



Réponse au rapport provisoire IGAS-IGESR du 28 Juin 2022

Réf IGAS n°2021-096R ; IGESR n°2022-115

Pr. Didier RAOULT

Directeur Fondation Méditerranée Infection

Sommaire

A. D'une évaluation par un jury international d'experts à une évaluation par une administration française non spécialisée.....	3
B. Un rapport provisoire dont la méthodologie semble à revoir.....	4
C. Une mission qui refuse d'objectiver le bilan de l'IHU-MI Méditerranée Infection	7
D. Indicateurs comparatifs	12
E. Réponse détaillée par paragraphe.....	15
1. Le sens perdu des IHU et le tourniquet des représentants des fondateurs	15
2. Une gouvernance opérationnelle de l'IHU-MI rythmée, ouverte et transparente	19
3. Un bâtiment unique, cœur du projet de l'IHU-MI	21
4. Une situation financière particulièrement saine notamment avec un bâtiment qui ne coûte rien à la Fondation.	23
5. Un comité Hygiène et Sécurité ouvert qui peut servir de base à une meilleure collaboration inter-établissement sur les thématiques d'occupation du bâtiment	26
6. Un Climat social comparable à ceux des institutions équivalentes	27
7. Un changement de la direction de l'IHU-MI acté depuis longtemps.....	30
8. Des chiffres et un engagement du personnel qui ne reflètent pas les conclusions de l'IGAS sur les risques psychosociaux.....	31
9. L'IHU-MI Méditerranée Infection, une excellence opérationnelle au service de la population durant la crise COVID-19	32
10. Une production scientifique des IHU florissante au milieu du déclin français	33
11. Une stratégie scientifique assumée et qui a porté ses fruits.....	35
12. Une recherche non hypothesis-driven et une liberté de prescription	38
13. Un suivi des étudiants qui dépend de l'AMU mais qui intéresse l'IHU.....	40
14. Un diagnostic syndromique à la carte selon les prescripteurs, en ligne avec les dernières innovations technologiques.....	41
15. Une prise en charge de la tuberculose à l'IHU-MI plus courte et avec moins d'effets secondaires graves	48
16. Une liberté de prescription sur laquelle l'Ordre des Médecins et la DGS se sont déjà exprimés	60
17. L'IHU-MI n'est pas responsable du codage des actes à l'AP-HM.....	62
18. La validation automatique des résultats : une pratique banale et rendue obligatoire par les volumes et par un nombre insuffisant de biologistes.	63
19. Une déviation du sens de l'AMM.....	66
20. Des discussions indispensables avec l'AP-HM sur la promotion de la recherche clinique et sur la conservation des échantillons et des données associées.....	68

21. Un comité d'éthique interne dont les avis sont reconnus comme pertinents par l'ANSM et qui a le mérite de répondre.....	70
F. Commentaires concernant les recommandations du rapport préliminaire.....	73
G. Un sentiment de harcèlement administratif hors du commun	83
H. Synthèse des éléments dont l'IHU-MI n'est pas responsable	85

A. D'une évaluation par un jury international d'experts à une évaluation par une administration française non spécialisée

Cette mission a été mandatée par les Ministres auprès de l'IGAS et l'IGESR (Annexe A.1). La cheffe de l'IGAS ayant adressé un courrier sans nous préciser l'objet de leur mission si ce n'est en joignant en pièce attachée une lettre des Ministres. Je regrette aussi l'absence d'une note de synthèse suite à la réunion du 18 novembre de présentation de la mission qui aurait permis de mieux cadrer les objectifs et les modalités de la mission. En effet, conformément à l'article 12 de l'Arrêté du 12 mars 2003 portant organisation de l'inspection générale des affaires sociales, « *Sauf décision contraire du chef de l'inspection générale, toute mission d'audit ou de contrôle est notifiée préalablement au service, à l'organisme ou à l'établissement concerné. A cette fin, une note établie par les membres de la mission définit la nature, l'objet et les modalités de la mission. Elle est adressée par le chef de l'inspection générale au représentant légal de l'organisme concerné.* ». Or, sauf erreur de notre part, nous n'avons jamais été destinataires d'une telle note préalable qui nous aurait permis de préparer au mieux cette inspection et les réponses à y apporter.

La recherche de haut niveau est particulièrement difficile à évaluer ce qui a justifié lors de la création des instituts hospitalo-universitaires initialement l'appui d'un jury international ne comportant aucun français afin d'éviter les jalousies et les conflits d'intérêts. Nous sommes là dans une position totalement inversée d'inspecteurs français n'ayant pas spécifiquement de compétence scientifique

comme le révèle le site de publication Clarivate, ni apparemment d'exercice pratique de la médecine. De plus, en utilisant très peu de données comparatives, la présente mission ne peut s'attacher qu'à des éléments subjectifs. L'ensemble apparaît donc essentiellement une mission à charge ne retenant qu'une toute petite partie des 3000 documents que la mission nous a demandé de lui adresser au fur et à mesure de son activité. De ce fait nous pouvons authentiquement nous poser la question des remarques portant sur le soin ou sur la recherche ou sur l'enseignement faites par une mission dont aucun des membres n'a de pratique dans ces domaines. Par ailleurs, sur le plan administratif et juridique un certain nombre d'éléments méthodologiques nous paraissent devoir être vus et modifiés.

B. Un rapport provisoire dont la méthodologie semble à revoir

Premièrement, il n'y a aucune trace, ni dans le tome 1, ni dans le tome 2 de votre rapport provisoire des PV des entretiens anonymisés. Comment donc s'assurer de la véracité et de la réalité des propos qui sont reproduits dans votre rapport. **Il vous est demandé de joindre au rapport la retranscription complète des 300 entretiens cités par la mission, de le désanonymiser ou à défaut de supprimer ces derniers de votre rapport ainsi que les conclusions que vous en tirez.** L'anonymat n'est pas une forme acceptable de preuve, la chambre sociale de la cour de cassation dans un arrêt du 4 juillet 2018 (Annexe B.1) a notamment précisé que le juge ne peut fonder sa décision uniquement ou de manière déterminante sur des témoignages anonymes. Cette décision est rendue au visa de l'article 6 de la Convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales (CEDH) qui dispose que « *toute personne a droit à ce que sa cause soit entendue équitablement, publiquement et dans un délai raisonnable* ». Or la chambre sociale de la Cour de Cassation a dans son arrêt précité constaté que la cour d'appel s'était fondée en priorité sur le rapport de la direction

de l'éthique de la SNCF rendu sur la base de témoignages anonymes, de sorte que le salarié n'avait pu utilement se défendre des accusations portées contre lui.

Les déclarations anonymes sur lesquelles votre rapport provisoire se fonde ne sont dès lors pas recevables en tant que preuves principales.

Il faut donc veiller, notamment dans les enquêtes pour harcèlement, à ce que les salariés qui témoignent soient clairement identifiés par leurs noms et prénoms. A défaut, il est très difficile pour l'IHU et sa direction de se positionner par rapport à ces accusations très sérieuses qui sont portées. Les personnes visées ne sont pas clairement identifiées, ni leur employeur, les situations précises durant lesquelles les faits reprochés ont eu lieu ne sont pas connus et il ne suffit pas que nous ayons eu la possibilité de prendre connaissance de ses témoignages, par ailleurs de manière très parcellaire et de présenter des observations pour considérer que ces témoignages sont recevables.

Deuxièmement, **l'IHU-MI n'a pas eu accès au PV du CHSCT de l'Unité des Virus Emergents (UVE)**. Ce dernier n'a fait l'objet d'aucune procédure contradictoire alors que le contenu du PV met largement en cause la direction de l'IHU. Pour rappel, nous avons sollicité en vain l'AMU (Annexe B.2) à ce sujet suite aux fuites dans la presse. Or la mission s'appuie principalement sur ce CHSCT en copiant des citations de ce PV pour justifier un supposé mauvais climat social. Ceci est de nouveau en violation totale avec l'article 6 de la CEDH. **Il est demandé de retirer toute référence à ce CHSCT et de retirer le PV de ce CHSCT du tome 2.**

Troisièmement, la mission fait beaucoup référence au risque de qualification pénale par une expression sibylline que l'on retrouve à plusieurs reprises, à savoir « ces faits sont de nature à relever d'une qualification pénale ». Votre rapport provisoire n'évoque pas en revanche les nombreux bris de glace sur les dossiers médicaux qui ont eu lieu dans le cadre de l'affaire de la tuberculose, alors même que ces bris de glace me semblent pénalement répréhensibles. L'absence d'éléments

qualificatifs précis pour préciser cette hypothétique qualification pénale nous interroge sur le but réel recherché.

Quatrièmement, la mission a adopté un mode opératoire pour le moins étrange. Ainsi, à plusieurs reprises des recommandations sont faites dans des domaines très spécifiques comme le Centre National de Référence (CNR) des Rickettsies, le Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAC), le Centre Régional en antibiothérapie (CRAtb), ou bien la validation automatique des résultats de certains tests biologiques. La mission pose souvent des avis sur la base uniquement des témoignages principalement de l'UVE et de la SPILF notoirement opposés à la direction de l'IHU-MI sans avoir à aucun moment interrogé durant la mission les directeurs ou référents qui découvrent ainsi dans ce rapport préliminaire ces avis concernant leur centre ou plateforme. Les précisions apportées dans le cadre de la procédure contradictoire permettront je l'espère de modifier bon nombre de ces conclusions, quoiqu'il en soit **il est demandé que le rapport final stipule explicitement à la fois dans l'avis méthodologique, dans les recommandations et dans la synthèse que de nombreux arguments n'ont pas fait l'objet d'un entretien contradictoire avec les responsables** directement impliqués ce qui est de nouveau en infraction avec l'article 6 de la CEDH à nos yeux.

Enfin, la mission a duré 8 mois avant de finalement rendre son rapport provisoire. Durant cette période des centaines de mails ont été envoyés à l'IHU, plus de 3000 documents ont été adressés à la mission. Il est aussi mentionné les centaines d'entretiens réalisés. Or les pièces jointes du tome 2 se limitent à 18 documents (dont le PV non contradictoire du CHSCT de l'UVE). Les thématiques et arguments inspectés doivent l'être dans leur globalité en prenant en compte l'ensemble des documents et témoignages fournis qu'ils soient positifs ou négatifs. Or en ne retenant que quelques documents ou que quelques phrases d'entretien pour établir ses conclusions la mission adopte

régulièrement une unique perspective le plus souvent à charge dans la lignée de la lettre de mission des Ministres. **Il est demandé de joindre l'ensemble des pièces jointes échangées avec tous les interlocuteurs durant la mission et les retranscriptions intégrales des entretiens réalisés par la mission dans le tome 2 du rapport final prévu à cet effet y compris les annexes de la présente réponse au rapport préliminaire.**

En conclusion, sur les plans administratif et juridique un certain nombre d'éléments méthodologiques nous paraissent devoir être vus et modifiés. Dans le cas contraire, nous pourrions être amenés à former un recours devant le tribunal administratif.

C. Une mission qui refuse d'objectiver le bilan de l'IHU-MI Méditerranée Infection

Il convient d'abord de préciser que la mission de l'IGAS-IGESR et son rapport préliminaire interviennent à charge suite à une lettre de mission des Ministres de la Recherche et de la Santé citant explicitement des informations d'un journal, MEDIAPART. Ce dernier qui sous-entendait que ces données avaient été confirmées par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM). Comme l'ANSM, la mission de l'IGAS-IGESR a confirmé l'absence d'essais cliniques non autorisés sur la tuberculose, accusations basées sur l'obtention frauduleuse de données de santé, saisies en toute illégalité via la violation et la transmission de dossiers médicaux et publiées in extenso dans la presse. Ces méthodes totalement illégales ne sont pas évoquées par les inspecteurs à notre étonnement. La justice a été saisie à ce sujet. Je trouve d'ailleurs singulier que l'ANSM, suite à la confirmation de l'absence d'essais cliniques non autorisés sur la tuberculose, prenne une décision de police sanitaire sur un travail non thérapeutique qui ne porte donc sur aucun produit de santé mentionné à l'article L.5311-1 du Code de la santé publique qui représente a priori le périmètre des missions de l'ANSM.

Un deuxième objectif de la mission consistait à guider la gouvernance de l'IHU-MI dans le mode de succession du directeur de l'IHU-MI. Il est à noter que cette fonction est assurée depuis 2011 bénévolement par le Pr. RAOULT auquel le Conseil d'Administration et le Conseil Scientifique ont demandé de prolonger ses fonctions au début de la crise sanitaire. Le processus de désignation du successeur du directeur de l'IHU-MI a été mené de manière totalement indépendante par un comité de recherche comprenant des personnalités scientifiques de premier plan. Le résultat ne diffère pas de la majorité des autres IHU. Il est revenu en pratique à nommer un nouveau directeur issu de l'IHU-MI et qui faisait partie des options envisagées avant même le début du processus de succession. D'ailleurs, le seul IHU ayant nommé un directeur extérieur a vu ce dernier être récemment rejeté de manière brutale par son Conseil d'Administration. La mission de notre point de vue n'a rien apporté sur cet aspect de la succession du directeur mis à part une note envoyée en Janvier 2022 qui reprenait déjà la plupart des éléments dont nous avons connaissance ; la gouvernance de l'IHU-MI et le comité de recherche ont pleinement accompli la mission en toute autonomie. Le rapport provisoire n'évoque pas ce point qui était pourtant central dans la lettre de mission.

Le bilan de l'IHU-MI et son apport au pays, qui aurait du être le cœur de la mission, peut se traduire de différentes manières. **Sur le plan financier**, le directeur actuel laisse la Fondation Méditerranée Infection dans une situation financière saine avec plus de 12M€ de fonds dédiés à disposition de la nouvelle équipe dirigeante sachant que 45% du budget de la Fondation sont des coûts variables et que la partie bâtiment du budget (40%) est parfaitement à l'équilibre contrairement aux autres IHU ce qui ajoute ainsi un deuxième et un troisième cran de sécurité budgétaire. **La production scientifique** n'a cessé d'augmenter depuis la création de l'IHU-MI aussi bien en quantité qu'en qualité à tel point que l'IHU-MI héberge actuellement 9 Highly Cited Researchers d'après le classement publié annuellement par Clarivate sur les 86 français dans le domaine des Sciences de la Vie et la Santé. Durant la crise COVID-19, l'IHU-MI a été la structure de recherche qui a le plus publié en France et sans doute en Europe (588 articles). L'IHU-MI a été le premier centre à identifier les tests

diagnostiques PCR comme élément clé de la gestion de la crise sanitaire. L'IHU-MI a aussi identifié parmi les premiers le rôle de l'hypoxie sans dyspnée ; il a mis en place la surveillance de la coagulation pour prévenir les risques de thrombose. Il a participé auprès des équipes du Pr. Casanova à l'identification du rôle des auto-anticorps anti-interféron dans la gravité de la maladie. Enfin, l'IHU-MI a été un centre de référence national et mondial dans le séquençage et l'identification des variants du COVID-19.

Au total, 340.000 personnes se sont présentées à l'IHU-MI durant la crise COVID-19, contribuant à réaliser en comptant aussi les patients externes 1.200.000 tests PCR, 86.792 patients ont été diagnostiqués positifs et 37.892 y ont été soignés (Annexe C.1). La base de données entièrement anonymisée est disponible et consultable en open source ; elle fait l'objet d'une validation juridique par constat d'huissier et d'expert informatique. Cette authentification a été demandée par le directeur de l'IHU-MI à la DREES, à l'IGAS-IGESR et à l'ANSM sans succès alors que cela aurait pu permettre de clarifier définitivement un des points les plus clivants et source de nombreux acharnements contre les travaux de l'IHU-MI.

Dans le domaine des découvertes scientifiques, l'IHU-MI est à l'origine de la découverte et de l'identification de plus de 500 nouvelles espèces de bactéries, virus ou archées. L'IHU-MI a aussi décrit les premières infections chez l'homme par archées, mimivirus ou marseillevirus. Il n'y a aucun institut au monde avec une telle contribution en nombre et en diversité en termes de découvertes d'agents pathogènes ou commensaux. De nombreuses thérapies ont aussi été mises au point à l'IHU-MI comme la greffe fécale pour les cas de *Clostridium difficile* ou pour les endocardites.

Au niveau de l'enseignement, le Master de maladies infectieuses est le plus fréquenté en France. 438 thèses ont été soutenues à l'IHU-MI avec une qualité exigée inconnue dans les autres universités, en témoigne la moyenne de plus de 7,5 publications par étudiant au moment de la soutenance bien au delà de la moyenne de l'école doctorale hors IHU-MI de 3,6 publications par doctorants (Annexe

C.2). En tout ce sont plus de 3,000 étudiants qui se sont formés à l'IHU. Sur les 712 directement financés par la Fondation, 556 provenaient des pays du Sud. Lors de notre dernière enquête auprès de 183 anciens doctorants, 88% se sont prononcés comme très satisfait ou satisfait du niveau d'encadrement lors de leur passage à l'IHU-MI.

Sur le plan de la valorisation, l'IHU-MI a déposé 43 brevets depuis sa création dont la plupart sont gérés en propre permettant la création de 9 start-up dont 5 sont encore actives. Ce sont en tout une trentaine d'emplois directs créés par les start-up issues de l'IHU-MI.

Au niveau des activités de soin, il existe une confusion entre les responsabilités de l'AP-HM employeur du personnel soignant qui travaille dans des locaux loués par l'AP-HM à la Fondation Méditerranée Infection. La responsabilité de la formation et du contrôle des activités de ces personnels soignants est de la responsabilité entière de l'AP-HM. Il est donc reproché à la FMI/IHU-MI des éléments qui ne sont absolument pas de son ressort.

Sur le plan de la diffusion des connaissances, la communication de l'IHU-MI est la plus suivie de tous les instituts de recherche et de soins, 18 fois plus que l'AP-HP et quasiment 3 fois plus que l'INSERM (Annexe C.3). La chaîne Youtube de l'IHU-MI est au niveau des grandes universités américaines (Annexe C.4). L'IHU-MI a fait l'objet de 3 émissions diffusées en Chine populaire par la chaîne d'état (1 milliard de spectateurs). Plusieurs émissions ont été réalisées aux Etats-Unis, en Corée mais aussi au Sénégal et au Gabon. En pratique, l'IHU-MI est devenu une référence mondiale dans le domaine des maladies infectieuses. Cet engouement a entraîné des irritations et des jalousies complexes pendant la crise COVID-19 qui est à l'origine de la discordance entre le gouvernement et la direction de l'IHU. Tout ce qui a été dit dans les émissions et les séminaires de l'IHU-MI est visible sur la chaîne Youtube de l'institut. La persistance du débat autour de la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 et des mesures sanitaires décidées par le gouvernement laisse penser, à condition d'accepter d'utiliser toutes les sources disponibles, que la science se satisfait mal d'analyses

définitives. Cette mission qui a refusé toute approche comparative basée sur des chiffres n'a donc d'autre sens que le sens attribué en amont avant même le début de la mission lorsqu'elle a été saisie. Cette approche comparative aurait pu par exemple traiter **du bâtiment de l'IHU-MI** dont le coût de construction (2040€ H.T / m²) et l'état d'entretien sont sans aucune mesure avec le dernier bâtiment de la Timone (BMT) alors qu'il est à peine plus vieux que celui de l'IHU-MI et qu'il est dans un état de délabrement avancé, lui qui a pourtant coûté 75% de plus au m² que le bâtiment de l'IHU-MI. Il serait aussi intéressant de comparer l'absentéisme des laboratoires et des services de soins de l'AP-HM situés à l'IHU-MI avec ceux situés dans les autres pôles. De même, les finances du Pôle Maladies Infectieuses et Tropicales sont de loin parmi les meilleures de l'AP-HM. Concernant **la production scientifique**, là aussi une analyse comparative complète aurait permis de mettre en évidence un Pôle de Maladies Infectieuses et Tropicales contribuant à hauteur de 20% à toute la production scientifique de l'AP-HM pour seulement 3% des coûts. L'absence de comparaison ne permet de tirer de ce rapport que des anecdotes pour soutenir ce que la mission avait jugé avant de débiter son enquête.

D. Indicateurs comparatifs

Ce rapport préliminaire est très pauvre en indicateurs comparatifs. L'intégration de différents indicateurs clés dans différents domaines (RH&Social, Valorisation, Performance opérationnelle, Finances, Bâtiment, Enseignement, Recherche) devrait permettre au rapport final de nuancer certaines conclusions totalement subjectives du rapport préliminaire.

Catégorie	Libellé Indicateur	IHU-MI ou Pôle MIT	AP-HM ou AMU	France ou autres IHU	Source documentaires
RH / Social	Absentéisme personnel non médical	7,03% en 2021	12,48% de jour 11,77% de Nuit en Octobre 2021	Entre 9,5% et 11,5%	Données AP-HM 2021 Enquête FHF
RH / Social	Taux de rotation du personnel médical	2,9% personnel titulaire, 8,3% tout personnel confondu		Taux médian de 14,7%, 12,3% au niveau des CHU	ATIH Bilan social 2018
Performance opérationnelle	% d'occupation des lits	96%	91% en médecine	Cible DGOS à 95% en médecine	Avenir AP-HM 2019 - McKinsey
Performance opérationnelle	Consultations par praticien	1290 par an	1128 par an en médecine		Avenir AP-HM 2019 - McKinsey

Catégorie	Libellé Indicateur	IHU-MI ou pôle MIT	AP-HM (ou AMU)	France ou autres IHU	Sources documentaires
Recherche	Score SIGAPS par chercheur	76 points par chercheur	De 0 à 29 points par chercheurs pour tous les autres pôles		Avenir AP-HM 2019 - McKinsey
Recherche	% de la production européenne	2,2% (deuxième IHU)		De 0,8% à 3,4%	Synthèse IHU-MI PIA 2011-2020
Recherche	Croissance de la production scientifique	+22% entre la période 2016-2020 et la période 2011-2015		France +11% sur la même période Monde + 15% Les autres IHU-MI entre +6% et +79%	Synthèse IHU-MI PIA 2011-2020
Performance financière hospitalière	Excédent ou déficit (en % recettes)	14.5 M€ d'excédent (+26% des recettes)	27 M€ de déficit (-2,1% des recettes)	569 M€ de déficit (-0,7% des recettes)	AP-HM: CREA 2019 AP-HM : EPRD 2021 DREES 2021

Catégorie	Libellé Indicateur	IHU-MI ou pôle MIT	AP-HM (ou AMU)	France ou autres IHU	Source documentaires
Valorisation	Nombre de brevets	43 brevets déposés dont 40 actifs	55 brevets actifs	Entre 14 et 150 par IHU	Synthèse IHU-MI PIA 2011-2020 Données AP-HM
Bâtiment	Coût conception /construction (€ H.T / m ²)	2.040	3.800 (Pôle Mère-Enfant) 3.333 (centre SAMU) 2.678 (rénovation Timone) 6.571 (Biogénopôle)	1.745	Documents Financiers FMI Brochure AP-HM modernisation CAP 2030 OCSIMES - 2016
Enseignement	Nombre de publications par doctorant	7,44	3,6 (hors IHU-MI)		Données AMU
Enseignement	% abandon de thèses	<5%	<5%		Données AMU

E. Réponse détaillée par paragraphe

1. Le sens perdu des IHU et le tourniquet des représentants des fondateurs

[7] *Bien que complétés par le règlement intérieur de la fondation, les statuts manquent de précisions sur certains éléments substantiels, en particulier les modalités de désignation de son directeur. Les statuts devraient être révisés pour être mis en conformité avec les statuts types des fondations reconnues d'utilité publique (FRUP) dont les dernières évolutions datent de 2020.*

Réponse paragraphe 7. Les inspecteurs semblent remettre en cause la création des IHU et leur autonomie. Les statuts de l'IHU-MI ont été créés sur le modèle des statuts type du MESRI et validés par l'Etat et le Conseil d'Administration. Le changement des statuts de l'IHU-MI qui est une Fondation de Coopération Scientifique (et non une FRUP) ne peut se faire qu'en respectant les dispositions des statuts actuels qui prévoient bien évidemment la possibilité de les revoir, mais seulement si les trois quarts des membres du Conseil d'Administration approuvent leur modification. En tout état de cause, la nomination de son directeur respecte les statuts types fournis par le MESRI jusqu'en 2019 (Annexe E.7.1)

[8] *L'arrivée à échéance en 2022 de toutes les conventions régissant les relations entre la fondation et ses membres fondateurs devrait être mise à profit par les fondateurs pour négocier un nouveau pacte de fondation leur garantissant une meilleure association à l'activité de l'IHU-MI et un partage de ses avancées.*

[10] *Comme dans toutes les FCS portant des IHU, il existe une disproportion entre la capacité décisionnaire des membres fondateurs au conseil d'administration et leur apport au fonctionnement*

de l'IHU. Si les membres fondateurs de l'IHU-MI MI n'échappent pas à cette situation, ce n'est, semble-t-il, qu'à une date récente qu'ils ont cherché à davantage prendre en main les destinées de la fondation, notamment en prenant la place que les statuts leur conféraient pour la désignation des personnalités qualifiées au sein de son CA.

[11] Au-delà de leur place dans la gouvernance institutionnelle de la fondation, les membres fondateurs ont été globalement passifs et ne se sont pas donné les moyens de peser sur l'IHU. Seul l'Inserm a pris la décision en 2019 de mettre fin à son rôle de fondateur sans que ce départ ait été mis à profit par les autres membres fondateurs pour poser les bases d'un nouveau cadre de leur engagement dans l'IHU. Cette passivité a pu apparaître pour celles et ceux qui souffraient de leurs conditions de travail comme une forme, sinon de complicité, du moins d'acceptation par leurs employeurs, notamment l'AP-HM et AMU, de la toute-puissance de l'équipe de direction de l'IHU. Cette impression s'est en partie dissipée récemment depuis l'arrivée de nouveaux responsables à la tête d'AMU et de l'AP-HM. De fait, dès l'arrivée du nouveau directeur général de l'AP-HM à l'été 2021, les relations se sont tendues avec la direction de l'IHU-MI et ont parfois même pris une dimension contentieuse.

[12] La forte personnalité du directeur imprègne le contenu des séances du CA alors que la présidente de la fondation n'exerce pas de contre-pouvoir ; la gouvernance de la fondation est ainsi déséquilibrée au profit de son exécutif, et ce d'autant plus que l'exécutif, en la personne du directeur, a pu voter au CA en tant que personnalité qualifiée en violation des règles encadrant les fondations et sans réaction du MESRI, et a influé largement sur le choix des personnalités qualifiées, majoritaires au conseil d'administration. Au total, la gouvernance est quasi totalement construite par affinité avec le

directeur, ce qui contrevient totalement à l'esprit et à la lettre des textes et permet de fait la concentration de l'essentiel du pouvoir sur une personne unique. C'est d'autant plus dommageable que la démarche scientifique et la pratique médicale, qui constituent le cœur de mission de l'IHU, se nourrissent par essence du débat, de la contradiction et du respect de l'autonomie décisionnelle du praticien. La mission demande instamment à veiller à un strict respect des règles encadrant la gouvernance des fondations de coopération scientifique

Réponse aux paragraphes 8, 10, 11, 12. Concernant l'INSERM, ils sont aussi absents d'autres IHU comme celui de Strasbourg. Il est notoire que les relations d'Yves LEVY en tant que directeur de l'INSERM avec le directeur de l'IHU de Bordeaux de l'époque ont failli tourner au pugilat. Au final, l'INSERM est lié surtout aux IHU parisiens (ICM et Imagine notamment). Cette proximité de l'INSERM avec les instituts de recherche parisiens est identifiée depuis plusieurs décennies et pose un problème de sous-développement de la recherche médicale dans ce pays en général. Il est inquiétant de voir ce retour en arrière avec des partenaires qui n'ont pas réussi à développer des stratégies de recherche efficaces. Il est à noter que parmi les entretiens que j'ai eus avec le Président Emmanuel MACRON, il m'a paru très lucide sur les faibles capacités de l'INSERM et de l'Institut Pasteur à répondre d'une façon cohérente à l'épisode épidémique actuel.

Le CNRS avait un directeur des sciences de la vie initialement bienveillant, puis la politique du CNRS a été de ne plus participer aux IHU lors du changement du directeur des sciences de la vie du CNRS, de Mr NETTER à Mme JESUS.

En revanche, le Service de Santé des Armées a souhaité rejoindre les fondateurs après une période d'observation ; ceci a permis de relocaliser la recherche du Service de Santé des Armées en deux sites en région parisienne et à Marseille.

Concernant la direction des hôpitaux, là aussi le hasard des nominations peut faire naître des personnalités très hostiles ou très favorables. Ceci a été le cas à Marseille où Mr SEGADE et Mme GEINDRE ont été très favorables, Mr Olivier ARNAUD a été neutre, tandis que Mrs ROMATET et CREMIEUX ont été ou sont encore très hostiles. Ainsi le problème des fondateurs repose sur le fait qu'assez communément la personne physique qui représente la personne morale présente aussi un avis distinct de celle qui a été la porteuse du projet.

Les fantasmes concernant l'emprise du Directeur sur les fondateurs et le Conseil d'Administration, dont on se demande sur quels phénomènes physiques elle repose, reviennent de façon récurrente y compris dans ce chapitre sans qu'on sache réellement comment cette emprise pourrait s'exercer sur les membres du Conseil d'Administration. Il n'y a pas d'intérêt particulier à avoir des relations conflictuelles. **Il est demandé à ce titre de modifier le paragraphe 11** qui laisse entendre que l'absence de conflits entre la direction de l'IHU-MI et les fondateurs est signe de faiblesse et de soumission de leur part et que la présence de conflit avec le nouveau directeur général de l'AP-HM est quelque chose de positif. Encore une fois il est important de souligner que les propositions faites au Conseil d'Administration par la Présidente ont été votées jusqu'à l'arrivée du nouveau directeur général de l'AP-HM quasiment toujours à l'unanimité comme ceci a été notifié dans les PV, y compris quand les échanges étaient vifs et conflictuels. Il est difficile d'imaginer la crainte qui animait les participants pour obéir à des votes de cette nature sous la contrainte. Tous les membres du Conseil d'Administration ont eu des postes à responsabilité dans les domaines de la politique, de l'industrie, de la direction d'agences ou d'instituts de recherche et d'établissements de soins. **Il est demandé de mettre en pièces jointes les entretiens des différents administrateurs pour voir d'où la mission tire ces conclusions.**

La vie du Conseil d'Administration de l'IHU-MI s'est donc adaptée au tourniquet récurrent des représentants des fondateurs, les époques d'adhésion forte des fondateurs au projet ne doivent pas

être confondues avec une quelconque passivité. De même que les périodes conflictuelles ont existé avant l'arrivée de M. CREMIEUX et ne constituent en aucun cas une situation saine comme le suggère la mission. Concernant les rapports avec l'AP-HM, il est notable, en particulier, si l'on veut bien regarder le rapport fait par McKinsey en 2019 (Annexe E.11.1), que le Pôle de Maladies Infectieuses et Tropicales qui constitue l'ensemble des forces de l'AP-HM associées à la création de l'IHU, est le pôle le plus bénéficiaire de l'AP-HM depuis 15 ans (Annexe E.11.2). Dans ces conditions, on comprend que jusqu'à maintenant l'AP-HM n'ait pas eu un besoin vital de s'investir massivement dans la gestion de ce pôle qui est le plus rentable, le plus visible et qui produit 20% de la science de toute l'AP-HM avec seulement 3% des chercheurs. A l'inverse de la mission, je pense qu'il est au contraire singulier et dangereux lorsqu'un Directeur Général arrive, de commencer à avoir une stratégie agressive y compris avec l'aide des médias contre le pôle le plus bénéficiaire et le plus lisible de toute l'AP-HM. Cette stratégie n'apparaît pas avoir un sens logique pour l'essentiel des personnels de l'IHU-MI mais elle apparaît logique à la mission, ce qui montre qu'il existe plusieurs logiques différentes survivant en parallèle.

2. Une gouvernance opérationnelle de l'IHU-MI rythmée, ouverte et transparente

[14] *L'IHU-MI a très fortement structuré son pilotage autour de son directeur, se dotant d'un ensemble d'organes de gestion des activités de soins, de recherche et de formation, dont les réunions sont programmées chaque semaine ou chaque mois. Parmi ceux-ci figurent le comité de direction, la réunion dite « COVID », une réunion « engineering », « emerging » ou encore « valorisation », un staff dit « épidémiologie », un staff « microbiologie », une réunion hebdomadaire dite « work in progress », le staff « kits et éthique », etc. L'organisation au quotidien est donc extrêmement poussée,*

programmée et suivie, donnant à voir une action très maîtrisée et, eu égard aux personnes y participant, très contrainte et contrôlée.

[15] *L'organigramme général de l'IHU-MI comporte une liste limitée de responsables, dont les activités sont larges et importantes pour chacun d'entre eux, et permet d'approcher une équipe décisionnaire de PU-PH resserrée autour de son directeur pour un grand nombre d'aspects de la vie de l'IHU, et pour ceux qui y travaillent et s'y forment. Tous les témoignages recueillis convergent vers un même point : le professeur RAOULT est omniprésent et est le décideur final pour toute une série de sujets et cela dans tous les domaines. S'il en est l'inspirateur initial dans bien des cas, ses décisions ont été suivies et appliquées par les autres responsables qui expriment une parfaite homogénéité de position concernant la place et le rôle de l'IHU, et ce en totale conformité avec les points de vue du directeur recueillis par la mission ou exprimés dans les médias. Par conséquent, l'omniprésence du directeur dans l'ensemble du fonctionnement de l'IHU, y compris dans son détail, combinée à une très faible place laissée à la contradiction et au débat soulignée par de très nombreux acteurs de tous niveaux, fait peser sur l'IHU-MI une forte censure sur chacun, qui porte un préjudice considérable à la qualité de la recherche et à de l'exercice des activités médicales qui y ont cours.*

Réponse aux paragraphes 14 et 15. Les conclusions de ces paragraphes sont surprenantes, la mission aurait pu conclure à une transparence et une participation collective à la vie de l'IHU-MI. Au contraire, elle s'embarque de nouveau dans le fantasme d'un contrôle absolu qui lui aurait été soufflé par les personnes n'assistant pas à ces réunions de leur propre chef et non sous la contrainte. Il est à noter que les réunions organisées sont ouvertes à tous et facultatives. Encore une fois les commentaires sur le fait que les personnes qui assistent à ces différentes réunions ont un sentiment

de contrainte est une information subjective non quantifiée non comparative et relevant de données anonymes.

Il est habituel dans toutes les situations que l'unanimité ne soit pas atteinte. Il existe incontestablement un problème avec l'UVE et sur le plan hospitalier et sur le plan universitaire pour lequel je suis revenu longuement dans mon dernier courrier au Pr. De LAMBALLERIE (Annexe E.14.1).

Nous prions la mission d'en prendre bien connaissance. Compte tenu de l'absence de cette équipe à l'ensemble de ces réunions, la question se pose de savoir comment ils ont pu percevoir les contraintes de réunions auxquelles ils ne participent pas. Il est intéressant de voir que malheureusement l'absence de contrôle des activités hospitalières de cette équipe a permis une dérive, qu'il faudra bien gérer à un moment donné. Par ailleurs, nous vous remettons de nouveau une copie du rapport du Comité Social et Economique suite aux problèmes graves d'hygiène et sécurité des personnels de l'UVE qui lui a été contradictoire, au contraire de celui qu'a réalisé le CHSCT de l'AMU (Annexe E.14.2).

Concernant les commentaires sur le CNU-45 au paragraphe 103, nous ne comprenons pas d'abord pourquoi ce sujet est évoqué car très éloigné de l'IHU-MI. Il est tout de même rappelé que le Pr. PAROLA a été élu pour 6 ans par l'ensemble des membres du collège de maladies infectieuses et tropicales, il n'a pas été choisi par le Pr. BROUQUI comme le suggère le rapport. Le CNU 45 ayant été partiellement renouvelé, ainsi que la Ministre, il appartiendra au Pr. Philippe PAROLA, puisque ce dossier ne concerne pas directement la Fondation, de porter à nouveau ces faits, si les injustices et le favoritisme persistaient, à la connaissance du ministère, ou de porter ces informations auprès du procureur de la république. Le Directeur de la Fondation n'est jamais intervenu dans ce dossier.

3. Un bâtiment unique, cœur du projet de l'IHU-MI

[16] *Ce phénomène de concentration a été amplifié et s'est cristallisé avec la réalisation du bâtiment accueillant et rassemblant toutes les activités de l'IHU-MI qui étaient jusque-là dispersées entre plusieurs établissements de l'AP-HM. De l'avis de plusieurs des personnes rencontrées, la localisation sur un même site a parachevé la constitution d'un modèle où le dévouement, la sujétion, parfois la peur d'être convoqué sur place et sans délai, la propension quasi systématique à vérifier ce qui est fait, par qui et quand, installent une logique de soumission que certains ont consentie et qui, pour d'autres, est contrainte.*

Réponse au paragraphe 16. Concernant le bâtiment unique bien entendu c'est la nature même de l'IHU-MI. Il s'agit du cœur du projet. C'est comme cela qu'il a été approuvé par l'Etat et qu'il a été validé à 4 reprises par un jury international. Comment le bâtiment unique qui a toujours été mentionné par le jury international comme une grande réussite du projet de l'IHU-MI peut-il être perçu comme une faiblesse par la mission ? **Il est demandé de retirer ce paragraphe 16 ainsi que le paragraphe 94.**

Il est vrai que l'équipe de l'UVE ne souhaitait pas rejoindre l'IHU-MI, il est vrai aussi que le chef de microbiologie avait dû fermer le laboratoire NSB3 hospitalier occupé par la virologie du fait des non conformités et du risque que ceux-ci faisaient courir du fait de l'absence de respect des règles de base. L'Université et la Faculté de Médecine ont demandé une relocalisation dans l'IHU-MI qui n'a d'ailleurs été à ma connaissance que partielle. L'équipe de l'UVE a demandé des locaux d'une taille totalement disproportionnée (correspondant au double des surfaces dont ils bénéficiaient à la Faculté). Ces derniers sont restés à peu près inutilisés au début de la crise COVID-19.

En résumé, le bâtiment unique de l'IHU-MI était dans la nature même du projet qui a été déposé ; que l'équipe de l'UVE eusse préféré rester dans des locaux de la Faculté de Médecine n'est pas nouveau. L'ensemble des efforts réalisés par la direction de l'IHU-MI pour fournir les conditions

matérielles de travail dont rêverait toute autre équipe en France n'a pas été couronnés de succès pour des raisons ne reposant pas sur des éléments factuels.

4. Une situation financière particulièrement saine notamment avec un bâtiment qui ne coûte rien à la Fondation.

[17] *La situation financière de la fondation est encore saine, mais elle se dégrade, appelant l'élaboration d'un nouveau modèle économique. Si l'on fait exception de l'année 2020, les recettes d'exploitation sont en faible diminution depuis 2017 passant de 7,9 M€ à 7,3 M€ (en raison notamment de la diminution du versement de l'Agence nationale de la recherche (ANR) dans le cadre du réexamen des dotations versées aux IHU-MI en 2019). En revanche, le total des dépenses d'exploitation connaît une progression, passant de 7,2 M€ en 2017 à 8,8 M€ en prévisionnel 2022, soit une augmentation de 22 % environ. Même si la gouvernance de la fondation considère que la situation est sous contrôle au regard de la bonne situation des fonds propres d'une part (12 M€ en 2021), de sa capacité à piloter les dépenses variables d'autre part, une des priorités d'action du nouveau directeur sera de travailler un nouveau modèle économique réaliste.*

Réponse au paragraphe 17. La situation financière de l'IHU-MI est effectivement parfaitement saine avec plus de 12M€ de fonds propres. La mission met en avant la diminution de la subvention ANR et la hausse de coûts budgétés en 2022 afin d'alerter sur une possible dégradation de la situation financière. Nous insistons sur le fait que les dépenses d'exploitation sont en grande partie variable de l'ordre de 45% (3,7 M€) sachant que sur les 55% de dépenses dites fixes – 40% sont le bâtiment (3,3 M€) pour lequel il existe des recettes fixes via un bail et des conventions de participation aux charges

du bâtiment. Il reste donc 15% (1,2 M€) d'autres charges fixes issues du fonctionnement principalement.

L'IHU-MI a comme mission entre autres de faire face à des épisodes épidémiques totalement imprévus, et par chance possède donc une souplesse financière pour pouvoir se permettre d'augmenter ses dépenses. Il est ainsi important de le souligner car en même temps le Tribunal Administratif de Paris a mis le 28 Juin dernier directement en cause l'Etat du fait de son impréparation à un épisode épidémique. Ceci est tellement vrai que l'IHU-MI, pour pouvoir faire face à ses besoins de base qui auraient du être gérés par l'Etat, a été contraint de puiser dans ses fonds propres à hauteur de 1 M€ pour acheter notamment des réactifs auprès vétérinaires. Mais surtout la capacité organisationnelle de l'IHU-MI à soigner les patients a permis de mobiliser spontanément une générosité autour de l'IHU-MI qui grâce à des donateurs a pu importer notamment de Chine : des gants (134.000), des blouses (22.000) et des masques (349.000) ainsi que des solutions hydro-alcooliques (1.500 L) afin d'être capable d'assumer le flux de personnes infectées au cours de l'épidémie de COVID-19. Ceci a été possible grâce à la générosité de petits et grands donateurs.

Les crises de cette nature nécessitent d'avoir une flexibilité dans les budgets, ce qui rend en général tout modèle économique assez superflu.

Un business plan 2022-2026 vous a été adressé après avoir été partagé aussi avec la présidence et la direction de l'IHU-MI et le président du comité de recrutement M. Louis SCHWEITZER puis avec l'ensemble des candidats à la direction (Annexe E.17.1) mais il ne semble pas que la mission en ait pris suffisamment connaissance. Il y est listé de nombreuses perspectives d'augmentation des recettes. Par exemple avec la notoriété acquise par l'IHU-MI il est maintenant possible d'activer une campagne proactive d'appel à la générosité et aux dons ce qui n'a jamais été fait auparavant à l'IHU-MI alors que c'est le socle économique d'autres IHU. De manière générale, le champ des maladies infectieuses est devenu plus attractif pour le mécénat que dans les décennies précédentes.

Contrairement à ce qui est cité dans le paragraphe 135, il n'est pas question de recettes de valorisation à hauteur de 800 k€ par an, dans le business plan que la mission a eu. **Nous vous remercions de supprimer ce paragraphe 135 et d'adapter la formulation du paragraphe 51.** Si le modèle économique doit bien entendu être impulsé par la nouvelle direction, il y a toujours eu une grande lucidité de la direction actuelle de la Fondation sur les perspectives du modèle économique de l'IHU. D'ailleurs, vous noterez que les remises en cause du modèle économique de l'IHU-MI par une précédente mission IGAS au moment de la construction du bâtiment se sont toutes révélées non fondées car les hypothèses budgétaires prises par la Fondation se sont dans leur grande majorité réalisées.

[18] *Un des principaux enjeux financiers initiaux a été de trouver les voies et moyens de couvrir les charges du bâtiment d'environ 27 000 m² dont la mise en service a débuté en 2017. Ces surfaces sont réparties entre différentes entités dans le cadre de documents conventionnels - protocole d'accord, bail, conventions d'occupation-, conclus à compter de 2016 et ayant fait l'objet de plusieurs avenants. Les différents occupants ont ainsi versé en 2021, 2,7 M€ en contrepartie de l'occupation des locaux, ce qui équilibre le poste de dépenses relatif à l'exploitation du bâtiment.*

Réponse au paragraphe 18. Cet élément vient se rajouter à la situation financière saine de l'IHU-MI. Nous vous remercions de cette précision que nous connaissons bien et qui est d'ailleurs à la base du modèle économique de l'IHU-MI contrairement à de nombreux autres IHU.

Il n'est que peu ou pas évoqué le coût de construction / conception du bâtiment dans ce rapport et la qualité du bâtiment 6 ans après son ouverture. Pour rappel, ce bâtiment a coûté 2.040€ H.T / m² en conception / construction, ceci est à comparer au coût au m² à l'AP-HM pour des activités comparables. Par exemple les différents projets présents dans le cadre du plan de modernisation de l'AP-HM 2030 présentent des coûts plus élevés de 75%.

Il est aussi intéressant de noter que la commission de sécurité départementale a récemment émis un avis favorable à l'exploitation du bâtiment de l'IHU-MI lors de sa visite périodique au contraire du bâtiment BMT de la Timone ouvert peu de temps avant l'IHU-MI. **Il y a une préoccupation de la Fondation à maintenir en parfait état un bâtiment pour l'ensemble de ses occupants, cela n'apparaît ni dans ce chapitre financier ni dans les nombreux paragraphes évoquant les conditions de travail.**

5. Un comité Hygiène et Sécurité ouvert qui peut servir de base à une meilleure collaboration inter-établissement sur les thématiques d'occupation du bâtiment

[23] En outre, même si dès 2017 une cellule hygiène et sécurité commune à la fondation et à deux UMR a été mise en place, théoriquement composée des assistants de prévention de chaque unité ou service, son fonctionnement réel qui ne réunit de fait que la moitié des services présents à l'IHU, ne permet pas aux établissements employeurs de disposer d'une vision complète des problématiques communes à tous les occupants du bâtiment. En conséquence, il est recommandé de formaliser avec tous les employeurs une convention cadre concernant la gestion des conditions et relations de travail, déclinée pour chaque établissement employeur et de créer une instance représentative dédiée aux sujets communs des personnels travaillant au sein de l'IHU

Réponse au paragraphe 23. Encore une fois cette réunion Hygiène et Sécurité est ouverte à l'ensemble des représentants « prévention » des différentes unités, services de l'AP-HM et de la Fondation. Actuellement, seule l'UVE ne se présente pas aux réunions. L'affirmation que cette réunion ne réunit que la moitié des services de l'IHU-MI est donc erronée, **merci de modifier ce paragraphe en conséquence.** Le personnel des laboratoires et des services de soins de l'AP-HM sont aussi présents ainsi que ceux du SESSTIM.

Il peut tout à fait être créé à un niveau supérieur inter-établissement voire au niveau du Conseil d'Administration de l'IHU-MI une commission ayant pour objectif d'établir une convention cadre sur les thématiques reprises opérationnellement au quotidien par le comité Hygiène & Sécurité.

6. Un Climat social comparable à ceux des institutions équivalentes

[26] *Même s'il est présenté comme participatif par le directeur de l'IHU, le processus décisionnel est très centralisé, amplifié par un mode de management très autoritaire et pyramidal sans véritable contrepoids en interne. Celui-ci a pu, sinon générer, du moins permettre, un mal-être au travail révélé par des événements « anormaux » en matière de relations de travail, événements corroborés par les entretiens menés par différents intervenants et la mission d'inspection. Une cinquantaine d'entretiens menés par la mission mettent en évidence sans ambiguïté une situation allant du mal- être à une forte souffrance liée à leur activité professionnelle, que les personnes entendues travaillent encore au sein de l'IHU-MI ou qu'elles en soient déjà parties. De très nombreux témoignages réitèrent en particulier la description d'un management souvent brutal, parfois humiliant, soit en public, soit dans le cadre de relations individuelles. Les situations révélées par ces entretiens vont d'un malaise clairement exprimé à la description de comportements offensants ou harcelants. Les entretiens menés par le directeur général (DG) de l'AP-HM entre septembre et octobre décrivent également une typologie de situations parfois très difficiles vécues par des praticiens hospitaliers ou des agents de l'AP-HM. Au total, le faisceau d'indices et de témoignages recueillis par la mission auprès des différents interlocuteurs met en évidence un management générateur de risques psychosociaux pour certaines catégories de personnels et de situations pouvant s'apparenter à des violences sexistes et sexuelles. En outre, ce management a dégradé le fonctionnement de la démarche scientifique, basée sur l'esprit critique et le raisonnement médical.*

Réponse au paragraphe 26. En premier lieu, je souhaite ici réitérer nos remarques et nos demandes relatives au caractère anonyme des témoignages sur lesquels la mission s'est fondée pour tirer de telles conclusions. Aussi, **il vous est à nouveau demandé de désanonymiser ces témoignages, ou à défaut de les supprimer de votre rapport ainsi que les conclusions que vous en tirez, et qui sont notamment reproduites ci-dessus dans le point 26 de votre rapport provisoire.**

En outre, nous tenons à souligner le fait que, l'IHU-MI n'est pas en possession d'éléments factuels permettant de qualifier le climat social comme générateur d'un véritable mal-être au sein de l'IHU, certains indicateurs tels que le taux d'absentéisme le révéleraient aisément. Or, il n'en est rien puisque l'on constate que le taux d'absentéisme au sein de l'IHU est nettement inférieur à celui au sein de l'AP-HM, de même qu'à celui habituellement observé dans d'autres hôpitaux publics, comme on peut le voir dans l'extrait de tableau reproduit ci-après :

Catégorie	Libellé Indicateur	IHU-MI	AP-HM	France ou autres IHU	Source documentaires
RH / Social	Absentéisme personnel non médical	7,03% en 2021	12,48% de jour 11,77% de Nuit	Entre 9,5% et 11,5%	Données AP-HM 2021 Enquête FHF
RH / Social	Taux de rotation du personnel médical	2,9% personnel titulaire, 8,3% tout personnel confondu		Taux médian de 14,7%, 12,3% au niveau des CHU	ATIH Bilan social 2018

Concernant les effectifs médicaux, seuls 3 praticiens titulaires ont décidé de quitter le pôle dans les 5 dernières années. L'un est en disponibilité et a pris un poste à responsabilité à l'étranger en Grèce,

les deux autres ont quitté le pôle pour raisons personnelles et opportunités professionnelles, enfin un praticien titulaire est parti à la retraite. Ainsi, on voit que la situation au sein de l'IHU-MI n'est en aucun cas celle du reste de l'AP-HM. A titre d'exemple, 16 ETP médicaux, soit la moitié des effectifs, sont vacants aux urgences de l'hôpital de la Timone juste en face de l'IHU-MI (Annexe E.26.1). Plusieurs médecins non titulaires ont en revanche quitté le pôle, lassés de ne pouvoir obtenir un poste de praticien hospitalier et un salaire décent au sein de l'AP-HM. Le turn-over médical (taux de rotation du personnel) de l'IHU-MI sur l'année 2020, en reprenant la définition de l'ATIH (Annexe E.26.2) et en prenant la liste du personnel médical du pôle entre 2015-2020 (Annexe E.26.3), s'établit à 2,9% pour le personnel titulaire (praticiens hospitaliers et praticiens hospitalo-universitaires titulaires soit 19,55 ETP avec seulement 1,17 ETP de départ dont 1 ETP à la retraite) et à 8,3% si on inclut aussi le personnel temporaire (4,87 ETP de départs et d'arrivées en 2020 pour un effectif total de 29,15 ETP). Nous sommes bien en dessous de ce que l'ATIH évoque dans son rapport 2018 du bilan social des hôpitaux avec un turnover médian de 14,7% pour l'ensemble des hôpitaux ou de 12,3% pour l'ensemble des CHU.

En revanche, il faut souligner une inadéquation entre des effectifs médicaux stables et l'activité en augmentation constante sur les 5 dernières années (Annexe E.26.4). Cette situation de sous-effectif médical identifiée avec la Direction Générale de l'AP-HM devra être traitée dans le prochain contrat de pôle.

En outre, une enquête menée récemment auprès d'anciens étudiants doctorants passés par l'IHU-MI (Annexe E.26.5) montre que 88% d'entre eux (sur 183 personnes tout de même) sont satisfaits ou très satisfaits de l'encadrement qu'ils ont eu lors de leur passage au sein de l'IHU-MI. Là encore, si le climat social à l'IHU-MI était tel que décrit dans le rapport provisoire, un taux de satisfaction de 88% n'aurait pu être atteint.

Nous espérons qu'en tenant compte de ces éléments factuels et quantifiés ainsi que des témoignages favorables, et ils sont nombreux, les conclusions du rapport seront substantiellement modifiées. Le fait que la mission se soit donc fondée sur des témoignages anonymes, comme nous l'avons déjà dénoncé, qui plus est quasi uniquement à charge, couplé à l'absence totale d'observation par la mission d'indicateurs comparatifs, est extrêmement gênant sur le plan méthodologique, encore une fois.

C'est la raison pour laquelle il est demandé à l'inspection soit d'étayer, de désanonymiser et d'équilibrer davantage ces témoignages, en prenant également en compte les témoignages favorables à la Direction de l'IHU sans les occulter, soit de ne pas tenir compte de ces témoignages anonymes à charge, contre lesquels je m'inscris en faux.

En tout état de cause, et comme nous allons le développer ci-dessous, la direction de l'IHU-MI est amenée à changer très prochainement. Le nouveau directeur aura ses propres stratégies managériales qui modifieront, ou pas, le climat social qui, en l'état des éléments factuels en notre possession, n'est pas aussi toxique que le rapport provisoire tente de le démontrer.

7. Un changement de la direction de l'IHU-MI acté depuis longtemps

[27] *La mission recommande de renouveler l'équipe de direction médicale de l'IHU-MI et de modifier profondément les pratiques managériales.*

Réponse au paragraphe 27. Il est à noter que le Directeur de l'IHU-MI aurait bien volontiers quitté ses fonctions deux ans plus tôt si les circonstances l'avaient permis. Ceci n'a pas été le cas du fait de l'arrivée de l'épidémie. Tout autre nouveau directeur aura ses propres stratégies managériales, car celles-ci ne s'héritent pas.

Afin d'éviter toute confusion, l'IHU-MI en revanche n'intervient pas dans la nomination du chef de pôle et des chefs de service. Il semble qu'il persiste une confusion entre ce qui relève de la responsabilité de l'IHU-MI et ce qui relève de la responsabilité des autres institutions.

8. Des chiffres et un engagement du personnel qui ne reflètent pas les conclusions de l'IGAS sur les risques psychosociaux

[28] *La lenteur des réactions des tutelles entre 2018 et 2021 a alimenté un fort sentiment de scepticisme au sein du personnel hébergé dans l'IHU. Aussi, il est nécessaire d'une part d'engager sans délai une mobilisation forte des tutelles en lien avec la nouvelle direction de l'IHU-MI et les instances représentatives du personnel autour d'une charte commune de prévention du harcèlement sous toutes ses formes et d'amélioration de la qualité de vie au travail, d'autre part, d'organiser rapidement une formation de tous les encadrants de l'IHU-MI à la prévention des risques psychosociaux, à la prévention du harcèlement sexuel et moral, mettre l'accent sur les démarches de protection de la santé mentale au sein des documents uniques d'évaluation des risques professionnels soumis aux différentes instances représentatives.*

Réponse paragraphe 28. La thématique du bien-être au travail est prise très au sérieux à l'IHU-MI. De nombreux aménagements au sein du bâtiment ont été faits en ce sens au fil des années (Salle de sport, salles de repos, extérieurs pour manger, salle d'allaitement) ainsi que des initiatives (boîte à idées, comité hygiène et sécurité). Toute formation pour l'encadrement est bonne à prendre car les risques évoluent d'année en année et la nouvelle direction de l'IHU-MI participera à la rédaction de la charte commune proposée par la mission.

Néanmoins, là encore, cette observation ne s'appuie pas sur des données réelles, chiffrées et comparatives. Les personnels, dans l'immense majorité, ont des tutelles qui leur sont propres et qui leur permettent éventuellement de changer de service, de faire appel aux syndicats et ce n'est pas en

se basant sur quelques interrogatoires des plus frustrés, parmi les personnels, que l'on évalue, d'une façon raisonnable, l'attraction et le climat social dans son ensemble des IHU. **Le faible taux d'absentéisme** des personnels du pôle de Maladies Infectieuses et Tropicales (7% en 2021) n'illustre absolument pas une présence hors norme à l'IHU-MI de risques psychosociaux et ce alors que nous sortons de 2 ans de crise COVID-19. Il est à noter que dans la situation de crise extrême qu'a vécue le pays durant l'épidémie de COVID-19, l'appel à la participation de médecins, anciens internes et infirmières a été absolument considérable. Au total, plus d'une centaine de personnes ont pu participer à la prise en charge, à la collecte des données, comme bénévoles ou dédommagés par l'AP-HM ou la Fondation. Les étudiants se sont aussi grandement mobilisés et la très grande majorité du personnel de l'IHU-MI s'est impliquée sans relâche dans les multiples épidémies COVID-19 qui se sont succédées. Ce sont en tout plus de 1.000 médailles qui ont été remises par l'IHU-MI début 2021 **lors d'une cérémonie qui s'est étalée sur plusieurs jours et où les personnels et les bénévoles ont affiché une grande fierté à travailler au sein de l'IHU-MI.** Cette capacité d'attraction, difficilement associable à un climat d'harcèlement est à mettre en perspective avec la répulsion qu'a créée l'épidémie chez les membres de deux unités de recherches peu familiarisés avec le contexte des épidémies et qui ont déserté les locaux pendant plusieurs mois.

9. L'IHU-MI Méditerranée Infection, une excellence opérationnelle au service de la population durant la crise COVID-19

[30] *La période Covid a permis de démontrer les capacités de réactivité et d'action de l'IHU-MI MI dans le cadre du soin et de la recherche. Ainsi près d'un million de tests PCR y ont été réalisés, permettant de diagnostiquer 75 270 patients infectés. La mission souligne la contribution importante du pôle MIT et de l'IHU-MI MI dans le cadre d'une pandémie liée à une pathologie infectieuse.*

Réponse paragraphe 30. Afin d'actualiser les chiffres du paragraphe 30 et du paragraphe 289, vous trouverez ci-joint l'ensemble des chiffres illustrant la prise en charge à l'IHU-MI mis à jour (Annexe

30.1). Il est dommage que la mission ne s'attarde pas plus d'une demi-page sur la gestion opérationnelle du COVID-19 (paragraphe 287 à paragraphe 291) à l'IHU-MI et les raisons de son succès, ce qui est par exemple reconnu par le classement du Point (Annexe 30.2). L'ensemble du personnel en tire une grande fierté et aussi une grande partie de la population marseillaise comme en témoigne le faible taux de plaintes des usagers auprès de la direction de l'AP-HM malgré les campagnes de presse de dénigrement de l'IHU-MI.

10. Une production scientifique des IHU florissante au milieu du déclin français

[32] *L'activité de publication est un objectif majeur de l'IHU. Entre 2012 et 2021 inclus, le nombre de publications auxquelles a participé au moins un des professionnels présents dans l'annuaire de l'IHU-MI MI, est de 6 790 soit une moyenne de 679 par an. Ce chiffre positionne l'IHU-MI MI en tête des IHU, même s'il est désormais rattrapé voire dépassé par d'autres IHU. Un classement précis établi à partir du contenu des publications indique qu'en cumulé entre 2011 et 2021, les articles de l'IHU-MI MI représentent 30,5 % des articles publiés en France sur les maladies zoonotiques, 17,5 % des articles en virologie-maladies infectieuses, et 7,5 % des articles consacrés aux antibiotiques et antimicrobiens. Ces chiffres confirment la spécialisation de l'IHU-MI MI et son positionnement au niveau national et international. Mais la mission note également les limites d'une stratégie de course à la publication. La part des publications dans des revues classées E ou non classées est plus importante que dans les autres IHU-MI : 19,5 % en moyenne contre 13,5 % dans les autres IHU. Corrélativement, la part des revues classées en rangs A et B est plus faible que dans les autres IHU-MI : 46,3 % contre une moyenne de 57,4 % pour l'ensemble des IHU.*

Réponse au paragraphe 32. L'activité de publication est celle qui nourrit toute unité de recherche. En pratique, c'est le seul mode d'évaluation de l'activité scientifique qui soit connu actuellement. Il est à

noter encore une fois que la mission ne relève absolument pas ce qui est la performance des chercheurs de l'IHU-MI dans le paysage français. Ceci est particulièrement clarifié par les chercheurs hautement cités. En effet, il existe 9 chercheurs hautement cités. Il est à noter que ces 9 personnes représentent les deux tiers des personnels hautement cités de l'Université, qui gagnera, peut-être, à cette occasion la possibilité de figurer au classement de Shanghai, dans une position raisonnable, ce qui serait impossible sans l'IHU-MI.

Par ailleurs, il n'existe en France que 86 chercheurs hautement cités dans les Sciences de la vie, dont plusieurs ont une double adresse, en dehors de la France, que le nombre des chercheurs qui représentent maintenant 2,4% des chercheurs mondiaux est en constante diminution. Ceci explique le hiatus grandissant entre la performance et l'activité de l'IHU-MI par rapport à l'activité d'autres instituts.

La mission relance à travers ce paragraphe le fantasme d'une course à la publication qui se fait au détriment de la qualité au sein de l'IHU-MI. Tout d'abord, il convient de rappeler que les IHU dans leur ensemble ne représentent pas la réalité de la production scientifique française dont la croissance est bien moindre que celle des pays européens ou mondiaux au contraire des IHU qui excellent par rapport à l'Europe et au monde. Ceci est très clairement illustré en page 5 du rapport ANR Synthèse IHU-MI PIA 2011-2020 (Annexe E.32.1) et dans le tableau que nous vous joignons illustrant le poids toujours plus minime de la France à l'échelle mondiale au fil des ans (Annexe E.32.2). Il serait opportun que la mission réalise que tous les pays sont dans une course à la publication, sauf la France qui est en train de devenir un nain scientifique, alors qu'elle était encore le 5^{ème} pays au monde à publier en 1995, elle est maintenant le 10^{ème}. De nombreuses autres statistiques sont présentes dans le rapport ANR et dans les rapports SAMPRA envoyés annuellement par le CHU de Lille (Annexe E.32.3). L'IHU-MI représente par exemple plus de 20% de l'ensemble des publications des IHU dans le TOP 1%. De plus le poids de l'IHU-MI dans ses domaines de compétences au niveau français ou

européen est bien plus important que la quasi-totalité des autres IHU (14,2% de la production française, 2,2% de la production européenne).

Pour en revenir au classement des revues scientifiques, et pour votre information, nous vous joignons les dernières données des facteurs d'impacts des journaux qui servent à déterminer quels sont les journaux de type A, B, C, D ou E. Il est clair que, ces dernières années, les Maladies Infectieuses et la Microbiologie étaient relativement peu attractives dans les publications préexistantes. Ce phénomène a changé, d'une manière considérable, avec l'épidémie actuelle et les facteurs d'impacts des articles publiant des Maladies Infectieuses et de la Microbiologie ont fait un bond considérable qui amènera une reclassification des journaux. Nous vous joignons le tableau actuel des publications et de leurs impacts dans nos deux domaines de compétences (Annexes E.32.4 et E.32.5). Dans ces conditions, je pense qu'il serait, là aussi, raisonnable de se fier plus à l'étude comparative faite par McKinsey, qui était une étude beaucoup plus neutre et dont la volonté unique n'était pas de dévaluer tout ce qu'elle observait. Concernant l'évolution de la recherche dans ce pays, il est notable que le rapport de la cour des comptes 2021 réalisé sur l'état de la recherche dans le domaine des maladies infectieuses a confirmé la baisse singulière de la place de la France en terme de recherche biomédicale à laquelle les IHU ont tenté de répondre. Pour un professionnel de la recherche, il est d'ailleurs très facile de regarder la contribution scientifique de la France dans ce domaine et hormis le groupe des ORL français mené par le Pr. LECHIEN (à cheval entre la France et la Belgique, référencé en Belgique) et l'équipe de l'IHU-MI, peu de travaux sont visibles malgré l'explosion de la production scientifique dans ce domaine (Annexe E.32.6). Encore une fois, les meilleurs journaux scientifiques, dans ce domaine, sont des journaux émergents qui étaient classés B voire C dans les classements SAMPRA ou SIGAPS et qui vont se retrouver classés en catégorie A du fait de leurs stratégies d'ouverture sur les approches techniques de la maladie.

11. Une stratégie scientifique assumée et qui a porté ses fruits

[34] *L'IHU-MI a une politique qui, visant à ne pas se lier à des financements externes en matière de recherche, finit par un isolement de l'institution qui risque fort de pénaliser la qualité de ses travaux. La mission a eu connaissance d'une réponse à un nombre très limité de participation à des appels à projets nationaux : 7 seulement depuis 2016. La crise Covid a renforcé l'isolement de l'IHU-MI MI. Les discussions en conseil scientifique de l'IHU-MI MI sont éloquentes et expriment en creux son isolement, et de façon explicite la nécessité de le réduire. En particulier, l'IHU-MI MI ne se positionne pas sur les grands appels à projets nationaux, et il n'est pas sollicité par le niveau national malgré ses capacités technologiques et scientifiques. La mission insiste sur l'intérêt que l'IHU-MI établisse une stratégie intégrant la relance des partenariats et la prise en compte des recommandations du jury international permettant d'élaborer une feuille de route devant être validée par le CA de la FMI.*

Réponse au paragraphe 34. Comme nous vous l'avons expliqué, l'IHU-MI a un profil de recherches basées sur la technologie. Cette stratégie a fait ses preuves dans la situation de crise que nous avons traversée. Ainsi, nous avons été le premier Institut en termes de nombre de séquences, de PCR, d'isolement de virus. Ce type de recherche n'était absolument pas valorisé par les instituts de recherches français, ce qui explique le retard considérable de la France dans le domaine du séquençage et qui n'a été redressé qu'après une intervention directe du Président de la République. Il est à noter que ce retard terrible dans les appels d'offres français a pris un tour ridicule quand la proportion de génomes réalisés dans un certain nombre de pays africains par rapport au nombre de cas, était plus importante que celle de la France. Seul un plan d'aménagement rapide, mis en place par le Ministre de la Santé a permis de revenir à des données à peu près raisonnables dans le domaine du séquençage des virus. L'IHU-MI a été choisi pour faire partie des centres de référence de séquençage du SARS-CoV-2. L'hostilité récurrente des instituts français pour les approches technologiques et d'observations a expliqué ce retard.

Par ailleurs, il est vrai que les études multicentriques réalisées avec les autres pays européens entraînent une consommation de temps et d'énergie qui est peu compatible avec la production scientifique.

Enfin, contrairement à ce que semble penser cette mission, il n'existe pas d'homogénéité dans les stratégies scientifiques, seul le résultat est significatif. A cet égard, il est clair que si on ne tient pas compte de la production écrite scientifique des instituts, il est difficile de les évaluer. La sortie de l'INSERM et du CNRS de l'IHU-MI n'a affecté en rien la production scientifique de l'IHU-MI comme vous pouvez le constater sur les courbes comparatives (Annexe E.34.1). Au contraire, ce sont ces instituts qui semblent avoir souffert de leur éloignement à l'IHU-MI. Financièrement, la sortie de l'INSERM et du CNRS a aussi été anecdotique.

La raison pour laquelle l'IHU-MI n'a pas été sollicité sur le plan national pour les Maladies Infectieuses rend plutôt compte de l'organisation territoriale du pays. Malgré les différentes relances pour pouvoir avoir une coordination, en particulier, du mode de surveillance de l'IHU-MI qui est unique en Europe avec Santé Publique, cela n'a pas été suivi des faits. Ceci représente, effectivement, un authentique problème. Nous remercions la mission de noter qu'il est étrange de ne pas avoir été sollicité sur le plan national malgré les capacités technologiques et scientifiques uniques de l'IHU-MI. Il est aussi à noter que dans cette crise sanitaire, le Conseil Scientifique COVID-19 a été constitué essentiellement d'anciens membres de l'ANRS, ayant contribué à des travaux collectifs évaluant les différentes stratégies thérapeutiques mises au point par l'industrie pharmaceutique. Jusqu'à présent, nous avons pensé que l'industrie pharmaceutique n'avait pas besoin de l'IHU-MI pour trouver des prestataires de malades et qu'il y avait suffisamment de volontaires pour réaliser ce type d'étude. Il est intéressant de se poser la question de savoir pourquoi les grands projets nationaux ne s'appuient pas sur la compétence de l'IHU-MI, que vous avez soulignée, en termes scientifique et technologique.

12. Une recherche non hypothesis-driven et une liberté de prescription

[36] *L'IHU-MI accueille, notamment, des internes préparant la spécialité « maladies infectieuses et tropicales », discipline médicale clinique, spécialisée dans la prise en charge des maladies infectieuses et tropicales dans leurs dimensions individuelles et collectives. La mission a mis en évidence certains écarts ou situations qu'elle a considérés comme anormaux, les témoignages recueillis étant toutefois contrastés, entre ceux souscrivant au système en place et ceux le rejetant. Ces témoignages évoquent une pression inhabituelle à avoir des résultats pour les recherches entreprises ; cette situation qui trouve sa justification dans la « course à la publication » déjà évoquée, se double d'un contexte particulier, où parfois « on se doit de démontrer l'hypothèse de départ », de jeunes chercheurs disant édulcorer volontairement les résultats et les données, ou supprimer des choses qui ne marchent pas, pour ne pas subir de pression. Cette pression à l'égard des résultats de la recherche menée se double d'une tension mise sur les médecins en formation, externes et internes, à participer au recueil des consentements de personnes à inclure dans les cohortes de la recherche clinique. Selon plusieurs anciens internes, les patients sont juste informés, mais ne seraient pas aptes à donner leur consentement, ce qui pose un problème légal et éthique. En outre, les soins se caractériseraient par un manque de réflexion globale liée à une forte protocolisation de ceux-ci, des médecins faisant état d'un dogme et d'une volonté d'aller à contresens de recommandations nationales et internationales. Selon d'autres internes, s'il n'y a certes pas d'obligation de suivre ces protocoles internes, en pratique il y a une forte pression pour le faire ; il leur faut trouver une ou des contre- indications sérieusement argumentées pour changer le traitement.*

Réponse au paragraphe 36. Il est à noter, qu'aussi bien dans le domaine de la recherche que dans celui de la gestion, contrairement à ce que pensent les inspecteurs, toute la stratégie de l'IHU-MI est basée sur la découverte, et donc sur l'absence d'hypothèse fixe au départ. La recherche de l'IHU-MI ne part pas d'hypothèses mais part de technologies nouvelles, appliquées à des champs nouveaux et

dont la plupart des résultats sont imprévus initialement. Il est régulièrement rappelé dans les réunions de suivi, que ce sont les résultats qui ne confirment pas l'hypothèse initiale qui sont importants, qu'il faut regarder dans les éléments extérieurs à l'analyse initiale. C'est ce qui s'appelle : « chercher dans la poubelle », pour réellement découvrir des éléments importants. Ainsi, l'IHU-MI est, certainement, depuis 30 ans, le centre dans lequel a été réalisé le plus de découvertes dans le domaine des Maladies Infectieuses. Ceci est lié à une approche, qui est justement, une approche contradictoire, sans hypothèse et ouverte aux initiatives des uns et des autres. Il semble que la mission ait fait, à cet égard, un contre-sens assez surprenant.

Notre démarche intellectuelle est exactement l'inverse. Par exemple, pour les internes, les présentations du staff clinique comportent une formation qui consiste à laisser les internes poser eux-mêmes les questions à propos d'un cas observé et à réaliser la bibliographie. Il leur est dit à chaque réunion que si ils parviennent à mettre en évidence une donnée nouvelle ou contradictoire elle sera approuvée sur le champ. Ceci se passe toutes les semaines et a commencé en 1987.

Les commentaires des pressions à la prescription faits par la mission ne sont en aucun cas factuels. Parmi les 10.429 patients pris en charge à l'hôpital de jour en 2020, 2.114 (20%) n'ont pas été traités par l'association hydroxychloroquine et azithromycine. Million M, Lagier JC, Tissot-Dupont H, Ravaux I, Dhiver C, Tomei C, Cassir N, Delorme L, Cortaredona S, Amrane S, Aubry C, Bendamardji K, Berenger C, Doudier B, Edouard S, Hocquart M, Mailhe M, Porcheto C, Seng P, Triquet C, Gentile S, Jouve E, Giraud-Gatineau A, Chaudet H, Camoin-Jau L, Colson P, Gautret P, Fournier PE, Maille B, Deharo JC, Habert P, Gaubert JY, Jacquier A, Honore S, Guillon-Lorvellec K, Obadia Y, Parola P, Brouqui P, Raoult D. Early combination therapy with hydroxychloroquine and azithromycin reduces mortality in 10,429 COVID-19 outpatients. Rev Cardiovasc Med. 2021;22:1063-1072. (Annexe E.36.1).

En hospitalisation, parmi les 2.111 patients pris en charge en 2020, 841 (39%) n'ont pas bénéficié de cette association. De plus dans 30% des cas (251 patients) ce fut le choix du médecin de ne pas

prescrire le traitement alors qu'il n'y avait aucune contre-indication. Ces données factuelles soulignent que cette accusation de pression à la prescription est infondée. Lagier JC, Million M, Cortaredona S, Delorme L, Colson P, Fournier PE, Brouqui P, Raoult D, Parola P; IHU-MI Task Force. Outcomes of 2.111 COVID-19 Hospitalized Patients Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin and Other Regimens in Marseille, France, 2020: A Monocentric Retrospective Analysis. Ther Clin Risk Manag. 2022;18:603-617. (Annexe E.36.2).

Encore une fois la satisfaction des patients est clairement affichée. Il suffit de demander à l'AP-HM le taux de réclamations portées vis-à-vis des services du pôle de Maladies Infectieuses et Tropicales, comparé à celles du reste de l'AP-HM pour en avoir une idée très claire.

13. Un suivi des étudiants qui dépend de l'AMU mais qui intéresse l'IHU

[35] *Aux termes de l'appel à projet initial, tous les IHU-MI se doivent d'assurer la formation de professionnels d'excellence dans le domaine du soin et de la recherche, et de permettre de mieux articuler recherche, enseignement et soin autour des grands défis de santé. Plus de 3 000 étudiants ont été formés depuis la création de l'IHU, dont un peu plus de la moitié sont engagés dans des études de santé, environ 500 préparent un master et un peu plus de 400 un doctorat. S'agissant du millier d'étudiants qui ont préparé un master, un doctorat ou un postdoc depuis 2011, un quart environ seulement sont français, confirmant l'attractivité de l'IHU-MI pour les étudiants étrangers (32 pays d'origine différents), dont un tiers viennent d'Afrique. Toutefois, l'IHU-MI ne dispose que de peu d'informations globalement sur le devenir des doctorants étrangers, qui rentrent majoritairement dans leur pays. Un dispositif est à mettre en place pour suivre le devenir de ces étudiants, dès lors qu'un des marqueurs de l'IHU-MI est sa volonté de se tourner vers les pays du Sud.*

Réponse paragraphe 35. C'est le rôle des écoles doctorales d'assurer le suivi des Docteurs, ayant passé leur thèse dans une école doctorale de l'Université ainsi que de l'Observatoire de la Vie

Etudiante (OVE). Les moyens de l'IHU-MI extrêmement restreints en termes de personnels administratifs, ne lui permettent pas de doubler une activité qui fait partie de la base de l'évaluation des Universités. Toutefois, nous avons envoyé un questionnaire aux anciens doctorants passés par l'IHU-MI (Annexe E.35). Nous vous confions à nouveau ces réponses car il semble que celles-ci n'aient pas été prises en compte dans votre rapport préliminaire. **En pratique, les étudiants sont satisfaits ou très satisfaits dans 88 % des cas de leur encadrement.** Les pays d'insertions sont notifiés dans la plupart des cas. Il est extrêmement important pour permettre les retours dans les pays d'origine d'avoir une organisation, qui sera à mettre en place et qui devrait être faite au niveau national avec l'AFD ou le ministère des Affaires Etrangères. A cet égard, nous avons proposé à plusieurs reprises deux projets appelés GIRAFE et REMEDIER, puis, un projet de maillage des technopôles africains qui intégrait trois leaders africains dans le Conseil Scientifique de la Fondation afin de permettre l'organisation du retour des chercheurs formés à l'IHU-MI. Il est à noter que l'ancien Recteur de l'Agence Universitaire de la Francophonie et ancien recteur d'académie Mr J-P. de Gaudemar est adjoint au Conseil Scientifique pour cette raison.

14. Un diagnostic syndromique à la carte selon les prescripteurs, en ligne avec les dernières innovations technologiques

[39] *Les diagnostics microbiologiques d'urgence sont réalisés dans des lieux dits « POC » 24h/24 et 7j/7 sur un panel d'analyses biologiques permettant le diagnostic syndromique rapide de maladies infectieuses par des techniques microscopiques, immunologiques ou de biologie moléculaire. Sont ainsi mis à disposition des cliniciens des kits de diagnostic syndromique prêts à l'emploi contenant dans un même sachet tous les tubes nécessaires au diagnostic de la pathologie recherchée et le bon d'analyse syndromique correspondant, alors que l'utilisation de tels kits syndromiques n'est pas validée, que l'Infectious diseases society of America (IDSA) se positionne en leur défaveur et que le*

jury international a demandé de démontrer leur intérêt par des essais cliniques. Toutes ces analyses prescrites systématiquement vont au-delà du juste soin. La question de la pertinence de ces actes ainsi que le devenir et l'utilisation ultérieure des divers liquides d'origine humaine congelés est posée. En outre, les conditions de réalisation du diagnostic de paludisme ne sont pas conformes aux recommandations nationales actuelles, pouvant impliquer une perte de chance pour le patient.

Réponse paragraphe 39. Les kits diagnostiques consistent à proposer une stratégie de prélèvements aux cliniciens qui souhaitent les réaliser. Ceux-ci sont libres de pratiquer les prélèvements qu'ils souhaitent. Il n'y a aucune exigence d'exhaustivité dans le type de prélèvements ou dans le type de maladies à tester.

Il est notable, qu'au cours de ces dernières années, le nombre de microbes et de virus, identifiés dans les pathologies, a augmenté d'une manière vertigineuse. De ce fait, les diagnostics multiplexés se sont multipliés. Les sources d'informations, dont vous avez pu bénéficier, sont probablement très insuffisantes. En effet, le plus grand succès diagnostique de ces dernières années, en microbiologie, est celui du BioFire de bioMérieux, qui consiste en un diagnostic multiplexé de toutes les causes de pneumonie ou de toutes les causes de diarrhées, par exemple et qui reprend exactement le principe du diagnostic syndromique. Donc, nous ne comprenons pas très bien les références auxquelles vous faites appel concernant le diagnostic syndromique qui est, actuellement, la base de tous les diagnostics réalisés, ceci ayant commencé à être mis en place dans le cadre des appels d'offres sur le bioterrorisme réalisés aux Etats Unis.

Concernant le diagnostic du paludisme, nous vous rappelons que celui-ci est organisé en coordination avec le Centre National de Référence du Paludisme, dont un des deux laboratoires associés pour son expertise diagnostique est dirigé par Dr PRADINES du Service Santé des Armées, qui évalue nationalement les stratégies de diagnostic du paludisme. Conformément aux recommandations éditées en 2017 sous l'égide de la SPILF121 et confirmées, en mai 2022, par le laboratoire

coordonnateur du CNR du paludisme, le diagnostic repose sur : la présence ou l'absence de *Plasmodium* spp. ; et en cas de présence de *Plasmodium* spp. ; le diagnostic d'accès à *Plasmodium falciparum*, et dans ce cas, la détermination de la parasitémie (qui fait partie des critères de gravités), tout ceci est réalisé au laboratoire de l'IHU-MI dans un délai de 2h maximum à réception du prélèvement (un délai de 4h maximum entre le prélèvement et le rendu du résultat) ; 7 jours /7, et 24h/24, depuis 2017. Le problème relevé par les inspecteurs concerne en réalité l'usage d'un bon de demande d'analyse obsolète dans les services cliniques de l'AP-HM. Mais, il est notoire que dans cette situation, aussi regrettable que fréquente, seule la version informatique mise à jour fait foi. Il est évident que ce problème d'obsolescence des bons de commande serait largement résolu par la mise en place de la prescription informatique par l'AP-HM que nous attendons toujours. Par ailleurs les inspecteurs ont attiré notre attention sur un défaut, aussitôt corrigé, de mise-à-jour de notre catalogue des analyses. Il est important de noter que cette analyse est accréditée par le COFRAC (portée est visible sur le site du COFRAC www.cofrac.com, en tapant notre n° d'accréditation : le 8-3446, dans le moteur de recherche du site). Les inspecteurs du COFRAC ont, entre-autre et bien entendu, vérifié que l'ensemble des procédures de diagnostic du paludisme au laboratoire étaient conformes aux recommandations actuelles. En conclusion, s'il existe une perte de chance pour le patient, cela ne provient objectivement pas des conditions de réalisation du diagnostic de paludisme au laboratoire de l'IHU-MI. **A la lumière de ces précisions il est demandé de modifier le paragraphe 39.**

[40] *Les prises en charge thérapeutiques font l'objet de protocoles formalisés : antibiothérapie, tuberculose, ostéites, maladie de Whipple, Fièvre Q... Le « guide de prescription des anti- infectieux » adopté par l'IHU-MI présente un certain nombre de non-conformités au regard des standards actuels, et les références indiquées en fin du guide sont pour la plupart anciennes, voire obsolètes. Ces*

éléments sont confirmés par la société de pathologie infectieuse de langue française. Ce guide formalise des prescriptions qui ne respectent pas le code de la santé publique¹⁰, ce qui est de nature à relever d'une qualification pénale

[41] *L'IHU-MI revendique clairement une stratégie plus diagnostique que thérapeutique pour ne pas se lier avec les laboratoires pharmaceutiques. Dans le champ des innovations thérapeutiques de cet établissement, elle vise généralement l'utilisation d'anciennes molécules dans des pathologies pour lesquelles elles n'ont pas été développées. Il est indispensable de mettre à jour au sein du pôle MIT et d'unifier à l'AP-HM l'ensemble des protocoles diagnostiques et thérapeutiques en infectiologie au regard des standards. En particulier, la mission recommande de retenir Nice comme seul centre régional en antibiothérapie-bon usage des antibiotiques en Provence- Alpes-Côte d'Azur.*

Réponse paragraphes 40 et 41. Les prescriptions protocolisées sont des indications qui sont réalisées pour se substituer aux feuilles de prescriptions distribuées librement dans les services, par l'industrie pharmaceutique. Toutes répondent à des références bibliographiques, qui ne présentent pas de problèmes identifiables à notre connaissance. Je suis réservé sur l'opinion de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française sur ses capacités à évaluer les thérapeutiques de la fièvre Q et de la Maladie de Whipple, pour lesquelles à peu près toutes les références internationales sont écrites par des personnes de l'IHU-MI. Pour information, l'ANR réalise un suivi annuel des recommandations thérapeutiques issues de l'institut et reprises en France et à l'international. Il s'agit d'une mission des IHU d'influencer les prises en charge thérapeutiques. Au moins 13 recommandations thérapeutiques récentes sont issues des travaux de l'IHU-MI.

Concernant les paragraphes 430 à 440 et donc 40 et 41, la littérature là encore a démontré de longue date l'inverse de ce qui nous est reproché (Annexe E.41.1 Brouqui P, Jouve E, Romain F, Sambuc R,

Raoult D. Are Infectious Disease Doctors Better at Caring for Infectious Diseases Than Other Specialists?) (Annexe E.41.2 Sasikumar M, Boyer S, Remacle-Bonnet A, Ventelou B, Brouqui P. The value of specialist care-infectious disease specialist referrals-why and for whom? A retrospective cohort study in a French tertiary hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36:625-633).

Tout d'abord, il y a une grande confusion dans le rapport entre le guide d'antibiothérapie de l'IHU-MI d'une part (dont l'objectif, comme cela est écrit, est de contenir les traitements utiles pour les pathologies les plus souvent rencontrées aux urgences et dans les services de médecine, et de permettre de commencer un traitement selon le cadre nosologique, en l'attente d'un avis spécialisé le cas échéant), et le CRAtb PACA-Ouest d'autre part.

En préambule, il est utile de rappeler qu'une recommandation d'une société savante nationale de prescription n'est en aucun cas une obligation de prescription. Par ailleurs, les recommandations d'experts ne sont par définition pas une vérité scientifique cela étant illustré par le fait que les recommandations de traitement des pneumonies, des infections urinaires ou de bien d'autres pathologies infectieuses sont différentes dans quasiment chacun des pays européens et outre-Atlantique. De plus, il est à noter que dans un même pays, les recommandations de traitement d'une même pathologie ne sont parfois pas identiques selon les sociétés savantes.

La mission dit s'être appuyée sur la « SPILF » pour émettre ses recommandations. N'ayant pas plus de précision il est important de mettre en perspective plusieurs points :

En premier lieu, quand on parle d'antibiothérapie et de traitement anti-infectieux, il serait crucial de connaître la déclaration d'intérêt des « experts ». Pour mémoire, un lien entre les conflits d'intérêt parmi les experts français en maladies infectieuses et tropicales et leur prise de position sur la COVID-19 a été démontré¹.

¹ Roussel Y, Raoult D. Influence of conflicts of interest on public positions in the COVID-19 era, the case of Gilead Sciences.

Ces liens et leurs influences sont exhaustivement décrits dans la littérature.² A l'inverse, il n'y a pas de lien d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique pour les rédacteurs du guide de l'IHU-MI. Cela serait fondamental à explorer car on nous reproche, dans le rapport, de ne pas utiliser les nouveaux anti-infectieux (point 437): « les nouvelles molécules anti-infectieuses ne sont pas prescrites au sein du pôle de Maladies Infectieuses et Tropicales (daptomycine 125, antifongiques azolés ou échinocandines 126..)», dont la prescription est très souvent sponsorisée par l'industrie. De plus, et cela étonne et illustre peut-être un parti pris, cette affirmation est erronée étant donné que le pôle de Maladies Infectieuses et Tropicales a prescrit à ses patients entre 2017 et 2022, 228 jours de daptomycine, 3.117 jours d'antifongiques azolés et 597 jours d'échinocandines (qui par ailleurs est notifiée en page 12 du guide de l'IHU-MI). En second lieu, il est intrigant d'observer, alors que la plupart des rédacteurs du guide de l'IHU-MI ont été auditionnés par la mission sur d'autres points, strictement aucune question ne leur a été posée sur ce sujet. De même, la coordinatrice CRAtb PACA-Ouest n'a eu aucune question de la mission concernant leurs travaux communs avec Nice, la mise à jour en cours du guide, la méthodologie employée, etc...

Cela aurait permis de leur expliquer (comme indiqué en page 16 du guide) par exemple, qu'une des raisons des choix effectués était l'analyse rétrospective de nos données de 7.141 antibiogrammes

² Lexchin J. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry: what does the literature say? *CMAJ*. 1993;149:1401–1407.

Dana J., Loewenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA*. 2003;290:252–255.

Blumenthal D. Doctors and drug companies. *N Engl J Med*. 2004;351:1885–1890.

Katz D., Caplan A.L., Merz J.F. All gifts large and small: toward an understanding of the ethics of pharmaceutical industry gift-giving. *Am J Bioeth*. 2003;3:39–46.

Friedman M. Open Court Publishing Company; Chicago: 1975. There's No such thing as a free lunch.

Watkins C. Characteristics of general practitioners who frequently see drug industry representatives: national cross sectional study. *BMJ*. 2003;326(7400):1178–1179.

Sharma M., Vadhariya A., Johnson M.L., Marcum Z.A., Holmes H.M. Association between industry payments and prescribing costly medications: an observational study using open payments and medicare part D data. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:236

DeJong C., Aguilar T., Tseng C.W., Lin G.A., Boscardin W.J., Dudley R.A. Pharmaceutical industry-sponsored meals and physician prescribing patterns for medicare beneficiaries [published correction appears in *JAMA Intern Med* 2016;176:1411–12] *JAMA Intern Med*. 2016;176:1114–1122.

Gibbons R.V., Landry F.J., Blouch D.L., Jones D.L., Williams F.K., Lucey C.R. A comparison of physicians' and patients' attitudes toward pharmaceutical industry gifts. *J Gen Intern Med*. 1998;13:151–154.

Steinman M.A., Shlipak M.G., McPhee S.J. Of principles and pens: attitudes and practices of medicine housestaff toward pharmaceutical industry promotions. *Am J Med*. 2001;110:551–557.

dans les infections urinaires et donc de faire des choix locaux basés sur l'écologie bactérienne locale. A notre connaissance, ni la mission, ni la SPILF n'a demandé ces données avant d'émettre ces critiques.

- Cela aurait permis également comme indiqué en page 2 du guide d'expliquer qu'un des objectifs du guide était d'éviter la prescription inutile de voie veineuse dont la littérature décrit les complications en détail³
- Concernant certaines remarques comme l'antibiothérapie en cas d'infection respiratoire virale comme la grippe, cela est encore une fois contredit par la littérature⁴
- Enfin, si nous avons été interrogés sur ce guide et sur le CRAtb PACA-Ouest, nous aurions pu outre des précisions sur les points développés ci-dessus, indiquer que le choix d'utiliser un nombre limité de molécules est un choix assumé pour éviter ce que la littérature rapporte très précisément, à savoir le non-respect par les prescripteurs des recommandations (Tubiana S; Epelboin L; Casalino E; De Saint Aurin B; Naccache J-M; Feydy A; Khalil A; Hausfater P; Duval X; Claessens Y-E; on behalf of the ESCAPED study group Effect of diagnosis level of certainty on adherence to antibiotics' guidelines in ED patients with pneumonia: a post-hoc analysis of an interventional trial, *European Journal of Emergency Medicine*. June 27, 2022 - Volume - Issue - 10.1097) (voir aussi Annexes E.41.3 et E.41.4).

³ Mermel LA. Short-term Peripheral Venous Catheter-Related Bloodstream Infections: A 280 Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017; 65: 1757–62. 281 <https://doi.org/10.1093/cid/cix562>

Saliba P, Hornero A, Cuervo G, Grau I, Jimenez E, García D, et al. Mortality risk factors 286 among non-ICU patients with nosocomial vascular catheter-related bloodstream 287 infections: a prospective cohort study. *J Hosp Infect*. 2018; 99: 48–54. 288 <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.11.002>.

Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with 283 different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. 284 *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 1159–71. <https://doi.org/10.4065/81.9.1159>.

Bessis S, Cassir N, Meddeb L, Remacle AB, Soussan J, Vidal V, et al. Early mortality 290 attributable to PICC-lines in 4 public hospitals of Marseille from 2010 to 2016. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99: e18494. 292 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018494>

Mailhe M, Aubry C, Brouqui P, Michelet P, Raoult D, Parola P, Lagier JC. Complications of peripheral venous catheters: The need to propose an alternative route of administration. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;55(3):105875.

⁴ Levet P, Raoult D, Parola P. Treating influenza with antibiotics. *Int J Antimicrob Agents*, 2017 ; 50 :505-506.

- En conclusion, ce guide, comme toutes les propositions de prescription issues de l'IHU-MI, est régulièrement mis à jour, en se basant sur les données de la littérature et l'écologie locale. Pour toutes les raisons décrites ci-dessus, la proposition de confier le CRAtb PACA uniquement à Nice, n'est en aucun cas basée sur des éléments factuels.

15. Une prise en charge de la tuberculose à l'IHU-MI plus courte et avec moins d'effets secondaires graves

[42] *En particulier, l'IHU-MI dispose d'un protocole concernant la prise en charge biologique des patients suspects de tuberculose, décliné sous forme de kit diagnostique « tuberculose ». Contrairement aux autres hôpitaux, les souches de mycobactéries résistantes sont exceptionnellement adressées au centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR My-RMA). Les protocoles utilisés ne correspondent pas aux recommandations communément établies et deux des molécules, sulfadiazine et minocycline, ne sont même pas référencées. L'équipe du CNR-MyRMA et la société de pathologie infectieuse de langue française considèrent qu'il n'y a, à ce jour, « aucun rationnel à la prescription en clinique de la sulfadiazine/cotrimoxazole ou de la minocycline dans le traitement des TB11 MDR12. L'utilisation du cotrimoxazole pourrait être discutée si toutes les ressources thérapeutiques reconnues et listées par l'OMS ont été épuisées », alors que l'examen de 35 dossiers médicaux confirme l'utilisation de molécules non recommandées. Ces traitements ont été institués dans six cas pour des tuberculoses sensibles et ils ont généré des événements indésirables graves (EIG) comme l'a décrit l'ANSM. Les traitements institués par l'IHU-MI ne relèvent pas de recommandations internationales, certains sont également « hors autorisation de mise sur le marché (AMM) ». Les molécules dont l'efficacité a été démontrée ne sont pas prescrites lors de tuberculoses MDR ou XDR13. La mission considère que des*

risques sanitaires ont été pris en établissant ces protocoles IHU. La question de la perte de chance pour certains patients se pose. Ces faits sont de nature à relever d'une qualification pénale

Réponse paragraphe 42. Concernant le traitement de la tuberculose, le traitement de la tuberculose résistante est en pleine évolution. Actuellement le médicament clé ayant permis la réduction significative de la durée thérapeutique pour les tuberculoses résistantes est la clofazimine. Ce médicament est un antituberculeux initialement découvert en 1954 [Greenwood, D. (2008). *Antimicrobial Drugs : Chronicle of a Twentieth Century Triumph*. OUP Oxford, p. 200. ISBN 9780199534845], qui a ensuite été utilisé pour quelques dizaines de millions de cas dans le traitement de la lèpre pendant des durées extrêmement longues et qui ne présentent que pas ou peu d'effets secondaires, sauf une coloration de la peau après des traitements très prolongés. Ce traitement que nous voulions évaluer pour permettre la réduction de la durée du traitement a été évalué favorablement à deux reprises par deux Comités de Protection des Personnes et finalement invalidé par l'ANSM sans explication, n'a donc jamais été mis en place dans la forme qui était susceptible d'être évaluée portant sur un raccourcissement thérapeutique. Il est à noter que trois études internationales sont en cours sur ce même projet (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01691534?term=Clofazimine&cond=Tuberculosis&draw=8&rank=1>;
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474198?term=Clofazimine&cond=Tuberculosis&draw=4&rank=22>;
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311502?term=Clofazimine&cond=Tuberculosis&draw=2&rank=2>) qui nous a été interdit de développer en France et que donc nous n'avons pas mis en place.

Notre proposition de raccourcissement du traitement de la tuberculose pulmonaire sensible de l'adulte, avait pour substratum médical que l'émergence de la résistance de *M. tuberculosis* est

directement corrélée à l'inobservance par les patients de la polythérapie antibiotique toxique au long cours (6 mois de traitement pour traiter la tuberculose pulmonaire sensible) et que le raccourcissement drastique, par exemple à deux mois, devait améliorer très sensiblement l'observance par les patients, diminuer la toxicité sans perdre en efficacité et par voie de conséquence, diminuer l'émergence de souches résistantes de *M. tuberculosis*. Ce projet médical comportait l'association de quatre antibiotiques (clofazimine, pyrazinamide, sulfadiazine et minocycline) prescrits à des milliers et des millions de patients comme anti-lépreux, également tous utilisés comme antituberculeux dans le monde sans que cette qualification d'anti-tuberculeux ne pose de problème depuis bientôt quarante ans (éventuellement plus car il a été oublié que la clofazimine a été initialement développée en 1954 comme antituberculeux et qu'une des toutes premières utilisations des sulfamides dans les années 1930, était la tuberculose urologique) [Tsukamura, M. Am Rev Respir Dis. 1988 ; 137 :144-148] (Annexe E.42.1). Ces quatre antibiotiques avaient été proposés sur la base d'un repositionnement d'antibiotiques anti-lépreux comme antibiotiques anti-tuberculeux, présentant des effets secondaires bénins et une toxicité nulle (clofazimine et minocycline) ou bien une toxicité connue, rare et maîtrisée (pyrazinamide et sulfadiazine) ; sur des données de la littérature de microbiologie médicale et de médecine des maladies infectieuses (cf. infra) indiquant à la fois leur efficacité *in vitro* contre *M. tuberculosis* et leur efficacité clinique ; dans le cadre de l'AMM de ces antibiotiques ou bien des recommandations de l'OMS ; présentant de notre point de vue un rapport efficacité / toxicité plus favorable que d'autres molécules recommandées telles que le linézolide qui est très toxique ; a reçu l'accord de deux CPP, a été rejeté en deuxième lecture par l'ANSM et n'a donc jamais commencé et ne sera pas mené.

Concernant les résistances thérapeutiques, l'éventail des molécules efficaces est plus large que ce qui a été sponsorisé par l'industrie pharmaceutique en particulier les médicaments utilisés quotidiennement dans le traitement de la lèpre et dont les publications ont révélé l'efficacité dans la

tuberculose et qui ont été prescrits pour les patients pris en charge qu'après réalisation d'un antibiogramme pour chaque souche.

La sulfadiazine a d'abord été utilisée dans le traitement de la tuberculose urinaire dans une des premières indications en 1936. Cette molécule utilisée quotidiennement dans un certain nombre de pathologies, incluant la maladie de Whipple, la toxoplasmose (en particulier chez les patients atteints de SIDA) s'accompagnait comme effet secondaire de lithiase urinaire.

Il est à noter à cet effet que tous les traitements antituberculeux prescrits actuellement, sont susceptibles d'entraîner des effets secondaires (Tableau en Annexe E.42.20). Il est à noter que le linézolide utilisé par le Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux dans une étude qui était concurrente de ce que nous proposons pour la clofazimine a récemment rapporté comme déterminant 60% d'atteinte neurologique dans une publication publiée par cette équipe [Jaspard M, Butel N, El Helali N, Marigot-Outtandy D, Guillot H, Peytavin G, Veziris N, Bodaghi B, Flandre P, Petitjean G, Caumes E, Pourcher V. Linezolid-Associated Neurologic Adverse Events in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis, France. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:1792-1800] (Annexe E.42.2). Ceci est à mettre en perspective des complications observées chez les patients que nous avons traités par adiazine. Dans notre pratique clinique, les taux des effets secondaires observés sont tout à fait inférieurs à ceux de la grande étude française mise en place pour le traitement de la tuberculose [Jaspard M, Butel N, El Helali N, Marigot-Outtandy D, Guillot H, Peytavin G, Veziris N, Bodaghi B, Flandre P, Petitjean G, Caumes E, Pourcher V. Linezolid-Associated Neurologic Adverse Events in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis, France. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:1792-1800] (Annexe E.42.2).

Dans le détail, notre choix de la minocycline et de la sulfadiazine combinées avec la clofazimine et le pyrazinamide, était dicté par notre analyse de la balance bénéfique / risque médical pour les patients, détaillé sur les éléments suivants.

Concernant la doxycycline :

Un travail expérimental a mesuré la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la doxycycline vis-à-vis de la souche *M. tuberculosis* H37Rv entre 2,5 et 5 mg/L selon la méthode de révélation de la culture mais une concentration minimale bactéricide (CMB) de 40 mg / L. Le même travail expérimental montrait chez le cochon d'Inde une diminution significative des lésions tissulaires du poumon et de l'inoculum pulmonaire de *M. tuberculosis* H37Rv après 8 semaines d'administration de doxycycline 5 mg / L (réduction d'un log.) et 20 mg / L (réduction de 2 log.) [Walker NF, Clark SO, Oni T, Andreu N, Tezera L, Singh S, Saraiva L, Pedersen B, Kelly DL, Tree JA, D'Armiento JM, Meintjes G, Mauri FA, Williams A, Wilkinson RJ, Friedland JS, Elkington PT. Doxycycline and HIV infection suppress tuberculosis-induced matrix metalloproteinases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:989-97] (Annexe E.42.3). Un second travail a rapporté que parmi 69 souches cliniques de *M. tuberculosis* résistantes collectées dans la région de Samara en Russie, 63/68 (93%) souches étaient sensibles à la doxycycline [Balabanova Y, Ruddy M, Hubb J, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Russia: clinical characteristics, analysis of second-line drug resistance and development of standardized therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 136–139] (Annexe E.42.4). Un troisième travail portant sur 28 souches cliniques de *M. tuberculosis* et la souche de référence H37Rv, incluant des souches multi-résistantes a déterminé une CMI50 de la doxycycline de 08 mg / L et une CMI90 de 16 mg / L ; et une activité synergique expérimentale avec l'amikacine pour 18 de ces souches, sans aucune activité antagoniste ; suggérant la possibilité d'incorporer la doxycycline dans le traitement de la tuberculose [Gonzalo X., Casali N., Broda, A., Pardieu, C. Combination of amikacin and doxycycline against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45 :406-412] (Annexe E.42.5).

Concernant la minocycline :

La **minocycline** est un antibiotique de la famille des cyclines (ou tétracyclines), antibiotiques à large spectre d'action bactériostatique par liaison à la fraction ribosomale 30S de la bactérie ciblée et arrêt de la synthèse des protéines bactériennes. La famille des cyclines comporte une première génération représentée par la doxycycline, la minocycline étant dite de deuxième génération et la tigécycline de troisième génération.

Concernant l'activité des antibiotiques de la famille des cyclines contre *M. tuberculosis*, la tigécycline, administrée par voie parentérale n'a pas d'intérêt démontré dans cette indication.

Dès 2002, Wallace et son équipe aux USA, avaient démontré la supériorité de la minocycline (CMI, 2-8 mg / L) sur la doxycycline (CMI, 4-32 mg / L et 2-16 mg / L) et la tigécycline (16-32 mg / L), sur deux mycobactéries à croissance lente *M. marinum* et *M. kansasii*, mais ce travail ne comportait pas de souches de *M. tuberculosis* [Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann L, Wilson RW. Comparison of the in vitro activity of the glycylycycline tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Oct;46(10):3164-7. doi: 10.1128/AAC.46.10.3164-3167.2002.] (Annexe E.42.6).

Ensuite, dans un travail expérimental comportant 71 souches de *M. tuberculosis* et 5 souches de *M. canettii* (une espèce du complexe *M. tuberculosis*) collectées à Djibouti a montré 100% de sensibilité *in vitro* à la **minocycline** avec des CMI = 4 mg/L [Bouزيد F, Astier H, Osman DA, Javelle E, Hassan MO, Simon F, Garnotel E, Drancourt M. Extended spectrum of antibiotic susceptibility for tuberculosis, Djibouti. Int J Antimicrob Agents. 2018 Feb;51(2):235-238. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.07.007. Epub 2017 Jul 12.] (Annexe E.42.7). Dans un autre travail examinant 4 souches-type de *M. tuberculosis* et 30 souches de *M. tuberculosis* y compris des souches résistantes, la minocycline a montré une CMI < 2 mg/L pour quatre souches-type et une CMI < 8 mg/L pour 94% des souches, valeur de CMI qualifiée par les auteurs, d'inférieure à celle atteignable dans les poumons [Deshpande D, Pasipanodya JG, Srivastava S, Martin KR, Athale S, van Zyl J, Antiabong J, Koeuth T, Lee PS, Dheda

K, Gumbo T. Minocycline Immunomodulates via Sonic Hedgehog Signaling and Apoptosis and Has Direct Potency Against Drug-Resistant Tuberculosis. *J Infect Dis.* 2019;219:975-985. (Annexe E.42.8).

Dans une observation de tuberculose pulmonaire en échec thérapeutique à *M. tuberculosis* extensivement résistant au Japon, l'association gatifloxacine et minocycline pendant plus de trois ans sans toxicité, a permis la stérilisation des lésions pulmonaires et la guérison clinique [Kawada H, Yamazato M, Shinozawa Y, Suzuki K, Otani S, Ouchi M, Miyairi M. Achievement of sputum culture negative conversion by minocycline in a case with extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Kekkaku.* 2008;83:725-8. Japanese. PMID: 19086436 ; dont seul l'Abstract a été consulté]. La minocycline a montré une activité synergique avec une combinaison de rifampicine et isoniazide contre *M. tuberculosis, in vitro* [Bhusal Y., Shiohira CM, Yamane N. Determination of *in vitro* synergy when three antimicrobial agents are combined against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents* 2005 ; 26 :292-297] (Annexe E.42.9).

Par ailleurs, la minocycline utilisée comme traitement contre la lèpre depuis plus de 30 ans [Fajardo,TT, Villahermosa LG, Cruz EC, Abalos RM, Franzblau SG, Walsh GP. Minocycline in lepromatous leprosy. *Int J Lepr* 1995 ; 63 :8-17] (Annexe E.42.10) est un des antibiotiques recommandés par l'OMS comme traitement de première ligne pour traiter et guérir les lésions isolées, en association avec l'ofloxacine et la rifampicine [Biswas SK; WHO. Chemotherapy of leprosy. *J Indian Med Assoc.* 2004;102:695-6, 698.] ; et comme traitement alternatif en cas de lèpre résistante aux combinaisons basées sur la rifampicine (Alternative Drug Regimen), une infection causée par *M. leprae*, très proche de *M. tuberculosis*. Dans cette indication, la minocycline est associée à la clofazimine et une fluoroquinolone. Un rapport limité à 7 patients lépreux en Inde, traités par une combinaison de clofazimine, ofloxacine et **minocycline** pendant un total de 24 mois, n'a rapporté aucune toxicité [Lavania M, Darlong J, Singh I, Ahuja M, Turankar RP, Pathak VK, Kumar A, Nathan R, Sengupta U. Analysis of bacteriological Index between fixed multidrug therapy and new WHO recommended alternative regimen with ofloxacin, minocycline and clofazimine of rifampicin resistant

cases from the hospitals of The Leprosy Mission, India. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Dec;23:275-277.] (Annexe E.42.11). Également une observation de 6 patients lépreux au Canada traités par une association **minocycline**, ofloxacin et rifampicine n'a montré aucune toxicité [Faust L, Klowak M, MacRae C, Kopalakrishnan S, Showler AJ, Boggild AK. Ofloxacin-Containing Multidrug Therapy in Ambulatory Leprosy Patients: A Case Series. J Cutan Med Surg. 2021;25:45-52] (Annexe E.42.12). Une autre observation en Inde portant sur 11 patients lépreux traités par une combinaison ALT de **minocycline**, clofazimine et ofloxacin pendant 24 mois, n'a rapporté aucune toxicité ni interruption de traitement [Narang T, Bishnoi A, Dogra S, Saikia UN, Kavita. Alternate Anti-Leprosy Regimen for Multidrug Therapy Refractory Leprosy: A Retrospective Study from a Tertiary Care Center in North India. Am J Trop Med Hyg. 2019;100:24-30] (Annexe E.42.13).

Enfin, une méta analyse incluant 25 études publiées entre 1986 et 2018, dont 5 études comportant de la **minocycline** n'a retrouvé aucune toxicité de la **minocycline**, les effets secondaires mineurs apparaissant avec la même fréquence que chez les patients traités par le traitement de référence de l'OMS (dapson, rifampicine et clofazimine)[Lazo-Porras M, Prutsky GJ, Barrionuevo P, Tapia JC, Ugarte-Gil C, Ponce OJ, Acuña-Villaorduña A, Domecq JP, De la Cruz-Luque C, Prokop LJ, Málaga G. World Health Organization (WHO) antibiotic regimen against other regimens for the treatment of leprosy: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2020;20:62.] (Annexe E.42.14).

En France, le dictionnaire Vidal détaille pour la minocycline, au chapitre « Indications » : **Chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans** : Infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline (cf Pharmacodynamie) et pour lesquelles aucun antibiotique par voie orale ne paraît approprié.

Dans ces conditions, sur la base des données bibliographiques rapportées accessibles aux experts de l'OMS et aux experts du CNR, en l'absence d'aucune indication contraire ni sur le site de l'OMS ni sur le site du CNR, nous avons compris qu'il n'y avait pas d'obstacle à l'utilisation de la **minocycline** dans

le traitement de la tuberculose pulmonaire, en association avec d'autres antibiotiques anti-tuberculeux.

Concernant la sulfadiazine :

La **sulfadiazine** est un antibiotique de la famille des sulfamides, la première famille d'antibiotiques utilisée en thérapeutique chez l'homme, avec pour première indication, la tuberculose urologique. Il existe une deuxième spécialité de cette famille à usage général, le cotrimoxazole qui associe un sulfamide (sulfaméthoxazole) et le triméthoprime.

Un travail expérimental incluant 55 souches de *M. tuberculosis* dont 3 souches XDR, une souche de *Mycobacterium canetti*, une souche *M. bovis* et deux souches *M. bovis* BCG, a montré une CMI₉₀ de 10 mg/L pour la sulfadiazine [Ameen SM, Drancourt M. *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to trimethoprim and sulfonamides in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:6370-1.] (Annexe E.42.15). Ces résultats ont été étendus par l'analyse de 71 souches de *M. tuberculosis* et 5 souches de *M. canettii* (une espèce du complexe *M. tuberculosis*) collectées à Djibouti a montré 73/76 (96%) de sensibilité *in vitro* à la **sulfadiazine** avec des CMI < 20 mg/L [Bouزيد F, Astier H, Osman DA, Javelle E, Hassan MO, Simon F, Garnotel E, Drancourt M. Extended spectrum of antibiotic susceptibility for tuberculosis, Djibouti. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51:235-238.]. (Annexe E.42.7).

Cet antibiotique est inscrit au Dictionnaire Vidal comme étant indiqué pour toute infection à bactérie sensible.

Concernant le cotrimoxazole :

Le cotrimoxazole est une association d'un sulfamide (sulfaméthoxazole) avec le triméthoprime. Bien que *M. tuberculosis* ne code pas pour la cible du triméthoprime et soit par conséquent résistant à cet antibiotique *in vitro* avec une CMI mesurée > 200 mg/L sur 55 souches cliniques [Ameen SM,

Drancourt M. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to trimethoprim and sulfonamides in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:6370-1] (Annexe E.42.15) ; il existe une littérature sur l'association cotrimoxazole contre *M. tuberculosis* et tuberculose pulmonaire.

Un travail expérimental trouvait que 12/12 souches de *M. tuberculosis* étaient inhibées avec une CMI < 38 mg/L [Ong W, Sievers A, Leslie DE. *Mycobacterium tuberculosis* and sulfamethoxazole susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2748; author reply 2748-9.] (Annexe E.42.16).

Un autre travail plus conséquent portant sur 117 souches cliniques de *M. tuberculosis* sensibles et résistantes à Taïwan, a confirmé la résistance au triméthoprime (CMI > 8 mg/L) et la sensibilité constante au cours de 12 années d'observation à la sulfadiazine avec une CM90 de 9,5 mg/L [Huang TS, Kunin CM, Yan BS, Chen YS, Lee SS, Syu W Jr. Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to sulfamethoxazole, trimethoprim and their combination over a 12 year period in Taiwan. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:633-7.] (Annexe E.42.17). Ces données ont été confortées par l'analyse *in vitro* de 50 souches de *M. tuberculosis*, aux Pays-Bas [Alsaad N, van Altena R, Pranger AD, van Soolingen D, de Lange WC, van der Werf TS, Kosterink JG, Alffenaar JW. Evaluation of co-trimoxazole in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2013;42:504-12.] (Annexe E.42.18).

En conclusion, nous proposons la lecture d'une revue qui recensait dès 2014, six molécules dont les **cyclines (doxycycline et tigécycline)** et le **sulfamide (cotrimoxazole)** dont les auteurs concluaient que ces six molécules non listées par l'OMS, pourraient être utilisées pour le traitement des tuberculoses pulmonaires résistantes ; la doxycycline étant qualifiée de sûre (« safe ») de même que le cotrimoxazole (« safe and well tolerated ») [Alsaad N, Wilffert B, van Altena R, de Lange WC, van der Werf TS, Kosterink JG, Alffenaar JW. Potential antimicrobial agents for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2014;43:884-97.] (Annexe E.42.19).

Le tableau en annexe (Annexe E.42.20) issu d'une revue poussée de la bibliographie montre les effets secondaires des différents traitements antituberculeux en première ligne ou deuxième ligne y

compris en association qui sont en général très mal tolérés. Plus particulièrement, le traitement promu par le CNR présente des toxicités bien plus élevées que celui des patients traités à l'IHU-MI.

En conclusion, nous pouvons nous demander s'il était légitime de nous empêcher de mettre en place une thérapeutique raccourcissant le traitement de la tuberculose et y compris non résistante, comme ceci a été réalisé dans plusieurs autres pays et de valider une étude concurrente qui a entraîné des effets secondaires extrêmement importants.

Les protocoles diagnostiques n'ont pas à être unifiés. Particulièrement, ils relèvent des stratégies des prescripteurs, et les protocoles ne vont pas au-delà de conseils. Il en est de même sur les protocoles thérapeutiques. Il est à noter qu'il n'existe pas réellement de standard concernant les thérapeutiques. Par exemple, l'azithromycine est considéré comme le traitement de base des pneumopathies aux Etats-Unis, mais pas en France, tandis qu'il est considéré comme un traitement de base pour les angines alors qu'aux Etats-Unis la pénicilline est considérée comme étant le traitement standard. En pratique, il existe un paradoxe, dans ce compte rendu de mission, entre l'hostilité aux protocoles mis en place par l'IHU-MI pour standardiser les prélèvements et les thérapeutiques, quand cela est possible, et la volonté, d'au contraire, les standardiser sur les protocoles de la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française, qui semble être un conseil très suivi, mais qui n'est pas particulièrement performant dans le domaine de l'infectiologie mondiale. L'IHU-MI a un protocole de prélèvements pour les patients suspects de tuberculose. Les souches de mycobactéries résistantes sont testées et identifiées à l'intérieur de l'IHU-MI, dans le laboratoire NSB3. Nous avons déjà répondu à la question des protocoles thérapeutiques. Il est à noter que le protocole dirigé par l'équipe du CNR sur le traitement de la tuberculose, a amené à un taux d'effets secondaires qui n'avait jamais été atteint jusqu'à présent en utilisant le linézolide.

De ce fait, le risque d'échecs thérapeutiques ou d'effets secondaires était beaucoup plus faible chez les patients traités à l'IHU-MI que chez ceux traités dans le cadre de l'étude validée par l'ANSM et

coordonnée par le CNR des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (cf. tableau joint en annexe)

[43] *Le protocole « Mycobac » montre plusieurs manquements graves au regard de la réglementation de la recherche clinique : non exhaustivité des consentements signés ; mineurs inclus dans l'étude contrairement au protocole ; consentement signé par des personnes non francophones et incluses ; utilisation de consentements concernant d'autres recherches ; prolongation de recueil de consentements au-delà de la fin d'étude sous le même numéro EudraCT avec une modification substantielle sans que l'on sache à quoi servent ces consentements et avec les mêmes problèmes de mineurs, non francophones. Ces faits sont de nature à relever d'une qualification pénale.*

Concernant le protocole MycoBac, celui-ci rentre dans la stratégie générale de coordination des prélèvements mise en place à l'IHU-MI. En effet les prélèvements réalisés dans le cas du diagnostic de la tuberculose sont souvent faits de manière disparate et incomplète. L'objectif des kits était de réaliser tous les prélèvements une fois mais bien entendu, le choix de la nature des prélèvements reste le privilège du clinicien. En pratique lorsque nous mettons tous les prélèvements possibles à l'intérieur d'un sac, cet objectif est celui de faciliter la vie du prescripteur. Ceci n'entraîne aucune contrainte du prescripteur.

Si l'écouvillon pharyngé a été ajouté, c'est qu'il existait dans la littérature des études un peu anciennes montrant l'intérêt de l'écouvillon pharyngo-laryngé [Armstrong AR. The laryngeal swab specimen in the cultural diagnosis of pulmonary tuberculosis. Can Med Assoc J. 1951;65:575-8.] (Annexe E.43.1) ; Mankiewicz, E. Modified laryngeal swab method for the detection of tubercle bacilli in pulmonary tuberculosis. Can Med Assoc J. 1953;69:160-1.] (Annexe E.43.2). Compte tenu du fait

que nous reprenions une technique de prélèvement déjà publiée et validée mais inhabituelle nous avons pensé qu'il était légitime de faire signer un consentement quand ce prélèvement était réalisé par le clinicien. Sur ces bases, ce protocole référencé EudraCT 2012-A01598, validé par le Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée I sous le numéro interne 13 08 dans sa séance du 16 Janvier 2013 (Annexe E.43.3), prolongé par le même Comité jusqu'en 2019 (Annexe E.43.4) a débuté le 22 Mars 2013 (Annexe E.43.5).

Sur l'ensemble des 769 consentements qui vous ont été transmis correspondant à des prélèvements analysés, y compris chez un mineur, ce qui est malheureusement une erreur isolée, il y avait aussi des prélèvements correspondant à des personnes d'origine étrangère. Cependant, il est usuel dans les services prenant en charge des patients suspects de tuberculose d'avoir des interprètes pour faire comprendre les questions pour les gens qui ne sont francophones. Trois types d'interprètes ont pu être utilisés au cours des dernières années : tout d'abord, il existait une liste d'interprètes disponibles à l'AP-HM qui étaient appelés quand nécessaire. Par la suite, une société privée (ISN interprétariat, 01 53 26 52 62) était contactée pour le service d'interprètes. Enfin, ces dernières années les praticiens et les infirmières utilisaient Google translation pour expliquer aux patients leur prise en charge et demander de signer les consentements. Par ailleurs, étaient présents dans le Pôle Maladies Infectieuses et Tropicales, des personnels paramédicaux parlant l'arabe ainsi qu'une infirmière russophone qui traduisait les questions et le consentement aux patients originaires d'Europe de l'Est.

16. Une liberté de prescription sur laquelle l'Ordre des Médecins et la DGS se sont déjà exprimés

[44] *Le pôle MIT a mis en place ses propres protocoles diagnostiques et thérapeutiques dans la prise en charge de la Covid-19. Malgré l'interdiction de prescription en ville ou à l'hôpital de*

l'hydroxychloroquine (HCQ) pour les patients atteints de Covid-19 posée par le décret du 26 mai 2020, le dernier protocole de l'IHU-MI en date de mai 2022 indique toujours le traitement hors AMM14 d'HCQ, azithromycine et zinc ; en cas de contre-indication à l'HCQ, c'est l'ivermectine qui est prescrite, différant en cela du protocole édicté par l'AP-HM. Nombre de médecins officiants au sein de l'IHU-MI ont indiqué essayer de trouver le maximum de contre-indications pour éviter de prescrire HCQ, malgré les « rappels à l'ordre » fréquents. Ces faits sont de nature à relever d'une qualification pénale.

Réponse paragraphe 44. Un certain nombre de praticiens du pôle de Maladies Infectieuses et Tropicales ont utilisé l'association hydroxychloroquine et azithromycine, basée sur des publications qui ont rapporté l'utilisation de cette dernière dans de nombreux pays (Annexes E.44.1 et E.44.2). Il est à noter que cette évaluation de l'inefficacité de l'hydroxychloroquine ne fait absolument pas l'objet d'un consensus international, mais relève de celui d'un certain nombre de pays, parmi lesquels un certain nombre de personnes d'équipes françaises. L'idée qu'il s'agit là d'une science établie relève encore une fois d'une incompréhension de la nature de l'évaluation des stratégies et des thérapeutiques au cours d'une épidémie.

L'accusation d'obligation de prescription n'est en aucun cas factuelle. Parmi les 10.429 patients pris en charge à l'hôpital de jour en 2020, 2.114 (20%) n'ont pas été traités par l'association hydroxychloroquine et azithromycine (Annexe E.44.3).

En hospitalisation, parmi les 2.111 patients pris en charge en 2020, 841 (39%) n'ont pas bénéficié de cette association. De plus, dans 30% des cas (251 patients), ce fut le choix du médecin de ne pas prescrire le traitement alors qu'il n'y avait aucune contre-indication (Annexe E.44.4). Ceci souligne encore une fois que cette accusation de pression à la prescription est erronée.

Il est à noter que le Pr. Raoult a été interrogé à ce sujet par le Conseil de l'Ordre, et que la conclusion était qu'il n'y avait aucune faute à prescrire de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints de la COVID-19 (annexe E.44.5).

Par ailleurs, il est clair que le Directeur Général de la Santé m'avait explicitement confirmé que la prescription, hors AMM, était du domaine de la responsabilité de chacun des praticiens. Vous trouverez en annexe le courrier adressé à ce propos (Annexe E.44.6).

De plus, sur le plan de l'évolution clinique, nous tenons à souligner que nous avons dans un premier temps démontré l'intérêt sur la réduction du risque de transfert en réanimation ou de décès, sur la diminution du risque d'une hospitalisation prolongée et sur la diminution du portage viral, de l'association hydroxychloroquine-azithromycine chez 3.737 patients pris en charge lors de la première épidémie de Wuhan (Annexe E.44.7). Dans un second temps, nous avons démontré une réduction de la mortalité grâce à cette association en traitement précoce chez 10.429 patients pris en charge en ambulatoire (Annexe E.44.3). Enfin, cette réduction de la mortalité grâce à cette association thérapeutique a également été rapportée chez 2.111 patients hospitalisés dans notre centre (Annexe E.44.4). Ces résultats ont incité à la poursuite de cette stratégie thérapeutique en 2021.

17. L'IHU-MI n'est pas responsable du codage des actes à l'AP-HM

[45] Le pôle MIT considère que pour les prises en charge Covid, la codification en hôpital de jour (HDJ) est justifiée par l'isolement prophylactique et les mesures spécifiques mises en place pour sa réalisation. Par ailleurs, l'accès à la prise de rendez-vous en HDJ se fait directement pour le patient par Doctolib. Il revient à l'ARS, dans le cadre de son programme annuel de contrôle et à la direction régionale du service médical de l'Assurance maladie, de vérifier la conformité de ces hospitalisations de jour. Ces prises en charge, pour certaines itératives, en HDJ, ont été de très grandes consommatrices de ressources humaines et matérielles au détriment d'autres pathologies

Réponse paragraphe 45. Il s'agit d'un codage dont les responsables sont la direction de l'information médicale et la direction générale de l'AP-HM. Il est à noter le rôle essentiel joué par l'IHU-MI en terme de capacitaire, aussi bien en début d'épidémie pour laisser le temps aux autres services de l'AP-HM de déprogrammer les activités liées à certaines pathologies non urgentes, mais aussi dans les périodes de reflux épidémiques afin de centraliser les derniers patients COVID-19 et permettre une reprise plus rapide des activités non COVID des autres services de l'AP-HM. Les équipes médicales du pôle de Maladies Infectieuses et Tropicales en se coordonnant avec la cellule de crise de l'AP-HM ont en permanence veillé à maintenir le plus possible la prise en charge des pathologies infectieuses hors COVID-19 afin de ne pas créer des retards de prise en charge surtout en hôpital de jour / consultation où la grande modularité des locaux a permis de gérer de manière fine les différents circuits.

18. La validation automatique des résultats : une pratique banale et rendue obligatoire par les volumes et par un nombre insuffisant de biologistes.

[46] *Les modalités de validation des résultats des analyses biologiques ne respectent toujours pas la réglementation. Ainsi, la validation automatique des résultats positifs et négatifs a été mise en place à compter du 12 octobre 2020 pour décharger les biologistes. Or la réglementation¹⁵ précise que les résultats doivent faire l'objet d'une validation biologique avant toute transmission. Dans les faits, si l'arrêt de la validation automatique des résultats positifs a été effectif à compter du 8 septembre 2021, soit près d'un an après sa mise en œuvre, les résultats négatifs sont encore en validation automatique.*

Réponse paragraphe 46 et paragraphes 515 à 520. Concernant la validation automatique des résultats de détection moléculaire de la présence de génome du virus SARS-CoV-2 dans les

prélèvements naso-pharyngés, celle-ci a été mise en place à partir du 30 Mars 2020 pour les résultats négatifs, étendue aux résultats positifs le 12 Octobre 2020 puis à nouveau restreinte aux résultats négatifs le 08 Septembre 2021.

Il s'agissait donc de dispositions conservatoires prises par les biologistes Chefs de Service aux périodes pré-citées (Pr DRANCOURT, Pr RAOULT puis Pr FOURNIER respectivement), tenant compte de l'évolution de trois variables.

La première variable était bien évidemment l'évolution du nombre de demandes de tests diagnostiques, exponentielle en début d'épidémie, puis à chaque reprise épidémique. En effet, la validation biologique test par test d'environ 1000 tests /jour *a minima* et jusqu'à plus de 4000 tests / jour est très chronophage et le temps dévolu à cette activité est perdu pour la validation d'autres analyses biologiques pour lesquelles une expertise biologique est possible et nécessaire sur la base d'une interprétation contextuelle.

La deuxième variable était l'évolution des ressources en temps de biologistes, matérialisée par un tableau d'astreinte supplémentaire au tableau d'astreinte ordinaire, exclusivement basé sur le volontariat sans aucune garantie de contrepartie financière et dans ces conditions, certains biologistes n'ont pas souhaité participer à cet effort collectif, ce qui a réduit le temps de biologistes disponibles pour la validation manuelle ; de sorte que maintenir la validation manuelle de tous les résultats par les biologistes 24 heures / 24 et 7 jours / 7 devenait simplement impossible, exposant à des risques d'écart trop importants avec les dispositions réglementaires du travail et des conditions de travail des biologistes, ce qui n'était pas acceptable ; et exposant à un risque réel d'erreur de validation bien supérieur à celui de la validation automatique.

Par ailleurs, cette disposition de validation automatique a été mise en place moyennant le strict respect de règles de validation automatique, en particulier concernant l'interprétation en première ligne des contrôles internes à chaque plaque de RT-PCR, garantissant bien entendu la qualité de la

démarche ; et par la revue quotidienne de l'ensemble des résultats par les biologistes permettant de repérer les éventuelles anomalies résultant dans la repasse d'échantillons et la correction de paramètres expérimentaux de la technique.

En l'occurrence la validation automatique est encadrée par différentes procédures de notre activité de diagnostic des infections SARS-CoV-2 par PCR définissant les limites et les conditions de sa mise en œuvre.

(i) La validation technique des résultats est réalisée par les techniciens effectuant les analyses ainsi que par des biologistes comme indiqué dans la procédure de validation rédigée dans le cadre des procédures COFRAC. Ceci inclut notamment la vérification des résultats des contrôles positifs et négatifs et des standards internes par un technicien et par un biologiste avant le rendu des résultats.

(ii) Les taux de positivité des PCR SARS-CoV-2 réalisés en microplaques sont analysés par séries par un biologiste avant le rendu des résultats.

(iii) Les taux de positivité des PCR SARS-CoV-2 sont analysés quotidiennement par des biologistes et cliniciens grâce à une extraction et une analyse automatiques mises en place à partir du système informatique du laboratoire (NexLab).

(iv) Une requête automatique restitue quotidiennement les résultats d'analyses discordants (négatifs puis positifs et positifs puis négatifs) obtenus sur 2 prélèvements enregistrés à moins de 36 heures d'intervalle.

Enfin, la validation automatique des résultats de grandes séries de tests diagnostiques en microbiologie clinique (et plus généralement, en biologie clinique) est une pratique ancienne, banale et parfaitement validée en particulier par le COFRAC. La validation automatique des résultats des analyses biologiques n'est absolument pas un non-respect de la réglementation. Elle est largement pratiquée dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale et a fait l'objet de validations par le

COFRAC (Comité français d'accréditation), en accord avec ses exigences portant sur les processus post-analytiques (<https://tools.cofrac.fr/documentation/SH-REF-02>; Exigences pour l'accréditation selon les normes NF EN ISO 15189 et NF EN ISO 22870).

Pour conclure, il faut considérer que la validation biologique avec une interprétation contextuelle n'a pas le même sens pour les PCR SARS-CoV-2 que pour d'autres analyses biologiques dans la mesure où les informations potentiellement utiles à la validation sont rares voire absentes ; compte-tenu que des tests sont réalisés à la fois pour des patients symptomatiques et asymptomatiques ; compte-tenu des taux de positivité élevés (pouvant atteindre environ 60% chez les symptomatiques et dépasser 10% chez des asymptomatiques) durant certaines périodes ; compte-tenu de l'absence d'information sur le statut vaccinal, de l'espacement entre les prélèvements pouvant être compatibles avec des guérisons ou des infections, de la possibilité de réinfections en cas de positivité antérieure, ou d'infections en cas de vaccination préalable.

19. Une déviation du sens de l'AMM

[47] *Le pôle MIT utilise des molécules en dehors de leur autorisation de mise sur le marché (AMM), notamment pour la prise en charge de la tuberculose (sulfadiazine, minocycline, disulone) ou de la Covid-19 (HCQ, AZM, ivermectine), alors que ces protocoles hors AMM n'entrent pas dans les dispositifs dérogatoires que sont l'accès précoce et l'accès compassionnel, et que ce ne sont pas non plus des essais cliniques autorisés. En outre, le médecin a une obligation d'information renforcée, il doit informer son patient : de la non-conformité de la prescription par rapport à son AMM, de l'absence d'alternative thérapeutique à bénéfice équivalent, des risques encourus et des bénéfices potentiels, de l'absence de prise en charge du produit de santé prescrit par l'Assurance maladie. Il doit veiller à : porter la mention « Hors AMM » sur l'ordonnance ; tracer dans le dossier patient les raisons pour lesquelles il a choisi d'avoir recours à une prescription hors AMM¹⁸. Or,*

l'information du patient, son consentement éclairé et les raisons du choix ne sont que très rarement tracés dans les dossiers. Le non-respect de ces conditions peut engager la responsabilité du médecin prescripteur qui prescrirait hors AMM sur les plans déontologique, civil ou administratif et pénal.

Réponse au paragraphe 47. Concernant l'AMM et l'utilisation des traitements hors AMM, il y a eu une dérive de la fonction de l'AMM dont le nom est l'abréviation d'autorisation de mise sur le marché : AMM. Cette autorisation est donnée à des produits issus de l'industrie pharmaceutique pour borner leurs prescriptions et elle résulte de discussions entre ce qui était l'agence des médicaments qui est maintenant l'ANSM avec les industriels afin de déterminer à la fois le marché dans lequel ces médicaments peuvent être utilisés et le prix. La dérive actuelle qui consiste à considérer que l'autorisation de mise sur le marché peut être pertinente dans le domaine de médicaments génériques (dont la très faible toxicité du fait de leur usage ancien est parfaitement connue) est une dérive qui nécessitera le changement de dénomination en changeant « autorisation de mise sur le marché » en « autorisation de prescription » ou en revenant à la fonction même de l'AMM. Les problèmes qui s'attachent à l'AMM sont des problèmes rendus confus par un mélange d'intérêts financiers, d'interprétations excessives de résultats préliminaires qui dans cette crise ont amené à donner des AMM temporaires et à faire des achats disproportionnés de médicaments qui n'ont pas du tout fait la preuve de leur efficacité tel que le Remdesivir. Etant parfaitement lucide sur ce type de problème parmi les personnalités qualifiées a été choisi le Pr. MARANINCHI, ancien Directeur de l'ANSM, ancien Directeur de l'INCA et qui est parfaitement au courant de ces mécanismes de fonctionnement. Il a d'ailleurs fait une conférence qui est sur notre site dont je vous recommande le visionnage <https://www.youtube.com/watch?v=qHshDt7OCJw>.

Il est à noter, par exemple, le très fort taux de prescription hors AMM en pédiatrie. Là aussi il serait intéressant de regarder à titre comparatif ce qui se passe dans d'autres services de médecine et

d'autres services de maladies infectieuses. Il est à noter que l'aspect politique de l'AMM et des recommandations par exemple de la FDA peuvent être totalement divergentes dans des maladies aussi communes que l'angine à streptocoque ou les pneumonies non documentées. Ceci témoigne qu'il ne s'agit pas d'une science consensuelle mais de décisions multifactorielles.

Aussi il nous semble inexact de présenter comme une faute la prescription de médicaments hors AMM, **et nous demandons à la mission de retirer ces développements de son rapport définitif.**

20. Des discussions indispensables avec l'AP-HM sur la promotion de la recherche clinique et sur la conservation des échantillons et des données associées

[48] *La particularité de l'IHU-MI MI repose sur les liens intrinsèques entre soins et recherche, qui ont conduit à délocaliser les activités cliniques du pôle MIT et du laboratoire de microbiologie de l'AP- HM dans les locaux de l'IHU. Les activités de recherche clinique menées au sein de l'IHU-MI MI tendent à s'autonomiser, alors que les liens entre la FMI et l'AP-HM sont permanents et intrinsèques au dispositif d'ensemble. Dans ce cadre, la FMI et le pôle MIT ont tenté dès 2016 d'organiser une autonomie des activités de recherche clinique conduites dans les locaux de l'IHU-MI MI, au motif régulièrement avancé de retards et insuffisances, de la direction en charge de la recherche clinique de l'AP-HM. Les modalités de l'appropriation de la promotion de la recherche clinique par la FMI ne garantissent pas l'application de la réglementation. La mise en œuvre de la promotion par la FMI a été réalisée sans tenir l'AP-HM informée des études menées, en contravention avec le code de la santé publique, et sans convention entre investigateurs et promoteur. Par ailleurs, les modalités de mise en œuvre du concentrateur de données présentent des failles. Aussi, la mission recommande la mise en place d'une convention de gestion de la recherche clinique entre l'AP- HM et la FMI définissant les modalités de gestion des projets, les ressources nécessaires, la propriété des échantillons et des données et le modèle économique.*

[52] *La constitution d'une large banque de données, incluant des échantillons, fait partie intégrante de la stratégie de l'IHU. La biobanque et le concentrateur de données reposent sur des bases insuffisantes qui doivent être corrigées par une convention générale sur la propriété entre l'AP-HM et la FMI.*

[54] *Les écarts constatés dans la gestion des données personnelles et la gestion du consentement des patients concernent la mise en œuvre de la loi concernant la non-opposition, des non-conformités relatives à l'organisation de l'opposition, la non-conformité au règlement général sur la protection des données (RGPD) de la procédure de signalement de l'opposition à la CNIL et le consentement des personnes ne parlant pas français. La mission a été amenée à constater que plusieurs études avaient été conduites sans respecter les dispositions du code de la santé publique relatives à la mise en œuvre de recherches impliquant la personne humaine. La mission rappelle que les règles sont posées par la loi dans le but de protéger les patients. Les manquements à ces dispositions relèvent du code pénal.*

Réponse aux paragraphes 48-52-54.

La Fondation Méditerranée Infection est parfaitement en phase avec ce besoin de contractualiser avec l'AP-HM autour de la recherche clinique et autour de la conservation des échantillons biologiques au sein de la biobanque. C'est bien à chaque fois à l'initiative de l'IHU-MI que ce besoin a été identifié soit par le biais du Pr. FOURNIER concernant les échantillons biologiques soit par le biais du Pr. RAOULT et du Pr. BROUQUI concernant la promotion de la recherche clinique. La volonté de poursuivre les discussions, malgré les difficultés, a toujours été présente du côté de l'IHU-MI.

Il est demandé de supprimer le paragraphe 567, en effet les discussions entre la FMI et l'AP-HM ont continué bien après le courrier d'août 2020 du Pr. Raoult mais sans avocat commun. Nous nous sommes attachés les services du cabinet BIGNON-LEBRAY par le biais duquel nous avons continué à

échanger avec le cabinet DELSOL et la DRCI jusqu'en avril 2021. Nous vous joignons une note du cabinet BIGNON-LEBRAY qui détaille son rôle pendant cette période (Annexe E.48.1).

Nous avons aussi relancé la Direction Générale de l'AP-HM à ce sujet en octobre 2021 sans réponse de sa part (Annexe E.48.2).

Sur le volet conservation des échantillons biologiques nous avons eu un retour de la DRCI uniquement en mars 2022 soit quasiment un an après l'envoi de notre dernière version du contrat. Nous n'avons pas donné immédiatement suite étant donné le contexte d'inspection et de tension avec la DG de l'AP-HM, et sachant qu'il faudra reprendre les discussions avec la mise en place de la nouvelle direction de la FMI mais aussi avec un changement d'interlocuteur du côté de l'AP-HM qui s'est renforcé avec l'arrivée d'une nouvelle directrice adjointe de la recherche et d'une nouvelle secrétaire générale, ce qui rendra on l'espère les discussions plus faciles.

21. Un comité d'éthique interne dont les avis sont reconnus comme pertinents par l'ANSM et qui a le mérite de répondre

[51] L'IHU-MI dispose de son propre comité d'éthique dont la composition n'est pas garante de son indépendance et dont les modalités de travail ne permettent pas une décision éclairée

Réponse aux paragraphes 51 et 572 à 582.

Le comité d'éthique a fait l'objet d'une reconnaissance par le Conseil d'Administration de l'IHU-MI en date du 24 Mai 2016. La mission du comité d'éthique de l'IHU-MI est d'offrir aux chercheurs de l'Institut une instance d'évaluation éthique pour les projets de recherche en vue d'une publication ou de l'obtention d'un financement. Il a un rôle d'évaluation a priori des protocoles, avant que la

recherche ne soit mise en œuvre. Ceci signifie qu'il s'assure que les recherches proposées soient en conformité avec la réglementation concernant les RIPH. En aucun cas, le comité d'éthique de l'IHU-MI ne s'est substitué ou ne se substitue à un CPP, comme le montrent les 19 avis ayant recommandé un passage en comité de protection des personnes.

Dans son rapport d'inspection du 18 au 26 novembre 2021 (2021-GCP-27), l'ANSM n'a pas remis en cause l'existence, la composition, le fonctionnement ou l'intégrité du comité d'éthique de l'IHU-MI mais a fait quelques demandes d'informations complémentaires qui leur ont été fournies :

« R3 L'examen du règlement intérieur du comité d'éthique interne de l'IHU-MI (annexe n°8) a mis en évidence des imprécisions concernant :

- la composition du comité (nombre de membres, domaines de compétence, mode de désignation des membres) ;*
- les documents à fournir en support de l'examen des demandes d'avis ;*
- le quorum nécessaire aux prises de décision.*

Il n'existe par ailleurs pas de compte rendu des réunions du comité, permettant a minima d'identifier les membres ayant participé aux réunions (ou leur retrait, par exemple en présence d'un conflit d'intérêt) et de documenter les problématiques ou questions soulevées en séances.

La vérification des comptes rendus d'avis réalisée au cours de l'inspection ne remettant néanmoins pas en question la réalité des activités du comité ni la pertinence de ses recommandations (dont celles requérant la présentation du projet auprès d'un CPP le cas échéant), la remarque n'est pas considérée critique. »

La mission du comité d'éthique de l'IHU-MI est d'offrir aux chercheurs de l'institut une instance d'évaluation éthique pour les projets de recherche. L'une des forces de l'IHU-MI en matière de

recherche est sa réactivité et sa rapidité à mettre en œuvre des recherches pour répondre à des questions scientifiques émergentes et potentiellement compétitives. Dans ce cadre, un avis éthique préalable au démarrage des projets doit permettre cette réactivité, et être rendu dans des délais les plus courts possibles. Malheureusement, les délais de réponse très longs (de 6 mois à un an) du comité d'éthique de l'AP-HM n'étaient pas compatibles avec l'activité de recherche de l'IHU-MI. De plus, les délais de réponse du comité d'éthique d'Aix-Marseille Université, autre comité d'éthique institutionnel auquel les chercheurs de l'IHU-MI se sont adressés, se sont également révélés très longs. A titre d'exemple, un avis du comité d'éthique a été soumis au comité d'éthique d'Aix-Marseille Université au sujet des commentaires émis par le site Pubpeer, mais aucune réponse du comité n'a été reçue depuis plus d'un an. Ces délais ont motivé le maintien du comité d'éthique de l'IHU-MI.

Des discussions seront rapidement conduites avec la direction de la recherche de l'AP-HM pour déterminer si les délais du comité d'éthique de l'AP-HM peuvent répondre aux besoins de rapidité de l'IHU-MI. Si ce n'est pas le cas, une discussion sera menée sur un accord quant au type de recherche qui sera soumis au comité d'éthique de l'AP-HM et à celui de l'IHU-MI.

La composition du comité d'éthique de l'IHU-MI est multidisciplinaire. Il doit comprendre au moins cinq membres, dont un membre titulaire ayant une expérience dans le domaine des questions éthiques, un membre ayant une expertise en médecine légale et des membres ayant des expertises médicales ou para-médicales dans des domaines différents. Un coordinateur est chargé d'assurer la synchronisation des activités du comité. 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. Le Comité d'éthique de l'IHU-MI exerce ses missions en toute indépendance. Tout membre impliqué dans l'un des projets de recherche évalués est exclu des discussions et décisions du comité.

La mission se laisse aller à un commentaire purement subjectif et non étayé. **Il est demandé de supprimer les paragraphes 51 et 580 ou a minima de les reformuler en supprimant toute accusation de « non-indépendance »**

Pour information, le président du Comité d'éthique avait bien reçu le guide de la recherche clinique dans un mail adressé à l'ensemble des chercheurs de l'IHU-MI et pour lequel il avait bien entendu été expressément demandé de le mettre en copie de l'envoi (Annexe E.51). **Merci de supprimer/modifier le paragraphe 582 en conséquence.**

F. Commentaires concernant les recommandations du rapport préliminaire

Globalement les recommandations du rapport préliminaire sont très banales et d'un tout autre ton que le reste du rapport. D'ailleurs, certaines recommandations ne concernent pas la Fondation Méditerranée Infection directement.

Recommandation 1

Mettre à jour les statuts de la fondation, concernant l'évolution de sa composition, les conditions de nomination du directeur et pour prendre en compte les dernières évolutions des statuts types des fondations reconnues d'utilité publique.

Commentaire : La mise à jour des statuts de la Fondation ne pose pas de problème en soit. Il faut que cela se fasse dans le cadre et le respect des statuts actuels c'est-à-dire si cela est décidé à la majorité des trois quarts des membres du Conseil d'Administration. En revanche les statuts type d'une Fondation de Coopération Scientifique ne sont pas les mêmes que ceux d'une Fondation Reconnue d'Utilité Publique. Il est demandé de modifier cette imprécision. Pour information, les conditions de

nomination du directeur dans les statuts actuels de la Fondation Méditerranée Infection sont exactement les mêmes que ceux des statuts types de 2019 (Annexe F.1.1).

Recommandation 2

Redéfinir les pactes de fondation à l'occasion du renouvellement des conventions liant la fondation avec ses membres fondateurs leur garantissant une prise en compte de leurs impératifs, une association à l'activité de l'IHU-MI et un partage de ses avancées.

Commentaire : Il sera entrepris par la nouvelle direction de la FMI lors de sa prise de fonctions des rencontres avec l'ensemble des fondateurs et des partenaires, ce qui sera l'occasion de poser les bases de nouvelles conventions de collaboration. La nouvelle direction de l'IHU s'est engagée à une collaboration beaucoup plus étroite avec les membres fondateurs ce qui devrait répondre à cette recommandation de l'IGAS.

Recommandation 3

Veiller à un strict respect des règles encadrant la gouvernance des fondations de coopération scientifique.

Commentaire : La Fondation Méditerranée Infection et le Conseil d'Administration n'ont jamais eu de difficulté à échanger avec le Commissaire au gouvernement sur le respect des règles encadrant la gouvernance, il n'y a pas de raison que cela change.

Recommandation 4

Établir un nouveau modèle économique réaliste et sincère, anticipant la baisse voire la suppression de la subvention de l'ANR.

Commentaire : Cette recommandation ne semble pas tenir compte du document présentant le nouveau modèle économique envoyé à la mission après les rencontres avec le trésorier, le secrétaire général et l'expert-comptable de la Fondation. La nouvelle direction a déjà eu connaissance de ce business plan actualisé (Annexe F.4.1) comprenant aussi l'hypothèse de la fin de la subvention ANR et pourra l'amender selon sa vision avant de le présenter en Conseil d'Administration mais les bases d'un nouveau modèle économique réaliste et sincère sont déjà bien identifiées. **Il est demandé à la mission de supprimer ou de reformuler cette recommandation.**

Recommandation 11

Établir une nouvelle feuille de route stratégique de l'IHU, validée par le conseil d'administration, intégrant :

Le positionnement de l'IHU-MI dans la stratégie nationale de pilotage des maladies infectieuses ;

La relance des partenariats avec les universités et EPST au niveau national et international.

Commentaire : Il est usuel lorsqu'une nouvelle direction prend ses fonctions de définir une nouvelle feuille de route stratégique qui sera bien entendu élaborée en concertation avec le Conseil d'Administration.

Recommandation 6

Mettre à jour les délégations de pouvoir consenties aux directeurs d'UMR.

Commentaire : La Fondation Méditerranée Infection n'est pas concernée par cette recommandation et n'a pas de commentaire à faire.

Recommandation 17

Mettre en place en urgence un contrat de pôle au sein de l'AP- HM prévoyant des modalités de délégation de gestion définissant les cibles et les moyens accordés au pôle MIT pour la recherche clinique, ainsi que les modalités précises de suivi et rappeler au chef de pôle et aux chefs de service leurs obligations à l'égard de leur employeur principal ou secondaire qu'est l'AP-HM.

Réponse : La Fondation et surtout le pôle de Maladies Infectieuses et Tropicales ne peuvent qu'approuver cette recommandation. Malheureusement, comme le soulignent les inspecteurs, il n'y a pas de contrat de pôle car il n'y a jamais eu aucun contrat de pôle à Marseille du fait d'une volonté politique successive des CME et du Directeur. Nous avons déposé un contrat de pôle dès 2010 pour tenter de réguler ces rapports. Ceci n'a jamais été possible. Nous sommes actuellement au début d'une nouvelle tentative de création de contrats de pôle comme il en existe pratiquement dans tous les CHU français, nous verrons bien si cela aboutit. Quoiqu'il en soit, ceci s'est associé avec une gestion administrative fantasque où il n'est pas possible d'obtenir les CREA. Ceci vient d'évoluer avec la communication des CREA de 2019 qui montrent que le pôle Maladies Infectieuses et Tropicales a généré pour l'AP-HM, un bénéfice de 14 millions d'euros en 2019 (Annexe F.17.2). Le contrat de pôle permettra enfin de sanctuariser des moyens mis à disposition de la recherche clinique.

Recommandation 18

Conclure une convention de gestion de la recherche médicale entre la FMI et l'AP-HM définissant notamment les modalités d'instruction, de gestion et de suivi des projets, les ressources nécessaires, les obligations respectives des parties sur le respect des données personnelles des patients conformément au RGPD.

Commentaire : Nous confirmons notre souhait de reprendre au plus vite ces discussions, qui contrairement à ce qui est parfois soutenu n'ont jamais été abandonnées par la Fondation. Nous avons sollicité début Juin sans attendre le rapport préliminaire de l'IGAS/IGESR la nouvelle secrétaire générale de l'AP-HM et nous l'avons fait en Octobre 2021 auprès de la nouvelle direction générale. De notre point de vue, la signature d'un contrat de pôle entre l'AP-HM et le pôle Maladies Infectieuses et Tropicales reste prioritaire notamment pour définir les moyens mis à disposition de ce pôle dans le cadre de la recherche clinique, cette convention entre la FMI et l'AP-HM devra en tenir compte.

Recommandation 19

Élaborer une convention-cadre entre la FMI et l'AP-HM pour définir les modalités de partage de la propriété intellectuelle, portant notamment sur les échantillons et les données, au-delà des brevets de type industriel.

Commentaire : Si sur le principe la Fondation n'a rien contre cette recommandation qui tombe sous le sens, nous n'en ferions pas a priori une priorité de type 1. La nouvelle direction de l'IHU-MI participera à la mise en place de cette recommandation.

Recommandation 5 :

Parachever la mise en place de la cellule hygiène et sécurité commune à l'ensemble des établissements employant des personnels sur le site de l'IHU-MI en lui conférant une légitimité renforcée.

Commentaire: La nouvelle direction de l'IHU-MI participera volontiers à la mise en place de cette recommandation.

Recommandation 7

Renouveler l'équipe de direction médicale de l'IHU-MI et modifier profondément les pratiques managériales.

Commentaire : La Fondation Méditerranée Infection n'a pas de direction médicale. Il persiste une confusion. Pourtant le rôle du Chef de Pôle ou de chef de service est bien distinct de celui du directeur de l'IHU.

En pratique, la nouvelle direction de l'IHU-MI est déjà désignée et prendra la tête de l'IHU-MI à compter du 1^{er} Septembre 2022. Le processus de sélection s'est déroulé selon une méthodologie irréprochable à l'aide d'un comité de recherche indépendant et en toute transparence avec l'ensemble du Conseil d'Administration, ce que la présente mission IGAS-IGESR n'a pu qu'approuver dans sa note de mi-parcours. Comme pour la très grande majorité des IHU, une candidature interne a été privilégiée car les principaux scientifiques français de renommée mondiale en maladies infectieuses se situent déjà à l'IHU. Comme mentionné en réponse au paragraphe 27, les pratiques managériales ne s'héritent pas, la nouvelle direction de l'IHU-MI appliquera les siennes en employant notamment un mode de direction collégial.

Recommandation 8

Formaliser avec tous les employeurs une convention-cadre concernant la gestion des conditions et relations de travail, déclinée pour chaque établissement employeur et créer une instance représentative dédiée aux sujets communs des personnels travaillant au sein de l'IHU.

Dans ce cadre, engager sans délai une mobilisation forte des tutelles en lien avec la nouvelle direction de l'IHU-MI et les instances représentatives du personnel autour d'une charte commune de prévention du harcèlement sous toutes ses formes et d'amélioration de la qualité de vie au travail.

Organiser rapidement une formation de tous les encadrants de l'IHU-MI à la prévention des risques psychosociaux, à la prévention du harcèlement sexuel et moral, mettre l'accent sur les démarches de protection de la santé mentale au sein des documents uniques d'évaluation des risques soumis aux différentes instances représentatives.

Commentaire: La nouvelle direction de l'IHU-MI participera volontiers à la mise en place de cette recommandation.

Recommandation 9

Actualiser les documents uniques d'évaluation des risques professionnels (DUERP) de manière coordonnée, pour tenir compte des enseignements liés à la pandémie et définir de manière suffisamment précise les actions de prévention à mettre en œuvre en associant étroitement toutes les parties prenantes afin d'opérer des constats partagés et en le complétant sur la prévention des risques psychosociaux.

Commentaire : La nouvelle direction de l'IHU-MI participera volontiers à la mise en place de cette recommandation.

Recommandation 10 :

Renforcer la coordination entre les différents services de médecine du travail et de prévention qui suivent les agents et les salariés occupés sur le site de l'IHU-MI et mettre en place un médecin coordonnateur, dans le strict respect du secret médical.

Commentaire: La nouvelle direction de l'IHU-MI participera volontiers à la mise en place de cette recommandation.

Recommandation 12

Conditionner les dossiers de renouvellement du CNR Rickettsies et du CRIOAc à une évaluation externe.

Commentaire: Cette recommandation nous apparaît totalement inappropriée, tout d'abord car les directeurs du CNR des Rickettsies et du CRIOAC n'ont jamais été interpellés lors des multiples entretiens qu'ils ont eus avec les inspecteurs de la mission. En regardant ce qui est écrit au paragraphe 405, nous comprenons que cette recommandation est basée sur des « alertes » dont il n'est absolument pas précisé la nature. Tout ceci est absolument vague et subjectif comme la majorité du rapport. Il est rappelé que le CNR des Rickettsies est régulièrement accrédité par Santé Publique France et la DGOS en classe A depuis plusieurs années. La mission reconnaît même ne pas avoir investigué ce point dans le paragraphe 405, **il est donc logiquement demandé de supprimer cette recommandation.**

Recommandation 13

Retenir le seul centre de Nice comme centre régional en antibiothérapie-bon usage des antibiotiques en PACA.

Commentaire : Sur la forme, cette recommandation nous apparaît extravagante. En effet, ni la coordinatrice du CRAtb PACA-Ouest, ni les praticiens travaillant pour ce même CRAtb, n'ont été auditionnés à ce sujet par les inspecteurs de la mission. Ils n'ont donc aucun moyen de savoir le

travail réalisé par le CRAtb puisque lors de leurs multiples inspections à l'IHU-MI, ils n'ont pas manifesté d'intérêt pour ce dernier. Cette recommandation est très mal vécue par les praticiens ayant investis de leur temps bénévolement dans cette mission confiée par l'ARS.

Sur le fond, il y a un raccourci réalisé par la mission puisque le guide d'antibiothérapie de l'IHU-MI ne poursuit pas le même objectif que le CRAtb PACA-OUEST. Lors de la réponse détaillée aux paragraphes 40 et 41, nous nous appuyons sur un ensemble d'articles scientifiques pour justifier certaines positions et contredire de manière chiffrée et factuelle certaines conclusions. Nous vous invitons à élargir vos échanges à ce sujet avec des sociétés savantes autres que la SPILF à la lumière des articles que nous vous avons faits parvenir lors de ce processus contradictoire. A minima les équipes médicales de l'IHU-MI se tiennent à disposition pour finalement échanger avec la mission sur ces aspects.

Recommandation 14

Contrôler l'activité d'hôpital de jour du pôle MIT.

Commentaire : La Fondation Méditerranée Infection n'est pas concernée par cette recommandation qui relève uniquement de la compétence de l'AP-HM.

Recommandation 15

Mettre à jour au sein du pôle MIT et unifier à l'AP-HM l'ensemble des protocoles diagnostiques et thérapeutiques en infectiologie au regard des standards actuels.

Commentaire : La proposition, concernant l'utilisation des standards de l'AP-HM et des autres services de maladies infectieuses, est un contresens, compte tenu du fait que parmi les missions de l'IHU-MI a été intégré le fait de constituer de nouvelles propositions thérapeutiques exportables (ce

qui a été fait et a été aussi inscrit dans le projet initial de l'IHU-MI qui vous a été transmis et suivi par l'ANR tous les ans).

Il est à noter que nous avons évalué les stratégies thérapeutiques du pôle Maladies Infectieuses et Tropicales avant la réunion des équipes médicales à l'intérieur de l'IHU-MI. Cette évaluation montrait que les « outcomes » de la prise en charge comme la durée de séjour ou la mortalité, pour les patients atteints de maladies infectieuses pour les maladies les plus courantes, était bien meilleurs quand la prise en charge se faisait au sein du pôle Maladies Infectieuses et Tropicales que dans les autres services de médecine de Marseille (Médecine Interne entre autres). Ceci était la base du débat amenant à l'augmentation du nombre de lits de maladies infectieuses qui était terriblement bas à Marseille comparé à des villes comme Nice, Montpellier ou Toulouse (Sasikumar, M. et coll. The value of specialist care—infectious disease specialist referrals—why and for whom? A retrospective cohort study in a French tertiary hospital. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017; 36: 625–633. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2838-y>, Annexe F.15.1), (Brouqui P. et coll. Are Infectious Disease Doctors Better at Caring for Infectious Diseases Than Other Specialists?, *Clinical Infectious Diseases*. 2014; 58:1486–1487, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu130>, Annexe F.15.2). La mortalité ou la ré-hospitalisation étaient significativement plus basses en particulier dans le domaine des infections respiratoires. **Il est à noter que la prise en charge des infections par le SARS-COV-2 a été associée avec une mortalité corrigée plus faible à l'AP-HM en 2020 que celle de la France entière (Annexe F.15.3).** Là encore, nous sommes convaincus qu'il vaut mieux s'intéresser aux résultats que de faire une collecte de toutes les médisances de ceux qui, depuis leur départ de la Fondation, y étaient hostiles.

Actuellement des stratégies thérapeutiques sont réalisées malheureusement par des collègues ayant des conflits d'intérêts. Il est à noter que cette notion d'interdiction des conflits d'intérêts pour les rédacteurs des guidelines est adoptée par les sociétés américaines (*Annals of Internal Medicine* et

JAMA) alors qu'elle est ignorée en France. Cette notion de conflits d'intérêts qui paraît si peu claire en France a été l'objet de réactions internationales relativement marquées avec l'association de Mr Yves LEVY, Directeur de l'INSERM et de son épouse, Mme Agnès BUZYN, qui est elle-même l'autorité hiérarchique de la direction de l'INSERM. Cette association étrange avait fait l'objet d'un éditorial du Lancet (Annexe F.15.4)

Recommandation 16

Mettre fin aux manquements constatés en matière de recherche clinique et suspendre toute nouvelle inclusion dans l'attente de la régularisation de la situation.

Commentaire : La Fondation Méditerranée Infection a déjà répondu aux injonctions de l'ANSM concernant la recherche clinique qui en pratique se limite à une formation obligatoire des investigateurs du pôle Maladies Infectieuses et Tropicales ce qui ne dépend pas de la Fondation mais de l'AP-HM et qui se terminera d'ici fin septembre 2022. Il a été aussi diffusé le guide de la recherche clinique dont vous avez eu connaissance et les sessions des réunions « Recherche » ont été doublées afin de suivre le bon déroulé administratif des études en parallèle des discussions scientifiques sur le fond des études. Ces éléments feront sans doute l'objet d'un suivi par l'ANSM qui enquête aussi sur une liste complémentaire d'études et de publications que nous lui avons fournie.

G. Un sentiment de harcèlement administratif hors du commun

L'inspection a été déclenchée par un courrier des deux Ministres. Les allégations de la lettre de mission sont basées sur des données récupérées illégalement par le journal MEDIAPART qui est

explicitement cité par les Ministres de l'époque. Il est d'ailleurs étonnant que la mission ne mentionne pas l'élément crucial des bris de glace illégaux à l'origine de sa saisie, en huit mois d'inspection cela aurait pu faire l'objet d'une enquête de leur part.

Cette mission IGAS-IGESR qui est devenue triple en s'ajoutant à celle de l'ANSM a été réalisée par 8 inspecteurs (3 de l'ANSM, 3 de l'IGAS, 2 de l'IGESR) qui, sur le simple pôle de Maladies Infectieuses et sur la Fondation Méditerranée Infection, a généré 700 heures d'entretiens et de travail, et l'envoi de 4 Go de documents (soit 2.700 documents différents). De notre point de vue, il n'est pas raisonnable de penser que ces documents aient été lus, ce qui se traduit par le fait qu'un certain nombre d'entre eux nous ont été redemandés. D'ailleurs seules quelques annexes, sans doute les plus à charge parmi les milliers transmises à la mission sont disponibles dans le présent rapport préliminaire.

Enfin, il nous a été accordé une toute petite semaine supplémentaire pour répondre au présent rapport remis au début de l'été alors que le roulement des praticiens pour assurer la couverture estivale a commencé, ceci couplé à la désignation de la nouvelle direction de l'IHU-MI le 13 juillet aurait largement pu justifier de décaler la procédure contradictoire à début septembre.

Ce rapport provisoire de 150 pages qui s'est principalement attelé à compiler des commentaires désobligeants contre le directeur de l'IHU-MI dont la mission avait déjà connaissance qu'il partait dans tous les cas. Cela témoigne d'une absence de distance de la mission qui s'apparente ainsi plus à une mission commando qu'à une inspection au service de l'Etat français.

H. Synthèse des éléments dont l'IHU-MI n'est pas responsable

Il ne faut pas confondre le rôle des institutions. Il semble être reproché à l'IHU-MI et surtout à son directeur tout au long de ce rapport :

- Une absence de suivi des étudiants alors que cela dépend directement de l'AMU via l'école doctorale et de l'Observatoire de la vie étudiante.
- Les prescriptions médicales qui dépendent pourtant uniquement des médecins. Il est bon aussi de rappeler à ce titre qu'il n'y a pas de direction médicale à l'IHU. La procédure de nomination du chef de pôle est parfaitement encadrée par l'article R6146-2 du code de la santé publique et l'IHU-MI n'intervient pas dans sa nomination.
- Le codage des séjours qui dépend de l'AP-HM et qui est contrôlé par l'ARS. L'IHU-MI n'est absolument pas financé par les séjours hospitaliers ou les consultations.
- La non existence d'un contrat de pôle n'est pas la volonté de l'IHU-MI ni celui du pôle Maladies Infectieuses et Tropicales mais est le reflet de la politique de la Direction Générale et de la CME de l'AP-HM depuis 2010 malgré les injonctions de mise en place de contrats de pôle.
- La recherche clinique sur la personne humaine est réalisée entièrement par du personnel employé par l'AP-HM, leur formation dépend donc de l'AP-HM.
