodes of a child adenitis patient and, most recently, in the lymph nodes of a patient with lymphoma. In all cases, this took place in addition to PCR using direct visualization techniques, immunohistochemistry and in situ hybridization. The investigation of the relationship between the presence of giant viruses, notably Marseillevirus, and lymphomas, is one of the main objectives of the study of what is known as Megaviromes in humans.

IV- Technological forecast - Equipment strategies of the IHU 2015-2020

1- Reinforcement of technical platforms financed in 2015

This strategic investment has made it possible to equip the technical platforms with research and diagnostic laboratories. New acquisitions will complement and reinforce the equipment financed by the

CPER 2007-2013 to meet the increase in research activity within the IHU. This project has allowed us to anticipate an increase in diagnostic capacity, particularly in the field of epidemiology research.

Molecular and serological epidemiology platform

The financing of new equipment has reduced the saturation of treatment of more than 500,000 molecular tests in epidemiology. The systematization of the "cohorting" of IHU patients and the syndrome diagnosis approach are expanding, and more than 2,000 patients / year are now being included in these cohorts. The discovery of new infectious agents for which it is necessary to identify their role in human pathologies, and therefore to test their presence in very different clinical situations, explains the considerable increase in the number of annual tests. In the longer term, the new equipment will make it possible to respond to a significant evolution of this activity, and indeed, we believe that these figures should reach a million tests annually in the next four years. Moreover, our international collaboration in the field of epidemiology is expanding through the REMEDIER & GIRAFE networks (Maghreb, Senegal, Mali), where our partnerships, such as those with Saudi Arabia, make us very much sought after in terms of epidemiological surveillance, especially for cohorts. The reinforcement of the molecular biology platform is a strategic point for research in epidemiology and for the identification of infectious pathogens. The IHU now has the capacity, with this equipment, to achieve the goal of 1 million of tests per year. The serology platform has also been enhanced by an automated high-throughput serology platform.

Culturomics platform

In recent years, culturomics was both invented and developed by URMITE researchers. This method isolates bacteria from the microbiota and combines several hundred different growing conditions. This platform, born at the IHU, allows for a specialized and isolated cultivation of bacteria, viruses, archaea and parasites. The culturomics developed in our laboratory has expanded considerably the repertoire of bacterial species isolated from the human digestive tract. More than one million colonies have been tested in 5 years, with nearly 10 million spectra. This has contributed to the fact that the URMITE, to date, has isolated more than 40% of the bacteria known in medical microbiology. Strengthened by this success, the reinforcement of the platform makes it possible to increase this activity by automating the transplanting of the colonies. We are now able to test 500,000 colonies per year, thus doubling the number of species grown from the digestive tract. In parallel, we are now exploring the microbial compositions of the urinary, cutaneous, respiratory and vaginal microbiota, using the same technique. The equipment acquired allows for an automated, quantitative reading, in visible light and in fluorescence, thus completing the device for the platform.

Cellular Biology Platform

The cellular biology platform, created at the beginning of the IHU project, allowed the development of in situ hybridization (ISH). This technique is tedious, and the increase in numbers of treated samples made it necessary to reinforce this equipment. The new investment allowed the establishment of an automated high-throughput in situ hybridization platform, to facilitate markings of all types of in situ hybridization (ISH), including fluorescent in situ hybridization (FISH), as well as immunohistochemistry and immunofluorescence on cells, tissue sections or whole organisms. This automated platform makes it possible to make up to 60 markings at the same time (at high speed), using a computer-aided method (saving time and reagents), which requires no human presence once the process is launched. Moreover, being automated, the markings are all carried out in the same way and under the same conditions, which ensures the reproducibility of the results and analyses. Thus, this module provides time savings, since, for example, an ISH or FISH marking will take only 6 hours, compared to a week when done manually.

Cerimed

The European Center for Research in Medical Imaging (Cerimed) is a translational and interdisciplinary research center whose objective is to develop research in preclinical and clinical imaging. This platform is organized in four sectors: clinical and preclinical nuclear, magnetic, and radiological instrumentation. Cerimed develops strong interactions in various areas of health, particularly in the neurosciences, oncology and infectious diseases. PET-TDM and TEMP-TDM (Positron Emission Tomography) imagery is available for patient exploration. Cerimed develops innovative cellular imaging systems. A functional MRI area is dedicated to neurological investigation. Radiological, echographic and scanning technologies are also available. The opening of the IHU will allow the development of clinical interfaces and prospective studies in the fields of small animals, and cellular imaging.

2. Care at the heart of research: the PRIMMI project financed in 2016-2019

The objective of this project is to create a clinical and nursing research platform on contagion, from scratch. Unique in France and Europe, the platform will be equipped with a state-of-the-art traceability technology to scientifically develop and validate various inventions and technological innovations in order to combat contagion. It will also enable the training of caregivers in research, leading to new careers in caregiving / research, and it has the potential to be enhanced by the commercialization of the innovative medical devices that it will have helped to develop.

By strengthening our high-throughput sequencing and electron microscopy proteomic platforms through the acquisition of new equipment, we are able to respond to growing demand, and can keep up-to-date with advances in proteomics, electron microscopy, and High-throughput sequencing (SHD). Indeed, for the latter, it is important to have the latest technologies in order to implement the progressive replacement of traditional (Sanger) sequencing in all technical sectors. Today SHD is routine for all work on strains, although it still needs to be optimized in direct applications to clinical samples.

3. A change of scale: the biobank, financed in 2016-2019

In the field of Infectious and Tropical Diseases and Clinical Microbiology, the basic biological resources to support research and translational activities include clinical specimens, microorganisms, microbial antigens, antibodies, and nucleic acids. It is the entire set of these resources whose sustainability will be ensured by setting up a Microbiological Resource Center at the IHU.

Advances in the diagnosis of infectious and tropical diseases are based on the development of new diagnostic tests that share two characteristics, namely speed (response time between 15 and 45 minutes) and multiplexing (several pathogenic microorganisms tested simultaneously on the same sample). This is a competitive area for which the IHU is developing a network of high-value-added start-ups and SMEs. For start-ups and SMEs, the development of new diagnostic tests requires a phase of research and development, and then a subsequent qualification phase for the tests, leading finally to the CE marking, which is essential for their marketing as *in vitro* diagnostic devices. The phases of research and development, and then the qualification phase, are based on the availability of biological resources from collections of biological samples and reagents (nucleic acids, antibodies, antigens, microorganisms), which need to be perfectly characterized, and stored under ideal technical and regulatory conditions.

We are witnessing a very significant increase in the number of samples to be stored, whether in terms of clinical samples (whose numbers are proportional to the annual increase in the diagnostic activity of the diagnostic laboratory) or strains and derived biological products, on the other hand, whose numbers increase in proportion to the attractiveness of research laboratories, and the volume of research carried out there.

We are also witnessing a multiplication of developments to be made from these collections, necessitating a technological evolution breaking with the means of conservation currently available in the laboratories of the IHU.

Faced with these developments, the limitations of the current arrangements involve a geographical fragmentation in several conservation areas, making management more difficult; a large number of technical operations that are carried out manually; and dispersed IT management, which slows the response to requests from the different users of the microbiology resources.

Given the logarithmic increase in the number of strains and samples, and the increased demand for access to these collections for different microbiota researches, it has become necessary to change the scale of the biobank, implementing a fully automated, robotic and computerized class 2 containment microbiological resource center; thus, this will enable the IHU to meet the challenges faced in this strategic area.

With this in mind, two pre-equipped premises are reserved in the basement of the IHU building, to accommodate all the equipment of the platform, as well as staff workstations. Access to the premises is secured by magnetic card, at the entry located on the ground floor of the building, and a class 2 containment level, with a total surface area of 527 m^2, including two premises for receiving and preparing low-level biological equipment and high-level DNA loads of 44 m² and 50 m² respectively; and two storage rooms of (respectively) 290 m² and 143 m².

The 5 applications

I- The development of the diagnosis of infectious diseases

The diagnosis of infectious and tropical diseases

The IHU will respond to the anticipated challenges of the diagnosis of infectious and tropical diseases with new care pathways, new diagnostic tests, new therapeutic strategies, and valorization, through the continuous work of clinical research along with translational research within partnerships.

1- New diagnostic sectors

The new diagnostic tests combine state-of-the-art technology and ease of use, which allows the public to perform self-tests using portable, communicative and geo-localizable miniaturized readers. This new approach is likely to significantly alter the classical diagnostic pathway, which goes from the patient to the biologist, and then to the attending physician. The IHU will participate in the mastery of these new sectors, by producing clinical research on the optimization of clinical specimens that are useful for the diagnosis of a disease or a syndrome, as well as research on the methods of collecting these samples. In this context, a systematic research will be conducted on the diagnostic value of non-invasive specimens of saliva, pharynx and stool, for multiplexed research on pathogens, as well as minimally invasive specimens such as cutaneous biopsy and blood sampling, as a substitute for biopsies and invasive punctures for the diagnosis of systemic infections. This will be accompanied by research on valorization on the new sampling devices, whose specifications will include miniaturization, ease of use in self-sampling, and traceability, and more specifically including the traceability of the quality of the sample, s well as the ability to embark specific media for the lysis and extraction of nucleic acids for molecular tests, or transport media, ensuring the decontamination and viability of the pathogens of interest, for their isolation and culture. Research on these new devices will be done in partnership with public (CEA) and private partners, and will give rise to valuable intellectual property for the IHU. The IHU also has a strong research arm in the Human and Social Sciences, for example, in the study of variations in the acceptability of self- and hetero-sampling, and cost-effectiveness studies. In addition, we will study the possibility of using freeze-dried specimens and blood on blotting paper for the prospective or retrospective diagnosis of certain infections (for example, blood samples on blotting paper for the Guthrie test, usable for the retrospective diagnosis of congenital infections to Cytomegalovirus in cases of deafness and malformations). These new diagnostic sectors will integrate the Point-of-Care, which will evolve into a rapid (<1 hour) individualized diagnosis sector within the Core Laboratory, and thus into a syndromic Point-of-Care operable by non-healthcare professionals for medical deserts. In this context, a start up (Pocramé) was developed, and it now markets diagnostic terminals.

2- New diagnostic tests

The IHU will accompany the changes anticipated by providers of direct diagnosis in molecular biology, isolation and culture, and in the serological indirect diagnosis (multiplex syndromic approach, which may include non-infectious differential diagnosis, rapidity <1 hour, with automation and traceability). The most significant developments are expected mainly in the field of direct microscopic examination, and in the monitoring of isolates and cultures. In the area of microscopy, the IHU will develop lensless microscopy, in partnership with the LETI (CEA, Grenoble), for direct operator-independent cell counts in biological fluids with a test portion <20 µL, as well as for the direct microscopic examination of specimens for operator-independent screening of microorganisms, either with or without staining, including the generalization of the cellular detection of microorganisms by FISH. The evolution of solid media for the rapid and versatile isolation of bacteria and microscopic fungi in culture will be based on research carried out in the field of culturomics, and will lead to their valorization by start-ups at the IHU, such as CULTURE- TOP. These innovations are nested with the rapid automated detection of colonies by means of scanning (collaboration with Advencis / bioMérieux) and the automation of the identification of microbial colonies by MALDI-TOF. These innovations will contribute to the implementation of next-generation antibiograms, based on the rapid detection of microbial growth, by scanning or by image recognition. We will also work to automate the detection of cytopathic effects for the isolation and culture of intracellular pathogens, with a view to obtaining a system with a high negative predictive value.

3- New clinical forms of infections and personalized microbial diagnosis of susceptibility to infectious and tropical diseases

The systematic involvement of new diagnostic tests, particularly with syndromic kits, will contribute to the description of new infectious diseases and new clinical forms of known infectious diseases, for example, the description of seronegative forms of syphilis by the systematic use of Real-time PCR in the detection of *Treponema pallidum* as well as the hepatic forms of this infection. This diagnostic activity will also be based on routine real-time genomics, making it possible to decrypt, in less than three days, the clonality of strains identified in the same species and strains with an unusual sensitivity profile to anti-infectives. This information is useful for the discovery of infection reservoirs and for the prevention of new infections, whether by suppressing reservoirs, or by limiting the contact of populations with reservoirs. In addition, the diagnostic laboratory will participate in the implementation of a post-Pasteurian clinical microbiology, including the diagnosis of pathological dysbioses (bacterial vaginosis for example) and

infections by association of perpetrators (polymicrobial infections), eventually associating microorganisms from different areas of life, particularly the archaea, for which we will routinely use isolation and culture methods with a patented new culture technique. At the border of polydomain infections and the diagnosis of microbiomes, we will generalize the diagnosis of co-infections and multiple pathogens carriage, where unpredictable effects are increasingly reported. In this extension, we will develop a personalized microbiotal diagnosis of susceptibility to infectious and tropical diseases. This is a new facet of personalized medicine, and a new facet of diagnosis in infectious diseases, which is to be built on the basis of research on the microbiota of the skin and mucous membranes, using the complementary techniques of culturomics and metagenomics. It is a question of giving an image of the fraction of microbiota involved in individual susceptibility to certain infectious pathologies and certain cancers, from the perspective of prevention and therapeutics.

4- Valorization of diagnostic activities

We will continue to valorize diagnostic activities by enrolling them in the IHU patient cohorts, promoted through SYGREC points and through international publications. The latter will also permit us to valorize the development of new techniques and new clinical forms of infectious and tropical diseases. Finally, the international real-time epidemiology, toward which we have been striving with the deployment of POCs and new diagnostic tools, can be promoted as a necessary data set for national public health policy.

II- The development of health care quality

Improving health care by reducing hospital and global morbidity and mortality due to infectious diseases

Reducing infections contracted in health care using innovative technologies: Nosocomial infections still hold an unfortunate record involving several thousand cases and numerous deaths per year in France. The technological advances of this millennium must be used to fight against such infections. Inadequate hand hygiene is one of the main causes of transmission of nosocomial infections; excessive venous and urinary catheter placement is responsible for fatal bacteremia; and finally, patient isolation plays a major role in transmission within hospitals. We want to develop an innovative technology (radio frequency identification, computerized imagery, location systems, infrared sensors, broadband radars, scanners, alarms and reminders ...) to monitor and improve hand hygiene and reduce the rate of nosocomial infections.

We are developing an innovative technology (the intelligent catheter) to detect and follow the venous and urinary catheter to avoid its improper use and to promote rapid withdrawal, through a start up (Medihand trace).We are also developing the technology to identify contagious persona more quickly, by automatic remote non-contact monitoring of fevers (via infrared camera, or photoplethysmography), as well as high-tech clinical examination through patient sensors.

We will analyze the transmission factors through the networking of Sociopatern® in interaction with microbiology.

Improving the safety and traceability of bedside care with innovative technologies The prevalence of adverse effects of care in France is of 15%, of which 6.2% could be preventable. About 10,000 deaths per year in France are of iatrogenic origin (in addition to nosocomial infections),compared to 44 - 98,000 patients in the United States. Minimizing the side effects of care is one of the most important challenges for health professionals. This requires traceability of the care given to patients, justifying the development of computerized patient records. To meet this need, we made designs to develop simple traceability through the "Patient Smart Reader" barcode system, which is currently being evaluated in a prospective comparative study. We want to extend this traceability to the pre-analytical process of analyzing microbiological samples and processing samples of class 3 microbiological agents in LSB3 units. We also hope to evaluate the behaviors of health care workers, in order to achieve better protocol compliance. In this perspective, 2 nurses are completing a PhD study.

In our earlier studies, video recordings show that health professionals have frequently overlooked hand hygiene protocols and overuse gloves without decontaminating them. In-depth interviews have indicated that they did so consciously: they have shown a good knowledge of these protocols, but they consider them to be insufficient or even confusing, at least in certain situations.

We have developed hybrid practices, trying to reconcile protocols with concrete constraints (e.g., the use of both hands for a meal tray), and competing goals (avoid contact of the bare hands with potentially contaminated surfaces; preserving the comfort of the patient). Staffs were also aware of the risks of contamination. More generally, to understand non-compliance with hand hygiene protocols among health care workers, a hospital must be seen as a complex and hierarchical organization, integrated within a

specific context, with formal and informal rules, as well as interactions and tensions between occupational groups. Improved hand hygiene would be more successful if infection control protocols were adapted to existing practices rather than relying on inaccessible WHO aspirations. Few studies have evaluated the patient's sense of hygiene practices in hospitals, and the weight they can have in changing the practice and behavior of staff. The development of adapted protocols will be developed with and by health professionals, who are trained in research (including a nurse who has obtained a PhD), and their effectiveness will be tested with the tools developed in the IHU, through a Start up (Medihand trace). Our goal is to test adhesion to the hygiene of the hands, which allows the disinfection of gloves instead of the disinfection of hands.

Evaluating the cost-effectiveness of our care strategies

The strategies developed by the IHU will be tested for their profitability in medico-economic studies such as the use of point-of-contact diagnosis, comparative cost-effectiveness of the telephone versus a visit to the patient's bedside, the use of a nursing kit to improve hand hygiene, etc.

Establish diagnostic or therapeutic protocols based on patient cohort research.

Since 2013, more than 7,000 patients with infectious diseases have been combined in 21 studies for diagnostic research, mainly using diagnostic kits. From these cohorts, we learned about the presence of Marseillevirus in a patient's pharynx, with a neurological disease, and we described and gave directions on microbiota transplantation in *Clostridium difficile* colitis. We created and validated the predictive morbidity score for infectious endocarditis, creating treatment and prophylaxis for *Coxiella burnetii* vascular infections.

Continuing the cohort of patients in diagnostic kits and creating new cohorts to evaluate diagnostic strategies and innovative therapeutic approaches. A strategy of absolute standardization of the ten acute pathologies, most commonly observed in infectious diseases, has been implemented. It is based on drugs that are generic and free from any pharmaceutical influence. Ultimately, the prescription of patients with an identified syndrome, through digital tablets, will be strictly controlled, or will have to be the subject of a particular explanation. We currently achieve more than 85% adherence to strict protocols, which only include one or two choices for the treatment of each syndrome. In addition, an evaluation of the need for blood and/or urinary catheter placement after emergency transfer revealed that 50% of urinary catheters and 70% of blood catheters were unnecessary, whereas they are the most common gateway of nosocomial septicemia, for which we estimate that there are 100 additional deaths per year at the CHU in Marseille. This should rapidly result in a much more precise control of the prescription of catheters. Finally, in the CHU, a considerable increase in the use of Pic Lines is associated with a considerable increase in septicemia (2 to 3% of the Pic Lines). Again, controlling the strict indication, and especially the withdrawal of Pic Lines which are no longer used, given the lack of traceability, are the major challenges in the fight against nosocomial infections. Among the therapeutic objectives in line with the WHO project, the significant shortening of tuberculosis treatments has become a priority, for which we have preliminary data showing that the use of anti-leprosy drugs for tuberculosis can play a very significant role, including for XDR tuberculosis.

Establishing clinical pathways to validate innovative technology, new diagnostic tools or diagnostic devices, or therapeutic strategies developed by the IHU.

The radiological exploration of patients is an important infectious disease problem. We have been able to report in recent years that radiology was the site of transmission of contagious diseases, especially respiratory diseases during flu season. In addition, telethorax images are frequently misinterpreted examinations, and are at times poorly performed, as they have a minor interest for the diagnosis. For this purpose, we have three objectives, the first being radiological examinations performed at the patient's bed by pulmonary ultrasound. Staff will be trained, such that contagious patients no longer have to leave the building. Secondly, replacement of thoracic X-rays by low-density scanners, taking the thorax and hypochondrium, without injection, should replace the telethorax advantageously. Indeed, in more than 40% of cases, nowadays, after the telethorax, a high-density scan is performed, with an injection, whose interest in infectious diseases treatment is negligible. The third project we hope to develop, in conjunction with the IHU in Strasbourg, provides very low doses that are close to those of the telethorax and that could be used to start an annual monitoring of HIV positive patients, to detect adenopathies and respiratory cancers, which are becoming frequent. These three radiological projects require a special investment.

Fecal transplant

Management of colitis in *Clostridium difficile* in adults and *Clostridium butyricum* in newborns. These cases of colitis due to dysbiosis of the digestive microbiota were urgently taken care of by the IHU after an

agreement by the Ministry following a recent *Clostridium difficile* epidemic which killed 50 people in 3 months. Rapidly, a strategy of fecal transplantation was established by nasopharyngeal infusion of purified fecal matter, first fresh, and then frozen. However, the sample needed to cure these patients with results greater than 90% is 5g per patient, which very profoundly limits access to samples. We are working on the development of a freeze-drying technique that reduces the necessary injection by giving it a superior constitution and conservation. The transformation of these specimens in a capsule is also being evaluated. Of course, we will try to reconstitute with our unique bacterial collection an artificial flora to replace fecal transplant.

MDR bacteria

Prevention has become a particular problem, especially in management, even among healthy people, in the context of the spread of multi-resistant bacteria. In this area, we have introduced fecal transplants after cleaning the digestive tract. The transplant is performed after an oral injection of an antibiotic cocktail, sometimes original, allowing effectiveness on the bacteria, in an empty colon. A number of atypical associations have been set up to answer the question of extremely resistant bacteria, including resistance to Colomycin and Inipenem. On this occasion we discovered the danger of carrying multi-resistant bacteria in the pharynx, which is a source of reinfection, a fact which leads us to propose a parallel strategy of decontamination of the pharynx. This field, together with that of *Clostridium difficile* transplants, represents an increasing number of hospitalizations in our specialized center. In this context, a start up (Biosqual) is developing an antibiotic from squalamine, a natural anti-infectious agent from the shark.

Management of endocarditis

Our Institute is one of the most visible in the world in terms of endocarditis, because of an association of surgeons-doctors-biologists-infectiologists. Multiple diagnostic techniques have been developed, especially for negative culture negative endocarditis. Our therapeutic strategy is based on a very limited number of antibiotics, all older, and perfectly controlled to avoid antibiotic zapping. Our therapeutic success rates are the lowest currently observed in the world. It also appeared that the guidelines published were insufficiently standardized, too strongly influenced by the pharmaceutical industry, and in addition, most practitioners did not actually use the guidelines. We propose to start a new approach to therapeutic recommendations based on the description of the practice of the most trained teams in the world, rather than to homogenize, consensually, data that are probably not suitable for generalization, given the epidemiological specificities. This must be a turning point in recommendations, to propose 10 teams that are particularly well recognized in their field, not to define guidelines together, but to define separately what their strategy is, in specific conditions. This is a brand new way to recommend treatments based on real practice.

Caring for highly contagious patients like those with viral hemorrhagic fever, and national and international quality work

A major element of the IHU is the ability to gradually utilize a 25-bed hospitalization unit to manage highly contagious diseases in type 3 safety levels by integrating 7, 15 or 25 beds. This autonomous unit will allow the realization of radiological examinations via ultrasound. It will also allow all the biological examinations, with the laboratory at the POC performing hematological, coagulation, diagnostic and biochemical examinations within the BLS3 unit. The staff is trained monthly on how to carry out these examinations in order to prepare them for a crisis situation. In this context, the constitution of a European network of hospitals treating highly contagious patients takes 7 days, and to make it happen, several documents have to be published in the international literature. The development of a start-up (Gene and Greentech) working on decontaminating sarin gas is entering into this project. We have also created a BLS3 autopsy room.

Therapeutic strategy for resistant bacteria

The emergence of new mechanisms of resistance has provoked considerable emotion.

We have had an empirical follow-up for several years on the resistance levels of bacteria isolated in pathological conditions and have a more contrasted vision with bacteria that are less and less resistant (the gram-positive bacteria) and the appearance of the imipemenases, and now, resistance to colimycin.

We systematically test new combinations, including with old molecules, to find therapeutic solutions. For the moment, no infection in Marseille has been the subject of a therapeutic impasse, and this unexpected association method (colimycin, fucidine, colimycin adiazine) makes it possible to restore the efficacy of colimycin.

Moreover, it was noted in Europe that among the 36 molecules in a specific spectrum of currently known antibiotics, most countries only possessed one-third to one-half of them.

The aim of the IHU is to have all the existing antibiotic molecules, in order to be able, through a specific approval throughout the country, to make use of oft-neglected antibiotics, despite their current lack of profitability.

Moreover, the IHU is trying to mobilize France and Europe to support the creation of a new economic model for forgotten antibiotics, the realization of *à la carte* antibiograms for multi-resistant bacteria, to be managed within the IHU in the same manner as for ICR tuberculosis patients who are resistant to the treatments currently marketed in hospitals.

III- International influence

The training and teaching of microbiology and infectious and tropical diseases to French and foreign students is one of our main goals, in both the "research" curriculum and the professional curriculum that we are implementing with the University and our partners. The courses offered at the IHU currently belong to packages.

1- Excellence in research open to the South

1.1 Master 2 in infectious diseases and doctoral theses

For 19 years the teaching of our research has been based on a specialty initially called "Communicable Diseases and Tropical Diseases", which in 2012 became "Infectious Diseases" within the Doctoral School of Life and Health of Aix-Marseille University (ED62), as currently taught.

Its aim is to develop an integrated curriculum based on infectious paradigms (emerging infectious diseases, resistance of microorganisms to antibiotic therapy, risk of bioterrorism). This program is at the interface between microbiology, immunology, bioinformatics, epidemiology and clinical research. This will prepare medical and science students to use new tools (genomics, proteomics, bioinformatics) and new concepts (hypothesis-driven research or technology-driven systems) to understand the complexity of biological systems.

This specialty prepares health or science students, whether French or foreign, for research on infectious diseases. The objective has been, since the beginning of the training, and even more since the creation of the *Infectiopôle Sud* and then the IHU, to attract the best students from southern French-speaking countries. For example, for enrollment in the Master 2 of Infectious Diseases 2016-2017, the 71 pre-enrolled students include 58 health students and 13 science students. Among these seventy-one, 41 are from southern countries.

Being aware that the Master's 2 program is only a means of entry into research, but that its aim is to train PhDs who can then be the bridgeheads of the IHU in these francophone southern countries, we have developed a voluntary scholarship policy for these students:

1- The IHU will continue to award grants and stipends for students enrolled in the Master's 2 "infectious diseases". For French students, this stipend lasts 6 months, the duration of the Masters 2 internship, but for foreign students, it also covers the teaching period (October-December) as well as the possible extension of an internship for students wishing to defend their thesis during the September session.
2- It will continue to grant one-year Master's degree allowances to medical residents, in order to facilitate their integration into the world of research.
3- The large number of students enrolled in the Master's 2 research program, associated with the small number of national scholarships awarded each year for the specialty (from 1 to 3) means that students from countries of the south who regularly fall behind schedule at the beginning of the Master's 2, especially at the level of writing (despite subsequent net progress and excellent internships) translates into them rarely being competitive in obtaining these scholarships. To compensate for this situation, in 2013 we created our new foreign best-master grants. Two scholarships are awarded to the 2 best foreign students for the Master 2 research on infectious diseases (based on their classification in the doctoral school competition).
4- It is always difficult to allow the residents some time to do research, and sometimes it is difficult for them to obtain a year of research. For this purpose, the IHU awards one scholarship thesis per year for an intern from each participating academy (AMU, Nice, Montpellier)
5- The IHU pursues a policy of promoting paramedical staff (nurses, laboratory staff) by awarding Master 2 scholarships and thesis scholarships, enabling them to progress in a curriculum leading to a degree, in regards to the Bachelor's degree level granted to the nursing degree.

6- The IHU will continue to provide thesis grants to students, whether or not from southern countries, on the basis of the project's work package requirements, at a rate of 10 scholarships per year.
7- Finally, the IHU will continue to provide thesis grants to students from southern countries for Marseille, Montpellier and Nice, on the basis of thesis projects submitted by the various partner laboratories of the IHU at the rate of 10 Scholarships per year.
8- All these allowances are in addition to the traditional funding: allocations from the doctoral school of attachment, regional allocations, allocations from the army, industry-funded scholarships, etc.
9- In addition to the thesis scholarships, the IHU will also continue to award 10 post-doctoral fellowships for a period of up to 2 years each year in infectious diseases. Since the beginning of the training, and even more since the creation of the IHU, the aim has been to attract the best students from southern French-speaking countries.
10- The IHU organizes two days of thesis defense per year, on the occasion of 2 scientific days of the IHU. This system will allow the most productive researchers to participate in the thesis defense juries, and to give a seminar.

The creation of the IHU obviously amplified the procedures for theses under joint guardianship with the countries of the south.

2. Distance learning

2.1 International Master in health sciences. The Universities of Oran and Hassan II-Casablanca on the one hand, and Aix-Marseille University on the other, hand have created an international master's program called "International Master of Health Sciences". The main objective of this project is to train Euro-Mediterranean students in priority fields with the same level of knowledge through double-graduation. This master's degree is piloted by Aix-Marseille University. The originality of this Mediterranean Master is distance learning, for an important part of the training, more precisely 8 modules, will be delivered by videoconference. The members of the IHU participate in the courses, and especially, offer internships to these students with the same conditions of gratification as the students of the master of the infectious diseases specialty.

2.2 The MOOC. Building on the experience gained for his first MOOC entitled "Malaria" and piloted by Eric Chabrière and Philippe Parola, both IHU research professors, other IHU research lecturers will continue to produce digital MOOC teaching materials. This has been sponsored by the University through AMIDEX. The upcoming MOOC will be devoted to nosocomial infections.

3. Other information

There are also university diplomas which can supplement the training of the students. These courses, some of which grant credits for the European Master in Tropical Public Health, are sometimes organized in collaboration with the Biomedical Research Institute of the Armed Forces - Marseilles antenna:

- a diploma in "tropical medicine and public health;"
- an "epidemiological surveillance of infectious and tropical diseases" diploma;
- a diploma in "Humanitarian Health;"
- one in Hospital Hygiene, forming hospital actors confronted with nosocomial infection to hygiene methods. This diploma will serve as the basis for the "contagion-prevention" course set up in 2012;
- one in "acquired immunodeficiency syndrome", centered on HIV infection;
- one on "Bioterrorism and class 3 and 4 pathogens." This unique course in France welcomes clinicians and biologists, and provides practical and theoretical teaching on epidemiology and diagnostic methods centered on highly pathogenic agents.

International influence

Infectious diseases are globalized and circulate at the speed of aircrafts and communicate at the speed of the Internet. Epidemics are the result of several factors, including the presence of a vulnerable population, the introduction and/or mutations of new strains against which there is little group immunity, the dynamics and bio-ecology of the vectorial population and animal reservoirs to which climatic, anthropogenic and socio-environmental factors (construction of infrastructures, mining, deforestation, urbanization, social unrest, etc.) are added. The protection of local and global populations depends on our ability to predict, screen, efficiently manage, and prevent outbreaks.

Since 2008, the UMR has taken over the management of the IRD teams established in Senegal, for more than 50 years for certain teams: IRD-UCAD campus in Hann, Dielmo and N'Diop health observatories (700 people followed since 1990), Demographic Observatory Of Bambey / M'bour / Fatick (602,000 people in 756 villages, followed since 2008, which is the largest demographic and medical monitoring system in

Africa), Niakhar population platforms (35,000 inhabitants followed since 1962), M'Lomp (8,000 inhabitants), and Bandafassi (10,000 inhabitants). This unique surveillance system has expanded research themes, initially devoted to malaria and causes of death, to emerging infectious diseases, and the causes of fever, diarrhea, pneumonia, and eruptions. This syndromic approach was achieved through the establishment of Point-of-Care (POC) laboratories in Dielmo, Niakhar and Dakar, and the installation of the first Maldi-TOF in Africa within the Principal Hospital.

The GIRAFE project (International Research Group in Africa on Emergence):

A number of emerging vectorial diseases with epidemic, viral, bacterial and parasitic potential, representing sub-regional and global risks, exist in the eco-geographical space of West Africa: hemorrhagic fevers, yellow fever, Rickettsioses, meningitis, tuberculosis MDR / XDR, African human trypanosomiasis, multi-resistant malaria, etc. Only a sub-regional approach will allow the establishment of an efficient system for epidemiological surveillance, detection and prediction, along with coordinated public health action.

The backbone of this project is made up of the IHU teams in Marseille and Senegal, as well as those of Professor Ogobara K. Doumbo, who heads the "Malaria Research and Training Centers" Center of Excellence, of the Department of Epidemiology of Parasitic Disorders at the University of Bamako (Mali), and has developed an international reference expertise in the fields of malaria, parasitic diseases, clinical field studies and molecular epidemiology. These teams collaborate effectively with those of the West African universities and research institutes, and the IRD in West Africa: Senegal, Mali, Burkina Faso, Benin, Niger, Chad, Ivory Coast and Mauritania. They are therefore naturally indicated to ensure the leadership of a network at the level of French-speaking West Africa, addressing the issue of emerging vectorial and tropical infectious diseases and re-emergences of the 21st century.

This triangular collaboration (north-south and horizontal south-south), with a critical mass of partners, working together for more than 15 years, and covering all the bio-ecological characteristics and population diversity, is quite unique. Each team brings additional expertise. The training of young people and the exchange of scientists between teams, with the transfer of technologies/techniques ensures real-time coverage of epidemiological phenomena. The ability of each team to give a local response with validation by senior teams is a guarantee of the use of data in public health. In this way, a solid scientific structure is established in French-speaking West Africa, supporting the national and regional programs (OOAS) for the prediction and real-time management of vectorial infectious diseases.

The REMEDIER project (Mediterranean Research in Emerging and Reemerging Infections):

The aim of this project is to improve the diagnosis and management of infectious diseases on the southern shores of the Mediterranean Sea. This requires creating a directory of emerging infectious agents, including their antibiotic resistance profile, in defined geographical areas, and implementing diagnostic capabilities in their laboratories. The project therefore involves establishing, within a network of biologists and clinicians, the functional and practical structures needed for the management of emerging infectious diseases. These structures will be adapted to the local context of the geographical sites involved, and their infectious epidemiology and will rely heavily on the most efficient techniques, such as the POC laboratories and the MALDI-TOF.

The foundation of the network is based on the institutions of Marseille (IHU, AMSE with the support of the IRD, and the AP-HM) and institutions in Algiers (Idir Bitam's team, newly installed at the Preparatory School of Natural Sciences of Algiers, and the Army Health Service). This collaboration is essential because it will establish the repertoire of present and emerging agents in the environment, animal reservoirs, and arthropod vectors.

The aim of REMEDIER is to develop a network in Algeria and in various southern Mediterranean countries, based on established partners, with whom the IHU has maintained scientific relations for several years, as well as the IHU in Senegal, which will be an important regional relay on the scientific level. In the other countries of North Africa (Morocco, Tunisia, Mauritania, Libya), the IHU will also be able to help the settlement (Return assistance) of some of its students from these countries.

This triangular collaboration (north-south and horizontal south-south), with a critical mass of partners, working together for more than 15 years, and covering all the bio-ecological characteristics and population diversity, is quite unique. Each team brings additional expertise. The training of young people and the exchange of scientists between teams, with the transfer of technologies/techniques ensures real-time coverage of epidemiological phenomena. The ability of each team to give a local response with validation by senior teams is a guarantee of the use of data in public health.

Collaboration with the Ministry of Health of the Kingdom of Saudi Arabia

Since 2013, an annual survey has been carried out during the Hajj pilgrimage to determine the viral and bacterial etiologies of lung and digestive infections linked to close personal proximity during the pilgrimage, and the emergence of resistance linked to the consumption of antibiotics, supplemented by socio-behavioral aspects.

The UMR190 EPV is entirely dedicated to the study of emerging viral pathogens.

Research programs are dedicated to RNA viruses with particular emphasis on arboviruses, including medical virology studies in collaboration with southern partners (pediatric respiratory infections in Laos, central neurological infections in South-East Asia and Bolivia, and Feverish syndromes in Cameroon).

These collaborations enable the implementation of **preparedness programs** that can help anticipate (re) emergence events, and which can provide an effective response when such events occur, through expertise in the field of reference diagnostics, and the provision of diagnostic reagents for field studies. In particular, as part of the EVAg collection, the "top 20-preparedness" program aims to provide the following, for each of the 20 potentially re-emerging pathogens (including the WHO shortlist of 10 priority pathogens): lyophilized reagents fully evaluated for two individual systems of molecular diagnostics; quantified synthetic positive controls; quantified genomic controls; EQA. All of these reagents and corresponding SOPs will be available on the EVAg website. As part of the EVDLabNet, the plan is to prepare EQAs (External Quality Assessment products) for the Zika virus, and then other (re) emerging viruses, and to distribute them to the 75 members of the network. **Seroepidemiological studies** are one of the most practical tools for mapping the circulation of previously identified and potentially re-emerging viruses. These collaborative programs are being developed with several countries in the Balkan Peninsula (Albania, Serbia, Croatia, Slovenia, Kosovo, Macedonia), and the Arabian Peninsula (Saudi Arabia, Jordan), the Maghreb , Mali), Laos, Turkey ...

Networks: As part of the European ZIKAlliance project, we will participate in an extensive network of centers of excellence in Latin America and the Caribbean. These centers (University of Sao Paolo, Martinique & Guadeloupe Hospitals, Fiocruz Recife & Rio de Janeiro) combine expertise in clinical studies, strong laboratory capacity, and links with research institutes. We will participate in the coordination of this network and will be particularly involved in developing the capacity of diagnostic laboratories (training and EQA program).

We also have access to major collaborative networks in Africa, South-East Asia, the Indian Ocean, South America and the Caribbean. On the model of the ZIKAlliance and REACTION! (EC H2020 Projects), we will participate in clinical studies to better characterize the disease, estimate the risk of complications, and propose therapeutic trials.

IV- Valorization

1- A unique environment resolutely focused on innovation.

Innovation within the IHU Mediterranean Infection is based on three fundamental pillars: care, research, and training; the continuous interaction between these three major components allows the emergence of unique inventions in the field of infectious diseases. The wealth of human resources at the IHU, which brings together various professionals (doctors, pharmacists, physicists, bio computer scientists ...) is also an important factor in the genesis of innovation.In this environment, research is closer to the medical reality, and this allows researchers within the IHU to work on very concrete issues.

2- Providing a rapid proof of concept

Technical platforms also allow access to state-of-the-art technologies to answer the research team's problems. These include an insectarium, platforms of proteomics, microscopy, cytometry, genomics and a large collection of strains and clinical samples. The important development of cohorts of patients dedicated to infectious diseases is also highlighted within the IHU. All these tools are open to IHU actors, to allow the emergence of innovations and allow rapid proof of concept with the aim of filing patent applications.

3- An entirely new intellectual property management system

Indeed, the various institutions in the IHU enjoy the right to claim intellectual property from the IHU. A decision-making process was initiated with a decision whether or not to file a patent application in the IHU Management Committee. A proposal for co-ownership was then sent to the regulatory authorities by members of the IHU. The co-ownership of shares of each patent are studied on a case-by-case basis, and are calculated pro rata based on the investment of each participant in the work that facilitated the patent application. This system also aims to speed up decision-making, an important element in the filing of a competitive patent. The cost for a deposit of 10 patents per year is estimated at 150k € / year.

Through this innovative and equitable system, the IHU and its institutional founders all benefit from patent quotas and can thus benefit from a financial return in the event of commercial exploitation of the patent. Since the creation of the IHU, the patenting of the attached UMR (Mixed Research Unit) has significantly increased, and the goal for years to come is to continue efforts in this direction.

4- The creation and hosting of startups is an essential point in the valorization of the works of the IHU.

The opening of the building and a 400m² space dedicated to hosting startups from the IHU will contribute to the establishment of an ecosystem that is resolutely focused on innovation and that is open to the economic world. Being hosted by the IHU, startups benefit from an exceptional environment that makes them save money on items that they would not otherwise be able to afford. Examples include access to IHU technical equipment, advice and support of researchers (25.2 regime).

The cost of hosting startups by the IHU is mainly due to the detachment of certain personnel (25.2 regime). Indeed, the cost of the amortization of the equipment is not taken into account because it's independent of the hosting of a startup. In addition, through the hosting of startups, the AP-HM is leveraging additional revenues through further co-publications, as well as additional contracts and fellowships requiring a start-up partnership. and let's not forget the conventional revenues related to the exploitation of patents such as royalties. Moreover, the IHU is a shareholder of the startup hosted at its inception, for up to 5%, which may lead to subsequent revenues in the event of valuation.

In summary, the hosting of startups within the IHU is very economical, not only for the startup, but also for the IHU which thereby generates additional revenues: the IHU has created a new win-win system. Currently, the 7 startups of the IHU generate a turnover of about € 900,000 and together they employ 20 people. We are now working on testing and creating two new startups. In five years, we estimate that the turnover will be € 100M, with the recruitment of 100 people.

5- Economic valorization of works through the signing of licenses to exploit patents

As an indication of the years 2015 and 2016, €100 000 of up-fronts were invoiced to manufacturers, and more than €3 million in milestones were negotiated for years to come.
The IHU is currently co-owner of 23 patents, and has signed 8 operational licenses with industrialists.

6-A successful integration in the regional ecosystem

Close relations with organizations in the region dedicated to innovation (Incubator Impulse) and valorization (SATT South East) have also been put in place and will be consolidated in the years to come. Indeed, a valorization manager position, shared with the South East SATT, was created in 2016, and has resulted in fostering interactions between these initiatives, which are both derived from the Future Investment Program. The possible access to financing currently in maturation through the SATT South East for the projects of the IHU is an undeniable accelerator in terms of the socio-economic world. The IHU is also studying the possibility of a shared position with the Impulse incubator, in order to allow solid support for Startups from the IHU.

The privileged links between the IHU and the economic world also allow the development of projects in partnership with industrial companies, notably with companies that are globally recognized, such as bioMérieux.The unprecedented environment offered by the IHU also attracts other institutions, so the possibility of hosting a research team at CEA Tech, an organization resolutely focused on applied sciences and innovation, is currently being studied.Coupled with its scientific excellence, all these elements allow the IHU to be an engine of innovation in infectology, and is part of an effective economic valuation model that will be amplified in the years to come.

7-Objectives and financial return of the IHU

Balance sheet and forecasts:

Based on feedback from the 8 startups created in the IHU and registered patents, the IHU's goal is to file 10 patents per year, to grant 2 licenses to outside companies, and to create one startup per year. We can estimate that, 3 years after its creation, a startup realizes a turnover of about €300,000 per year for a valuation of € 1M. The turnover for a license granted to a company (or for a start-up created) is estimated at €300 k after 3 years. We expect a growth of 40% per year for 5 years, and then, a growth of 10%.

Rental costs:

The IHU will rent 400m2 of bench-top and 150m2 of offices. This ensures an income of € 82,000/ year per year, with a yearly upgrade of 0.5%.

Royalties and up-front payments:

The institutions and the IHU share 5% of royalties on the turnover generated by the granted licenses. The share allocated to the IHU can be estimated at 1.5%. For each license granted to an outside company, the IHU requests an upfront of € 100,000.

Participation:

The IHU takes a 5% stake in the startups it incubates in return for a favorable rent and exempts them from upfront.

8- Forecasts for 15 years

Rents:

Revenues generated by rents for the accommodation of start-ups must be close to € 100,000 per year. On the basis of the forecast, the royalties' return of licenses granted could reach €1 M / year in 2021. The valorization of the IHU's 5% equity investments in incubated start-ups could reach € 4.6 million in 2031.

Balance sheet:

Annual expenses for valorization are of € 100k per year for patent filing fees. These costs are covered, as of next year, by rents and up-fronts. The revenues of the royalties are increasing and recurrent and will amount to 100k € in 2021 to reach 900k € in 2031.

V- Diffusion of knowledge

1-Website

The Institute's website was created to promote the dissemination of the IHU's scientific knowledge and expertise. All the different elements described below are available at http://www.mediterranee-infection.com. The website is updated regularly, and we plan to renew this site to attract more visitors over the next four years.

The site brings together all aspects of the IHU in terms of hospital activities (clinical expertise and protocols in clinical and infectious microbiology, epidemiological surveillance of diseases, national reference centers, clinical research projects and information for clinicians and patients) , research activities (publications, training, recruitment), teaching activities (training, seminars, clinical microbiology and infectious diseases, recruitment, project proposal), press releases, and institutional communication.

2- National Reference Centers (PE Fournier and B La Scola)

- National Reference Center for Rickettsia, Coxiella and Bartonella
- National Reference Center for arboviruses
- National Reference Center for Francisella tularensis
- Laboratory associated with the National Reference Center for Malaria

3- Organization of conferences and seminars

- Scientific seminar of the IHU each Friday from 12.30 to 2.00 pm with invited lecturers
- Seminar on clinical microbiology and infectious diseases each Wednesday from 6 to 8 pm
- International Congress on Rickettsia and other intracellular bacteria (ESCCAR) from June 19th to 21th 2017 in Marseille, France

4- National and International Conference and Invitations to Meetings of the Members of the IHU

IHU members regularly promote their scientific and clinical expertise at international conferences on clinical microbiology and infectious diseases: RICAI, JIB, ECCMID, ICAAC, ASM Microbe, ICC, etc.

The Scientific Council

The Scientific Council of the IHU is organized annually in the form of a 2.5-day seminar with limited presentations and plenary lectures by internationally recognized scholars and the presentation of the Institute's main findings during the year. In 2015, the conclusion of the Chairman of the Scientific Council (Professor Fernando Baquero, Madrid, Spain) was that we should communicate our results and innovative strategies as an international theme in a journal with a high impact factor. This was definitively formalized this year, in the form of a special issue that will be published in Clinical Infectious Diseases in early 2017, the most famous journal in infectious diseases in the world (IF = 8,736).

5-Communications

A communications and direction policy was established in November 2015, and led by Dr. S. Edouard. The communication strategy over the next four years will be to optimize and develop the IHU website and social networks as powerful communication tools to disseminate information. The website will be our showroom and will support the distribution of IHU news, new teaching tools on infectious diseases, diagnostic and therapeutic protocols, scientific communications and data generated by our research activity

(collection of bacterial strains, bacterial species, other databases on antibiotic-resistant genes, and bacteriocin, etc.).

The Founders of the IHU

I. Pour Aix Marseille Université :
Le Président
Pr Yvon BERLAND

II. Pour l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille:
Le Directeur Général
Mme Catherine GEINDRE

Pour la Directrice Générale
Le Directeur Général Adjoint
de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
Arnaud Vaurnet

III. Etablissement Français du Sang
Le Président
Mr François TOUJAS

Professeur Jacques CHIARONI
Directeur
Etablissement Français du Sang
Alpes-Méditerranée
506 Avenue du Prado CS 30002
13272 MARSEILLE CEDEX 08

IV. L'INSERM :
Le Président Directeur Général
Mr Yves LEVY

V. L'IRD :
Le Président Directeur Général
Mr Jean-Paul MOATTI

Jean-Paul MOATTI
Président-directeur général

I. R. D.
INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT

VI. L'Institut Mérieux :
Le Président Directeur General
Mr Alain MERIEUX

VII. Le Service de Santé des Armées
Le Directeur Central
Mr Jean-Marc DEBONNE

Pour le Ministre de la défense
et par délégation
Le médecin général inspecteur Dominique VALLET
Adjoint « offre de soins et expertise » au directeur central
Direction centrale du service de santé des armées

Pièce jointe 5 : Rapport d'évaluation 2019 jury international

IHU Fondation Méditerranée Infection

1. BRIEF SUMMARY OF THE PROJECT OBJECTIVES

Describe the main objectives of the IHU as perceived by the reviewer

IHU Fondation Méditerranée Infection focuses on infectious diseases and microbiology in a very broad sense. An impressive new building has been created and researchers with different profiles, training and interests are brought together at this single site. Research is highly technology driven and very much based on discovery. Scientific output and international recognition are excellent. The IHU is well connected to the University and the hospital.

2. IHU ACHIEVEMENTS

Quality of the achievements

Describe the strengths and weaknesses of the achievements, their outcomes and impacts.

- **Basic, clinical and translational research**

Strengths: The IHU has developed a very extensive portfolio of research embracing almost every aspect of diagnostic and clinical microbiology. Building on the pre-existing world-class reputation of the Director in the field of rickettsiology, investigators now work on bacteria (including the microbiome), viruses, parasites, and to a slightly lesser extent, fungi. The main focus is on identification. They have made major contributions in identifying novel organisms (e.g. mimiviruses) and in uncovering the role of some known organisms in unexpected situations (e.g. the Whipple's organism in pediatric diarrhea). They have also made very significant contributions to routine diagnostic microbiology, in particular in the use of MALDI-TOF for diagnosis. The large number and very high quality of the publications emanating from the IHU are indisputable, and several of the senior PIs regularly publish their findings in first-rank international journals.

Weaknesses: As noted, the scientific perimeter of the research program is extraordinarily wide. In addition to the areas described above, there are work packages dealing with antimicrobial resistance, tuberculosis, HIV, endocarditis, and paleomicrobiology. The Director tacitly acknowledged that not all of these are world class, and there must be a concern that by spreading themselves too thinly they dilute the overall quality of the output. Indeed, the KPI analysis provided to us by ANR provided some support for this concern. The other question is the extent to which they extend their discovery work to address questions of pathogenicity. They may justly reply that this is not their main area of expertise, but the issue is when discovery alone, unquestionably important, will lead to diminishing returns. The Director is undoubtedly correct that very many clinical syndromes – both classical "infectious diseases" as well as some currently considered to be non-communicable diseases –

remain without a known cause. The challenge is to demonstrate that the strategy of discovery will lead through a translational pathway to clinical benefit.

- **Healthcare and public health activities**

Strengths:

The IHU has developed an integrated unit within a single building, bringing together research, routine laboratory assessment and in-patient clinical activities, with outstanding facilities including innovative approaches for pathogen detection and identification. In particular, from a clinical care standpoint, the IHU can operate in total autonomy. As mentioned by the IHU director, the building is at the center of the project.

Undoubtedly, patient care is at its best, with examples of such as management of TB, HIV, and many other infectious conditions. The IHU is equipped to care for patients in case of serious outbreaks, with the capability of complete confinement of contagious patients, protection of health care personnel and of conducting all necessary complementary assessments locally.

A number of clinical innovations have been implemented. Examples amongst many others include protection kits, limitation of the use urinary and intravascular catheters (replaced by sub-cut catheters), and development of chest echography techniques as a replacement for chest X-ray for diagnosis of pneumonia.

More than 50% of all subjects admitted to the IHU are managed through inclusion into protocols, mostly research protocols.

The IHU coordinates many local laboratories in epidemiological surveillance in the region.

Weaknesses:

The main question is the extent to which their research outputs have actually had an impact on patient care. There are two issues here; first, that the discovery of a novel micro-organism does not necessarily mean that it is playing a significant pathogenic role. The second is the need to demonstrate in formal clinical trials that their clinical care packages (e.g. in endocarditis) are better than existing pathways. There are clearly opportunities here, in particular in relation to their collaborations in Francophone Africa where they have had some notable successes already.

- **Education & training activities**

Education is not a primary focus of this IHU. Their main contribution is through their PhD program, which is very large. To their great credit they have supported a large number of successful graduates and importantly, many of these have returned to work in Africa where they can have a hugely important impact on their communities. We were particularly pleased to hear about the joint degree program (PhD students jointly qualifying in medicine, nursing and pharmacy) which is relatively unusual but very important.

Unfortunately we were not given the opportunity to speak to any current graduate students; this was a shame because at the mid-term review the visiting jury expressed significant concerns about the

environment in which students were supported. We were unable to determine whether this had improved.

- **International visibility and attractiveness**

The Marseille IHU is well known both nationally and internationally as a major center for microbiological research. The Director, and to a lesser extent some of the PIs, have an international reputation in their field. The Director pointed out - correctly - that Marseille is probably the first choice location for young scientists in the field from Francophone countries who wish to develop a scientific career in this field. They have had less success in attracting major international scientists, and in developing internal collaborations. This may in part be due to the Director's strategy of self-sufficiency. As with all the IHUs we visited, Marseille is not particularly effective in identifying the IHU in journal publication attributions.

- **Economic exploitation**

The mid-term review did not raise any material criticisms of valorisation but recommended that the IHU valorises the new knowledge it is uncovering through more professionally guided intellectual property exploitation and more industry collaborations. In the case of the latter, it was noted that there appeared to be an absence of policy or strategy, although interactions with the IHU and its director were praised by the two commercial partners interviewed. It was also noted that companies have offices in the building, rent labs, submit ideas and develop products in collaboration. These were considered to be strong and, in some cases long-term relationships based on confidence and trust. Partners were judged to be selected by personal preference, with general lack of clarity on decision-making process and conflict of interest management.

32 new patent applications, 15 patents, 9 licenses signed, and 7 start-ups were viewed as positive outputs at the mid-term review and compared favourably with other IHUs at that stage.

The overriding impression from the June 2019 review was that while valorisation was being undertaken within the IHU, and that some senior members of staff are committed to it as an important part of the IHU's mission, it is not necessarily a high priority and little effort appears to be made to inculcate an entrepreneurial culture amongst IHU researchers. In contrast to other IHUs, there was little evidence of training and development opportunities for IHU researchers on matters such as IP protection, new venture formation or building links with industry. The IHU also exhibited some approaches to revenue distribution and licensing which, while well-intentioned, may ultimately be counterproductive.

However, the technology-driven and interdisciplinary nature of the IHU's research and the long-standing collaborative relationships with instrument manufacturers such as Bruker and Hitachi mean that there is high potential for discovery of novel applications of cutting-edge instrumentation, and potentially ready-made licensees for related IP. The IHU activities also yield innovations in terms of products and services that are often close to market and so able to quickly achieve real-world impact and generate revenue from royalties on sales. The new biobank of strains represents a potentially valuable commercial resource, although most likely only in relation to those associated with clinical pathology and disease.

In terms of FTE support for valorisation, this activity is not resourced to the extent witnessed in other IHUs of similar size, with the team comprising two researchers and a coordinator who was described as a scientist rather than having a commercial background. While it was clear that this IHU had embraced an outsourcing model – for example using consultants to generate the valorisation sections of the business plan – the level of in-house expertise in the form of roles dedicated to valorisation seemed insufficient to enable the IHU to meet its full potential in this activity.

The targets set out in the 2016 roadmap for patent filings and start-ups have not been met, with a smaller number of patents filed and no new start-ups created since 2015. This is not necessarily a concern given the good metrics achieved by the mid-term review but suggests that some of the predictions in the IHU business plan (for example a new start up each year and 1 exit each year) should be treated with caution, and may also reflect some loss of momentum in valorisation in recent years that will need to be regained.

Strengths and successes

- Long term, durable relationships with the likes of Hitachi and Bruker, for whose instruments the IHU is identifying novel applications.

- Significant dedicated space in which to incubate new or develop existing companies; it was noted that this space is not yet full so there remains an opportunity to increase commercial presence.

- A growing portfolio of start-ups and IP, although outputs appear to have slowed in recent years. 13 products are cited as being on the market, which reflects the close-to-market nature of many of the IHU's innovations but is nonetheless impressive. The IHU has a small but growing portfolio of start-ups developing new therapeutics, which represent an opportunity for larger commercial returns than some of the more niche diagnostic/infection control products. The Mimivire technology is particularly interesting if it is genuinely a robust alternative to CRISPR as both a research tool and potential clinical therapeutic for gene editing. It will be important that potentially high-value and transformative innovations receive sufficient expert support from both the IHU and the SATT.

- The recent high value contract to give a company access to one of the IHU's biobank strains is a positive indicator of the commercial potential of this newly-established and growing resource, and does demonstrate some genuinely entrepreneurial thinking from the IHU. In a similar vein the IHU is planning to sell MALDI-TOF spectra.

- The relationship with the SATT appears to have improved in recent years with a more positive relationship with its new director and a greater willingness on the part of the SATT to fund IHU projects.

Concerns and/or risks

- While there are many aspects of the IHU which are conducive to valorisation activity, it is arguable whether the full potential will be realised unless more effort is made to encourage researchers to engage in this activity, both in terms of training and skills development, and in incentives. There appears to be little effort made on this front.

- The valorisation function would benefit from more dedicated, expert FTE resource, especially to drive the growth of the new valorisation activities planned. Links to the local business school were cited as a means of accessing supplemental entrepreneurial talent in the form of MBA students; while this may help identify and recruit management for new start-ups it does not compensate fully for the absence of an experienced in-house valorisation professional (as opposed to academic researchers). There was also recognition amongst IHU board members that valorisation may be under-resourced.

- While it is positive that the IHU has set aside space to nurture start-ups, there does not appear to be much formal support infrastructure and the IHU should explore partnering with other incubators or accelerators to access this – possibly via links to other cities if not available in Marseille.

- The IHU has extremely ambitious – possibly unrealistic - targets in its business plan for income from commercial research contracts, which would require 7-fold growth in 10 years.

- The IHU adopts a standard licence approach which includes a 100k signing fee and 5% royalty. The royalty on net sales may be appropriate for some products that require little development but the 100k signing fee may be too high for many potential licensees. Following discussion, it was ascertained that there is flexibility in these terms and they are used as a starting point, but caution should be exercised in applying these indiscriminately as potential licensees may simply walk away. Conflict of interest management was cited as a justification for the standardised approach – this is unusual and COI management can usually be achieved simply by not involving the individual academic beneficiaries of licences in the negotiation of financial terms.

- It was explained that the IHU has changed the way that valorisation revenues are distributed amongst the relevant partners; whereas previously these were distributed equally there is now a process to determine the precise financial contribution made by each party to a given technology. While there are certainly merits to this approach, an overly forensic attitude can also result in disagreements about respective contributions and delays in agreeing revenue shares, so the IHU should be careful to set sensible materiality thresholds to ensure rapid agreement.

While the IHU has enjoyed a recent success with the sale/licence of a strain from its biobank, the ramp-up in revenues from this activity in the business plan is significant (25%) and potentially optimistic.

Global quality of the IHU achievements	☒ Good to impressive	☐ Moderate to low

Financial statement 2011-2018

Assessed by ANR

Global assessment of the previous use of the PIA grant	☒ Satisfactory	☐ Unsatisfactory

3. FUTURE OF THE IHU

Work plan

Describe the strengths and weaknesses of the 2020-2025 work program

- Basic and clinical research

The forward work program is based on two principal platforms: identification/diagnosis, and clinical research. In that sense it is a direct expansion of the existing work, and seeks to extend the successful program of the previous period. As noted above, there are considerable strengths here but also some potential risks. For instance, the diagnostic work is (appropriately) based on deploying the very latest methodological tools and thus is highly dependent on the unit continuing to be at the forefront of technological developments.

- Healthcare and public health activities

Strengths:

The scope of the IHU activities encompasses the spectrum of infectious diseases without limitation or focus. The basis for innovation in healthcare and public health is now in place in the IHU, in particular the technical platform, the biobank, and the IHU will be able to derive the value of the investment on the building and its outstanding equipment.

Weaknesses:

There are no priorities established by the IHU to focus the research on, and the wide scope of activities across the entire field of infectious diseases, which is a strength but may also become a limitation due to resource, expertise constraint in the absence of clear collaborations.

In this context, it remains unclear how basic research or clinical research innovation will further improve patient care and public health, beyond the local level and what discovery will lead to fundamental changes in health care and public health.

Global quality of the future work program and believability of its achievement by 2025

☒ Convincing ☐ Unconvincing

Business plan

Indicate the strengths and weaknesses of the sustainability strategy, with particular attention to the resources that will replace the PIA grant in 2025

From the information presented, and the discussion with the jury, FMI has clearly undertaken a detailed analysis of its finances in devising the business plan. Unlike other IHU's, this includes

modelling both income and costs for the various aspects of its activity, which is commendable, as increasing income can undermine sustainability if costs exceed the income generated, and undertaking this kind of analysis guards against that risk.

The business plan relies strongly on ANR funding through to 2025. A number of opportunities to secure alternative funding, which other IHU's are pursuing, are not included in the current plan. We recommend that this should be reconsidered. The plan does not include any philanthropic income. Given the areas in which FMI is active, and its standing, there must be opportunities to seek funding from major foundations, such as the Gates Foundation for example, as well as philanthropic donations from other sources, as other IHU's are doing, and have plans to continue to do. Given that FMI to date has not taken this route it would of course take time to establish a plan for development, and put in place the investment and structures needed to support a campaign. Nevertheless it would not be unrealistic to expect that FMI could raise, say, 2-3M over the period to 2025. Income from educational activity is minimal. While we appreciate that the scope for generating income in this area is limited, others have plans to do so. We were told that there has been some discussion about offering training courses to industry and other partners but that these were at too early a stage to be included in the plan. We encourage FMI to move these discussions forward.

FMI has put the construction of a substantial new building, costing 60M, at the heart of its work. The facility is extremely impressive. The building comprises offices, research facilities and a 75 bed treatment centre. The hospital occupies approximately two thirds of the space in the building, under a lease with a remaining term of 22 years. The rental income under the lease covers the running costs of that part of the building. We understand that the hospital has faced significant financial challenges, but it now has a clear plan to eliminate its deficit over the next two years. We were also told that the FMI facility has a 98% utilization rate and is the most "profitable" part of the hospital. As well as the current lease payments covering running costs and routine maintenance, the hospital will of course have contributed the value of the land on which the building stands. Nonetheless, the hospital made no contribution to the costs of construction and the rent being paid makes no contribution to long-term maintenance and refurbishment of the building, costs which might be expected to be substantial after, say, ten years of operation in 2027 or so. Clearly the costs to the hospital of building a similar space themselves or leasing it on commercial terms would be much greater. After the visit we were provided with a report which indicates that the hospital and the FMI have an agreement that the capital costs of any major refurbishment of the building will be shared 69% by the hospital and 31% by the Institute. In the context of the plans to recover its financial position, we recommend that FMI engage in discussion with the hospital (and the university) about increasing its financial contribution to the FMI, as the ending of ANR funding approaches in 2025, and seeks assurances that the hospital will be capable of meeting its commitments to support further capital expenditure on the building in due course.

Income from research grants is broadly flat in the plan. We recommend that this should be reviewed and modified to reflect a more ambitious approach to seeking research grant income.

Income from collaborations increases threefold from about 800K to about 2.4M. It is assumed that some of this is related to investment in new platforms in infectiology but there is no information in the plan on this, and none was presented during the visit. Substantial increases in revenue from

spinouts is shown in the plan, from zero at present and through to 2021, but thereafter generating 5M by 2025. The modelling is based on an exit each year and appears to be rather formulaic, and there is clearly a degree of risk that a lower sum will be realized (as well as the possibility of course that it may be higher). The Biobank is projected to generate 56K this year increasing to 412K in 2025. FMI appears not to have a plan to engage in active marketing of the facility, and we recommend that this should be reconsidered in view of the scale of growth in planned income.

In summary, the business plan is overly reliant on income from valorisation, where the current track record is limited and there is little detail behind aspects of the plans. The risks could be counterbalanced by reconsideration of the current lack of plans for philanthropic income and educational income, and the lack of growth in research grant income and contributions from founders.

Cash balances are currently very high (over 15M in 2019). They are projected to fall to 1.8M in 2022, which still seems reasonable, in the context of the size of FMI and the nature of its work. Beyond 2025 cash balances continue to increase.

The 60M invested in the building has resulted in a very impressive asset with complex and sophisticated services. Experience with other such facilities suggest that they require significant investment in changing and renewing services as the science and clinical needs change. This goes beyond the budgets for routing maintenance and makes buildings of this kind more expensive to own and operate than other kinds of facilities, for example for teaching or office-based activities. FMI has planned for this through its agreement with the hospital referred to above. In addition the plan suggests that by 2030 cash balances will be at about 14M so there is clearly some scope for investment in a major refit, but it is recommended that the FMI should have an explicit plan to create a reserve of around 1M a year to cover the need for continued investment in the building.

Global quality and believability of the sustainable strategy	☒ Convincing	☐ Unconvincing

Governance

Indicate the strengths and weaknesses of the governance and project management

The governance can be summarized as the presence of a charismatic leader as the IHU director. Both the Board of Directors and the Scientific Council are very supportive of the IHU. Although there are some governance processes in place we were not entirely persuaded that they were very meaningful. The Director effectively exercises complete control at almost every level. Representation of junior members of the IHU on decision-making bodes is limited, although we were pleased that the Director has now acknowledged the gender imbalance that existed previously, and has taken some steps to address this.

The Board of Directors and the Scientific Council have limited international, truly independent membership. The International Scientific Advisory Board is made up of very distinguished scientists

but is mainly used for an annual workshop to exchange ideas, and plays a much less significant role than in some of the other IHUs we visited. There is a question of whether it should report to the Board rather than the Director. There were no terms of reference for committees and no evidence of a formal academic appraisal system. We noted that the issue of the relationship with INSERM, noted in the mid-term review, appears to have been resolved by INSERM stepping down as a Founder of the IHU. This does not seem to have had a particularly adverse effect. The succession planning for the Director of the IHU is not defined, although it was made clear that the process should be initiated before the end of the year.

Global quality and stability of the governance	☒ Convincing	☐ Unconvincing

4. CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS

Marseille is a large research center that produces significant amounts of research, much of which is world class. The basic discovery science is of the highest quality, although there are weaknesses in the area of clinical applicability and translation. The business model causes a number of significant concerns, and there are clearly opportunities for greater income from grants, philanthropy and valorization, which at present is significantly underplayed. As a result there is probably too great a reliance, at present, on the ANR grant and this will need to be very actively addressed in the near future. Clearly, much of the undoubted success of the IHU is attributable to the Director, and the search for a suitable replacement will be the single most important challenge of the next 5 years.

Recommendations

1. **Review the scientific focus of the work to ensure that as much as possible is of the highest quality.**
2. **Think carefully about ways to demonstrate the clinical impact of the discovery research**
3. **Consider ways to increase dissemination of the discoveries and improvement in patient care, beyond publications and teaching.**
4. **Consider the need to enhance an entrepreneurial culture amongst IHU researchers, e.g. by more training and development opportunities for IHU researchers on matters such as IP protection, new venture formation or building links with industry.**
5. **Consider increasing the level of in-house expertise on valorisation in the form of roles dedicated to valorisation seemed insufficient to enable the IHU to meet its full potential in this activity.**
6. **We recommend that opportunities to secure alternative funding should be reconsidered, including philanthropic income and educational income and a more ambitious approach to seeking research grant income.**
7. **The IHU appears not to have a plan to engage in active marketing of the Biobank facility, and we recommend that this should be reconsidered.**

8. **It is recommended that the IHU should have an explicit plan to create a reserve of around 1M a year to cover the need for continued investment in the building**
9. **Review the governance structure to ensure adequate representation at all levels.**
10. **Review the role of the SAB, its accountability and the way it interacts with the IHU.**
11. **The SAB, the University and the hospital should urgently develop a strategy for the identification of the successor to the current Director following his retirement. This process should be rigorously independent, fully transparent and internationally focused in order to ensure that the new Director will command the respect both of the existing members of the IHU but also the wider scientific community.**

Pièce jointe 6 : Compte-rendu scientifique à l'ANR concernant l'IHU mars 2022

Compte-Rendu Scientifique IAHU Méditerranée Infection

INFORMATIONS SUR LE PROJET

Acronyme du projet

Méditerranée Infection

Rapport couvrant la période du

01/01/2021

au

31/12/2021

Date de notification de la convention attributive d'aide

2012-01-24

Titre complet du projet

I.H.U. Méditerranée Infection

Mots clés

Antibiotiques; résistance; microbiote; épidémie; covid-19;SARS-COV-2; diagnostic microbiologique

Etablissement coordinateur

Méditérranée Infection

Date de début du projet

2012-01-01

Date de fin du projet

2024-12-31

Site web du projet

https://www.mediterranee-infection.com/

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE DU PROJET, REDACTEUR DU PRESENT RAPPORT

Nom, Prénom

RAOULT Didier

Téléphone :

0413732401

Courriel

didier.raoult@gmail.com

Date de rédaction

2022-03-28

RESUME PUBLIC / PUBLIC SUMMARY

Résumé public et diffusable

(ce résumé est mis en ligne sur le site de l'ANR. Il doit donc être compréhensible par un public qui ne connait pas le projet !)Cette partie intègre les objectifs, l'avancement et les faits marquants depuis le début du projet. Cette partie est actualisée chaque année et publiée sur le site internet de l'ANR. Maximum 20 lignes (2000 caractères).

Pour la deuxième année consécutive, l'IHU Méditerranée Infection a mis l'ensemble de ses moyens au service des malades dans la lutte contre la COVID-19. Cette crise a mis en lumière son identité forte et ses capacités importantes ainsi que sa préparation à ce type d'événement. L'IHU a réalisé pendant cette épidémie 1 061 050 tests PCR, permettant de diagnostiquer 76 336 patients infectés. Plus de 35 000 patients atteints de COVID-19 ont été traités à l'IHU dont 30 854 patients en hôpital de jour avec une mortalité de 0.07 %. Nous avons effectué 6 237 scanners thoraciques Low Dose et 29 878 ECGs. Plus de 50.000 génotypages dont 42 385 génomes complets ont été réalisés grâce à l'acquisition du super séquenceur Novaseq en 2021. L'évaluation continue de la qualité des soins s'est couronnée d'un taux de survie le plus élevé de France et a été valorisé par 155 publications internationales dont 80 en 2021 permettant de mieux comprendre la maladie et ainsi d'améliorer les soins. En termes de lisibilité, 132 vidéos sur le COVID-19, ces aspects épidémiologiques, épistémologiques et éthiques ont été publiés sur la chaine You tube de l'IHU, et totalisent 115.8 millions de vues dont 60 en 2021 et 616 764 abonnés. Le leadership, l'autonomie dans la prise de décision avec l'application immédiate et supervisée des décisions, l'expertise antérieure dans le diagnostic des pathogènes, le détournement des instruments, le réacheminement des tests associés à l'accès illimité aux soins, l'observation clinique, l'adaptation permanente des protocoles de traitement, la surveillance bien organisée des patients externes, les soins précoces et le traitement fondé sur le médicament disponible le plus efficace et/ou le moins toxique, sont les principales voies de succès.

ETAT D'AVANCEMENT DU PROJET / PROGRESS OF THE PROJECT

Il s'agit de la partie majeure du compte-rendu scientifique annuel. Décrire ici l'état d'avancement du projet et les résultats atteints en fonction du plan de mise en œuvre et de l'évolution de l'environnement de l'IHU sur ses différents volets : gouvernance/organisation, recherche, formation, soins, innovation. Description de l'avancement des « WORK-packages » et des livrables. Difficultés rencontrées. Mesures correctrices. Perspectives pour l'année à venir.

Mise en place / Suivi

Lancement, organisation et gouvernance du projet, pilotage et dispositifs de suivi.Maximum 1 page et demie (6300 caractères)

L'IHU a été créé sur une demande d'Aix-Marseille Université et de l'AP-HM, son bâtiment a été bâti d'une façon centrale entre l'hôpital de la Timone et la faculté de médecine et pharmacie. Y travaillent 860 personnels dont 460 AP-HM, et des personnels employés des différentes structures partenaires : 200 AMU, INSERM, CNRS, IRD, SSA, EFS et 10 personnels administratifs employés par la Fondation. S'y ajoutent en moyenne 20 ingénieurs en formation, 90 étudiants en thèse 20 contrats post doctoraux et 3 visiteurs scientifiques rémunérés par la Fondation. Les instances opérationnelles de la Fondation fonctionnent

selon un procédé permettant la circulation de l'information, la transparence des décisions, et le partage des arbitrages dans la gestion quotidienne de la Fondation et la conduite du projet. La direction est très partagée. Les organisations opérationnelles de l'IHU sont validées chaque semaine au cours d'un Comité de Direction (CODIR) tous les jeudis à 12h30 auquel tous les représentants des partenaires et les directeurs de chacune des unités (IRD, INSERM, CNRS, AMU, AP-HM, SSA...) sont invités. Le CODIR se déroule en présence d'un bureau constitué du directeur adjoint, Michel Drancourt, des directeurs des enseignements, Jean-Louis Mège et Bernard La Scola, du chef de pôle d'activité médicale, Philippe Brouqui, du responsable de la valorisation, Éric Chabrière du référent bâtiment Pierre-Edouard Fournier et du secrétaire général de la Fondation, Camille Grosso. En pratique, la gestion est authentiquement partagée en présence de chacun. Tous les projets présentés en comité de direction font l'objet d'une présentation et de documents archivés. Toutes les décisions sont prises dans le cadre du comité de direction qui fait l'objet d'un Procès-Verbal, et aucune commande, aucune décision n'est signée par la Direction qui ne soit passée par le comité de direction. Tous les Procès- Verbaux sont disponibles, ils constituent la base archive de la Fondation.

Une réunion des fondateurs se réunit 2 fois par an en amont des conseils d'administration dont le rôle est de définir avec le président et le directeur général de la FMI les grandes lignes de l'évolution et d'évoquer les problèmes relevant de l'articulation des différents partenaires. Le conseil d'administration valide la gestion, les stratégies et les comptes deux fois par an.

Le Conseil d'Administration, au 1er janvier 2021, est composé de la manière suivante :

- Membres fondateurs : AMU, AP-HM, EFS, IRD, SSA, Institut Bio Mérieux
- Enseignants-chercheurs : JC Lagier (PU-PH AMU), C. Devaux
- Personnalités qualifiées : R. Muselier, L. Austruy (Trésorière), P. Douste-Blazy (ancien Ministre), G. Fioraso (ancien Ministre), G. Leonetti, J. Marescaux (ancien Directeur IHU Strasbourg), J. Defazio (représentant des usagers), D. Maraninchi (ancien directeur général de l'ANSM), D. Raoult (ancien président d'Université) et Y. Obadia (Présidente IHU MI)

Le Conseil d'Administration complet se réunit au moins deux fois par an.

L'organigramme de la Fondation comprend une Présidente, Yolande Obadia, spécialiste des Sciences Humaines et Sociales qui a créé le plus gros Observatoire Régionale de la Santé en France, et qui joue un rôle majeur dans l'organisation stratégique. La direction s'est dotée d'un secrétaire général (Camille Grosso). Actuellement, les équipes de la Fondation Méditerranée Infection incluent une adjointe au secrétaire général et gestionnaire administrative, une assistante administrative, une responsable valorisation, un responsable juridique, un responsable informatique, du personnel chargé de la communication et trois personnels en charge de l'entretien du bâtiment.

Enfin, le Conseil Scientifique se réunit durant trois jours, une fois par an, en octobre en général pour valider la stratégie scientifique et discuter des orientations à prendre. Un rapport scientifique est rédigé à chaque étape. Depuis deux ans un des trois jours du Conseil Scientifique où sont invités des scientifiques de renommée internationale, est dédié aux étudiants et chercheurs et a lieu au sein même de l'établissement IHU avec des conférences de très haut niveau (Po-Ren Hsueh, John PA Ioanidis, Marc A Rodwin et R Liogier pour 2021).

Sur le plan de la recherche, depuis 2018 l'UMR URMITE a été remplacée par deux nouvelles unités,

UMR AMU/IRD/AP-HM MEPHI (Microbes Evolution, Phylogeny and Infection), et l'UMR AMU/IRD/SSA/AP-HM/ILM) Vitrome (Vecteurs-Infections Tropicales et Méditerranéenne) Ces deux unités regroupent une centaine de chercheur et 200 étudiants. La réorganisation dans le cadre du prochain quadriennal est projetée pour le deuxième semestre 2022.

Le bâtiment de 27,000m² a été réalisé et réceptionné par la Fondation fin octobre 2016. Le coût final est de 55M€ H.T soit 2000€ H.T/m². Le pôle de Maladies Infectieuses et Tropicales (MIT) de l'AP-HM qui rassemble les disciplines universitaires relevant de la section CNU 45 (45.1, 45.2 et 45.3) est localisé dans le bâtiment de l'IHU, dans des locaux loués par l'AP-HM a la FMI. Un bail sur 22 ans a été signé entre l'AP-HM et la Fondation Méditerranée Infection pour l'occupation du bâtiment consolidant durablement le projet de l'IHU.

Sur le plan du soin, le taux d'occupation moyen des lits entre 2018 et 2021 est de 93 %, la DMS moyenne de 6.5 j. Le pôle MIT est le plus excédentaire de l'Assistance Publique de Marseille, avec une balance en recettes / dépenses, qui est passée de 9 millions d'euros en 2015 à une estimation de 50 Millions d'euros en 2021 dont plus de 20 millions € de SIGAPS reflétant l'importance de l'activité de recherche. Il est à noter que l'augmentation de l'activité se fait dans tous les domaines laboratoires et services de soins. Toutes les activités du pôle, à l'intérieur de l'IHU, sont toutes excédentaires. Cet élément nous parait extrêmement important, car il montre que le pôle qui fait le plus de recherche de toute l'Assistance Publique (24 millions de MIG en 2020) est aussi le plus excédentaire de l'Assistance Publique, ce qui montre qu'il n'y a strictement aucune incompatibilité entre l'activité de recherche d'excellence et l'équilibre budgétaire.

Résultats obtenus dans l'année. Recherche, formation, innovation. Maximum 1 page et demie. (6300 caractères)

- Pour les virus géants, on s'est concentré sur la caractérisation les derniers virus de la collection : Fadolivirus, un des virus au plus vaste équipement de traduction de la virosphère, Clandestinovirus se multipliant dans le noyau de la cellule hôte et le manipulant par l'utilisation de protéines de type histones, Pacmanvirus et Kaumoebavirus LLC10, deux nouveaux isolats de virus géants. La description du transfert latéral de gènes entre virus géants et champignons oomycètes et la mise en évidence par micro-injection de protéines indispensables à l'infectivité de Mimivirus complètent cette dernière année de travail.
- Deuxième domaine dans lequel nous sommes un des leaders mondiaux, est celui du microbiote humain, développé grâce à la culturomic à laquelle nous associons, l'identification basée sur l'analyse des peptides par le MALDI-TOF, et le séquençage des génomes. Ceci nous a permis d'identifier plus de 750 nouvelles espèces bactériennes, représentant plus de 30% des espèces bactériennes isolées au moins une fois chez l'homme.
- Nous avons développé la culturomic des champignons fastidieux par la mise au point de 3 milieux de culture, le FastFung milieu polyvalent adapté à l'isolement de champignons fastidieux le MalaSelect milieu pour l'isolement spécifique des levures du genre Malassezia à partir de prélèvement polymicrobien et le SCA milieu pour l'isolement spécifique de *Candia*

auris.

- Les β-lactamases ne sont pas produites que par les champignons et les bactéries mais sont aussi présentes dans les cellules humaines, dans les archaea, les virus géants, et les CPR. Certaines de ces enzymes sont multifonctionnelles, en plus de l'activité β-lactamase, peuvent avoir une activité Nucléase, Ribonucléase, ou une activité de dégradation de la vitamine C.
- Les archaea, sont un groupe microbien distinct des bactéries. Nous avons isolé les premières archaea halophiles et méthanogènes chez l'homme et nous avons répertorié les archaea méthanogènes dans différents liquides biologiques (dont le sang, le lait, les selles, les urines), et mis, pour la première fois dans l'histoire de l'humanité, en évidence des archaea dans des situations pathologiques chez l'homme, en particulier, des abcès du cerveau, des abcès osseux, des endocardites, en association avec des bactéries. Ce travail sur les archaea ouvre ainsi un tout nouveau champ d'investigations cliniques que nous avons nommé « Nanoarchéologie clinique ».
- Les CPR appelés aussi, *candidate phyla radiation*, sont des microbes de petites tailles (300 à 500 nanomètres), comprenant des petits génomes, abondants dans l'environnement et présents chez l'homme. Ils constituent une branche distincte, située à la base de la branche comprenant les bactéries. Actuellement, nous avons développé une stratégie de détection moléculaire et de coculture pour ces microbes qui nous a permis de décrire 4 nouvelles espèces, basées sur une approche double, par morphologie utilisant un microscope (cf ci-dessous) et par les séquences génomiques. Nous avons pu étudier leurs profils de résistance aux agents antimicrobiens par une approche bio-informatique.
- Avec Hitachi nous avons transposé l'utilisation de microscopes électroniques développés pour l'éducation des enfants vers le diagnostic microbiologique. Nous avons trois microscopes électroniques à balayages de type TM4000, un microscope de type SUV5000, qui sont des microscopes dont l'usage est plus simple que les microscopes optiques existants depuis le 19ème siècle. Hitachi a financé l'IHU Méditerranée Infection à hauteur 1.504 K€ depuis 2018, ce qui a permis d'employer 8 personnes pendant 140 mois. Deux brevets sont déposés en commun entre la Fondation et Hitachi, ce dernier payant l'occupation des locaux, les matériels et les frais y attenant. Après les séquenceurs automatiques (payés par le premier PHRC en 1992), le premier Séquenceur Nouvelle Génération commercialisé en Europe (payé par le CNRS, Genoscope, Aix Marseille Université), puis les premières analyses en routine par MALDI-TOF (le plus grand équipement d'un laboratoire au monde d'après Bruker avec 8 appareils). Ce programme de collaboration avec Hitachi laisse penser que, d'ici peu, la plupart des laboratoires de microbiologies cliniques auront ce type d'appareil en remplacement des microscopes actuels.
- Concernant le SARS-CoV-2, nous avons réalisé 1 061 050 tests de PCR de diagnostic, isolé près de 6000 souches virales, séquencé plus de 45000 génomes complets. Nous sommes le laboratoire ayant séquencé le plus de génomes et cultivé, le plus d'isolats en France. Nous avons mis en place une cinquantaine de tests maisons de PCR spécifique de variants qui nous a permis d'être les premiers au monde à mettre en évidence des variants SARS-CoV-2, que nous avons d'abord appelé Marseille-1, puis Marseille-2 à 10. Le variant Marseille-4, le plus meurtrier de tous les variants, a causé la majorité des cas en Europe entre juillet 2020 et mars 2021. Ce variant Marseille-4 apparaît être issu des élevages de visons français, et en particulier de l'élevage d'Eure et Loire, onze génomes étant identiques à des génomes Marseille-4 obtenus de cas humains diagnostiqués à Marseille et en France. Les visons d'élevage représentaient donc une source majeure de variants. Nous avons décrit 14 variants SARS-CoV-2 dont 1 recombinant et le rôle de l'importation d'un grand nombre d'entre eux de

pays étrangers. Nous avons étudié la sensibilité des différents variants isolés aux anticorps neutralisants générés par l'infection ou la vaccination, aux anticorps monoclonaux utilisés à des fins thérapeutiques et à de larges collections de molécules médicamenteuses. Nous sommes l'équipe française qui a le plus publié dans le domaine du COVID-19, et l'équipe non chinoise la plus citée au monde. Dans les 5 premiers français, il y a 4 personnes de l'IHU. Nous avons publié près de 200 articles auxquels ont été associés des radiologues, des cardiologues, témoignant des collaborations au sein de l'IHU et l'AP-HM.

FICHIERS ILLUSTRANT L'AVANCEMENT DU PROJET

*Afin d'illustrer l'avancement du projet, 4 fichiers en format .jpg peuvent être joints. Charger chaque fichier (un par un) en cliquant sur le lien "Envoyer des fichiers" ci-dessous.

Figure 1 : Epidemiologie sur SARS Cov Variant Marseille 4

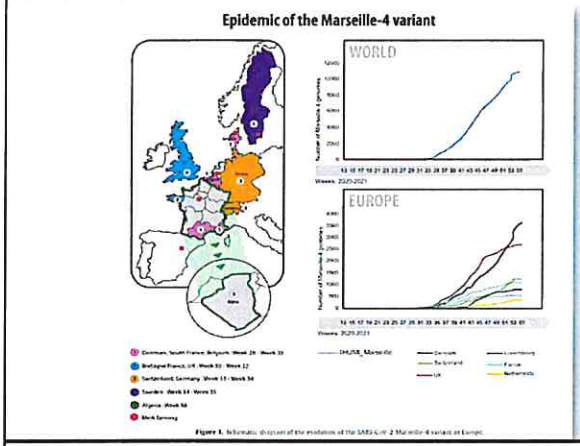


Figure 2 : diffusion grand publique. Nombre de vue de la chaine You Tube IHU méditerranée infection comparé aux autres grandes institutions



Table 1 : Nombre de personnes "highly cited" dans l'IHU 2021 auxquels il faut associer L Zitvogel, G Kramer et JL Casanova membre du CS de l'IHU

Philippe	Colson	Pharmacology and Toxicology	Aix-Marseille Universite	IHU-APHM
Xavier	de Lamballerie	Cross-Field	Aix-Marseille Universite	IHU-APHM
Philippe	Gautret	Cross-Field	Aix-Marseille Universite	IHU-APHM
Bernard	La Scola	Cross-Field	Aix-Marseille Universite	IHU-APHM
Jean-Christophe	Lagier	Cross-Field	Aix-Marseille Universite	IHU-APHM
Matthieu	Million	Cross-Field	Aix-Marseille Universite	IHU-APHM
Didier	Musso	Cross-Field	Aix-Marseille Universite	IHU
Didier	Raoult	Microbiology	Aix-Marseille Universite	IHU-APHM
Didier	Raoult	Pharmacology and Toxicology	Aix-Marseille Universite	IHU-APHM
Jean-Marc	Rolain	Pharmacology and Toxicology	Aix-Marseille Universite	IHU-APHM
Fabrice	Barlesi	Clinical Medicine	Aix-Marseille Universite	IGR
Jean Jacques	Grob	Clinical Medicine	Aix-Marseille Universite	APHM
Bernard	Malissen	Immunology	Aix-Marseille Universite	CIML
Samira	Tamoutounour	Cross-Field	Aix-Marseille Universite	CIML
Eric	Vivier	Immunology	Aix-Marseille Universite	CIML

Table 2 : Activité diagnostic et de prise en charge pendant la crise sanitaire COVID19



MOYENS HUMAINS

Afin de documenter l'adéquation entre l'atteinte des objectifs et les moyens, il est recommandé d'effectuer un suivi annuel des emplois (nombre d'enseignants chercheurs, chercheurs, professeurs invités, post doctorants, doctorants, administratifs, ingénieurs et techniciens).

Moyens humains

Il s'agit d'expliciter la stratégie d'attractivité poursuivie, en lien avec la politique des établissements fondateurs,et de présenter les critères de recrutement (chercheurs, enseignants-chercheurs, post-doctorants, doctorants...),notamment les procédures de publication des offres et les modalités de financement (PIA, CIFRE ou équivalent, autre...),ainsi que des indications sur les établissements d'origine des personnels recrutés et les modes de financement. Maximum 1 page (4200 caractères).

L'IHU en 2021 comprend 860 personnels, dont 460 de l'AP-HM recrutés selon la procédure de l'AP-HM, 81 enseignants chercheurs AMU/AP-HM recrutés selon la procédure universitaire, 28 personnels du SSA et 212 de la Fondation MI recruté en CDI en CDD ou rémunérés sous forme de gratification. La start up Gene&Green TK a signé un contrat CIFRE. Il faut rajouter 80 personnels expatriés sur nos bases Africaines et en Polynésie dont 40 de l'ILM à Papeete et 23 de l'IRD a Dakar.

Pour l'année 2021 la Fondation a subventionné 156 étudiants dont 24 Master, 3 Internes en disponibilité, 115 doctorants et 14 post-doc.

Par ailleurs la FMI dispose d'un responsable juridique, une responsable valorisation, une assistante administrative, un chargé de communication, un responsable informatique et 3 personnes chargées de l'entretient du bâtiment et une adjointe au secrétaire général.

En 2021 en raison de la crise sanitaire FMI a dû jouer son rôle de subsidiarité et a embauché dans ce contexte 46 personnels supplémentaires: 6 ingénieurs de recherche, 12 techniciens de laboratoire, 2 ingénieurs d'étude, un ingénieur NSB3, 10 techniciens de recherche, 1 chercheur, 1 ingénieur qualité, un technicien informatique , 2 assistants ingénieurs, 1 doctorant , un ingénieur bio banque, 2 pharmaciennes biologistes , un médecin volontaire, un ingénieur, 1 chargé de recherche , un post doc et un apprenti.

La Fondation est donc le plus gros employeur de l'IHU après l'AP-HM. En masse salariale l'AP-HM représente plus de 50% et AMU environ un quart. La modification majeure en 2020-21 a été l'embauche de personnels de soins au sein du pôle MIT à l'AP-HM pour faire face à l'épidémie COVID-19. Au total 297 personnels renfort-Covid, soit plus d'un tiers d'effectifs supplémentaires ont été intégrés au pôle de façon transitoire. A cela ce sont ajoutés plus d'une centaine de bénévoles durant l'année 2021 afin de prendre en charge le suivi des patients COVID-19 notamment, ainsi que des dizaines de donateurs et bienfaiteurs qui sont venus aider par tous les moyens l'IHU Méditerranée Infection. Cette admirable solidarité envers l'IHU a été reconnue lors d'une cérémonie où quelques 1200 médailles ont été remises par la Fondation Méditerranée Infection.

Sur le personnel titulaire du pôle MIT–AP-HM les équilibres ont été respecté pour les IDE, les AS, les techniciens et ingénieurs et les secrétariats et sont en adéquation avec l'activité de soins et de diagnostic.

Les nouvelles missions de surveillance en épidémiologie génomique dans le cadre du programme Emergen nécessiteront dans l'avenir de garder une partie des effectifs renforts du laboratoire. La perspective du prochain projet médical et de l'éventuelle contractualisation du pôle amèneront à redéfinir les effectifs en fonction des missions projetées. Sur les personnels médicaux en 2021 nous avons eu trois départs (2.5 ETP) pour raison personnelles et trois arrivées (3 ETP) une au laboratoire dans le cadre du programme Emergen et deux praticiens hospitaliers (PH) un transféré du privé et un d'autre pôle de l'AP-HM.

IMPACT SOCIO-ECONOMIQUE / SOCIO-ECONOMIC IMPACT

Décrire l'impact socio-économique du projet présentant la déclinaison opérationnelle des éléments spécifiés dans l'annexe dédiée de la convention.

Partenariats avec les entreprises, et relations contractuelles établies Maximum une demi-page (2100 caractères)

L'IHU Méditerranée Infection est lié avec un certain nombre d'entreprises au niveau notamment de ses fondateurs comme Bio Mérieux. La CMA-CGM est devenue membre partenaire de l'IHU en 2021.

Un partenariat scientifique de grande ampleur est actif depuis 2018 avec Hitachi sur le développement de la microscopie électronique comme nouvelle technologie à visée diagnostic, ce partenariat vient d'être renouvelé pour 2021-2022 pour un montant annuel de 430k€

La collection de cellule souches CSUR de l'IHU a aussi signé un certain nombre de contrats notamment avec les sociétés EverImmune et LNC

Au niveau des start-up de l'IHU plusieurs partenariats commerciaux et financiers ont été noués notamment Gene&Green TK avec Proxis Développement, Pocramé avec les principaux groupes maritimes (CMA-CGM, Ponant) mais aussi les principaux acteurs du medico-social (Korian, Orpea, Bastide Médical, Almaviva, etc...) et enfin Culture Top avec le groupe Eurofins.

Actions entreprises pour la diffusion des connaissances, enseignements, site web (Hors publications dans des revues scientifiques). Maximum une demi-page (2100 caractères)

Un élément qui nous est apparu important pour pouvoir aider à la valorisation est la lisibilité de l'IHU. C'était la 2-ème recommandation faite par le jury international lors du renouvellement du financement de l'IHU. A cet égard, nous avons pu prendre deux initiatives à partir de 2019 qui sont, d'une part de créer un site de Pré-print (https://www.mediterranee-infection.com/pre-prints-ihu/) avec son propre numéro d'identification qui nous permet de déposer officiellement nos publications dès le moment où nous les soumettons. Nous avons eu plusieurs fois à subir, en particulier, dans les périodes de crise, des retards volontaires qui ont amenés à voir nos publications acceptées

et publiées plus de 6 mois après les avoir adressées, avec entre temps, des collègues ayant eu la possibilité de publier les travaux rivaux. La date précise de dépôts de nos Pré-print nous met à l'abri des tentatives malhonnêtes de retarder nos publications. L'évaluation du nombre d'accès à ces pré print va en croissant (47.236 vues). Elle est de l'ordre de 1200 par semaine, ce qui correspond à peu près 20% de journaux qui ont un impact situé entre 4 et 5 et une très longue existence.

Par ailleurs, nous avons développé notre propre chaine d'information sur YouTube qui s'appelle

« *Nous avons le droit d'être intelligent* ». Celle-ci rapporte des mises au point, en particulier sur le COVID, tous les mardis, met en ligne les séminaires réalisés par les plus grands spécialistes mondiaux les vendredis, et fait de courtes interventions par différents intervenants, le mardi au cours de notre réunion hebdomadaire.

A ce jour 616 764 personnes se sont abonnées à cette chaine qui a été vue 115 millions de fois dont 60 millions en 2021. Si l'on compare sa diffusion et le nombre de vue à celle de l'INSERM, de l'AP-HP, du CNRS ou de l'Institut Pasteur, nous voyons que notre chaine a une lisibilité et une crédibilité très au-dessus de toutes les chaines parlant des domaines comparables (Figure 2)

Actions entreprises pour favoriser la valorisation des résultats

Etat d'avancement pour la coordination avec les structures de valorisation, mise en œuvre des règles de partage et de gestion de la propriété intellectuelle.Maximum une demi-page (2100 caractères)

La réunion valorisation, qui se tient une à deux fois par mois, permet de réunir l'ensemble des acteurs de la valorisation : la cellule valorisation de l'IHU, le directeur de la FMI, les principaux chercheurs de l'IHU notamment les directeurs ou directeurs adjoints des UMR et les responsables des plateformes de recherche, les responsables valorisation de l'AP-HM et de l'AMU, les dirigeants des start-up issues de l'IHU et le représentant de la SATT. Concernant la SATT, l'IHU n'a pas comme stratégie de donner en gestion tous les brevets à la SATT Sud-Est mais nous travaillons ponctuellement sur des projets lors que leur réseau peut être utile notamment.

Lors de ces réunions valorisation sont présentés les nouveaux projets de brevets ou de start-up. C'est surtout l'occasion pour l'IHU de tisser des liens avec l'écosystème Innovation de la région notamment en faisant intervenir à chaque fois un intervenant extérieur. A titre d'exemple, les derniers intervenants lors des réunions valorisations ont été : les start-up C4Diagnostics, Amypore ou Lifelines, les incubateurs Impulse, Zebox et FIRST, la BPI, Kedge Business School, le pôle innovation Eurobiomed.

L'IHU se fait aussi conseiller sur les stratégies de valorisation par le cabinet IODA qui est une référence dans la région pour l'écosystème Tech et par la Cabinet Beau de Lomelie en ce qui concerne la Propriété intellectuelle.

Il existe un règlement de copropriété voté en CA en novembre 2016 entre tous les fondateurs de l'IHU Méditerranée Infection intéressés à la valorisation.

D'un point de vue stratégie de valorisation, l'IHU a pris le parti de créer dans la majorité des cas des start-up autour de brevets issus de l'IHU, afin d'avoir un véhicule de valorisation qui fait la

preuve de concept de ces brevets et qui dé risque au maximum pendant quelques années le projet pour permettre à des investisseurs (Industriel ou fonds) de prendre le relais lorsque le scale-up devient trop important.

Valorisation des résultats

Déclarations d'inventions, brevets, logiciels, savoir-faire, enveloppes SOLEAU, dépôts à l'APP,prototypes, licences, cessions de licence d'exploitation, créations d'entreprise ou essaimages.Maximum une demi-page (2100 caractères).

L'IHU a un portefeuille de brevets de 46 familles de brevets dont 28 sont toujours actives en 2021. Un nouveau brevet a été déposé en 2021 en collaboration avec Hitachi. Un dépôt de logiciel a été effectué auprès d'un notaire.

Au cours de l'année 2021, 5 contrats de licence de brevets et savoir-faire ont été signés, ce qui porte à 19 le nombre total de contrats de licence signés (dont 12 toujours en vigueur). Ces nouveaux contrats de licence de brevets et savoir-faire ont, pour 80% d'entre eux, été passés avec une startup issue de l'IHU.

9 Startups ont été créées depuis le début de l'IHU. 5 startups sont toujours actives en 2021 (Gene&Green TK®, Pocramé®, Culture top®, Xegen®, Techno-Jouvence®), dont 3 ont été valorisées par des levées de fonds ou par le rachat partiel par des investisseurs.

Voici une liste d'indicateurs sur les principaux champs de recherche de l'IHU :

- Virus Géants : nombre de publication – 120 nombres brevets déposés – 1
- Microbiote : nombre de publication – 320 nombres brevets déposés – 12
- Champignons : nombre de publication - 61 nombre brevets déposés – 0
- Antibiotiques : nombre de publication - 277 nombre brevets déposés – 4
- Archae : nombre de publication -53 nombre brevets déposés – 3
- CPR : nombre de publication - 4 nombre brevets déposés – 0
- Microscopie Electronique : nombre de publication - 60 nombre brevets déposés –2
- COVID-19 : nombre de publication – 448 nombre brevets déposés – 0

Utilisateurs hors périmètre de l'IHU

Décrire qui, utilisateurs publics ou privés, a eu accès aux plateformes, collections, bases de données.... comment et sous quelles conditions financières.Maximum une demi-page (2100 caractères)

LISTE DES 10 PUBLICATIONS MAJEURES DE L'IHU

Liste des publications majeures

Renseigner la liste des 10 publications majeures, selon vous, issues du projet et publiés dans une revue référencée dans le web of science au cours de l'année. Seules les publications effectives (avec date de publication) doivent être listées.Maximum 1 page (4200 caractères)

1. *Arlotto S, Gares A, Giraud-Gatineau A, et al. Life-years lost by COVID-19 patients in public hospitals of Marseille (AP-HM-South-Eastern France): a limited death toll: a retrospective analysis. BMJ OPEN. 2021; 11(12).*
2. *Baron SA, Mediannikov O, Abdallah R, et al. Multidrug-Resistant Klebsiella pneumoniae Clones from Wild Chimpanzees and Termites in Senegal. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY. 2021; 65(9).*
3. *Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in similar to 4% of uninfected individuals over 70 years old and account for similar to 20% of COVID-19 deaths. SCIENCE IMMUNOLOGY. 2021; 6(62).*
4. *Boschi C, Aherfi S, Houhamdi L, Colson P, Raoult D, La Scola B. Isolation of 4000 SARS-CoV-2 shows that contagiousness is associated with viral load, not vaccine or symptomatic status. EMERGING MICROBES & INFECTIONS. 2021; 10(1):2276–2278.*
5. *Colson P, Levasseur A, Gautret P, et al. Introduction into the Marseille geographical area of a mild SARS-CoV-2 variant originating from sub-Saharan Africa: An investigational study. TRAVEL MEDICINE AND INFECTIOUS DISEASE. 2021; 40.*
6. *Drancourt M, Djemai K, Gouriet F, et al. Methanobrevibacter smithii Archaemia in Febrile Patients With Bacteremia, Including Those With Endocarditis. CLINICAL INFECTIOUS DISEASES. 2021; 73(9):E2571–E2579.*
7. *Guedj E, Campion JY, Dudouet P, et al. F-18-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING. 2021; 48(9):2823–2833.*
8. *Haddad G, Fontanini A, Bellali S, et al. Rapid Detection of Imipenem Resistance in Gram-Negative Bacteria Using Tabletop Scanning Electron Microscopy: A Preliminary Evaluation. FRONTIERS IN MICROBIOLOGY. 2021; 12.*
9. *Jaafar R, Aherfi S, Wurtz N, et al. Correlation Between 3790 Quantitative Polymerase Chain Reaction-Positives Samples and Positive Cell Cultures, Including 1941 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates (vol 72, e921, 2020). CLINICAL INFECTIOUS DISEASES. 2021; 73(9):1745.*
10. *Andrews MC, Duong CPM, Gopalakrishnan V, et al. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade. Nat Med. 2021 Aug;27(8):1432-1441. doi: 10.1038/s41591-021-01406-6.*

COMMENTAIRES RELATIFS AUX INDICATEURS

Apporter toute précision qui vous paraît nécessaire à la bonne interprétation de vos indicateurs

Préciser par exemple pour l'indicateur « recommandations » la portée de celles-ci (recommandations déployées localement (CHU, ARS, ...) ou nationalement voire internationalement (publications par des sociétés savantes ou des agences de santé telles que HAS, INVS, OMS etc.)). Ces commentaires peuvent inclure d'éventuelles corrections que vous souhaitez apporter aux valeurs communiquées les années précédentes, ou des précisions sur les valeurs communiquées pour l'année de référence, ou encore sur des indicateurs supplémentaires qui vous paraissent pertinents pour le suivi de votre IHU.Maximum 1 page (4200 caractères)

Le montant des MIG attribué au pôle MIT de l'IHU est une estimation (nb. montants rapportés chiffres AP-HM 2019). En effet le mode de fonctionnement pendant la crise sanitaire a fait que l'établissement AP-HM est passé transitoirement en financement MIG incluant tout le financement ayant eu attrait au COVID.

La mortalité annuelle était un bon indicateur facile à obtenir et témoin de qualité dommage qu'il ait disparu de même que la durée moyenne de séjour et l'IPDMS : Indicateur de performance DMS (pôle vs national) très utile pour se comparer.

Le nombre de projet de recherche translationnelles ou multidisciplinaires est certes un indicateur intéressant mais difficile à collecter car il s'agit d'orientation ou de thématique de recherche plus que de projet (8)

Le nombre d'essai clinique en cours est théoriquement disponible via SIGRECS mais malheureusement les données sont incomplètes et fausses. Nous donnerons ici les essais cliniques relevant de la RIPH et des cohortes rétrospectives active en 2021 donc un avis favorable a été donnée par le comité éthique de l'IHU en 2021 (11)

Le nombre de recommandation est extrait du site de l'institut en particulier ce sont les recommandations des centres de référence : CNR Rickettsies, CNR paludisme et CNR arbovirus, Centre régional des maladies vectorisée par les Tiques et CRIOAC, auxquels s'ajoute les recommandations des expertises des chercheurs de l'IHU comme Whipple et COVID-19 (13)

Nombre total de patients inclus dans une cohorte depuis 2013 : 69.366

Nombre de nouveaux patients inclus dans une cohorte en 2021 : 19.329

Nombre de professionnels de santé étrangers ayant suivi une formation : sont les étudiants en médecine Erasmus, médecin FFI ou DFMSA, infirmière et autres corps de santé étranger venu faire une formation en excluant les étudiants en master, thèse et post doc (24 : 8 FFI, 16 Erasmus).

Concernant la recherche, un effort très particulier est fait pour le financement des étudiants, en particulier ceux venant du Sud. La Fondation vient en support du master des Sciences Médicales, dans sa branche Maladies Infectieuses, qui est le master le plus développé dans ce domaine en France, recevant à peu près 80 étudiants par an. Par ailleurs, nous avons accueilli un grand nombre

d'étudiants en thèse de Science, une gratification est donnée aux étudiants qui postulent dans les différents laboratoires de la Fondation, dont la partie Infectiopôle Sud étendue sur Nice, Montpellier et Nîmes.

En pratique depuis 2011 ont été accueillis à l'IHU :

- 476 étudiants en Master qui ont été accueilli à l'IHU dont 299 gratifiés par la Fondation Méditerranée
- 438 doctorants dont 261 financés par la Fondation Méditerranée Infection dont 14 accueillis à Nimes, 45 à Nice et 86 à Montpellier dans le cadre du réseau Infectiopôle Sud
- 156 Post-doctorants dont 97 financés par la Fondation Méditerranée Infection dont 9 accueillis à Nimes, 25 à Nice et 52 à Montpellier dans le cadre du réseau Infectiopôle Sud
- 24 Professeurs invités dont 10 financés par la Fondation Méditerranée Infection dont 3 accueillis à Montpellier et 1 à Nice dans le cadre du réseau Infectiopôle Sud
- 45 internes en disponibilité financés par la Fondation Méditerranée Infection, dont 2 accueillis à Nimes, 2 à Nice et 4 à Montpellier dans le cadre du réseau Infectiopôle Sud

Parmi les étudiants financés par la Fondation Méditerranée Infection (712), la grande majorité (556) sont étrangers et originaires des pays du Sud dont Algerie (117), Sénégal (55), Liban (53) Inde (45) Mali (30) Maroc (27) Vietnam (24), Tunisie (22) Cameroun (17), Gabon (16), Comores (12)

A ces étudiants en recherche, il faut ajouter les 1650 étudiants en médecine et internes formés par notamment par les professeurs et cliniciens du pôle Maladies Infectieuses et Tropicales l'IHU ainsi que les quelques 230 techniciens avancés.

En tout ce sont plus de 3000 étudiants qui ont été formés à l'IHU depuis 2011

COMMENTAIRES LIBRES / FREE COMMENTS

Ces commentaires libres peuvent inclure des précisions sur le projet lui-même et sa trajectoire, sur les aspects financiers tels que les sources de financement extérieures ou apporter tout élément pertinent à la connaissance de l'ANR/Comité de pilotage/Jury...Maximum 1 page (4200 caractères)

La stratégie de l'IHU repose sur de la recherche originale associée à des découvertes ayant si possible une certaine stabilité dans le temps. Globalement à la différence de la plus grande partie de la recherche en maladies infectieuses en France et en Europe, l'IHU n'a pas investi dans les études multicentriques, en particulier thérapeutiques guidées par l'industrie pharmaceutique où la place du chercheur se limite souvent à la fourniture de patient malgré l'apparente productivité de ce type de travaux. Par ailleurs, l'IHU a pris une position très claire pour éviter les conflits d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique. En revanche, un certain nombre d'éléments ont été trouvés dans l'IHU pour la première fois au monde et constituent des acquisitions stables dans le domaine de la recherche. Ainsi près

de 1000 nouvelles espèces bactériennes majoritairement isolées de l'homme ont été découvertes par les membres de l'IHU (30% du total). Le grand groupe des virus géants a été découvert par des membres de l'IHU, les premiers cas d'infection avec les archées, un groupe microbien parallèle à celui des bactéries a été découvert chez l'homme dans l'IHU dans des causes d'infections documentées y compris les endocardites. Pour la première fois au monde, les nano archées, nouveau groupe microbien découvert récemment ont fait l'objet de la première publication au monde concernant l'homme. Par ailleurs, les premiers rapports sur des nouveaux microbes, les *Candidate phyla radiation* ont été aussi décrits par l'IHU qui a essayé de reclassifier l'ensemble de ces organismes. Par ailleurs, associé à cet effort de découverte et de description de microbes nouveaux, la stratégie de séquençage massive des microorganismes humains est aussi une contribution significative à l'ensemble de la communauté scientifique. Il est à noter que le fait de baptiser beaucoup de ces microbes du nom de *Massiliensis*, ou *Timonensis* ou *phocéensis* fait que ces noms sont devenus les plus fréquents de toute la littérature mondiale pour la dénomination des espèces. L'IHU a aussi amené au développement d'autres spécialités médicales tel que celui d'une partie de la radiologie avec le développement massif de scanners low dose puis le développement du pet scanner dans les maladies infectieuses dans lequel nous avons pris une position de leader mondial et nous avons été les premiers à appliquer ça aux situations de COVID en particulier dans les post-covid avec des atteintes neurologiques et ou pulmonaires. Enfin, notre stratégie isolement, identification, séquence nous a amené à avoir la plus grande collection mondiale d'isola du SARS-COV-2 avec 8000 isolats.

Les marqueurs de performances externes montrent que l'IHU est de très loin le plus performant en France sur le domaine des maladies infectieuses. Les scores SIGAPS dont le benchmark avec les autres instituts n'est malheureusement plus disponible en sont un marqueur. Le classement des Highlycited Researchers répertoriés par Clarivate compte un peu plus de 6500 chercheurs au monde tout domaine confondu, 148 Français dont 86 dans le domaine des sciences de la vie et de la santé et 9 dans le seul IHU c'est-à-dire 10% de tous les chercheurs des sciences de la vie et de la santé sont membres des unités de recherches implantées dans l'IHU. Enfin le site expert scape mentionne les membres de l'IHU dans des positions exceptionnelles dans à peu près tous les domaines dans lequel l'IHU s'est spécialisé. Tous ces éléments scientifiques sont liés à une stratégie de recherche basée sur le nid, c'est-à-dire d'avoir toutes les techniques disponibles et les humains susceptibles de les utiliser sur un site unique plutôt que sur le modèle actuel du réseau. Dans le nid, la transversalité va de soi alors que dans les réseaux elle est souvent impossible du fait de l'incapacité des humains à confronter quotidiennement leur perception de la science n'étant pas dans une même unité de lieu.

INDICATEURS COMMUNS

(toutes les données sont renseignées en année civile)

Attractivité :

Nombre de professeurs et chercheurs invités financés totalement ou partiellement par le projet	1

Publications :

Publications mentionnant le soutien financier du PIA pour le projet	620

Nombre de projets de recherche translationnelle ou multidisciplinaire

8

Formation :

Nombre d'étudiants ayant suivi un double cursus (MD-PhD., MD-MBA, PhD. MBA ou autre)*	1
Nombre de personnes qui ont bénéficié d'une formation financée à plus de 50% par une entreprise**	4

Valorisation :

Nombre de brevets déposés dans l'année*	1
Nombre de brevets actifs**	28
Nombre de start-up créées dans l'année***	0
Nombre de start-up de plus de trois ans issues des travaux de recherche de l'IHU****	5

Gestion :

Montant des financements MIG attribués aux services qui composent l'IHU (en € TTC)	15629689
Montant des financements MIG attribués au CHU abritant l'IHU (en € TTC)*	255964281

Soins :

Nombre de recommandations de prévention ou de prises en charge s'appuyant sur des travaux issus du projet*	13
Nombre d'essais cliniques en cours**	29

COFINANCEMENTS PAR ETABLISSEMENT PARTENAIRE

Liste des cofinancements :

Fondation, Membre fondateur ou Partenaire ayant obtenu le financement	Type cofinanceur *	Nom cofinanceur	Nature / Objet du financement **	Montant sur lequel le cofinanceur s'est engagé sur la durée du projet (en €)	Montants perçus en 2021 du projet (en €)
AP-H de Marseille	PUBLIC-ADMINISTRATION	SANTE PUBLIC FR - EMERGEN	SUBVENTION	VIDE	1798792.7
Méditérranée Infection	PUBLIC-ANR	VIDE	SUBVENTION	VIDE	2200000
Méditérranée Infection	PUBLIC-ANR	VIDE	SUBVENTION	VIDE	73920
Méditérranée Infection	PUBLIC-ANR	VIDE	SUBVENTION	VIDE	86990
Méditérranée Infection	PUBLIC-COLLECTIVITES	REGION SUD	SUBVENTION	VIDE	326782
AP-H de Marseille	INTERNATIONAL-COMMISSION-EUROP	HERA	Matériel, personnel	VIDE	500000
Totaux				0	4986484.7

INDICATEURS SPECIFIQUES - SAISIE EN LIGNE

(toutes les données sont renseignées en année civile)

Attractivité :

Nombre de professionnels de santé étrangers ayant suivi une formation	24

Soins :

Nombre de patients inclus dans une cohorte	69366
Nombre de nouveaux patients inclus dans une cohorte	19329

INDICATEURS SPECIFIQUES - COLLECTÉS

(toutes les données sont renseignées en année civile)

* Autres indicateurs spécifiques : Compléter et joindre le fichier Excel : Cliquer ICI. Une fois les informations renseignées charger le fichier (au format .xlsx) en cliquant sur le lien "Envoyer des fichiers" ci-dessous.

[{"size":"0", "name":"POLMIT 2022.xlsx", "ext":"xlsx"}]

DONNEES FINANCIERES LIEES A LA SCIENCE OUVERTE - INDICATEURS

Montant des APC (Articles Processing Charges) payés dans le cadre du projet

175091

Coût associé à la gestion des données du projet (stockage, gestion, mise à disposition,...)

25140

DONNEES FINANCIERES LIEES A LA SCIENCE OUVERTE - FICHIER

* Indiquez ici le detail du montant global.Compléter et joindre le fichier Excel : Cliquer ICI. Une fois les informations renseignées charger le fichier (au format .xlsx) en cliquant sur le lien "Envoyer des fichiers" ci-dessous.

[{"size":"0", "name":"ScienceOuverte (8).xlsx", "ext":"xlsx"}]

VALIDATION

En cochant cette case je certifie avoir complété l'ensemble des informations

concernant le projet

non

Pièce jointe 7 : Traitement Tuberculose MDR 2016

Tuberculose MDR/XDR

CAT suspicion tuberculose y compris MDR/XDR

Suspicion tuberculose pulmonaire

Isolement respiratoire
Masque FFP2

POC: 1 plvt respi et/ou 1 selle

POC BK GenXpert

Proposition
Transfert immédiat IHU unité contagion et KIT BK

Test résistante rifampicine NEG : Traitement antiBK PO
RIFATER / MYAMBUTOL
Puis selon antibiogramme (J7)
Avis chirurgical si atteinte extensive

Test résistante rifampicine POS : Traitement antiBK PO
1. **Lamprène 100 mg/j ≥ 6 mois***
2. **Sulfadiazine 500mg 4cp x 3/j (12 cp/j) ≥ 6 mois***
3. **Minocycline 200mg 1/j ≥ 6 mois***

Puis selon antibiogramme (J7) + surveillance taux thérapeutiques
Avis chirurgical si atteinte extensive

Inclusion registre BK MDR/XDR

***Durée: 4 mois après première culture négative**

Ordre préférentiel antiBK selon ATBgramme

(3 premiers)

1. **Clofazimine***
2. **Sulfadiazine***
3. **Minocycline***
4. Ethambutol
5. Pyrazinamide
6. Moxifloxacine
7. PAS
8. Cycloserine
9. Amikacin/Kanamycin
10. Linezolid
11. Bedaquiline

***Trithérapie semi-empirique des BK RIfaR au POC**

Molécules à évaluer: Clarithromycine

Pièce jointe 8 : Prise en charge de la tuberculose 09/01/2020

INSTITUT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE MÉDITERRANÉE INFECTION
Professeur Didier RAOULT – Directeur
ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE MARSEILLE
PÔLE DE MALADIES INFECTIEUSES

PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE

Rédaction	B Doudier-M Million M Drancourt
Validation du 09 01 2020	JC Lagier – P Parola-P Brouqui

Prescrit par ☐ Interne ☐ Sénior

.....

Date : …… / …… / ……

PATIENT

Nom :

Prénom :

Date de Naissance :

Coller une étiquette patient

TUBERCULOSE : Définition

Infection pulmonaire ou extra pulmonaire à *Mycobacterium tuberculosis.*

TUBERCULOSE MDR-XDR : Définition

Un cas de tuberculose est dit multirésistant (**MDR**) lorsqu'il est causé par une souche du complexe *Mycobacterium tuberculosis* résistante à la rifampicine **et** à l'isoniazide.
La résistance supplémentaire aux fluoroquinolones **et** à au moins un des trois antituberculeux injectables de deuxième ligne (amikacine, capréomycine, kanamycine) définit l'ultra-résistance (**XDR** pour « Extensive Drug Resistance »)
Le terme de « **pré-XDR** » est parfois utilisé pour qualifier les tuberculoses MDR résistantes aux fluoroquinolones **ou** à un des trois antituberculeux injectables de deuxième ligne. Le terme de totale/pan-résistance, qui n'est pas bien standardisé mais est d'usage fréquent, correspond à une résistance à tous les traitements antituberculeux (anti-TB).
(HCSP 2014, *Up to date* 2018)

TUBERCULOSE SENSIBLE : Définition

Un cas de tuberculose est dit multisensible lorsqu'il est causé par une souche du complexe *Mycobacterium tuberculosis* sensible à la rifampicine **et** à l'isoniazide.

ATTENTION :

Tout patient suspect d'infection à ***M tuberculosis*** **avec détresse respiratoire et/ou hémoptysie doit motiver un avis senior en urgence pour discuter d'un traitement en urgence**.

INSTITUT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE MÉDITERRANÉE INFECTION
Professeur Didier RAOULT – Directeur

ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE MARSEILLE
PÔLE DE MALADIES INFECTIEUSES

PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE

A-ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE INITIALE :

SUSPICION DE TUBERCULOSE

ISOLEMENT RESPIRATOIRE MASQUE FFP2	**POC 1 plvt respiratoire Pour BK gene expert**	**PROPOSITION TRANSFERT IHU 3 ET KIT BK**

INSTITUT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE MÉDITERRANÉE INFECTION
Professeur Didier RAOULT – Directeur
ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE MARSEILLE
PÔLE DE MALADIES INFECTIEUSES

PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE

B- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Test résistance rifampicine NEGATIVE	Test résistance rifampicine POSITIVE
Traitement anti BK PO RIFATER / MYAMBUTOL Sensibilité à récupérer	Traitement anti BK PO 1. Lamprène100 mg/j 2. Bactrim forte : 2 cps X3 /j 3. Minocycline 200mg 1/j 4. Pyrazinamide 30 mg/kg/jour Surveillance taux thérapeutiques Adaptation à la fonction rénale Avis chirurgical si atteinte extensive Sensibilité à récupérer

PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE

C-SUIVI SOUS TRAITEMENT :

Réponse au traitement

• **Le suivi clinique est au minimum mensuel** pour s'assurer de la bonne évolution de la tuberculose et de l'absence d'effets secondaires (en HDJ).

>Surveillance de la courbe de la courbe de poids/poids initial

>examen général et neurologique (polynévrite MI iatrogène à évaluer)

>ECG

• **Le suivi radiologique** comprend :

>**Une tomodensitométrie (TDM) thoracique initiale** (ou au minimum à la levée d'isolement)

>Un scanner low dose au début du traitement, puis selon l'évolutivité des lésions

• **Le suivi biologique :**

>BK crachats 1 /semaine jusqu'à 3 BK crachats négatifs en culture.

>BK crachats trimestriels dès la négativation de 2 séries de culture jusqu'à la fin du traitement.

>NFS, plaquettes, ionogramme sanguin créatinine albuminémie, BH, TSH, CPK 1 / mois.

>Il n'y a aucune indication à répéter le POC gene expert en cas de diagnostic de tuberculose confirmé.

>cf bilan tuberculose diagnostic et traitement (dans bilans infectieux)

Observance au traitement

Il est primordial d'anticiper les facteurs de non-observance et, si besoin, de mettre en place une supervision par DOT (« Directly Observed Therapy ») et un suivi personnalisé des patients par des équipes expérimentées.

Il est nécessaire d'apporter aux patients une information adaptée à leur langue et leur contexte socioculturel. S'aider d'un traducteur si possible.

D-DUREE DU TRAITEMENT :

2 mois de quadrithérapie suivis de 4 mois de bithérapie dans la plupart des cas de tuberculose multi sensible.

Avis sénior pour les tuberculoses MDR/XDR

INSTITUT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE MÉDITERRANÉE INFECTION
Professeur Didier RAOULT – Directeur

ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE MARSEILLE
PÔLE DE MALADIES INFECTIEUSES

PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE

E-REFERENCES :

HCSP 2014
Rapport OMS 2019
Up to date: **Treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-uninfected adults 2019**
Up to date: **Diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults. 2019**

Pièce jointe 9 : CNR Mycobactéries et SPILF traitement de la tuberculose 31/05/2022

Position du Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française sur le traitement de cas de tuberculose par la combinaison sulfadiazine/cotrimoxazole+minocycline+clofazimine+pyrazinamide 31/05/2022

Tuberculose à bacilles sensibles

Le traitement de la tuberculose à bacilles sensibles repose sur un traitement standard international combinant 4 molécules : isoniazide et rifampicine pendant 6 mois supplémenté par éthambutol et pyrazinamide pendant les deux premiers mois (1,2).

Ce traitement doit être modifié en cas de résistance isolée à l'isoniazide (mais sensibilité conservée à la rifampicine). Dans ce cadre, c'est actuellement une fluoroquinolone qui est recommandée.
Aucun des schémas recommandés dans le cadre d'une tuberculose sensible à tous les antituberculeux ou monorésistante à l'isoniazide ne comprend les molécules sulfadiazine/cotrimoxazole, minocycline, ou clofazimine.

Tuberculose à bacilles multirésistants

Le traitement des tuberculoses à bacilles multirésistants (i.e., résistants à au moins l'isoniazide et la rifampicine) repose, selon les recommandations de l'OMS sur l'association de 3 à 5 antibiotiques à choisir dans une liste les classant par ordre d'efficacité et niveau de preuve quant à cette efficacité (3) :

Table 3.1. Grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens[a]

Groups and steps	Medicine	Abbreviation
Group A: Include all three medicines	Levofloxacin *or* moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline[b,c]	Bdq
	Linezolid[d]	Lzd
Group B: Add one or both medicines	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine *or* terizidone	Cs Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid[e]	Dlm
	Pyrazinamide[f]	Z
	Imipenem–cilastatin *or* meropenem[g]	Ipm–Cln Mpm
	Amikacin (*or* streptomycin)[h]	Am (S)
	Ethionamide *or* prothionamide[i]	Eto Pto
	P-aminosalicylic acid[i]	PAS

La prise en charge d'une tuberculose à bacilles résistants à la rifampicine mais sensibles à l'isoniazide (monorésistant à la rifampicine) doit suivre les mêmes principes que pour la TB MDR, à l'exception de l'utilisation de l'isoniazide et des autres molécules sensibles parmi celles de première ligne.

Le pyrazinamide (Groupe C de l'OMS) est un antibiotique dont l'efficacité est bien démontrée pour le traitement de la tuberculose à bacilles sensibles et qui a montré un impact lors de la prise en charge des tuberculoses à bacilles multirésistants (TB MDR) dans la méta-analyse de l'organisation mondiale de la santé (OMS) : réduction de la mortalité en cas de sensibilité *in vitro* de la souche et moindre succès thérapeutique en cas de souche résistante (4). C'est une molécule qui est proposée pour le traitement des TB MDR par l'OMS, l'European Respiratory Society (ERS), l'American Thoracic Society (ATS), le Center for Disease Control (CDC), l'Infectious Disease Society of America (IDSA)(3,5,6), le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) et fait partie des antibiotiques utilisés dans une étude de pratique dans 16 pays européens (7).

La clofazimine est un antibiotique qui a montré qu'il améliorait le succès thérapeutique des TB MDR mais sans réduire la mortalité globale dans la méta-analyse de l'OMS (4) et qui a aussi montré une efficacité dans plusieurs essais randomisés (8–11). C'est une molécule qui est proposée pour le traitement des TB MDR par l'OMS, l'European Respiratory Society (ERS), l'American Thoracic Society (ATS), le Center for Disease Control (CDC), l'Infectious Disease Society of America (IDSA)(3,5,6), le Haut Conseil de Santé Publique et fait partie des antibiotiques utilisés dans une étude de pratique dans 16 pays européens (7). S'agissant du traitement de la tuberculose à bacilles sensibles, une étude dans un modèle murin a montré la capacité de la clofazimine à réduire la durée du traitement de première ligne (12). Un tel régime n'a jamais été évalué chez l'homme et n'est pas recommandé par les sociétés savantes citées précédemment.

La minocycline est un antibiotique pour lequel des études contradictoires ***in vitro*** suggèrent une possible activité (13,14). Il n'y a pas eu de démonstration de l'activité ***in vivo*** dans un modèle murin, ni clinique chez l'homme dans un essai randomisé. Elle n'est pas évaluée dans la méta-analyse de l'OMS (4). L'OMS ne propose pas de procédure pour évaluer et catégoriser *in vitro* la sensibilité à la minocycline de *M. tuberculosis* (15). C'est pourquoi il est complexe d'affirmer que cette espèce est sensible, c'est-à-dire qu'il y a une chance de succès avec ce traitement si la « sensibilité » *in vitro* est démontrée. C'est une molécule qui n'est pas proposée pour le traitement des TB MDR par l'OMS, l'ERS, l'ATS, le CDC, l'IDSA(3,5,6), le HCSP et ne fait pas partie des antibiotiques utilisés dans une étude de pratique dans 16 pays européens (7). Elle ne fait pas partie des molécules citées dans une revue sur les molécules potentielles pour le traitement des TB MDR (16).

Dans la famille des sulfamides et sulfones, il existe pour le bacille tuberculeux des données d'activité *in vitro* pour la sulfadiazine (17,18). Ces données sont difficilement interprétables en l'absence de concentrations critiques (c'est-à-dire qui délimitent les catégories « sensible » et « résistante ») proposées par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). S'agissant du cotrimoxazole, plusieurs études *in vitro* suggèrent une activité antituberculeuse (18–20). L'OMS ne propose pas de procédure pour évaluer ou catégoriser i*n vitro* la sensibilité à la sulfadiazine ou au cotrimoxazole (15) - *cf ci-dessus*. Il n'y a pas à notre connaissance, de données supportant l'activité *in vivo* de la sulfadiazine. S'agissant du cotrimoxazole, des études suggèrent indirectement une activité clinique : réduction de l'incidence de la tuberculose ou de la mortalité par tuberculose quand il est utilisé en prophylaxie (avec un autre objectif que prévenir la tuberculose) chez des sujets infectés par le VIH (21,22) et défervescence thermique chez un patient traité par cet antibiotique dans l'hypothèse erronée d'une nocardiose (19). Pour aucune de ces molécules il n'y a eu de démonstration de l'activité *in vivo* dans un modèle murin ou en clinique chez l'homme dans un essai randomisé à visée thérapeutique et associé à d'autres molécules antituberculeuses. S'agissant de la disulone il y a des données anciennes d'efficacité dans des modèles précliniques, pas de procédure pour évaluer ou catégoriser i*n vitro* la sensibilité et pas de données cliniques. Aucune de ces trois molécules n'a été intégrée à la méta-analyse de l'OMS (4). Ce sont des molécules qui ne sont pas proposées pour le traitement des TB MDR par l'OMS, l'ERS, l'ATS, le CDC, l'IDSA(3,5,6), le HCSP et qui ne font pas partie des antibiotiques utilisés dans une étude de pratique dans 16 pays européens (7). La sulfadiazine ne fait pas partie des molécules citées dans une revue sur les molécules potentielles pour le traitement des TB MDR (16). Le cotrimoxazole est quant à lui cité parmi les possibles candidats antibiotiques dans cette dernière revue (16).

Les recommandations actuelles de traitement des TB MDR reposent sur une combinaison de 3 à 5 molécules dont l'efficacité clinique est démontrée soit dans des essais randomisés soit dans la méta-analyse de plus de 10 000 cas, conduite par l'OMS (4). Parmi les molécules de la combinaison sulfadiazine/cotrimoxazole+ minocycline+clofazimine+pyrazinamide, les trois premières, sulfadiazine et/ou cotrimoxazole et minocycline n'ont pas démontré leur activité dans de telles études.
Au total, compte-tenu de l'état actuel des connaissances *in vitro et in vivo* et de son expertise dans la prise en charge des TB MDR par le biais de la RCP, l'équipe du CNR-MyRMA considère qu'il n'y a, à ce jour, aucun rationnel à la prescription en clinique du sulfadiazine/cotrimoxazole ou de la minocycline dans le traitement des TB MDR. L'utilisation du cotrimoxazole pourrait être discutée si toutes les ressources thérapeutiques reconnues et listées par l'OMS ont été épuisées.

Références

1. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241550000
2. Metersky ML, Schluger NW. New Guidelines for the Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis from the American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, and the Infectious

Diseases Society of America. Now Comes the Hard Part. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. oct 2016;194(7):791-3.
3. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment [Internet]. [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240007048
4. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JWC, Anderson LF, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 08 2018;392(10150):821-34.
5. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 15 nov 2019;200(10):e93-142.
6. HCSP. Tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 déc [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=483
7. Günther G, van Leth F, Alexandru S, Altet N, Avsar K, Bang D, et al. Clinical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in 16 European Countries. Am J Respir Crit Care Med. 6 mars 2018;198(3):379-86.
8. Du Y, Qiu C, Chen X, Wang J, Jing W, Pan H, et al. Treatment Outcome of a Shorter Regimen Containing Clofazimine for Multidrug-resistant Tuberculosis: A Randomized Control Trial in China. Clin Infect Dis. 14 août 2020;71(4):1047-54.
9. Duan H, Chen X, Li Z, Pang Y, Jing W, Liu P, et al. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. Clin Microbiol Infect. févr 2019;25(2):190-5.
10. Wang Q, Pang Y, Jing W, Liu Y, Wang N, Yin H, et al. Clofazimine for Treatment of Extensively Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis in China. Antimicrob Agents Chemother. avr 2018;62(4):e02149-17.
11. Tang S, Yao L, Hao X, Liu Y, Zeng L, Liu G, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. Clin Infect Dis. 1 mai 2015;60(9):1361-7.
12. Ammerman NC, Swanson RV, Bautista EM, Almeida DV, Saini V, Omansen TF, et al. Impact of Clofazimine Dosing on Treatment Shortening of the First-Line Regimen in a Mouse Model of Tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. juill 2018;62(7):e00636-18.
13. Brouqui P, Quenard F, Drancourt M. Old antibiotics for emerging multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis (MDR/XDR-TB). Int J Antimicrob Agents. mai 2017;49(5):554-7.
14. Deshpande D, Pasipanodya JG, Srivastava S, Martin KR, Athale S, van Zyl J, et al. Minocycline Immunomodulates via Sonic Hedgehog Signaling and Apoptosis and Has Direct Potency Against Drug-Resistant Tuberculosis. J Infect Dis. 23 févr 2019;219(6):975-85.
15. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241514842
16. Alsaad N, Wilffert B, van Altena R, de Lange WCM, van der Werf TS, Kosterink JGW, et al. Potential antimicrobial agents for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. mars 2014;43(3):884-97.
17. Bouzid F, Astier H, Osman DA, Javelle E, Hassan MO, Simon F, et al. Extended spectrum of antibiotic susceptibility for tuberculosis, Djibouti. Int J Antimicrob Agents. févr 2018;51(2):235-8.
18. Ameen SM, Drancourt M. In Vitro Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to Trimethoprim and Sulfonamides in France. Antimicrob Agents Chemother. 12 janv 2013;57(12):6370-1.
19. Forgacs P, Wengenack NL, Hall L, Zimmerman SK, Silverman ML, Roberts GD. Tuberculosis and trimethoprim-sulfamethoxazole. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(11):4789-93.
20. Vilchèze C, Jacobs WR. The Combination of Sulfamethoxazole, Trimethoprim, and Isoniazid or Rifampin Is Bactericidal and Prevents the Emergence of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 10 janv 2012;56(10):5142-8.
21. Crook AM, Turkova A, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, Bakeera-Kitaka S, Nahirya-Ntege P, et al. Tuberculosis incidence is high in HIV-infected African children but is reduced by co-trimoxazole and time on antiretroviral therapy. BMC Med. 23 mars 2016;14:50.
22. Nunn AJ, Mwaba P, Chintu C, Mwinga A, Darbyshire JH, Zumla A. Role of co-trimoxazole prophylaxis in reducing mortality in HIV infected adults being treated for tuberculosis: randomised clinical trial. BMJ. 2008;337:a257.

Pièce jointe 10 : gestion summer covid 19 hospitalisation IHU mai 2022

GESTION SUMMER COVID 19 HOSPITALISATION IHU MAI 2022

JO BILAN ADMISSION IHU :

- Scanner LD (n'est pas contre-indiqué chez la femme enceinte si indication)
- **ECG J0** Vérifier QTc avec appareil ECG: ECG sur Axigate. Avis cardio si QTc long (> 450 homme, >460 femme), anomalie ECG, ATCD cardio, TRT à visée cardio, ou doute
- TRT hors AMM:
  PLAQUENIL 200 x 3 10 j + ZITHROMAX 500 J1 puis 250/j 5 jours en tout après information et vérification des contre-indications (vérifier si kaliémie 3,5 à 4,5 mmol/L) et interactions pouvant abaisser les taux d'hydroxychloroquine *
  * Métamizole, Rifabutine, Rifampicine, Rifapentine, Carbamazepine +++ ; Eslicarnasepine, Oxcarbazepine, Phenobarbital, Phenitoin, Primidone, Rufinamide, Griseofulvine, Les antiacides hors IPP type gaviscon et surtout le millepertuis en automdication
  Zinc : Acétate de Zinc 50 mg x 3 par jour 10 jours à distance des repas (ex 10h 16h et 21h)
  Si score News >=5 ou gravité évidente: Ertapenem IV puis SC si > 65 ou Ceftriaxone si < 65 ans
  Anticoagulation préventive « haut risque » par HBPM si Dimères positifs ou Fibrinogène > 8 ou IMC >30 ou alitement ou AC APL AC Antilupique
- Arreter : médicaments hypokaliémiants – corticoides per os – Médicaments non indispensables pouvant interagir avec hydroxychloroquine
- Indication Angio scanner : DDimères positifs > 2 ou critères cliniques ou gazométriques

TRT J 1 à JX (de TRT **):**

- Prélèvement Nasal pour rtPCR COVID effectué par l'équipe de nuit à 5h
- Si absence d'amélioration : <u>ne pas arrêter</u> Azithro à J5 - ni Plaquenil à J10 = maintenir les 2

EN CAS DE CONTRE INDICATION AU PLAQUENIL:

- **La préciser** dans le dossier et dire si contreindication **<u>temporaire ou définitive</u>**
- TRT par Ivermectine per os, hors AMM : (200 microgrammes/ kg) par jour pendant **3 j**

La posologie habituelle est :

POIDS CORPOREL (kg)	DOSE (en nombre de comprimés à 3 mg)
15 à 24	un
25 à 35	deux
36 à 50	trois
51 à 65	quatre
66 à 79	cinq
≥ 80	six

- Si la contre-indication à l'hydroxychloroquine est levée (ex : dyskaliémie) : commencer le TRT

INDICATIONS CORTICOTHERAPIE (Dexamethazone): à discuter et à réévaluer au quotidien

- Si évolution défavorable et/ou Oxygenodépendance ou augmentation des besoins en Oxygene + syndrome inflammatoire (avec CT qPCR >= 30) <u>Ou au cas par cas</u>
  ex : à l'arrivée selon si besoin en oxygéne important, durée d'évolution de la maladie et score news>=5, parallèlement aux TRT ci-dessus (ATB dans tous les cas)
- Maintien d'une corticothérapie introduite en Réanimation si retour de Réa

DOSSIER MEDICAL:

Noter systematiquement : NEWS – 02 – CT – TRT et si CI à HCQ : motif (temporaire ou définitif)

Physiological parameter	Score 3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO_2 Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO_2 Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

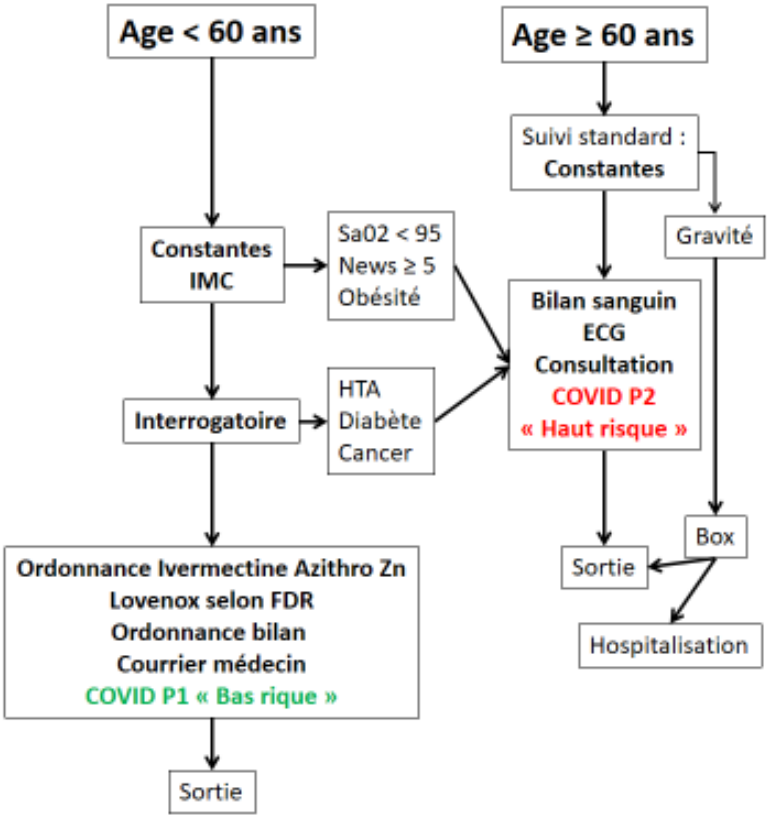
<u>Anticoagulation chez le patient traité par antiagrégant / anticoagulant avec FDR de thrombose surajoutée :</u>
Traitement habituel par aspirine/kardégic : OUI on commence le lovenox et on continue aspirine
Traitement habituel par PLAVIX / BRILIQUE : OUI on commence le lovenox et on continue Plavix ou Brilique
Traitement habituel par duoplavin : OUI on commence le lovenox et on continue le duoplavin
Traitement habituel par Xarelto, Eliquis ou Pradaxa : NON on ne commence pas de lovenox, on laisse l'AOD
Traitement habtuel par AVK : NON on ne commence pas de lovenox, on laisse l'AVK

Pièce jointe 11 : Gestion covid 19 ambulatoire 28/12/2021

GESTION COVID 19 AMBULATOIRE
28 12 2021
Toute modification sur ce protocole doit être validée avec Pr MILLION SVP
Rédigé avec toute l'équipe IHU COVID AMBULATOIRE en concordance avec le traitement en hospitalisation et la contribution des secrétaires et de tous les volontaires.

Décembre 2021

Prise en charge des patients COVID selon l'IHU



PRISE EN CHARGE PATIENT < 60 ANS BAS RISQUE
Score de NEWS
Ivermectine J1J2J3 / Azithromycine / Zinc **PROTOCOLE COVID P1**
Lovenox systématique en fonction des facteurs de risque clinique
Ordonnance bilan biologique (Potassium, CRP, NFS, plaquette, D-dimères)
Lettre au médecin traitant

PRISE EN CHARGE PATIENT ≥ 60 ANS ET/OU HAUT RISQUE (HTA, DIABETE, OBESITE)
Prise en charge inchangée (BS ECG CS Medecin HCQ si possible sinon IVM)
PROTOCOLE COVID P2

BILAN PRETHERAPEUTIQUE

- AUCUN BILAN PRETHERAPEUTIQUE EN CAS DE IVM AZ Zn le bilan sera fait en ville le lendemain matin
- BILAN PRETHERAPEUTIQUE HYDROXYCHLOROQUINE
- KIT COVID MINI HDJ
    - K+ rapide iSTAT
    - NFS, D-Dimères
- KIT BOX HOSPI : Bilan complet (biochimie, hémato, hémostase..)
- IONOGRAMME SANGUIN au POC (**résultats dans les 20 min**), dont KALIEMIE. Pas d'hydroxychloroquine si potassium < 3,6 mmol/l mais commencer ivermectine, azithromycine et zinc.
- **Si douleur thoracique ou supicion de myocardite, possibilité de faire une tropo rapide (résultat en moins de 20 min)**
- **ECG avec mesure du QTc** (rendu par la machine sinon utiliser « Medicalc QT sur internet »). Les machines surestiment le QTc d'environ 20 ms donc quand QTc allongé entre 460 et 480 ms, le remesurer (nb de petits carreaux x 40 = résultat en ms). Rentrer la FC et Utiliser sur médicalc la formule de Bazett.
- Finalement Si QT long > 460ms ou ECG anormal **: appel 86584** (**senior Rythmo** service Pr DEHARO) / si pas de réponse **78217** si pas de réponse : **Pr DEHARO**. Y compris week-end et jour fériés. Appeler en non masqué sinon le Pr Deharo ne répond pas. Autres rythmologues : **Dr Baptiste MAILLE**

TERRAINS PARTICULIERS

➔ **<u>Pour tous les enfants (<15 ans et 3 mois)</u>**: joindre pédiatrie du CHU si enfants symptomatiques présentant :

-soit des signes de gravité : appel 86811 demander médecin du service, si pas de réponse possibilité de demander avis au médecin des urgences pédiatriques au 89758 ; si urgence vitale appeler directement la réa pédiatrique : 86840

-soit une fragilité ou ATCD particulier mais sans signes de gravité immédiats : contacter les médecins du service par mail pour que cet enfant puisse être réévaluer téléphoniquement et/ou cliniquement : emmanuelle.bosdure@ap-hm.fr; diego.urbina@ap-hm.fr; violaine.bresson@ap-hm.fr

-soit en raison de leur âge particulièrement pour les moins de 2 ans : même démarche que celle précédente

Dans tous les cas, dire à la famille de consulter si signes de gravité apparaissent aux urgences pédiatriques. Si besoin d'un conseil rapide même en l'absence de signes de gravité possibilité de demander à joindre un médecin au 86811.

➔ Pour les **femmes enceintes, les adresser à leur gynécologue**:
N'appeler le gynécologue de garde qu'en cas de problème : **80721** (gynéco de garde 24/24), Si pas de réponse et en cas de problème: Appeler P**r. Florence BRETELLE**.

- PAS DE CONTRE-INDICATION à l'hydroxychloroquine et azithromycine mais contre indication au zinc. **ATTENTION : PAS DE LOVENOX chez les femmes enceintes par notre unité. Ce sont les gynécologues qui décideront si il faut ou pas des anticoagulants. Les D-dimères sont habituellement positifs pendant la grossesse.**


LE TRAITEMENT N'EST PAS EFFICACE SUR 100 % des staphylocoques, *Klebsiella pneumoniae* et des pneumocoques. Hospitaliser systématiquement toute suspicion de surinfection (**fièvre élevée ≥ 39.5°C**, foyer auscultatoire, CRP élevée, PNN élevés, scanner avec condensation). Pas d'autre antibiotique en externe sauf cas exceptionnel (tenir le Pr. MILLION ou le Dr TISSOT DUPONT au courant).

IMAGERIE ET COVID AMBULATOIRE

- **Scanner thoracique low-dose : utile en cas de doute sur la décision d'hospitalisation avec les résultats de la gazométrie**
  - **Scanner plage horaire dédiée patients fragiles 12h14h HDJ:** Les IDE appellent le 29055 (console scanner) puis les brancardiers 37291 ou 37293 – les patients seront emmenés par groupe par les brancardiers. Après 14h00, TDM low dose seulement si urgence. NE PAS FAIRE DE BON.
  - **Pour les patients ambulatoires non fragiles :** 2 plages horaires 6h30 18h30 en externe : imprimer les 2 plans (répertoire « Parcours Scan Ambu » dans le répertoire suivi ambulatoire)
    Si D-dimères > 2 : Angioscanner thoracique : FAIRE UN BON
  - Si non faire revenir le lendemain à 12h30 juste pour le scanner à partir de la consultation mais cela ne doit pas retarder la mise sous traitement.
  - **Référent scan COVID Paul Habert**

CAS PARTICULIERS

- **ARRETER AINS, corticoïdes per os (sauf si long cours ! Risque d'insuffisance surrénalienne), quinolones**.
- CONTINUER traitement inhalé de l'asthme (y compris corticoïdes inhalés)
- ARRETER Médicaments hypokaliémiants **(diurétiques thiazidiques ou de l'anse)** si possible, après avis cardio si moindre doute (ne pas arrêter si risque fort d'insuffisance cardiaque à l'arrêt). Hospitaliser si besoin pour traiter au plus tôt.
- **ARRETER anti-histaminique si possible, arrêter statines**
- **ARRETER tout médicament arrêtable pour pouvoir prescire l'hydroxychloroquine**

- Ne pas hésiter à préconiser passage quotidien si patient avec facteurs de risque ou refus hospitalisation. **A ce jour, pas de prescription d'oxygène au domicile. En cas de refus d'hospitalisation, discuter le dossier avec Pr MILLION ou Dr TISSOT-DUPONT.**
- En dehors de cas particuliers (doute sur une indication d'hospitalisation), le patient attend le potassium du POC mais n'attend pas le reste du résultat du BS.

CRITERES D' HOSPITALISATION

<u>1-Etat clinique</u>

Evaluer systématiquement le score NEWS avec âge avant d'appeler le Bed Manager au 32323. Ce score est disponible sur l'appli. **Score News ≥ 5 = hospitalisation systématique sauf avis contraire Senior IHU.**

THERAPEUTIQUE

1-Indication de l'anticoagulation

- **Anticoagulation <u>préventive systématique</u> :**
  - **Age > 70 ans**
  - **Obèsité (IMC > 30)**
  - **Cancer ou ATCD cancer**
  - **ATCD maladie thrombo-embolique (phlébite, EP)**
  - **Chirurgie lourde datant de moins de 3 mois**
  - **Infarctus, stent, pontage**
  - **Maladie auto-immune : Thyroidite (Hashimoto/Basedow+++) – Lupus – Polyarthrite rhumatoide – Spondylarthrite ...**
  - **Hémoglobinopathie : Thalassémie – Drépanocytose**
  - **Maladie de Crohn – Rectocolite Hémorragique**
  - **D-dimères > 0,5 QUEL QUE SOIT L'AGE**

- **Lovenox 0,4 ml SC (0,6 ml si IMC > 30) en ambulatoire si l'état du patient le permet**

Anticoagulation préventive d'autant plus importante que facteurs de risque (indication médicale au cas par cas, décision du clinicien lors de la consultation):
-alitement prolongé
-postpartum si alitement prolongé ou hémorragie de la délivrance
-contraception orale: à discuter au cas par cas (surtout pilule + tabac)
- autre facteur considéré comme facteur de risque par le clinicien.

Les D-dimères sont positifs pendant la grossesse. Chez les femmes enceintes, pas d'anticoagulation sauf après avis gynéco.

Contrôler 2 fois par semaine les paramètres d'hémostase suivants : numération plaquettaire, temps de Quick (TQ ou TP), TCA, fibrinogène, et D-Dimères.

<u>Question de l'anticoagulation chez le patient traité par antiagrégant / anticoagulant avec FDR de thrombose surajouté : :</u>

Traitement habituel par aspirine/kardégic : OUI on commence le lovenox et on continue aspirine

Traitement habituel par PLAVIX / BRILIQUE : OUI on commence le lovenox et on continue Plavix ou Brilique

Traitement habituel par duoplavin : OUI on commence le lovenox et on continue le duoplavin

Traitement habituel par Xarelto, Eliquis ou Pradaxa : NON on ne commence pas de lovenox, on laisse l'AOD

Traitement habtuel par AVK : NON on ne commence pas de lovenox, on laisse l'AVK

COAGULOPATHIE REFRACTAIRE : PATIENT AVEC D-DIMERES POSITIFS A J10 D'AUTANT PLUS QUE EN AUGMENTATION

1. **Bilan : TP-TCA, fibrinogène, D-dimères, monomères de fibrine, vWF, facteur VIII, lupus anticoagulant (2 tubes citratés pour Pr CAMOIN, Hemostase, TIMONE)**
2. **Arréter LOVENOX : Prescrire ELIQUIS 5mg matin et soir en absence de contre indication pour 1 mois**
3. **Si D-dimères ≥ 2 µg/mL : angioscanner thoracique**
4. **Poursuivre surveillance NFS, D-dimères 2 fois par semaine qsp 1 mois**
5. **Envoyer un mail au Pr CAMOIN laurence.camoin@ap-hm.fr avec sujet « coagulopathie réfractaire COVID », identité du patient et téléphone du patient pour qu'elle le convoque pour le suivi.**
6. **Au moindre doute contacter Pr CAMOIN : 71717**

2-TRT: ORDONNANCE STEREOTYPEE HYDROXYCHLOROQUINE

- PLAQUENIL 200 mg fois 3 par jour (adulte) pendant 10 jours
- ZITHROMAX 250 mg 2 cp le premier jour puis 1 cp par jour pendant 4 jours soit 5 jours au total
- RUBOZINC 15mg 3 par jour pendant 10 jours
- Sauf contre-indication
- Associations fréquentes contre-indiqués avec le PLAQUENIL : citalopram escitalopram (SEROPLEX), hydroxyzine (ATARAX) et tous les antihistaminiques, dompéridone (MOTILIUM – PERIDYS), pipéraquine (EURARTESIM).
- Associations contre-indiquées avec le ZITHROMAX : alcaloïdes de l'ergot de seigle, cisapride (PREPULSID), colchicine (COLCHIMAX)
- **SI ON PEUT ARRETER LES COMEDICATIONS CONTRE-INDIQUEES COMMENCER L'HYDROXYCHLOROQUINE IMMEDIATEMENT**
- Contre-indication biologique : K < 3.6 mmol/l – chez un patient à risque en raison du terrain et/ou de la clinique et potassium < 3,6 => Hospitalisation
- **Devant tout traitement au long cours : VERIFIER SUR VIDAL ou THERIAQUE ou GPR et sur le fichier « QT drogues »**
- **EPILEPSIE : HCQ contre indiquée en ambulatoire car abaisse le seuil épileptogène**

3-EXPLICATION CONCERNANT LE TRT:

- Les résultats montrent une amélioration sur la mortalité, survie, le passage en réanimation et la diminution de la durée du portage du virus et donc de la contagion
- L'étude publiée sur les 3737 patients montre une diminution significative de la mortalité dans le groupe « Azithro-plaquenil » comparativement aux autres patients : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920302817 cela est confirmé sur les 11000 patients ambulatoires et aussi sur 2500 patients hospitalisés en 2020 indépendemment de la période, l'age, le sexe et les comorbidités. En 2021, cela est confirmé sur la mortalité indépendamment des comorbidités avec un Odds ratio de 0,5 (risque de décès divisé par 2 indépendamment de l'âge du sexe des comorbidités et de la vaccination)
- Aucun décès dans le groupe IvermectineJ1J2J3 AZ Zinc en 2021 chez les moins de 60 ans

IVERMECTINE
Systématique chez les moins de 60 ans sans obésité ni HTA ni diabète ni cancer

ALTERNATIVE SYSTEMATIQUE SI HYDROXYCHLOROQUINE FORMELLEMENT CONTRE-INDIQUEE MALGRE ARRET COMEDICATIONS ARRETABLES

UNIQUEMENT chez les patients avec contre indication à l'hydroxychloroquine après explication du rapport bénéfice risque HORS AMM (bien noter l'accord du patient « hors AMM » sur le dossier) en association à azithromycine et zinc – NB : L'ivermectine n'allonge pas le QT. A proposer immédiatement en plus de hydroxychloroquine si hypokaliémie afin de ne pas prendre de retard thérapeutique.

Ivermectine (STROMECTOL)

Poids corporel (kg)	Dose (nombre de cp à 3 mg)
15 à 24	1
25 à 35	2
36 à 50	3
51 à 65	4
66 à 79	5
≥ 80	6

Une dose à J0, J1 et J2 soit 3 jours de suite.
(Ref biblio : https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.31.21258081v1)

LES DOCUMENTS

VOUS GARDEZ TOUS LES ECG.

Pochette plastique : Pour les ECG et les résultats du POC

L'INTERNE OU LE SENIOR HDJ (pas l'externe) les collecte ET les pose au secrétariat de l'HDJ.
Ces résultats sont SCANNEES tous les jours dans le dpi de chaque patient.
Vous pouvez donc consulter le J0, J2, J6, J10 quand ils sont réalisés dans le chrono du DPI de chaque patient.

Pour la traçabilité du suivi des patients COVID pris en charge en ambulatoire
Le soir : Toutes les fiches et ECG sont mis dans un grand sac en plastique au cours de la journée (office IDE) – le soir ce sac est mis sur le bureau de la secrétaire de l'HDJ.

deficit en glucose-6-phosphate –deshydrogenase (G6PD) :

chez les patients avec un deficit en G6PD contre indication à l'hydroxychloroquine



NUMEROS INDISPENSABLES

Interne Radio : 84953 OU 29730

Urgences sévères (réa) : **691 (sénior réa) ou 29542 (Interne réa)**

Urgences non vitales (non covid): **37257 (MAO)**

BED MANAGER (pour les hospit): **32323**

Rappel des informations nécessaires pour le bed manager

- Résumé du cas
- IEP du patient
- Transmission du score NEWS, de la SaO2 et de la fréquence respiratoire
- Résultat Gazométrie
- En cas de non réponse s'adresser au médecin référent du jour (en rouge sur le tableau de présence)

Pièce jointe 12 : Avis du CNOM sur hors AMM 07/06/2022

ORDRE NATIONAL DES MEDECINS
Conseil National de l'Ordre

Docteur Patrick BOUET
Président

Madame le docteur Marie-Ange DESAILLY-CHANSON
Inspectrice Générale
IGAS
Email : marie-ange.desailly-chanson@igas.gouv.fr

Paris, le 7 Juin 2022

LH/BD/SP –
Contact : Section Santé Publique - ☎ 01 53 89 33 19
E-mail : sante-publique.cn@ordre.medecin.fr

Objet : **Demande d'avis sur le Hors AMM**

Madame,

Le médecin bénéficie d'une liberté de prescription mais doit la limiter à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. En effet, l'article R.4127-8 du Code de la santé publique précise que dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions. Et l'article R.4127-40 du Code de la Santé Publique précise que le médecin doit s'interdire, dans les investigations qu'il pratique comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié.

De façon générale, le médecin doit prescrire un médicament dans son AMM et dans l'intérêt du patient.

Des exceptions existent, mais sont strictement encadrées.

La loi n°2020-1576 du 14 décembre 2020 vient réorganiser les dispositifs dérogatoires d'accès aux médicaments en les distinguant selon leur finalité : l'accès précoce (article L.5121-12) et l'accès compassionnel (article L.5121-12-1) qui viennent remplacer les anciennes procédures d'ATU et de RTU.

Cependant, en l'absence d'autorisation ou de cadre de prescription compassionnelle dans l'indication considérée, un médicament ne peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM (article L.5121-12-1-2 du code de la santé publique) que :

- En l'absence d'alternative médicamenteuse appropriées disposant d'une AMM ou d'une indication d'accès précoce, et
- Sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des connaissances médicales avérées, le recours à ce médicament pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

Les données personnelles nécessaires à l'accomplissement des missions de l'Ordre des médecins sont traitées dans des fichiers destinés à son usage exclusif. Conformément au Règlement Général sur la Protection des Données, les personnes concernées disposent d'un droit d'accès, de rectification, de portabilité, d'opposition et d'effacement des données les concernant, qu'elles peuvent exercer par courrier postal ou par courrier électronique.

Le cadre dans lequel le médecin exerce (cabinet, établissement de santé...) et son statut (libéral, salarié, agent public) ne sauraient altérer son devoir d'indépendance professionnelle.

L'indépendance des médecins consacrée par la loi (article L.162-2 du code de la sécurité sociale et L.6143-7 du CSP) est protégée par le code de la santé aux articles :

- R.4127-5 : le médecin ne peut aliéner son indépendance professionnelle sous quelque forme que ce soit
- R.4127-95 : lié dans son exercice professionnel par un contrat ou un statut à un autre médecin, à une administration, une collectivité ou tout autre organisme public ou privé n'enlève rien à ses devoirs professionnels et en particulier à l'indépendance de ses décisions. En aucune circonstance, le médecin ne peut accepter de limitation à son indépendance dans son exercice médical de la part du médecin, de l'entreprise ou de l'organisme qui l'emploie. Il doit toujours agir, en priorité, dans l'intérêt de la santé publique et dans l'intérêt des personnes et de leur sécurité au sein des entreprises ou des collectivités où il exerce.
- Concernant les internes en médecine (articles R.6153-1 et suivants) ils exercent des fonctions de prévention, de diagnostic et de soins, par délégation et sous la responsabilité du praticien dont ils relèvent.

Il est important de rappeler :

L'indépendance du médecin étant avant tout un droit du patient (article R.4127-5), le médecin salarié ne peut accepter que ses avis, ses actes, ses prescriptions y compris la rédaction de ses certificats soient limités par des directives. Il en est le seul responsable. Il ne peut y avoir de subordination ou de dépendance, vis-à-vis de l'établissement, de l'organisme ou du confrère qui emploie le médecin, qu'au point de vue administratif (horaires, organisation du service...).

D'ailleurs, en cas d'exercice en établissement de santé, l'article L.6143-7 du Code de la santé publique dispose que : « Le directeur exerce son autorité sur l'ensemble du personnel dans le respect des règles déontologiques ou professionnelles qui s'imposent aux professions de santé, des responsabilités qui sont les leurs dans l'administration des soins et de l'indépendance professionnelle du praticien dans l'exercice de son art ».

Le médecin doit rester libre dans son art et les décisions médicales ne relèvent que de lui-même (article 4127-69 du CSP).

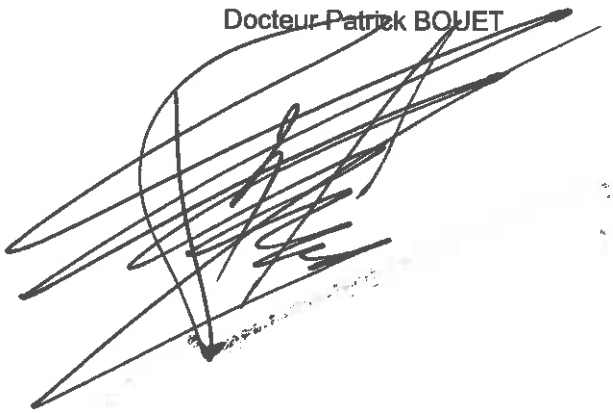
Un arrêt du Conseil d'Etat de 2009 (CE., 02/10/2009, n°309247) rappelle que le principe d'indépendance professionnelle des médecins fait obstacle à ce que les décisions prises par un praticien dans l'exercice de son art soient soumises à l'approbation d'un autre médecin (en l'espèce il s'agissait d'une validation préalable par le chef de service pour la prise en charge des patients).

L'indépendance professionnelle du médecin étant un devoir, il ne peut en user que pour faire bénéficier le patient des meilleurs soins et le médecin doit tenir compte de l'état de la science médicale. Ces données, devenues complexes, sont de plus en plus formalisées par des protocoles de mise en œuvre, notamment dans les établissements de santé, qui sont susceptibles d'aider le médecin dans ses décisions. Il va de soi que les indications qui en découlent ne s'imposent pas sans nuance. Ce sont des indications générales qui seront habituellement suivies. Elles peuvent cependant être inapplicables à un patient pour des raisons particulières et le médecin pourra alors s'en affranchir, de préférence en le justifiant.

Pour conclure, la responsabilité dans la décision médicale est le corollaire de l'indépendance professionnelle des médecins. Pour être responsable, un médecin doit être indépendant dans ses décisions. Il est également responsable de son indépendance (https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297470/document).

Je vous prie de croire, Madame, à l'assurance de mes salutations les meilleures.

Docteur Patrick BOUET



Pièce jointe 13 : Guide de la recherche clinique pôle MIT IHU février 2022

Guide pour la recherche clinique dans le POLE MIT au sein de l'IHU Méditerranée Infection



Version du jeudi 24 février 2022

Guide pour la recherche clinique dans le POLE MIT au sein de l'IHU Méditerranée Infection

Objet de ce Guide

La recherche clinique est encadrée par une règlementation qu'il est indispensable de connaitre et de respecter. Cette réglementation retentie sur la rapidité de la mise en œuvre de la recherche ce qui est un frein considérable a notre mission.

Le but de ce guide est d'accélérer la mise œuvre de la recherche tout en se conformant scrupuleusement à la réglementation. Pour ce faire la première chose est d'anticiper, et de se conformer à ce guide dès la question de recherche posée. Un délai de 2 mois sera probablement incompressible pour une étude de recherche biomédicale (loi Jardé), 1 mois pour une recherche en dehors du champ de la loi.

Définitions

Recherche clinique : On appellera recherche clinique, la recherche qui fait intervenir les patients pris en charge dans le Pôle MIT qu'elle soit effectuée dans le cadre d'un master, d'une thèse ou par un investigateur qu'il soit de l'APHM ou de l'université ou même d'une EPST.

RIPH : recherche impliquant la personne humaine (loi Jardé) elle est séparée en 3 types RIPH 1,2 et 3 (cf Infra)

Réglementation en matière de recherche biomédicale

Les catégories de recherche (dernier accès 2/2/2022)

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé), telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, distingue 3 catégories de recherches :

- RIPH type 1 : Les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique sont les recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuée de risques pour celles-ci. On compte parmi ces recherches, celles portant sur des médicaments, sur les autres produits de santé (mentionnés à l'article L. 5311-1), et aussi sur des recherches ne portant pas sur des produits de santé (par exemple recherches portant sur des denrées alimentaires).

Elles correspondent à ce qui était défini antérieurement comme « recherches biomédicales ». Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après autorisation de l'ANSM et avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP).

- RIPH type 2 : Sont les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique : Ce sont des recherches à risques et contraintes minimes, qui sont définies par un arrêté du ministre chargé de la santé. Elles peuvent comporter l'utilisation de produits de santé, mais ceux-ci le sont alors dans les conditions habituelles d'utilisation. Elles peuvent comporter des actes peu invasifs (prélèvement veineux sanguins, imagerie non invasive…). La liste des actes et prélèvements est fixé dans l'arrêté du 17 février 2021. Ainsi, une partie de ces recherches correspond à ce qui était antérieurement désigné comme « recherches visant à évaluer les soins courants ».

Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP). L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise.

L'assurance est dorénavant obligatoire pour les deux premières catégories de recherches, englobant notamment les recherches qui auparavant étaient des études de soins courants.

- RIPH type 3 : sont les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique : Également désignées par les termes « recherches observationnelles » ou « non interventionnelles », elles entrent nouvellement dans le champ des dispositions législatives et réglementaires encadrant les recherches. Ce sont les recherches qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. Ce peut être par exemple des observations portant sur l'observance des traitements, la tolérance d'un médicament après sa mise sur le marché, les pratiques d'un centre de soins comparé à un autre.

Ces recherches ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP). L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise.

- Recherches hors champs : Les recherches portant sur des données rétrospectives (thèses sur dossiers médicaux par exemple) sont exclues de ce cadre car elles ne portent pas sur des personnes mais sur des données. Elles relèvent du seul avis de la CNIL.

- Cas particuliers de l'utilisation des **fonds de tubes prélevés** dans le cadre du soin et qu'il est projeté d'utiliser pour la recherche, ne relève pas de la loi Jardé (RIPH) mais d'un régime spécifique à l'utilisation secondaire en recherche d'échantillons biologiques humains prélevés à une autre fin. Cette utilisation nécessite l'information des personnes et leur non-opposition. En vertu de l'article L. 1211-2 du code de la santé publique : *« L'utilisation d'éléments et de produits du corps humain **à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés** ou collectés est possible, **sauf opposition** exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, **dûment informée au préalable de cette autre fin**. »*

A ce titre et pour se conformer au RGPD une information des patients de leurs droit concernant les données de santé et les échantillons restant de leur prélèvement biologique est affichée dans toute les chambres de malades dans les salles de

consultation et dans les lieux communs. Un film d'information tourne en boucle dans le hall d'entrée .
Il faut rajouter à cette information le fait que sauf opposition de leur part nous pourrions être amené à les recontacter par téléphone dans le cadre de leur suivi médical

Mise en route d'une recherche clinique

Avant d'initier une recherche sur les patients pris en charge dans le Pôle MIT il faut **impérativement** rédiger un synopsis court (10-20 lignes) résumant la recherche et l'envoyer au Comité éthique de l'IHU (pierre-edouard.fournier@univ-amu.fr) en utilisant le modèle de saisine ci-joint (Annexe).

Nous recommandons de bien lire ce guide et de vous faire aider dans la rédaction de votre saisine par un senior rompu à la réglementation de la recherche.

Le Comité éthique de l'IHU répondra dans les 48 heures et vous donnera un avis qui s'accompagnera d'une qualification de votre étude en étude hors champs ou étude RIPH.

Dès réception de l'avis du comité éthique de l'IHU

1-Pour les **études hors champs** qui se basent uniquement sur des **données déjà collectés** dans le cadre de la prise en charge et du soin des patients : Dossiers patients, dossiers de consultations, données biologiques issue de l'IHU, ou études dites sur fond de tube dans le cas ou des données des patients seront utilisées

Vous devez déclarer votre étude conformément au Règlement Général de Protection des Données (RGPD) au Portail d'Accès aux Données de Santé (PADS) à partir d'un ordinateur de l'APHM à http://mon-intranet/chartes-et-reglements/rgpd-informatique-et-libertes-et-dpo

Vous pouvez trouver de l'aide pour faire cette déclaration auprès de la cellule d'évaluation médicale Pr S Gentille mail : StephanieMarie.GENTILE@ap-hm.fr

Vous pouvez commencer le recueil des données dès que la déclaration PADS a été signée par votre chef de service ou le chef de pole

2-Pour les études qualifiées par le comité éthique de l'IHU comme étude entrant dans le champ de la **recherche biomédicale** ou loi Jardé (RIPH)

La cellule de la recherche clinique de l'IHU (FMI / Pole MIT APHM), vous aidera :

- Au montage des protocoles relevant de la loi bioéthique (RIPH 3) dans le cadre règlementaire. Un dossier type pour le montage des RIPH de type 3 est joint en annexe.
- Pour la déclaration au PADS de l'AP-HM

Votre interlocuteur Dr Frédérique Gouriet : frederique.gouriet@ap-hm.fr

Vous ne pouvez pas commencer votre étude avant avis définitif du CPP

Suivi des projets de recherche

La cellule de la recherche clinique se réuni de façon hebdomadaire le jeudi à 8 heures sur le suivi de la recherche clinique réalisé au sein de l'IHU et aura les missions

- Examiner et discuter les nouvelles propositions de recherches
- Evaluer de l'intérêt du projet et sa priorité dans la stratégie du pole, sur la faisabilité et sur l'éventuelle qualification de l'étude
- Valider le choix du promoteur et la qualification proposée dans l'avis du Comité éthique
- Faire le point sur les inclusions et les consentements des études en cours
- Faire le relevé des oppositions à l'utilisation des données médicales et des fonds de tube

Règles éthiques de publications

Il est rappelé aux investigateurs de vérifier attentivement la **cohérence des numéros et identifiants des comités éthiques** et de la **conformité au traitement des données**, rapporté dans la publication et de façon plus générale relire attentivement le passage sur l'éthique de la recherche de chaque article avant soumission.

Nous rappelons ici que le comité éthique doit être saisi avant de débuter toute recherche

Anonymisation et protection des bases de données

Vous travaillez dans un bâtiment IHU qui comporte une composante hospitalière et universitaire et à ce titre des ordinateurs APHM et d'autres, personnels ou achetés par la FMI ou l'Université et connectés par soit sur le réseau Aix-Marseille Université soit directement par le web. Dans ces conditions la protection des données des patients est sous la vigilance du Dr Blanc DPO de l'APHM et de Maitre Nicolas Courtier DPO de la FMI.

Les bases de données de patients (APHM) doivent faire l'objet d'une déclaration PADS (ci-dessus)

L'ensemble des bases de données de patient doit être anonymisé.

Par dérogation à l'obligation précédente, toute base de données ne pouvant pas être anonymisée doit être chiffrée selon la procédure jointe

Aucune de base de données non anonymisée ne doit figurer sur un ordinateur portable ou une clé USB.

Un contrôle annuel aléatoire sera fait par la cellule d'évaluation médicale

Pièce jointe 14 : Note juridique DELSOL

DELSOL AVOCATS
LA QUALITÉ DE LA RELATION

NOTE JURIDIQUE

31/07/2020

Organisation de la collaboration entre l'AP-HM et la FMI

De	Thomas ROCHE Avocat associé	Mark SURMAN Avocat

A AP-HM / IHU MEDITERANNEE INFECTION (n°453520001)
Emilie GARRIDO-PRADALIE / Pr Didier RAOULT

Confidentiel

Sommaire

1. CONTEXTE 2

2. LE RAPPEL DES REGLES ESSENTIELLES ENTOURANT LES RECHERCHES CLINIQUES ET LES RECHERCHES A PARTIR DE DONNEES 3

3. LA FMI AGISSANT EN QUALITE DE PROMOTEUR DE RECHERCHES CLINIQUES 5

3.1 La FMI promoteur 5

3.2 L'AP-HM centre d'investigation 6

3.3 La FMI responsable de traitement et l'AM-HM sous-traitant 6

3.4 La contractualisation entre le promoteur et les centres d'investigation 6

3.5 Les flux financiers entre le promoteur et le centre investigateur 7

3.6 L'obtention de subventions par le centre investigateur 8

4. LES TRANSFERTS DE DONNEES PAR L'AP-HM AU PROFIT DE LA FMI 11

4.1 Le cadre réglementaire des transferts de données biologiques et cliniques 11

4.2 Les flux financiers dans le cadre des transferts de données 12

4.3 La coproduction de bases de données 12

4.4 La coresponsabilité de traitements de données à caractère personnel 14

5. L'ATTRIBUTION DES DROITS DE PROPRIETE 15

5.1 Les droits d'auteurs 15

5.2 Les inventions brevetables 17

LYON
11, quai André Lassagne
CS 50168
69281 LYON CEDEX 01
Tél : 33 (0)4 72 10 20 30
Fax : 33 (0)4 72 10 20 31

PARIS
4 bis, rue du Colonel Moll
75017 PARIS
Tél : 33 (0)1 53 70 69 69
Fax : 33 (0)1 53 70 69 60

www.delsolavocats.com

SELARL au capital de 2 625 000 €
449 198 050 RCS Lyon
Siège social : 11, quai Lassagne-69001 LYON
TVA : FR 31 449 198 050

Avocats aux Barreaux de Lyon
Toque Lyon : 794
Toque Paris : P513

1. CONTEXTE

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM) est un Centre Hospitalier Universitaire ayant pour mission le soin, la formation, la recherche ainsi que la prévention et l'éducation à la santé.
La Fondation Méditerranée Infection (FMI) a pour objectif de réunir les moyens de lutte contre les maladies infectieuses, et notamment le VIH, la tuberculose et le paludisme, en un pôle majeur et stratégique au rayonnement local, national et international.

Ces deux structures collaborent dans le cadre de programmes de recherche, notamment cliniques, et s'interrogent sur les règles devant être respectées en termes de promotion de telles recherches et de valorisation des résultats issus des recherches menées en commun avec des personnels et moyens partagés tant à leur égard que vis-à-vis d'autres parties prenantes.

Les interrogations de l'AP-HM et de la FMI portent également sur les transferts de données (cliniques, biologiques et d'imagerie) pouvant être réalisés par l'AP-HM au profit de la FMI en vue de la réalisation de recherches.

Dans le cadre de la description du contexte dans lequel s'inscrit notre analyse, il est nécessaire d'évoquer l'importante proximité entre l'AP-HM et la FMI.

En effet, le Pôle de Maladies Infectieuses (ou PMI) de l'AP-HM se situe dans les locaux de la FMI conduisant le personnel de l'AP-HM travaillant au sein de ce Pôle à côtoyer quotidiennement le personnel de la FMI. Nous pouvons également noter que certains personnels de l'AP-HM œuvrent pour la FMI tel que le Pr Didier RAOULT, dirigeant la fondation.

Cette proximité ne doit pas faire oublier que le personnel œuvrant au sein du Pôle est un personnel AP-HM et que les patients accueillis au sein du Pôle sont des patients pris en charge par l'AP-HM et que le respect de leurs droits, tels que garantis par les dispositions des articles L. 1110-1 et suivants du Code de la santé publique (CSP), doit être assuré par l'AP-HM et les professionnels de l'AP-HM.

Ce point mérite d'être souligné car dans les faits, il semble exister une certaine porosité entre les intérêts de l'AP-HM et la FMI. Nous pouvons notamment citer un courrier (ou projet de courrier) du 23 juin 2020 signé du Pr BROUQUI où il est mentionné :

> *« La plupart des études de recherche clinique effectuée par le pôle de maladie infectieuse dans l'IHU sont des études observationnelles ou à risque faible entrant dans le cadre des études RIPH de type 2 et 3. Pour toutes ces études nous prendrons la décision d'opportunité et nous soumettrons les dossiers directement au CPP, via la plate-forme nationale. Nous nous porterons donc promoteur (Fondation Méditerranée Infection), et nous prendrons en charge l'assurance correspondant à nos études. »*

Chaque entité, qu'il s'agisse de l'AP-HM ou de la FMI, dispose d'une personnalité juridique propre, d'un patrimoine propre et de sa propre responsabilité.

L'objet de la présente note est donc de rappeler les obligations respectives de chacune des parties dans le cadre des collaborations et des projets de recherches qu'elles souhaitent initier.

Nous aborderons dans un premier temps, le souhait de la FMI de se porter promoteur de certaines recherches. Dans un deuxième temps, nous évoquerons les conséquences des transferts de données par l'AP-HM au profit de la FMI en vue de conduire des recherches.
Enfin, nous rappellerons les règles régissant la protection et l'attribution des droits sur les créations réalisées par des salariés ou agents publics ou avec leur concours.

Cependant, et préalablement, il nous paraît important de rappeler quelques règles utiles s'agissant de la conduite de recherches cliniques et de recherches à partir de données.

2. LE RAPPEL DES REGLES ESSENTIELLES ENTOURANT LES RECHERCHES CLINIQUES ET LES RECHERCHES A PARTIR DE DONNEES

Le contrat cadre de collaboration scientifique envisagé entre l'AP-HM vise à permettre à la FMI de mener des recherches cliniques en qualité de promoteur et des recherches pré-cliniques à partir d'échantillons biologiques mais également des recherches découlant d'un usage secondaire de données à caractère personnel tel que des données cliniques ou des données d'imagerie ou bien encore des données anonymes.

Pour conduire ces recherches la FMI a besoin des ressources de l'AP-HM qui, en sa qualité d'établissement de santé, dispose des « ressources » nécessaires pour réaliser des essais cliniques (patients, investigateurs, etc.) et des recherches à partir de données (données cliniques, imagerie, résidus de diagnostic, etc.).

De son côté, la FMI est en capacité de fournir des moyens à l'AP-HM pour conduire ses activités et notamment des capacités de stockage pour des échantillons biologiques.

Il convient donc d'organiser le cadre de cette collaboration en prenant en compte :

- La réglementation relative aux recherches impliquant la personne humaine ;
- La réglementation relative au don et utilisation des éléments et produits du corps humain ;
- La réglementation relative à la protection des données à caractère personnel (RGPD et Loi Informatique et Libertés) ;
- Les règles encadrant l'attribution des droits de propriété intellectuelle sur les productions découlant des programmes de recherches.

Concernant cette dernière réglementation nous pouvons considérer quatre principaux droits susceptibles d'être générés par les activités de recherches envisagées :

- Le savoir-faire ;
- Le droit d'auteur ;
- Les brevets ;
- Les bases de données.

Ce dernier point est particulièrement important en matière de recherche clinique et pré-clinique.

A titre d'illustration, lorsque l'AP-HM constitue des séries d'échantillons à partir de résidus biologiques et de données associées des patients dont elle a la charge, en vue de les consacrer à un usage secondaire à des fins de recherche, elle doit être considérée comme un **producteur de bases de données**.

En principe, lorsque l'AP-HM ou la FMI se portent promoteur d'une recherche clinique, elles se considèrent comme **producteur de la base de données** constituée dans le cadre de cette recherche à partir de toutes les données collectées par les investigateurs auprès des patients et conformément au protocole.

Les producteurs de bases de données disposent de droits sur le contenu de la base (les données) et peuvent limiter voire interdire l'exploitation des données.

Par voie de conséquence, et sauf situation particulière, nous pouvons considérer que les producteurs de base de données disposent également de droits sur les résultats obtenus à partir de l'exploitation des données.

Ce sont eux qui sont **« propriétaires »** des données et donc ils sont également propriétaires des résultats obtenus grâce à l'exploitation de ces données.

Pour pouvoir revendiquer la qualité de producteur de base de données et donc des droits sur le contenu de la base (les données), il convient de répondre à la définition posée par l'article L. 341-1 du CSP :

> *« Le producteur d'une base de données, entendu comme la personne qui prend **l'initiative et le risque des investissements** correspondants, bénéficie d'une protection du contenu de la base lorsque la constitution, la vérification ou la présentation de celui-ci **atteste d'un investissement financier, matériel ou humain substantiel**.*
> *Cette protection est indépendante et s'exerce sans préjudice de celles résultant du droit d'auteur ou d'un autre droit sur la base de données ou un de ses éléments constitutifs. »*

Nous aurons l'occasion de revenir plus en détail sur cette notion en fonction des différentes situations rencontrées par la FMI et l'AP-HM.

Les brevets quant à eux ont plus d'intérêt en matière de résultats de recherches pré-cliniques et notamment lorsque la FMI développe des inventions brevetables dans le cadre des recherches qu'elle peut mener à partir d'échantillons biologiques ou de données cliniques.

En effet, à l'issue d'une telle recherche la FMI peut obtenir des résultats brevetables et se posera alors la question de l'attribution des droits en fonction de la personnalité du ou des inventeurs.

3. LA FMI AGISSANT EN QUALITE DE PROMOTEUR DE RECHERCHES CLINIQUES

Au cours de nos entretiens, la FMI a émis le souhait de pouvoir se porter promoteur de recherches impliquant la personne humaine (RIPH) de type 2 ou 3. Il s'agit des recherches interventionnelles à risque et contraintes minimes et des recherches non interventionnelles, ci-après, respectivement, les RIPH 2 et les RIPH 3. La FMI n'a pas la volonté de se porter promoteur de recherches interventionnelles (RIPH 1).

Plus exactement, les membres du PMI souhaitent pouvoir initier et promouvoir des recherches de manière indépendante afin de ne pas être contraints par les procédures et délais subséquents imposés par l'AP-HM lorsque certains de ces personnels souhaitent initier une étude qui sera alors promue par l'AP-HM.

En effet, les membres du PMI estiment que les délais conduisant la DRCI à donner son accord à la promotion de RIPH 2 et 3 sont anormalement longs et les pénalisent.

Afin de ne plus être dépendants de ces délais, les membres du PMI souhaitent donc pouvoir confier la promotion de ces études à la FMI.

Celles-ci seront ensuite conduites au sein du PMI mais également dans d'autres centres d'investigations s'il s'agit d'études multicentriques.

Sous réserve de l'accord de l'AP-HM, le principe de cette promotion portée par la FMI avec une investigation conduite au sein du PMI peut être envisageable et pourra être détaillée dans le cadre de l'accord de coopération.
Il en effet nécessaire de profiter de cet accord pour rappeler les rôles et responsabilités de chacune des parties dans un tel schéma.

3.1 La FMI promoteur

Dans l'hypothèse où la FMI souhaite se porter promoteur de RIPH 2 et RIPH 3 c'est qu'elle décide d'en assumer la responsabilité, d'en assurer la gestion et vérifier que son financement est prévu (Art. L. 1121-1 du CSP).

La responsabilité endossée par le promoteur porte dans un premier temps sur la qualification de son étude (S'agit-il d'une RIPH ? A quelle catégorie appartient-elle, RIPH 1, 2 ou 3 ?) et dans un second temps sur le respect de la réglementation applicable à cette catégorie de recherche.

Le promoteur doit donc engager toutes les actions nécessaires afin de conduire sa recherche conformément aux règles en vigueur. Certaines de ses tâches peuvent être déléguées et devront l'être dans le cadre d'un contrat.

L'accord cadre de collaboration scientifique rappellera donc ces obligations incombant à la FMI et déchargera l'AP-HM de toutes responsabilités liées à la qualification de la recherche initiée par la FMI. Il sera d'ailleurs rappelé l'importance de bien distinguer l'identité du promoteur de celle du centre investigateur.

3.2 L'AP-HM centre d'investigation

Lors de la conduite d'une étude clinique, le promoteur doit se rapprocher d'investigateurs qui ont la charge de diriger et conduire la recherche sur un lieu (excepté pour certaines recherches particulières où l'investigateur, personne physique, est également promoteur).

Sans détailler le principe du cumul d'activités, il convient cependant de préciser que lorsqu'un investigateur dispose d'un statut d'agent public hospitalier temps plein, il ne peut pas prêter son concours à un promoteur sans disposer de l'autorisation de cumul de cette activité accessoire avec son activité principale, délivrée par sa hiérarchie.

Ainsi, en dehors de cette hypothèse de cumul d'activité, le promoteur ne contracte pas directement avec le médecin mais avec son « employeur », c'est-à-dire avec l'établissement de santé au sein duquel exerce l'investigateur.

3.3 La FMI responsable de traitement et l'AM-HM sous-traitant

Outre la réglementation relative aux recherches impliquant la personne humaine, le promoteur doit respecter celle relative à la protection des données.

Dans la situation envisagée, le promoteur sera considéré comme le responsable de traitement et tous les autres intervenants, tels que les centres investigateurs, comme des sous-traitants.

L'accord cadre de collaboration scientifique précisera les obligations de chacun des acteurs dans une telle situation afin de respecter les dispositions du RGPD et de la Loi Informatique et Libertés.

3.4 La contractualisation entre le promoteur et les centres d'investigation

Sauf exception, les contrats d'investigation sont donc signés entre le promoteur et l'établissement de santé de l'investigateur qui mettra à disposition du promoteur, les services de l'investigateur, de ses collaborateurs et les moyens nécessaires à la conduite de l'investigation.

Lorsque la recherche promue par le promoteur poursuit une finalité commerciale et qu'il s'agit d'une RIPH 1 ou 2, il est nécessaire d'utiliser la « convention unique » dont la forme et le contenu ont été fixés par un arrêté du 16 novembre 2016.

Cette convention unique vise à fixer les obligations de chacune des parties et surtout à préciser les conditions de prise en charge de tous les coûts liés à la recherche, qu'ils soient ou non relatifs à la prise en charge du patient, comprenant notamment les frais de personnel. (Art. L. 1121-16-1 du CSP)

Lorsque la recherche ne poursuit pas une finalité commerciale ou qu'il s'agit d'une RIPH 3, les parties ne sont plus dans l'obligation de recourir à la « convention unique » et retrouvent une totale liberté contractuelle.

L'accord cadre de collaboration scientifique devra disposer en annexe de trames de contrats d'application qui devront être utilisées pour chaque projet de recherche dans lequel l'AP-HM intervient comme centre investigateur pour une recherche promue par la FMI.
Selon les situations ce contrat d'application pourra être la « convention unique » (RIPH2 à finalité commerciale) ou une trame spécifique sur laquelle les parties se seront entendues.
La signature de tels contrats d'application permettra également à l'AP-HM d'être tenue informée des recherches conduites au sein du PMI et des coûts induits.

3.5 Les flux financiers entre le promoteur et le centre investigateur

Comme nous venons de le mentionner, la conduite d'une RIPH 2 ou 3 au sein d'un établissement de santé génère des coûts supplémentaires engendrés par la mise en œuvre du protocole du promoteur.

En d'autres termes, le promoteur peut mettre en œuvre son protocole grâce aux moyens dédiés par l'établissement de santé (personnel, matériel, consommables, produits de santé, etc.).

Conformément aux dispositions de l'article L. 1121-16-1 du CSP, ces coûts et surcoûts doivent être supportés par le promoteur.

La prise en charge de ces coûts et surcoûts permet également au promoteur de pouvoir revendiquer la qualité de producteur de la base de données générée lors de la conduite de l'essai clinique.

A défaut de supporter ces coûts et surcoûts, le promoteur risque d'être en difficulté pour démontrer l'existence d'investissements substantiels ayant conduit à la constitution de la base de données.

Faute de disposer de droits sur l'exploitation des données obtenues dans le cadre de la recherche clinique, il ne pourra revendiquer de droits sur les résultats de la recherche qui sont la résultante de l'analyse des données collectées dans le cadre de la recherche.

A contrario, la structure ayant supporté les investissements matériels, humains et/ou financiers à l'origine de la constitution de la base de données pourra revendiquer la qualité de producteur de la base.

Concrètement, lorsqu'une investigation est menée au sein du PMI, la FMI promoteur doit supporter les coûts engagés par l'AP-HM pour la conduite de la recherche.

A défaut d'une telle prise en charge, l'AP-HM pourra revendiquer la qualité de producteur ou coproducteur de la base de données constituée dans le cadre de la recherche et donc la propriété de tout ou partie des résultats de la recherche.

D'ores et déjà, la FMI et l'AP-HM peuvent envisager, dans le cadre de leur collaboration scientifique, le principe d'une prise en charge par l'AP-HM des coûts et surcoûts sans refacturation à la FMI et l'octroi, en contrepartie de cet effort financier, de la qualité de co-producteur de la base ainsi constituée, selon une quote-part restant à déterminer et proportionnelle à ses investissements.

3.6 L'obtention de subventions par le centre investigateur

Une partie du budget de fonctionnement des établissements de santé est constituée d'une dotation pour leurs missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI).

L'enveloppe MERRI se décompose en 2 parts :

- La part modulable : financement des surcoûts de la recherche en fonction d'indicateurs d'activité scientifiques dont :
  - Indicateur **publications scientifiques**, mesuré à l'aide du logiciel **SIGAPS,** représentant **57.5%** de la part de financement **;**
  - Indicateur **essais cliniques,** mesuré à l'aide du logiciel **SIGREC**, représentant **13.5%** de la part de financement ;
  - Indicateur relatif à l'enseignement (nombres d'étudiants en médecine, odontologie, pharmacie), représentant 29% de la part de financement.

- La part variable : elle finance des dépenses individualisables du type appels à projets de la DGOS, structures d'appui à la recherche clinique, activités hautement spécialisées assurées par des structures assumant un rôle de référence…

Nous nous intéresserons plus particulièrement à la part modulable et aux indicateurs « publications scientifiques » et « essais cliniques ».

Concernant l'indicateur SIGAPS : pour chaque publication, un score SIGAPS est calculé automatiquement en prenant compte :

- La catégorie de la revue (= « Impact Factor » en fonction de la discipline) ;
- La position de l'auteur ou la participation en tant qu'investigateur.

Le nombre de points associés à ces deux critères doit être multiplié pour obtenir le score SIGAPS. Le résultat sera ensuite multiplié par la valeur du point (648€ en 2017, valeur non trouvée pour 2020) pour obtenir le montant du financement.

Depuis 2014, un nombre de points (qui n'a pas changé depuis, conformément à la circulaire n°DGOS/R1/2020/60) est attribué en fonction de la **catégorie de l'article** et de la **position de l'auteur** :

Catégorie de la revue	**Points attribués**
Article de catégorie A	8 points
Article de catégorie B	6 points
Article de catégorie C	4 points
Article de catégorie D	3 points
Article de catégorie E	2 points
Article de catégorie NC	1 point

Position de l'auteur	**Points attribués**
1er et dernier auteur	4 points
2nd et avant-dernier auteur	3 points
3ème auteur	2 points
Autres position en tant qu'auteur	1 point
Participant en tant qu'investigateur	

Le score SIGAPS est calculé pour une période de 4 ans. Pour un financement en 2020 par exemple, les années prises en compte pour le calcul sont les années 2015, 2016, 2017, 2018.

A titre d'illustration, pour une revue de catégorie C, le 1er auteur rapportera 4*4=16 points, soit 10.368€ par an, pendant 4 ans à l'établissement de santé auquel il est rattaché, le 2ème auteur rapportera 3*4=12 points soit 7.776€ à l'établissement de santé auquel il est rattaché, etc.
Quand plusieurs auteurs appartiennent à un même établissement de santé, on comptabilise uniquement le meilleur score.

Concernant l'indicateur SIGREC : logiciel qui recense les données relatives aux essais cliniques.

Trois indicateurs distincts sont calculés en matière d'essais cliniques :

- **Le score « essais cliniques »** : cet indicateur recense le nombre d'essais ouverts et possède 2 composantes :
  - « essais promoteurs » = essais dont l'établissement est le promoteur ;
  - **« essais investigateurs » = participation en tant que centre investigateur aux essais promus par un autre établissement de santé**.

- **Le score « inclusions Promoteur »** : cet indicateur comptabilise le nombre d'inclusions dans les études pour lesquelles l'établissement est promoteur, tous centres confondus (nombres d'inclusions suivies chaque année par le promoteur).

- **Le score « Inclusions Investigateurs »** : cet indicateur comptabilise le nombre d'inclusions réalisées dans l'établissement pour des essais promus par un autre établissement de santé.

Les points sont pondérés en fonction de la phase de l'étude et de son caractère monocentrique ou multicentrique.

Il est à noter que dans l'hypothèse où l'établissement serait centre investigateur d'un essai promu par la FMI, il ne bénéficierait pas de financements au titre de l'indice SIGREC puisque le promoteur n'est pas considéré comme un établissement de santé.

Lors de nos échanges, la FMI a proposé de couvrir les éventuels surcoûts engendrés par les essais promus par ses soins par les dotations obtenues au titre des MERRI et selon l'indice SIGAPS.

En d'autres termes, la FMI envisage la possibilité que l'AP-HM soit indirectement indemnisée des surcoûts engagés pour les besoins de ses études par les retombées des publications scientifiques réalisées par les membres du PMI, intervenant comme investigateurs de ces recherches et donc auteurs des publications qui en découlent.

L'absence de prise en charge des surcoûts supportés par l'établissement de santé, tout en acquérant des droits sur des résultats cliniques constitue un avantage puisque ces résultats viennent accroitre le patrimoine de la Fondation. Ces résultats sont en effet susceptibles d'être exploités commercialement et donc générer des revenus sous différentes formes.

Cette solution soulève un risque juridique important pouvant notamment être qualifié de détournement de fonds publics au sens de l'article 432-15 du Code pénal.

En effet, un tel mécanisme conduirait la FMI, par l'économie réalisée du fait de la non prise en charge des coûts et des surcoûts, tout en revendiquant la qualité de « propriétaire » des résultats cliniques, à bénéficier indirectement de l'argent public destiné au fonctionnement d'un établissement public.

L'accord cadre de collaboration scientifique devra écarter un tel mécanisme et privilégier soit une prise en charge intégrale des coûts et surcoûts par la FMI soit un partage des droits, compte tenu de l'investissement commun réalisé par la FMI et l'AP-HM. L'AP-HM supportant seule les coûts et les surcoûts générés par la conduite de l'étude au sein de son Pôle. Ainsi, pour de telles recherches cliniques promues par la FMI, cette dernière et l'AP-HM pourraient être considérés comme coproducteur de la base constituée dans le cadre de la recherche clinique et par voie de conséquence, copropriétaires des résultats.

4. LES TRANSFERTS DE DONNEES PAR L'AP-HM AU PROFIT DE LA FMI

4.1 Le cadre réglementaire des transferts de données biologiques et cliniques

Il convient de rappeler que l'AP-HM est un établissement de santé, accueillant donc des patients et garant de leur sécurité et plus généralement du respect de leurs droits tout au long de leur séjour.

Dans le cadre de ses activités, l'AP-HM peut décider de conserver en vue d'un usage secondaire à des fins de recherche des échantillons biologiques. Il s'agit essentiellement de résidus de diagnostics ou opératoires qui, au lieu d'être détruits à l'issue d'éventuels légaux de conservation, sont conservés en vue d'être utilisés par l'établissement pour ses propres programmes de recherche ou en vue de leur transfert à destination d'autres équipes de recherches telles que celles de la FMI.

Le principe est équivalent en matière de données de santé où les établissements de santé peuvent décider d'exploiter les données des patients qu'ils détiennent dans une autre finalité que celle pour laquelle ces données ont été collectées, à savoir le soin, et en l'occurrence à des fins scientifiques.

Bien évidemment, l'établissement de santé est garant du respect de la réglementation permettant ces usages secondaires de données biologiques et cliniques à des fins scientifiques afin d'être en mesure de garantir la disponibilité juridique des échantillons biologiques et des données de santé, tout en s'assurant du respect du secret médical.

Il est en effet essentiel que le transfert de données biologiques ou cliniques, ou bien encore des données d'imagerie, ne conduise pas à une violation du secret médical.

Par ailleurs, les destinataires de ces données doivent également respecter un certain nombre d'obligations et notamment, s'agissant des échantillons biologiques, a minima, avoir déclaré leur activité de préparation et de conservation d'échantillons à des fins de recherche auprès du Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI).

> **L'accord cadre de collaboration scientifique rappellera les obligations respectives de chacune des parties lors du transfert d'échantillons biologiques et de données cliniques et/ou d'imageries à des fins de recherche.**

Enfin, lorsqu'un établissement de santé prend l'initiative de la constitution de collections ou de séries d'échantillons et/ou de jeux de données destinés à être utilisés à des fins scientifiques, il est généralement considéré comme producteur de base de données.

L'établissement dispose ainsi de droits sur le contenu de la base ;il peut donc les exploiter librement ou autoriser des tiers à les exploiter.

Ainsi, des bases de données complètes ou des parties de ces bases de données (jeux de données) peuvent faire l'objet de licences d'exploitation ou de cessions.

L'accord cadre de collaboration scientifique précisera les modalités encadrant ces opérations de transfert et les droits d'exploitation octroyés par le producteur de(s) la base(s) de données.

4.2 Les flux financiers dans le cadre des transferts de données

Un producteur de bases de données peut octroyer des droits d'exploitation sur le contenu de tout ou partie de sa base moyennant le versement d'une redevance d'exploitation qui peut prendre plusieurs formes.

Cette redevance vise à obtenir un retour sur les investissements réalisés par le producteur afin de constituer la base de données.

Le producteur de la base de données peut également préférer une démarche collaborative consistant en l'absence de versement d'une redevance mais en sollicitant une quote-part des droits sur les résultats obtenus par l'équipe de recherche en contrepartie de l'exploitation des données transférées.

En effet, comme mentionné précédemment, les résultats d'une recherche préclinique sont obtenus grâce au travail des chercheurs, à l'utilisation de ressources techniques et d'une matière première qui peut être des échantillons biologiques et/ou des données cliniques issues de bases de données.

A défaut de disposer d'une rémunération couvrant la mise à disposition et l'exploitation des données, le producteur de la base peut revendiquer une quote-part des droits sur les résultats obtenus grâce à l'exploitation de ses données.

En l'espèce, l'AP-HM pourrait mettre à disposition de la FMI, de manière permanente ou temporaire, certaines de ses ressources biologiques et cliniques en vue d'un usage scientifique sans que cette exploitation ne donne lieu au versement d'une redevance. Cependant, les parties pourraient convenir du principe d'une copropriété des résultats obtenus selon une quote-part restant à définir.

4.3 La coproduction de bases de données

Comme nous l'avons précisé précédemment, la qualité de producteur de base de données est octroyée à la personne qui atteste d'un investissement financier, matériel ou humain substantiel ayant permis la constitution d'une base de données.

Au cours de nos échanges, il a été évoqué la mise à disposition par la FMI au bénéfice de l'AP-HM et plus particulièrement du PMI d'une biobanque robotisée.

Cet équipement acquis par la FMI grâce à des fonds FEDER permet le stockage d'échantillons biologiques dans le cadre du soin.

Depuis le mois d'avril 2020, le PMI utilise cet équipement pour conserver les échantillons des patients accueillis au sein du Pôle.

Dans l'hypothèse où cette mise à disposition **ne donne lieu à aucune contrepartie financière au bénéfice de la FMI**, nous pouvons considérer que cette dernière participe à la création de cette base de données constituée d'échantillons biologiques de patients.

En effet, elle fournit l'équipement permettant d'assurer la conservation et la gestion de ces échantillons tandis que l'AP-HM fournit les échantillons et les résultats associés permettant de connaitre les caractéristiques cliniques et biologiques.

Ces échantillons peuvent, dans les conditions légales évoquées précédemment, une fois qu'ils sont considérés comme des résidus devant être détruits, faire l'objet d'une conservation en vue d'un usage scientifique. Ils changent donc de statut, passant de statut de résidus biologique à celui d'échantillon biologique qualifié (EBQ).

La biobanque robotisée permet ce changement de statut et la gestion de la conservation des EBQ à des fins de recherche. Elle permet donc la constitution de collections ou plutôt de séries d'échantillons présentant des caractéristiques communes et susceptibles d'être utilisés par des équipes de recherche.

Nous pouvons donc considérer que la FMI et l'AP-HM réalisent des investissements financiers, matériels et humains substantiels en vue de la constitution de cette série d'échantillons et peuvent être à ce titre considérés comme coproducteurs de la base de données ainsi constituée.

L'accord cadre de collaboration scientifique pourra acter cette qualité de coproducteur de la base de données constituée au sein du PMI et organiser les modalités d'exploitation de celle-ci et des EBQ qui la composent.

Cet équipement peut également permettre la conservation d'échantillons biologiques collectés dans le cadre de RIPH promues par la FMI. Ces collections d'échantillons biologiques constituées dans le cadre d'une RIPH suivent un régime autonome. Ainsi, pour chaque collection, et donc pour chaque recherche, il convient d'identifier les personnes à l'origine des investissements permettant la conduite de la recherche clinique et donc de la constitution de la collection d'échantillons biologiques prévue par le protocole.

Ces collections ou les échantillons qui les composent peuvent également être utilisés ultérieurement pour d'autres programmes de recherches, sous réserve du respect des conditions fixées par la réglementation, et le producteur ou les coproducteurs devront préciser leurs conditions d'exploitation.

L'accord cadre de collaboration scientifique pourra prévoir une telle hypothèse et préciser les modalités d'exploitation des collections issues de recherches cliniques, et des EBQ qui les composent.

4.4 La coresponsabilité de traitements de données à caractère personnel

Compte tenu de la possible reconnaissance de la qualité de coproducteur de la base de données constituée au sein du PMI, il convient de s'interroger sur l'existence d'une éventuelle responsabilité conjointe des traitements de données qui en découlent.

La biobanque robotisée permet de conserver et gérer des échantillons biologiques dans le cadre du soin et à des fins de recherche.

S'agissant de la finalité médicale et sans réaliser une analyse détaillée, nous pouvons considérer que l'AP-HM intervient comme responsable de traitement et que la FMI qui fournit une solution technique agit comme sous-traitant.

Si l'accord cadre de collaboration scientifique aborde la question de la mise à disposition de la biobanque robotisée aux fins de conserver les échantillons biologiques des patients, il conviendra de prévoir les obligations respectives des parties induites par ce traitement et l'opération de sous-traitance qui en découle.

S'agissant de la finalité scientifique, la question se pose de la responsabilité conjointe du traitement qui en découle, à savoir celui mis en œuvre pour gérer les échantillons biologiques et les données associées en vue de leur usage dans le cadre de recherches.

En application des dispositions de l'article 26 du RGPD, lorsque deux responsables du traitement ou plus déterminent conjointement **les finalités** et **les moyens** du traitement, ils sont les responsables conjoints du traitement.

Compte tenu de la collaboration active entre les services de l'AP-HM et la FMI pour permettre la création de ce traitement induit par la création de ce centre de ressources biologiques, à partir des ressources et moyens de chacune des parties, nous pourrions considérer l'existence d'une coresponsabilité de traitement.

Cette positon pourra être discutée avec les DPO de l'AP-HM et de la FMI afin d'être confirmée ou infirmée.

Si l'existence d'une responsabilité conjointe de traitement est validée par les parties, l'accord cadre de collaboration scientifique, ou l'une de ses annexes, pourra permettre de définir de manière transparente leurs obligations respectives aux fins d'assurer le respect des exigences du RGPD.

5. L'ATTRIBUTION DES DROITS DE PROPRIETE

Dans le cadre de ses programmes de recherches et notamment de recherche préclinique ou à partir de données cliniques, la FMI peut faire intervenir son propre personnel (étudiant chercheur ou chercheur) mais peuvent également intervenir du personnel de l'AP-HM et notamment des médecins qui vont encadrer ces chercheurs.

A noter qu'un accord semble exister entre l'AP-HM et l'Université Aix-Marseille (AMU) visant à répartir à part égale les droits de propriété intellectuelle générés par les bi appartenant (PU-PH/MCU-PH) et nous partirons donc du postulat que l'AP-HM et l'AMU ne constituent d'une entité.

Outre le sujet des droits conférés au producteur de bases de données, largement évoqué précédemment, il convient également de s'interroger sur les règles relatives au droit de la propriété intellectuelle et industrielle français, afin de déterminer les principes applicables ainsi que les éventuelles mesures à mettre en place afin de sécuriser l'attribution des droits sur les résultats.

5.1 Les droits d'auteur

En matière de droit d'auteur français, le principe applicable est celui de l'attribution des droits d'auteur à l'auteur personne physique, quel que soit son statut professionnel, conformément aux dispositions de l'article L. 111-1 du Code de la propriété intellectuelle, lequel dispose que :

« *L'auteur d'une œuvre de l'esprit jouit sur cette œuvre, du seul fait de sa création, d'un droit de propriété incorporelle exclusif et opposable à tous*. […]
L'existence ou la conclusion d'un contrat de louage d'ouvrage ou de service par l'auteur d'une œuvre de l'esprit ***n'emporte pas dérogation à la jouissance du droit reconnu par le premier alinéa****, sous réserve des exceptions prévues par le présent code. Sous les mêmes réserves,* ***il n'est pas non plus dérogé à la jouissance de ce même droit lorsque l'auteur de l'œuvre de l'esprit est un agent*** *de l'Etat, d'une collectivité territoriale, d'un établissement public à caractère administratif, d'une autorité administrative indépendante dotée de la personnalité morale ou de la Banque de France* ».

Aux termes de cet article, il est établi que les droits d'auteur sur une œuvre de l'esprit appartiennent par principe à l'auteur, peu important que celui-ci soit contractuellement lié à un employeur pour le compte duquel il a réalisé cette œuvre, et ce qu'il s'agisse d'un auteur salarié ou d'un agent public.

Ainsi, il convient de noter que les droits d'auteur sur une œuvre créée par un salarié de la FMI ou par un agent public hospitalier de l'AP-HM, dans le cadre d'un projet de recherche, appartiendront donc par principe audit salarié ou agent public.

A ce titre, il convient toutefois de garder à l'esprit que la protection de résultats par le droit d'auteur suppose que la création réalisée constitue une œuvre de l'esprit originale, c'est-à-dire une œuvre dite *« empreinte de la personnalité de l'auteur »*, ce qui implique plus particulièrement que cet auteur puisse démontrer qu'il a fait preuve d'un effort créatif et a fourni un apport intellectuel propre.

En revanche, dès lors qu'une œuvre créée par un agent de l'AP-HM, telle qu'un écrit scientifique relatif à la recherche, est considérée comme originale, ledit agent public est en principe titulaire de l'ensemble des prérogatives attachées à sa qualité d'auteur, et plus particulièrement des droits de reproduction et de représentation de son œuvre.

En conséquence, dans de telles conditions, l'exploitation par l'AP-HM d'une œuvre créée par un agent public nécessiterait une cession de droits d'auteur au profit de l'AP-HM, dans les conditions prévues par les articles L. 131-3 et suivants du CPI, définissant plus particulièrement les droits cédés, ainsi que le périmètre de la cession.

Par exception, l'AP-HM ou la FMI pourrait être *ab initio* titulaire des droits d'auteur relatifs à des œuvres créées dans le contexte de projets de recherche dans l'hypothèse où de telles œuvres seraient créées de manière collective par plusieurs salariés ou agents dans le cadre de leurs fonctions.

En effet, conformément à l'article L. 113-2 alinéa 3 du CPI : « *Est dite collective l'œuvre créée sur l'initiative d'une personne physique ou morale qui l'édite, la publie et la divulgue sous sa direction et son nom et dans laquelle la contribution personnelle des divers auteurs participant à son élaboration se fond dans l'ensemble en vue duquel elle est conçue, sans qu'il soit possible d'attribuer à chacun d'eux un droit distinct sur l'ensemble réalisé* ».

A cet égard, une œuvre créée par des salariés de la FMI ou des agents de l'AP-HM seraient considérées comme collectives dès lors que :

- L'œuvre est créée à l'initiative de la FMI ou de l'AP-HM ;
- L'œuvre est éditée, publiée et divulguée sous la direction et le nom de l'AP-HM ou de la FMI ;
- L'œuvre a été créée par plusieurs salariés et/ou agents et constitue une œuvre globale sur laquelle il n'est pas possible de différencier les contributions personnelles de chacun des agents et/ou salariés.

Une telle œuvre pourrait notamment consister en une publication scientifique portant sur un projet de recherche, à laquelle auraient contribué plusieurs agents de l'AP-HM et/ou salariés de la FMI, créée à l'initiative de l'AP-HM et/ou de la FMI et qui serait divulguée sous le nom des personnes morales.

Néanmoins, les conditions susvisées étant cumulatives, ce n'est que dans l'hypothèse où celles-ci sont toutes réunies que l'AP-HM et/ou la FMI pourrai(en)t se prévaloir de la qualification d'œuvre collective et ainsi revendiquer la titularité des droits d'auteur.

L'accord cadre de collaboration scientifique devra fixer ces règles en évoquant les différentes situations pouvant être rencontrées par l'AP-HM et la FMI donnant lieu à la création d'œuvre par leurs agents.

5.2 Les inventions brevetables

Le régime juridique applicable en matière de brevet d'invention créé par des salariés ou des fonctionnaires et agents publics est sensiblement différent du régime juridique en matière de droit d'auteur.

En effet, les dispositions des articles L. 611-7 ; R. 611-1 et suivants, et R. 611-11 et suivants du Code de la propriété intellectuelle ont établi un régime spécifique aux inventions réalisées par des inventeurs ayant la qualité de salarié, de fonctionnaire ou d'agent public, lesquels sont soumis aux mêmes dispositions légales conformément à l'article R. 611-11 du CPI.

Ce régime opère une distinction entre trois types d'inventions pouvant être réalisées dans le cadre d'une activité professionnelle, en fonction des circonstances dans lesquelles elles sont créées, à savoir :

- Les inventions de mission
- Les inventions hors mission attribuables
- Les inventions hors mission non attribuables.

i. Régime des inventions de mission

D'après l'article L. 611-7, 1. du Code de la propriété intellectuelle, « *les inventions faites par le salarié dans l'exécution d'un contrat de travail* ***comportant une mission inventive qui correspond à ses fonctions effectives****, soit d'études et de recherches qui lui sont explicitement confiées,* ***appartiennent à l'employeur*** ».

De la même manière, l'article R. 611-12, 1. du Code de la propriété intellectuelle précise quant à lui que : ***« Les inventions faites par le fonctionnaire ou l'agent public dans l'exécution soit des tâches comportant une mission inventive correspondant à ses attributions, soit d'études ou de recherches qui lui sont explicitement confiées appartiennent à la personne publique pour le compte de laquelle il effectue lesdites tâches, études ou recherches …*** »

Ainsi, il ressort de ces dispositions légales qu'une « invention de mission » est caractérisée dès lors qu'une fonction inventive est confiée à l'agent public, que ce soit inscrit de manière permanente dans son contrat de travail, ou de manière ponctuelle dans le cadre d'un projet d'étude ou de recherche particulier organisé par un document quelconque.

Pour être permanente, l'invention de mission suppose le cumul de trois critères :

- Une mission inventive,
- Une fonction effective de l'inventeur,
- Une invention faite à ce titre.

Par conséquent, pour qu'une invention réalisée par un salarié de la FMI ou un agent de l'AP-HM dans le cadre d'un projet de recherche soit considérée comme une invention de mission, il convient de déterminer si celle-ci est le résultat :

- Soit de recherches réalisées par cette personne dans le cadre de son contrat de travail comportant une mission inventive ;
- Soit d'études ou de recherches qui lui ont été explicitement confiées par la FMI ou par l'AP-HM au sein de laquelle il exerce ses fonctions.

Dès lors que ces conditions cumulatives sont remplies, l'invention appartiendra à la FMI ou à l'AP-HM, cette dernière pouvant dès lors déposer une demande de brevet auprès de l'Institut Nationale de la Propriété Industrielle.

ii. Régime des inventions hors mission attribuables

En vertu de l'article L. 611-7, 2. du CPI : « *Toutes les autres inventions appartiennent au salarié. Toutefois, lorsqu'une invention est faite par un salarié soit dans le cours de l'exécution de ses fonctions, soit dans le domaine des activités de l'entreprise, soit par la connaissance ou l'utilisation des techniques ou de moyens spécifiques à l'entreprise, ou de données procurées par elle,* ***l'employeur a le droit****, dans des conditions et délais fixés par décret en Conseil d'Etat,* ***de se faire attribuer la propriété ou la jouissance*** *de tout ou partie des droits attachés au brevet protégeant l'invention de son salarié* ».

D'après ces dispositions légales, une invention réalisée par un salarié de la FMI ou un agent public de l'AP-HM serait qualifiée d'invention hors mission attribuable si l'inventeur a réalisé cette invention :

- Soit dans le cours de l'exécution de ses fonctions ;
- Soit dans le domaine des activités de l'employeur concerné ;
- Soit par la connaissance ou l'utilisation de techniques, de moyens spécifiques à cet employeur ou de données procurées par lui.

Dans une telle hypothèse, la FMI ou l'AP-HM peuvent se faire attribuer les droits sur cette invention, en contrepartie du versement d'un juste prix au salarié, fonctionnaire ou agent public, en vue de déposer une demande de brevet sur celle-ci et ainsi de pouvoir l'exploiter.

Dans un tel contexte, l'inventeur est tenu de déclarer l'invention à son employeur, i.e. l'AP-HM ou la FMI, en vue de lui permettre de revendiquer l'attribution des droits dans les délais définis par la loi.

A défaut de revendication, ledit inventeur sera libre de déposer une demande de brevet en son nom personnel.

iii. Régimes des inventions hors mission non attribuables

Aux termes de l'article L. 611-7 du CPI, les inventions qui ne peuvent être rattachées aux activités conduites par la FMI et par l'AP-HM, et plus particulièrement au domaine médical du soin et de la recherche, seront quant à elles qualifiées d'invention hors mission non attribuables.

De telles invention appartiennent aux salariés, fonctionnaires ou agents publics qui les créent, de sorte que la FMI et l'AP-HM ne peuvent se prévaloir de droits sur celles-ci.

En revanche, tout salarié de la FMI ou de l'AP-HM qui réalise une invention est tenu d'en faire la déclaration auprès de son employeur, quand bien même celle-ci ne présente pas de lien de rattachement à son activité professionnelle, afin de permettre à l'employeur de valider la qualification retenue par l'inventeur ou, le cas échéant, pouvoir contester la qualification et revendiquer l'attribution des droits sur celle-ci.

L'accord cadre de collaboration scientifique rappellera ces différents régimes juridiques et fixera les conditions d'attribution d'éventuelles quotes-parts de propriété sur des brevets pouvant être déposés à l'issue de programmes de recherches menés conjointement par la FMI et l'AP-HM.

Mark SURMAN
Avocat

Thomas ROCHE
Avocat associé

Pièce jointe 15 : Règlement intérieur du comité d'éthique 2016

COMITE D'ETHIQUE
IHU MEDITERRANEE INFECTION
JANVIER 2016
REGLEMENT INTERIEUR

La mission du comité d'éthique de l'IHU Méditerranée Infection est d'offrir aux chercheurs de l'Institut une instance d'évaluation éthique pour les projets de recherche qui ne relèvent pas du CPP.

La loi Jardé définit les Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) comme des recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Elles sont divisées en 3 catégories (RIPH 1 à 3) et font l'objet de procédures spécifiques impliquant en particulier l'avis d'un CPP (art. L. 1121-1 C. sant. pub.).

Le comité d'éthique rend des avis sur des cas concrets qui lui sont soumis. Il a un rôle d'évaluation *a priori* des protocoles, avant que la recherche ne soit mise en oeuvre. Enfin, il a pour vocation de permettre aux chercheurs qui ne relèvent pas du domaine de compétence des CPP, d'obtenir l'avis d'un comité d'éthique, en vue d'une publication ou de l'obtention d'un financement.

I - Le comité d'Ethique

A. L'organisation du comité

1 . Reconnaissance du comité d'éthique

Le comité Ethique a fait l'objet d'une reconnaissance par le conseil d 'administration de l'IHU Méditerranée Infection en date du 24 Mai 2016.

2. Composition du comité d'éthique

Sa composition est multidisciplinaire. Il doit comprendre au moins un membre titulaire ayant une expérience dans le domaine des questions éthiques, et de membres ayant des expertises médicales ou para-médicales dans des domaines différents. Un coordinateur est chargé d'assurer la synchronisation des activités du comité.

3. La présidence

Le comité est doté d'un Président désigné par les membres du comité parmi les membres

externes à l'IHU. La durée de son mandat est égale à celle de celui des membres du comité, soit trois ans. Son mandat est renouvelable une seule fois.

4. Indépendance du comité

Le Comité d'éthique de l'IHU exerce ses missions en toute indépendance. Le membre coordinateur ne prend pas part aux délibérations et décisions du comité.

B - Fonctionnement du comité

1. Règles de fonctionnement

Le comité se réunit en fonction des demandes d'avis qui lui sont soumises. Les membres du comité sont convoqués par le membre coordinateur. L'ordre du jour est fixé en fonction des demandes d'avis.

2. Les règles de confidentialité.

La confidentialité s'impose, en effet, pour toute information reçue dans le cadre de l'accomplissement des missions des membres du comité, ainsi que pour tout document concernant un protocole de recherche soumis au comité pour avis. La confidentialité concerne ainsi les projets, les avis des experts et les rapports.

3 . Quorum

Le quorum est atteint lorsque la moitié au moins des membres composant le Comité sont présents. Une seconde réunion est organisée pour le cas où le quorum n'est pas atteint.

Le Comité se prononce à la majorité des voix des membres présents. En cas de partage des voix, la voix du président est prépondérante.

II. L'examen des protocoles de recherche

Le comité d'éthique a pour mission commune de délivrer un avis éthique sur les protocoles de recherche qui leur sont soumis.

A. La procédure d'examen des protocoles

La saisine du comité d'éthique. Le comité d'éthique peut être saisi directement par des chercheurs qui soumettent un protocole au comité en vue de son évaluation éthique

La constitution du dossier

Le comité d'Ethique examine des dossiers légers, composés du protocole de recherche, du formulaire d'information et de consentement, éventuellement des affiches publicitaires concernant le recrutement des sujets ou des publications scientifiques des chercheurs.

Prévention des conflits d'intérêts

Le ou les membres concerné(s) directement ou indirectement par une demande d'avis est (sont) exclu(s) des délibérations et décisions du comité concernant cette demande

B. Les avis

1. Les catégories d'avis

L'avis peut être « favorable » , « favorable sous réserve de …» , ou « défavorable ».

L'avis du comité est adressé au responsable scientifique l'ayant sollicité dans un délai de trente jours maximum suivant la décision rendue. Le refus de donner un avis favorable doit être motivé et les raisons de la décision doivent être notifiées, par écrit, au responsable scientifique de la recherche.

2. L'archivage des avis

Tous les avis rendus sont archivés par le membre coordinateur et conservés sous forme papier et numérique.

Pièce jointe 16 : Contrat synallagmatique de raccordement avril 2020

Hôpitaux Universitaires de Marseille | ap hm

DIRECTION GÉNÉRALE

Jean-Olivier ARNAUD
Directeur Général

Professeur Dominique ROSSI
Président de la CME

Marseille, le 27 avril 2020

Madame Yolande OBADIA
Monsieur le Professeur Didier RAOULT
Fondation Méditerranée Infection
19-21 Bd Jean Moulin
13005 Marseille

Nos réf : 044-2020/EG-P/LC

Objet : Réponse Connexion de la bio-banque de l'IHU au système informatique de l'AP-HM

Madame la Présidente,
Monsieur le Professeur,

Le Professeur Pierre Edouard Fournier a sollicité l'accord de la Direction Générale et de la Commission Médicale d'Etablissement de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille pour organiser une connexion anticipée de la bio-banque robotisée de la Fondation Méditerranée Infection au système informatique de l'AP-HM.

Suite à la réunion qui s'est tenue avec lui le 15 avril, nous vous confirmons notre accord pour cette connexion à durée limitée, sous réserve de la mise en conformité règlementaire de ces transferts d'échantillons et de données cliniques au cours des 6 prochains mois dans le cadre juridique en vigueur.

Il s'agira, pour votre Fondation (FMI) de procéder, avant le **1er novembre 2020**, à l'analyse d'impact du traitement et à la déclaration du traitement ainsi que de la collection biologique de la FMI, et de transmettre ces éléments à l'AP-HM. En sus, il sera nécessaire de lier les deux entités dans le cadre d'un contrat de transfert de données.

Le raccordement de la bio-banque de la FMI au système d'information de l'AP-HM nécessite, par ailleurs, que le traitement de données à caractère personnel permettant de gérer la bio-banque soit lui-même en conformité avec le RGPD.
Il sera nécessaire de conclure **un contrat de co-traitance ou de sous-traitance de données à caractère personnel entre l'AP-HM et la Fondation**. Ce contrat devra préciser la répartition de responsabilités entre l'AP-HM et son co-contractant. Il sera préparé par les DPO concernés et signés par les responsables du traitement des données.

.../...

Annexe 1 :
Contrat d'engagement synallagmatique
Entre l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (AP-HM) et
La Fondation Méditerranée Infection (FMI)

Date :

Lieu :

Nous soussignés, le Directeur Général de l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Monsieur Jean Olivier ARNAUD, et le Président de la Commission Médicale d'Etablissement de l'AP-HM, Monsieur le Professeur Dominique ROSSI, autorisons et procédons à la mise en place de l'interface entre l'outil SGL de l'AP-HM et le robot congélateur de la Fondation Méditerranée Infection, à compter du 1er mai 2020.

Nous soussignés, la Présidente de la Fondation Méditerranée Infection (FMI), Madame Yolande OBADIA, et le Directeur de la FMI, Monsieur le Professeur Didier RAOULT, nous engageons à mettre en conformité règlementaire les éléments et données de la collection d'échantillons de la FMI à la date échéance du 1er novembre 2020.

A cette date, la FMI se sera chargée :

- De l'analyse d'impact du traitement des données à caractère personnel ;
- De la déclaration de la collection d'échantillon auprès des autorités compétentes ;
- De la déclaration du traitement auprès de la CNIL.

Nous, représentants de l'AP-HM et nous, représentants de la FMI, nous engageons conjointement à avoir conclu le contrat de transfert de données et le contrat de co-traitance (ou de sous-traitance) des données à caractère personnel concernant les patients de l'AP-HM à la date échéance du 1er novembre 2020. Faute de ces mises en conformité, les connexions informatiques et le transfert des données de l'AP-HM vers la FMI seront suspendues.

Jean-Olivier ARNAUD
Directeur Général
AP-HM

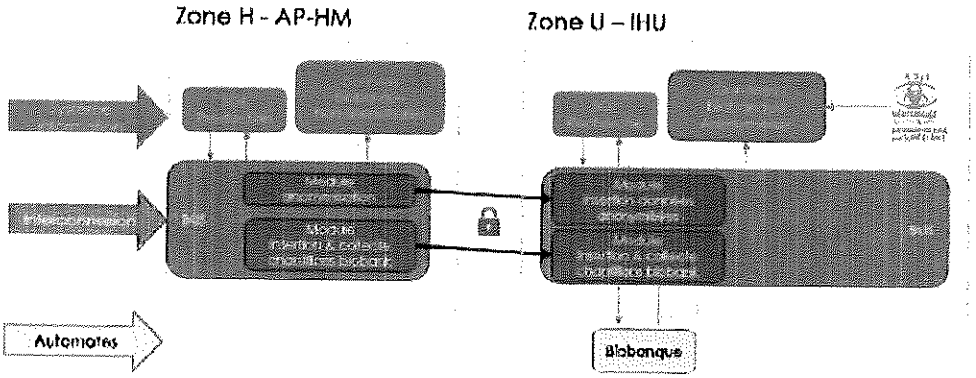
Professeur Dominique ROSSI
Président de la CME
AP-HM

Professeur Didier RAOULT
Directeur de la Fondation
Méditerranée Infection

Fondation de Coopération Scientifique
IHU
MÉDITERRANÉE INFECTION
19-21 bd Jean Moulin
13005 Marseille - France
N° Siret : 501 980 882 00010
Tél. : 04 13 73 22 11

Yolande OBADIA
Présidente de la Fondation
Méditerranée Infection

Fondation de Coopération Scientifique
IHU
MÉDITERRANÉE INFECTION
19-21 bd Jean Moulin
13005 Marseille - France
N° Siret : 501 980 882 00010
Tél. : 04 13 73 22 11

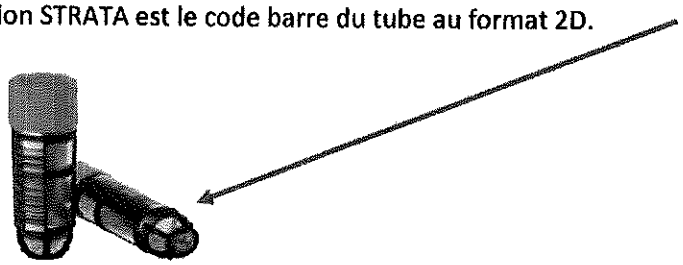


Les solutions logicielles disponibles dans le SIH de l'APHM et de la FMI ne répondant pas aux spécifications de la biobanque robotisée, la solution Enovacom biobanque dans le cadre du projet initial (2015) a été finalisée.

Enovacom Biobanque est une application middleware qui permet de communiquer entre les différentes composantes du SIH décrit précédemment dont le robot Strata lui-même.

Le logiciel ENOVACOM biobanque est déployé dans chacune des zones et aucun croisement de requêtes n'est possible entre les zones H et U pour des raisons de confidentialité et d'intégrité.

Les données véhiculées dans le flux entre le SIH APHM et la FMI sont pseudonymisées (cf. cadenas). On ne peut pas parler d'anonymisation car les 3 données en rouge (cf. modèle de données ci-dessous) se retrouvent sans changement dans le SIH APHM et le SIH FMI. Toutefois, la seule données présente dans la solution STRATA est le code barre du tube au format 2D.



Le code 2D qui peut permettre de revenir au patient est protégé dans le SIH APHM et seulement 2 personnes de la FMI ont accès aux données. Un relevé des opérations est réalisé de manière automatique sur cette donnée critique en termes de confidentialité.

La mise en œuvre de l'interface peut être suspendue à tout moment.

Données	Description
_id	Identifiant interne
_nom	Nom du patient
_prenom	Prenom du patient
_age	Age du patient

Données	Description
_datePrelvt	Date du prélèvement
_stockage	Identifiant biobanque
_nom	Identifiant du responsable
_dateEntree	Date d'entrée dans la biobanque

Pièce jointe 17 : Convention de mise à disposition de logiciel

CONVENTION DE MISE A DISPOSITION DE LOGICIEL

ENTRE LES SOUSSIGNES :

1. **L'ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE MARSEILLE**

Etablissement public de santé régi par les dispositions des articles L. 6141-1 et suivants du Code de la santé publique, dont le siège est à MARSEILLE (13005) 80, rue Brochier, dont le numéro SIRET est 261 300 081 00484, inscrit au FINESS sous le numéro *130786049*,

Représenté par son Directeur Général, Monsieur Jean-Olivier ARNAUD

Ci-après dénommée « l'AP-HM» ;

ET :

2. **LA FONDATION MEDITERRANEE INFECTION**

La Fondation « Méditerranée Infection », Fondation de coopération scientifique régie par les articles L344-11 et suivants du Code de la recherche, dont le siège est situé au 19-21 boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille,

Représentée par son Directeur, Monsieur Didier RAOULT ayant tous pouvoirs à l'effet des présentes ;

Ci-après dénommé «FMI » ;

Ci-après désignés ensemble « les Parties » ;

IL A ETE PREALABLEMENT EXPOSE CE QUI SUIT

I. FMI est propriétaire des logiciels suivants :
   - ESV2 développé par la société Enovacom
   - EDR développé par la société Enovacom
   - Pilot4Lab développé par la société Partner4Lab
   - Des ½ interfaces éventuellement nécessaires pour l'intégration de ces logiciels dans le SIH de l'AP-HM

   Ces logiciels sont nécessaires à la mise en œuvre de 2 traitements informatiques :
   - **AP-HM responsable du traitement** : *« réalisation d'analyses et génération de résultats de microbiologie »*
   - **FMI responsable du traitement** : *« pilotage de la biobanque FMI et alimentation d'un entrepôt de données pseudonymisées pour les activités de recherche»*

II. Ces logiciels seront interfacés avec d'autres logiciels du Système d'Information Hospitalier de l'AP-HM selon les normes d'interopérabilité en vigueur.

III. Ces logiciels seront installés dans les infrastructures de l'AP-HM selon les règles de sécurité en vigueur à l'AP-HM.

IV. Pour des raisons techniques, de responsabilité, de respect de ses certifications, d'organisation, de sécurité l'AP-HM sera en charge du maintien en conditions opérationnelles de ces logiciels et conclura en son nom un contrat de maintenance avec les fournisseurs cités précédemment.

V. Une mise à disposition des logiciels à titre gratuit est donc conclue entre la FMI et l'AP-HM.

VI. FMI a préalablement recueilli l'accord de la société Enovacom pour une utilisation dérogatoire aux conditions habituelles de licence desdits logiciels et de leurs éventuelles évolutions (Cf. **Annexe 1**).

CECI EXPOSE, IL A ETE CONVENU ET ARRETE CE QUI SUIT :

ARTICLE 1 : OBJET

FMI met à disposition de l'AP-HM 3 logiciels : ESV2, EDR et Pilot4Lab, pour la réalisation de certaines analyses de microbiologie, la constitution d'un entrepôt de données AP-HM permettant l'alimentation d'un entrepôt miroir « pseudonymisé » à des fins de

recherche IHU l'indexation des échantillons stockés dans la biobanque FMI ainsi que le pilotage de cette dernière (mise en banque et extraction).

Ces 3 logiciels, leurs paramétrages et les interfaces associées ont vocation à être intégrés dans le système d'information de l'AP-HM.
En effet, le pôle MIT de l'APHM formule des besoins fonctionnels qui ne sont pas couverts par les logiciels métier du marché et qui nécessitent des solutions spécifiques objet de la présente convention.

L'AP-HM conclura un contrat de maintenance de ces logiciels avec ENOVACOM.

La mise à disposition concerne les logiciels décrits à l'article 2 mais aussi toutes les versions, modules et paramétrages ultérieurs qui seront installés.

En annexe 1 les échanges FMI/Enovacvom dont le courrier A/R Enovacom à FMI autorisant FMI à mettre à disposition de l'APHM les logiciels cités ci-dessus afin de conclure un contrat de maintenance au nom de l'APHM.

ARTICLE 2 : DESIGNATION DES LOGICIELS

Nom du logiciel	Société éditrice	Version lors de la mise à disposition
Enovacom Suite V2	Enovacom	2.43
EDR	Enovacom	3.4.1
Pilot4Lab	Pilot4Lab	- ExAct Manager pour 4 postes - 4 ½ connecteurs MaldiBiotyper, - ½ connecteur Antilogic/ESV2/TD-Nexlabs

ARTICLE 3 : DUREE

La présente convention de mise à disposition prend effet rétroactivement à compter du 24 avril 2020, date de mise en œuvre opérationnelle de la solution.

La présente mise à disposition est consentie et acceptée pour une durée d'une année commençant à courir le 24 avril 2020 pour prendre fin le 23 avril 2021. A l'issue du délai sus-indiqué, faute par l'une ou l'autre des parties d'avoir notifiée à son co-contractant

aux présentes, par lettre recommandée avec accusé de réception, trois mois avant sa date d'échéance, son intention d'y mettre fin, celle-ci sera reconduite chaque année tacitement pour une période d'une année supplémentaire.

ARTICLE 4 : UTILISATION DES LOGICIELS ET INTEGRATION DANS LE SI AP-HM

L'objectif général de ces logiciels intégrés au SIH de l'AP-HM est la mise en œuvre de 2 traitements :

- la « *réalisation d'analyses et génération de résultats de microbiologie* » par :
  - ESV2 : EAI dédié à la solution, en charge de l'ensemble des échanges internes et avec le SIH AP-HM (TD-Nexlabs)
  - Pilot4Lab : pilotage des automates Maldi-tof et génération de résultats
- le « *pilotage de la biobanque FMI et l'alimentation d'un entrepôt de données pseudonymisé pour les activités de recherche*» par :
  - EDR : constitution d'un entrepôt de données AP-HM (EDR) et d'un réplica pseudonymisé (EDR IHU) pour les activités de recherche de l'IHU
  - la mise en œuvre de flux normalisés entre TD-Nexlabs et ESV2 mais aussi entre EDR et la biobanque FMI permettant le pilotage du robot

ARTICLE 5 : PROPRIÉTÉ – DROIT DE MODIFICATION

Les licences de logiciels ESV2, EDR et Pilot4Labo restent l'entière propriété de FMI.

Aucune modification sur les logiciels mis à disposition ne peut être effectuée par l'AP-HM.

FMI se réserve le droit exclusif de solliciter la modification, l'adaptation, l'évolution de tout ou partie des logiciels mais afin de garantir la faisabilité technique, le respect des règles de sécurité et les contraintes organisationnelles de l'AP-HM, une mise en production des évolutions ne pourra être décidée et planifiée qu'après concertation et accord express de l'AP-HM.

Le coût de ces éventuelles évolutions reste à la seule charge de FMI.

ARTICLE 6 : ACCES AUX LOCAUX

La FMI devra se conformer aux règles d'organisation, de fonctionnement et de sécurité en vigueur pour l'accès aux locaux hébergeant les logiciels mis à disposition telles

qu'elles sont définies par l'AP-HM, seuls les personnels de production et les sous-traitants habilités étant autorisés à y accéder.

ARTICLE 7 : RESPONSABILITES AP-HM

L'AP-HM reste seule responsable du traitement *« réalisation d'analyses et génération de résultats de microbiologie »*. A ce titre, elle assure, elle-même ou en faisant appel à ses sous-traitants :

- **L'intégration au SIH**
  - Les logiciels mis à disposition seront intégrés au SIH selon les règles de sécurité, les plannings, les priorités, la méthodologie et les ressources financières de l'AP-HM.
  - L'AP-HM se réserve le droit de refuser une mise en production si ces contraintes ne sont pas respectées.

- **La sécurité du système :**
  - Les logiciels mis à disposition doivent respecter l'ensemble des règles de sécurité en vigueur en France et à l'AP-HM. Les engagements des éditeurs sont annexés à la présente convention.
  - La FMI est responsable des logiciels mis à disposition et devra tout mettre en œuvre auprès de ses fournisseurs pour garantir la conformité des évolutions ultérieures.
  - L'AP-HM se réserve le droit de refuser toutes mises en production si ces règles ne sont pas respectées.

- **La maintenance en conditions opérationnelles,**
  - Les logiciels mis à disposition feront partie intégrantes de la cartographie applicative du SIH AP-HM et seront, à ce titre, maintenus en conditions opérationnelles selon les règles de l'AP-HM : contrat de service, contrat de maintenance avec les fournisseurs, moyens techniques et humains de l'AP-HM.

- **Evolutions des logiciels**
  - Les évolutions fonctionnelles des logiciels, des interfaces ou des paramétrages sont financées par la FMI qui les met à disposition de l'AP-HM

- Les évolutions fonctionnelles ou techniques des logiciels, des interfaces ou des paramétrages devront respecter les processus de gouvernance et de décision de l'AP-HM
- FMI devra associer l'AP-HM le plus en amont possible dans les réflexions d'évolution des logiciels afin d'éviter d'éventuels conflits ou retard de mise en œuvre.

ARTICLE 8 : RESPONSABILITES FMI

FMI reste seul responsable du traitement *« pilotage de la biobanque FMI et l'alimentation d'un entrepôt de données pseudonymisé pour les activités de recherche»*. Même si ce traitement s'appuie en partie sur les logiciels mis à disposition dans le cadre de la présente convention, FMI en assure l'ensemble des contraintes, risques et conséquences.

Au sein de ce traitement, la FMI assure un service permettant à l'AP-HM d'extraire des échantillons de patients AP-HM stockés dans la biobanque FMI afin d'effectuer des analyses microbiologiques complémentaires nécessaires à la prise en charge de ses patients.

ARTICLE 9 : ASSURANCES – RESPONSABILITE

Les parties certifient être titulaires de polices d'assurance auprès de compagnies d'assurance notoirement solvables, couvrant leur responsabilité civile professionnelle ainsi que les dommages aux biens.

Elles s'engagent à le rester pendant toute la durée du présent contrat, sans que ces polices d'assurance ne puissent être interprétées comme limitant leurs responsabilités que ce soit dans leurs étendues ou leurs montants.

ARTICLE 10 : CESSION – SOUS-LOCATION

La présente convention étant consentie *intuitu personae* et l'AP-HM s'interdit de céder son droit à la présente convention de mise à disposition.

ARTICLE 11 : CREATION D'UN COMITE DE PILOTAGE

Les Parties s'engagent à créer un comité de pilotage comprenant des représentants de l'AP-HM et des représentants de la FMI.

Une fois par trimestre, FMI organisera une réunion du comité de pilotage.

ARTICLE 12 : ADAPTATION DE LA CONVENTION

Toute modification ou adaptation de la présente convention fera l'objet d'un avenant.

En cas de changement majeur de périmètre, de technologie, de charge ou de coût, les parties conviennent de modifier la présente convention par voie d'avenant.

En cas de survenance d'un évènement exceptionnel bouleversant l'équilibre économique du présent contrat, les Parties s'engagent à le renégocier de bonne foi pour l'adapter aux circonstances nouvelles, si elles l'estiment nécessaire.

ARTICLE 13 : DISPOSITIONS FINANCIERES

Les parties considèrent le partage des charges financières réparti de la manière suivante :

- **Mise en œuvre initiale des logiciels**

Les logiciels mis à disposition de l'APHM par la présente convention nécessitent des dépenses annexes qui se décomposent de la manière suivante :

	Mise en œuvre (en € TTC)		
	Logiciels	**Matériels (**)**	**Prestations DSN (***)**
2018		**15 703**	**7 865**
2019	**Technidata (*) : 11 000**	**33 071**	**11 495**
Total	**AP-HM : 11 000**	**AP-HM : 28 774** **FMI : 20 000**	**AP-HM : 19 360**

(*) : Développement et mise au point d'interfaces entre le logiciel TD-NExlabs et certains composants de la solution objet de la présente convention.
(**) : Mise à disposition de ressources, réseau, stockage, serveurs.
(***) : Prestations d'installation, paramétrage, connexions.

L'AP-HM émettra un titre de recette de 20 000€ à l'encontre de FMI à la signature de la présente convention.

- **Maintenance en conditions opérationnelles**

L'AP-HM supportera le coût du contrat de maintenance telle que réalisée et fournie par Enovacom

ARTICLE 14 : RESILIATION

La résiliation de la présente convention ne peut intervenir qu'à l'initiative de l'AP-HM qui fixera la date de fin après concertation avec la FMI :

- En cas de problème avec les logiciels mis à disposition ;
- En cas de défaillance des fournisseurs ;
- En cas de coût financier trop important pour l'AP-HM ;
- En cas de modifications des logiciels non adaptées à la politique de l'AP-HM ;
- Sur décision concertée entre l'AP-HM et FMI.

ARTICLE 15 : DISPOSITIONS DIVERSES

1. Tolérance

Une tolérance relative à l'application des clauses et conditions énoncées ci-dessus ne pourra jamais, quelle qu'ait pu en être la durée ou la fréquence, être considérée comme une modification ou une suppression de ces clauses et conditions, ni génératrices d'un droit quelconque ; l'AP-HM pourra toujours y mettre fin par tous moyens.

2. Evénements affectant la situation juridique des Parties

En cas de survenance d'événements affectant la situation juridique des Parties, les droits et obligations nés de la présente convention seront transmis de plein droit à leurs ayant cause.

3. Nullité – divisibilité

Au cas où l'une quelconque des clauses de la présente convention serait reconnue ou déclarée nulle ou en violation d'une disposition d'ordre public, seule ladite clause sera réputée non écrite et toutes les autres clauses resteront en vigueur.

4. Litiges

En cas de litige portant sur la validité, l'interprétation ou l'exécution de la présente convention et de ses suites, les Parties s'engagent à privilégier le règlement amiable.

A défaut, les litiges seront soumis aux tribunaux compétents.

5. Notifications

Sauf dispositions contraires, toutes les notifications sont valablement faites par lettre recommandée avec demande d'avis de réception. Tous les délais courent à compter de la réception des notifications, le cachet de la poste faisant foi.

6. Election de domicile

Pour l'exécution des présentes et de leurs suites, les Parties font élection de domicile en leur siège respectif.

ARTICLE 16 : ANNEXES

Annexe 1 : Courrier de demande, par l'IHU, de dérogation aux conditions générales d'utilisation des Logiciels et courrier d'accord d'ENOVACOM en date du 11/03/20

Fait à Marseille, le 7/4/2020
En deux exemplaires originaux.

ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE MARSEILLE	FONDATION MEDITERRANEE INFECTION
Représentée par Jean-Olivier ARNAUD Pour le Directeur Général et par délégation Le Directeur Général Adjoint Pierre INZELLI	Représentée par Didier RAOULT Fondation de Coopération Scientifique IHU MÉDITERRANÉE INFECTION Le Directeur 19-21 bd Jean Moulin 13005 Marseille - France N° Siret : 501 980 882 00028 TVA - FR 04 501 980 882 Tél. : 04 13 73 22 11

Pièce jointe 18 : Projet de contrat d'accès aux ressources de l'AP-HM

CONTRAT D'ACCES AUX RESSOURCES DE L'APHM

ENTRE LES SOUSSIGNEES :

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, établissement public de santé dont le numéro FINESS est 130786049 et, dont le siège social est situé 80 rue Brochier, 13354 MARSEILLE Cedex 5,

Représentée aux fins des présentes par **Monsieur Jean-Olivier ARNAUD**, Directeur Général,

Ci-après désignée l'« **APHM** »,

D'une part,

ET

La Fondation Méditerranée Infection, fondation de coopération scientifique, dont le siège social est situé 21 boulevard Jean Moulin 13005 MARSEILLE,

Représenté aux fins des présentes par le **Docteur Yolande OBADIA**, Président,

Ci-après désigné la « **FMI** »,

D'autre part,

Ci-après désignés individuellement la « **Partie** » et collectivement les « **Parties** ».

IL A ETE PREALABLEMENT EXPOSE CE QUI SUIT :

L'APHM est un établissement public de santé ayant pour mission le soin, la formation, la recherche ainsi que la prévention et l'éducation à la santé. A ce titre, il prend en charge un certain nombre de patients dans le cadre du soin.

La FMI a pour objectif de réunir les moyens de lutte contre les maladies infectieuses et notamment le VIH, la tuberculose et le paludisme en un pôle majeur et stratégique au rayonnement local, national et international.

Dans le cadre de ses activités au sein du Pôle des maladies infectieuses et tropicales situé dans les locaux de la FMI, l'APHM prend en charge des patients atteints notamment de maladies infectieuses. Dans ce cadre, l'APHM est amené à conserver les échantillons biologiques humains desdits patients correspondant principalement à des résidus de diagnostics ou opératoires ou collectées dans le cadre de recherches ainsi que les données qui y sont associées. A défaut d'être détruits à l'issue des délais légaux et réglementaires de conservation, ces échantillons et données associées sont conservés en vue d'un usage secondaire à des fins scientifiques.

Il convient de préciser que la FMI met à disposition de l'APHM deux unités de stockage d'échantillons biologiques qui disposent chacune d'une solution informatique nommée « STRATA » permettant d'interagir en temps réel avec ces unités. Ces unités sont également accompagnées d'un système robotisé permettant une interconnexion entre les systèmes d'information de l'APHM et de la FMI et les unités de stockage contenant les échantillons biologiques afin d'assurer la conservation des échantillons biologiques et la gestion de leurs données associées.

Dans ce contexte, la FMI souhaite avoir accès aux échantillons biologiques et leurs données associées pour réaliser ses propres programmes de recherche.

~~Il est également précisé qu'un certain nombre de personnel de l'APHM peuvent être amenés à réaliser des activités de recherche à la demande et pour le compte de la FMI.~~

A ce titre, les Parties se sont donc rapprochées afin d'~~encadrer leur collaboration et~~ arrêter les termes et conditions du présent contrat de stockage et de mise à disposition d'échantillons biologiques humains et de leurs données associées ~~ainsi que des membres du personnel de l'APHM dans le cadre des recherches menées par la FMI en dehors des recherches pour lesquelles l'APHM et la FMI ont conclu le Contrat-Cadre défini ci-après~~.

CECI ETANT EXPOSE, IL A ETE CONVENU ET ARRETE CE QUI SUIT :

Article 1. Définitions

Les termes suivants, lorsque la lettre initiale est en majuscule, auront le sens défini ci-après, au singulier ou au pluriel :

Biobanque : Unités de stockage des EBH puis EBQ qui disposent d'une solution informatique nommée « STRATA » permettant d'interagir en temps réel avec ces unités. La Biobanque est également équipée d'un système robotisé permettant une interconnexion entre les systèmes d'information de l'APHM et de la FMI ainsi que les unités de stockage permettant d'assurer la conservation des EBH et EBQ dans les

Commenté [CCH1]: Ce point ne peut être supprimé.

En effet, ce contrat a pour objet de prévoir les hypothèses dans lesquelles l'APHM met à disposition de la FMI des moyens (EBQ, Données Associées ou membres de son personnel). Ces points ne sont pas prévus dans le contrat cadre de collaboration de recherches clinique qui ne couvre que les recherches impliquant la personne humaine de catégorie 2 et 3 dont la FMI est prmoteur.
Dans l'hypothèse où la FMI conduit d'autres recherches (hors RIPH dans le cadre de la réutilisation de données par exemple) et fait appel au personnel de l'APHM, l'APHM et la FMI doivent prévoir contractuellement les obligations de chacune des parties.
C'est la raison pour laquelle nous avons prévu ce point dans le contrat.

Nous avons donc réinséré cette partie de la clause.

Commenté [JUG2]: Nous proposons de revenir à l'objet initial de ce contrat, à savoir, encadrer le stockage des échantillons de l'APHM dans la biobanque et procéder à la régularisation de cette situation.

Les aspects recherches devraient être traités de façon distincte pour ne pas retarder la signature de ce contrat qui porte uniquement sur la biobanque.

unités de stockage et la gestion automatisée de leurs Données Associées.

Contrat : Le présent document, ses annexes et ses éventuels avenants.

CNIL : La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Données Associées : Données collectées par l'APHM relatives aux EBH et, lors de leur changement de statut, aux EBQ, du Patient incluant notamment les données personnelles de santé du Patient au sens de la Réglementation Applicable à la Protection des Données Personnelles. La liste des catégories de Données Associées est fixée à l'Annexe 1 du Contrat.

EBH : Les résidus du corps humain au sens de l'article L. 1211-2 alinéa 2 du Code de la santé publique, résidus opératoires au sens de l'article L. 1245-2 du même code, prélevé sur le Patient par l'APHM dans le cadre du soin et/ou échantillons biologiques prélevés sur le Patient conformément à la réglementation applicable dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine.

EBQ : Les EBH pour lesquels le Patient ne s'est pas opposé au changement de finalité en vue d'un usage secondaire à des fins scientifiques, il s'agit alors d'Echantillons Biologiques Qualifiés. La liste des EBQ concernés par le présent contrat figure en annexe 1.

Informations Confidentielles : Toute information et/ou documentation concernant les EBH, les EBQ, les Données Associées, les Patients et de manière générale toutes les informations appartenant à une Partie et qui est divulguée à l'autre Partie, dans le cadre du Contrat, quel que soit le mode de transmission (écrit, oral, informatique y compris réseaux et/ou messagerie électronique). L'existence du Contrat et son contenu sont également considérés comme des Informations Confidentielles et protégés en tant que tel.

Patient : Patient pris en charge au sein du Pôle des maladies infectieuses et tropicales de l'APHM dans le cadre du soin ou dans le cadre d'une recherche ayant fait l'objet d'un prélèvement d'EBH et dont les Données Associées ont été collectées par l'APHM.

Personnel APHM : Membres du personnel de l'APHM percevant une rémunération, un salaire ou des émoluments de l'APHM incluant notamment les membres du personnel de l'APHM bi-appartenant à l'Université Aix-Marseille. Ce Personnel bi-appartenant est notamment composé de Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers et de Maîtres de Conférence des Universités – Praticiens Hospitaliers.

Réglementation Applicable à la Protection des Données Personnelles : Toutes les lois et tous règlements applicables à la protection de données à caractère personnel et notamment le Règlement (UE) n°2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données dit « RGPD » et la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée dite « LIL ».

~~**Résultats** : Informations et connaissances techniques et/ou scientifiques issues des recherches menées par l'une ou l'autre des Parties sur les EBQ et Données Associées des Patients et/ou ou impliquant du Personnel APHM réalisant des recherches à la demande et pour le compte de la FMI, de quelque nature qu'elles soient, tels que des dossiers, des plans, des schémas, des dessins, des formules, et/ou tout autre type d'informations, sous quelque forme qu'elles soient, brevetables ou non et/ou brevetés ou non susceptibles de créer notamment un savoir faire, des secrets de fabrique, des secrets commerciaux et tous les droits de propriété intellectuelle en découlant.~~

Article 2. Objet

Commenté [BL3]: Il serait peut-être utile de prévoir un processus d'actualisation de cette liste, notamment en raison de l'évolution des connaissances scientifiques. A discuter.

Commenté [CCH4R3]: Si la FMI souhaite faire évoluer cette liste nous n'y voyons pas d'inconvénient. A ce titre, nous invitons la FMI à rapprocher de l'APHM afin de faire évoluer cette liste par voie d'avenant.

Commenté [JUG5]: Les Résultats des recherches menées à partir des éventuels EBQ et Données Associées prélevés par la FMI seule ne sont pas concernés par ce contrat.

Commenté [CCH6R5]: Effectivement si ces Données ont été obtenues directement par la FMI dans le cadre de RIPH par exemple, elles appartiennent, sauf situations particulières, à la FMI.
Le contrat ne couvre donc pas cette hypothèse qui ne fait pas intervenir l'APHM.
En revanche, le contrat couvre (et doit couvrir) l'accès aux ressources de l'APHM par la FMI pour ses propres programmes de recherches. Il s'agit dans le cadre du contrat de la réutilisation des EBQ de Patients de l'APHM et de leurs Données Associées (nécessairement collectées par l'APHM) **et/ou** de l'intervention des membres du personnel de l'APHM dans le cadre de la réalisation de prestations de recherches menée par la FMI.

Commenté [JUG7R5]: Comme expliqué dans notre précédent commentaire, il est nécessaire de recentrer ce contrat sur la biobanque pour permettre sa signature rapide.

Nous proposons donc de supprimer les clauses relatives aux résultats des recherches.

Le Contrat a pour objet de déterminer les conditions et modalités selon lesquelles la FMI met à la disposition de l'APHM un espace de stockage des EBH de ses Patients dans sa Biobanque et selon lesquelles l'APHM met à disposition de la FMI les EBQ et les Données Associées ou le Personnel APHM pour réaliser ses propres programmes de recherches ~~n~~se répondant pas à la définition des recherches impliquant la personne humaine, en contrepartie de la mise à disposition de la Biobanque par la FMI.

Commenté [JUG8]: Il nous semble que cet aspect doit plutôt être abordé dans la convention cadre.

Commenté [CCH9R8]: Nous ne pouvons accepter cette suppression. Nous avons donc réinséré ce point.
Cf. commentaire en préambule.

Pour que cela soit parfaitement clair, nous avons expressément indiqué ce point.

Article 3. Obligations et garanties de l'APHM

3.1. Collecte des EBH et Données Associées

Dans le cadre de la prise en charge des Patients, l'APHM est amenée à collecter des EBH et à saisir sur son système d'information leurs Données Associées.

L'APHM s'engage à conserver ces EBH au sein de la Biobanque ainsi que les Données Associées.

L'APHM garantit qu'elle dispose de toutes les autorisations et qu'elle a réalisé toutes les formalités nécessaires relatives au prélèvement, à la conservation et à la préparation des EBH et la collecte des Données Associées.

3.2. Information des Patients

Afin de permettre le changement de statut des EBQ, l'APHM, en particulier le pôle Maladies Infectieuses et Tropicales, s'engage à informer le Patient, via une note d'information ou tout autre moyen écrit, de l'utilisation secondaire des EBH et de ses Données Associées à des fins scientifiques et garantit que le Patient ne s'est pas opposé à cette utilisation secondaire.

Dans l'hypothèse où le Patient s'oppose à cet usage secondaire lors du prélèvement ou à tout autre moment ultérieur, l'APHM, en particulier le Pôle des maladies infectieuses et tropicales, s'engage à détruire les EBQ et les Données Associées et le cas échéant à informer la FMI de cette opposition afin que la FMI procède à la destruction des EBQ et des Données Associées dudit Patient, si ces derniers ont d'ores et déjà été mis à sa disposition.

3.3. Mise à disposition des EBQ et Données Associées

Une fois le changement de statut des EBH effectué, l'APHM, par l'intermédiaire de son Centre de Ressources Biologiques (CRB), s'engage à mettre à disposition de la FMI, les EBQ conservés au sein de la Biobanque pour un usage secondaire exclusivement à des fins scientifiques ainsi que de lui donner accès aux Données Associées.

A ce titre, la FMI dispose d'un accès ~~physique et informatique~~ à la Biobanque située dans ses locaux afin de vérifier la disponibilité et les caractéristiques des EBQ et des Données Associées pour correspondre aux besoins de ses propres programmes de recherche.

Il est entendu entre les Parties que la Biobanque procède automatiquement à la pseudonymisation des EBQ et Données Associées. Cela signifie que lors de la récupération des EBQ et l'extraction d'une copie des Données Associées par la FMI, celle-ci ne sera pas en mesure de connaitre ~~directement~~ l'identité des Patients dont sont issus les EBQ et Données Associées afin que soit respecté le secret médical auquel les Patients ont droit.

Commenté [CCH10]: En toute hypothèse, la FMI ne doit pas être en mesure de pouvoir identifier (directement ou indirectement) les patients. Cette interdiction découle du secret médical.
La FMI ne peut avoir accès qu'à des données pseudonymisées et ne doit pas avoir la possibilité d'accéder à l'identité du patient concerné.

Commenté [JUG11R10]: C'est en effet le cas. La biobanque a été conçue de telle façon que la FMI ne peut accéder aux données d'identification des patients.

Les « Données Associées » sont également pseudonymisées par l'APHM.

A ce titre, l'APHM s'assure que le Personnel APHM exerçant notamment leurs activités au sein du pôle Maladies Infectieuses et Tropicales et/ou des locaux de la FMI s'engagent à respecter le secret professionnel auquel ils sont tenus, ne révèlent pas l'identité des Patients dont sont issus les EBQ et Données Associées et s'engagent à tout mettre en œuvre pour éviter que les membres du personnel de la FMI aient connaissance de l'identité desdits Patients. Dans ces conditions, l'APHM s'engage à faire signer au Personnel APHM concerné une attestation sur l'honneur aux fins de respecter les présentes stipulations.

En tout état de cause, il est expressément prévu entre les Parties que les Données Associées mises à disposition de la FMI par l'APHM et dont les copies sont extraites de la Biobanque via le système robotisé permettant l'interconnexion des systèmes d'information des Parties restent dans le système d'information de l'APHM sans que la FMI ne puisse ni les modifier ni les supprimer dans ledit système~~à la source~~.

Article 4. Obligations et garanties de la FMI

4.1. Mise à disposition de la Biobanque

La FMI s'engage à mettre à la disposition de l'APHM la Biobanque pendant toute la durée du Contrat. La FMI garantit que la Biobanque permet la conservation des EBH et des EBQ et l'extraction d'une copie de leurs Données Associées de façon pseudonymisée~~s~~, conformément à la réglementation applicable aux échantillons biologiques humains ainsi que la Réglementation Applicable à la Protection des Données Personnelles. La FMI s'engage à procéder aux démarches requises afin de développer des activités de préparation et de conservation~~s~~ de ces EBQ à des fins de recherche au sens des articles L. 1243-3 du Code de la santé publique.

4.2. Réalisation des recherches sur les EBQ et les Données Associées par la FMI

La FMI s'engage à ce que les EBQ et Données Associées mis à sa disposition par l'APHM soient utilisés uniquement à des fins de recherche médicale, dans le respect de la règlementation applicable. ~~aux seules fins de conduire ses propres programmes de recherche interne, seule ou conjointement avec des tiers, dans le respect de la réglementation applicable, à l'exclusion de toute autre utilisation et/ou exploitation, notamment commerciale, non prévue préalablement et contractuellement avec l'APHM~~.

La FMI s'interdit de copier, dupliquer, adapter, divulguer, transférer, céder, distribuer ou fournir à un tiers dans quelque but que ce soit les EBQ et Données Associées et/ou permettre à un tiers d'y accéder et de les utiliser, à l'exception du Personnel APHM qui pourra intervenir avec l'accord écrit et exprès de l'APHM ~~dans le cadre des recherches menées par la FMI~~, après une information de l'APHM.

De manière générale, la FMI s'engage à respecter la Réglementation Applicable à la Protection des Données Personnelles et la réglementation applicable aux échantillons biologiques humains. En particulier, conformément à l'article L. 1243-3 du Code de la santé publique, la FMI s'engage à réaliser une déclaration préalable auprès du ministre chargé de la recherche pour assurer la conservation et la préparation des EBQ à des fins scientifiques pour les besoins de ses propres programmes de recherche.

Article 5. Intervention du Personnel APHM

L'APHM reconnait et accepte que la FMI mène ses propres programmes de recherche notamment sur les

Commenté [CCH12]: Nous ne pouvons accepter cette suppression nous l'avons donc réinsérée.

En effet, l'APHM souhaite être informé et le cas échéant obtenir des droits dans le cadre d'une telle utilisation d'exploitation sur ces EBQ et Données Associées. Aussi toute utilisation/exploitation commerciale des données doit nécessairement être prévue contractuellement avec l'APHM.

Commenté [JUG13R12]: Nous proposons de simplifier cette clause.

L'objectif est de parvenir à une signature rapide de ce contrat. Pour ce faire, les aspects recherches, notamment les modalités de conduite de recherches avec des tiers, devront être traités à part.

Commenté [BL14]: L'accord écrit et systématique de l'APHM n'est pas nécessaire dans la mesure où les projets de recherches seront encadrés par la convention de recherche.

Nous pouvons éventuellement prévoir une information de l'APHM par la FMI pour ne pas alourdir les relations quotidiennes entre les deux entités.

Commenté [RT15R14]: L'idée n'est pas forcément de mettre en place un contrat qui alourdirait effectivement les relations mais de permettre à l'APHM d'être informé des activités de son personnel et d'autorisé ses employés à se consacrer à ces activités de recherche pour le compte de la FMI.
L'idée serait que la FMI informe l'APHM de la mise en place de chaque recherche impliquant l'intevrention de son personnel et donne son accord écrit.

Commenté [JUG16R14]: La FMI et l'APHM collaborent au quotidien dans le cadre de recherches.

Une information préalable de l'APHM semble plus adaptée. Un accord écrit à chaque projet de recherches risque d'être particulièrement lourd à gérer en pratique, pour la FMI comme pour l'APHM.

Cela n'est d'ailleurs pas prévu dans le fonctionnement actuel entre les deux entités.

Commenté [JUG17]: Cette démarche est en cours. La FMI est dans l'attente de certains éléments en provenance de l'APHM pour finaliser la déclaration.

Commenté [CCH18R17]: Ok

EBQ et Données Associées ou avec l'aide du Personnel APHM mais sans que cela ait pour conséquence de désorganiser, retarder ou empêcher la conduite des activités médicales.

~~En contrepartie de cette intervention du Personnel APHM dans la recherche, l'APHM obtiendra des droits sur les Résultats de ces recherches conformément à l'article « *Propriété intellectuelle* » du Contrat.~~

Il est présumé entre les Parties que le Personnel APHM réalise lesdites recherches sur son temps de travail hospitalier.

Article 6. Collaboration entre les Parties

En tout état de cause, les Parties conviennent de collaborer étroitement et activement dans le cadre de leurs relations contractuelles définies selon les termes du Contrat et d'exécuter leurs engagements en parfaite bonne foi notamment en communiquant, signant et délivrant tous les documents et informations, en concluant tous les actes ou contrats ainsi qu'en prenant toutes les décisions et entreprenant toutes les actions qui pourraient être rendues nécessaires pour assurer la bonne exécution du Contrat.

Les Parties s'engagent, à ce titre, à s'informer mutuellement, dans les plus brefs délais, de toutes difficultés liées à l'exécution du Contrat.

En particulier, chaque Partie s'engage à informer l'autre Partie des recherches qu'elle mène sur les EBQ et leurs Données Associées ou pour lesquelles le Personnel APHM participe. A ce titre, chaque Partie s'engage à communiquer à l'autre Partie une (1) fois par an, au cours du dernier mois de l'année civile~~au début de chaque semestre de l'année civile~~, un document répertoriant toutes les recherches en cours sur les EBQ et les Données Associées et/ou pour lesquelles le Personnel APHM intervient.

~~Il est entendu entre les Parties que lorsqu'un tiers intervient dans une recherche menée par la FMI faisant intervenir une quelconque ressource humaine, telle que le Personnel APHM, ou une ressource matérielle de l'APHM, un contrat de collaboration sera signé entre les Parties~~entre les Parties et~~avec et ledit tiers dans les conditions et prévoira des obligations dans des conditions respectant le présent Contrat.~~

Article 7. Contreparties

Les Parties conviennent qu'aucune redevance financière ne sera versée par les Parties dans le cadre du Contrat.

Il est expressément convenu entre les Parties que la mise à disposition de la Biobanque à l'APHM par la FMI est la juste contrepartie de la mise à disposition des EBQ et des copies des Données Associées à la FMI par l'APHM ainsi que des droits qui en découlent conformément aux stipulations des articles « *Propriété intellectuelle* » et « *Publication* » du Contrat.

~~De même, la mise à disposition du Personnel APHM auprès de la FMI sans contrepartie financière est la juste contrepartie de l'obtention des droits sur les Résultats mentionnés à l'article « *Propriété Intellectuelle* ».~~

Article 8. Durée

Commenté [CCH19]: Nous ne pouvons accepter cette suppression. Nous avons donc réinséré ce point.
Cela découle de notre commentaire mentionné en préambule et de la nécessité de prévoir l'intervention du Personnel APHM dans des recherches menées par la FMI.

Commenté [JUG20R19]: Comme indiqué plus haut, il est nécessaire de revenir à l'objet initial de ce contrat, à savoir la régularisation du stockage des échantillons de l'APHM dans la biobanque de la FMI.

Nous proposons donc de supprimer les clauses relatives aux résultats des recherches, ces aspects seront traités à part.

Commenté [JUG21]: Une communication une fois par an semble suffisante et plus simple. L'idée est de ne pas alourdir inutilement les relations opérationnelles entre la FMI et l'APHM.

Commenté [CCH22R21]: Ok pour une fois par an. Nous avons ajouté le moment où cette communication doit être réalisée.

Commenté [CCH23]: Ces modifications ne sont pas acceptables. Il est impératif de prévoir un contrat notamment pour prévoir les modalités d'intervention du personnel APHM auprès de ce tiers. Ce personnel demeure sous la responsabilité et l'autorité de l'APHM qui réalisera à ce titre une prestation pour la FMI (et un tiers) en contrepartie des droits prévus au présent contrat.

Commenté [JUG24R23]: Même commentaire que précédemment.

Commenté [NM25]: Ce processus est trop lourd à notre sens. La FMI peut s'engager à faire prendre certains engagements par des tiers mais une convention tripartite n'est pas utile à chaque fois.

Commenté [JUG26]: Même commentaire que précédemment.

Le Contrat entre en vigueur à sa date de signature et est conclu pour une durée déterminée de cinq (5) ans.

Toute modification notamment de la durée du Contrat fera l'objet d'un avenant signé par les Parties.

Article 9. Résiliation

9.1. Le Contrat pourra être résilié à tout moment par accord mutuel et écrit des Parties.

9.2. En cas de manquement par l'une des Parties à l'une quelconque des obligations mises à sa charge dans le cadre du Contrat, l'autre Partie pourra la mettre en demeure de réparer ce manquement dans un délai maximum de quinze (15) jours, et ce par lettre recommandée avec demande d'avis de réception.

Si, à l'issue de ce délai, le manquement n'a pas été réparé, l'autre Partie pourra immédiatement et de plein droit résilier le Contrat, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, sans préjudice de tous les dommages et intérêts auxquels elle pourrait prétendre.

9.3. A la cessation du Contrat, pour quelque motif que ce soit, les Parties restitueront, dans les plus brefs délais, tous les documents contenant des Informations Confidentielles qui lui auront été remis par l'autre Partie. Au choix de l'APHM, la FMI restituera ou détruira les EBQ et Données Associées en sa possession à la date de résiliation du Contrat, dans un délai raisonnable en fonction des programmes de recherches en cours sur ces EBQ et Données Associées, ~~en sa possession à la date de résiliation du Contrat~~ sans en garder copie si ce n'est à des fins exclusives d'archivage imposées par la réglementation applicable, notamment la Réglementation Applicable à la Protection des Données Personnelles, et dans les strictes conditions prévues par celle-ci.

Article 10. Confidentialité

La Partie qui reçoit les Informations Confidentielles s'engage à :

- Garder strictement confidentielles les Informations Confidentielles et, à cet effet, à les protéger dans des conditions de protection qui ne pourraient être inférieures à celles qui devraient être légitimement appliquées à ses propres informations et documents confidentiels ;

- A n'utiliser, copier, reproduire, dupliquer de manière totale ou partielle les Informations Confidentielles communiquées par l'autre Partie qu'aux seules fins prévues dans le Contrat ;

- Ne pas divulguer les Informations Confidentielles à tout tiers quelconque à l'exception :

    - Des membres de son personnel ou les membres du personnel de l'autre Parties ayant strictement besoin d'en connaître la teneur pour mener à bien le Contrat, et le cas échéant pour mener à bien les recherches qu'elle effectue, sous réserve de les informer de la nature confidentielle des Informations Confidentielles et de leur faire respecter l'obligation de non-divulgation telle que prévue par le présent article ;
    - De toute communication exigée par et transmise à une autorité compétente ayant valablement le droit d'exiger une telle communication.

L'obligation de confidentialité de la présente clause ne concerne pas les Informations Confidentielles :

- Qui seraient tombées dans le domaine public ou qui viendraient à y tomber sans que cela résulte du fait de l'une des Parties ;

- Qui étaient en possession régulière de la Partie qui les reçoit sans violation des stipulations du Contrat ;

- Qu'un tiers, non lié par une obligation de secret à l'égard de l'une des Parties, viendrait à divulguer à l'autre Partie.

- Qui sont le résultat de développements internes entrepris de bonne foi par la Partie qui les reçoit et n'ayant pas eu accès aux Informations Confidentielles.

L'engagement de confidentialité vaut pendant toute la durée du Contrat et pendant cinq (5) ans à compter du terme du Contrat pour quelque cause que ce soit.

Article 11. Propriété Intellectuelle

11.1. Droits sur la base de Données Associées

Les Données Associées aux EBQ conservés dans la Biobanque constituent les données d'une base de données au sens de l'article L. 112-3 du Code de la propriété intellectuelle. Il est expressément convenu entre les Parties que les données et autres échantillons collectées ou obtenues par la FMI seule et stockés dans la Biobanque ~~et collectées ou obtenues par la FMI seule~~ sont exclus de cette base de données.

Compte tenu de leurs investissements respectifs à savoir la collecte des Données Associées aux EBQ par l'APHM et la mise à disposition et l'entretien de la Biobanque par la FMI, l'APHM et la FMI sont coproducteurs de ladite base de données au sens de l'article L. 341-1 du Code de la propriété intellectuelle.

Commenté [JUG27]: La FMI est d'accord sur le principe d'une copropriété de la base de données dans la mesure où les données et échantillons collectés par la FMI seule ne sont pas inclus.

La base de données est donc limitée aux Données Associées aux EBQ collectées par le personnel de l'APHM auprès des patients de l'APHM.

A ce titre, les Parties reconnaissent et acceptent expressément qu'elles détiennent ensemble, en qualité de coproducteurs à parts égales, les droits *sui generis* de propriété intellectuelle reconnus à un producteur de base de données.

Ainsi, de convention expresse entre les Parties, celles-ci sont, chacune pour ce qui la concerne, libres de réutiliser et/ou d'exploiter les EBQ et les Données Associées de la base de données qu'elles détiennent conjointement pour les besoins exclusifs de leurs propres programmes de recherches internes ou en excluant la~~, excluant la~~ collaboration avec des tiers, sous réserve d'~~. Dans l'hypothèse d'une réutilisation des EBQ et des Données Associées de la base de données dans le cadre d'une collaboration avec un tiers, chaque Partie devra~~ sous réserve d'~~en informer l'autre Partie.

Commenté [CCH28]: En cas d'intervention d'un tiers, l'APHM est en droit d'être informées dans la mesure où elle détient conjointement ces EBQ et Données.

Commenté [JUG29R28]: Ok pour une information de l'autre partie en cas d'utilisation des données avec des tiers.

De la même manière, chacune des Parties dispose conjointement de la faculté d'exercer les prérogatives reconnues par les articles L. 342-1 et L. 342-2 du Code de la propriété intellectuelle, en vue notamment d'interdire l'extraction et la réutilisation d'une partie qualitativement ou quantitativement substantielle de la base. Chaque Partie s'engage à informer l'autre Partie en cas d'exercice des facultés qui lui sont reconnues.

~~Sauf accord contraire entre les Parties, toute exploitation, directe ou indirecte, des Données Associées~~

~~issues de la base de données par une Partie, donne lieu au paiement d'une redevance à chacune des Parties à parts égales.~~

La Partie qui souhaiterait accorder une licence d'exploitation sur les Données Associées issues de la base de données en informera l'autre Partie préalablement à toutes discussions afin de décider ensemble de l'opportunité d'une telle licence et de ses conditions.

En tout état de cause, dans le cas de l'octroi d'une licence exclusive ou non-exclusive, celle-ci doit être octroyée après accord préalable, exprès et écrit des Parties sur les conditions de l'octroi de ladite licence.

~~11.2. Droits de propriété intellectuelle sur les Résultats~~

~~11.2.1.~~ ~~Compte tenu d'une part de l'investissement de l'APHM dans le cadre de la collecte des Données Associées conduisant à la constitution de la base de données et/ou de la participation du Personnel APHM dans la recherche de la FMI et d'autre part de l'investissement de la FMI dans la Biobanque et sa mise à disposition auprès de l'APHM, les Parties reconnaissent qu'elles détiennent des droits en copropriété à parts égales parts égales sur les Résultats selon les principes définis par le procès-verbal du Conseil d'administration de la FMI du 22 novembre 2016.~~

~~11.2.2.~~ ~~La FMI reconnait que toute quote-part de copropriété d'un Résultat dont un Personnel APHM bi-appartenant à l'APHM et à l'Université Aix-Marseille est à l'origine, sera répartie entre l'Université Aix Marseille et l'APHM à parts égales selon les accords passés entre elles.~~

~~11.2.3.~~ ~~Chaque Partie pourra librement utiliser les Résultats dont elle est copropriétaire pour ses propres besoins internes, notamment à des fins de recherche, y compris avec des tiers, sans que cette utilisation ne donne lieu au paiement à l'autre Partie copropriétaire d'une redevance.~~

~~11.2.4.~~ ~~Chaque Partie s'engage, dans ses relations avec les membres de son personnel et ses éventuels sous-traitants, à prendre toutes les dispositions nécessaires pour acquérir, à ses frais, les droits patrimoniaux sur les Résultats qui pourraient être obtenus par lesdits membres du personnel et sous-traitants dans le cadre des recherches menées par chacune des Parties, de façon à ne pas limiter les droits conférés aux autres Parties dans le cadre du Contrat.~~

~~A ce titre, les Parties reconnaissent qu'elles feront leurs meilleurs efforts pour que les membres de leur personnel y compris les éventuels sous-traitants reconnaissent et acceptent, de céder irrévocablement aux Parties, à titre exclusif et au fur et à mesure de leur création, tous les droits de propriété intellectuelle (droits de propriété industrielle, droits de propriété littéraire et artistique tels que définis ci-après) portant sur les Résultats.~~

~~Chaque Partie fera de son affaire de l'intéressement de ses agents conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle.~~

~~En tant que de besoin, il est précisé que par droits de propriété littéraires et artistiques, il faut entendre les droits exclusifs visés dans la première partie du Code de la propriété intellectuelle (articles L. 111-1 à L. 335-10), ce pour les modes d'exploitation visés ci-après et quel que soit le type d'œuvre et/ou de création considéré(e).~~

~~Ainsi, conformément à l'article L. 131-3 du Code de la propriété intellectuelle, il est expressément convenu~~

Commenté [NM30]: Nous ne comprenons pas cette phrase.

Commenté [CCH31R30]: Les données étant détenues conjointement par l'APHM et la FMI dans ce cadre à part égale, en cas de leur exploitation par l'une ou l'autre des parties (extraction, réutilisation) , une redevance sera due à l'autre partie.
Cette clause est réciproque.

Commenté [JUG32R30]: Ceci n'est pas acceptable et ne correspond pas à la réalité opérationnelle.

L'objectif de ce contrat est de régulariser la situation existante entre l'APHM et la FMI. A l'heure actuelle, il n'existe pas de flux financiers entre les parties en ce qui concerne la réutilisation des données issues des dossiers médicaux des patients et/ou des échantillons stockés dans la biobanque.

L'introduction d'un système de redevance ne fait pas partie du scope initial de cet accord et semble contreproductif pour arriver à un accord rapidement.

Commenté [NM33]: La FMI est plus favorable à se référer à la décision de son CA de 2016.

Commenté [CCH34R33]: Il n'y a aucune raison de faire référence au PV de ce CA dans le cadre du contrat pour plusieurs raisons.

1/ Le PV du Conseil d'administration de la FMI du 22 novembre 2016 (9ème résolution) évoque le mode de fonctionnement et le calcul au coût réel des brevets déposés par la FMI.
➔La copropriété des Résultats tels que mentionnée dans le contrat n'est en aucun cas visé par le PV de CA et est donc exclu de son champ d'application.

2/ Le PV de CA prévoit que la FMI peut procéder à des recrutements de manière plus flexibles que les institutions partenaires et que l'engagement des partenaires n'est pas égal à ce titre. Il prévoit également que la FMI est propriétaire de ce qu'elle paie.
➔Or, le contrat prévoit un engagement spécifique de la part de l'APHM (mise à disposition d'EBH de Données Associées et de Personnel) qui doit faire l'objet d'une juste contrepartie. Cette contrepartie peut être une rémunération financière octroyée par la FMI à l'APHM pour que la FMI soit pleinement titulaire des droits d'exploitation des éléments mis à sa disposition et/ou des résultats générés (ce n'est pas ce qui a été prévu comme contrepartie au contrat) Cette contrepartie peut également être une copropriété sur certains droits et résultats (tels que prévus dans le contrat). Quoiqu'il en soit, le PV ne porte pas sur l'objet du présent contrat.

3/ Le PV prévoit encore que « l'approche par contrat est pertinente ».
➔Or, à ce jour aucun contrat (ou règlement de copropriété) n'a été signé ou discuté de manière contradictoire entre la FMI et l'APHM. Un règlement de copropriété a été transmis dans le cadre de ce PV de CA avec comme signataires désignés, la FMI, l'APHM et un certain nombre d'autres partenaires (INSERM, CNRS, etc.). Quoiqu'il en soit, ce règlement de copropriété n'est pas signé et ne porte pas sur les éléments visés par le contrat mais sur les nouvelles demandes de brevets de la FMI (indépendamment de toutes prestations effectives des partenaires). Il n'est donc en aucun cas applicable à l'APHM.

⇨ Concrètement, il est donc nécessaire et impératif de rédiger un règlement de copropriété indépendamment des éléments prévus par le PV de CA portant sur les prestations effectives réalisées par l'APHM.

⇨A toutes fins utiles, nous vous informons que le PV ne fait à aucun moment expressément référence dans sa 9ème résolution à un règlement de copropriété préalablement transmis. Le contenu du règlement de copropriété n'est donc en aucun cas applicable et ...

entre les Parties que les droits de propriété littéraire et artistiques cédés comprennent notamment :

- Le droit de reproduire ou de faire reproduire les Résultats et, pour les logiciels et bases de données, leurs évolutions et mises à jour, sans limitation de nombre, en tout ou en partie, par tous moyens et procédés, sur tous supports et tous matériaux tant actuels que futurs, connus ou inconnus, et notamment sur support papier ou dérivé, plastique, numérique, magnétique, électronique ou informatique, par téléchargement, vidéogramme, CD-Rom, CD-I, DVD, disque, disquette, réseau ;
- le droit de représenter ou de faire représenter les Résultats et, pour les logiciels et bases de données, leurs évolutions et mises à jour, par tous moyens de diffusion et de communication actuel ou futur, connu ou inconnu, notamment par tout réseau de télécommunication tel que internet, intranet, réseau de télévision numérique, transmission par voie hertzienne, par satellite, par câble, wap, système télématique interactif, par téléchargement, télétransmission, réseaux de téléphonie avec ou sans fil ;
- le droit d'adapter, modifier, transformer, faire évoluer, en tout ou en partie, les Résultats, le droit de corriger les logiciels, de les faire évoluer, de réaliser de nouvelles versions ou de nouveaux développements, de les maintenir, de les décompiler, de les mixer, modifier, assembler, transcrire, arranger, numériser, porter sur toute configuration, interfacer avec tout logiciel, base de données, produit informatique, utiliser les algorithmes à toutes fins, le transcrire en tout ou en partie, sous toute forme, modifiée, amputée, condensée, étendue, d'en intégrer tout ou partie vers ou dans des œuvres existantes ou à venir, et ce sur tout support papier ou magnétique ou optique et notamment internet, disque, disquette, bande, CD-Rom, listing ;
- Le droit de traduire ou de faire traduire les Résultats, en tout ou en partie, en toute langue et, pour les logiciels, en tout langage de programmation, et de reproduire les Résultats en résultant sur tout support, papier, magnétique, optique ou électronique, et notamment sur internet, disque, disquette, bande, CD-Rom, listing ;
- Le droit de mettre sur le marché, de distribuer, commercialiser, diffuser les Résultats, par tous moyens, y compris la location et le prêt, à titre gratuit ou onéreux ;
- Le droit de faire tout usage et d'exploiter les Résultats, pour les besoins de ses activités propres ou au bénéfice de tiers, à quelque titre que ce soit. ;

Cette cession est effective tant pour le territoire du monde entier et pour la durée légale de validité desdits droits de propriété intellectuelle y relatifs.

11.2.5. Dans l'hypothèse où des Résultats seraient brevetables, les Parties copropriétaires s'engagent à conclure un règlement de copropriété établissant les règles de gestion de copropriété et d'exploitation desdits Résultats conformément aux dispositions du Contrat (ci-après le « Règlement de Copropriété »), dans les meilleurs délais et, en tout état de cause, avant toute exploitation des Résultats, dans le respect de la répartition des quotes-parts de copropriété fixée à l'article 11.2.1. du Contrat.

Les Parties s'engagent à rédiger le Règlement de Copropriété conformément aux principes fixés par l'Annexe 2 du Contrat.

Chaque Partie notifie par écrit à l'autre Partie les Résultats constitutifs d'inventions qu'elle aura réalisées au titre du Contrat.

Sauf en cas d'accord contraire entre les Parties prévu dans le Règlement de Copropriété, les brevets nouveaux sont déposés en copropriété au nom conjoint des Parties. Les Parties d

En outre, conformément à l'Annexe 2 du Contrat, le Règlement de Copropriété désignera le gestionnaire de valorisation chargé d'effectuer à ses frais les formalités de dépôt et de maintien en vigueur de ces

brevets, et le cas échéant de leurs extensions et déterminera les conditions de remboursement des frais engagés. Les Parties s'engagent à signer sans délai tous pouvoirs ou formalités nécessaires à cette fin. Chaque Partie fera de son affaire l'intéressement de ses agents inventeurs conformément à la législation en vigueur.

Sauf stipulations particulières, pour l'APHM, le gestionnaire de valorisation désigné est la SATT Sud Est. En cas de changement de structure de valorisation, l'APHM informera la FMI par écrit.

Article 12. Publication

12.1. Il est convenu entre les Parties qu'elles pourront réaliser des publications ou communications scientifiques et/ou techniques relatives aux recherches qu'elles mènent et notamment aux Résultats sous réserve d'une information préalable de l'autre Partie sur le projet de publication ou de communication.

12.2. Les publications et communications devront par conséquent être soumises à la Partie ne l'ayant pas rédigée quinze (15) jours calendaires au moins avant la date de publication ou communication projetée. Dans ce délai, la Partie pourra :

- Accepter sans réserve le projet de publication ou communication ; ou
- Demander que les Informations Confidentielles lui appartenant soient retirées du projet de publication ou communication étant entendu que toute demande de retrait d'une Information Confidentielle ne saurait altérer la teneur scientifique du projet de publication et/ou de communication ;; ou
- Demander des modifications, en particulier si certaines informations contenues dans le projet sont de nature à lui porter préjudice, étant entendu que toute demande de modification d'un projet de publication et/ou de communication ne saurait altérer la teneur scientifique dudit projet de publication et/ou de communication ; ou
- Demander que la publication ou communication soit différée pour une période maximale de dix-huit (18) mois si des causes réelles et sérieuses lui paraissent l'exiger, en particulier si des informations contenues dans le projet de publication ou de communication doivent faire l'objet d'une protection notamment au titre de la propriété intellectuelle.

Passé ce délai de quinze (15) jours calendaires, et faute de réponse, le projet de publication pourra être publié.

En tout état de cause, lLes Parties s'engagent à ce qu'aucune publication et/ou communication ne contienne de données personnelles identifiant des Patients.

Dans le cadre de ces publications et actions de communication précitées et, de manière générale, toutes communications et/ou publications relatives aux recherches menées par les Parties à partir des EBQ et Données Associées et/ou des Résultats devront mentionner le concours apporté par les Parties et en particulier l'APHM dont sont issues les EBQ et Données Associées ainsi que le cas échéant le Personnel APHM ayant participé aux recherches menées par la FMI.

Les publications et communications devront comporter le nom, les dénominations, les logos et/ou les sigles des Parties. Il est entendu que les noms, les dénominations, les logos et/ou les sigles et tout autre signe distinctif d'une Partie reste sa propriété pleine et entière. Leur utilisation par l'autre Partie est exclusivement limitée aux communications et publications prévues au présent article. En aucun cas, leur

Commenté [CCH35]: **@FMI** : S'agissant de l'Annexe 2, nous vous proposons de rédiger cette annexe permettant de prévoir les principes selon lesquels le règlement de copropriété doit être conclu. A ce titre, cette annexe a vocation à prévoir notamment les clauses fixes et non fixes à prévoir dans le règlement de copropriété.
Elle a également vocation à identifier les règles de désignation du gestionnaire de valorisation et de prise de décision quant à la stratégie de valorisation et abordera les questions de cession de brevet et d'actions en justice en revendication, contrefaçon, etc.

Cette démarche vous conviendrait-elle ?

Commenté [JUG36]: Ces aspects concernent également les autres membres fondateurs de la FMI. Nous sommes donc d'avis de nous référer à la décision du Conseil d'Administration de la FMI du 22 novembre 2016 et aux principes qui avaient alors été arrêtés entre les parties intéressées.

Commenté [CCH37R36]: Comme indiqué précédemment, ces aspects ne concernent en aucun cas les autres membres fondateurs de la FMI et le règlement de copropriété évoqué est inapplicable au présent contrat.

L'APHM met à disposition de la FMI un certain nombre de moyens (non évoqués dans le règlement de copropriété auquel il est fait référence) qui doivent faire l'objet d'une contrepartie juste et proportionnée.

A défaut, d'obtenir les droits prévus au présent contrat (que l'APHM considère comme juste contrepartie), la FMI devra rémunérer l'APHM pour les EBQ et Données Associées mis à sa disposition et/ou l'intervention de son Personnel dans le cadre des recherches qu'elle mène.

Compte tenu de ces éléments nous avons réintégrée cette clause dans son intégralité.

Commenté [JUG38]: Le système de relecture préalable des publications semble difficilement gérable en pratique. Actuellement, aucun système de ce type n'est mis en place entre la FMI et l'APHM.

La revue de chacune des publications par l'APHM ne semble pas possible et contreproductive. En effet, un tel processus ralentira inutilement le rythme des publications et risque également d'avoir une influence négative sur le nombre de publications.

Pour information, la FMI est à l'origine de plus de 300 publications par an.

Une simple information semble amplement suffisante.

Commenté [CCH39R38]: Cette clause de publication est une clause classique de publication très généralement acceptée. En effet, sur le principe, l'APHM souhaite pouvoir avoir un droit de regard et de modification du contenu des publications ne serait-ce que pour vérifier la présence d'information confidentielle.
Néanmoins, nous ne voyons pas d'inconvénients à ce que celle-ci fasse l'objet d'éventuels assouplissements si vous le souhaitez.

~~utilisation ne saurait octroyer à l'autre Partie un quelconque droit de propriété sur celui-ci.~~

~~Les présentes dispositions restent en vigueur deux (2) années après l'arrivée à échéance du Contrat, ou sa résiliation anticipée.~~

~~Article 13.~~Article 12. Protection des données personnelles

~~13.1.~~12.1. Traitement des Données Associées aux EBH

Les Parties reconnaissent que les Données Associées aux EBH ne font l'objet d'aucun traitement par la FMI préalablement au changement de statut des EBH en EBQ.

Seul l'APHM est responsable de traitement des Données Associées traitées dans le cadre de son propre système d'informations.

~~13.2.~~12.2. Traitement des Données Associées aux EBQ en vue de leur usage secondaire à des fins scientifiques

~~13.2.1.~~12.2.1. Les Données Associées aux EBQ font l'objet de plusieurs traitements ayant pour finalité leur conservation et leur gestion au vue d'un usage secondaire à des fins scientifiques au sens de la Réglementation Applicable à la Protection des Données Personnelles.

~~13.2.2.~~12.2.2. Dans le cadre du Contrat, les Données Associées aux EBQ extraites du système d'information de l'APHM par la FMI font l'objet d'un traitement en vue de leur usage secondaire à des fins scientifiques pour la réalisation des programmes de recherche de la FMI au sens de la Réglementation Applicable à la Protection des Données Personnelles.

A ce titre, la FMI est responsable de traitement de ces Données Associées aux EBQ qu'elle utilise dans le cadre de ses propres programmes de recherches dans la mesure où elle détermine (i) les finalités de ce traitement, à savoir la création d'un entrepôt de données constitués par les Données Associées aux EBQ répondant aux besoins des recherches qu'elle souhaitent mener et (ii) le moyen de ce traitement à savoir la mise à disposition de la Biobanque auprès de l'APHM en vue de faciliter son accès aux ressources de l'APHM.

La FMI s'engage donc à respecter les obligations qui lui incombent en tant que responsable de traitement des Données Associées aux EBQ dans ce cadre conformément à la Réglementation Applicable à la Protection des Données Personnelles.

En particulier, la FMI s'engage à obtenir l'autorisation de la CNIL pour réaliser ces traitements à chaque fois que nécessaire.

~~13.3.~~12.3. Traitement des données personnelles par le Personnel APHM

Les données traitées dans les recherches menées par la FMI, qui contiennent les données personnelles des patients inclus dans ces recherches incluant le cas échéant les Données Associées aux EBQ et celles

des professionnels intervenant dans ces recherches (ci-après les « **Données** »), sont protégées par les dispositions de la Réglementation Applicable à la Protection des Données Personnelles.

Au sens de la Réglementation Applicable à la Protection des Données Personnelles, l'APHM par l'intermédiaire du Personnel APHM agit en qualité de sous-traitant de la FMI qualifiée de responsable du traitement des Données mis en œuvre dans le cadre de ses propres programmes de recherches. La FMI transmettra au DPO de l'APHM toutes les informations nécessaires pour l'inscription de ces traitements au registre de sous-traitance.

En tant que tel, l'APHM s'engage à respecter les obligations suivantes et à les faire respecter par le Personnel APHM intervenant dans le cadre de ses recherches :

- Traiter les Données dans le cadre strict et nécessaire de la recherche menée par la FMI et à n'agir que sur la base des instructions documentées de la FMI ;
- Assurer la confidentialité des Données et veiller à ce que chaque personne qu'il autorise à traiter lesdites Données s'engage à respecter la confidentialité ou soit soumise à une obligation appropriée de confidentialité. Les Données sont des Informations Confidentielles et sont soumises aux dispositions de l'article « Confidentialité » du Contrat ; En particulier, le Personnel APHM s'engage à ne pas révéler l'identité des patients dont sont issues les Données afin de respecter les obligations attachées au secret professionnel ;
- Assurer la sécurité et l'intégrité des Données et à ce titre mettre en œuvre les mesures techniques et organisationnelles appropriées, telles que requises par la Réglementation Applicable à la Protection des Données Personnelles, pour (i) protéger les Données contre leur destruction, perte, altération, divulgation à des tiers non autorisés, (ii) assurer le rétablissement de la disponibilité des Données et l'accès à celles-ci dans des délais appropriés en cas d'incident physique ou technique. Il est précisé que ces mesures doivent assurer, compte tenu de l'état de l'art, un niveau de sécurité approprié au regard des risques présentés par les traitements et la nature des Données à protéger et leur efficacité devra être testée, analysée et évaluée régulièrement afin d'assurer la sécurité du ou des traitement(s) concerné(s) ; A ce titre, pendant la recherche menée par la FMI ou à son issue, les Données collectées par l'APHM le cas échéant ne devront en aucun cas faire apparaître en clair les noms des patients concernés ni leur adresse ni d'autre information permettant une identification directe. L'APHM s'assure que le Personnel APHM, en particulier le pôle Maladies Infectieuses et Tropicales, s'engage à procéder à la pseudonymisation de l'ensemble des Données préalablement à leur transmission à la FMI le cas échéant.
- Ne pas utiliser les Données à d'autres fins que celles prévues au Contrat et strictement liées à la réalisation des recherches menées par la FMI et ne pas les conserver au-delà de la durée du Contrat ou toute autre durée spécifiée par la FMI dans la limite du respect de la Réglementation Applicable à la Protection des Données Personnelles.
- En tout état de cause, l'APHM s'engage à détruire ou restituer à la FMI, au choix de cette dernière, toute copie des Données au terme de la recherche en cause menées par la FMI, sauf si elle justifie d'une obligation légale lui incombant la conservation de tout ou partie de ces Données.
- Ne pas concéder, louer, céder ou autrement communiquer à une autre personne, tout ou partie des Données ;
- Ne pas sous-traiter la réalisation des recherches menées par la FMI impliquant un traitement des Données, en tout ou partie, ni changer de sous-traitant, sans l'accord préalable et écrit de la FMI. En tout état de cause, l'APHM garantit que tout sous-traitant qui serait présenté à la FMI offre des garanties suffisantes quant à la mise en œuvre de mesures techniques et organisationnelles appropriées de manière à ce que le traitement réponde aux exigences de la Réglementation

Applicable à la Protection des Données Personnelles, et garantisse la protection des droits des personnes concernées ;

- Apporter son assistance à la FMI afin de lui permettre de répondre, dans les délais et selon les conditions prévus par la Réglementation Applicable à la Protection des Données Personnelles, à toute demande d'exercice d'un droit, requête ou plainte d'un patient concerné ou d'une autorité de protection des données personnelles ou tout autre régulateur ; En tout état de cause, il est entendu entre les Parties que les demandes d'exercice de droits des patients concernés s'exerceront auprès de l'APHM et en particulier auprès du Personnel APHM intervenant dans la recherche menée par la FMI, dans la mesure où, seuls ces derniers peuvent conserver le lien entre l'identité codée des patients et leurs nom(s) et prénom(s).
- Apporter son assistance à la FMI dans le cadre de la réalisation d'analyses d'impact relatives à la vie privée et/ou dans le cadre de formalités qui seraient à accomplir par la FMI ;
- Mettre à la disposition de la FMI toutes les informations nécessaires pour démontrer le respect des obligations prévues au présent article et pour permettre la réalisation d'audits, y compris des inspections, par la FMI ou tout auditeur mandaté par lui ou une autorité compétente et contribuer à ces audits et inspections ;
- Notifier à la FMI toute violation de Données dans le plus bref délai (maximum 24 heures) après en avoir pris connaissance et par le moyen suivant : mail au représentant légal de la FMI [*didier.raoult@mediterranee-infection.com*], au— DPO de la FMI [*dpo.ihu@mediterranee-infection.com*], au DPO de l'APHM dpo@ap-hm.fr et en obtenir accusé de réception ou le doubleré d'une lettre recommandée au représentant légal de FMI. Dans la mesure du possible et/ou au fur et à mesure de l'obtention des informations, cCette notification est accompagnée dans le même envoi de toute documentation utile afin de permettre à la FMI, si nécessaire, de notifier cette violation à l'autorité de contrôle compétente et aux personnes concernées.

Les informations à communiquer seront les suivantes :

- la description de la nature de la violation de Données y compris, si possible, les catégories et le nombre approximatif de personnes concernées par la violation et les catégories et le nombre approximatif d'enregistrements de Données concernées ;
- le nom et les coordonnées du délégué à la protection des données ou d'un autre point de contact auprès duquel des informations supplémentaires peuvent être obtenues ;
- la description des conséquences probables de la violation de Données;
- la description des mesures prises ou que la FMI propose de prendre pour remédier à la violation de Données, y compris, le cas échéant, les mesures pour en atténuer les éventuelles conséquences négatives.

Il est fait interdiction à l'APHM et notamment au Personnel APHM de transférer les Données traitées dans le cadre de l'exécution du Contrat vers des pays hors de l'Union européenne qui n'auraient pas été reconnus par la Commission européenne comme assurant un niveau de protection adéquat (i) sans avoir préalablement obtenu l'autorisation expresse et écrite de la FMI et (ii) sans la mise en place d'instruments juridiques reconnus comme appropriés par la Réglementation Applicable à la Protection des Données Personnelles pour encadrer le (ou les) transfert(s) concerné(s) tels que la conclusion préalable, entre les exportateurs (ou, le cas échéant, leur mandataire) et les importateurs concernés, d'un contrat de transfert de données à caractère personnel établi sur la base de clauses contractuelles types adoptées par la Commission européenne ou tout autre mécanisme juridiquement acceptable.

Commenté [CCH40]: Nous comprenons l'idée et en acceptons le principe.
Toutefois, il pourrait arriver que cela ne soit pas possible de vous communiquer la documentation dans un même envoi en pratique. Nous avons donc assoupli légèrement la clause.

Commenté [JUG41R40]: Ok – à valider par le DPO de la FMI

~~Article 14.~~Article 13. **Responsabilité et assurance**

~~14.1.~~13.1. **Responsabilité**

Les Parties conviennent expressément que chacune d'elle sera responsable envers l'autre de tout dommage qu'elle pourrait lui causer en cas de manquement à l'une des stipulations du Contrat ; étant entendu que les Parties ne pourront être tenues responsables l'une envers l'autre que des préjudices directs résultant d'un tel manquement.

~~14.2.~~13.2. **Assurance**

Les Parties déclarent être titulaire d'une police d'assurance souscrite auprès d'une compagnie d'assurance notoirement solvable, couvrant leur responsabilité civile professionnelle nécessaire pour garantir les risques relatifs à l'exécution du Contrat et couvrir les dommages susceptibles d'être mis à leur charge dans le cadre de l'exécution du Contrat.

Les Parties s'engagent à maintenir leur police d'assurance, telle que décrite ci-dessus, pendant toute la durée du Contrat et à en apporter la preuve sur demande de l'autre Partie.

~~Article 15.~~Article 14. **Force majeure**

Aucune des Parties ne sera tenue pour responsable du manquement ou du non-respect de ses obligations dû à un événement présentant les caractères de la force majeure tel que défini par les dispositions du Code civil et reconnu habituellement par la jurisprudence des tribunaux français.

Les cas de force majeure suspendent l'exécution des obligations nées du Contrat pendant toute la durée de leur existence. Toutefois, si un cas de force majeure avait une durée d'existence supérieure à deux (2) mois, il ouvrirait droit à la résiliation du Contrat par l'une ou l'autre des Parties.

~~Article 16.~~Article 15. **Suspension de l'exécution du Contrat**

L'exécution du Contrat pourra faire l'objet d'une suspension immédiate~~, sans préavis de l'APHM,~~ d'un commun accord entre les Parties pour cause de Covid-19 ou tout autre épidémie et/ou pandémie rendant son exécution difficile. La FMI en sera informée par écrit.

A défaut de suspension, ~~l'APHM pourra imposer à la FMI ainsi qu'à l'ensemble de ses intervenants~~les Parties se concerteront de bonne foi pour permettre la mise en œuvre de modalités d'intervention particulières compatibles avec la pandémie et/ou de l'épidémie.

~~Article 17.~~Article 16. **Indépendance des Parties**

Les Parties déclarent que les relations entre elles sont exclusives de tout lien de subordination.

Le Contrat ne constitue ni une association, ni une franchise, ni un mandat donné par l'une des Parties à l'autre. Les Parties sont et demeureront, pendant toute la durée du Contrat, des professionnels

Commenté [BL42]: Nous avons supprimé cet article qui ne nous semble pas pertinent au regard de l'activité de la FMI justement tournée vers l'étude des épidémies/pandémies.

Commenté [CCH43R42]: Si cet article ne semble pas pertinent pour la FMI, il l'est en revanche pour l'APHM.
En effet, le Personnel APHM pourrait dans une hypothèse de nouvelle vague de Covid 19 (ou toute autre épidémie/pandémie) ne pas être disponible pour réaliser certaines recherches en cours du fait d'un besoin accru de prendre en charge les patients. Cette hypothèse pourrait amener l'APHM à ne pas réaliser pleinement ses obligations au titre du contrat qui ne doit pas être considéré comme un manquement.

Commenté [JUG44R42]: L'objectif de la FMI n'est bien entendu pas d'entraver la prise en charge des patients par l'APHM, étant également rappelé qu'une partie des locaux de la FMI est justement dédiée aux soins des patients.

Nous avons bilatéralisé la clause pour plus d'équilibre contractuel.

indépendants. Chaque Partie s'interdit donc de prendre un engagement au nom et pour le compte de l'autre Partie.

~~Article 18.~~Article 17. Transparence

Les Parties déclarent et reconnaissent qu'elles ne sont pas des entreprises assurant des prestations associées à des produits de santé ou n'agissent pas pour le compte d'entreprises produisant ou commercialisant des produits de santé. A ce titre, elles ne sont pas soumises aux obligations de transparence fixées par l'article L. 1453-1 du Code de la santé publique et les dispositions réglementaires y afférent sauf dans les cas spécifiques où une recherche qu'elle mène serait supportée par l'une des entreprises mentionnées à ces articles. Dans cette hypothèse, les Parties s'engagent à respecter leurs obligations en matière de transparence visées aux articles précités.

~~Article 19.~~Article 18. Anti-cadeaux

Les Parties déclarent et reconnaissent que le Contrat n'a pas vocation à octroyer aux membres du personnel des Parties et notamment le Personnel APHM des avantages en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, visés par les articles L. 1453-3 et suivant du Code de la Santé Publique.

~~Article 20.~~Article 19. Droit applicable et litiges

Le Contrat est soumis au droit français.

En cas de difficulté sur la formation, l'interprétation, l'exécution, la validité ou le terme du Contrat, les Parties s'efforceront de résoudre leur différend à l'amiable.

Dans l'hypothèse où les Parties ne parviendraient pas à résoudre leur différend à l'amiable dans un délai de soixante (60) jours à compter de sa survenance, le litige sera porté par la Partie la plus diligente devant les tribunaux matériellement et territorialement compétents.

~~Article 21.~~Article 20. Stipulations diverses

~~21.1.~~20.1. Intégralité de l'accord entre les Parties

Le Contrat exprime l'intégralité de l'accord conclu entre les Parties et se substitue à toutes propositions, communications ou accords antérieurs écrits ou oraux se rapportant à l'objet du Contrat.

~~21.2.~~20.2. Modification du Contrat

Aucune addition ou modification aux termes du Contrat n'aura d'effet à l'égard des Parties à moins d'être rédigée par écrit et signée.

~~21.3.~~20.3. Intuitu personae

Le Contrat liant les Parties sont conclus intuitu personae, c'est-à-dire en considération de la qualité et de l'identité de chacune des Parties. En conséquence, aucune des Parties ne peut céder ou transférer, en tout ou partie et de quelque manière que ce soit, ses droits et obligations au titre du Contrat sans l'autorisation préalable et écrite de l'autre Partie.

~~21.4.~~20.4. Nullité

Dans l'hypothèse où une ou plusieurs des stipulations du Contrat serai(en)t contraires à une disposition légale ou réglementaire applicable, cette loi ou ce règlement prévaudrait, et les Parties feraient les modifications nécessaires pour se conformer aux dispositions concernées. Toutes les autres stipulations du Contrat resteraient en vigueur et les Parties feraient leurs meilleurs efforts pour trouver une solution alternative acceptable dans l'esprit du Contrat en cause.

~~21.5.~~20.5. Non-renonciation

Le défaut pour l'une ou l'autre des Parties de se prévaloir d'un manquement de l'autre Partie à l'une quelconque des obligations visées par le Contrat, ne saurait être interprété à l'avenir comme une renonciation à l'obligation en cause.

~~21.6.~~20.6. Notifications

Toutes les demandes, notifications et autres communications entre les Parties doivent être faites par écrit et envoyées par courrier électronique ou par lettre recommandée, avec accusé de réception ou équivalent, aux adresses des Parties reproduites en tête du Contrat ou à l'adresse email suivante :

- Pour l'APHM : drci@ap-hm.fr
- Pour la FMI : [*camille.grosso@mediterranee-infection.com*]

Fait à_____, en deux (2) exemplaires originaux

Pour l'APHM,	**Pour la FMI**,
Nom et Prénom :	Nom et Prénom :
Titre :	Titre :
Date :	Date :
Signature :	**Signature**

ANNEXE 1 : LISTE DES EBQ et CATEGORIES DE DONNÉES ASSOCIÉES

La demande formulée par la FMI concerne les EBQ dont les 4 codes analyse spécifiques IHU liés à la crise COVID 19 sont :

- QS19R (résultat PCR SARS-COV2 suspect)
- QC19R (résultat PCR SARS-COV2 routine)
- QPLA (Plaquenil total)
- QCHL (Chloroquine)

Les catégories de Données Associées aux EBQ qui peuvent être transmises à la FMI sont les suivantes :

Données	Description
_id	Identifiant interne
_age	Age du patient
_sexe	Sexe du patient
_ipp	Code du patient
_UF	Code unité de soin
_numHospit	Numéro hospitalisation
_numEchantillon	Numéro echantillon
_code1D	Code echantillon
_code2D	Code en 2D du tube
_nature	Nature du prélèvement
_result	Résultat d'analyse

Données	Description
_datePrelvt	Date du prélèvement
_dateEntree	Date d'entrée dans la biobanque
_dateSortie	Date d'entrée de la biobanque
_cohorte	Nom de la cohorte de patient
_etat	Etat de l'échantillon dans la biobanque
_plate	Objet plaque
_platename	Nom de la plaque
_plateBarcode	Code barre de la plaque
_plateType	Type plaque
_domaine	Domaine de l'échantillon : H ou U

~~ANNEXE 2 – PRINCIPES DU REGLEMENT DE COPROPRIETE~~

Mis en forme : Gauche, Espace Avant : 0 pt, Après : 0 pt, Éviter veuves et orphelines