



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille



CLASSEUR INVESTIGATEUR

Version 1 du 20/01/2013

Titre de l'étude

« AMELIORATION DE LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE
DES PATIENTS SUSPECTS DE TUBERCULOSE

»

Référence de l'étude

N°ID-RCB 2012-A01598-35

Investigateur Principal

Pr. Michel Drancourt

Laboratoire de Microbiologie

IHU Méditerranée Infection

AP-HM, Hôpital Timone, 264, rue Saint Pierre 13385 Marseille Cedex 5

Tél: 04 91 38 55 19

Fax: 04 91 38 55 18

Mail : michel.drancourt@ap-hm.fr

1. Sommaire

2.	LISTE DES CORRESPONDANTS	3
	Promoteur	3
	Coordination & Gestion.....	3
3.	PROTOCOLE	4
	Résumé (version 1 du 29/01/2013).....	4
	Protocole (version 2 du 21/05/2013).....	4
4.	DOCUMENTS REGLEMENTAIRES	9
	Autorisation de l'ANSM	9
	Avis favorable du CPP (référence 13 29 du 10/04/2013).....	9
	Attestation d'assurance du 18/03/2013	9
	Déclaration CNIL.....	9
	Déclaration de collection à l'ARS.....	9
	Autorisation prolongation de l'étude (Avis du CPP datant du 18/07/2016).....	9
5.	FINACEMENT	18
	Budget de la recherche	18
	Lettre d'engagement financière.....	18
6.	DOCUMENTS RELATIFS AUX PARTICIPANTS.....	21
	Formulaire d'information et consentement (version 2 du 21/05/2013).....	21
	Registre confidentiel d'identification des participants	21
7.	DOCUMENTS RELATIFS AUX INVESTIGATEURS	25
	Liste des investigateurs	25
	Curriculum vitae datés et signés des investigateurs	25
8.	DOCUMENTS RELATIFS AUX LABORATOIRES	34
	Procédure de gestion des échantillons biologiques.....	34
	Bon de suivi des échantillons biologiques.....	34
9.	DOCUMENTS RELATIFS A LA VIGILANCE DE L'ETUDE.....	40
	Procédures et Coordonnées du centre de pharmacovigilance	40
	Formulaires de déclaration d'événements indésirables graves.....	40
10.	DOCUMENTS RELATIFS AU CONTROLE QUALITE	43
	Rapport de clôture	43
	Déviation au protocole.....	43
11.	CORRESPONDANCES	44

2. LISTE DES CORRESPONDANTS

Promoteur

Assistance Publique des Hôpitaux d'admission (AP-HM)

Direction de la recherche clinique et de l'innovation

80, rue Brochier, 13 354 Marseille Cedex 5

Tel : 04 91 38 27 47

Mail : dir.recherche@ap-hm.fr

Chef de projet

Mme Alexandra GIULIANI

Ingénieur d'étude – Promotion interne

Tel : 04 91 38 28 70 / Fax : 04 91 38 14 79

Courriel : alexandra.guiliani@ap-hm.fr

Coordination & Gestion

Investigateur principal

Pr. Michel Drancourt

Laboratoire de Microbiologie

IHU Méditerranée Infection

AP-HM, Hôpital Timone, 264, rue Saint Pierre 13385 Marseille Cedex 5

Tél: 04 91 38 55 19

Fax: 04 91 38 55 18

Mail : michel.drancourt@ap-hm.fr

3. PROTOCOLE

Résumé (version 2 du 20/01/2013)

Protocole (version 1 du 21/05/2013)

RESUME

TITRE	Amélioration de la stratégie diagnostique des patients suspects de tuberculose.
PROMOTEUR	AP-HM
INVESTIGATEUR COORDONATEUR	Pr. M. Drancourt Laboratoire de Microbiologie Clinique IHU Méditerranée Infection AP-HM, Hôpital Timone, 13385 Marseille Cedex 5 Tél: 04 91 38 55 19 Fax: 04 91 38 55 18 Mail : michel.drancourt@ap-hm.fr
INVESTIGATEURS ASSOCIES	<ul style="list-style-type: none"> - Pr. D. Raoult, IHU Méditerranée Infection, AP-HM - Pr. P. Brouqui, IHU Méditerranée Infection, AP-HM. - Pr. A. Stein, Méditerranée Infection, AP-HM. - Pr. D. Charpin, Service Pneumologie, CHU Nord, AP-HM - Dr. J. Gaudart, UF Biostatistique et méthodologie de recherche clinique et épidémiologique AP-HM.
METHODOLOGIE & BIOSTATISTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> - Dr. J. Gaudart, UF Biostatistique et méthodologie de recherche clinique et épidémiologique AP-HM. - Dr. G. Courtois, IHU Méditerranée Infection, AP-HM.
TYPE D'ETUDE	Etude de recherche biomédicale (Article L. 1121-1 CSP), interventionnelle, diagnostique, transversale, monocentrique.
LIEU	AP-HM, Marseille <ul style="list-style-type: none"> - Laboratoire de Microbiologie clinique, CHU Timone - Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Nord - Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Conception - Service de Pneumologie, CHU Nord
RATIONNEL	Il a été montré que seuls les patients porteurs du génotype Beijing de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (<i>M. tuberculosis</i>) étaient hautement contagieux et résistants aux antituberculeux, imposant un isolement strict et une enquête rapide autour du cas, contrairement aux autres génotypes de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . La recherche de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> est réalisée en routine par l'analyse de prélèvements respiratoires qui sont parfois difficiles à obtenir chez des patients n'expectorant pas facilement (patients présentant une maladie neurologique, enfants de moins de 15 ans, patients âgés de plus de 60 ans par exemple) ou par l'analyse de prélèvements invasifs tel que le tubage gastrique. Il a été montré récemment que l'analyse d'un prélèvement par écouvillonnage pharyngé permettait le diagnostic de tuberculose pulmonaire chez l'enfant, il n'y a pas de données disponibles chez les adultes. Chez ces patients, le diagnostic de tuberculose et le diagnostic de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Beijing est différé, retardant d'autant la prise en charge médicale optimale de ces patients et augmentant le risque de résistance au traitement et de contagion de l'entourage.

OBJECTIFS & HYPOTHESES	<p>Principal Rechercher la présence de <i>M. tuberculosis</i> dans les prélèvements pharyngés non invasifs des patients prélevés pour suspicion de tuberculose. Hypothèse 10% des patients infectés par <i>M. tuberculosis</i> sont porteur de <i>M. tuberculosis</i> au niveau pharyngé.</p> <p>Secondaire</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mesurer le délai diagnostique de tuberculose pulmonaire en comparant le prélèvement pharyngé non invasif <i>versus</i> les prélèvements réalisés en routine. 2. Evaluation du coût direct du diagnostic de <i>M. tuberculosis</i> en comparant le prélèvement pharyngé non invasif <i>versus</i> les prélèvements réalisés en routine. 3. Prévalence du génotype Beijing chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire.
CRITERES D'EVALUATIONS	<p>Principal Pourcentage de patients ayant un diagnostic microbiologique d'infection à <i>M. tuberculosis</i> à partir d'un prélèvement non invasif pharyngé.</p> <p>Secondaire :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Délai diagnostique de tuberculose pulmonaire. 2. Coût direct du diagnostic microbiologique du génotype Beijing supplémentaire (par rapport au cout du kit tuberculose), rapporté au pourcentage de patients diagnostiqués Beijing. 3. Prévalence des patients diagnostiqués Beijing.
NOMBRE DE PATIENTS PREVUS	<p>36 000 patients prévus</p> <p>Justification S'agissant d'une étude exploratoire, il n'est actuellement pas possible de calculer un nombre de sujets nécessaires; cependant, un recrutement de 36000 patients, fondé sur la capacité de recrutement et d'analyse, sur 3 ans, devrait permettre d'assurer une puissance suffisante pour un effet notable.</p>
POPULATION	<p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient prélevé pour examens microbiologiques "kit mycobactérie" -Patient majeur (>18 ans). - Patient ayant librement signé le consentement éclairé écrit. -Patient affilié à un régime de la sécurité sociale. <p>Critères de non inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> -Patient mineur (<18 ans). -Patiente enceinte ou allaitante. -Patient majeur sous tutelle ou curatelle. -Patient privé de liberté ou sous décision judiciaire. -Patient refusant de signer le formulaire de consentement éclairé.
DEROULEMENT	<p>J0 : Inclusion / Ecouvillon pharyngé. Prise en charge habituelle du patient par ailleurs.</p>
DUREE	<p>Durée de participation d'un patient : 1 jour Durée de la période d'inclusion : 3 ans Durée totale de l'étude : 3 ans</p>

ANALYSES STATISTIQUES	<p>Général Une description des caractéristiques des patients sera réalisée à l'aide d'estimateurs habituels (moyenne, variance, médiane, étendue, pourcentage) en fonction du type de variables étudiées.</p> <p>Objectif Principal Le pourcentage de patients porteurs de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> au niveau pharyngé sera estimé à l'aide des estimateurs ponctuels et par intervalles habituels globalement et selon les caractéristiques des patients.</p> <p>Objectif secondaire Le délai moyen d'obtention du diagnostic (positif ou négatif) et le coût direct moyen seront comparés entre les 2 approches (prélèvement pharyngée vs prélèvements de routine) à l'aide de test de comparaison de moyennes paramétriques (non-paramétriques si les conditions d'applications ne sont pas respectées). Le coût. Le pourcentage de patients porteurs du génotype Beijing sera estimé à l'aide des estimateurs ponctuels et par intervalles habituels, globalement, et selon les caractéristiques des patients. .</p>
----------------------------------	--

PROTOCOLE version

4. DOCUMENTS REGLEMENTAIRES

Autorisation de l'ANSM

Avis favorable du CPP (référence)

Attestation d'assurance du

Déclaration CNIL

Déclaration de collection à l'ARS

Autorisation prolongation de l'étude

AUTORISATION DE L'ANSM

AVIS DU CPP

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MÉDITERRANÉE I

Président
Professeur Yves JAMMES

AVIS

Collège Technique

Personnes qualifiées en recherche

Titre JAMMES
Jean-Christophe DUBUS (Néphrologue)
Jean GAUDART (néphrologue)
Jean-Louis ROSETTE

Marc GARNIER
Régis JULIET
Stéphane RANQUE (néphrologue)
Stéphane BERDAH

Médecine générale

Gérard SPANO
Mathieu ORTICONE

Pharmacien hospitalier

Bruno LACARILLE
Christine RENOT RAGON

Infirmières

Sébastien GARNAUD
Lydie CARON

Collège Social

Personnes qualifiées en éthique

Christine ASSAÏANTE
Olivier CHESNIFORMEZIO

Psychologues

Pierre DE ALCALA
Christine BOCCHARDI

Travailleurs sociaux

Christine FAURE

Juristes

Dominique GIOCANTI
Anarghis ALTAVILLA
André MULLIET

Représentants d'associations et usagers
François MOULARD

Le Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée I, agréé par arrêté ministériel en date du 12 juin 2012, constitué selon l'arrêté du Préfet de la Région Provence Alpes Côte d'Azur en date du 31 octobre 2012,

en application du code de la santé publique et de la réglementation en vigueur relative aux recherches biomédicales portant sur un projet de recherche biomédicale ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du Code de la Santé Publique.

ayant été saisi par un courrier de l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille promoteur d'un dossier de recherche biomédicale intitulée :

**« AMELIORATION DE LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DES PATIENTS
SUSPECTS DE TUBERCULOSE »**

Identifié sous le numéro EudraCT : 2012-A01598-35 dont l'investigateur (coordinateur) est M. le Pr DRANCOURT

ayant, après vérification de la conformité réglementaire, enregistré ce dossier le **3 janvier 2013** sous la référence interne **13 08**

Lors de sa séance plénière du **16 janvier 2013** au cours de laquelle Mesdames C. ASSAÏANTE, C. FAURE, D. GIOCANTI, F. MOULARD, C. PENOT RAGON Messieurs P. DE ALCALA, S. BERDAH, J-C DUBUS, Y. JAMMES, S. RANQUE G. SPANO

Après avoir entendu le rapporteur du collège technique, le rapporteur du collège social et l'avis du méthodologiste ont délibéré.

Le Comité a demandé des modifications mineures concernant le protocole et la notice d'information à réception desquelles il délivrerait un avis favorable

Le Comité, ayant reçu le 31 janvier 2013 les documents modifiés conformes à ses attentes ayant examiné le dossier de recherche ainsi constitué :

- Formulaire de demande d'autorisation daté et signé du 05 décembre 2012
- Courrier de demande d'autorisation daté et signé 5 décembre 2012
- Résumé version 2 du 23 novembre 2012

Hôpital Sainte Marguerite
270 Bd Sainte-Marguerite 13274 MARSEILLE
Tél. • 04.91.74.42.56 - Fax • 04.91.74.42.25 - E-mail • cppsudmed1@gmail.com
Site Internet : <http://www.cppsudmediterranee1.fr>

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MÉDITERRANÉE I

Président
Professeur Yves JAMMES

- Protocole de recherche version 1 du 22 janvier 2013
- Liste des investigateurs et CVS
- Attestation d'assurance datée et signée du 11 décembre 2012
- Document additionnel daté et signé du 28 novembre 2012
- Lettre d'information et formulaire de consentement version 1 du 22 janvier 2013

Le Comité a émis un **AVIS FAVORABLE**

à la mise en œuvre de cette recherche biomédicale, considérant que les conditions de validité de la recherche, notamment celles définies dans l'article L. 1123-7 du code de la santé publique, étaient réunies.



Professeur Yves JAMMES

DECLARATION D'ASSURANCE

DECLARATION AU CNIL

DECLARATION DE COLLECTION A L'ARS

Dossier n° : DC-2014-2180, Site : URMITE

[Page Précédente \(II.3\)](#)

[Page suivante \(III.2.\)](#)

En cas de détention de collections, les rubriques 2 à 7 (page suivante) sont à remplir pour chacune des collections.

1. Nombre de collections :

28 ?

[Renseignements techniques \(II.1\)](#)

Série d'échantillons

2. Nature des échantillons :

Pour ajouter : Ecouvillon pharyngé.

Origine	Organes	Tissus, composants ou produits dérivés (Préciser)	Cellules, lignées, composants ou produits dérivés, fluides (Préciser)
	<input type="checkbox"/>		

N.B. : Les cellules souches embryonnaires humaines provenant d'embryons conçus in vitro dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation et pour lesquels il n'existe plus de projet parental font l'objet d'une procédure distincte (autorisation de conservation prévue par les articles L. 2151-7 et R. 2151-18 et suivants du code de la santé publique)

3. Modalités d'obtention des échantillons :

(préciser notamment si leur provenance est interne ou externe à l'organisme, s'il s'agit d'échantillons importés)

L'échantillon est prélevé lors de l'hospitalisation du patient.
La provenance de l'échantillon est interne au CHU de l'organisme.

4. Consentement des donneurs :

Recueil du consentement (Description de la procédure)

Le consentement est recueilli de manière écrite par le médecin investigateur de l'étude.
Un exemplaire du formulaire est remis au patient. L'autre est conservé par l'investigateur.

Vérification de l'absence d'opposition (Description de la procédure)

Echantillons anonymisés de façon irréversible (Description de la procédure)

5. Existence de données associées :

- Cliniques
- Anatomopathologiques
- Biologiques

6. Programme(s) de recherche (Description succincte 4000 caractères maximum)

Si l'activité déclarée n'inclut pas la constitution ou l'utilisation de collections d'échantillons biologiques et porte uniquement sur des échantillons anonymisés de façon irréversible, l'organisme peut indiquer seulement la thématique générale de recherche.

Il s'agit d'une étude de recherche biomédicale portant sur l'amélioration de la stratégie diagnostique de l'objectif est de rechercher la présence de M. tuberculosis de génotype Beijing dans les prélèvements

7. Devenir envisagé des échantillons ou de la collection à la fin des travaux de recherche

- Conservation sur site
- Transfert à une autre équipe de recherche appartenant au même organisme
- Transfert à un autre organisme pour les programmes de recherche de cet organisme
- Destruction

PROLONGATION DE L'ETUDE

5. FINACEMENT

Budget de la recherche

Lettre d'engagement financière

BUDGET DE LA RECHERCHE

12

Dossier Médecin Investigateur

ANNEXE 1

BUDGET DE L'ETUDE

Nom de l'investigateur principal : Pr. M Drancourt		
NATURE DE LA DEPENSE	DETAIL	Total en €
DEPENSES DE PERSONNEL		
Rémunération personnel médical		
Rémunération personnel non médical		
<i>Sous-total (1)</i>		
DEPENSES MEDICALES		
Pharmacie		
Petit matériel médical		
Fournitures de laboratoire	Ecouvillon pharyngé 36000 (0,05€ l'unité)	1800€
Réactifs de laboratoire	PCR quantitative: 36000(1€10 l'unité)	39600 €
<i>Sous-total (2)</i>		41400 €
DEPENSES HOTELIERES ET GENERALES		
Petit matériel hôtelier		
Papeterie (frais reprographie)	NL/CE/ (72000 pages / 0,006 €)	432 €
Fournitures bureau et inform.		
Crédit Bail (Mat Informatique)		
Locations d'équipements		
Documentation		
Services extérieurs		
Missions		
Indemnisation patients		
Frais financiers (Matériel Médical)		
<i>Sous-total (3)</i>		432 €
TOTAL (1)+(2)+(3)		41832 €

Montant du co-financement

/ 41832 / €

LETTRE D'ENGAGEMENT FINANCIERE



Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille
POLE MALADIES INFECTIEUSES

Objet : Lettre d'engagement financier du pôle MIT

Je soussigné, Monsieur le Professeur Philippe Brouqui, Chef du Pôle de Maladies Infectieuses et Tropicales (MIT) atteste que le pôle MIT s'engage à payer les 41832 € de surcoûts de laboratoire et de reprographie liés à l'étude « Amélioration de la stratégie diagnostique des patients tuberculeux. »

Cette étude sera réalisée sans technicien d'étude clinique (TEC). Au cas échéant, si le besoin s'en fait ressentir par l'investigateur principal, le pôle MIT s'engage à prendre en charge la rémunération du TEC.

Fait à Marseille, le 08/11/12
Le Chef de Pôle,
Pr. Philippe Brouqui



6. DOCUMENTS RELATIFS AUX PARTICIPANTS

Formulaire d'information et consentement (version 1 du 21/01/2013)

Registre confidentiel d'identification des participants

FORMULAIRE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT

Protocole : MYCOBAC (TUBERCULOSE)

N° ID RCB : 2012-A01598-35

Version : 1 du 22/01/13

NOTICE D'INFORMATION

Titre de l'étude : Amélioration de la stratégie diagnostique des patients suspects de tuberculose
Promoteur : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM)
Investigateur coordonnateur : Pr. M. Drancourt, Tél: 04 91 38 55 19, Mail : michel.drancourt@ap-hm.fr

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Le médecin qui vous prend en charge vous propose de participer à une étude de recherche biomédicale. Il est important de lire attentivement cette notice avant de prendre la décision de participer ou non à cette étude. N'hésitez pas à lui demander des explications.

Le médecin qui vous prend en charge vous procurera l'ensemble des soins conformes aux données actuelles des connaissances médicales pour assurer au mieux le diagnostic, le traitement, et la guérison de votre maladie. Le diagnostic de votre maladie repose sur des prélèvements qui sont nécessaires mais peuvent être invasifs.

Le but de cette étude est de savoir si le diagnostic de la maladie dont vous souffrez, peut être simplement réalisé en analysant un écouvillon pharyngé (qui est un prélèvement non invasif dénué de risque) en plus des prélèvements qui sont habituellement réalisés en routine. Bien que les résultats de cette recherche ne puissent pas assurément modifier dès aujourd'hui votre prise en charge, l'amélioration des connaissances sera au bénéfice des futurs patients. La durée totale de cette étude est prévue pour 3 ans. Votre participation à cette étude ne durera que le temps du prélèvement de l'écouvillon.

Concrètement, pour réaliser cette étude, le médecin qui vous prend en charge vous fera un écouvillonnage pharyngé. Il s'agit d'un **prélèvement NON-INVASIF, indolore et dénué de risque. En dehors de cet écouvillon supplémentaire, cette étude n'entraînera AUCUN geste médical ou intervention supplémentaire.** Les données recueillies dans le cadre de cette étude et vous concernant seront **ANONYMISEES** au laboratoire.

Comme tous les projets de recherches biomédicales, conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique (articles L1121-1 et L1126-6 du code de santé publique) :

- Cette recherche a obtenu un avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) sud méditerranée 1 et une autorisation de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM),
- Le promoteur a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société hospitalière d'assurances mutuelles (SHAM),
- Les personnes ayant subi un préjudice au cours d'une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliations et d'indemnisation des accidents médicaux,
- Vous pourrez être informé des résultats globaux de cette recherche auprès de votre médecin.

Nous vous précisons que vous êtes en droit d'accepter ou non votre participation à cette étude. Si vous refusez, cela n'affectera en rien la prise en charge médicale. Si vous acceptez de participer à cette étude après avoir lu toutes ces informations, vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document.

Vous pouvez retrouver l'ensemble de ces informations en consultant gratuitement le site méditerranée infection à www.mediterranee-infection.com.

Pr Michel Drancourt

LISTE DES PARTICIPANTS A LA RECHERCHE

7. DOCUMENTS RELATIFS AUX INVESTIGATEURS

Liste des investigateurs

***Curriculum vitae* datés et signés des investigateurs**

LISTE DES INVESTIGATEURS

Investigateur principal :

Pr. M. Drancourt

Laboratoire de Microbiologie Clinique
IHU Méditerranée Infection
AP-HM, Hôpital Timone, 13385 Marseille Cedex 5
Tél: 04 91 38 55 19
Fax: 04 91 38 55 18
Mail : michel.drancourt@ap-hm.fr

Co-investigateurs :

Pr. D. Raoult, IHU Méditerranée Infection, AP-HM

Pr. P. Brouqui, IHU Méditerranée Infection, AP-HM.

Pr. A. Stein, Méditerranée Infection, AP-HM.

Pr. D. Charpin, Service Pneumologie, CHU Nord, AP-HM

Dr. J. Gaudart, UF Biostatistique et méthodologie de recherche clinique et épidémiologique
AP-HM.

CURRICULUM VITAE DES INVESTIGATEURS

CURRICULUM VITAE abrégé des investigateurs

Nom : DRANCOURT MICHEL

Fonctions : Chef de Service

Titres : PU-PH

Numéro ADELI : 8 10003362661

Etablissement : Hôpital de la Timone, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille

Affiliation éventuelle à un organisme de recherche :

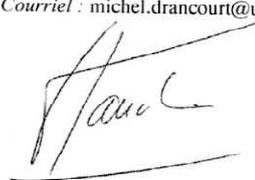
Si OUI, lequel : URMITE UMR CNRS 7278 IRD 198 Inserm 1095

Adresse : Faculté de Médecine, 27, boulevard Jean Moulin 13385 Marseille

Téléphone : 04 91 32 43 75

Télécopie : 04 91 38 77 72

Courriel : michel.drancourt@univmed.fr

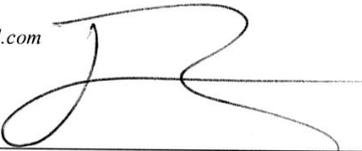


Date et signature : 18.10.12

Principales publications : Références portant sur le sujet de votre projet ou attestant de la compétence de l'équipe dans ce domaine.

1. Ben Kahla I, Marzouk M, Henry M, Bedotto M, Cohen-Bacrie S, Ben Selma W, Boukadida J, Drancourt M. Molecular characterisation of isoniazid- and rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis in Central Tunisia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Dec;15(12):1685-8.
2. Despierrez L, Cohen-Bacrie S, Richet H, Drancourt M. Diversity of Mycobacterium avium subsp. hominissuis mycobacteria causing lymphadenitis, France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Jul;31(7):1373-9.
3. Kahla IB, Henry M, Boukadida J, Drancourt M. Pyrosequencing assay for rapid identification of Mycobacterium tuberculosis complex species. *BMC Res Notes.* 2011 Oct 19;4(1):423.
4. Cohen-Bacrie S, David M, Stremmer N, Dubus JC, Rolain JM, Drancourt M. Mycobacterium chimaera pulmonary infection complicating cystic fibrosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2011 Sep 22;5:473.
5. El Khéchine A, Couderc C, Flaudrops C, Raoult D, Drancourt M. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry identification of mycobacteria in routine clinical practice. *PLoS One.* 2011;6(9):e24720.
6. El Khéchine A, Drancourt M. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in a microbiological laboratory. *Med Mal Infect.* 2011 Oct;41(10):509-17.
7. Cohen-Bacrie S, Ben Kahla I, Botelho-Nevers E, Million M, Parola P, Brouqui P, Drancourt M. Imported extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype, Marseilles, France, 2011. *Euro Surveill.* 2011 Apr 21;16(16).
8. Thibeaut S, Levy PY, Pelletier ML, Drancourt M. Mycobacterium conceptionense infection after breast implant surgery, France. *Emerg Infect Dis.* 2010 Jul;16(7):1180-1.
9. Djelouadji Z, Henry M, Bachtarzi A, Foselle N, Raoult D, Drancourt M. Pyrosequencing identification of Mycobacterium tuberculosis W-Beijing. *BMC Res Notes.* 2009 Dec 2;2:239.
10. Cayrou C, Turenne C, Behr MA, Drancourt M. Genotyping of Mycobacterium avium complex organisms using multispacer sequence typing. *Microbiology.* 2010 Mar;156(Pt 3):687-94.

CURRICULUM VITAE abrégé des investigateurs

Nom :RAOULT Didier	
Fonctions :Chef de service	
Titres :PU-PH	
Numéro RPPS : 10003343455	
Etablissement :AP-HM	
Affiliation éventuelle à un organisme de recherche : OUI	
Si OUI, lequel : URMITE CNRS/IRD/INSERM	
Adresse : Unité des rickettsies Faculté de médecine 27 bv J MOULIN 13005 Marseille cedex 5	
Téléphone : 04 91 32 43 75	Télécopie : 04 91 38 77 72
Courriel : didier.raoult@gmail.com	
Date et signature : 18/10/2012	

Principales publications : Références portant sur le sujet de votre projet ou attestant de la compétence de l'équipe dans ce domaine.

- 1: El Khéchine A, Couderc C, Flaudrops C, **Raoult D**, Drancourt M. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry identification of mycobacteria in routine clinical practice. PLoS One. 2011;6(9):e24720. Epub 2011 Sep 13. PubMed PMID: 21935444; PubMed Central PMCID: PMC3172293.
- 2: Mba Medie F, Ben Salah I, Henrissat B, **Raoult D**, Drancourt M. Mycobacterium tuberculosis complex mycobacteria as amoeba-resistant organisms. PLoS One. 2011;6(6):e20499. Epub 2011 Jun 3. PubMed PMID: 21673985; PubMed Central PMCID: PMC3108610.
- 3: Djelouadji Z, Henry M, Bachtarzi A, Foselle N, **Raoult D**, Drancourt M. Pyrosequencing identification of Mycobacterium tuberculosis W-Beijing. BMC Res Notes. 2009 Dec 2;2:239. PubMed PMID: 19951445; PubMed Central PMCID: PMC2799434.
- 4: Ben Salah I, Cayrou C, **Raoult D**, Drancourt M. Mycobacterium marseillense sp. nov., Mycobacterium timonense sp. nov. and Mycobacterium bouchedurhonense sp. nov., members of the Mycobacterium avium complex. Int J Syst Evol Microbiol. 2009 Nov;59(Pt 11):2803-8. Epub 2009 Jul 23. PubMed PMID: 19628609.
- 5: El Khéchine A, Henry M, **Raoult D**, Drancourt M. Detection of Mycobacterium tuberculosis complex organisms in the stools of patients with pulmonary tuberculosis. Microbiology. 2009 Jul;155(Pt 7):2384-9. Epub 2009 Apr 23. PubMed PMID: 19389783.

CURRICULUM VITAE (*) abrégé des investigateurs

Nom : STEIN Andreas			
Fonctions : Chef de service des Maladies Infectieuses et Tropicales			
Titres : PU-PH			
Etablissement : AP-HM, hôpital de la Conception			
Numéro d'ordre : 17 732			
Adresse : 147, boulevard Baille 13005 Marseille			
Téléphone : 04 91 38 35 31	Télécopie : 04 91 38 28 59		
Courriel : andreas.stein@ap-hm.fr			
Affiliation éventuelle à un organisme de recherche :			
INSERM <input checked="" type="checkbox"/>	CNRS <input checked="" type="checkbox"/>	Autres (préciser)	<input checked="" type="checkbox"/> Aix-Marseille Université
Date et signature : 20.01.12			

Principales publications : (cinq références + copie de la première page)

1. Socolovschi C, Angelakis E, Renvoisé A, Fournier PE, Marié JL, Davoust B, **Stein A**, Raoult D. Strikes, flooding, rats, and leptospirosis in Marseille, France. *Int J Infect Dis*. 2011;15:e710-5.
2. Levy PY, Fenollar F, **Stein A**, Borrión F, Raoult D. *Fingoldia magna*: a forgotten pathogen in prosthetic joint infection rediscovered by molecular biology. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1244-7.
3. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, **Stein A**. Q Fever during pregnancy: a cause of poor fetal and maternal outcome. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1166:79-89.
4. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, **Stein A**. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis*. 2007;45:548-55.
5. Adékambi T, **Stein A**, Carvajal J, Raoult D, Drancourt M. Description of *Mycobacterium conceptionense* sp. nov., a *Mycobacterium fortuitum* group organism isolated from a posttraumatic osteitis inflammation. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1268-73.

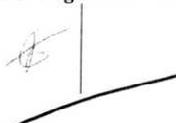
CURRICULUM VITAE abrégé des investigateurs

Nom : BROUQUI Philippe	
Fonctions : Chef de service	
Titres : PUPH	
Numéro RPPS : 10003483244	
Etablissement : APHM	
Affiliation éventuelle à un organisme de recherche : OUI	
Si OUI, lequel : URMITE CNRS/IRD/INSERM	
Adresse : Unité des rickettsies Faculté de médecine 27 bv J MOULIN 13005 Marseille cedex 5	
Téléphone : 0491324375	Télécopie : 04 91 96 89 38
Courriel : philippe.brouqui@univ-amu.fr	
	Date et signature : 18/10/2012

Principales publications : Références portant sur le sujet de votre projet ou attestant de la compétence de l'équipe dans ce domaine.

1. Cohen-Bacrie S, Ben Kahla I, Botelho-Nevers E, Million M, Parola P, **Brouqui P**, Drancourt M. Imported extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype, Marseilles, France, 2011. Euro Surveill. 2011;21;16(16).
2. Nougairède A, Lagier JC, Ninove L, Sartor C, Badiaga S, Botelho E, **Brouqui P**, Zandotti C, De Lamballerie X, La Scola B, Drancourt M, Gould EA, Charrel RN, Raoult D. Likely correlation between sources of information and acceptability of **A/H1N1 swine-origin influenza virus** vaccine in Marseille, France. PLoS One. 2010;5:e11292.
3. Gautret P, Soula G, Parola P, **Brouqui P**. Hajj pilgrims' knowledge about acute respiratory infections. Emerg Infect Dis. 2009;15:1861-2.
4. Gautret P, Yong W, Soula G, Gaudart J, Delmont J, Dia A, Parola P, **Brouqui P**. Incidence of Hajj-associated febrile cough episodes among French pilgrims: a prospective cohort study on the influence of statin use and risk factors. Clin Microbiol Infect. 2009;15: 335-40.
5. **Brouqui P**, Puro V, Fusco FM, Bannister B, Schilling S, Follin P, Gottschalk R, Hemmer R, Maltezos HC, Ott K, Peleman R, Perronne C, Sheehan G, Siikamäki H, Skinhoj P, Ippolito G; EUNID Working Group. Infection control in the management of highly pathogenic infectious diseases: consensus of the European Network of Infectious Disease. Lancet Infect Dis. 2009;9: 301-11.

CURRICULUM VITAE abrégé des investigateurs

Nom : GAUDART jean	
Fonctions : MCU-PH	
Titres : Docteur en Médecine, Spécialiste de Santé Publique et Médecine Sociale, Docteur ès Sciences Mathématique	
Numéro ordre des médecins : 19218	
Etablissement : Aix-Marseille Université / Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille	
Affiliation éventuelle à un organisme de recherche :	
Si OUI, lequel : UMR 912 (SESSTIM) AMU/ INSERM/ IRD	
Adresse : Faculté de Médecine, 27 bd jean Moulin 13005 Marseille	
Téléphone :	Télécopie :
Courriel : jean.gaudart@ap-hm.fr	
Date et signature : 17/10/2012	
	

Principales publications : Références portant sur le sujet de votre projet ou attestant de la compétence de l'équipe dans ce domaine.

Demongeot J, Gaudart J, Mints J, Rachdi M. Demography in epidemics modelling. Communications on Pure and Applied Analysis. 2012;11(1):61-82. DOI : 10.3934/cpaa.2012.11.61

Demongeot J, Gaudart J, Lontos A, Mints J, Promayon E, Rachdi M. Zero-diffusion domains in reaction-diffusion morphogenetic and epidemiologic processes. International Journal of Bifurcation and Chaos. 2012 ;22(2) : 1250028_1-23. DOI : 10.1142/S0218127412500289

Aubry C, Gaudart J, Gaillard C, Delmont J, Parola P, Brouqui P, Gautret P. Demographics, health and travel characteristics of international travellers at a pre-travel clinic in Marseille, France. Travel Med Infect Dis. 2012 Oct 10. pii: S1477-8939(12)00114-7. doi: 10.1016/j.tmaid.2012.09.004. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23062668.

Faucher B, Gaudart J, Faraut F, Pomares C, Mary C, Marty P, Piarroux R. Heterogeneity of environments associated with transmission of visceral leishmaniasis in South-Eastern France and implication for control strategies. PLoS Negl Trop Dis. 2012 Aug;6(8):e1765. doi: 10.1371/journal.pntd.0001765. Epub 2012 Aug 7. PubMed PMID: 22880142; PubMed Central PMCID: PMC3413717.

Albarel F, Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Gaudart J, Dufour H, Brue T. Outcome of Multimodal Therapy in Operated Acromegalic Patients, a Study in 115 Patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Jul 11. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04492.x. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22783815.

Sagara I, Fofana B, Gaudart J, Sidibe B, Togo A, Toure S, Sanogo K, Dembele D, Dicko A, Giorgi R, Doumbo OK, Djimde AA. Repeated artemisinin-based combination therapies in a malaria hyperendemic area of Mali: efficacy, safety, and public health impact. Am J Trop Med Hyg. 2012 Jul;87(1):50-6. PubMed PMID: 22764291; PubMed Central PMCID: PMC3391057.

CURRICULUM VITAE abrégé des investigateurs

<p>Nom : COURTOIS Gaëlle</p> <p>Fonctions : Praticien Hospitalier attaché</p> <p>Titres : Docteur en Pharmacie</p> <p>Numéro RPPS : 10100184810</p> <p>Etablissement : AP-HM, Marseille, France</p> <p>Affiliation éventuelle à un organisme de recherche : Si OUI, lequel : Adresse : Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection, AP-HM, Marseille, France</p> <p>Téléphone : 04 91 32 43 75 Courriel : gaelle.courtois@ap-hm.fr</p> 	<p>Télécopie : 04 91 38 77 72</p> <p>Date et signature : 18/10/2012</p>
---	---

Principales publications : Références portant sur le sujet de votre projet ou attestant de la compétence de l'équipe dans ce domaine.

Aide méthodologique dans les projets de recherche Clinique :
PHRC 2011 Preemptive treatment for Herpesviridae
PHRC 2008 Traitement de la Progeria de Hutchinson-Gilford par l'association de pravastatine (vasten) et d'acide zoledronique (zométa)
PHRC 2008 Identification de facteurs pronostiques de transplantation hépatique dans le traitement des métastases hépatiques de tumeurs endocrines
PHRC 2007 Evaluation de l'utilisation de la matière grasse laitière chez l'homme

8. DOCUMENTS RELATIFS AUX LABORATOIRES

Procédure de gestion des échantillons biologiques

Bon de suivi des échantillons biologiques

CAHIER D'OBSERVATION

Protocole : MYCOBAC

N° ID RCB : 2012-A01598-35

Version : 1 du 22/01/13

RENSEIGNEMENTS A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR

Etiquette du patient

Tampon du service

Terrain : ATCD de TBK Greffé Corticothérapie Anti-TNF α
Autre type d'immunosuppression

Date de début des premiers signes :

Fièvre Oui Non JNSP (Je ne sais pas)

Amaigrissement Oui Non JNSP

Toux Oui Non JNSP

Hémoptysie Oui Non JNSP

Localisation : Poumon Ganglion Ostéo-articulaire Méningo-encéphalique
 Uvéite
 Autre (préciser) :

PROCEDURES DE GESTION DES ECHANTILLIONS BIOLOGIQUES

Kit Tuberculose _ Mode d'emploi

1. Le kit tuberculose doit être prélevé pour tout patient suspect de tuberculose pulmonaire ou d'infection pulmonaire à mycobactérie non-tuberculeuse.
2. Le kit tuberculose se présente sous forme d'un sachet en plastique contenant tous les récipients nécessaires et suffisant pour réaliser trois prélèvements de selles et trois prélèvements d'expectoration. Les prélèvements doivent être réalisés successivement, y compris le même jour.
3. Le kit comporte également un écouvillon pharyngé à prélever après avoir obtenu le consentement éclairé daté et signé par le patient. Ce consentement est obtenu après avoir expliqué au patient l'utilité de cet écouvillon pharyngé comme explicité dans la notice d'information. Si le patient ne souhaite pas signer la feuille de consentement éclairé, vous réalisez l'ensemble des prélèvements à l'exclusion de l'écouvillon pharyngé.
4. Le kit comporte 2 exemplaires d'une notice d'information et de consentement éclairé à faire signer par le patient, 1 exemplaire est à laisser au patient, le 2^{ème} exemplaire est à retourner au laboratoire avec le kit complété.
5. Le kit comporte une fiche de renseignement clinique à remplir par le médecin prescripteur.
6. L'ensemble du kit complété, prélèvements réalisés, est à retourner à l'Unité des Rickettsies, Faculté de Médecine, 2^{ème} étage, aile verte, 27 bd Jean Moulin 13005 Marseille. Ce kit complété comportera le document de consentement éclairé daté et signé par le patient ainsi que le document de renseignements médicaux remplis par le médecin.
7. Pour ce qui concerne la fourniture des kits à votre service, vous pouvez contacter Madame Betty JOSEPH (Betty.Joseph@ap-hm.fr) ou Madame Karine PUGGIONI (Karine.Puggioni@ap-hm.fr) ou Monsieur Sylvain RIO (Sylvain.Rio@ap-hm.fr).
8. Pour ce qui concerne les renseignements complémentaires concernant les objectifs ou le mode de fonctionnement de ce kit, vous pouvez contacter le Professeur Michel Drancourt (michel.drancourt@ap-hm.fr).

Version du 07 janvier 2014

LISTE DES RESPONSABLES DES ANALYSES DE RECHERCHE

Pr. R. Giorgi
UF Biostatistiques et méthodologie de la Recherche Clinique et Epidémiologie
Hôpital de la Timone, Bât G, 1^{er} étage
264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille
Tél. secrétariat : 04 91 38 80 89
Fax : 04 91 38 57 49

9. DOCUMENTS RELATIFS A LA VIGILANCE DE L'ETUDE

Procédures et Coordonnées du centre de pharmacovigilance

Formulaires de déclaration d'événements indésirables graves.

PROCEDURE ET COORDONNEES DU CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE

Est considéré comme un événement indésirable grave (EIG) tout évènement :

- Entraînant le décès,
- Mettant en jeu le pronostic vital,
- Entraînant une prolongation d'hospitalisation,
- Provoquant une invalidité permanente ou une incapacité temporaire grave, médicalement significative.

L'intensité des évènements indésirables non listés dans cette classification sera appréciée selon les qualificatifs suivants :

- Légère (grade 1) : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du sujet
- Modérée (grade 2) : perturbe l'activité quotidienne habituelle du sujet
- Sévère (grade 3) : empêche l'activité quotidienne habituelle du sujet
- Très Sévère (grade 4) : menace le pronostic vital
- Décès (grade 5)

L'investigateur informe le promoteur de tous les Evènements Indésirables Graves (EIG), qu'ils soient imputables ou non à la recherche, qui se produisent durant l'étude.

La déclaration se fait par envoi par fax du formulaire de "notification d'un événement indésirable grave" documenté le plus précisément possible, daté et signé, dans les 24 heures ouvrées suivant leur constatation à :

Direction de la Recherche Clinique (DRC) de l'AP-HM
Pharmacovigilance- Cellule Contrôle - Qualité
Tél. : 01 91 38 28 94 – Fax : 01 91 38 14 79

L'investigateur notera pour chaque événement :

- Sa description aussi clairement que possible selon la terminologie médicale,
- L'intensité,
- La date de début et de fin de l'évènement,
- Les mesures entreprises et la nécessité ou non d'un traitement correcteur,
- Son évolution. En cas d'évènement non fatal, l'évolution devra être suivie jusqu'à la guérison ou le retour à l'état antérieur ou à la stabilisation d'éventuelles séquelles,
- La relation de causalité entre cet événement et la présente recherche ou une contrainte liée à la recherche (Examens complémentaires demandés dans le cadre de la recherche etc.)

L'investigateur doit également joindre au rapport d'évènement indésirable grave, à chaque fois que possible :

- Une copie du compte-rendu d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation,
- Une copie du rapport d'autopsie,

FORMULAIRE DE DECLARATION D'EIG

DECLARATION INITIALE D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (EIG) (1/1)

ANRS N°	EUDRACT N°	Identifiant Participant			
		Centre [][]	Participant [][]	Code anonyme [][][][]	Bras de traitement [][]

Ce formulaire doit être transmis au centre de gestion dès la survenue de l'évènement indésirable grave par tout moyen à votre disposition

1. LE PARTICIPANT

Date de naissance __/__/__	Date d'inclusion (J0) __/__/__	Sexe <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Poids [][][][] kg	Taille [][][] cm
-------------------------------	-----------------------------------	--	-----------------------	---------------------

2. L'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE

Date de prise de connaissance de l'EIG par l'investigateur: __/__/__ | Pays de survenu de l'EIG: _____

Decrire les symptômes, l'intensité, la chronologie de l'évènement et joindre les comptes rendus d'hospitalisation

Diagnostic identifié: Non Oui, préciser

Date de survenue de l'évènement indésirable: __/__/__

Date de survenue du critère de gravité: __/__/__

Critère de gravité: <input type="checkbox"/> Décès le __/__/__, cause probable: Autopsie: <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Menace vitale <input type="checkbox"/> Hospitalisation: du __/__/__ au __/__/__ <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Anomalie/malformation congénitale <input type="checkbox"/> Invalidité/incapacité <input type="checkbox"/> Evènement médicalement important, préciser..... <input type="checkbox"/> Autre, préciser.....	Sévérité: <i>(grader chaque évènement indésirable selon l'échelle de cotation fournie en annexe du protocole)</i> <input type="checkbox"/> grade 1 <input type="checkbox"/> grade 2 <input type="checkbox"/> grade 3 <input type="checkbox"/> grade 4
---	---

Evolution de l'évènement indésirable (une déclaration complémentaire d'EIG devra être remplie si l'évolution de l'évènement est modifiée)

Stable Amélioration Aggravation Inconnue

Résolution (ou retour à l'état antérieur) sans séquelles le __/__/__

Résolution (ou retour à l'état antérieur) AVEC séquelles le __/__/__ Nature des séquelles:

Traitement correcteur (préciser la nature et les dates de début et fin)

Non Oui, préciser.....

3. LES ANTECEDENTS ET FACTEURS DE RISQUES DE L'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE

Non Oui, préciser les antécédents médicaux, chirurgicaux, allergiques, familiaux ou les pathologies associées pertinents pour l'EIG

Pathologies / Syndromes / Antécédents	Date de début	Date de fin	En cours
	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>
	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>
	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>

4. LES TRAITEMENTS CONCOMITANTS (Noter les traitements reçus par le participant)

Le participant ne prend aucun traitement

Nom et/ou DCI	Voie d'administration	Dose par jour	Durée d'administration	Indication	Lien de causalité avec l'EIG
			Du __/__/__ au __/__/__ <input type="checkbox"/> en cours		<input type="checkbox"/> possible <input type="checkbox"/> non lié
			Du __/__/__ au __/__/__ <input type="checkbox"/> en cours		<input type="checkbox"/> possible <input type="checkbox"/> non lié
			Du __/__/__ au __/__/__ <input type="checkbox"/> en cours		<input type="checkbox"/> possible <input type="checkbox"/> non lié
			Du __/__/__ au __/__/__ <input type="checkbox"/> en cours		<input type="checkbox"/> possible <input type="checkbox"/> non lié

5. RELATIONS DE CAUSALITE DE L'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE AVEC:

- La recherche (examens, stratégie...) Non Oui, préciser

Si OUI préciser: Attendu Inattendu

- Un autre traitement Non Oui, préciser

Si OUI: faire une déclaration (Cerfa n°10011*03) au Centre Régional de Pharmacovigilance

- Une maladie pré-existante ou sous-jacente Non Oui, préciser

- Une autre cause Non Oui, préciser

6. L'INVESTIGATEUR

Date de la déclaration: __/__/__	Nom du médecin investigateur:	Signature:
En cas d'urgence, n° de téléphone ou l'investigateur peut être joint:		Nom du déclarant:

10. DOCUMENTS RELATIFS AU CONTROLE QUALITE

Rapport de clôture

Déviaton au protocole

11. CORRESPONDANCES