



Centre Collaborateur OMS

UMR 7278-IRD 198-INSERM U1095



Centre National de Référence des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella*

Professeur Pierre-Edouard FOURNIER
Directeur

RAPPORT D'ACTIVITE 2013



Professeur Didier Raoult
Professeur Hervé Richet

Faculté de Médecine – 27, boulevard Jean Moulin –
13005 MARSEILLE

Sommaire

RESUME ANALYTIQUE DES ACTIVITES 2013	2
1 – MISSIONS ET ORGANISATION DU CNR	5
1.1. – Rappel des missions et objectifs majeurs du CNR	5
1.2. – Liste des personnels impliqués dans les thèmes de recherche du CNR.....	8
1.3. – Locaux et équipements du CNR	8
1.3.1. Les locaux	8
1.3.2. Equipement	11
1.4. – Description de la démarche qualité du laboratoire.....	15
2 – ACTIVITÉS d'EXPERTISE	16
2.1. – Organisation des plateformes techniques du CNR.....	17
2.2. – Activité de sérologie	23
2.3. – Activité de détection moléculaire.....	26
2.4. – Activité de culture	27
2.5. – Souchier de microorganismes fastidieux	28
2.6. – Réseau de partenaires.....	62
2.7. – Coopérations institutionnelles	64
2.8. – Rapports avec les pays étrangers	65
3 – ACTIVITÉ de SURVEILLANCE	67
3.1. – Réseau de partenaires.....	68
3.1.1. Collaboration avec l'Agence National de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du travail	68
3.1.2. Collaborations avec l'ECDC	69
3.1.3. Collaborations avec l'ESCMID	69
3.2. – Facturation de analyses	69
3.3. – Surveillance des rickettsioses, de la fièvre Q et des bartonelloses	71
3.3.1. Diagnostic de la fièvre Q	71
3.3.2. Diagnostic des rickettsioses	76
3.3.3. Diagnostic des bartonelloses	80
3.4. – Contribution à la surveillance nationale	86
3.5. – Surveillance de la résistance aux antibiotiques	86
4 – ACTIVITÉS d'INFORMATION, de FORMATION et de CONSEIL	87
4.1. – Former et enseigner les maladies infectieuses et les maladies tropicales.....	88
4.2. – Formation permanente.....	90
4.3. – Le site Web	91
4.4. – Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge de la fièvre Q. 92	
5 – TRAVAUX DE RECHERCHE ET PUBLICATIONS	93
5.1. – Travaux en cours	94
5.1.1. Recherche sur les arthropodes	94
5.1.2. Génomique et protéomique	94
5.1.3. Transcriptomique	95
5.2. – Publications 2013.....	96
5.3. – Communications 2013	105

RESUME ANALYTIQUE DES ACTIVITES DE L'ANNEE 2013

En 2013, le CNR des Rickettsies, Coxiella et Bartonella a reçu **16 012** échantillons de sérum provenant de **9 993** patients pour le diagnostic de fièvre Q, **8 747** échantillons (**7 039** patients) pour le diagnostic d'infections à *Rickettsia* spp. (stable par rapport à 2012) et **9 710** échantillons (**6 914** patients) pour le diagnostic d'infections à *Bartonella* spp (+12,3 et +10,6%, respectivement, par rapport à 2012). Pour le diagnostic de fièvre Q et de rickettsioses, les échantillons étaient adressés comme demandes primaires dans 94,2 et 96,1%, respectivement, alors que pour le diagnostic de bartonellose, les échantillons étaient envoyés comme demandes primaires dans 88,4% des cas des cas. L'année 2013 n'a été marquée par aucune épidémie des maladies surveillées par le CNR. En 2013, le CNR a diagnostiqué **164** nouveaux cas de fièvre Q aiguë, **84** nouveaux cas de fièvre Q chronique, **46** nouveaux cas de rickettsioses et **114** nouveaux cas de bartonelloses.

Au cours de l'année 2013, le CNR a poursuivi le séquençage des génomes de *Rickettsia* et de *Bartonella*, dont les génomes de *Rickettsia gravesii*, une espèce australienne isolée d'*Amblyomma triguttatum* (83), *Bartonella senegalensis* et *Bartonella florenciae*, deux nouvelles espèces de *Bartonella* isolées de tiques molles *Ornithodoros sonrai* au Sénégal et d'une musaraigne *Crocidura russula* prélevée dans la région de Marseille (52,53). Le séquençage de ces génomes s'inscrit dans l'axe de recherche en génomique du CNR qui depuis plusieurs années vise à compléter les génomes de toutes les espèces des genres *Rickettsia* et *Bartonella*, dans l'objectif de développer des outils de détection et de génotypage ultra-sensibles. Cette stratégie de séquençage et analyse génomique a également été intégrée dans la description officielle des nouvelles espèces bactériennes isolées par le CNR, notamment en ce qui concerne ces deux nouvelles espèces de *Bartonella*.

En ce qui concerne l'étude épidémiologique des maladies surveillées par le CNR, nous avons en 2013 montré l'importance de *Rickettsia felis* comme agent de fièvre en Afrique sub-saharienne, notamment en Afrique de l'Ouest, au Sénégal, où l'infection à *R. felis* a été nommée "Yaaf" (54), une séroprévalence de 15% contre cet agent a été mise en évidence en zone rurale et où la bactérie est suspectée d'être transmise par les moustiques (55), d'autant plus qu'elle est détectée également chez les singes sauvages (35), mais aussi en Afrique de l'Est, au Kenya, où 66% des puces testées se sont révélées positives pour *R. felis* ou une nouvelle espèce potentielle nommée *Candidatus* "Rickettsia asemboensis" (33). Le CNR a également décrit les deux premiers cas groupés de "Lymphangitis-associated rickettsiosis" (infection à *R. sibirica mongolitimoniae*) (21). Par ailleurs, plusieurs revues sur les rickettsies ont été écrites en collaboration avec le CNR, dont une revue générale sur les rickettsioses transmises par les tiques (67), une revue sur les rickettsioses en Europe (82), et deux revues en français sur la "Lymphangitis-associated rickettsiosis" (26) et le "Scalp Eschar and Neck Lymph-Adenopathy after Tick Bite" (infection à *R. raoultii* ou *R. slovaca*) (27). Enfin, le CNR a publié une étude sur la distribution géographique et les caractéristiques géospatiales des maladies

vectorisées en Afrique (72). En ce qui concerne la fièvre Q, le CNR a montré que, rarement, certains patients peuvent développer une endocardite malgré des taux d'anticorps sériques faibles (20). Dans la même étude, le CNR a montré que l'ADN de *C. burnetii* peut persister jusqu'à 16 ans dans les valves cardiaques de patients traités et guéris d'une endocardite de la fièvre Q (20). Dans deux autres études, le CNR a montré que les principaux facteurs prédictifs d'évolution de la fièvre Q vers une endocardite incluaient l'âge des patients, la présence d'une valvulopathie (en particulier insuffisance aortique ou mitrale), un taux d'anticorps anti-cardiolipines élevé et un taux d'IgG de phase 2 élevé, alors que l'administration d'une antibioprophylaxie chez ces patients pouvait prévenir le développement de l'endocardite (62,63). La fièvre Q aigüe au cours de la grossesse a également fait l'objet d'une étude dont les conclusions sont que la maladie est responsable d'avortement, en particulier lorsque les souches sont porteuses d'un plasmide de type QpDV, et que les complications obstétricales peuvent être prévenues par un traitement prolongé par cotrimoxazole (2). Devant les différences cliniques observées entre les cas de fièvre Q en Guyanne et en France, le CNR a intensifié ses efforts pour isoler des souches de *C. burnetii*. Une étude préliminaire suggère que les souches guyennaises soient plus virulentes que les souches métropolitaines (43). Dans une étude de produits laitiers en France, le CNR a montré que les produits industriels à base de lait de vache contenaient plus fréquemment de l'ADN de *C. burnetii* que les produits à base de lait d'autres animaux et que les produits artisanaux, mais que ces produits n'étaient pas contagieux (23). Une autre étude a montré une corrélation entre la présence de *C. burnetii* sur les surfaces des habitations de patients atteints de fièvre Q en zone rurale au Sénégal (71). Le CNR a également participé à la description d'un cas d'infection ostéo-articulaire à *C. burnetii* (100) et à la mise en évidence de cas d'endocardites à *C. burnetii* et *Bartonella* au Brésil (42). Au plan physio-pathologique, le CNR a démontré que la cinétique d'infection des monocytes par *C. burnetii* passait par l'activation des gènes RHOH et ALOX15 (56). Enfin, en ce qui concerne les *Bartonella*, le CNR, en collaboration avec une équipe de l'école nationale vétérinaire de Maisons-Alfort, a démontré que la spécialisation de *B. birtlesii* s'était accompagnée de la dégradation progressive de certains gènes de cette bactérie, en particulier impliqués dans la traduction (76).

Le CNR a poursuivi le développement de nouveaux outils diagnostiques : i) mise en évidence d'une réaction sérologique spécifique contre la calréticuline d'*Ixodes ricinus* chez les patients piqués par ces tiques (107) ; ii) comparaison des techniques d'immunofluorescence, ELISA et fixation du complément pour le diagnostic de la fièvre Q, qui a montré l'équivalence des trois techniques pour le diagnostic des formes aigües mais une supériorité de l'immunofluorescence pour le suivi des patients et la détection de la transformation en forme chronique (31); poursuite du développement de milieux de culture axéniques pour les bactéries intracellulaires (90); utilisation de la tomographie par émission de positrons au (18)F-FDG pour le diagnostic des endocardites sur valves prothétiques, dont les endocardites à *C. burnetii* et *Bartonella*, avec proposition de classification de cet examen comme critère diagnostique majeur dans les critères de Duke (79) ; utilisation de la technique des plages de lyse pour tester la sensibilité aux antibiotiques des bactéries intracellulaires (22); après avoir mis au point l'utilisation de la spectrométrie de masse MALDI-TOF-MS pour l'identification rapide des espèces de tiques à partir d'extraits protéiques d'une patte en 2012, le CNR a appliqué la même

méthode à l'identification rapide des espèces de moustiques des genres *Aedes*, *Anopheles* et *Culex* (110).

Enfin, le CNR a participé à l'élaboration du rapport du Haut Comité de la Santé Publique sur les recommandations nationales de prise en charge de la fièvre Q, publié en 2013 (<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=401>).

1. MISSION ET ORGANISATION DU CNR

1.1 Rappel des missions et objectifs majeurs du CNR

Le Centre National de Référence des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* (CNR), créé en 1985, a vu son agrément renouvelé par le ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé pour la période du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2016 (JORF n°302 du 30-12-2011, p.22804, texte n°60). Le CNR reçoit plus de **20 000** prélèvements par an de plus de **300 laboratoires** publics et privés de France et de nombreux pays étrangers afin d'effectuer le diagnostic d'infections à bactéries intra-cellulaires de culture difficile. Le CNR diagnostique les infections causées par les différentes espèces de rickettsies, *Coxiella burnetii* et *Bartonella*.

Les missions du CNR des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* incluent :

- Le diagnostic sérologique, par culture et moléculaire des infections causées par les bactéries des genres *Rickettsia*, *Bartonella*, *Coxiella*, *Anaplasma* et *Ehrlichia*
- L'expertise concernant la microbiologie et la pathologie des bactéries des genres *Rickettsia*, *Coxiella* et *Bartonella*
- La contribution à la surveillance épidémiologique des maladies causées par ces bactéries
- L'alerte par l'information immédiate de l'Institut de veille sanitaire et du ministère de la Santé de toute constatation pouvant avoir des répercussions sur l'état sanitaire de la population
- Le conseil des pouvoirs publics, des agences de sécurité sanitaire et des professionnels de santé

Un site web permettant de consulter l'ensemble des fiches d'information sur les domaines d'expertise du CNR est accessible à l'adresse suivante :

<http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/index.html>

1.2 Liste des personnels impliqués dans les thèmes de recherche du CNR

Enseignants chercheurs et chercheurs

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers (Université Aix-Marseille-Assistance Publique/Hôpitaux de Marseille)
Brouqui Philippe
Fournier Pierre-Edouard
Lepidi Hubert
Mège Jean-Louis
Parola Philippe
Raoult Didier
Stein Andreas
Chargés de Recherche CR1 (CNRS)
Ghigo Eric
Chargé de Recherche CR2 (IRD)
Mediannikov Oleg
Assistants Hospitalo-Universitaires (Université Aix-Marseille-Assistance Publique/Hôpitaux de Marseille)
Lagier Jean-Christophe
Million Matthieu
Edouard Sophie
Praticiens attachés (Assistance Publique/Hôpitaux de Marseille)
Socolovschi Cristina
Merhej Vicky

Ingénieurs et Equipe Technique

Ingénieurs de Recherche
Armougom Fabrice (IRD)
Audoly Gilles (Inserm)
Azza Said (Université Aix-Marseille)
El Karkouri Khalid (Université Aix-Marseille)
Robert Catherine (Université Aix-Marseille)
Croce Olivier (CNRS)
Adil El Filali (CNRS)
Gimenez Gregory (CNRS)
Ingénieurs d'Etude
Bedotto Marielle (Assistance Publique/Hôpitaux de Marseille)
Kowalczewska Malgo (Université Aix-Marseille)
Nappez Claude (Université Aix-Marseille)

Techniciens (Assistance Publique/Hôpitaux de Marseille)
Abeille Annick
Amphoux Bernard
Antonini Camille
Barrassi Lina
Berenger Jean-Michel
Brice Véronique
Cal Stéphanie
Chevallier Morgane
Costagliola olivier
Duclos Nathalie
Dulac Magali
Ferrero Christine
Gros Thierry
Junoy Stéphanie
Le Bideau Marion
Mati Marie-Charlotte
Patrice Jean-Yves
Perreal Céline
Raymond Pascale
Thomas Laurence
Techniciens Assistance Publique/Hôpitaux de Marseille
Bakkali Nawal
Rivet Romain
Cadres médicaux Assistance Publique/Hôpitaux de Marseille
Estel Michèle
Favier Monique
Caruso Gilbert
Filosa Véronique

Equipe administrative

Cadres administratifs et administratifs Assistance Publique/Hôpitaux de Marseille
Ait Gacem Naima
Ciron Julie
Domingo Ivana
Filosa Valérie
Gambarelli Laure
Ouanezar Abdelkrim
Touati Caroline
Administratifs Université Aix-Marseille
Combe Isabelle
Corona Cathy

Administratifs CNRS

Francine Verin

Gérard ABOUDHARAM, Christian CAPO, Pierre-Edouard FOURNIER, Bernard LA SCOLA, Jean-Louis MEGE, Didier RAOULT et Jean-Marc ROLAIN possèdent une autorisation d'expérimentation animale permettant de conduire des recherches dans les deux animaleries A3 du laboratoire.

1.3 Locaux et équipement du CNR

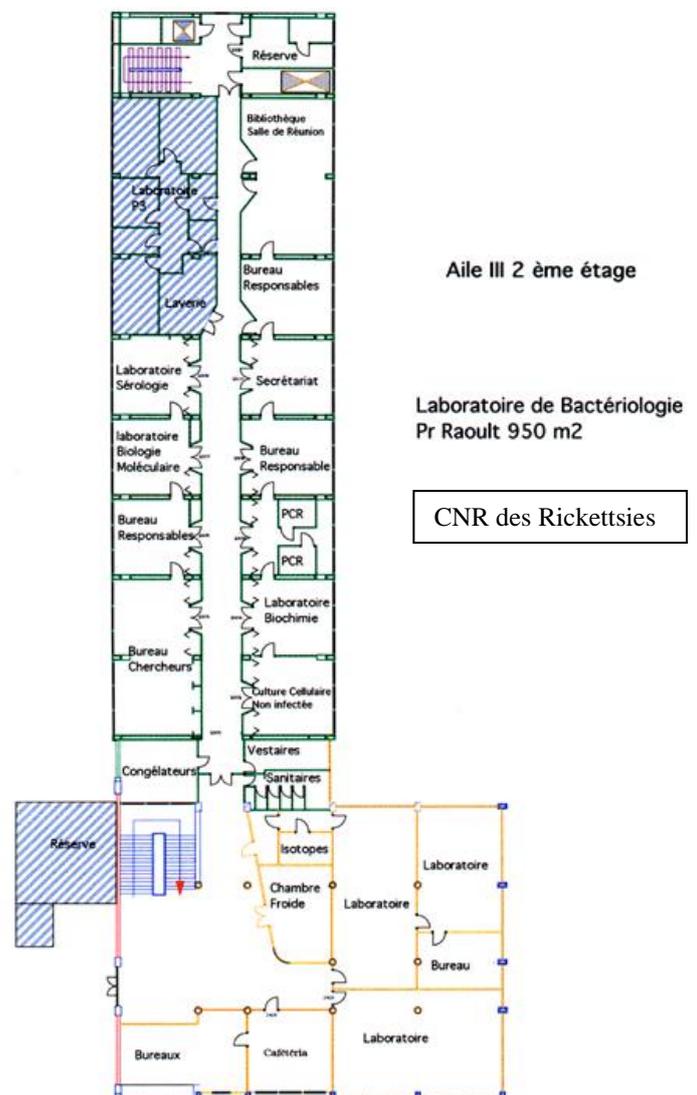
1.3.1 Les locaux

Le laboratoire dédié au CNR occupe tout le deuxième étage de l'aile III de la Faculté de Médecine de Marseille, ainsi que les pièces adjacentes et le laboratoire NSB3 commun, pour une surface de 1 590 m².

Le laboratoire occupe également une aile du 3^e étage, et une partie du 4^e étage. La surface totale s'étend actuellement sur 2 667m². Au sein du laboratoire se situent les bureaux des responsables médicaux, le secrétariat pédagogique, le service financier et le secrétariat, la bibliothèque/salle de réunion, le laboratoire P3, des laboratoires de sérologie, de biologie moléculaire, de préparation PCR, avec deux boxes fermés, de biochimie, et de culture cellulaire non infectée ou infectée par des pathogènes de niveau 1 ou 2, une pièce dédiée aux congélateurs, sécurisée (bascule automatique sur des réserves de CO₂ en cas de rupture du froid, une réserve et un vestiaire.

A l'extérieur de cette entité se trouvent trois laboratoires (immunologie - physiopathologie, biologie moléculaire et sérologie), les bureaux des ingénieurs bioinformaticiens et des cadres administratifs, la cafétéria – salle de détente, une chambre froide, la pièce réservée aux isotopes, ainsi qu'une réserve et un autre vestiaire.

Au troisième étage se trouve le laboratoire de biologie moléculaire dédié aux activités de séquençage génomique et métagénomique. L'équipe génomique-protéomique occupe également l'aile rouge au



troisième étage, où se trouvent également trois bureaux pour des étudiants. Au 6^{ème} étage se trouve l'insectarium où sont confinés les élevages de tiques, puces et poux.

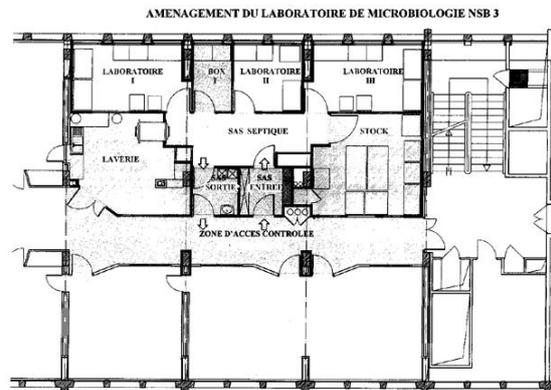
Tous les accès au laboratoire central, au P3, à toutes les pièces ouvrant sur les parties communes de la faculté ainsi que certaines pièces intérieures sont soumises à différents niveaux de contrôle par des cartes magnétiques, fabriquées et gérées en interne par un logiciel spécifique.

Laboratoire de Sécurité biologique NSB3 du CNR

Le laboratoire de sécurité microbiologique de niveau 3 (NSB 3) du CNR, situé au 2nd étage de la Faculté de Médecine, dans l'aile verte, est constitué de zones à atmosphère contrôlée (ZAC), au sein desquelles sont manipulés des prélèvements biologiques pathogènes, des animaux infectés et des micro-organismes de classe 3.

Ce laboratoire a une surface totale de 105 m². Il est constitué de 9 ZAC en dépression par rapport à l'extérieur (Cf. schéma) pour éviter tout transfert des micro-organismes de l'intérieur vers l'extérieur du laboratoire :

- Sas entrée : - 20 Pascals
- Sas sortie : - 20 Pascals
- Sas septique : - 60 Pascals
- 3 laboratoires : - 40 Pascals
- box : - 40 Pascals
- salle stock : - 40 Pascals
- laverie : - 20 Pascals



Des afficheurs, localisés dans la zone d'accès contrôlé et dans le sas septique, permettent de visualiser les dépressions régnant dans les différentes zones. Une centrale de traitement d'air, installée sur le toit du bâtiment, assure :

- le soufflage d'air neuf, après passage sur différents filtres de dépoussiérage, dans le laboratoire avec un taux de renouvellement horaire de 25 volumes par heure.
- l'extraction de l'air des différentes zones du laboratoire, qui passe sur 2 batteries de filtres absolus (HEPA) de façon à empêcher tout relargage dans l'environnement de germes provenant du laboratoire.

Les 3 sas sont équipés de téléphones permettant de communiquer avec l'extérieur. Les sas entrée et sortie sont pourvus de portes asservies électriquement, empêchant leur ouverture simultanée. Un banc de passage est installé dans le sas entrée permettant au personnel, après la mise de surchausses, de revêtir les vêtements de protection (combinaison, charlotte, gants et tabliers plastiques). Le sas sortie est équipé d'un lavabo à commande par infrarouge. Les effluents liquides sont collectés dans des bacs de rétention et décontaminés par voie chimique. Un passe-cassette,

situé entre le sas septique et la laverie, assure l'entrée et la sortie du matériel après décontamination par voie chimique. Les surfaces (sols, murs et plafonds) sont lisses, pour une facilité de nettoyage et une décontamination efficace. Entre le sas septique et la laverie se trouve un autoclave (Subtil Crépieux) à double entrée, qui assure la décontamination des déchets liquides et solides ainsi que du matériel contaminé.

Laboratoire commun de microbiologie NSB 3

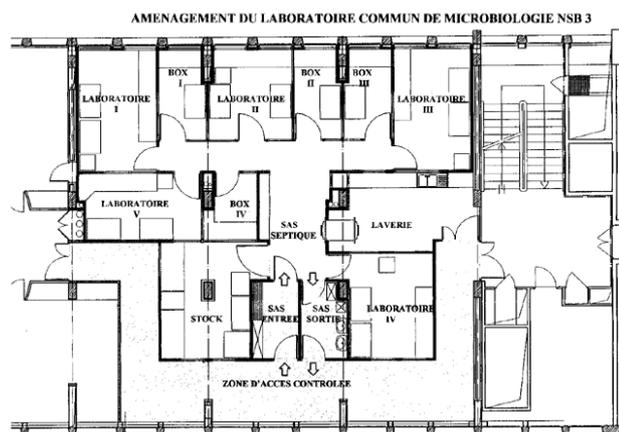
Outre le laboratoire NSB3 propre, le CNR a accès au laboratoire NSB3 commun, situé au 3^{ème} étage de la Faculté de Médecine, dans l'aile verte, est constitué de zones à atmosphère contrôlée (ZAC), au sein desquelles sont manipulés des prélèvements biologiques pathogènes, des animaux infectés, des micro-organismes de classe 3 ainsi que des OGM.

Cette structure se caractérise, par rapport aux autres laboratoires NSB 3, par sa capacité à :

- recevoir plusieurs équipes de recherche en parallèle,
- abriter une animalerie isotechnique A3.

Ce laboratoire a une surface totale de 160 m². Il est constitué de 14 ZAC en dépression par rapport à l'extérieur (Cf. schéma) pour éviter tout transfert de micro-organismes de l'intérieur vers l'extérieur du laboratoire :

- sas entrée :	- 20 Pascals
- sas sortie :	- 20 Pascals
- sas septique :	- 40 Pascals
- 4 laboratoires :	- 60 Pascals
- 1 animalerie A3 :	- 60 Pascals
- 4 boxs :	- 60 Pascals
- salle stock :	- 60 Pascals
- laverie :	- 10 Pascals



Des afficheurs, localisés dans la zone d'accès contrôlé et dans le sas septique, permettent de visualiser les dépressions régnant dans les différentes zones.

Une centrale de traitement d'air, installée sur le toit du bâtiment, assure :

- le soufflage d'air neuf, après passage sur différents filtres de dépoussiérage, dans le laboratoire avec un taux de renouvellement horaire de 20 volumes par heure.
- l'extraction de l'air des différentes zones du laboratoire, qui passe sur 2 batteries de filtres absolus (HEPA) de façon à empêcher tout relargage dans l'environnement de germes provenant du laboratoire.

Les 3 sas sont équipés de téléphones permettant de communiquer avec l'extérieur.

Les sas entrée et sortie sont pourvus de portes asservies électriquement, empêchant leur ouverture simultanée.

Un banc de passage est installé dans le sas entrée permettant au personnel, après la mise de surchausses, de revêtir les vêtements de protection (combinaison, charlotte, gants et tabliers plastiques).

Le sas sortie est équipé de 2 lavabos à commande par infra-rouge. Les effluents liquides sont collectés dans des bacs de rétention et décontaminés par voie chimique.

Un passe-cassette, situé entre le sas septique et la laverie, assure l'entrée et la sortie du matériel après décontamination par voie chimique.

Les surfaces (sols, murs et plafonds) sont lisses, pour une nettoyabilité et une décontamination efficace.

Entre le sas septique et la laverie se trouve un autoclave (Lequeux) à double entrée, avec joints auto-gonflants, qui assure la décontamination des déchets liquides et solides ainsi que du matériel contaminé. Le volume de la chambre est de 450 litres. Cet autoclave piloté par informatique possède plus de 10 cycles différents de stérilisation. Toutes les données d'un cycle après stérilisation sont imprimées de façon à assurer une traçabilité des destructions réalisées.

1.3.2. Equipement

1. Sérologie

- 1 étuve ThermoScientific (Aerus)
- 1 congélateur antigènes -80°C
- 20 congélateurs sérums -80°C
- 1 réfrigérateur
- 3 ordinateurs
- 1 imprimante en réseau
- 2 microscopes à fluorescence (Zeiss)
- 1 microscope à fluorescence (Olympus)

2. Biologie moléculaire – séquençage génomique

- 1 pyroséquenceur GS FLX Titanium (Roche)
- 1 pyroséquenceur GS FLX XL (Roche)
- 1 pyroséquenceur GS Junior
- 1 pyroséquenceur SOLID (Applied Biosystems)
- 1 pyroséquenceur Ion Torrent (Applied Biosystems)
- 2 séquenceurs 3130 (Applied Biosystem)
- 1 SmartCycler
- 10 Thermocyclers conventionnels (Applied biosystems, Eppendorf, Biometra)
- 1 thermocycleur en temps réel Light Cycler (Roche)
- 5 thermocycleurs en temps réel CFX 96 (BioRad)
- 3 extracteurs d'ADN EZ-One (QIAGEN)
- 1 robot-extracteur d'ADN MDX (Qiagen)
- 1 broyeur
- 1 bain sec
- 1 Hydroshear (GeneMachines)

- 7 hottes BIOCAP DNA (Bioblock)
- 1 appareil à électroporation (Biorad)
- 1 Chambre UV + Camera CCD Quantum (Appligene)
- 6 cuves de migration / gels PCR (Eurogentec)
- 5 thermocycleurs (Applied Biosystem)
- 1 table UV + Imager (Appligene)
- 1 appareil pour électrophorèse à champ pulsé (Biorad)
- 1 appareil à électroporation (Biorad)
- cuve «vacuum blotter » (Biorad)
- 1 four à hybridation (Appligene)
- 1 hotte chimique (Kötterman)
- 1 Bioanalyser (Agilent)
- 1 extracteur Fast Prep (Savant)
- 1 speed vac (Savant)
- 1 centrifugeuse Beckman à plaque (Allegra X- 15R)
- 1 coulter Beckman Z2
- Lyophilisateur Cosmos 2 (Cryotec)

3. Expression et analyse des protéines

- 1 cuve à migration (Amersham)
- 1 cuve de transfert (Amersham)
- 1 refroidisseur
- 2 RTS 500 (Roche)
- 2 MultiTempIII (Amersham)
- 8 cuves à migration SDS-PAGE (Biorad)
- logiciels d'analyse des gels
- 3 cuves pour transfert des protéines (Biorad)
- 4 générateurs (Biorad)
- 2 cuves de 12 gels (Biorad)
- 1 cuve d'isoelectrofocalisation (Amersham)

4. Biologie cellulaire

- 1 thermoshake (Ed Bühler)
- 1 ultra-centrifugeuse de paillasse (Beckman)
- 1 hotte à flux laminaire
- spectrofluorimètre pour plaques (Bio-Teck)
- 1 thermoshake (Gerhardt)
- 2 spectrophotomètres (Beckman, Shimadzu)
- broyeur de cellules (Bioblock)
- bombe à cavitation
- UV crosslinker (Bioblock)
- incubateurs à CO₂
- étuves sèches
- four Pasteur
- 4 hottes à flux laminaire

- 1 sorbonne (Kotterman)
- 1 compteur à scintillation (Packard)
- récupérateur de cellules (Wesbart)
- détecteur de radioéléments

5. Transcriptome

- 1 congélateur -20°C
- 1 congélateur -80C
- 1 réfrigérateur
- 1 centrifugeuse pour micro-tubes
- 1 bioanalyseur (Agilent) avec vortex spécial et ordinateur et imprimante couplés
- 4 blocs chauffants
- 1 vortex
- 1 thermocycleur (Applied)
- 1 scanner (Agilent)
- 1 Nanodrop (Thermo)
- 1 four d'hybridation (Agilent)

6. Microscope pour l'étude morphologique et fonctionnelle des cellules

- Microscopes inversés
- 3 microscopes optiques (dont 2 avec appareil photo)
- 3 microscopes à fluorescence
- loupe binoculaire avec camera
- microscope confocal (Leica)
- microscope biphotonique (Leica)

7. Laboratoire NSB3

- 1 PSM (Holten LaminAir)
- 1 PSM HeraSafe (Heraeus)
- 1 bain-marie (Firlabo)
- 1 centrifugeuse (Heraeus)
- 1 microscope inversé (Zeiss)
- 1 microscope à fluorescence (Olympus)
- 1 Cytospin 4 (Thermo Scientific)
- 3 incubateurs secs
- 2 incubateurs à Co2 HeraCell 240 (Heraeus)
- 1 poste informatique
- 1 réfrigérateur – congélateur à -20°C
- 3 microscopes optiques (dont 2 avec appareil photo)
- 3 microscopes à fluorescence
- loupe binoculaire avec camera
- microscope confocal (Leica)
- microscope biphotonique (Leica)

8. Dans le laboratoire NSB3

- 1 PSM (Holten LaminAir)
- 1 PSM HeraSafe (Heraeus)
- 1 bain-marie (Firlabo)
- 1 centrifugeuse (Heraeus)
- 1 microscope inversé (Zeiss)
- 1 microscope à fluorescence (Olympus)
- 1 Cytospin 4 (Thermo Scientific)
- 3 incubateurs secs
- 2 incubateurs à Co2 HeraCell 240 (Heraeus)
- 1 poste informatique
- 1 réfrigérateur – congélateur à -20°C
- 3 microscopes optiques (dont 2 avec appareil photo)
- 3 microscopes à fluorescence
- loupe binoculaire avec camera
- microscope confocal (Leica)
- microscope biphotonique (Leica)

Nous avons 2 boxes et 1 laboratoire dédiés, nous possédons :

- 3 postes de sécurité microbiologique de type II
- Armoire chauffante pour animaux de laboratoire
- Etuve à CO₂
- Bain-marie
- 2 réfrigérateurs-congélateurs

et nous partageons avec les autres équipes :

- Microscope optique
- Microscope inversé
- Congélateur à -80°C
- 3 centrifugeuses
- Ultracentrifugeuse
- Container à azote liquide
- Micro-ordinateur relié au réseau de la faculté avec imprimante et scanner

9. Equipement informatique propre au laboratoire

Les 210 ordinateurs du laboratoire sont équipés d'une connexion au réseau de l'Université avec accès libre à Internet. Ces machines évoluent sous Windows XP, Windows 7, Mac OSX ou Ubuntu.

Il y a 20 imprimantes laser réseaux réparties sur tout le laboratoire, la plupart sont des Dell Noir et Blanc dont 4 Imprimantes multifonctions Scanner Couleur

Pour les étudiants sont à disposition 12 ordinateurs en libre accès.

Les 2 séquenceurs ainsi que le Lightcycler disposent chacun d'un ordinateur et d'une imprimante jet d'encre couleur, les 5 Cfx sont chacun équipés d'un ordinateur.

3 scanners à plat sont disponibles.

Les BioInformaticiens disposent de 8 stations de travail très haute performance (multicoeur, 12Giga de Ram minimum).

1 serveur de sauvegarde est à disposition sur le réseau, d'une capacité de 15 To, chaque utilisateur peut avoir un compte réservé.

5 serveurs de calculs sont à dispositions des BioInformaticiens et des étudiants. Ces serveurs évoluent sous Linux ou MacOSX, ils ont au minimum 8 Cœur et 16 Giga de Mémoire.

A disposition également, 1 serveur à mémoire partagé de 144 Cœur et 780 Giga de Mémoire associé à 40 To de disque pour les calculs importants du laboratoire.

Par ailleurs, l'activité de diagnostic du laboratoire étant réalisée dans le cadre de l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, cette dernière a installé 20 ordinateurs dans les différents laboratoires et bureaux de l'unité, tous connectés au réseau de l'Assistance Publique sous Windows 2000. Ces machines sont également connectées à 10 imprimantes laser.

10. Equipement vidéo propre au laboratoire

3 appareils photos numériques NIKON Coolpix équipés de bagues de raccordement pour microscopes visible et immunofluorescence

1 appareil photo numérique Panasonic

1 caméra vidéo numérique HD sony

5 vidéo projecteurs pour les réunions (dont trois sont toujours installé en salles de réunion)

4 photocopieuses

1.4 Description de la démarche qualité du laboratoire

Le CNR s'est doté d'un guide de bonne exécution des analyses (GBEA) pour toutes les activités de culture et sérologie du laboratoire. L'activité de sérologie fera l'objet d'une visite de certification du 10 au 12 juin 2014. Un GBEA est en cours de rédaction pour les activités de de détection moléculaire. Le CNR ne participe pas à un contrôle de qualité externe et n'est pour l'instant pas accrédité. Chaque nouveau lot d'antigène de sérologie est testé avec des sérums témoins de titres connus. Chaque nouveau témoin positif de PCR est testé en dilution, de 1 à 10⁶ copies. La stérilité des lignées cellulaires servant de support de culture est testée chaque mois, en particulier à la recherche d'une contamination par mycoplasmes.

2 – ACTIVITÉS d'EXPERTISE

2. ACTIVITES D'EXPERTISE

2.1 Organisation des plateformes techniques du CNR.

Les ressources techniques du laboratoire sont organisées autour de 7 pôles divisés en plateformes thématiques interdépendantes.

Chaque pôle comprend un encadrement scientifique par des chercheurs de l'unité, des ingénieurs et des techniciens. L'ensemble de l'équipe de chaque plateforme assure l'entretien, la formation aux utilisateurs, la collecte et l'analyse des résultats, le développement des nouvelles techniques, etc.

Les Plateformes

1. Animalerie, expérimentation animale et production d'anticorps
2. NSB3: Manipulation des germes pathogènes en milieu de biosécurité 3
3. Cultures spéciales
4. Maintenance des systèmes de froid et de stockage et Souchiers
5. Plateforme microscopie pour l'étude morphologique et fonctionnelle des cellules, cytométrie.
6. Plateforme Génomique et Protéomique
7. Plateforme Transcriptome
8. Plateforme immunologie et macrophages
9. Plateforme biologie moléculaire
10. Plateforme Sérologie et Western -Blot
11. Plateforme Bioinformatique
12. Pôle administratif

A. Plateforme Animalerie (responsable Philippe Parola, PU-PH)

Personnels

(Jean-Michel Berenger, technicien AP-HM; Claude Nappez, ingénieur d'étude Université, Anne-Marie Gottreau, ADT, Université)

Depuis l'année 2011 le développement de la plateforme « Animalerie » a permis le développement des élevages d'arthropodes (tiques poux, puces, moustiques, punaises et triatomes) et des programmes de recherche sur les interactions "arthropodes – microorganismes". Elle a recruté un technicien entomologiste (*Jean-Michel Bérenger, AP-HM*), et une aide laboratoire (*Anne-Marie Gottreau, Université*).

Les élevages de tiques et de poux sont effectués sur lapins.

Les élevages de moustiques sont effectués sur souris mais aussi sur membranes artificielles.

Les élevages de puces, punaises, et triatomes sur membranes.

Les élevages de tiques et poux infectés par des rickettsies s'effectuent en conditions P3.

B. Laboratoire de sécurité biologique niveau 3 (responsable Bernard La Scola, PU-PH)

Personnels

Karine Puggioni (Cadre technique, AP-HM), Nawal Bakkali (Technicienne, Université), Nathalie Wurtz (Ingénieur d'études, Université)

- Les laboratoires de sécurité microbiologique de niveau 3 (NSB 3) sont constitués de zones à atmosphère contrôlée, au sein desquelles sont manipulés des prélèvements biologiques pathogènes, des animaux infectés et des micro-organismes de classe 3. Les 2 entités sont le laboratoire NSB3 de l'unité des rickettsies et le laboratoire NSB3 commun de la faculté de médecine. Le responsable scientifique des 2 laboratoires est le Pr Bernard La Scola. Le responsable technique est Madame Monique Favier. Le laboratoire a fait la demande de détection des souches bactériennes faisant l'objet d'une surveillance particulière (MOT) : *R. prowazekii* et *R. rickettsii*.
- Le laboratoire NSB3 de l'Unité des Rickettsies a une surface totale de 105 m². Il est constitué de 9 ZAC en dépression par rapport et l'accès est contrôlé. Des afficheurs, localisés à l'avant de la zone d'accès contrôlé permettent de visualiser les dépressions régnant dans les différentes zones. Ces pressions font l'objet d'un relevé quotidien. Laboratoires et box sont équipés d'un matériel de base comprenant des Postes de Sécurité Microbiologique de type II, conformes à la norme NF X44-201 et qualifiés une fois par an au minimum (Tech Gen, Flux France) et l'ensemble du matériel pour la culture cellulaire (incubateurs, réfrigérateurs, microscopes standards et inversé). Dans la zone de stock sont localisées 2 centrifugeuses réfrigérées, 1 ultracentrifugeuse, congélateur – 80°C, étuves, ordinateur connecté accès web. Joutant le laboratoire, se trouve une centrale de distribution en CO₂ qui alimente en permanence les incubateurs à CO₂ du laboratoire. Ce laboratoire est dévolu au diagnostic microbiologique des infections liées aux bactéries de classe 3 en culture cellulaire. 140 souches ont été isolées depuis 2006, dont 35 souches de *C. burnetii*, 45 souches de *Rickettsia* sp., et 19 souches de *Bartonella* sp.. Les autres activités réalisées dans ce laboratoire sont la production de masse des bactéries de classe 3 en culture cellulaire utilisée ensuite comme antigènes de sérologie, comme témoins positif pour la détection moléculaire et pour les analyses de génomique et de protéomique.
- Le laboratoire NSB 3 commun de la faculté de médecine a une surface totale de 160 m². Il est constitué de 14 ZAC en dépression par rapport à l'extérieur avec une surveillance comparable à celle de celui de l'unité des Rickettsies. Il se caractérise, par rapport à celui de l'unité des rickettsies par sa capacité à abriter des animaux (souris, rats, cobayes, lapins) et des arthropodes (tiques, poux, puces) infectés par des bactéries de classe 3. Ses autres spécificités sont la présence d'une boîte à gants qui permet l'analyse de poudres suspectes d'être des spores d'anthrax. Enfin il se caractérise par la présence d'un lyophilisateur ainsi

que l'ensemble des équipements du souchier NSB3 (ampoules lyophilisées sous coffre, azote et -80°C). Le système informatique protégé utilise un codage pour le stockage des souches. C'est dans ce laboratoire que sont réalisées toutes les expérimentations animales avec les agents de classe 3.

C. Plateforme Gestion du Froid et Souchiers (*responsable Pierre-Edouard Fournier, PU-PH*)

Le CNR conserve depuis de nombreuses années les souches bactériennes d'espèces de culture fastidieuse, en particulier intra-cellulaires strictes ou facultatives : *Rickettsia* sp., *Bartonella* sp., *C. burnetii*.

A ce jour, plus de 1000 souches bactériennes sont conservées. L'importance de cette collection, la Collection de Souches de l'Unité des Rickettsies:

(CSUR, WDCM 875, http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/portail2/index.php?option=com_content&task=view&id=96&Itemid=52), est d'autant plus grande que la majorité de ces souches est unique. Cette collection conserve actuellement 625 souches de *Bartonella*, 180 souches de *Rickettsia* et 150 souches de *Coxiella burnetii*, constituant les plus grandes collections mondiales de souches des bactéries de ces trois genres bactériens. Témoins de son implication dans la conservation et l'étude des bactéries de culture difficile, la majorité des nouvelles espèces de *Rickettsia* décrites officiellement depuis 2001 (*R. heilongjiangensis*, *R. asiatica*, *R. tamurae*, *R. raoultii*) ont été décrites par le CNR. La pérennisation de cette collection est donc particulièrement cruciale.

Conservation sécurisée des souches bactériennes

A- Situation actuelle

La conservation des souches bactériennes est actuellement essentiellement réalisée en congélateurs à -80°C et azote liquide. La gestion des stocks est réalisée manuellement, avec étiquetage des tubes et saisie de l'état des stocks en fichier Excel. Ce type de conservation par une seule méthode expose au risque de perte des souches en cas de panne mécanique ou électrique des congélateurs. Par ailleurs, l'étiquetage de chaque tube expose au risque de vol.

B- Objectifs

L'objectif dans les 5 ans à venir est de multiplier et sécuriser les moyens de conservation des souches bactériennes de l'IHU, avec un système de traçabilité optimisé permettant un suivi très précis des souches conservées.

C- Moyens prévus.

Il est prévu de multiplier les moyens de conservation, avec dédoublement des stocks de souches conservées en congélateur à -80°C, qui seront également conservés en azote gazeux à -196°C et sous forme lyophilisée à -20°C. Chaque appareil de congélation sera équipé d'un système d'alarme visuelle et sonore qui enverra en cas de problème un message d'alarme aux agents de sécurité de la Faculté de Médecine de Marseille puis de l'IHU. De plus, les tubes dans lesquels seront conservées les souches seront identifiés par des puces électroniques individuelles reconnues par un lecteur automatisé. L'avantage d'un tel système est, outre l'anonymisation des tubes qui renforce la sécurité, est de permettre une traçabilité accrue de chaque tube et d'assurer une gestion optimisée des stocks. Une pièce sera dédiée à la conservation des souches bactériennes de la CSUR. Cette pièce aura une capacité initiale de conservation de 15000 souches, sera climatisée et sécurisée par une serrure à carte magnétique.

D. Plateforme Microscopie pour l'étude morphologique et fonctionnelle des cellules (responsable Eric Ghigo, CR1 CNRS)

Personnels

Pascal Weber (Ingénieur d'Etude, CNRS), Audrey Borg (Technicien, AP-HM), Audrey Aversa (Technicien, AP-HM).

Description

Le laboratoire s'est doté d'un équipement en systèmes d'imagerie et détection cellulaires. Ceci a permis de créer un service commun des techniques d'étude morphologiques. Cette plateforme comprend trois parties: A) Les systèmes d'acquisition d'images, comptages, et microdissection. B) Les outils d'analyse et reconstruction d'images en 3D. C) Les bases de données des images produites dans notre laboratoire.

A- Les systèmes d'acquisition d'images, comptages, et microdissection

La partie acquisition se fait sur des microscopes droits et inversés équipés de fluorescence, fond clair, fond noir, contraste de phase, contraste interférentiel (DIC). D'un microscope inversé confocal équipé de lasers visibles (4 lasers) et un laser IR pulsé (étude sur vivant) avec enceinte thermo-staée et CO2 financé par le FEDER, Région PACA, Communauté des Communes et FRM. Nous disposons également de 2 microscopes électroniques à transmission (MET) : 1x 80kV et 1x 200 kV, le 200 kV est équipé en cryo-tomographie. Le comptage de cellules se fait avec deux cytomètres de flux 12 canaux. Un microscope inversé

équipé en fluorescence et contraste de phase est équipé d'un système de dissection au laser UV utilisable sur des coupes histologiques, des cellules fixées, ou des boîtes de culture avec cellules vivantes. Un Leica inversé (DMI6000) pour études de cellules vivantes marquées en fluorescence. Nous disposons aussi de 2 microscopes droits équipés de caméra pour acquisition de données en fluorescence et d'un microscope inversé fluorescent/caméra pour la micro-injection. Le BSL3 est lui équipé avec 2 microscopes inversés avec fluorescence et caméra, ainsi qu'une loupe fluorescence et camera. L'insectarium est équipé d'une loupe avec caméra pour l'étude des arthropodes.

B- Les outils d'analyse et reconstruction d'images en 3D

Les ressources informatiques (ordinateurs, logiciels) permettent de fournir un service de description morphologique des cellules, de quantification des paramètres morphologiques et des paramètres d'intensité de fluorescence. Egalement de post-traitement des images (déconvolution) et de représentation graphique sous forme d'images reconstruites en trois dimensions.

C- Les bases de données des images produites dans notre laboratoire

L'ensemble des images et des résultats est mis à disposition des utilisateurs sous forme de bases de données consultables sur l'intranet.

Bilan Equipement

Les principaux équipements de la plateforme sont:

- Un microscope confocal (Leica SP5) équipé de 4 laser visibles et invisibles, des modules FRAP, FRET, Time-Laps, Colocalisation. D'un module d'acquisition rapide (scanner résonnant, enceinte thermo-stabilisée, CO2) et d'un laser IR pulsé mono longueur d'onde.
- Deux microscopes droit équipés en fluorescence fond clair, fond noir, DIC avec caméras numériques.
- Une caméra refroidie, rapide N&B 1million de pixels, pour l'acquisition des images de fluorescence.
- Une caméra couleur 5 millions de pixels, 30 images/sec.
- Un microscope électronique 100 kV, 180000 X équipé d'une caméra numérique pour l'acquisition.
- Un microscope électronique 200kV équipé d'une caméra numérique.
- Un microscope inversé pour la micro-dissection avec un laser UV (diode continue), échantillons fixés et vivants.
- Un microscope inversé équipé pour la micro-injection avec caméra numérique source fluorescente.
- Deux cytomètres de flux avec 2 canaux taille et structure et 4 canaux en fluorescence
- Logiciels commerciaux pour le pilotage des caméras. La majorité des logiciels utilisés sont des logiciels libres ("open source") que nous avons adaptés à nos besoins (ImageJ, Osirix, ImageSurfer, Blender, etc.) ainsi que des logiciels commerciaux (MétaMorph).

E. Plateformes Génomique et Protéomique (*Responsable Michel Drancourt, PU-PH*).

GENOMIQUE

Personnels

Catherine ROBERT (Ingénieur de Recherche, Université), Romain RIVET (Technicien Université), Thi-Tien NGUYEN (Technicienne, AP-HM), (Aurore Gorlas, Ingénieur Université)

La plateforme génomique s'est dotée depuis 2006 d'une plateforme complète permettant le séquençage à haut-débit des génomes des micro-organismes intracellulaires et intra-amibiens (bactéries, virus) comportant les équipements permettant la validation des extractions des acides nucléiques génomiques, leur contrôle qualité par Nanodrop et leur titration sur le fluoromètre Génios de Tecan, l'ensemble des appareils de PCR classique, le BioAnalyzer et le robot pipetteur Bravo de chez Agilent. La plateforme est équipée de séquenceurs à très haut-débit de technologies NGS complémentaires : 2 GS FLX et 1 GS Junior (Roche), 2 MiSeq (Illumina), 1 SOLiD et 1 Ion Torrent (Applied BioSystems). De plus trois automates EZ beads Emulsifier, Amplifier et Enricher.

La plateforme est spécialisée dans le séquençage génomique des génomes bactéries intracellulaires et de virus. Cette activité en fait le premier centre de séquençage des microorganismes d'intérêt médical en France en termes de volume et d'impact des publications scientifiques, et la huitième plateforme au niveau mondial dans le domaine de la production et de la valorisation des génomes microbiens. En 2013, 290 génomes bactériens ont été séquencés par le laboratoire dont 30 ont été publiés. Parmi ceux-ci, 3 concernent plus particulièrement les thématiques du laboratoire : 1 génome de *Rickettsia* et 2 génomes de *Bartonella*.

PROTEOMIQUE

Personnels

Saïd AZZA (Ingénieur Recherche, Université), Malgo KOWALCZEWSKA (Ingénieur Etudes, Université), Nicholas ARMSTRONG (IE, AP-HM), Christophe FLAUDROPS (IE, AP-HM).

La Plateforme de Protéomique comporte l'ensemble des équipements nécessaires pour réaliser des gels bidimensionnels y compris en triple marquage, l'équipement nécessaire pour réaliser l'identification des protéines par spectromètre de masse MALDI-TOF (TOF-TOF, Bruker Daltonics) ou par Spectromètre de masse à *trappe* d'ions (*L*TQ Orbitrap *XL ETD*, Thermo Electron Corp.). La plateforme protéomique développe plusieurs types d'approches. Un premier type de projet consiste en l'étude fonctionnelle des protéines par les analyses génomiques. Une deuxième application de cette plateforme est la recherche de protéines antigéniques d'intérêt diagnostique dans la perspective de mise au point de tests sérologiques de troisième génération en forme de test multiplexé intégrant directement des protéines antigéniques en lieu et place des microorganismes entiers.

Une troisième approche de la plateforme est la protéomique comparative qui permet quant à elle de visualiser et d'identifier les variations d'expression dans un protéome associées à un phénotype du micro-organisme étudié. La technologie 2D-DIGE (2-Dimensional Differential in-Gel Electrophoresis) est adoptée pour sa reproductibilité et la fiabilité des ses résultats.

La technologie MALDI-TOF est également utilisée pour les analyses et l'identification de souches bactériennes et peut être appliquée à toutes cellules isolées. Cette activité est complètement intégrée à la routine de bactériologie du Laboratoire de l'Hôpital La Timone, permettant l'analyse quotidienne d'une centaine de prélèvements cliniques. En 2012, le MALDI-TOF a été utilisé pour l'identification des tiques. Une étude est en cours sur l'identification des *Rickettsia*.

F. Plateforme Transcriptome (*responsable Jean-Louis MEGE, PU-PH*)

Personnels

Amira BEN AMARA (Ingénieur Etudes, Université), Julien TEXTORIS (Assistant Hospitalo-universitaire, APHM), Emilie DONATIN (Doctorant, MRT), Vikram MEHRAJ (Doctorant, SFERE), Sylvain BUFFET (Ingénieur d'étude, AP-HM), Jean-Louis MEGE (PU-PH)

Description

Le laboratoire s'est doté depuis 3 ans d'un nouveau système complet pour l'analyse des microarrays (Agilent). Ce système nous permet à la fois d'utiliser les microarrays provenant d'Agilent mais est aussi ouvert pour l'utilisation de microarrays « home made ». La plateforme est scindée en 3 parties, à savoir une partie pré-analytique (A), une partie analytique (B) et une partie analyse des résultats (C).

A) La partie pré-analytique comporte un box ARN permettant de manipuler les ARN en conditions RNase/DNAase Free. Elle contient une seconde zone où sont effectuées les procédures d'extraction des acides nucléiques.

B) La partie analytique est constituée d'une zone « ozone free » où sont effectuées l'ensemble des étapes du microarray (rétrotranscription des ARN, marquage avec la cyanine 3, l'hybridation des échantillons sur les lames, le lavage des lames, le scan des lames et l'extraction des données brutes).

C) Une suite de logiciels commerciaux et académiques permet de piloter le matériel mais aussi d'analyser les résultats.

Bilan Equipement

Les principaux équipements de la plateforme sont:

- * Scanner microarray haute résolution (Agilent)
- * Four d'hybridation rotatif pour microarray (Agilent)
- * Bioanalyzer 2100 (Agilent)
- * Nanodrop (Thermo)
- * Logiciels commerciaux et « libre accès » pour le pilotage des appareils et pour l'analyse des résultats.
- *

G. Plateforme Bioinformatique (*responsable Pierre-Edouard Fournier, PU-PH*)

Personnels

G. Fournous (Ingénieur de Recherche, APHM), K. El Karkouri (Ingénieur de Recherche, Université), G. Gimenez (Ingénieur de Recherche, CNRS), F. Armougon (Ingénieur de Recherche, IRD), O. Croce (Ingénieur de Recherche, CRNS)

Depuis juin 2006, l'unité des Rickettsies a constitué une plateforme de bioinformatique, composée de 7 bioinformaticiens ingénieurs de recherche et d'étude, et s'est dotée d'équipements informatiques performants pour le calcul et le stockage de données à haut débit (un cluster, 11 serveurs, 68 processeurs, 25 To). Les activités de ce groupe s'inscrivent autour de 4 axes dont les champs d'applications concernent la structure, l'évolution, la diversité, la pathogénicité et le diagnostic de micro-organismes :

A- Bioanalyse des génomes, métagénomes et diversité : les bioinformaticiens réalisent l'assemblage, l'annotation et l'analyse de données de génomique, métagénomique et diversité (16S) de bactéries et virus (voir publications). Les données sont issues de la plateforme de séquençage de l'unité dotée de pyroséquenceurs Roche GS-FLX et Applied Biosystems SOLID et Ion Torrent.

B- Bioanalyse de puce ADN, transcriptome et protéome : les bioinformaticiens construisent des puces ADN (type Agilent, formats 4x44k et 8x15k) de patients malades et sains ou de Rickettsies, et réalisent l'analyse statistique et métabolique des ces données (voir publications). Les données de protéomique issues de la spectrométrie de masse (MALDI TOF/TOF) ou de miRNAs sont également traitées avec des outils complémentaires aux logiciels utilisés en interne.

C- Développement et administration d'outils et de matériel : les bioinformaticiens développent des scripts de structuration et de traitement de données. Ils administrent les clusters et serveurs de calcul et de stockage de données (un cluster avec 5 serveurs avec 20 processeurs et 3 To ; 6 serveurs avec 48 processeurs et 22 To), les environnements OSX, Linux, FreeBSD et Windows, les postes de travail (120 PC, 7 Mac et 20 imprimantes), les logiciels commerciaux et publiques (SeqMan, CLC genomics, EMBOSS, Velvet, ...) et les banques et données biologiques (NR, COG, RDP-II, RickBase, MST, ...).

D- Services, communication et valorisation : les bioinformaticiens contribuent également à l'accompagnement et à la formation des masters, doctorants et postdoctorants. Ils réalisent la veille technologique, la présentation de résultats aux équipes de l'Unité dans une réunion hebdomadaire de génomique et la valorisation de ces résultats par la participation aux publications (voir publications).

2. 2. Activité de Sérologie

La sérologie est un outil de première intention pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des maladies surveillées par le CNR.

A. Immunofluorescence indirecte

La sérologie se fait par immunofluorescence indirecte. Tous les antigènes sont cultivés en laboratoire de niveau de sécurité biologique 3.

Pour la fièvre Q, les antigènes de phase II sont obtenus par culture de *Coxiella burnetii* (souche Nine Mile) sur fibroblastes embryonnaires humains de type HEL. Les antigènes de phase I sont obtenus par réactivation du phénotype virulent par passage sur cobaye. La production de ces antigènes est identique aux méthodes précédemment publiées (103). Les valeurs seuils utilisées pour le diagnostic de fièvre Q aiguë sont $\geq 1:200$ et $\geq 1:50$ pour les IgG et les IgM de phase II, respectivement, et $> 1:800$ pour les IgG de phase I pour le [diagnostic de fièvre Q chronique](#). Ceci permet un suivi sur 25 ans de l'incidence de la fièvre Q (manuscrit en préparation)

Pour le diagnostic sérologique des rickettsioses, les rickettsies sont produites sur cellules de rein de singe de type Véro pour les rickettsies du groupe boutonneux, à l'exception de *R. felis* qui est cultivée sur fibroblastes de crapauds de type XTC2, et sur fibroblastes murins de type L929 pour les rickettsies du groupe typhus. La production des antigènes, leur purification et les différentes techniques sérologiques pour le diagnostic des rickettsioses sont identiques aux méthodes publiées (101). Les valeurs seuils utilisées pour le diagnostic de fièvre boutonneuse méditerranéenne sont $\geq 1:128$ et $\geq 1:64$ pour les IgG et les IgM, respectivement, et $\geq 1:64$ et $\geq 1:32$ pour les IgG et les IgM, respectivement, pour le diagnostic des autres rickettsioses. En raison des réactions croisées entre antigènes, l'immunofluorescence indirecte peut être complétée par une adsorption croisée pour préciser contre quel antigène est dirigée la réponse anticorps (30).

Pour le diagnostic sérologique des bartonelloses, les *Bartonella* sont produites sur cellules endothéliales humaines de type ECV-304. La production des antigènes, leur purification et les différentes techniques sérologiques pour le diagnostic des rickettsioses sont identiques aux méthodes publiées (29). La valeur seuil utilisée pour le diagnostic de maladie des griffes du chat est $\geq 1:100$ pour les IgG, et $\geq 1:800$ pour les IgG pour le diagnostic d'endocardite.

Le laboratoire possède une collection importante d'antigènes originaires de tous les continents, ce qui permet d'adapter les pannels d'antigènes à l'épidémiologie des différentes zones d'endémie. Les antigènes testés pour un sérum donné en dépistage varient en fonction du lieu où les patients ont été contaminés. Ainsi, les patients européens sont testés contre *C. burnetii*, *B. henselae*, *B. quintana*, *A. phagocytophilum*, *R. conorii* subsp. *conorii*, *R. slovaca*, *R. sibirica* subsp. *mongolitimonae*, *R. massiliae*, *R. helvetica*, *R. felis*, et *R. typhi*. Les patients contaminés en Afrique sont testés contre *C. burnetii*, *B. henselae*, *B. quintana*, *R. conorii* subsp. *conorii*, *R. conorii* subsp. *israelensis*, *R. sibirica* subsp. *mongolitimonae*, *R. aeschlimannii*, *R. felis*, et *R. typhi*. Les patients contaminés en Asie sont testés contre *C. burnetii*, *B. henselae*, *B. quintana*, *R. conorii* subsp. *indica*, *R. japonica*, *R. honei*, *R. tamurae*, *R. helvetica*, *R. felis*, *R. typhi*, et *Orientia tsutsugamushi* souches Karp, Kawazaki, Kato, et Gilliam. Les patients contaminés en Amérique sont testés contre *C. burnetii*,

B. henselae, *B. bacilliformis*, *B. quintana*, *A. phagocytophilum*, *R. rickettsii*, *R. parkeri*, *R. africae*, *R. conorii* subsp. *conorii*, *R. felis*, et *R. typhi*.

B. Western blot

Pour confirmer le diagnostic de rickettsiose ou d'endocardite à *Bartonella*, le Western blot peut être utilisé et peut permettre soit directement soit après adsorption croisée de préciser l'espèce en cause (32,101). Les antigènes sont identiques à ceux utilisés en sérologie par IFI.

2. 3. Activité de Détection Moléculaire

La détection moléculaire des bactéries surveillées par le CNR est un outil de tout premier plan, notamment lorsque des arthropodes, biopsies cutanées, ou échantillons de sang EDTA ont été prélevés et nous ont été adressés. Tous les tests de PCR actuellement utilisés ont été développés au sein du CNR, validés et ont fait l'objet de publications scientifiques internationales. Les gènes ciblés et amorces utilisées sont répertoriés dans le Tableau 1. L'ADN des échantillons est extrait à l'aide de robots EZ1 (QIAGEN, Hilden, Allemagne) et les réactions de PCR réalisées à l'aide de thermocycleurs CFX (BioRad, Berkeley, CA, USA). Pour chaque réaction de PCR, un témoin positif et un témoin négatif sont utilisés. Un circuit de type « marche en avant » dédié (préparation des mix réactionnels → ajout ADN) est utilisé pour limiter les risques de contamination. Depuis 2012, le CNR promeut détection moléculaire par écouvillonnage (Mouffok N *et al.* Diagnosis of rickettsioses from eschar swab samples, Algeria. Emerg Infect Dis. 2011;17:1968-9), qui évite la biopsie cutanée qui était auparavant l'échantillon de référence pour le diagnostic moléculaire et par culture des rickettsioses.

Tableau 1 : Liste des gènes et amorces utilisés par le CNR pour la détection moléculaire des différents microorganismes surveillés

ORGANISMES CIBLES	GENES CIBLES	NOM	SEQUENCES	TAILLE	DILUTION	AMPLICON
BARTONELLA						
Toutes Bartonella	ITS	Barto ITS3 F	GATGCCGGGGAAGGTTTC	19		104 pnb
		Barto ITS3 R	GCCTGGGAGGACTTGAACCT	20		
		Barto ITS3 P	6FAM- GCGCGCCTTGATAAGCGTG	20		
	ITS	Barto ITS2 F2	GGGGCCGTAGCTCAGCTG	18		171 pnb
		Barto ITS2 R2	TGAATATATCTTCTTTCACAAATTC	26		
		Barto ITS2 P	6FAM- CGATCCCGTCCGGCTCCACCA	21		
Bartonella henselae	PAP	PAP 246F	TATGCCTTATGTTGCTGGTGGT	22		151 pnb
		PAP 396R	ACCACCGCCAAGAGTGAAAC	20		
	PAP246/396_MBP	6FAM- CAAGCAGCAGATGATGCAGAAATCGC	26			
	PAP 246F/396R ancienne son	6FAM- CTGTGAGTTCTACTAAGGTAA				
	GROEL	GROEL 493F	GGTGTGGACAAAAGAGCGA	20		151 pnb
		GROEL 643R	TTCTCCACCAACACGGATA	20		
		GROEL P 493F/643R	6FAM- AATTGCAAGAAAGACTTGCT	20		
Bartonella quintana	yopP	B qui 11580F	TAAACCTCGGGGAAGCAGA	20		134 pnb
		B qui 11580R	TTTCGTCTCAACCCCATCA	20		
		B qui 11580P	6FAM- CGTTGCCGACAAGACGTCCTTGC	23		
	fabF3	B qui 05300F	GCTGGCCTTGCTCTTGATGA	20		139 pnb
B qui 05300R		GCTACTCTGCTGCTTGGA	20			
B qui 05300P		6FAM- TGCAGCAGGTGGAGGAGAACGTG	23			
COXIELLA						
Coxiella burnetii	hypothetical p.	IS30a 3F	CGCTGACCTACAGAAATATGTCC	23		164 pnb
		IS30a 3R	GGGGTAAAGTAAATAATCCTTCTGG	25		
		IS30a F3-R3 P	6FAM- CATGAAGCGATTTATCAATACGTGTATGC	29		
	IS1111A confirmation	IS 1111 0706 F	CAAGAAACGTATCGCTGTGGC	21		154 pnb
		IS 1111 0706 R	CACAGAGCCACCGTATGAATC	21		
		IS1111 07-06 P	6FAM- CCGAGTTCGAAACAATGAGGGCTG	24		
EHRLICHIA						
Anaplasma phagocytophilum	polA	A_pha0001F	TTTGATTCGGGGTCGAAAAA	20		121 pnb
		A_pha0001R	AACGCTTCAACAGCCTCACG	20		
		A_pha0001P	6FAM- TCGCCCTAAAGCACCAGAGGATCTG	25		
	gatA	A_pha0748F	CGCACTACCGCATGCTCTG	19		129 pnb
		A_pha0748R	AGCCATGGCAAATTCATCC	20		
		A_pha0748P	6FAM- TGCTTGATGATGGGAAATTGAACA	26		
	orf 1395	A_pha1395F	CAGAAGAAACCGCAGGGGATA	20		138 pnb
		A_pha1395R	TCGACGTAGGTGAGCTGCAA	20		
		A_pha1395P	6FAM- TGACCAAAGATGCACATGGTGACACA	25		
Ehrlichia canis	taredoxin related	E_can0701F	TGAGGCCATTAAGAATTCACAA	23		113 pnb
		E_can0701R	TGAAGCTCTCCACTGTGGTACATTT	25		
		E_can0701P	6FAM- AGGTGAGTTTATTGGGTGCGACA	23		
	hyp. p.	E_can0503F	CAGCAAATCCAATTCGCACTTC	23		146 pnb
		E_can0503R	GAGCTTCCAATTGATGGGTCTG	22		
		E_can0503P	6FAM- TGTTATCTAATGCAAAAATCCCGGCA	27		
Neorickettsia sennetsu	gltA	gltA sennetsu F	GGCTACAGCTAGTTTATGGGG	21		166 pnb
		gltA sennetsu R	AGTTTTTATACACCTGTGCC	22		
		gltA sennetsu	6FAM- GCGGTTAAAAGAAAAGAAGAGAGAC	26		

2.4. Activité de Culture

Tous les échantillons reçus par le CNR pour culture (tout type de biopsie, arthropodes, sang hépariné, pourvu qu'ils aient été préservés à -80°C après prélèvement et envoyés en carboglace) sont transférés dans le laboratoire NSB3. Cinq techniciens sont chargés de traiter ces échantillons sous hotte NSB3 : chaque échantillon est partagé en plusieurs aliquots dont un pour la culture, un pour la détection moléculaire et un qui sera conservé à -80°C pour d'éventuelles analyses ultérieures. Toutes les cultures sont réalisées en tube bijou (Marrero & Raoult. Centrifugation-shell vial technique for rapid detection of Mediterranean spotted fever rickettsia in blood culture. Am J Trop Med Hyg. 1989;40:197-9). Cette méthode de culture, dans laquelle un tapis de cellules cultivées sur lamelle est placé au fond

du tube, met en jeu une étape de centrifugation des prélèvements pour augmenter le ratio bactéries/cellules. Les cellules les plus utilisées en première intention sont les cellules endothéliales.

2.5 Souchier de microorganismes fastidieux

L'Unité des Rickettsies, par sa spécificité de Centre National de Référence pour l'étude des rickettsies, a acquis une expérience unique dans la culture des bactéries de culture difficile, qu'elles soient intra- ou extra-cellulaires. La collection unique de souches bactériennes constituée par l'Unité des Rickettsies est riche de plusieurs centaines de souches. Un technicien est directement responsable de l'entretien du souchier, sous la responsabilité du Pr Fournier. Les moyens auxquels le laboratoire a accès pour cultiver les souches bactériennes sont les deux laboratoires de niveau de sécurité biologique 3. Le laboratoire a fait la demande de détention des souches bactériennes faisant l'objet d'une surveillance particulière (MOT) : *R. prowazekii* et *R. rickettsii*.

En outre, un projet de laboratoire de niveau de sécurité biologique 2 est à l'étude pour la culture des bactéries dont le niveau de sécurité biologique est inférieur à 3.

A. Protocoles de conservation

Les souches cultivées en laboratoire NSB3 sont conservées selon trois modes de conservation : congélateurs à -80°C, azote liquide et lyophilisation dans des locaux sécurisés (froid et accès). Ces souches sont organisées au sein de la Collection de souches de l'Unité des Rickettsies (CSUR). Ces souches sont référencées dans un ordinateur lui aussi sécurisé dans lequel sont entrés aussi les références de typage de ces souches quand elles existent.

B. La collection CSUR

L'Unité des Rickettsies, Centre National de Référence des Rickettsioses a décrit 10 des 26 espèces validées de *Rickettsia*. La description de nouvelles espèces de *Rickettsia* obéit aux nouvelles règles développées par le Comité International de Systématique des Procaryotes pour l'ensemble des bactéries, dont la mise à disposition des souches-type pour les scientifiques qui souhaitent les étudier. Les souches du CNR sont déposées dans la Collection de Souches de l'Unité des Rickettsies (CSUR, WDCM 875) dont le curateur est le Pr Fournier (http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/portail2/index.php?option=com_content&task=view&id=96&Itemid=52). La CSUR est l'une des rares collections dans le monde avec l'American Type Culture Collection qui accepte les bactéries intracellulaires strictes. Actuellement, **193 souches de *Rickettsia*, 255 souches de *Coxiella burnetii* et 645 souches de *Bartonella*** sont déposées dans la CSUR (Tableaux 2 - 4), faisant de cette collection **la plus grande collection mondiale de bactéries intracellulaires strictes ou facultatives**. En effet, le total des souches de *Bartonella* et *Rickettsia* des collections ATCC, CIP, CCUG et DSMZ cumulées n'atteint pas 100 souches. Conformément à la législation sur la circulation des souches bactériennes, la CSUR ne distribue pas les souches de *Coxiella burnetii*, *Rickettsia prowazekii*, et *Rickettsia rickettsii*. Les souches peuvent être déposées ou demandées à la CSUR à l'aide du *formulaire ci-dessous*.

Tableau 2. Nombre de souches par espèce dans la collection de souches

Genres	Espèces	Nombre de souches
<u><i>Bartonella</i></u>	<i>alsatica</i>	1
	<i>australis</i>	10
	<i>bacilliformis</i>	1
	<i>birtlesii</i>	5
	<i>bovis</i>	34
	<i>capreoli</i>	1
	<i>chomelii</i>	1
	<i>clarridgeiae</i>	27
	<i>coopersplainensis</i>	1
	<i>doshiae</i>	1
	<i>elizabethae</i>	1
	<i>florencae</i>	1
	<i>grahamii</i>	1
	<i>henselae</i>	83
	<i>koehlerae</i>	2
	<i>massiliensis</i>	2
	<i>phoceensis</i>	1
	<i>queenslandensis</i>	5
	<i>quintana</i>	423
	<i>rattaustraliani</i>	5
	<i>rattimassiliensis</i>	9
	<i>senegalensis</i>	1
	<i>schoenbuchensis</i>	17
	<i>taylorii</i>	1
	<i>tribocorum</i>	23
	<i>vinsonii</i>	3
	<i>weissi</i>	4
	<u><i>Coxiella</i></u>	<i>burnetii</i>
<u><i>Rickettsia</i></u>	<i>aeschlimannii</i>	7
	<i>africae</i>	28
	<i>akari</i>	1
	<i>amblyommii</i>	1
	<i>argasii</i>	1
	<i>asiatica</i>	5
	<i>australis</i>	1
	<i>bellii</i>	1
	<i>canadensis</i>	1
	<i>conorii</i>	83
	<i>felis</i>	3
	<i>gravesii</i>	1
	<i>heilongjiangensis</i>	2
	<i>helvetica</i>	4
	<i>honei</i>	2
	<i>japonica</i>	3
	<i>massiliae</i>	7
	<i>montanensis</i>	1
	<i>parkeri</i>	2
	<i>raoultii</i>	5
	<i>rhipicephali</i>	1
	<i>sibirica</i>	14
	<i>slovaca</i>	11
	<i>sp.</i>	2
	<i>tamurae</i>	1
	<i>typhi</i>	1
	<u><i>Orientia</i></u>	<i>tsutsugamushi</i>



STRAIN ORDER FORM

CSUR Account Number: *

Organization: *

First Name: *

Last Name: *

Phone: * (example: 33 (0)491 385517)

Fax:

E-mail: *

Street: *

City: *

Post Code: * (required)

Country:

	CSUR ref	Product Description	Unit Price in EUR	Quantity	Price in EUR
ex	R1	Rickettsia tamurae strain AT-1	750.00	<input type="text"/>	750.00
1			750.00	<input type="text"/>	
2			750.00	<input type="text"/>	
Total:					<input type="text"/>

Please fax (33 (0)491 38 77 72) or email the order form (didier.raoult@gmail.com)

Faculté de Médecine - 27, bvd Jean MOULIN - 13385 MARSEILLE Cédex 5 -FRANCE
 Tél :33 (0)491 32 43 75, Telefax : 33 (0)491 38 77 72, e-mail: Didier.Raoult @ medecine.univ-mrs.fr



STRAIN DEPOSIT FORM

To be completed by the strain's contributor or contributor's authorized representative. Please print or type.

Agent: _____ Strain: _____
 Taxonomic classification : _____

1. Background information

- a. This strain was isolated by: _____
- b. From (host): _____ Organ: _____
 Tissue: _____ Fluid: _____
- Was this strain obtained from human subjects? Yes No
- c. Clinical disease or symptoms exhibited by host: _____
- d. Reference. *Please enclose a copy of relevant references.*
- e. Officially recognized as reference strain by (committee): _____
- f. List any special handling requirements: _____
- g. Recommended storage conditions (temp, etc.): _____
- h. Recommended method for rapid identification (*i.e.*, antibody and source): _____
- i. Host range: _____ Incubation: _____
 Circle host of choice for *in vitro* propagation _____ days/temp
- j. Effect (type of CPE, etc.): _____
- k. Special characteristics (physical properties, stability, cross reactions, hemolysin production, presence or absence of mycoplasma, sequence information, etc.): _____
- l. If you did not isolate this strain, indicate from whom you received it: _____

2. Reason for deposit (new taxon, attenuated strain, utility as a vector, etc.): _____

3. Properties of material

- a. Propagated in (host cells, animal or tissue): _____
- b. Medium used, etc.: _____
- c. Titer (list as units/volume, *i.e.*, PFU/ml): _____ Titer date: _____
- d. Titer conditions (host system, route of inoculum, days to final reading): _____
- e. Final preparation (proportion of suspending medium, cryoprotectants, antibiotics, etc.): _____
- f. Passage level (full passage history of material deposited): _____

4. Safety information

a. Is the strain hazardous for humans? _____ Animals? _____ Plants? _____

If yes, what is the recommended Biosafety level for working with this culture? (refer online to www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/bmbl4toc.htm): _____

b. Does this agent require any special permits? Yes No If yes, please specify? _____

c. List any routine vaccinations or surveillance provided to investigators handling this agent: _____

5. Legal status of deposit: check either **a** or **b** to determine the conditions under which the culture is deposited at CSUR (**either a or b MUST BE CHECKED**):

a) This is a bailment deposit. The contributor designated below understands that this material is for deposit in the CSUR general collection. It will be examined, and if accepted by the CSUR, batches will be made and distributed to the scientific community for a fee to cover expenses.

b) This is a deed-of gift deposit. The contributor designated below hereby gives CSUR ownership of the transferred quantity of material, with the authority to reproduce, use, give, sell, or otherwise transfer the material to third parties who also may reproduce, use, and further transfer the material, as permitted by CSUR.

Gift on behalf of the following donor: _____

6. CSUR may, in accordance with its then current procedures and resources, authenticate (if appropriate) and preserve the material.

7. This form states the entire agreement between the parties regarding the material. The undersigned are authorized to execute this agreement.

Contributor

*Duly Authorized for Contributor's Institution
(if required by Contributor's Institution)*

Signature Date

Signature Date

Printed Name and Title

Printed Name and Title

Institution

Institution

Mailing Address

Mailing Address

Telephone

Telephone

Fax

Fax

Email

Email

Please fax (33 (0)491 38 77 72) or email the order form (didier.raoult@gmail.com)

Tableau 3. Catalogue de souches de la collection de souches de l'Unité des Rickettsies (CSUR)

GENUS	SPECIES	STRAIN name	ORIGIN	CSUR References
<i>Bartonella</i>	<i>australis</i>	AUST/NH2 [†]	Blood	CSUR B1
<i>Bartonella</i>	<i>australis</i>	AUST/NH2	Blood	CSUR B2
<i>Bartonella</i>	<i>australis</i>	AUST/NH3	Blood	CSUR B3
<i>Bartonella</i>	<i>alsatica</i>	IBS 382 [†]	Blood	CSUR B4
<i>Bartonella</i>	<i>birtlesii</i>	IBS 325 [†]	Blood	CSUR B5
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	91-4 [†]		CSUR B6
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	URBBCiNHV319	Blood	CSUR B7
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	URBBCiNHV320	Blood	CSUR B8
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	URBBCiNHV321	Blood	CSUR B9
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	URBBCiNHV345	Blood	CSUR B10
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	URBBCiNHV346	Blood	CSUR B11
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	URBBCiNHV347	Blood	CSUR B12
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	URBBCiNHV348	Blood	CSUR B13
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	URBBCiNHV349	Blood	CSUR B14
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	URBBCiNHV350	Blood	CSUR B15
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	URBBCiNHV351	Blood	CSUR B16
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	URBBCiNHV353	Blood	CSUR B17
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	URBBCiNHV359	Blood	CSUR B18
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	URBBGaNHV360	Blood	CSUR B19
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	URBBKNHV372	Blood	CSUR B20
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG9-1	Blood	CSUR B621
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG9-2	Blood	CSUR B622
<i>Bartonella</i>	<i>capreoli</i>	IBS 193 [†]	Blood	CSUR B21
<i>Bartonella</i>	<i>chomelii</i>	A828 [†]	Blood	CSUR B22
<i>Bartonella</i>	<i>clarridgeiae</i>	73 [†]		CSUR B23
<i>Bartonella</i>	<i>clarridgeiae</i>	URBCMNH27	Blood	CSUR B24
<i>Bartonella</i>	<i>clarridgeiae</i>	URBCMNH28	Blood	CSUR B25
<i>Bartonella</i>	<i>clarridgeiae</i>	URBCMNH29	Blood	CSUR B26
<i>Bartonella</i>	<i>clarridgeiae</i>	URBCMNH30	Blood	CSUR B27
<i>Bartonella</i>	<i>clarridgeiae</i>	URBCMNH31	Blood	CSUR B28

<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCMNH53	Blood	CSUR B29
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCMNH68	Blood	CSUR B30
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCMNH69	Blood	CSUR B31
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCMNH70	Blood	CSUR B32
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCMNH71	Blood	CSUR B33
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCMNH73	Blood	CSUR B34
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCMNH74	Blood	CSUR B35
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCMNH75	Blood	CSUR B36
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCMNH76	Blood	CSUR B37
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCMNH83	Blood	CSUR B38
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCMNH157	Blood	CSUR B39
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCMNH160	Blood	CSUR B40
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCMNH237	Blood	CSUR B41
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCMNH238	Blood	CSUR B42
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCGa NHD 313	Blood	CSUR B43
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCGa NHD 314	Blood	CSUR B44
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCGa NHD 315	Blood	CSUR B45
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCGa NHD 316	Blood	CSUR B46
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCGa NHD 317	Blood	CSUR B47
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCGa NHD 318	Blood	CSUR B48
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	URBCGa NHD 330	Blood	CSUR B49
<i>Bartonella coopersplainsensis</i>	AUST/NH20 ^T	Rattus leucopus blood Australia	CSUR B619
<i>Bartonella doshiae</i>	R18 ^T	Blood	CSUR B50
<i>Bartonella elizabethae</i>	F9251 ^T	Blood	CSUR B51
<i>Bartonella florenciae</i>	R4 ^T	Arsenophonus nasoniae	CSUR B627
<i>Bartonella grahamii</i>	V2 ^T	Blood	CSUR B52
<i>Bartonella henselae</i>	Houston-1 ^T	Blood	CSUR B53
<i>Bartonella henselae</i>	URBHLLY8	Lymph node	CSUR B54
<i>Bartonella henselae</i>	URBHLIE9	Blood	CSUR B55
<i>Bartonella henselae</i>	URBHPNHF11	Blood	CSUR B56
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNH32	Blood	CSUR B57
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNH33	Blood	CSUR B58
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNH34H	Blood	CSUR B59
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNH35	Blood	CSUR B60
<i>Bartonella henselae</i>	URBHTOIE49	Cardiac valve	CSUR B61
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNH50H	Blood	CSUR B62
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNH51H	Blood	CSUR B63

<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC52H	Blood	CSUR B64
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC54H	Blood	CSUR B65
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC55H	Blood	CSUR B66
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC56H	Blood	CSUR B67
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC57M	Blood	CSUR B68
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC58H	Blood	CSUR B69
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC59H	Blood	CSUR B70
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC67	Blood	CSUR B71
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC72H	Blood	CSUR B72
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC77M	Blood	CSUR B73
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC78M	Blood	CSUR B74
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC79H	Blood	CSUR B75
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC80H	Blood	CSUR B76
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC81M	Blood	CSUR B77
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC82M	Blood	CSUR B78
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC84M	Blood	CSUR B79
<i>Bartonella henselae</i>	Australie110	Lymph node	CSUR B80
<i>Bartonella henselae</i>	Australie111	Lymph node	CSUR B81
<i>Bartonella henselae</i>	Australie112	Lymph node	CSUR B82
<i>Bartonella henselae</i>	Australie113	Lymph node	CSUR B83
<i>Bartonella henselae</i>	Australie114	Lymph node	CSUR B84
<i>Bartonella henselae</i>	Australie115	Lymph node	CSUR B85
<i>Bartonella henselae</i>	Australie116	Lymph node	CSUR B86
<i>Bartonella henselae</i>	Australie117	Lymph node	CSUR B87
<i>Bartonella henselae</i>	Australie118	Lymph node	CSUR B88
<i>Bartonella henselae</i>	Australie119	Lymph node	CSUR B89
<i>Bartonella henselae</i>	Australie120	Lymph node	CSUR B90
<i>Bartonella henselae</i>	Australie121	Lymph node	CSUR B91
<i>Bartonella henselae</i>	Australie123	Lymph node	CSUR B92
<i>Bartonella henselae</i>	Australie124	Lymph node	CSUR B93
<i>Bartonella henselae</i>	Australie125	Lymph node	CSUR B94
<i>Bartonella henselae</i>	Australie126	Lymph node	CSUR B95
<i>Bartonella henselae</i>	Australie127	Lymph node	CSUR B96
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMMNHC128	Blood	CSUR B97
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMMNHC129	Blood	CSUR B98
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMMNHC130	Blood	CSUR B99
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC154	Blood	CSUR B100
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC155	Blood	CSUR B101
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC156	Blood	CSUR B102
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMMNHC159	Blood	CSUR B103
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMMNHC161	Blood	CSUR B104
<i>Bartonella henselae</i>	BHD234	Blood	CSUR B105
<i>Bartonella henselae</i>	BHD235	Blood	CSUR B106
<i>Bartonella henselae</i>	BHD236	Blood	CSUR B107
<i>Bartonella henselae</i>	BHD239	Blood	CSUR B108
<i>Bartonella henselae</i>	BHD240	Blood	CSUR B109

<i>Bartonella henselae</i>	BHD241	Blood	CSUR B110
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMNHC259	Blood	CSUR B111
<i>Bartonella henselae</i>	URBHNIOLY266	Lymph node	CSUR B112
<i>Bartonella henselae</i>	URBHCAL1LNHC268	Blood	CSUR B113
<i>Bartonella henselae</i>	URBHHLNHC269	Blood	CSUR B114
<i>Bartonella henselae</i>	URBHHLNHC270A	Blood	CSUR B115
<i>Bartonella henselae</i>	URBHHLNHC270B	Blood	CSUR B116
<i>Bartonella henselae</i>	URBHCal1LNHC271	Blood	CSUR B117
<i>Bartonella henselae</i>	URBHZF1LNHC272A	Blood	CSUR B118
<i>Bartonella henselae</i>	URBHZF1LNHC272B	Blood	CSUR B119
<i>Bartonella henselae</i>	URBHZF1TNHC293	Blood	CSUR B120
<i>Bartonella henselae</i>	URBHZF1TNHC294	Blood	CSUR B121
<i>Bartonella henselae</i>	URBHZF1TNHC300	Blood	CSUR B122
<i>Bartonella henselae</i>	URBHZF1TNHC301	Blood	CSUR B123
<i>Bartonella henselae</i>	URBHZFITNHC302	Blood	CSUR B124
<i>Bartonella henselae</i>	URBHZFITNHC304	Blood	CSUR B125
<i>Bartonella henselae</i>	URBHFizzMNHC305	Blood	CSUR B126
<i>Bartonella henselae</i>	URBHFizzMNHC306	Blood	CSUR B127
<i>Bartonella henselae</i>	URBHFizzMNHC307	Blood	CSUR B128
<i>Bartonella henselae</i>	URBHFizzMNHC308	Blood	CSUR B129
<i>Bartonella henselae</i>	URBHMIE356	Cardiac valve	CSUR B130
<i>Bartonella henselae</i>	URBHIETHAI391	Cardiac valve Blood	CSUR B626
<i>Bartonella koehlerae</i>	C-29 ^T		CSUR B131
<i>Bartonella koehlerae</i>	URBKHMNHC242	Blood	CSUR B132
<i>Bartonella massiliensis</i>	OS09	Tick	CSUR B624
<i>Bartonella massiliensis</i>	OS23	Tick	CSUR B625
<i>Bartonella phoceensis</i>	16120		CSUR B620
<i>Bartonella queenslandensis</i>	AUST/NH5	Rattus tunneyi blood Australia	CSUR B614
<i>Bartonella queenslandensis</i>	AUST/NH8	Rattus fuscipes blood Australia	CSUR B615
<i>Bartonella queenslandensis</i>	AUST/NH11	Rattus cornuatus blood Australia	CSUR B616
<i>Bartonella queenslandensis</i>	AUST/NH12T	Melomys sp. blood Australia	CSUR B617
<i>Bartonella queenslandensis</i>	AUST/NH15	Rattus leucopus blood Australia Blood	CSUR B618
<i>Bartonella quintana</i>	Fuller ^T		CSUR B133
<i>Bartonella quintana</i>	Toulouse		CSUR B134
<i>Bartonella quintana</i>	URBQPIEH2	Blood	CSUR B135
<i>Bartonella quintana</i>	URBQGBAA3	Blood	CSUR B136
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMLY4	Blood	CSUR B137

<i>Bartonella quintana</i>	URBQMLYI5	Bone marrow	CSUR B138
<i>Bartonella quintana</i>	URBQPBA7	Blood	CSUR B139
<i>Bartonella quintana</i>	URBQTBAAH1	Blood	CSUR B140
<i>Bartonella quintana</i>	URBQLIEH6	Blood	CSUR B141
<i>Bartonella quintana</i>	URBQPIE10	Blood	CSUR B142
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMAS12	Blood	CSUR B143
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMAS13	Blood	CSUR B144
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMAS14	Blood	CSUR B145
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMAS15	Blood	CSUR B146
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF16	Blood	CSUR B147
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF17	Blood	CSUR B148
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF18	Blood	CSUR B149
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF19	Blood	CSUR B150
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF20	Blood	CSUR B151
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF21	Blood	CSUR B152
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF22	Blood	CSUR B153
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMBA23	Blood	CSUR B154
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF24	Blood	CSUR B155
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF36	Blood	CSUR B156
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF37	Blood	CSUR B157
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF38	Blood	CSUR B158
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF39	Blood	CSUR B159
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF40	Blood	CSUR B160
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF41	Blood	CSUR B161
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF42	Blood	CSUR B162
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF43	Blood	CSUR B163
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF44	Blood	CSUR B164
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF45	Blood	CSUR B165
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF46	Blood	CSUR B166
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF47	Blood	CSUR B167
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF48	Blood	CSUR B168
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF60	Blood	CSUR B169
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF61	Blood	CSUR B170
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF62	Cardiac valve	CSUR B171
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF63	Blood	CSUR B172
<i>Bartonella quintana</i>	URBQM64	Lymph node	CSUR B173
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF65	Blood	CSUR B174
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF66	Blood	CSUR B175
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF85	Blood	CSUR B176
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP86	Pediculus humanus	CSUR B177
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP87	humanus	CSUR B178
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF88	humanus	CSUR B179
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP89	Blood	CSUR B179
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP89	Pediculus humanus	CSUR B180

			humanus	
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP90	Pediculus humanus	CSUR B181
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP91	Pediculus humanus	CSUR B182
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP92	Pediculus humanus	CSUR B183
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP93	Pediculus humanus	CSUR B184
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP94	humanus	CSUR B185
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF95	Blood	CSUR B186
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF96	Blood	CSUR B187
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF97	Blood	CSUR B188
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF98	Blood	CSUR B189
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF99	Blood	CSUR B190
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF100	Blood	CSUR B191
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF101	Blood	CSUR B192
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP102	Pediculus humanus	CSUR B193
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP103	Pediculus humanus	CSUR B194
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP104	Pediculus humanus	CSUR B195
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF105	Blood	CSUR B196
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF106	Blood	CSUR B197
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF107	Blood	CSUR B198
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP108	Pediculus humanus	CSUR B199
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP109	Pediculus humanus	CSUR B200
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF122	Blood	CSUR B201
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF131	Blood	CSUR B202
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQROIE132	Cardiac valve	CSUR B203
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF133	Blood	CSUR B204
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF138	Blood	CSUR B205
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF139	Blood	CSUR B206
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF139B	Blood	CSUR B207
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF139C	Blood	CSUR B208
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF139D	Blood	CSUR B209
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP 140	Pediculus humanus	CSUR B210

<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF141	Blood	CSUR B211
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF141B	Blood	CSUR B212
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF141C	Blood	CSUR B213
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF142	Blood	CSUR B214
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF142B	Blood	CSUR B215
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP143A	Pediculus humanus	CSUR B216
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP143B	Pediculus humanus	CSUR B217
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP143C	Pediculus humanus	CSUR B218
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF144	Blood	CSUR B219
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP145A	Pediculus humanus	CSUR B220
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP145B	Pediculus humanus	CSUR B221
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP145C	Pediculus humanus	CSUR B222
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF146	Blood	CSUR B223
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF146C	Blood	CSUR B224
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF146D	Blood	CSUR B225
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF146E	Blood	CSUR B226
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF146F	Blood	CSUR B227
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP147A	Pediculus humanus	CSUR B228
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP147B	Pediculus humanus	CSUR B229
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP147C	Pediculus humanus	CSUR B230
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP147D	Pediculus humanus	CSUR B231
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTD148	Blood	CSUR B232
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF148B	Blood	CSUR B233
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF149	Blood	CSUR B234
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF150	Pediculus humanus	CSUR B235
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP151A	Pediculus humanus	CSUR B236
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP151B	Pediculus humanus	CSUR B237
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP151C	Pediculus humanus	CSUR B238

<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP151D	Pediculus humanus humanus	CSUR B239
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP151E	humanus	CSUR B240
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF152	Blood	CSUR B241
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF152B	Blood	CSUR B242
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF153	Blood	CSUR B243
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP158A	Pediculus humanus	CSUR B244
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP158B	humanus	CSUR B245
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQPTF162	Blood	CSUR B246
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQPLY163	Blood	CSUR B247
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF188	Blood	CSUR B248
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF 188 B	Blood	CSUR B249
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF188C	Blood	CSUR B250
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF188D	Blood	CSUR B251
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF188E	Blood	CSUR B252
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP189A	Pediculus humanus humanus	CSUR B253
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP189B	humanus	CSUR B254
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP189C	Pediculus humanus humanus	CSUR B255
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP190A	humanus	CSUR B256
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP190B	Pediculus humanus	CSUR B257
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP190C	humanus	CSUR B258
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP190D	Pediculus humanus	CSUR B259
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP191A	humanus	CSUR B260
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP191B	Pediculus humanus	CSUR B261
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP191C	humanus	CSUR B262
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP191D	Pediculus humanus	CSUR B263
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP191E	humanus	CSUR B264

			humanus	
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP191F	Pediculus humanus	CSUR B265
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP191G	Pediculus humanus	CSUR B266
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP191H	Pediculus humanus	CSUR B267
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192A	Pediculus humanus	CSUR B268
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192B	Pediculus humanus	CSUR B269
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192C	Pediculus humanus	CSUR B270
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192D	Pediculus humanus	CSUR B271
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192E	Pediculus humanus	CSUR B272
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192F	Pediculus humanus	CSUR B273
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192G	Pediculus humanus	CSUR B274
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192H	Pediculus humanus	CSUR B275
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192I	Pediculus humanus	CSUR B276
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192J	Pediculus humanus	CSUR B277
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192K	Pediculus humanus	CSUR B278
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192L	Pediculus humanus	CSUR B279
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192M	Pediculus humanus	CSUR B280
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192N	Pediculus humanus	CSUR B281
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192P	Pediculus humanus	CSUR B282
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192Q	Pediculus humanus	CSUR B283

<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192R	Pediculus humanus humanus	CSUR B284
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192S	Pediculus humanus humanus	CSUR B285
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP192T	Pediculus humanus humanus	CSUR B286
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP193	Pediculus humanus humanus	CSUR B287
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP194	Pediculus humanus humanus	CSUR B288
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP195A	Pediculus humanus humanus	CSUR B289
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP195B	Pediculus humanus humanus	CSUR B290
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP195C	Pediculus humanus humanus	CSUR B291
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP195D	Pediculus humanus humanus	CSUR B292
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP195E	Pediculus humanus humanus	CSUR B293
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP195F	Pediculus humanus humanus	CSUR B294
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP195G	Pediculus humanus humanus	CSUR B295
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP195H	Pediculus humanus humanus	CSUR B296
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP195I	Pediculus humanus humanus	CSUR B297
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP196A	Pediculus humanus humanus	CSUR B298
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP196B	Pediculus humanus humanus	CSUR B299
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP196C	Pediculus humanus humanus	CSUR B300
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP196D	Pediculus humanus humanus	CSUR B301
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP196E	Pediculus humanus humanus	CSUR B302
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP196F	Pediculus humanus humanus	CSUR B303

<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP196G	Pediculus humanus humanus	CSUR B304
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP196H	Pediculus humanus humanus	CSUR B305
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP197A	Pediculus humanus humanus	CSUR B306
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP197B	Pediculus humanus humanus	CSUR B307
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP197C	Pediculus humanus humanus	CSUR B308
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP197D	Pediculus humanus humanus	CSUR B309
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP197E	Pediculus humanus humanus	CSUR B310
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP197F	Pediculus humanus humanus	CSUR B311
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP197G	Pediculus humanus humanus	CSUR B312
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP197H	Pediculus humanus humanus	CSUR B313
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP197I	Pediculus humanus humanus	CSUR B314
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP197J	Pediculus humanus humanus	CSUR B315
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP197K	Pediculus humanus humanus	CSUR B316
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198A	Pediculus humanus humanus	CSUR B317
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198B	Pediculus humanus humanus	CSUR B318
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198C	Pediculus humanus humanus	CSUR B319
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198D	Pediculus humanus humanus	CSUR B320
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198E	Pediculus humanus humanus	CSUR B321
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198F	Pediculus humanus humanus	CSUR B322
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198G	Pediculus humanus humanus	CSUR B323

<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198H	Pediculus humanus humanus	CSUR B324
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198I	Pediculus humanus humanus	CSUR B325
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198J	Pediculus humanus humanus	CSUR B326
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198K	Pediculus humanus humanus	CSUR B327
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198L	Pediculus humanus humanus	CSUR B328
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198M	Pediculus humanus humanus	CSUR B329
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198N	Pediculus humanus humanus	CSUR B330
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198P	Pediculus humanus humanus	CSUR B331
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198Q	Pediculus humanus humanus	CSUR B332
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198R	Pediculus humanus humanus	CSUR B333
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP198S	humanus	CSUR B334
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF199	Blood	CSUR B335
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF200	Blood	CSUR B336
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF200B	Blood	CSUR B337
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF201	Blood	CSUR B338
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF201B	Blood	CSUR B339
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF201C	Blood	CSUR B340
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF202A	Blood	CSUR B341
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF202B	Blood	CSUR B342
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF202C	Blood	CSUR B343
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF202D	Blood	CSUR B344
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF202E	Blood	CSUR B345
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF202F	Blood	CSUR B346
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF202G	Blood	CSUR B347
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF202H	Blood	CSUR B348
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF203	Blood	CSUR B349
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF203B	Blood	CSUR B350
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF204	Blood	CSUR B351
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF205	Blood	CSUR B352
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF206	Blood	CSUR B353
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF206B	Blood	CSUR B354
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF207	Blood	CSUR B355

<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF208	Blood	CSUR B356
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF208B	Blood	CSUR B357
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF208C	Blood	CSUR B358
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF208D	Blood	CSUR B359
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF208E	Blood	CSUR B360
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF208F	Blood	CSUR B361
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF208G	Blood	CSUR B362
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF208H	Blood	CSUR B363
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF208I	Blood	CSUR B364
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF209	Blood	CSUR B365
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF209B	Blood	CSUR B366
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF209C	Blood	CSUR B367
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP212A	Pediculus humanus	CSUR B368
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP212B	Pediculus humanus	CSUR B369
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP212C	Pediculus humanus	CSUR B370
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP212D	Pediculus humanus	CSUR B371
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP212E	Pediculus humanus	CSUR B372
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP213	Pediculus humanus	CSUR B373
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP214	Pediculus humanus	CSUR B374
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF215	Blood	CSUR B375
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP216A	Pediculus humanus	CSUR B376
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP216B	Pediculus humanus	CSUR B377
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF217	Blood	CSUR B378
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP218	Pediculus humanus	CSUR B379
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP218B	Pediculus humanus	CSUR B380
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP219	Pediculus humanus	CSUR B381
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP220	Pediculus humanus	CSUR B382
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP220B	Pediculus humanus	CSUR B383

<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP220C	Pediculus humanus humanus	CSUR B384
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP220D	Pediculus humanus humanus	CSUR B385
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP220E	Pediculus humanus humanus	CSUR B386
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP220F	Pediculus humanus humanus	CSUR B387
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP220G	humanus	CSUR B388
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF221	Blood	CSUR B389
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP222	Pediculus humanus humanus	CSUR B390
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP222B	humanus	CSUR B391
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF223	Blood	CSUR B392
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF223B	Blood	CSUR B393
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF223C	Blood	CSUR B394
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF223D	Blood	CSUR B395
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF223E	Blood	CSUR B396
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF223F	Blood	CSUR B397
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF223G	Blood	CSUR B398
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF223H	Blood	CSUR B399
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF223I	Blood	CSUR B400
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF223J	Blood	CSUR B401
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP225	Pediculus humanus humanus	CSUR B402
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP226A	Pediculus humanus humanus	CSUR B403
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP226B	humanus	CSUR B404
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF227	Blood	CSUR B405
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF227B	Blood	CSUR B406
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF227C	Blood	CSUR B407
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF227D	Blood	CSUR B408
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP228	Pediculus humanus humanus	CSUR B409
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMNHP228B	humanus	CSUR B410
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URMNHR229	Cardiac valve	CSUR B411
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF230	Blood	CSUR B412
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF230B	Blood	CSUR B413
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	URBQMTF230C	Blood	CSUR B414

<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF230D	Blood	CSUR B415
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF230E	Blood	CSUR B416
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF231	Blood	CSUR B417
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF231B	Blood	CSUR B418
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF231C	Blood	CSUR B419
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF231D	Blood	CSUR B420
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF231E	Blood	CSUR B421
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF232	Blood	CSUR B422
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF232B	Blood	CSUR B423
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF232C	Blood	CSUR B424
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF232D	Blood	CSUR B425
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF232E	Blood	CSUR B426
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF232F	Blood	CSUR B427
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF232G	Blood	CSUR B428
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF232H	Blood	CSUR B429
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF232I	Blood	CSUR B430
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF232J	Blood	CSUR B431
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF232K	Blood	CSUR B432
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF232L	Blood	CSUR B433
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF233	Bone marrow (agar plate)	CSUR B434
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF233B	Bone marrow (cell culture)	CSUR B435
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF243	Blood	CSUR B436
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF243B	Blood	CSUR B437
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF243C	Blood	CSUR B438
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF243D	Blood	CSUR B439
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF244	Blood	CSUR B440
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF256	Blood	CSUR B441
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF256B	Blood	CSUR B442
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF256C	Blood	CSUR B443
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF256D	Blood	CSUR B444
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF256F	Blood	CSUR B445
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP260A	Pediculus humanus humanus	CSUR B446
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP260B	Pediculus humanus humanus	CSUR B447
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF261	Bone marrow	CSUR B448
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF262	Blood	CSUR B449
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMBA263	Skin biopsy	CSUR B450
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF264	Blood	CSUR B451
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF265	Blood	CSUR B452
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF267	Blood	CSUR B453
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF273	Blood	CSUR B454
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF274	Blood	CSUR B455
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF275	Blood	CSUR B456
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF275B	Blood	CSUR B457

<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF275C	Blood	CSUR B458
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF275D	Blood	CSUR B459
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF276	Blood	CSUR B460
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF276B	Blood	CSUR B461
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF276C	Blood	CSUR B462
		Pediculus humanus humanus	
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP277	Pediculus humanus	CSUR B463
		humanus	
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP278	humanus	CSUR B464
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF279	Blood	CSUR B465
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF279B	Blood	CSUR B466
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF280	Blood	CSUR B467
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF280B	Blood	CSUR B468
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF280C	Blood	CSUR B469
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF280D	Blood	CSUR B470
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF280E	Blood	CSUR B471
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF280F	Blood	CSUR B472
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF280G	Blood	CSUR B473
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF280H	Blood	CSUR B474
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF280I	Blood	CSUR B475
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF281	Blood	CSUR B476
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF281B	Blood	CSUR B477
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF281C	Blood	CSUR B478
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF281D	Blood	CSUR B479
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF282	Blood	CSUR B480
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF282B	Blood	CSUR B481
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF283	Blood	CSUR B482
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF284	Blood	CSUR B483
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF285	Blood	CSUR B484
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF285B	Blood	CSUR B485
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF286	Blood	CSUR B486
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF287	Blood	CSUR B487
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF287B	Blood	CSUR B488
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF288	Blood	CSUR B489
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF289	Blood	CSUR B490
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF290	Blood	CSUR B491
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF291	Blood	CSUR B492
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF291B	Blood	CSUR B493
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF292	Blood	CSUR B494
		Blood	
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP295		CSUR B495
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF296	Blood	CSUR B496
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF297	Blood	CSUR B497
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF298	Blood	CSUR B498
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF299	Blood	CSUR B499
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF303	Blood	CSUR B500

<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF309	Blood	CSUR B501
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF310	Cardiac valve	CSUR B502
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF311	Cardiac valve	CSUR B503
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF312	Cardiac valve	CSUR B504
<i>Bartonella quintana</i>	URBQPIE322	Blood	CSUR B505
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF323	Blood	CSUR B506
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF324	Blood	CSUR B507
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF325	Blood	CSUR B508
<i>Bartonella quintana</i>	URBQTIE326	Cardiac valve	CSUR B509
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMBA327	Skin biopsy	CSUR B510
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMIE 328	Cardiac valve	CSUR B511
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF329	Blood	CSUR B512
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF331	Blood	CSUR B513
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF332	Blood	CSUR B514
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF332B	Blood	CSUR B515
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF332C	Blood	CSUR B516
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF332D	Blood	CSUR B517
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF333	Blood	CSUR B518
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF333B	Blood	CSUR B519
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF333C	Blood	CSUR B520
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF333D	Blood	CSUR B521
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF334	Blood	CSUR B522
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF334B	Blood	CSUR B523
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF335	Blood	CSUR B524
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF335B	Blood	CSUR B525
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF335C	Blood	CSUR B526
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF336	Blood	CSUR B527
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF337	Blood	CSUR B528
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF338	Blood	CSUR B529
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF339	Blood	CSUR B530
<i>Bartonella quintana</i>	URBQKNHV340	Blood	CSUR B531
<i>Bartonella quintana</i>	URBQKNHV341	Blood	CSUR B532
<i>Bartonella quintana</i>	URBQKNHV352	Blood	CSUR B533
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF354	Blood	CSUR B534
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF354B	Blood	CSUR B535
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF355	Blood	CSUR B536
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF355B	Blood	CSUR B537
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF357	Blood	CSUR B538
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF357B	Blood	CSUR B539
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF357C	Blood	CSUR B540
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF373	Blood	CSUR B541
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP374	Pediculus humanus	CSUR B542
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP374A	Pediculus humanus	CSUR B543

<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP374B	Pediculus humanus humanus	CSUR B544
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP374C	Pediculus humanus humanus	CSUR B545
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP374D	Pediculus humanus humanus	CSUR B546
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMNHP375	Pediculus humanus humanus	CSUR B547
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF376	Blood	CSUR B548
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF377	Blood	CSUR B549
<i>Bartonella quintana</i>	URBQMTF378	Blood	CSUR B550
<i>Bartonella quintana</i>	pJMBGFP	Blood	CSUR B608
<i>Bartonella quintana</i>	URBQM406	Blood	
<i>Bartonella quintana</i>	URBQM407	Blood	
<i>Bartonella quintana</i>	URBQM409	Blood	
<i>Bartonella rattiaustraliani</i>	AUST/NH4T	Rattus tunneyi blood Australia	CSUR B609
<i>Bartonella rattiaustraliani</i>	AUST/NH9	Uromys caudimaculatus blood Australia	CSUR B610
<i>Bartonella rattiaustraliani</i>	AUST/NH10	Rattus leucopus blood Australia	CSUR B611
<i>Bartonella rattiaustraliani</i>	AUST/NH14	Rattus cornuatus blood Australia	CSUR B612
<i>Bartonella rattiaustraliani</i>	AUST/NH18	Melomys sp. blood Australia	CSUR B613
<i>Bartonella rattimassiliensis</i>	URBRMNHR168	Cardiac valve	CSUR B551
<i>Bartonella rattimassiliensis</i>	URBRMNHR169	Cardiac valve	CSUR B552
<i>Bartonella rattimassiliensis</i>	URBRMNHR170	Blood	CSUR B553
<i>Bartonella rattimassiliensis</i>	URBRMNHR173	Blood	CSUR B554
<i>Bartonella rattimassiliensis</i>	URBRMNHR178	Blood	CSUR B555
<i>Bartonella rattimassiliensis</i>	URBRMNHR179	Blood	CSUR B556
<i>Bartonella rattimassiliensis</i>	URBRMNHR180	Blood	CSUR B557
<i>Bartonella rattimassiliensis</i>	URBRMNHR182	Blood	CSUR B558
<i>Bartonella rattimassiliensis</i>	URBRMNHR186	Blood	CSUR B559
<i>Bartonella schoenbuchensis</i>	R1 ^T		CSUR B560
<i>Bartonella schoenbuchensis</i>	URBSMNH224	Blood	CSUR B561
<i>Bartonella schoenbuchensis</i>	URBSKNHV342	Blood	CSUR B562
<i>Bartonella schoenbuchensis</i>	URBSKNHV343	Blood	CSUR B563
<i>Bartonella schoenbuchensis</i>	URBSKNHV344	Blood	CSUR B564
<i>Bartonella schoenbuchensis</i>	URBSKNHV358	Blood	CSUR B565
<i>Bartonella schoenbuchensis</i>	URBSKNHV361	Blood	CSUR B566

<i>Bartonella</i>	<i>schoenbuchensis</i>	URBSKNHV362	Blood	CSUR B567
<i>Bartonella</i>	<i>schoenbuchensis</i>	URBSKNHV363	Blood	CSUR B568
<i>Bartonella</i>	<i>schoenbuchensis</i>	URBSKNHV364	Blood	CSUR B569
<i>Bartonella</i>	<i>schoenbuchensis</i>	URBSKNHV365	Blood	CSUR B570
<i>Bartonella</i>	<i>schoenbuchensis</i>	URBSKNHV366	Blood	CSUR B571
<i>Bartonella</i>	<i>schoenbuchensis</i>	URBSKNHV367	Blood	CSUR B572
<i>Bartonella</i>	<i>schoenbuchensis</i>	URBSKNHV368	Blood	CSUR B573
<i>Bartonella</i>	<i>schoenbuchensis</i>	URBSKNHV369	Blood	CSUR B574
<i>Bartonella</i>	<i>schoenbuchensis</i>	URBSKNHV370	Blood	CSUR B575
<i>Bartonella</i>	<i>schoenbuchensis</i>	URBSKNHV371	Blood	CSUR B576
<i>Bartonella</i>	<i>senegalensis</i>	OS02	Tick	CSUR B623
<i>Bartonella</i>	<i>taylorii</i>	M6 [†]	Blood	CSUR B577
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	IBS 506 [†]	Blood	CSUR B578
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR164	Cardiac valve	CSUR B579
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR165	Cardiac valve	CSUR B580
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR166	Cardiac valve	CSUR B581
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR167	Cardiac valve	CSUR B582
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR171	Blood	CSUR B583
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR171B	Cardiac valve	CSUR B584
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR172	Blood	CSUR B585
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR172B	Cardiac valve	CSUR B586
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR174	Blood	CSUR B587
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR175	Blood	CSUR B588
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR175B	Cardiac valve	CSUR B589
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR176	Blood	CSUR B590
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR176B	Cardiac valve	CSUR B591
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR177	Blood	CSUR B592
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR181	Blood	CSUR B593
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR183	Blood	CSUR B594
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR184	Blood	CSUR B595
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR185	Blood	CSUR B596
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR187	Blood	CSUR B597
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR210	Blood	CSUR B598
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR211A	Blood	CSUR B599
<i>Bartonella</i>	<i>tribocorum</i>	URBTMHR211B	Blood	CSUR B600
<i>Bartonella</i>	<i>vinsonii</i> subsp. <i>Vinsonii</i>	Baker [†]	Spleen	CSUR B601
<i>Bartonella</i>	subsp. <i>Berkhoffii</i>	93-C01 [†]	Blood	CSUR B602
<i>Bartonella</i>	subsp. <i>arupensis</i>	94-513 [†]	Blood	CSUR B603

<i>Bartonella</i>	<i>weissi</i>	URBWM134	Blood	CSUR B604
<i>Bartonella</i>	<i>weissi</i>	URBWM135	Blood	CSUR B605
<i>Bartonella</i>	<i>weissi</i>	URBWM136	Blood	CSUR B606
<i>Bartonella</i>	<i>weissi</i>	URBWM137	Blood	CSUR B607
<i>Bartonella</i>	<i>australis</i> 4	AUST/NH4		CSUR B608
<i>Bartonella</i>	<i>australis</i> 9	AUST/NH6		CSUR B610
<i>Bartonella</i>	<i>australis</i> 13	AUST/NH8		CSUR B611
<i>Bartonella</i>	<i>australis</i> 14	AUST/NH9		CSUR B612
<i>Bartonella</i>	<i>australis</i> 17	AUST/NH12		CSUR B613
<i>Bartonella</i>	<i>australis</i> 19	AUST/NH14		CSUR B614
<i>Bartonella</i>	<i>australis</i> 20	AUST/NH26		CSUR B615
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG20		CSUR B616
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG31		CSUR B617
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG22		CSUR B618
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG33		CSUR B619
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG18		CSUR B620
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG30		CSUR B621
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG19		CSUR B622
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG34-2		CSUR B623
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG28		CSUR B624
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG10		CSUR B625
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG29		CSUR B626
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG7		CSUR B627
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG25		CSUR B628
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG26		CSUR B629
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG2		CSUR B630
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG23		CSUR B631
<i>Bartonella</i>	<i>bovis</i>	BVG5		CSUR B632
<i>Bartonella</i>	<i>bacilliformis</i>			CSUR B633
<i>Bartonella</i>	<i>quintana</i>	oklahoma		CSUR B634
<i>Bartonella</i>	<i>henselae</i>	8534 chat 101		CSUR B635
<i>Bartonella</i>	<i>henselae</i>	9535 chat 102		CSUR B636
<i>Bartonella</i>	<i>henselae</i>	bart0030 thailandivca (11300160)		CSUR B637
<i>Bartonella</i>	<i>henselae</i>	29		CSUR B638
<i>Bartonella</i>	<i>birtlesii</i>	69H12		CSUR B639
<i>Bartonella</i>	<i>birtlesii</i>	69E4		CSUR B640
<i>Bartonella</i>	<i>birtlesii</i>	69E7		CSUR B641
<i>Bartonella</i>	<i>birtlesii</i>	69E11		CSUR B642
<i>Rickettsia</i>	<i>aeschlimannii</i>	MC16 ^T	Tick	CSUR R8
<i>Rickettsia</i>	<i>aeschlimannii</i>	URRAesMNHT50	Tick	CSUR R9
<i>Rickettsia</i>	<i>aeschlimannii</i>	URRAesMNHT51	Tick	CSUR R10
<i>Rickettsia</i>	<i>aeschlimannii</i>	URRAesMNHT51B	Tick	CSUR R11
<i>Rickettsia</i>	<i>aeschlimannii</i>	URRAesMNHT55	Tick	CSUR R12
<i>Rickettsia</i>	<i>aeschlimannii</i>	URRAesMNHT56	Tick	CSUR R13
<i>Rickettsia</i>	<i>aeschlimannii</i>			CSUR R14

<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	ESF-5 ^T	Tick	CSUR R15
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFMFe12	Skin biopsy	CSUR R16
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFPFfe15	Skin biopsy	CSUR R17
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFCFMFEEe16	Skin biopsy	CSUR R18
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFCFfe20	Skin biopsy	CSUR R19
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFCFfe21	Skin biopsy	CSUR R20
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFm23	Skin biopsy	CSUR R21
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFBDFFe24	Skin biopsy	CSUR R22
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFPFfe26A	Skin biopsy	CSUR R23
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFPFfe26B	Skin biopsy	CSUR R24
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFMFfe34	Skin biopsy	CSUR R25
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFPFfe38	Skin biopsy	CSUR R26
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFMFfe42	Skin biopsy	CSUR R27
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFMFfe43	Skin biopsy	CSUR R28
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFMeFFe63	Skin biopsy	CSUR R29
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFm81	Tick	CSUR R30
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFGRFFe84	Skin biopsy	CSUR R31
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFGRFFe85	Skin biopsy	CSUR R32
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAF87	Skin biopsy	CSUR R33
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFGRFFe89	Skin biopsy	CSUR R34
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFORFFe90	Skin biopsy	CSUR R35
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFOL93	Skin biopsy	CSUR R36
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFNHT118	Tick	CSUR R172
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFNHT119	Tick	CSUR R173
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFNHT120	Tick	CSUR R174
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFR149	Skin biopsy	
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFR150	Skin biopsy	
<i>Rickettsia</i>	<i>africae</i>	URRAFR154	Skin biopsy	
<i>Rickettsia</i>	<i>akari</i>	MK ^T		CSUR R37
<i>Rickettsia</i>	<i>amblyommii</i>	Darkwater	Tick	CSUR R169
<i>Rickettsia</i>	<i>argasii</i>	T170-B	Tick	CSUR R179
<i>Rickettsia</i>	<i>asiatica</i>	IO-1 ^T	Tick	CSUR R2
<i>Rickettsia</i>	<i>asiatica</i>	IO-2	Tick	CSUR R4
<i>Rickettsia</i>	<i>asiatica</i>	IO-12	Tick	CSUR R5
<i>Rickettsia</i>	<i>asiatica</i>	IO-25	Tick	CSUR R6
<i>Rickettsia</i>	<i>asiatica</i>	IO-38	Tick	CSUR R7
<i>Rickettsia</i>	<i>australis</i>	Phillips ^T	Tick	CSUR R38
<i>Rickettsia</i>	<i>bellii</i>	369L42-1 ^T	Tick	CSUR R39
<i>Rickettsia</i>	<i>canadensis</i>	2678 ^T	Tick	CSUR R40
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i>			
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	Malish 7 ^T	Unknown	CSUR R41
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	Moroccan ^T	Unknown	CSUR R42
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	M1	Tick	CSUR R43
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp.	Zim1	Tick	CSUR R44

	<i>conorii</i>			
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>conorii</i>	ZimA	Tick	CSUR R45
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	Kenya	Tick	CSUR R46
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	Spain96	Tick	CSUR R47
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	16-B	Tick	CSUR R48
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	SV9	Tick	CSUR R49
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	Portugal4S	Skin biopsy	CSUR R50
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	Portugal454	Skin biopsy	CSUR R51
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	Portugal821	Skin biopsy	CSUR R52
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFrance1		CSUR R53
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFrance2		CSUR R55
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCSpain3		CSUR R56
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFranceFEe4		CSUR R57
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFranceFEe5		CSUR R58
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFranceFEe6	Blood	CSUR R59
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFranceE7	Blood	CSUR R60
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFranceFEe8	Skin biopsy	CSUR R61
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFranceF9	Blood	CSUR R62
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFrance10	Blood	CSUR R63
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFranceFE11A	Skin biopsy	CSUR R64
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFranceFE11B	Blood	CSUR R65
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFranceFE17	Skin biopsy	CSUR R66
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCAlgeria18	Skin biopsy	CSUR R67
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFranceFEe25	Skin biopsy	CSUR R68
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCTunisia28	Blood	CSUR R69
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCroatia29	Blood	CSUR R70
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFranceFEe31	Skin biopsy	CSUR R71
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFranceFEe32	Blood	CSUR R72
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFranceFEe35	Skin biopsy	CSUR R73
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	URRCFranceFEe39	Skin biopsy	CSUR R74
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp. <i>conorii</i>	URRCFranceFEe40	Skin biopsy	CSUR R75

	<i>Conorii</i>			
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe41	Skin biopsy	CSUR R76
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe44	Tick	CSUR R77
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe45		CSUR R78
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe46	Tick	CSUR R79
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe47	Tick	CSUR R80
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe48	Blood	CSUR R81
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe48B	Skin biopsy	CSUR R83
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe49	Skin biopsy	CSUR R84
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe53	Skin biopsy	CSUR R85
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe54	Skin biopsy	CSUR R86
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe57	Skin biopsy	CSUR R87
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCTurkey58	Skin biopsy	CSUR R88
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCTurkey59	Skin biopsy	CSUR R89
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe60	Blood	CSUR R90
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCTurkey61	Skin biopsy	CSUR R91
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceNHT62	Tick	CSUR R92
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe66A	Skin biopsy	CSUR R93
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe66B	Blood	CSUR R94
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe67	Skin biopsy	CSUR R95
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe68	Blood	CSUR R96
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCNHT70	Tick	CSUR R97
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCNHT71	Tick	CSUR R98
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCFranceFEe72	Skin biopsy	CSUR R99
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCAIFeE74	Skin biopsy	CSUR R100
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCAIFeE75	Skin biopsy	CSUR R101
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCAIFeE77	Skin biopsy	CSUR R102
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCAIFeE77B	Skin biopsy	CSUR R103
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCAIFeE78	Skin biopsy	CSUR R104
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCAIFeE79	Skin biopsy	CSUR R105
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i> subsp.	URRCAIFeE80	Skin biopsy	CSUR R106

	<i>Conorii</i>			
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCAIFe83	Skin biopsy	CSUR R107
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCAIFe86	Skin biopsy	CSUR R108
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCAIFe88	Skin biopsy	CSUR R109
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCSi94	Skin biopsy	CSUR R110
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCNHT95	Skin biopsy	CSUR R111
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCNHT96	Skin biopsy	CSUR R112
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCNHT97	Skin biopsy	CSUR R113
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCTunFEe98	Skin biopsy	CSUR R114
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>Conorii</i>	URRCNHT99	Skin biopsy	CSUR R115
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>indica</i>	ITTR [†]		CSUR R116
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>caspia</i>	A-167 [†]	Tick	CSUR R117
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>caspia</i>	Chad	Skin biopsy	CSUR R118
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>israelensis</i>	ISTTCDC1 [†]	Tick	CSUR R119
	<i>conorii</i> subsp.			
<i>Rickettsia</i>	<i>israelensis</i>	Portugal426	Skin biopsy	CSUR R120
<i>Rickettsia</i>	<i>felis</i>	URRWXCa2 [†]	Flea	CSUR R121
<i>Rickettsia</i>	<i>felis</i>	Pete	Flea	CSUR R166
<i>Rickettsia</i>	<i>felis</i>	Bâton Rouge	Flea	CSUR R167
<i>Rickettsia</i>	<i>gravesii</i>	BWI-1 [†]	Tick	CSUR R172
<i>Rickettsia</i>	<i>heilongjiangensis</i>	054 [†]	Tick	CSUR R54
<i>Rickettsia</i>	<i>heilongjiangensis</i>	Hulini HL-93	Tick	CSUR R168
<i>Rickettsia</i>	<i>helvetica</i>	C9P9 [†]	Tick	CSUR R122
<i>Rickettsia</i>	<i>helvetica</i>	IM1	Tick	CSUR R123
<i>Rickettsia</i>	<i>helvetica</i>	IP1	Tick	CSUR R124
<i>Rickettsia</i>	<i>helvetica</i>	URRHeIMNHT44	Tick	CSUR R125
<i>Rickettsia</i>	<i>honei</i>	RB [†]	Tick	CSUR R126
<i>Rickettsia</i>	<i>honei</i>	TT-118	Tick	CSUR R127
<i>Rickettsia</i>	<i>japonica</i>	YM [†]	Tick	CSUR R128
<i>Rickettsia</i>	<i>japonica</i>	FLA1	Tick	CSUR R129
<i>Rickettsia</i>	<i>japonica</i>	DT1	Tick	CSUR R130
<i>Rickettsia</i>	<i>massiliae</i>	Mtu1 [†]	Tick	CSUR R131
<i>Rickettsia</i>	<i>massiliae</i>	Mtu5	Tick	CSUR R132
<i>Rickettsia</i>	<i>massiliae</i>	Bar29	Tick	CSUR R133
<i>Rickettsia</i>	<i>massiliae</i>	URRMasMNHT52	Tick	CSUR R134
<i>Rickettsia</i>	<i>massiliae</i>	URRMasMNHT64	Tick	CSUR R135
<i>Rickettsia</i>	<i>massiliae</i>	URRMasMNHT100	Tick	CSUR R136
<i>Rickettsia</i>	<i>massiliae</i>	GS	Tick	CSUR R170
<i>Rickettsia</i>	<i>montanensis</i>	M/5-6 [†]	Tick	CSUR R137

<i>Rickettsia parkeri</i>	Maculatum20 [†]	Tick	CSUR R138
<i>Rickettsia parkeri</i>	Portsmouth	Tick	CSUR R139
<i>Rickettsia raoultii</i>	Khabarovsk [†]	Tick	CSUR R3
<i>Rickettsia raoultii</i>	Marne	Tick	CSUR R8
<i>Rickettsia raoultii</i>	Shayman	Tick	CSUR R9
<i>Rickettsia raoultii</i>	8/9 Karaganda	Tick	CSUR R10
<i>Rickettsia raoultii</i>	DnS28	Tick	CSUR R171
<i>Rickettsia rhipicephali</i>	3-7-6 [†]	Tick	CSUR R140
<i>Rickettsia sibirica</i>			
<i>Rickettsia subsp. sibirica</i>	246 [†]	Tick	CSUR R141
<i>Rickettsia subsp. sibirica</i>	Gornyi 37/38	Tick	CSUR R142
<i>Rickettsia subsp. sibirica</i>	M	Tick	CSUR R143
<i>Rickettsia subsp. sibirica</i>	BJ-90	Tick	CSUR R144
<i>Rickettsia subsp.</i>			
<i>Rickettsia Mongolitimonae subsp.</i>	HA-91 [†]	Tick	CSUR R145
<i>Rickettsia Mongolitimonae subsp.</i>	URRMTMFEe13	Skin biopsy	CSUR R146
<i>Rickettsia Mongolitimonae subsp.</i>	URRMTMe19	Skin biopsy	CSUR R147
<i>Rickettsia Mongolitimonae subsp.</i>	URRMTMFe30	Skin biopsy	CSUR R148
<i>Rickettsia Mongolitimonae subsp.</i>	URRMTMFEe37	Skin biopsy	CSUR R149
<i>Rickettsia Mongolitimonae subsp.</i>	URRMTMFEe65	Skin biopsy	CSUR R150
<i>Rickettsia Mongolitimonae subsp.</i>	URRMTMFEe65B	Blood	CSUR R151
<i>Rickettsia Mongolitimonae subsp.</i>	URRMTMFEe76	Blood	CSUR R152
<i>Rickettsia Mongolitimonae</i>	URRMTM82	Skin biopsy	CSUR R153
<i>Rickettsia slovaca</i>	13-B [†]	Tick	CSUR R154
<i>Rickettsia slovaca</i>	URRSLMNHT14	Tick	CSUR R155
<i>Rickettsia slovaca</i>	URRSLSEFEe33	Skin biopsy	CSUR R156
<i>Rickettsia slovaca</i>	URRSLMNHT36	Tick	CSUR R157
<i>Rickettsia slovaca</i>	URSLFEe69	Skin biopsy	CSUR R158
<i>Rickettsia slovaca</i>	URSLM91	Tick	CSUR R159
<i>Rickettsia slovaca</i>	URSLM92	Tick	CSUR R160
<i>Rickettsia slovaca</i>	65572	Tick	CSUR R161
<i>Rickettsia slovaca</i>	65573	Tick	CSUR R177
<i>Rickettsia slovaca</i>	65574	Wildboar tick	CSUR R178
<i>Rickettsia slovaca</i>	URRslo151	Tick	
<i>Rickettsia tamurae</i>	AT-1 [†]	Tick	CSUR R1
<i>Rickettsia typhi</i>	Wilmington [†]	Flea	CSUR R162
<i>Rickettsia Rickettsia sp.</i>	RH05	Tick	CSUR R175
<i>Rickettsia Rickettsia sp. Orientia</i>	RH15	Tick	CSUR R176
<i>Rickettsia tsutsugamushi</i>	Kato	Mite	CSUR R163

<i>Rickettsia</i>	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Kuroki	Mite	CSUR R164
<i>Rickettsia</i>	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Gilliam	Mite	CSUR R165
<i>Rickettsia</i>	<i>Orientia chuto</i>	Churchill	Human blood	CSUR R180
<i>Rickettsia</i>	<i>Rickettsie RC 133</i>	RC 133		CSUR R181
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i>	RC141		CSUR R182
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i>	RC142		CSUR R183
<i>Anaplasma</i>	<i>odocoilei</i>	UMUM76 ^T	White tailed deer blood	CSUR A1

Ce catalogue ne comporte pas les souches de *Coxiella burnetii* et *Rickettsia prowazekii* qui, étant classées dans la catégorie B du CDC, ne peuvent être distribuées. Ces souches sont conservées - 80°C et azote liquide en confinement NSB3.

Tableau 4. Souches de *C. burnetii* et *R. prowazekii* conservées par la collection de souches de l'Unité des Rickettsies (CSUR)

<i>Coxiella burnetii</i> : Souches cultivées de patients au CNR	
Noms des souches	Origine
UR.CB.M.IE 1	Valve
UR.CB.T.EI.2	Sang
UR .CB.M.IE.3	SANG+VALVE
UR.CB.M.IE.4	SANG
UR.CB.P.IE. 5	Plasma
UR.CB.P.IE 6	SANG
UR.CB.M.AN.7	SANG+VALVE
UR.CB.M.IE.8	Valve mitrale
UR.CB.L.IE.9	SANG
UR.CB.G.AN.10	Sang ou valve
UR.CB.M.AC.11	Sang
UR.CB.M.AC.12	Sang
UR.CB.P.IE.13	Sang
UR.CB.P.IE.15	Valve mitrale
UR.CB.M.AN. 16	Caillot pont axillo femoral
UR.CB.M.IE.17	Sang
UR.CB.P.IE.18	Sang
UR.CB.R.EI. 19	Sang + valve
UR.CB.M.AC.20	Sang
UR.CB.L.IE. 22	Sang + valve
UR.CB.CF.IE.23	Sang
UR.CB.M.IE. 24	Sang
UR.CB.M.IE. 24	Valve mitrale de Carpentier
UR.CB.P.AC.25	Sang
UR.CB.M.AC.26	Sang
UR.CB.M.AC.28	Sang
UR.CB.M.IE.31	Plasma+valve
UR.CB.L.IE.32	Valve aortique
UR.CB.CF.IE.33	Valve aortique
UR.CB.M.IE.34	Sang
UR.CB.P.IE.35	Valve
UR.CB.P.IE.35	Pus
UR.CB.M.HP.36	Placenta
UR.CB.M.HP.36	Rein foetal
UR.CB.M.HP.36	Rein foetal
UR.CB.M.AC. 37	Sang
UR.CB.M.AC.38	Sang

UR.CB.M.AC.39	Sang
UR.CB.M.AC.40	Colerette valve aortique
UR.CB.M.AC.40	Colerette valve prothetique
UR.CB.M.IE.41	Valve mitrale
UR.CB.T.IE.IE.42	Valve aortique (prothese)
UR.CB.P.IE.43	Valve aortique
UR.CB.P.IE.44	Valve mitrale
UR.CB.P.IE.45	Valve aortique
UR.CB.P.IE.46	Valve mitrale artificielle
UR.CB.E.IE.47	Valve mitrale
UR.CB.G.HP.48	Placenta
UR.CB.M.IE.49	Valve mitrale
UR.CB.P.IE.50	Valve mécanique
UR.CB.P.IE.50	Fragments de dacron
UR.CB.E.HP.51	PLACENTA
UR.CB.P.IE.52	Prothèse aortique
UR.CB.M.IE.53	Anevrisme
UR.CB.M.AC.54	Sang hépariné
UR.CB.P.IE.55	végétation
UR.CB.P.IE.56	Valve
UR.CB.M.AC.57	Sang
UR.CB.L.S.58	Abcès de la rate
UR.CB.SE.AN.59	Paroi illiaque gauche
UR.CB.SE.AN.59	Coque d'anevrisme
UR.CB.M.AC.60	sang
UR.CB.M.IE.61	Valve aortique prothèse
UR.CB.M.AC.62	sang
UR.CB.M.IE.63	Valve mitrale
UR.CB.M.AC.64	Sang
UR.CB.M.IE.65	Valve aortique
UR.CB.M.AN.66	Coque d'anevrisme
UR.CB.M.ACH. 67	Sang hépariné
UR.CB.M.ACH. 67	Sang hépariné
UR.CB.M.NHB.68	Souris infectées par excréments pigeons
UR.CB.T.IE69	Végétation oreillette droite
UR.CB.G.IE.70	Valve aortique native
UR.CB.M.IE.71	Valve prothetique (aorte)
UR.CB.M.IE.71	Tissu péri vasculaire
UR.CB.M.IE.71	Dacron aortique
UR.CB.M.IE.72	Valve prothetique aortique
UR.CB.M.IE.73	Valve prothetique mitrale
UR.CB.M.IE.74	Valve prothetique aortique
UR.CB.M.IE.75	Sang hépariné
UR.CB.P.IE.76	Valve
UR.CB.M.IE.77	Valve aortique native
UR.CB.M.IE.78	Valve prothetique aortique
UR.CB.P.IE.79	Valve aortique native
UR.CB.N.IE./GG.80	Ganglion cervical droit
UR.CB.E.IE.81	Valve
UR.CB.E.IE.81 B	Rate
UR.CB.M.AC.82	Sang
UR.CB.C.GP.83	placenta
UR.CB.M.IE.84	Sang
UR.CB.TO.IE.85	Sang
UR.CB.M.IE.86	Sang
UR.CB.M.HP.87	placenta
UR.CB.L.IE.88	Valve native
UR.CB.M.HP.89	Placenta
UR.CB.M.HP.89	Sang du cordon
UR.CB.M.HP.89	lochies

UR.CB.L.IE.90	Valve
UR.CB.M.IE.91	Valve (prothese)
UR.CB.M.IE.92	Valve
UR.CB.P.HP.93	Placenta
UR.CB.M.AC.94	Sang
UR.CB.M.IE.95	Sang
UR.CB.M.IE.95	Valve
UR.CB.M.IE.96	Valve
UR.CB.M.AC.97	Sang
UR.CB.M.IE.98	Valve aortique
UR.CB.M.IE.99	Valve aortique
UR.CB.S.IE.100	Sang
UR.CB.M.ACH.101	Sang
UR.CB.PO.IE.102	Bioprothèse de valve
UR.CB.M.EP.103	Vaginal
UR.CB.M.EP.104	vaginal
UR.CB.M.IE.105	Valve aortique
UR.CB.T.IE.106	Valve aortique
UR.CB.TO.IE.107	Valve
UR.CB.M.AC.108	Sang
UR.CB.D.IE.109	Valve
UR.CB.M.IE.110	Valve
UR.CB.M.IE.111	Valve aortique native
UR.CB.M.IE.112	Valve (morceau 1)
UR.CB.M.IE.112B	Valve (morceau 2)
UR.CB.A.GP.113	placenta
UR.CB.M.IE.114	valve
UR CB C IE 115	Valve
UR CB M AN 116	Ponction intratumorale de l'aorte
UR CB M AN 116 B	Prothèse aortique
UR CB M IE 117	Valve aortique
UR CB M IE 118	Valve mitrale
UR CB Sen IE 119 A	Sang
UR CB Sen IE 119 B	Valve aortique
UR CB P IE 120	Sang
UR CB Su IE 121	Valve
UR CB Li HP 122	placenta
UR CB M AC 123	Sang
UR CB Re IE 124	Valve
UR CB TO IE 125	Valve aortique
UR CB CF IE 126	Valve
UR CB PO 127	Thrombus aneurismal
UR CB M IE 128 a	Valve
UR CB M IE 128 b	Sang
UR CB P IE 129	Valve
UR CB TO 130	Sang
UR CB T131 A	Biopsie disque L2/L3
UR CB T 131 B	
UR.CB.Be.IE.132A	Valve (11-34)
UR CB Be IE 132 B	Sang
UR CB M IE 133	Sang
UR CB M IE 134	Valve
UR CB P IE 135 A	Valve
UR CB P IE 135 B	Paroi aortique
UR CB L An 136	Grefe veineuse
UR CBAMN IE 137	Bio d' aorte
UR CB L IE 138	Valve
UR CB TO IE 139	Valve
UR CB TO IE 140	Valve
UR CB US IE 141	Valve

UR CB M IE 142	Valve
UR CB An IE 143 A	Valve (tissu fibreux mitral)
UR CB An IE 143 B	Valve
UR CB Sen IE 144	Valve
UR CB G An 145	Thrombus
UR CB SU IE 146	Fragment de prothèse (8)
UR CB Re ACH 147	Sang (8)
UR CB M ACH 148	Sérum (4)
UR CB Sen NHT 149	Tique
UR CB Sen NHT 150	Tique
UR CB M IE 151	Valve
UR CB Sen NHT 152	Tique
UR CB M AC 153A	Sang
UR CB M AC 153 B	Moëlle
UR.CB.BE.IE.154A	Pus de biopsie
UR.CB.BE.IE.154B	Valve pulmonaire (32)
UR.CB.GB.IE.155	Valve (n)
UR.CB.P.IE.156	Valve aortique (1-3)
UR.CB.GR.IE 157	Valve (neg)
UR CB M AN 158A	Valve (n)
UR CB M AN 158B	Bio (neg)
UR CB ... NHG 159	ECOUV
UR CB M VA 160A	LIP
UR CB M VA 160B	LIP
UR CB M VA 160C	BIO COQUE ABCES PSOAS
UR CB M VA 160D	BIO AORTE
UR CB M IE 161	Vca mitrale
UR CB US AN 162	Tissus anévrisme aorte
UR CB TO IE 163	SANG
UR CB T VA 164	ABCES RETRO STERNAL
UR CB M IE 165	VCA
UR CB Tun IE 166	VCA
UR CB Tun IE 167	VCA
UR CB T IE VA 168	VCA
UR CB sud IE 169	VCA
UR CB us IO 170	BIO GENOU
UR CB M VA 171	BIO CAILLOT ANEVRYSMAL
UR CB M IE 172	VCA
UR CB RO 188	VCA
UR CB S 189	Abcès péricardiaque
UR CB 190	Anévrisme
UR CB 191	VCA
UR CB Nat 192	VCA
UR CB CAY 193 A	Sang
UR CB CAY 193 B	VCA
UR CB CAY 193 C	VCA
UR CB M 194	Serum
UR CB US 195	VCA
UR CB As 196	VCA
UR CB Cre 197	Drain de Redon
UR CB Av 198	Sérum

Coxiella burnetii : Souches de collection

Nine Mile Strain RSA 493
Priscilla *
Q 212
Ohio
Bangui
Dyer
California

Origine

Tick
Goat placenta
Endocarditis
Cow milk
Acute
Human blood
Cow milk

Clone 4	Nine Mile
Henzerling	Human blood
CB Tché	Henzerling antibiotic-resistant
Priscilla Suzana	Slovakia 2004
Heizberg	Grèce
Balaceanu	Romania
Brasov	Romania
Geier	Romania
Stanica	Romania
Utvinis	Romania
Q 229	Endocarditis
DOG CB	Acute
Poker Cat	Peumonia
DOG UTAD	Acute, placenta
MP3/EP2	
CBNSC1	
48	Tick
II/1A	Tick
IXO	Tick
Dermacentor	Tick
Luga	Tick
CS Henzerling R	Human
CS Henzerling	Human
CS Florian	Human blood
Z2534	Goat
Z3055	Sheep
8931 F-10	Human
FLORIAN	Human
CS27	Tick
KL 9	Tick
1140 Sebastopol	Human blood
Schperling	Human blood
Hardhoff	Cow milk
Fromme	Bovine
Rostock 349	Bovine
Namibia	Goat
TiHo-18931 F-10	Bovine
Polheim 1	Goat
Oberscheld II	Sheep
Z349-36	Sheep
J-1	Bovine
J-3	Bovine
J+-27	Bovine
J-60	Bovine
J-82	Bovine
München	Sheep
Dugway	Rodent
Scurry Q217	Human

Rickettsia prowazekii

Noms des souches

Origine

Breini	Human
Madrid E	Human
VR891	Human
RP22	Human
Kuzin	Human

2.6 Réseaux de partenaires

Le CNR a de nombreux partenaires aussi bien en France qu'à l'étranger. La liste des partenariats et correspondants étrangers figure plus loin dans ce rapport. Sur le plan national, il n'existe pas de partenariat institutionnalisé mais le CNR collabore de façon durable avec des laboratoires répartis sur l'ensemble du territoire. Le CNR fournit notamment des antigènes et des sérums contrôlés positifs aux Laboratoires des CHU de Bordeaux (Pr. BEBEAR), Paris (Pr. GUTMANN), Strasbourg (Pr. JAULHAC), Tours (Dr. LOULERGUE) et du CHG d'Aix en Provence (Dr. CHARDON) ainsi qu'à l'étranger (Russie, Slovaquie, Espagne, Suisse, Taiwan...).

Le centre National de Référence des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* est associé au Centre collaborateur OMS FRA75 «Centre collaborateur de Référence et de Recherche pour les Rickettsioses et les autres Bactéries transmises par les Arthropodes» (Directeur Pr Philippe PAROLA).

L'Unité des Rickettsies est centre collaborateur de l'OMS depuis 1988. En 2002, l'UMR 6020 (actuelle URMITE UM 63, UMR CNRS 7278, IRD 198, inserm U1095) a été reconduite comme **Centre collaborateur de l'OMS de Référence et de Recherche pour les Rickettsioses et les autres Bactéries transmises par les Arthropodes** (FRA-000075 [HQ]), plus particulièrement celles transmises par les tiques, les poux et les puces. Cela concerne les infections par des bactéries des genres *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Wolbachia*, mais aussi les *Borrelia*, *Coxiella* et *Bartonella*.

Le mandat en tant que centre collaborateur est le suivant :

- 1 - *Conserver des souches étalons ou représentatives de Rickettsies, Borrelia et autres bactéries transmises par les arthropodes, préparer des sérums de référence pour la détermination des Rickettsies et autres bactéries transmises par les arthropodes, et distribuer ces réactifs en petites quantités aux autres laboratoires.*
- 2 - *Mener en collaboration avec d'autres centres des études sur la normalisation des méthodes de diagnostic des maladies dues aux Rickettsies, Borrelia et autres bactéries transmises par les arthropodes.*
- 3 - *Participer à la formation de personnel médical et paramédical dans des domaines déterminés concernant les maladies dues aux Rickettsies, Borrelia et autres bactéries transmises par les arthropodes.*
- 4 - *Exécuter des travaux de recherche clinique, en laboratoire et sur le terrain concernant les maladies dues aux Rickettsies, Borrelia et autres bactéries transmises par les arthropodes (y compris des recherches sur la pathogénèse de ces maladies, l'élaboration et la mise au point de méthodes de contrôle plus efficaces).*
- 5 - *Dispenser, sur demande, des services de conseil à l'OMS et à d'autres établissements collaborateurs.*
- 6 - *Rassembler et transmettre à l'OMS des informations techniques et épidémiologiques sur l'écologie et la transmission des Rickettsies, Borrelia et autres bactéries transmises par les arthropodes.*

Outre l'activité de recherche, l'Unité des Rickettsies a développé une expertise dans plusieurs domaines.

Centre de référence	Année de création
Centre de Référence pour l'étude et le diagnostic des Rickettsioses, Bartonelloses, Fièvre Q et maladies transmises par les tiques	1985
Centre de référence BIOTOX pour la zone de défense Sud	2001
Centre collaborateur Orphanet et Centre de Référence de la Maladie de Whipple	2001
Centre de Ressources et de Compétences pour la mucoviscidose	2006
Centre Collaborateur OMS de référence et de recherche pour les rickettsioses	1998 - 2002
Centre Collaborateur OMS de référence et de recherche pour les rickettsioses et autres bactéries transmises par les arthropodes	2002
Collection de Souches de l'Unité des Rickettsies	2004

2.7 Coopérations institutionnelles

Le Groupe Européen d'Etudes sur Rickettsia, Ehrlichia et Coxiella (ESCAR) réunit les trois Centres Collaborateurs OMS Européens (Marseille, Moscou, Bratislava). Le Professeur Pierre-Edouard FOURNIER est secrétaire élu de l'ESCAR depuis 2011.

Centres collaborateurs OMS sur les rickettsioses

- Gamaleya Institute (Russie)
- Slovak Academy of Science (Slovaquie)
- Center for Diseases Controls (Atlanta – USA)
- Center for Tropical Diseases (Galveston, USA)
- Center for Tropical Diseases (Heraklion, Grèce)

Collaborations internationales autres

De nombreux échanges de chercheurs ont été réalisés. Des coopérations spécifiques dans le domaine du diagnostic des nouvelles maladies infectieuses ont été conduites avec les institutions suivantes :

- Shangai II
- Université de Pékin
- SPS (Japon)
- OMSK Scientific Research Institute of Natural Foci Infections (Omsk, Russie)
- Hôpital de Tunis (Tunisie)
- Université de Sfax (Tunisie)
- Université de Sousse (Tunisie)
- Hôpital de Batna (Algérie)

- Hôpital de Bamako (Mali)
- Hôpital Principal de Dakar (Sénégal)
- Welcome trust d'Oxford (Grande-Bretagne) et Hôpital de Ventiane (Laos)
- Université de Lausanne (Suisse)
- Université de Palerme (Italie)
- Hôpital de Tamilnadu (Inde)
- Hôpital de Bangkok (Thaïlande)
- Institut Pasteur Alger (Algérie)
- Université d'Edirne (Turquie)
- Institut Vétérinaire de Palmerston (Nouvelle-Zelande)
- Hôpital d'Oslo (Norvège)

Programmes européens

- Réseau sur les maladies transmises par les tiques
- Laboratoire de référence : contrôle externe
- Suède : S. Vene – Stockholm
- Suisse : O. Peter – Sion
- USA : C. Paddock – CDC

2.8 Rapports avec les pays étrangers

Correspondants étrangers et sujets de recherche

EUROPE		
Pays	Correspondant	Sujet
UK	R. Birtles (Manchester)	<i>Bartonella</i>
Norvège	M. Jensenius (Oslo)	Rickettsioses
Suisse	G. Greub (Lausanne)	Diagnostic des rickettsioses
Italie	L. Franzin (Turin)	Maladie transmise par les tiques
Espagne	J. Oteo (Logrono)	Maladie transmise par les tiques
Grèce	Y. Tselentis (Heraklion)	Rickettsioses, Fièvre Q
Russie	S. Sphynov (Omsk)	Rickettsioses
Slovaquie	Z. Sekeyova (Bratislava)	Rickettsioses
MAGHREB		
Pays	Correspondant	Sujet
Algérie	K. Mokrani (Batna)	<i>Etude sur le typhus</i>
	I. Bitam (IP. Alger)	Rickettsioses
Tunisie	A. Letaief (Sousse)	<i>Rickettsioses</i>
	A. Znazen (Sfax)	<i>Rickettsioses</i>
Maroc	N. Boudebouch	<i>Rickettsioses</i>
ASIE		
Pays	Correspondant	Sujet
Thailand	G. Watt (Bangkok)	<i>Rickettsioses</i>
	Y. Supputamongkol	<i>Rickettsioses</i>
Japon	H. Inokuma (Obihiro)	<i>Rickettsioses</i>
OCEANIE		
Pays	Correspondant	Sujet
Australie	S. Graves (Victoria)	Rickettsioses
AMERIQUE		
Pays	Correspondant	Sujet
Canada	T.J. Marrie (Edmonton)	Rickettsioses
USA	C. Paddock (CDC Atlanta)	Q fever
	M. Eremeeva (CDC Atlanta)	Rickettsioses
	G. Dash (CDC Atlanta)	Rickettsioses
Saint Kitts	Mayo Clinic	
	P. Kelly	Rickettsioses

3 – ACTIVITÉS DE SURVEILLANCE

3. ACTIVITES DE SURVEILLANCE

En 2013, les données concernant les microorganismes et les infections dépendant du CNR ont été collectées de façon continue et régulièrement analysées, ce qui permet la détection de l'émergence de nouveaux phénomènes comme des nouveaux microorganismes ou des épidémies.

3.1. Réseau de partenaires

3.1.1 Collaborations avec l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Le CNR des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* est partenaire du laboratoire d'études et de recherches sur la pathologie des petits ruminants et des abeilles, dépendant de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Ce laboratoire, situé à Sophia-Antipolis, est laboratoire national de référence pour la fièvre Q en santé animale depuis décembre 2009. A ce titre et dans le cadre d'un groupe de travail avec la direction générale de l'alimentation (DGAL), il participe à la mise en place un réseau pilote des laboratoires départementaux d'analyse chargés du diagnostic de cette pathologie.

Il fournit un appui scientifique et technique aux services vétérinaires de l'Etat : analyse de prélèvements en seconde intention, contrôle de vaccins, fourniture de réactifs de référence, suivi de la qualité des analyses des laboratoires de terrain (au travers d'essais inter-laboratoires notamment), expertise d'outils de diagnostic du commerce et mène des recherches portant sur l'harmonisation des outils pour le diagnostic et l'épidémiologie. Il s'est investi dans plusieurs études sur la vaccination en tant qu'outil de la gestion en élevage. Actuellement, il développe des méthodes pour permettre de mesurer la viabilité de l'agent de la fièvre Q et ainsi d'apprécier les capacités de survie dans l'environnement et tester des mesures sanitaires. Il a également entrepris une étude descriptive des génotypes des souches circulantes méthodes de génotypage (MLVA : Multiple Loci Variable number of tandem repeats (VNTR) Analysis, MST : Multi-Spacer Sequence typing). Les liens épidémiologiques (spatial, temporel, espèces hôtes, virulence) seront notamment recherchés. Au plan international, le laboratoire est amené régulièrement à actualiser le chapitre sur la fièvre Q pour l'Organisation mondiale de la santé animale ("Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals (mammals, birds and bees").

Equipements et moyens :

Moyens humains

Le personnel actuel attaché à cette thématique et participant aux activités de référence est constitué de 4 agents permanents :

- 1 chercheur (100% ETP CR1), affecté à 30% aux activités de référence
- 1 chercheur (100% ETP CDI cat2), affecté à 30% aux activités de référence
- 1 technicien (80% ETP TFR), affecté à 50% aux activités de référence pour la sérologie

- 1 technicienne (60% ETP TFR), affecté à 50% aux activités de référence en biologie moléculaire

Les travaux de recherches permettent également de disposer de financements supplémentaires mais aussi d'augmenter la capacité en personnels (étudiants, contractuels).

Moyens matériels

L'équipe Fièvre Q dispose d'un laboratoire confiné de niveau 3 (L3) conçu pour manipuler les formes infectieuses de *Coxiella burnetii*, agent de risque biologique de classe 3 et agent aéro-disséminable. Le L3 constitue l'outil indispensable pour soutenir les activités de référence sur la fièvre Q. Il permet le traitement des échantillons à analyser, l'isolement des souches, la fabrication de réactifs antigéniques, de standards ADN et des études de recherche et développement. L'équipe est dotée également d'une zone dédiée à la culture cellulaire saine (niveau 2), d'une zone d'extraction des acides nucléiques (sur échantillons lysés et inactivés), d'un circuit de marche en avant propre aux essais PCR et d'un secteur de sérologie. Il comprend des installations d'expérimentations animales de plusieurs niveaux de confinements (souris en A3, lapins)

3.1.2. Collaborations avec l'ECDC

Le CNR des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* est partenaire du **réseau EuroTravNet** depuis 2009 (www.eurotravnet.fr). EuroTravNet est un réseau de cliniciens européens spécialistes en médecine des voyages et en maladies tropicales. Ce réseau est le référent du **CDC Européen** (www.ecdc.europa.eu), qui le finance depuis 2009. Le service des maladies infectieuses et tropicales de l'Hôpital Nord de Marseille, membre de l'URMITE comme l'Unité des Rickettsies, est le centre coordinateur d'EuroTravNet (Pr. Ph Parola). Ce projet avait été soutenu par l'INVS lors de l'appel d'offre de l'**ECDC**. Le but d'EuroTravNet est d'aider l'ECDC dans ses missions de détection des maladies infectieuses importées en Europe, et dans l'apport d'une expertise sur les maladies transmissibles. EuroTravNet a récemment proposé à tous les membres du réseau (40 centres dans 20 pays en Europe) une surveillance des rickettsioses européennes avec la proposition d'analyser les échantillons au CNR de Marseille. La base du réseau est constituée par les sites européens du **réseau Geosentinel** (www.geosentinel.org). Les équipes de l'URMITE en font partie et ont récemment rapporté l'importance des rickettsioses en médecine des voyages (Emerg Infect Dis 2009).

3.1.3. Collaborations avec l'ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases)

Le CNR collabore étroitement avec l'ESCAR (ESCMID study group for Anaplasmoses, Coxiellosis and Rickettsiosis depuis sa création par le Pr Raoult, 1^{er} Président de l'ESCAR. Actuellement, le Pr Fournier est secrétaire de l'ESCAR.

3.2. Facturation des analyses réalisées par le CNR des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella*

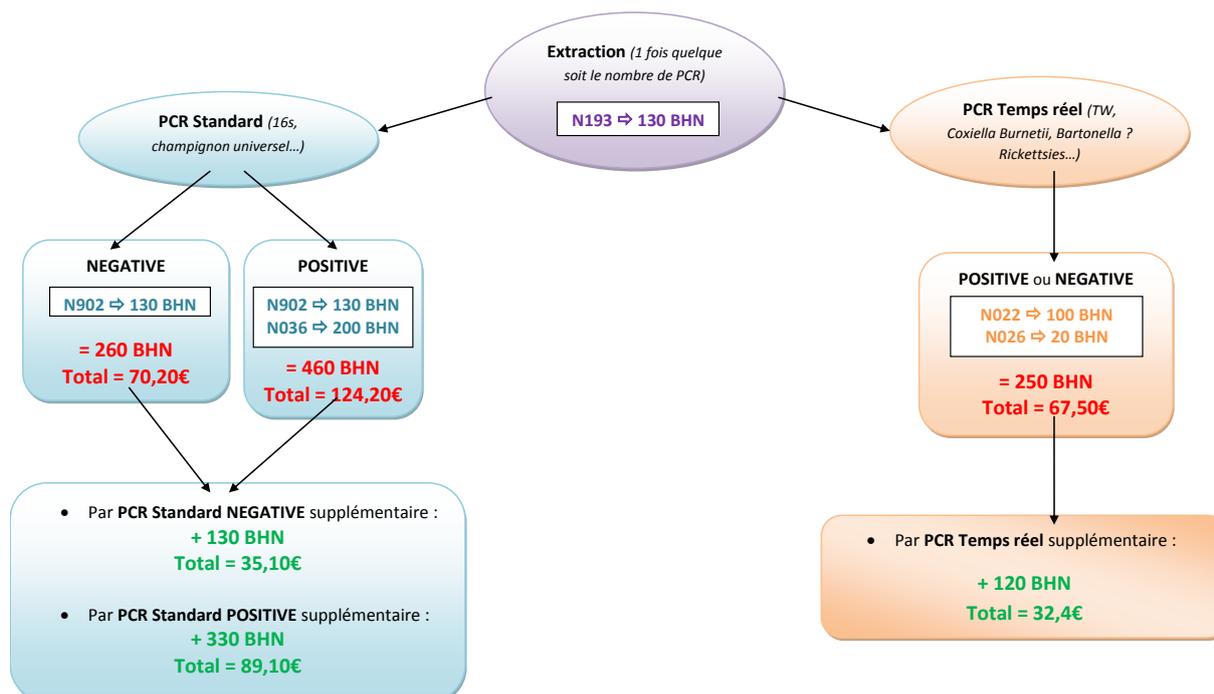
Le CNR réalise des analyses par « syndrome », en testant pour un échantillon clinique donné les agents microbiens potentiellement en cause compte tenu des critères épidémiocliniques présentés par le patient. Cependant, le CNR ne facture, que les analyses spécifiées par les prescripteurs, quel que soit le nombre d'examens réalisés, selon la nomenclature ci-dessous.

FIEVRE Q (<i>Coxiella burnetii</i>)				
DEPISTAGE	TITRATION	COTATION	CODES NOMENCLATURES	TARIF
NEGATIF	-	B 40	1316	10€80
POSITIF Phase 1	Sans variation	B 100 (B40+B60)	1316+1248	27€
	Avec variation	B130 (B40+B90)	1316+3248	35€10
POSITIF Phase 2	Sans variation	B160 (B40+B120)	1316+1249	43€20
	Avec variation	B220 (B40+B180)	1316+3249	59€40

RICKETTSIOSES (<i>R. conorii</i> + <i>R. typhi</i>)				
DEPISTAGE	TITRATION	COTATION	CODES NOMENCLATURES	TARIF
NEGATIF	-	B 40	1317	10€80
POSITIF	Sans variation	B 100 (B40+B60)	1317+1248	27€
	Avec variation	B130 (B40+B90)	1317+3248	35€10
POUR CHAQUE AUTRE ESPECE DE RICKETTSIA : BHN 40 (10,8€) (Dépistage négatif ou positif)				

BARTONELLOSES (<i>B. quintana</i> et <i>B. henselae</i>)				
DEPISTAGE	TITRATION	COTATION	CODES NOMENCLATURES	TARIF
NEGATIF	-	B 40	1331	10€80
POSITIF	Sans variation	B 100 (B40+B60)	1331+1248	27€
	Avec variation	B130 (B40+B90)	1331+3248	35€10
POUR CHAQUE AUTRE ESPECE DE BARTONELLA : BHN 40 (10,8€) (Dépistage négatif ou positif)				

COTATION DES PCR



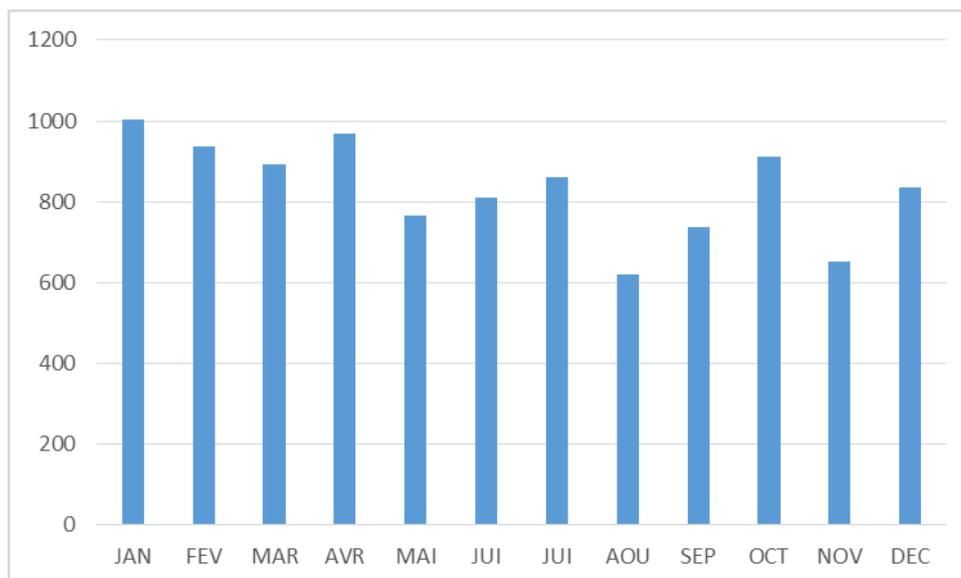
3.3. Surveillance des rickettsioses, de la fièvre Q et des bartonelloses

Origine des prélèvements

Le CNR reçoit et analyse des échantillons cliniques en provenance des centres hospitaliers régionaux et généraux, des Hôpitaux d'instruction des armées, des hôpitaux et cliniques privés, de l'institut Pasteur (Paris, Lille, Cayenne) et de nombreux laboratoires d'analyses de biologie médicale. L'Unité des Rickettsies est Centre Collaborateur O.M.S. pour l'Europe de l'Ouest (5 centres au monde) et a reçu, outre les études épidémiologiques, des échantillons cliniques de nombreux pays étrangers : Grande Bretagne : Ashford, Londres (Saint Thomas Hospital), Irlande : Dublin (Mater Misericordiae Hospital), Etats Unis : Durham (Duke University Medical Centre), Canada : Halifax, Luxembourg, Espagne : Madrid (Institut de Salud Carlos III), Islande, Italie : Belluno.

3.3.1 Diagnostic de la fièvre Q

En 2013, 16 012 prélèvements provenant de 9 993 patients ont été adressés au CNR pour suspicion ou confirmation de fièvre Q contre 14 752 prélèvements pour 9 745 patients en 2012 (augmentation de 8,5% et 2,5%, respectivement, par rapport à 2012. Parmi ces patients, faisant l'objet d'un diagnostic de fièvre Q, 5 550 (55,5%) étaient de sexe masculin et l'âge moyen était 55 ans +/- 21 (médiane 57 ans). Chez les hommes, l'âge moyen était de 56 ans +/- 20 (médiane 58 ans) et chez les femmes de 54 +/- 22 ans (médiane 56 ans). Parmi les 16 012 échantillons reçus, 11 577 échantillons de sérum ont été reçus pour 9 728 patients, et 4 435 échantillons divers (sang, biopsies ganglionnaires, valves cardiaques, prélèvements d'humeur aqueuse, LCR notamment) ont été reçus pour 3 065 patients (30,7%) pour diagnostic moléculaire et culture.



A. Diagnostic sérologique

11 577 échantillons de sérum prélevés chez 9 993 patients sont parvenus au CNR en 2013 pour un diagnostic de fièvre Q. Parmi ces prélèvements, **1 830 (858 patients)** se sont révélés positifs en IgG ($\geq 1 :100$) et/ou IgM ($\geq 1 :50$). **Cent soixante-quatre** nouveaux cas de fièvre Q aiguë ont été diagnostiqués en 2013 contre **168 (-2,3%)** en 2012 et **84** nouveaux cas de fièvres Q chroniques contre **63 (+33,3%)** en 2012. En outre, le CNR a reçu des échantillons de sérum pour **72** autres patients atteints de fièvre Q chronique dans le cadre du suivi de leur traitement. Enfin, 538 patients sur les 9 993 testés (5,4%) présentaient un profil de fièvre Q ancienne.

B. Diagnostic par biologie moléculaire

Quatre mille quatre cent trente-cinq prélèvements provenant de **3 065** patients ont fait l'objet d'une détection de *C. burnetii* par des méthodes de biologie moléculaire. **Soixante-sept** prélèvements (1,5%) se sont révélés positifs pour **49** patients. Ces infections ont été diagnostiquées chez 34 (69,4%) hommes et 15 femmes. L'âge moyen des hommes était de 60,5 +/- 16,5 ans (médiane = 61,4) et celui des femmes était de 51,4 +/- 16,3 ans (médiane = 52).

En outre, treize souches de *Coxiella burnetii* ont été isolées en culture cellulaire en 2013 (URCBRO188, URCBS149, URCB190, URCB191, URCBNat192, URCBCAY193A, URCBCAY193B, URCBCAY193C, URCBM194, URCBUS195, URCBAs196, URCBCre197, URCBAv198) (Tableau 3), à partir de valves cardiaques (7), de sang ou sérum (3), d'abcès péricardiaque (1), d'anévrisme de l'aorte (1) ou de drain de Redon (1). Trois de ces souches ont été isolées du sang et des valves d'un patient atteint d'endocardite à *C. burnetii* en Guyane (URCBCAY193A, URCBCAY193B, URCBCAY193C), une de la valve cardiaque d'un patient américain (URCBUS195) et une de la valve cardiaque d'un patient saoudien (URCBAs196). Les huit autres souches ont été isolées de patients vivant en France.

C. Fièvres Q aiguës

Le nombre de patients atteints de fièvre Q aiguë en 2013 et pour lesquels le CNR a reçu des prélèvements de sérum était de **164** ce qui représente une incidence de **0,25** pour 100.000 personnes en France (métropole et départements d'Outre Mer) en légère diminution par rapport à 2012 où l'incidence était de 0,26 pour 100,000 personnes. Parmi les 164 patients atteints de fièvre Q aiguë, **114 (69%)** étaient de sexe masculin. L'âge moyen des patients atteints de fièvre Q était de **46 +/- 16** ans (médiane 44 ans). L'âge moyen des hommes était de 44 +/- 15 ans (médiane 42 ans) et celui des femmes était de 51 ans +/- 17 (médiane 53 ans) ($p = 0.02$). Le plus jeune patient atteint de fièvre Q aiguë avait 7 ans et le plus âgé 86 ans. **Quarante-neuf** des 164 patients atteints de fièvre Q (29,9%) présentaient une pneumonie interstielle, **60** une hépatite fébrile (36,6%), et **55** une fièvre isolée (33,5%).

La répartition temporelle des cas métropolitains de fièvre Q aiguë en fonction du mois du diagnostic pour 2013 montre une saisonnalité avec deux pics, en **janvier** (13,4% des cas) et **mai à juillet** (42,8 %, mai représentant 19,6% des cas annuels) (Figure 3). La répartition géographique des cas de fièvre Q est présentée dans la Figure 4. La majorité des nouveaux cas de fièvre Q aiguë (38,4%) a été diagnostiqué dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA), suivie par les régions Languedoc-Roussillon (13,4%), Rhône-Alpes (12,5%), Poitou-Charentes (8,9%), Centre (8,9%) et Pays de Loire (7,9%). En termes d'incidence pour 100.000 habitants, la région PACA (0,57) avait l'incidence la plus élevée suivie par les régions Poitou-Charentes (0,56), Centre (0,39), Languedoc-Roussillon (0,22) et Rhône-Alpes (0,22). Cinquante-six des patients ayant contracté la fièvre Q en métropole présentaient une hépatite (50%), 38 une fièvre isolée (33,9%) et 18 une forme pulmonaire (16,1%).

Outre-mer, la Guyane est la région française où la fièvre Q a la plus forte incidence, avec **42** nouveaux cas de fièvre Q aiguë diagnostiqués en 2013, soit une incidence pour 100.000 habitants de 16,8, en légère baisse par rapport à 2012 (17,8). Dans ce département d'Outre-mer, deux pics d'incidence ont également été observés, en février (6 cas, 14,3%) et juin-juillet (19 cas, 45,2%, juin représentant 33,3% des cas annuels). Trente des patients (71,4%) présentaient une forme pulmonaire, 10 une fièvre isolée (23,8%) et deux une hépatite (4,8%), soit une répartition des formes cliniques de fièvre Q aiguë très différente de celle observée en métropole, où les hépatites sont majoritaires et les pneumonies plus rares.

Enfin, le CNR a diagnostiqué un cas de fièvre Q aigu à la Réunion, un en Israël et cinq en Italie (région de Trévise).

D. Formes focales d'infections à *C. burnetii*

Quatre-vingt-quatre nouveaux cas d'infection focale à *C. burnetii* (auparavant appelées fièvre Q chronique) ont été diagnostiqués par le CNR en 2013 contre **68** en 2012. Parmi ces patients, le sex ratio H/F était de 64/20. L'âge moyen de l'ensemble des patients était de 62 +/- 16 ans (médiane 65 ans). L'âge moyen des hommes était de 64 +/- 14 ans (médiane: 66 ans) contre un âge moyen pour les femmes de 55 ans +/- 19 (médiane : 57 ans). Les infections focales à *C. burnetii* se répartissaient selon les formes suivantes : endocardites (N = 48, 57,1%), infections vasculaires (N = 13, 15,4%), infections ostéo-articulaires (N = 7,1%), et autres formes (N = 17, 20,2%). Concernant l'origine des patients présentant une forme chronique de fièvre Q, c'est la région PACA qui venait en tête avec 34,7% des cas suivie par les régions Languedoc (13, 3%), Rhône-Alpes (10,2%) et Poitou-Charentes (9,2%). Trois patients dont des échantillons ont été envoyés d'Arabie Saoudite (N = 1) et d'Irlande (N = 2), ont fait l'objet d'un diagnostic de fièvre Q chronique. **Aucune saisonnalité** n'a été notée en ce qui concerne le mois de diagnostic des nouveaux cas de fièvre Q chronique.

3.3.2 Diagnostic des Rickettsioses

En 2013, 8 747 prélèvements provenant de 7 039 patients ont été adressés au CNR pour un diagnostic de *Rickettsia* spp contre 8 718 prélèvements provenant de 7 032 patients en 2012 (Figure 4). Parmi ces patients, 3 778 soit 53.7%, étaient de sexe masculin et l'âge moyen était de 53,1 ans +/- 21,4 ans (médiane 55,5 ans). Chez les hommes, l'âge moyen était de 53,5 ans +/- 21 (médiane 56,3 ans) et chez les femmes de 52,6 ans +/- 21,9 (médiane 54,5 ans) ($p = 0,69$). En parallèle, 719 prélèvements ont été testés par biologie moléculaire contre 540 en 2012. L'origine géographique des prélèvements était la suivante : la région PACA arrivait en tête avec 66,8% des patients suivie par les régions Rhône-Alpes (3,9%), Languedoc (3,2%), l'Aquitaine (2,8%), l'Île de France (2,7%), Midi-Pyrénées (2,3%), et Poitou-Charentes (2,5%) (Figure (5)). La répartition temporelle des prélèvements est montrée dans la Figure 6.

Parmi les **7 039** patients testés, un diagnostic de rickettsiose a été porté chez **46** patients (Figure 5). Ces diagnostics incluent les diagnostics suivants : fièvre boutonneuse méditerranéenne (*R. conorii*, FBM) (N = 19), African tick-bite fever (*R. africae*, ATBF) (N = 9), typhus murin (*R. typhi*, TM) (N = 8), fièvre boutonneuse à puce (*R. felis*, FB) (N = 2), "Scalp Eschar and Neck Lymph-Adenopathy after Tick Bite" (*R. slovaca*, SENLAT) (N = 2), typhus des broussailles (*O. tsutsugamushi*, TB) (N = 1), et rickettsiose boutonneuse non précisée (SFG) (N = 5). Les caractéristiques des patients infectés par type d'infection ainsi que le lieu géographique de la pique lorsqu'il était connu figurent dans le Tableau 5. La distribution temporelle des cas de rickettsioses est montrée dans la figure 7.

B. Diagnostic par biologie moléculaire

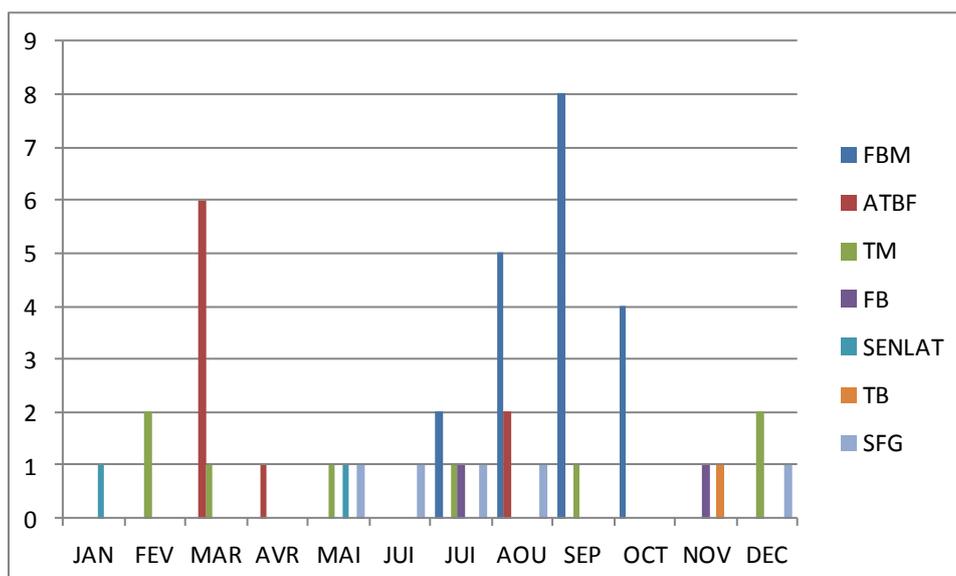
719 prélèvements provenant de **590** patients ont fait l'objet d'un diagnostic par biologie moléculaire. Vingt-huit (3,9%) de ces prélèvements se sont révélés positifs et ont permis de faire le diagnostic d'infection à rickettsies pour 26 patients (4,4%). La nature des prélèvements les plus fréquemment positifs étaient les biopsies cutanées (46,4%) et les écouvillons d'escarre (46,4%). En outre, neuf tiques (1,2%) prélevées sur 7 patients se sont révélées positives, *R. conorii* (N = 17, 60,7%) et *R. africae* (N = 10, 35,7%) étant les deux espèces de rickettsies les plus fréquemment diagnostiquées par biologie moléculaire, suivies par *R. slovaca* (N = 1, 3,6%).

En outre, 4 souches de rickettsies ont été isolées en culture cellulaire de biopsies cutanées de patients souffrant d'African tick-bite fever, incluant 3 souches de *R. africae* (URRAFR149, URRAFR150, URRAFR154) et une souche de *Rickettsia slovaca* (URRslo151) (Tableau 3).

C. Répartition des cas de rickettsioses diagnostiqués

Les 19 cas de FBM sont survenus en été dans le pourtour méditerranéen (Figure 7, Tableau 5), qui est la zone d'endémie de cette rickettsiose associée à la tique brune du chien, *Rhipicephalus sanguineus*. Les 9 cas d'ATBF ont été contractés à l'occasion de visites de parcs animaliers d'Afrique du sud ou du Botswana, où la maladie est endémique et transmise par les tiques du genre *Amblyomma*. Il est à noter que dans 2 groupes de patients (2 et 3 cas, respectivement), se sont présentés comme des cas groupés, ce qui est lié au comportement agressif des *Amblyomma*. Les 8 cas de typhus murin ont été contractés, pour 5 cas, dans l'île de la Réunion. Cette maladie transmise par les puces de rats y semble endémique puisque plusieurs cas de typhus murin sont diagnostiqués chez des patients de la Réunion. Les 2 cas de fièvre boutonneuse à puce ont été contractés au Népal et à Zanzibar, respectivement. Les 2 cas de SENLAT ont été contractés dans l'Hérault, région dans laquelle la maladie est présente et transmise par les tiques du genre *Dermacentor*. Le cas de typhus des broussailles, maladie transmise par des acariens et endémique en Asie du Sud-Est, a été contractée au Laos.

Figure 7. Répartition mensuelle des cas de rickettsioses diagnostiqués en 2013

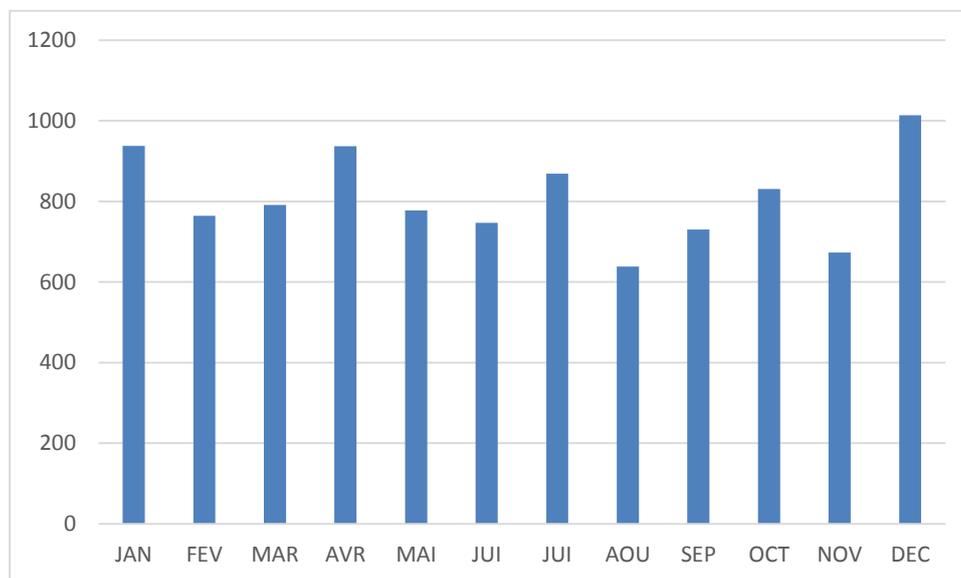


FBM = fièvre boutonneuse méditerranéenne (*R. conorii*) ; ATBF = African tick-bite fever (*R. africae*) ; TM = Typhus murin ; FB = Fièvre boutonneuse à puces (*R. felis*) ; SENLAT = infection à *R. slovaca*; TB = typhus des broussailles (*O. tsutsugamushi*) ; SFG = rickettsiose boutonneuse d'agent non identifié.

Tableau 5. Caractéristiques des patients chez qui un diagnostic de rickettsioses a été fait en 2013 (N = 46)

Infection	Sex ratio H/F	Age moyen, déviation standard (médiane)	Lieu de pique
Fièvre boutonneuse méditerranéenne	12/7	44,6 +/- 19,7 (49)	Algérie, Aveyron, Bouches du Rhône, Corse, Hérault, Maroc, Portugal, Pyrénées Orientales, Tunisie, Var, Vaucluse
African tick-bite fever	6/3	67,9 +/- 3,3 (68)	Afrique du Sud, Botswana
Typhus murin	3/5	44,3 +/- 14,3 (42)	Grèce, Indonésie, La Réunion, Guadeloupe
Fièvre boutonneuse à puces	1/1	58,1	Népal, Zanzibar
SENLAT	0/2	43,5	Hérault
Typhus des broussailles	0/1	51	Laos
Rickettsiose boutonneuse non précisée	5/0	58,5 +/- 13,4 (66)	Aquitaine, Hérault, PACA

Figure 9. Répartition temporelle des patients pour lesquels des prélèvements ont été reçus par le CNR en 2013 pour le diagnostic d'une bartonellose



A. Diagnostic sérologique

Soixante-et-onze échantillons de sérums (pour 27 patients) se sont révélés positifs (taux d'IgG $\geq 1 : 100$) en sérologie. Un diagnostic de bartonellose a été porté chez **114** patients. **Quatre-vingt-huit** de ces patients étaient atteints de **maladie des griffes du chat** (MGC). Un échantillon de sérum n'était disponible que pour 10 de ces patients. La sérologie *B. henselae* s'est révélée positive chez 5 de ces 10 patients (taux de 1 :100 à 1 :200). Pour les 5 autres patients, une biopsie ganglionnaire était également disponible et s'est révélée positive en PCR. Un diagnostic d'**endocardite** a été porté chez **19** patients, dont 16 pour lesquels un ou plusieurs échantillons de sérum étaient disponibles. Les sérologies *B. henselae* et *B. quintana* se sont révélées positives chez ces 16 patients (taux de 1 :100 à 1 :1 600). Dans tous les cas, le western-blot a montré un profil de réponse anticorps très spécifique d'endocardite, et a permis après adsorption croisée d'identifier *B. quintana* (7 patients) ou *B. henselae* (1 patient) comme agent étiologique. Chez les 8 autres patients avec endocardite, l'espèce en cause n'a pu être précisée. Un diagnostic de **bactériémie chronique** a été porté chez **5** patients pour lesquels un ou plusieurs échantillons de sérum étaient disponibles. La sérologie *B. quintana* s'est révélée positive chez ces 5 patients (taux de 1 :100 à 1 :400). Un diagnostic de **bartonellose non précisée** a été porté chez **1** patiente fébrile sans valvulopathie, ayant des contacts avec un chat, pour lequel un échantillon de sérum s'est révélé positif contre *B. henselae* et *B. quintana* à un taux de 1 :800, sans profil western blot d'endocardite, sans que l'adsorption croisée ne permette d'identifier l'agent causal.

B. Diagnostic par biologie moléculaire

Cent dix-neuf des 1 800 prélèvements (530 biopsies ganglionnaires, 505 prélèvements sanguins, 170 biopsies valvulaires, 159 prélèvements d'humeur aqueuse, 128 biopsies cutanées, 92 prélèvements de LCR, 48 arthropodes, 168 prélèvements divers) adressés pour diagnostic moléculaire provenant de 1 781 patients, **120** (6,7%) se sont révélés positifs correspondant à **91** patients. Cinquante-et-un de ces patients (56%) étaient de sexe masculin. Ces prélèvements ont permis de diagnostiquer 83 des 88 MGC (94,3%), 2 endocardites à *B. henselae* (pour lesquels aucun échantillon de sérum n'était disponible), 3 des 8 endocardites à *B. quintana* (dont 2 pour lesquels la sérologie était également en faveur d'une endocardite à la même espèce, aucun sérum n'étant disponible pour le troisième patient), 1 cas d'angiomatose bacillaire chez un patient greffé rénal dont la sérologie était négative, et 1 cas de péliose hépatique chez une patiente VIH-positif pour lequel aucun échantillon de sérum n'était disponible.

En outre, trois souches de *Bartonella quintana* (URBQM406, URBQM407, URBQM409) ont été cultivées de prélèvements sanguins de 3 des 5 patients SDF bactériémiques chroniques (Tableau 3).

C. Maladie des griffes du chat

Un diagnostic de maladie des griffes du chat (MGC) a été porté chez **88 patients (Figure 7)**, par biologie moléculaire dans 94,3% des cas. Quarante-neuf (55,7%) des patients étaient de sexe masculin. L'âge moyen des patients atteints de MGC était de 31 ans +/- 19, allant de 2 ans à 78 ans (médiane 29 ans). Cette population de patient était plus jeune que les autres patients atteints d'autres formes de bartonelloses (Tableau 6). Toutefois, les femmes atteintes de MGC étaient un peu plus âgées que les hommes, avec un âge moyen de 34 ans +/- 19 (médiane 33 ans) contre 28 ans +/- 18 (médiane 24 ans). La figure 10 montre la répartition des cas de MGC en fonction du mois de diagnostic avec une forte saisonnalité. Soixante-dix-neuf pourcent des cas de MGC ont été diagnostiqués en automne et hiver. La répartition géographique des cas de MGC montrait également une prédominance des cas dans le sud-ouest de la France : la région Midi-Pyrénées arrivait en tête avec 22,7% des cas (N = 20) suivie par les régions Poitou-Charentes (20,4%, N = 18), et Aquitaine (15,9%, N = 14) (Figure 11). Cette inégalité de répartition géographique ne s'explique pas par une sur-représentation des régions concernées en ce qui concerne l'envoi des prélèvements au CNR (Figures 8 et 9).

Figure 10. Répartition temporelle des cas de maladies des griffes du chat en 2013 par mois de diagnostic

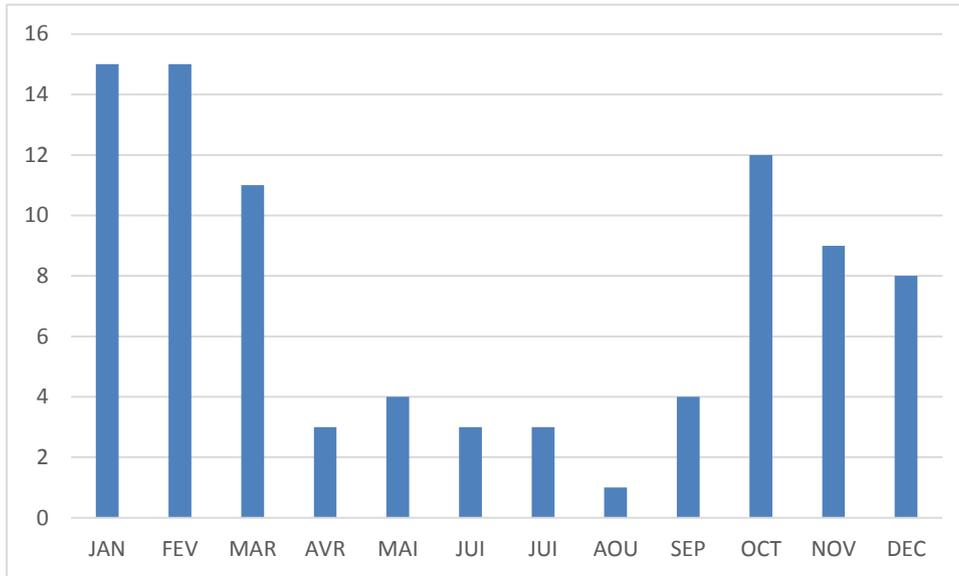


Figure 11. Répartition géographique des cas de maladie des griffes du chat diagnostiqués par le CNR en France en 2013



C. Autres bartonelloses

Le tableau 6 montre les autres diagnostics de bartonelloses établis par le CNR ainsi que les caractéristiques des patients. Un diagnostic d'endocardite à *B. quintana* a été porté chez 8 patients, une endocardite à *B. henselae* chez 3 patients, une endocardite à espèce de *Bartonella* non

déterminée chez 8 patients, une bactériémie à *B. quintana* chez 5 patients SDF, une angiomatose bacillaire cutanée chez 1 patient greffé rénal, et une péliose hépatique chez 1 patiente VIH-positif. La sur-représentation de la région PACA pour les infections à *B. quintana* (endocardites et bactériémies chroniques) s'explique par le suivi médical particulier des populations de SDF à Marseille par le CNR en collaboration avec le Professeur Philippe Brouqui (service de maladies infectieuses, hôpital Nord, Marseille) depuis près de 15 ans.

Tableau 6. Bartonelloses autres que la maladie des griffes du chat : Caractéristiques démographiques

Infection	Nombre de cas	Sex ratio H/F	Age moyen, déviation standard (médiane)	Région d'origine
Endocardite à <i>B. henselae</i>	3	2/1	54 +/- 22 (51)	Centre, Champagne, Pays de Loire
Endocardite à <i>B. quintana</i>	8	7/1	55 +/- 12 (54)	Ile de France (1), Lorraine (1), PACA (5), Rhône-Alpes (1)
Endocardite à <i>Bartonella</i> spp.	8	5/3	60 +/- 16 (57)	Auvergne (1), Centre (1), Ile de France (2), PACA (2), Picardie (1), Rhône-Alpes (1)
Bactériémie à <i>B. quintana</i>	5/0	5/0	58 +/- 7 (59)	PACA (4), Rhône-Alpes (1)
Angiomatose bacillaire	1	1/0	42	PACA
Pélioïse hépatique à <i>B.</i> <i>henselae</i>	1	0/1	49	Poitou-Charentes
Autre bartonellose	1	0/1	70	Midi-Pyrénées

3.4. Contribution à la surveillance nationale en interface avec l'InVS (échange des données, périodicité, analyse commune)

Le Centre National de Référence des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* est en contact régulier avec l'INVS, en la personne du Dr Alexandra Mailles. Par l'intermédiaire du Dr Mailles, le CNR fournit annuellement à l'ECDC ses données de surveillance de la fièvre Q dans le cadre de la surveillance des zoonoses.

3.5. Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

Il n'existe à proprement parler de programme de surveillance de la résistance aux anti-infectieux des microorganismes surveillés par le Centre National de Référence des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* car ces bactéries, soumises à peu de pression de sélection, n'ont pas, ou très peu, développé de résistance. Toutefois, la description de quelques souches de sensibilité diminuée à la doxycycline de *Coxiella burnetii* a motivé la recherche plus systématique des mutations décrites chez les patients suivis et traités à Marseille par le Pr Raoult. Dans ce cadre, la détermination de la CMI des souches (lorsqu'elles sont cultivables) à la doxycycline et des dosages sériques réguliers de taux de doxycycline sont réalisés chez les patients suivis et traités.

4 – ACTIVITES d'INFORMATION, de FORMATION et de CONSEIL

4.1 - Former et enseigner les maladies infectieuses et les maladies tropicales

L'URMITE : Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes, dans laquelle est inclus le CNR prend une part importante dans l'enseignement des maladies infectieuses. Elle assure la responsabilité de la spécialité de master « **Maladies Transmissibles et Pathologies Tropicales** » (responsable : B. Lascola) au sein de la mention de Master « **Pathologie Humaine** » qui est elle-même dirigée par un des responsables d'équipe de l'URMITE (J-L Mège). La spécificité de cette spécialité est développer un enseignement intégré, centré autour de paradigmes infectieux afin de jeter les bases d'un approfondissement conceptuel des maladies infectieuses face aux enjeux représentés par l'émergence de nouvelles maladies infectieuses y compris le bioterrorisme, le renouveau de certaines autres et la résistance aux agents anti-infectieux. Elle s'adresse à des étudiants issus des filières scientifiques et de santé et a toujours réussi à mélanger ces deux populations pour un enrichissement mutuel. Le nombre de diplômés depuis 2004 a varié de 18 à 30 par an. La spécialité « Maladies Transmissibles et Pathologies Tropicales » a développé une politique d'accueil des étudiants du Sud qui a été soutenue par la Fondation « Infectiopôle Sud ». Les projets sont l'évolution de l'intitulé de la spécialité qui s'appellera « Maladies Infectieuses » et aura une double spécificité, recherche et professionnelle. Elle s'intégrera également dans le projet de master international intitulé « Sciences de la Santé et du Développement » qui impliquera les universités du Sud (Liban, Algérie, Tunisie, Maroc et Sénégal). Ce master visera, grâce à la visioconférence, à développer un enseignement sur place pour les scientifiques et étudiants de santé désireux de monter des projets sur les maladies infectieuses.

La formation des doctorants occupe une place importante dans l'activité de formation par la recherche du CNR. Les doctorants sont rattachés à l'école doctorale en Sciences de la Vie et de la Santé ED62 qui est codirigée par D Raoult et J-L Mège. En 2013, 75 doctorants et 8 post-doctorants étaient présents dans le laboratoire. Le nombre de Thèses soutenues de 2006 à 2013 (inclus) a été de 34.

La spécialité « Maladies Transmissibles et Pathologies Tropicales » agit en en partenariat avec le CMIT (Collège des Enseignants de Maladies Infectieuses et Tropicales). Aussi s'adresse-t-elle aux professionnels de la santé et aux scientifiques qui désirent se spécialiser dans une démarche associant recherche fondamentale, recherche clinique et recherche appliquée au diagnostic et à la thérapeutique. Elle a pour vocation de former les futurs cadres du diagnostic et du médicament en association avec le monde industriel. Cette spécialité associe notamment recherche fondamentale et recherche clinique.

Trois axes essentiels sont développés dans cet enseignement :

1. Physiopathologie et épidémiologie des maladies infectieuses. En raison de l'orientation des laboratoires participant à l'enseignement, cette analyse sera surtout orientée sur les bactéries intracellulaires, les maladies infectieuses tropicales et le VIH.

2. Thérapeutique anti-infectieuse. Il pourra s'agir de travaux mêlant recherche clinique et recherche plus fondamentale ou recherche fondamentale pure avec analyse des mécanismes de résistance, essais de nouvelles drogues, etc.....

3. Analyse moléculaire des agents infectieux. Cet aspect permet d'appréhender les techniques moléculaires d'analyse des microorganismes (génomique, transcriptomique et protéomique) appliquées notamment à la phylogénie, à la taxonomie, à l'identification et au typage des agents infectieux. Bien évidemment, les deux axes précédents pourront aussi être abordés sous cet angle. L'équipement disponible sur les différentes plateformes des laboratoires permet à l'étudiant d'effectuer son master recherche tout en faisant l'apprentissage de l'utilisation des systèmes les plus récents de production de données à haut débit.

Sur le plan professionnel, ce master a deux objectifs essentiels. Pour les étudiants des filières santé, l'objectif sera de permettre d'acquérir les bases nécessaires à l'approche des maladies infectieuses de façon moderne, permettant ainsi de comprendre les méthodes et techniques actuelles tout en développant un esprit critique. Cet aspect devient actuellement indispensable pour tout praticien, y compris des disciplines cliniques, même si il ne débouche pas nécessairement sur un doctorat de recherche. Pour les étudiants des filières scientifiques, ce master représente un mode d'accès aux carrières dans l'encadrement des disciplines médicales, pharmaceutiques et scientifiques tant sur le plan de l'enseignement supérieur et de la recherche que dans le monde hospitalier et industriel. Toutefois, dans ce master recherche, les laboratoires d'accueil fourniront le plus grand nombre possible de postes en thèse d'Université par la mise à disposition de bourses de financements variés. Sur le plan Universitaire, les spécialités concernées sont :

En médecine :

Principalement les sous-sections maladies infectieuses et tropicales, bactériologie-virologie-hygiène (n°45)

les sections médecine interne (n° 53)

Parasitologie et mycologie (n° 45)

Thérapeutique (n° 48)

Biologie moléculaire (n° 44)

Immunologie (n° 47)

En pharmacie :

Sciences du médicament (n°40)

Sciences physico-chimiquesv pharmaceutiques (n° 39)

Sciences biologiques pharmaceutiques (n° 41)

En Sciences :

Biochimie-Biologie moléculaire (n°64)

Biologie cellulaire (n° 65)

L'enseignement théorique d'une durée de 5 semaines débute au mois de Novembre. Il comporte un tronc commun de 2 unités d'enseignement obligatoires, 2 unités d'enseignement spécifique obligatoires, 1 unité spécifique facultative.

L'unité facultative de la spécialité MTPT (Caractérisation et analyse des agents infectieux de culture et/ou d'identification difficiles) pourra être remplacée par un module d'une des autres spécialités.

Les unités d'enseignement de la spécialité MTPT se dérouleront à la Faculté de Médecine de Marseille à l'exception du module d'enseignement « Thérapeutique anti-infectieuse » qui se déroulera à Montpellier.

Autres enseignements :

En 2013 (13 mai 2013), le Pr Fournier a dispensé un cours sur les rickettsioses et la fièvre Q dans le cadre du cours de Bactériologie.

4.2 – Formation permanente

Dans le but de répondre **aux besoins technologiques de pointe** nécessaires pour mener à bien les projets de recherche, un certain nombre de compétences ont été récemment acquises par l'UMR. Ces compétences, qui se déclinent sous l'aspect de différentes plates-formes nécessitent une **formation des ingénieurs** à l'utilisation des **appareils nouvellement acquis**. Ainsi, les dernières formations dispensées dans l'UMR sont :

- Bioinformatique
- Biologie Moléculaire
- Hygiène et Sécurité

Des **formations thématiques dédiées** sont également suivies en fonction des besoins. Il s'agit de séminaires à thèmes organisés par le CNRS, l'INSERM, ou encore par certains fournisseurs. Ponctuellement, des **stages de formation** sont également proposés tels que :

- International FISH Course. Departement of Microbial Ecology (Vienne Autriche)

- Utilisation de la plateforme RNAi (Max Plank Institute, Berlin)
- Formation à l'expérimentation animale (Université Aix-Marseille et CNRS)
- Formation XLab ou Excel (Université Aix-Marseille ou CNRS)

Ces formations et remises à niveau des compétences sont proposées aux ITA concernés au cours des **réunions Ingeneering**. Par ailleurs, tout membre de l'UMR peut directement solliciter une formation qui est ensuite validée par le Directeur de l'UMR.

4.3. – Le Site WEB

Présentation du Site Internet de l'Unité des Rickettsies

Le Site Internet de notre unité, dont l'adresse est la suivante <http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/portail2/> comprend l'ensemble des informations relatives à notre activité.

Sur ce site sont notamment référencés les aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques des **maladies infectieuses et tropicales**, pour lesquelles nous sommes centre de **référence** OMS ou pour lesquels nous disposons d'une expertise internationale (plus de 10 publications internationales sur la thématique).

Ce site permet :

- L'accès à des **fiches d'informations synthétiques** téléchargeables sur nos différents domaines de compétence. Ces fiches comportent notamment les renseignements utiles pour la réalisation et l'envoi de prélèvements à l'unité à des fins diagnostiques ainsi que le ou les correspondants pour chaque thématique.
- L'accès à un **guide antibiotique** comportant les protocoles thérapeutiques de prise en charge des maladies infectieuses.
- L'accès à des **liens** permettant de télécharger :
 - Le dictionnaire de maladies infectieuses
 - Le livret d'enseignement des internes de la Fédération de Microbiologie de Marseille
 - Le livret d'hygiène et sécurité de l'Unité
 - Le Logiciel de Biologie Moléculaire, SVARAP
 - L'accès à un lien permettant une connexion au site des maladies infectieuses et tropicales de Marseille
- L'accès à plusieurs bases de données concernant les différentes souches découvertes par l'Unité (souches et génotypes).
- L'accès à des **informations épidémiologiques** actualisées chaque semaine :
 - Sur l'évolution hebdomadaire de l'épidémiologie des infections diagnostiquées par la Fédération de Microbiologie à Marseille
 - Sur l'épidémiologie hebdomadaire des différentes actualités des infections diagnostiquées à travers le monde.

- L'accès à des renseignements sur l'**enseignement** des maladies infectieuses à Marseille et sur l'**organisation** de **stages** à l'Unité des Rickettsies.

Ce site donne donc la possibilité d'avoir :

- Une information et une formation rapide et de qualité sur n'importe quelle maladie infectieuse étudiée au sein de notre unité et d'accéder à des bases de connaissance téléchargeables.

4.4. – Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge de la fièvre Q

En 2013, le CNR, en la personne du Pr Pierre-Edouard Fournier, a participé à la rédaction de recommandations nationales sur la prise en charge de la fièvre Q (<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=401>).

5 – Travaux de recherche et publications du CNR

5.1 – TRAVAUX DE RECHERCHE EN COURS

5.1.1. Recherche sur les arthropodes vecteurs

Depuis l'année 2011 le développement de la plateforme « Animalerie » a permis le développement d'élevages d'arthropodes (tiques poux, puces, moustiques, punaises et triatomes) et des programmes de recherche sur les interactions "arthropodes – microorganismes".

Les élevages de tiques et de poux sont effectués sur lapins.

Les élevages de moustiques sont effectués sur souris mais aussi sur membranes artificielles.

Les élevages de puces, punaises, et triatomes sur membranes.

Les élevages de tiques et poux infectés par des rickettsies s'effectuent en conditions P3.

Les travaux sont effectués autour de 4 axes:

A- Elevages

Plusieurs espèces d'arthropodes sont maintenues : les tiques de chien *Rhipicephalus sanguineus*, les tiques de bétail africain *Amblyomma variegatum*, les tiques du mouton en Europe *Dermacentor marginatus*, le vecteur de la fièvre hémorragique à virus Crimée-Congo *Hyalomma marginatum rufipes* et une tique molle vecteur de la borreliose récurrente à tique en Afrique *Ornithodoros sonrai*. Le laboratoire a également un élevage de poux de corps *Pediculus humanus humanus* et de puces de chat *Ctenocephalides felis*, ainsi que des élevages de moustique-tigre, *Aedes albopictus*, et d'*Anopheles gambiae* forme moléculaire S, le principal vecteur du paludisme. Enfin, nous disposons d'élevages de punaises de lit *Cimex lectularius* et des punaises hématophages vecteurs de la maladie de Chagas, *Triatoma infestans*.

B- Etudes des relations vecteur-pathogène

Les expérimentations ont permis d'étudier les transmissions de *Rickettsia conorii* et *R. massiliae* dans *Rhipicephalus sanguineus*, de *R. africae* dans *Amblyomma variegatum* et de *R. slovaca* et *R. raoultii* dans *Dermacentor marginatus*. Des études des relations entre *R. felis*, l'agent de la fièvre boutonneuse à puce, et les moustiques, et entre *Bartonella quintana*, l'agent de la fièvre des tranchées, et les puces *Ctenocephalides felis*, sont en cours.

C- Etudes des populations de poux de tête et poux de corps

Le CNR poursuit l'étude de la spécialisation des poux de corps, vecteur de *Rickettsia prowazekii* et *Bartonella quintana*, et des poux de têtes.

5.1.2. Génomique et Protéomique

En 2013, parmi les 300 génomes bactériens séquencés par le laboratoire 3 concernaient plus particulièrement les thématiques du laboratoire : 1 génome de *Rickettsia* et 2 génomes de *Bartonella*.

Un projet d'étude fonctionnelle des protéines par analyse génomique, y compris la recherche de

protéines exprimées malgré la présence de codon stop dans les gènes est en cours. Un second axe de recherche en protéomique est la recherche de protéines antigéniques d'intérêt diagnostique dans la perspective de mise au point de tests sérologiques de troisième génération en forme de test multiplexé intégrant directement des protéines antigéniques en lieu et place des microorganismes entiers. Enfin, la base de données de spectres MALDI-TOF développée pour l'identification rapide des arthropodes trouvés sur les patients ou dans leur environnement et adressés au CNR continue à être alimentée en nouveaux spectres.

5.1.3. Transcriptomique

Le CNR développé un axe de recherche sur l'étude de l'expression des gènes chez les bactéries intracellulaires et un second sur l'étude de la réponse de l'hôte à l'infection *in vitro* et chez les patients. La réponse de l'hôte aux infections a été évaluée *in vitro* dans la configuration d'interaction entre différentes bactéries (*Coxiella burnetii*, *Tropheryma whipplei*, *Rickettsia prowazekii*) ou leurs ligands (lipopolysaccharide) et des cellules cibles du système immunitaire (macrophages) ou non (trophoblastes, cellules épithéliales...). La réponse de l'hôte a été étudiée chez des souris infectées par *C. burnetii* (analyse au niveau hépatique). De plus, l'étude transcriptionnelle a été effectuée au niveau périphérique (du sang total) chez des patients atteints de fièvre Q, notamment présentant des atteintes cardiaques (endocardites). Des prélèvements tissulaires (valves cardiaques, biopsies intestinales, escarres) ont permis l'analyse de l'expression des gènes *in situ* et ainsi permis de comparer les réponses locales et les réponses périphériques.

<i>Coxiella burnetii</i> :	Réponse transcriptionnelle au stress température (en cours) Diversité génomique (en cours)
<i>Rickettsia prowazekii</i> :	Différences transcriptionnelles entre une souche virulente et avirulente
<i>Rickettsia conorii</i> :	Mise au point d'outils pour l'analyse microarray Réponse transcriptionnelle à un stress nutritif Transcriptome <i>in vivo</i> (escarres) RNome et analyse des ARN non codant (en cours)

Un modèle animal a également été développé pour étudier l'effet du sexe sur l'expression clinique de l'infection à *C. burnetii* : expression génique hépatique chez des souris mâles et femelles infectées par *C. burnetii*, castrées ou non.

Enfin, chez les patients, une analyse transcriptomique des escarres de patients atteints de fièvre boutonneuse méditerranéenne a permis d'identifier une signature lymphocytaire.

5.2 - PUBLICATIONS 2013 SUR LES THEMES DE RECHERCHE DU CNR PAR LES PERSONNELS TITULAIRES ET PUBLICATIONS REFERENCEES DANS LE RAPPORT

Références

1. **Abdel-Shafy, S., N. A. Allam, O. Mediannikov, P. Parola, and D. Raoult.** 2012. Molecular detection of spotted fever group rickettsiae associated with ixodid ticks in Egypt. *Vector.Borne.Zoonotic.Dis.* **12**:346-359. doi:10.1089/vbz.2010.0241 [doi].
2. **Angelakis, E., M. Million, F. D'Amato, L. Rouli, H. Richet, A. Stein, J. M. Rolain, and D. Raoult.** 2013. Q fever and pregnancy: disease, prevention, and strain specificity. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* **32**:361-368. doi:10.1007/s10096-012-1750-3 [doi].
3. **Angelakis, E., A. Munasinghe, I. Yaddehige, V. Liyanapathirana, V. Thevanesam, A. Bregliano, C. Socolovschi, S. Edouard, P. E. Fournier, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. Detection of rickettsioses and q Fever in sri lanka. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* **86**:711-712. doi:86/4/711 [pii];10.4269/ajtmh.2012.11-0424 [doi].
4. **Angelakis, E., H. Richet, J. M. Rolain, S. B. La, and D. Raoult.** 2012. Comparison of real-time quantitative PCR and culture for the diagnosis of emerging Rickettsioses. *PLoS Negl.Trop.Dis.* **6**:e1540. doi:10.1371/journal.pntd.0001540 [doi];PNTD-D-11-00465 [pii].
5. **Astrup, E., T. Lekva, G. Davi, K. Otterdal, F. Santilli, E. Oie, B. Halvorsen, J. K. Damas, D. Raoult, G. Vitale, J. P. Olano, T. Ueland, and P. Aukrust.** 2012. A complex interaction between *Rickettsia conorii* and Dickkopf-1--potential role in immune evasion mechanisms in endothelial cells. *PLOS ONE* **7**:e43638. doi:10.1371/journal.pone.0043638 [doi];PONE-D-12-09140 [pii].
6. **Bechah, Y., J. L. Mege, and D. Raoult.** 2012. Cross-protection among *Rickettsia* species and subspecies in a guinea pig model of cutaneous infection. *Comp Immunol.Microbiol.Infect.Dis.* **35**:551-556. doi:S0147-9571(12)00079-3 [pii];10.1016/j.cimid.2012.06.002 [doi].
7. **Beltrame, A., A. Angheben, S. Casolari, F. Castelli, G. Magnani, G. Gaiera, F. Brillo, G. Cattani, M. Anselmi, L. Tomasoni, F. Prati, C. Norberto, C. Socolovschi, Z. Bisoffi, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. Imported rickettsioses in Italy. *Travel.Med.Infect.Dis.* **10**:201-204. doi:S1477-8939(12)00068-3 [pii];10.1016/j.tmaid.2012.05.003 [doi].
8. **Botelho-Nevers, E., S. Edouard, Q. Leroy, and D. Raoult.** 2012. Deleterious effect of ciprofloxacin on *Rickettsia conorii*-infected cells is linked to toxin-antitoxin module up-regulation. *J.Antimicrob.Chemother.* **67**:1677-1682. doi:dks089 [pii];10.1093/jac/dks089 [doi].
9. **Botelho-Nevers, E., C. Socolovschi, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. Treatment of *Rickettsia* spp. infections: a review. *Expert.Rev.Anti.Infect.Ther.* **10**:1425-1437. doi:10.1586/eri.12.139 [doi].

10. **Boutellis, A., A. Veracx, E. Angelakis, G. Diatta, O. Mediannikov, J. F. Trape, and D. Raoult.** 2012. Bartonella quintana in head lice from Senegal. Vector.Borne.Zoonotic.Dis. **12**:564-567. doi:10.1089/vbz.2011.0845 [doi].
11. **Brouqui, P., P. Parola, and D. Raoult.** 2012. Insecticide resistance in mosquitoes and failure of malaria control. Expert.Rev.Anti.Infect.Ther. **10**:1379-1381. doi:10.1586/eri.12.141 [doi].
12. **Davoust, B., C. Socolovschi, P. Revelli, P. Gibert, J. L. Marie, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. Detection of Rickettsia helvetica in Ixodes ricinus ticks collected from Pyrenean chamois in France. Ticks.Tick.Borne.Dis. **3**:387-388. doi:S1877-959X(12)00094-5 [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.009 [doi].
13. **Delaby, A., L. Gorvel, L. Espinosa, C. Lepolard, D. Raoult, E. Ghigo, C. Capo, and J. L. Mege.** 2012. Defective monocyte dynamics in Q fever granuloma deficiency. J.Infect.Dis. **205**:1086-1094. doi:jis013 [pii];10.1093/infdis/jis013 [doi].
14. **Demoncheaux, J. P., C. Socolovschi, B. Davoust, S. Haddad, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. First detection of Rickettsia aeschlimannii in Hyalomma dromedarii ticks from Tunisia. Ticks.Tick.Borne.Dis. **3**:398-402. doi:S1877-959X(12)00087-8 [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.003 [doi].
15. **Djerbouh, A., T. Kernif, A. Beneldjouzi, C. Socolovschi, N. Kechemir, P. Parola, D. Raoult, and I. Bitam.** 2012. The first molecular detection of Rickettsia aeschlimannii in the ticks of camels from southern Algeria. Ticks.Tick.Borne.Dis. **3**:374-376. doi:S1877-959X(12)00099-4 [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.014 [doi].
16. **Dong, X., K. K. El, C. Robert, F. Gavory, D. Raoult, and P. E. Fournier.** 2012. Genomic comparison of Rickettsia helvetica and other Rickettsia species. J.Bacteriol. **194**:2751. doi:194/10/2751 [pii];10.1128/JB.00299-12 [doi].
17. **Dong, X., K. K. El, C. Robert, D. Raoult, and P. E. Fournier.** 2012. Genome sequence of Rickettsia australis, the agent of Queensland tick typhus. J.Bacteriol. **194**:5129. doi:194/18/5129 [pii];10.1128/JB.01117-12 [doi].
18. **Dong, X., K. K. El, C. Robert, D. Raoult, and P. E. Fournier.** 2012. Genomic analysis of Rickettsia japonica strain YHT. J.Bacteriol. **194**:6992. doi:194/24/6992 [pii];10.1128/JB.01928-12 [doi].
19. **Edouard, S., C. Koebel, F. Goehringer, C. Socolovschi, B. Jaulhac, D. Raoult, and P. Brouqui.** 2012. Emergence of human granulocytic anaplasmosis in France. Ticks.Tick.Borne.Dis. **3**:403-405. doi:S1877-959X(12)00086-6 [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.002 [doi].
20. **Edouard, S., M. Million, H. Lepidi, J. M. Rolain, P. E. Fournier, S. B. La, D. Grisoli, and D. Raoult.** 2013. Persistence of DNA in a cured patient and positive culture in cases with low antibody levels bring into question diagnosis of Q fever endocarditis. J.Clin.Microbiol. **51**:3012-3017. doi:JCM.00812-13 [pii];10.1128/JCM.00812-13 [doi].
21. **Edouard, S., P. Parola, C. Socolovschi, B. Davoust, S. B. La, and D. Raoult.** 2013. Clustered cases of Rickettsia sibirica mongolitimonae infection, France. Emerg.Infect.Dis. **19**:337-338.

22. **Edouard, S. and D. Raoult.** 2013. Use of the plaque assay for testing the antibiotic susceptibility of intracellular bacteria. *Future Microbiol.* **8**:1301-1316. doi:10.2217/fmb.13.98 [doi].
23. **Eldin, C., E. Angelakis, A. Renvoise, and D. Raoult.** 2013. Coxiella burnetii DNA, but not viable bacteria, in dairy products in France. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* **88**:765-769. doi:ajtmh.12-0212 [pii];10.4269/ajtmh.12-0212 [doi].
24. **Epelboin, L., C. Chesnais, C. Boulle, A. S. Drogoul, D. Raoult, F. Djossou, and A. Mahamat.** 2012. Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score. *Clin.Infect.Dis.* **55**:67-74. doi:cis288 [pii];10.1093/cid/cis288 [doi].
25. **Faucher, J. F., C. Socolovschi, C. Aubry, C. Chirouze, L. Hustache-Mathieu, D. Raoult, and B. Hoen.** 2012. Brill-Zinsser disease in Moroccan man, France, 2011. *Emerg.Infect.Dis.* **18**:171-172. doi:10.3201/eid1801.111057 [doi].
26. **Foissac, M., C. Socolovschi, and D. Raoult.** 2013. [Lymphangitis-associated rickettsiosis caused by Rickettsia sibirica mongolitimonae]. *Ann.Dermatol.Venereol.* **140**:521-527. doi:S0151-9638(13)00777-1 [pii];10.1016/j.annder.2013.04.096 [doi].
27. **Foissac, M., C. Socolovschi, and D. Raoult.** 2013. [Update on SENLAT syndrome: scalp eschar and neck lymph adenopathy after a tick bite]. *Ann.Dermatol.Venereol.* **140**:598-609. doi:S0151-9638(13)00878-8 [pii];10.1016/j.annder.2013.07.014 [doi].
28. **Fournier, P. E., K. K. El, C. Robert, C. Medigue, and D. Raoult.** 2012. Complete genome sequence of Rickettsia slovaca, the agent of tick-borne lymphadenitis. *J.Bacteriol.* **194**:1612. doi:194/6/1612 [pii];10.1128/JB.06625-11 [doi].
29. **Fournier, P. E., J. L. Mainardi, and D. Raoult.** 2002. Value of microimmunofluorescence for diagnosis and follow-up of Bartonella endocarditis. *Clin Diagn Lab Immunol* **9**:795-801.
30. **Hechemy, K. E., R. L. Anacker, N. L. Carlo, J. A. Fox, and H. A. Gaafar.** 1983. Absorption of Rickettsia rickettsii antibodies by Rickettsia rickettsii antigens in four diagnostic tests. *J Clin Microbiol* **17**:445-449.
31. **Herremans, T., B. M. Hogema, M. Nabuurs, M. Peeters, M. Wegdam-Blans, P. Schneeberger, C. Nijhuis, D. W. Notermans, J. Galama, A. Horrevorts, I. H. van Loo, B. Vlamincx, H. L. Zaaijer, M. P. Koopmans, H. Berkhout, C. Socolovschi, D. Raoult, J. Stenos, W. Nicholson, and H. Bijlmer.** 2013. Comparison of the performance of IFA, CFA, and ELISA assays for the serodiagnosis of acute Q fever by quality assessment. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* **75**:16-21. doi:S0732-8893(12)00356-2 [pii];10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.001 [doi].
32. **Houpikian, P. and D. Raoult.** 2003. Western immunoblotting for Bartonella endocarditis. *Clin.Diagn.Lab.Immunol.* **10**:95-102.
33. **Jiang, J., A. N. Maina, D. L. Knobel, S. Cleaveland, A. Laudisoit, K. Wamburu, E. Ogola, P. Parola, R. F. Breiman, M. K. Njenga, and A. L. Richards.** 2013. Molecular detection of rickettsia felis and candidatus rickettsia asemboensis in fleas from human habitats, Asembo, Kenya. *Vector.Borne.Zoonotic.Dis.* **13**:550-558. doi:10.1089/vbz.2012.1123 [doi].
34. **Jiyipong, T., S. Jittapalapong, S. Morand, D. Raoult, and J. M. Rolain.** 2012. Prevalence and genetic diversity of Bartonella spp. in small mammals from

- Southeastern Asia. *Appl. Environ. Microbiol.* **78**:8463-8466. doi:AEM.02008-12 [pii];10.1128/AEM.02008-12 [doi].
35. **Keita, A. K., C. Socolovschi, S. Ahuka-Mundeke, P. Ratmanov, C. Butel, A. Ayouba, B. I. Inogwabini, J. J. Muyembe-Tamfum, E. Mpoudi-Ngole, E. Delaporte, M. Peeters, F. Fenollar, and D. Raoult.** 2013. Molecular evidence for the presence of *Rickettsia Felis* in the feces of wild-living African apes. *PLoS.One.* **8**:e54679. doi:10.1371/journal.pone.0054679 [doi];PONE-D-12-33654 [pii].
 36. **Kernif, T., A. Djerbouh, O. Mediannikov, B. Ayach, J. M. Rolain, D. Raoult, P. Parola, and I. Bitam.** 2012. *Rickettsia africae* in *Hyalomma dromedarii* ticks from sub-Saharan Algeria. *Ticks.Tick.Borne.Dis.* **3**:377-379. doi:S1877-959X(12)00098-2 [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.013 [doi].
 37. **Kernif, T., D. Messaoudene, S. Ouahioune, P. Parola, D. Raoult, and I. Bitam.** 2012. Spotted fever group rickettsiae identified in *Dermacentor marginatus* and *Ixodes ricinus* ticks in Algeria. *Ticks.Tick.Borne.Dis.* **3**:380-381. doi:S1877-959X(12)00097-0 [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.012 [doi].
 38. **Kernif, T., C. Socolovschi, I. Bitam, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. Vector-borne rickettsioses in North Africa. *Infect.Dis.Clin.North Am.* **26**:455-478. doi:S0891-5520(12)00016-5 [pii];10.1016/j.idc.2012.03.007 [doi].
 39. **Khalidi, M., C. Socolovschi, M. Benyettou, G. Barech, M. Biche, T. Kernif, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. Rickettsiae in arthropods collected from the North African Hedgehog (*Atelerix algirus*) and the desert hedgehog (*Paraechinus aethiopicus*) in Algeria. *Comp Immunol.Microbiol.Infect.Dis.* **35**:117-122. doi:S0147-9571(11)00108-1 [pii];10.1016/j.cimid.2011.11.007 [doi].
 40. **Kowalczywska, M., C. Nappiez, R. Vincentelli, S. B. La, and D. Raoult.** 2012. Protein candidates for Q fever serodiagnosis. *FEMS Immunol.Med.Microbiol.* **64**:140-142. doi:10.1111/j.1574-695X.2011.00912.x [doi].
 41. **Kowalczywska, M., M. Vellaiswamy, C. Nappiez, R. Vincentelli, B. L. Scola, and D. Raoult.** 2012. Protein candidates for the serodiagnosis of rickettsioses. *FEMS Immunol.Med.Microbiol.* **64**:130-133. doi:10.1111/j.1574-695X.2011.00906.x [doi].
 42. **Lamas, C. C., R. G. Ramos, G. Q. Lopes, M. S. Santos, W. F. Golebiovski, C. Weksler, G. I. Ferraiuoli, P. E. Fournier, H. Lepidi, and D. Raoult.** 2013. Bartonella and Coxiella infective endocarditis in Brazil: molecular evidence from excised valves from a cardiac surgery referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 1998 to 2009. *Int.J.Infect.Dis.* **17**:e65-e66. doi:S1201-9712(12)01291-X [pii];10.1016/j.ijid.2012.10.009 [doi].
 43. **Mahamat, A., S. Edouard, M. Demar, P. Abboud, J. Y. Patrice, S. B. La, A. Okandze, F. Djossou, and D. Raoult.** 2013. Unique clone of *Coxiella burnetii* causing severe Q fever, French Guiana. *Emerg.Infect.Dis.* **19**:1102-1104. doi:10.3201/eid1907.130044 [doi].
 44. **Malou, N., A. Renvoise, C. Nappiez, and D. Raoult.** 2012. Immuno-PCR for the early serological diagnosis of acute infectious diseases: the Q fever paradigm. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* **31**:1951-1960. doi:10.1007/s10096-011-1526-1 [doi].
 45. **Masala, G., V. Chisu, C. Foxi, C. Socolovschi, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. First detection of *Ehrlichia canis* in *Rhipicephalus bursa* ticks in Sardinia, Italy.

- Ticks.Tick.Borne.Dis. **3**:396-397. doi:S1877-959X(12)00091-X [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.006 [doi].
46. **Masala, G., V. Chisu, G. Satta, C. Socolovschi, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. *Rickettsia slovaca* from *Dermacentor marginatus* ticks in Sardinia, Italy. Ticks.Tick.Borne.Dis. **3**:393-395. doi:S1877-959X(12)00092-1 [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.007 [doi].
 47. **Mathew, M. J., G. Subramanian, T. T. Nguyen, C. Robert, O. Mediannikov, P. E. Fournier, and D. Raoult.** 2012. Genome sequence of *Diplorickettsia massiliensis*, an emerging *Ixodes ricinus*-associated human pathogen. J.Bacteriol. **194**:3287. doi:194/12/3287 [pii];10.1128/JB.00448-12 [doi].
 48. **Mediannikov, O., A. Abdissa, G. Diatta, J. F. Trape, and D. Raoult.** 2012. *Rickettsia felis* in fleas, southern Ethiopia, 2010. Emerg.Infect.Dis. **18**:1385-1386. doi:10.3201/eid1808.111243 [doi].
 49. **Mediannikov, O., G. Audoly, G. Diatta, J. F. Trape, and D. Raoult.** 2012. New *Rickettsia* sp. in tsetse flies from Senegal. Comp Immunol.Microbiol.Infect.Dis. **35**:145-150. doi:S0147-9571(11)00130-5 [pii];10.1016/j.cimid.2011.12.011 [doi].
 50. **Mediannikov, O., B. Davoust, C. Socolovschi, L. Tshilolo, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. Spotted fever group rickettsiae in ticks and fleas from the Democratic Republic of the Congo. Ticks.Tick.Borne.Dis. **3**:371-373. doi:S1877-959X(12)00100-8 [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.015 [doi].
 51. **Mediannikov, O., G. Diatta, Y. Zolia, M. C. Balde, H. Kohar, J. F. Trape, and D. Raoult.** 2012. Tick-borne rickettsiae in Guinea and Liberia. Ticks.Tick.Borne.Dis. **3**:43-48. doi:S1877-959X(11)00060-4 [pii];10.1016/j.ttbdis.2011.08.002 [doi].
 52. **Mediannikov, O., K. K. El, G. Diatta, C. Robert, P. E. Fournier, and D. Raoult.** 2013. Non-contiguous finished genome sequence and description of *Bartonella senegalensis* sp. nov. Stand.Genomic.Sci. **8**:279-289. doi:10.4056/sigs.3807472 [doi];sigs.3807472 [pii].
 53. **Mediannikov, O., K. K. El, C. Robert, P. E. Fournier, and D. Raoult.** 2013. Non-contiguous finished genome sequence and description of *Bartonella florenciae* sp. nov. Stand.Genomic.Sci. **9**:185-196. doi:10.4056/sigs.4358060 [doi];sigs.4358060 [pii].
 54. **Mediannikov, O., F. Fenollar, H. Bassene, A. Tall, C. Sokhna, J. F. Trape, and D. Raoult.** 2013. Description of "Yaaf", the vesicular fever caused by acute *Rickettsia felis* infection in Senegal. J.Infect. **66**:536-540.
 55. **Mediannikov, O., C. Socolovschi, S. Edouard, F. Fenollar, N. Mouffok, H. Bassene, G. Diatta, A. Tall, H. Niangaly, O. Doumbo, J. B. Lekana-Douki, A. Znazen, M. Sarih, P. Ratmanov, H. Richet, M. O. Ndiath, C. Sokhna, P. Parola, and D. Raoult.** 2013. Common epidemiology of *Rickettsia felis* infection and malaria, Africa. Emerg.Infect.Dis. **19**:1775-1783. doi:10.3201/eid1911.130361 [doi].
 56. **Mehraj, V., J. Textoris, A. A. Ben, E. Ghigo, D. Raoult, C. Capo, and J. L. Mege.** 2013. Monocyte responses in the context of Q fever: from a static polarized model to a kinetic model of activation. J.Infect.Dis. **208**:942-951. doi:jit266 [pii];10.1093/infdis/jit266 [doi].

57. **Mehraj, V., J. Textoris, C. Capo, D. Raoult, M. Leone, and J. L. Mege.** 2012. Overexpression of the Per2 gene in male patients with acute Q fever. *J.Infect.Dis.* **206**:1768-1770. doi:jis600 [pii];10.1093/infdis/jis600 [doi].
58. **Merhej, V., S. Cammilleri, P. Piquet, J. P. Casalta, and D. Raoult.** 2012. Relevance of the positron emission tomography in the diagnosis of vascular graft infection with *Coxiella burnetii*. *Comp.Immunol.Microbiol.Infect.Dis.* **35**:45-49.
59. **Merhej, V., O. Croce, C. Robert, J. M. Rolain, and D. Raoult.** 2012. Genome sequence of Bartonella rattaaustraliani, a bacterium isolated from an Australian rat. *J.Bacteriol.* **194**:7012. doi:194/24/7012 [pii];10.1128/JB.01924-12 [doi].
60. **Merhej, V., O. Croce, C. Robert, J. M. Rolain, and D. Raoult.** 2012. Genome sequence of Bartonella rattimassiliensis, a bacterium isolated from European Rattus norvegicus. *J.Bacteriol.* **194**:7013. doi:194/24/7013 [pii];10.1128/JB.01930-12 [doi].
61. **Merhej, V., P. Tattevin, M. Revest, T. B. Le, and D. Raoult.** 2012. Q fever osteomyelitis: a case report and literature review. *Comp Immunol.Microbiol.Infect.Dis.* **35**:169-172. doi:S0147-9571(11)00127-5 [pii];10.1016/j.cimid.2011.12.008 [doi].
62. **Million, M., G. Walter, N. Bardin, L. Camoin, R. Giorgi, P. Bongrand, F. Gouriet, J. P. Casalta, F. Thuny, G. Habib, and D. Raoult.** 2013. Immunoglobulin G anticardiolipin antibodies and progression to Q fever endocarditis. *Clin.Infect.Dis.* **57**:57-64. doi:cit191 [pii];10.1093/cid/cit191 [doi].
63. **Million, M., G. Walter, F. Thuny, G. Habib, and D. Raoult.** 2013. Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. *Clin.Infect.Dis.* **57**:836-844. doi:cit419 [pii];10.1093/cid/cit419 [doi].
64. **Mokrani, K., S. Tebbal, D. Raoult, and P. E. Fournier.** 2012. Human rickettsioses in the Batna area, eastern Algeria. *Ticks.Tick.Borne.Dis.* **3**:364-366. doi:S1877-959X(12)00102-1 [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.017 [doi].
65. **Olarte, L., K. Ampofo, E. A. Thorell, S. Sanderson, E. Doby, A. T. Pavia, H. Rosado, D. Raoult, C. Socolovschi, and A. L. Hersh.** 2012. Bartonella vinsonii endocarditis in an adolescent with congenital heart disease. *Pediatr.Infect.Dis.J.* **31**:531-534. doi:10.1097/INF.0b013e31824ba95a [doi].
66. **Pachirat, O., P. E. Fournier, B. Pussadhamma, S. Taksinachanekij, V. Lulitanond, H. C. Baggett, S. Thamthitawat, G. Watt, D. Raoult, and S. A. Maloney.** 2012. The first reported case of Q fever endocarditis in thailand. *Infect.Dis.Rep.* **4**:17-18.
67. **Parola, P., C. D. Paddock, C. Socolovschi, M. B. Labruna, O. Mediannikov, T. Kernif, M. Y. Abdad, J. Stenos, I. Bitam, P. E. Fournier, and D. Raoult.** 2013. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin.Microbiol.Rev.* **26**:657-702. doi:26/4/657 [pii];10.1128/CMR.00032-13 [doi].
68. **Raoult, D.** 2012. Bartonella spp. Bacteremia and rheumatic symptoms in patients from lyme disease-endemic region. *Emerg.Infect.Dis.* **18**:1919-1920.
69. **Raoult, D.** 2012. Chronic Q fever: expert opinion versus literature analysis and consensus. *J.Infect.* **65**:102-108. doi:S0163-4453(12)00106-5 [pii];10.1016/j.jinf.2012.04.006 [doi].

70. **Raoult, D.** 2012. Infection in homeless people. *Lancet Infect.Dis.* **12**:822-823. doi:S1473-3099(12)70186-X [pii];10.1016/S1473-3099(12)70186-X [doi].
71. **Ratmanov, P., H. Bassene, F. Fenollar, A. Tall, C. Sokhna, D. Raoult, and O. Mediannikov.** 2013. The Correlation of Q fever and *Coxiella burnetii* DNA in household environments in rural Senegal. *Vector.Borne.Zoonotic.Dis.* **13**:70-72. doi:10.1089/vbz.2012.1060 [doi].
72. **Ratmanov, P., O. Mediannikov, and D. Raoult.** 2013. Vectorborne diseases in West Africa: geographic distribution and geospatial characteristics. *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* **107**:273-284. doi:trt020 [pii];10.1093/trstmh/trt020 [doi].
73. **Renvoise, A., P. Delaunay, E. Blanchouin, I. Cannavo, E. Cua, C. Socolovschi, P. Parola, and D. Raoult.** 2012. Urban family cluster of spotted fever rickettsiosis linked to *Rhipicephalus sanguineus* infected with *Rickettsia conorii* subsp. *caspia* and *Rickettsia massiliae*. *Ticks.Tick.Borne.Dis.* **3**:389-392. doi:S1877-959X(12)00093-3 [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.008 [doi].
74. **Renvoise, A., J. W. van't Wout, J. G. van der Schroeff, M. F. Beersma, and D. Raoult.** 2012. A case of rickettsialpox in Northern Europe. *Int.J.Infect.Dis.* **16**:e221-e222. doi:S1201-9712(11)00246-3 [pii];10.1016/j.ijid.2011.11.009 [doi].
75. **Rolain, J. M., M. Vayssier-Taussat, G. Gimenez, C. Robert, P. E. Fournier, and D. Raoult.** 2012. Genome sequence of *Bartonella birtlesii*, a bacterium isolated from small rodents of the genus *Apodemus*. *J.Bacteriol.* **194**:4779. doi:194/17/4779 [pii];10.1128/JB.01044-12 [doi].
76. **Rolain, J. M., M. Vayssier-Taussat, W. Saisongkorh, V. Merhej, G. Gimenez, C. Robert, R. D. Le, C. Dehio, and D. Raoult.** 2013. Partial disruption of translational and posttranslational machinery reshapes growth rates of *Bartonella birtlesii*. *MBio.* **4**:e00115-13. doi:mBio.00115-13 [pii];10.1128/mBio.00115-13 [doi].
77. **Roucher, C., O. Mediannikov, G. Diatta, J. F. Trape, and D. Raoult.** 2012. A new *Rickettsia* species found in fleas collected from human dwellings and from domestic cats and dogs in Senegal. *Vector.Borne.Zoonotic.Dis.* **12**:360-365. doi:10.1089/vbz.2011.0734 [doi].
78. **Rouli, L., J. M. Rolain, F. A. El, C. Robert, and D. Raoult.** 2012. Genome sequence of *Coxiella burnetii* 109, a doxycycline-resistant clinical isolate. *J.Bacteriol.* **194**:6939. doi:194/24/6939 [pii];10.1128/JB.01856-12 [doi].
79. **Saby, L., O. Laas, G. Habib, S. Cammilleri, J. Mancini, L. Tessonier, J. P. Casalta, F. Gouriet, A. Riberi, J. F. Avierinos, F. Collart, O. Mundler, D. Raoult, and F. Thuny.** 2013. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J.Am.Coll.Cardiol.* **61**:2374-2382. doi:S0735-1097(13)01411-3 [pii];10.1016/j.jacc.2013.01.092 [doi].
80. **Sekeyova, Z., O. Mediannikov, V. Roux, G. Subramanian, E. Spitalska, J. Kristofik, A. Darolova, and D. Raoult.** 2012. Identification of *Rickettsia africae* and *Wolbachia* sp. in *Ceratophyllus garei* Fleas from Passerine birds migrated from Africa. *Vector.Borne.Zoonotic.Dis.* **12**:539-543. doi:10.1089/vbz.2011.0645 [doi].

81. **Sekeyova, Z., O. Mediannikov, G. Subramanian, M. Kowalczywska, M. Quevedo-Diaz, E. Kocianova, and D. Raoult.** 2012. Isolation of rickettsia helvetica from ticks in Slovakia. *Acta Virol.* **56**:247-252.
82. **Sekeyova, Z., C. Socolovschi, E. Spitalska, E. Kocianova, V. Boldis, M. Q. Diaz, L. Berthova, M. Bohacsova, J. Valarikova, P. E. Fournier, and D. Raoult.** 2013. Update on rickettsioses in Slovakia. *Acta Virol.* **57**:180-199.
83. **Sentausa, E., M. Y. Abdad, C. Robert, J. Stenos, D. Raoult, and P. E. Fournier.** 2013. Genome Sequence of Rickettsia gravesii, Isolated from Western Australian Ticks. *Genome Announc.* **1**. doi:1/6/e00975-13 [pii];10.1128/genomeA.00975-13 [doi].
84. **Sentausa, E., K. K. El, C. Robert, D. Raoult, and P. E. Fournier.** 2012. Genome Sequence of "Rickettsia sibirica subsp. mongolitimonae". *J.Bacteriol.* **194**:2389-2390. doi:194/9/2389 [pii];10.1128/JB.00239-12 [doi].
85. **Sentausa, E., K. K. El, C. Robert, D. Raoult, and P. E. Fournier.** 2012. Genome sequence of Rickettsia conorii subsp. caspia, the agent of Astrakhan fever. *J.Bacteriol.* **194**:4763-4764. doi:194/17/4763 [pii];10.1128/JB.00992-12 [doi].
86. **Sentausa, E., K. K. El, C. Robert, D. Raoult, and P. E. Fournier.** 2012. Genome sequence of Rickettsia conorii subsp. indica, the agent of Indian tick typhus. *J.Bacteriol.* **194**:3288-3289. doi:194/12/3288 [pii];10.1128/JB.00462-12 [doi].
87. **Sentausa, E., K. K. El, C. Robert, D. Raoult, and P. E. Fournier.** 2012. Genome sequence of Rickettsia conorii subsp. israelensis, the agent of Israeli spotted fever. *J.Bacteriol.* **194**:5130-5131. doi:194/18/5130 [pii];10.1128/JB.01118-12 [doi].
88. **Sentausa, E., K. K. El, C. Robert, D. Raoult, and P. E. Fournier.** 2012. Sequence and Annotation of Rickettsia sibirica sibirica Genome. *J.Bacteriol.* **194**:2377. doi:194/9/2377 [pii];10.1128/JB.00150-12 [doi].
89. **Singh, S., C. Eldin, M. Kowalczywska, and D. Raoult.** 2012. Axenic culture of fastidious and intracellular bacteria. *Trends Microbiol.* doi:S0966-842X(12)00195-3 [pii];10.1016/j.tim.2012.10.007 [doi].
90. **Singh, S., M. Kowalczywska, S. Edouard, C. Eldin, C. Perreal, P. Weber, S. Azza, and D. Raoult.** 2013. Cell extract-containing medium for culture of intracellular fastidious bacteria. *J.Clin.Microbiol.* **51**:2599-2607. doi:JCM.00719-13 [pii];10.1128/JCM.00719-13 [doi].
91. **Socolovschi, C., J. Gaudart, I. Bitam, T. P. Huynh, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. Why are there so few Rickettsia conorii conorii-infected Rhipicephalus sanguineus ticks in the wild? *PLoS Negl.Trop.Dis.* **6**:e1697. doi:10.1371/journal.pntd.0001697 [doi];PNTD-D-11-00842 [pii].
92. **Socolovschi, C., J. Gomez, J. L. Marie, B. Davoust, P. M. Guigal, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. Ehrlichia canis in Rhipicephalus sanguineus ticks in the Ivory Coast. *Ticks.Tick.Borne.Dis.* **3**:411-413. doi:S1877-959X(12)00090-8 [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.005 [doi].
93. **Socolovschi, C., T. Kernif, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. Borrelia, Rickettsia, and Ehrlichia species in bat ticks, France, 2010. *Emerg.Infect.Dis.* **18**:1966-1975. doi:10.3201/eid1812.111237 [doi].

94. **Socolovschi, C., F. Pages, M. O. Ndiath, P. Ratmanov, and D. Raoult.** 2012. Rickettsia species in African Anopheles mosquitoes. PLOS ONE 7:e48254. doi:10.1371/journal.pone.0048254 [doi];PONE-D-12-20563 [pii].
95. **Socolovschi, C., F. Pages, and D. Raoult.** 2012. Rickettsia felis in Aedes albopictus mosquitoes, Libreville, Gabon. Emerg.Infect.Dis. 18:1687-1689. doi:10.3201/eid1810.120178 [doi].
96. **Socolovschi, C., A. Renvoise, P. Brouqui, P. Parola, and D. Raoult.** 2012. The use of eschar swabs for the diagnosis of African tick-bite fever. Ticks.Tick.Borne.Dis. 3:361-363. doi:S1877-959X(12)00103-3 [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.018 [doi].
97. **Socolovschi, C., P. Reynaud, T. Kernif, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. Rickettsiae of spotted fever group, Borrelia valaisiana, and Coxiella burnetii in ticks on passerine birds and mammals from the Camargue in the south of France. Ticks.Tick.Borne.Dis. 3:355-360. doi:S1877-959X(12)00104-5 [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.019 [doi].
98. **Subramanian, G., O. Mediannikov, E. Angelakis, C. Socolovschi, G. Kaplanski, L. Martzloff, and D. Raoult.** 2012. Diplorickettsia massiliensis as a human pathogen. Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. 31:365-369. doi:10.1007/s10096-011-1318-7 [doi].
99. **Subramanian, G., Z. Sekeyova, D. Raoult, and O. Mediannikov.** 2012. Multiple tick-associated bacteria in Ixodes ricinus from Slovakia. Ticks.Tick.Borne.Dis. 3:406-410. doi:S1877-959X(12)00085-4 [pii];10.1016/j.ttbdis.2012.10.001 [doi].
100. **Tande, A. J., S. A. Cunningham, D. Raoult, F. H. Sim, E. F. Barbari, and R. Patel.** 2013. A case of Q fever prosthetic joint infection and description of an assay for detection of Coxiella burnetii. J.Clin.Microbiol. 51:66-69. doi:JCM.02352-12 [pii];10.1128/JCM.02352-12 [doi].
101. **Teyssie, N. and D. Raoult.** 1992. Comparison of Western immunoblotting and microimmunofluorescence for diagnosis of Mediterranean spotted fever. J.Clin.Microbiol. 30:455-460.
102. **Tilburg, J. J., H. J. Roest, S. Buffet, M. H. Nabuurs-Franssen, A. M. Horrevorts, D. Raoult, and C. H. Klaassen.** 2012. Epidemic genotype of Coxiella burnetii among goats, sheep, and humans in the Netherlands. Emerg.Infect.Dis. 18:887-889. doi:10.3201/eid1805.111907 [doi].
103. **Tissot-Dupont, H., X. Thirion, and D. Raoult.** 1994. Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. Clin Diagn Lab Immunol 1:189-196.
104. **Veracx, A., A. Boutellis, V. Merhej, G. Diatta, and D. Raoult.** 2012. Evidence for an African cluster of human head and body lice with variable colors and interbreeding of lice between continents. PLOS ONE 7:e37804. doi:10.1371/journal.pone.0037804 [doi];PONE-D-12-05586 [pii].
105. **Veracx, A. and D. Raoult.** 2012. Biology and genetics of human head and body lice. Trends Parasitol. 28:563-571. doi:S1471-4922(12)00163-8 [pii];10.1016/j.pt.2012.09.003 [doi].
106. **Veracx, A., R. Rivet, K. D. McCoy, P. Brouqui, and D. Raoult.** 2012. Evidence that head and body lice on homeless persons have the same genotype. PLOS ONE 7:e45903. doi:10.1371/journal.pone.0045903 [doi];PONE-D-12-20556 [pii].

107. **Vu, H., V, F. Pages, N. Boulanger, S. Audebert, P. Parola, and L. Almeras.** 2013. Immunoproteomic identification of antigenic salivary biomarkers detected by Ixodes ricinus-exposed rabbit sera. *Ticks.Tick.Borne.Dis.* **4**:459-468. doi:S1877-959X(13)00060-5 [pii];10.1016/j.ttbdis.2013.06.001 [doi].
108. **Walter, G., E. Botelho-Nevers, C. Socolovschi, D. Raoult, and P. Parola.** 2012. Murine typhus in returned travelers: a report of thirty-two cases. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* **86**:1049-1053. doi:86/6/1049 [pii];10.4269/ajtmh.2012.11-0794 [doi].
109. **Xin, D., K. K. El, C. Robert, D. Raoult, and P. E. Fournier.** 2012. Genomic comparison of Rickettsia honei strain RBT and other Rickettsia Species. *J.Bacteriol.* **194**:4145. doi:194/15/4145 [pii];10.1128/JB.00802-12 [doi].
110. **Yssouf, A., C. Socolovschi, C. Flaudrops, M. O. Ndiath, S. Sougoufara, J. S. Dehecq, G. Lacour, J. M. Berenger, C. S. Sokhna, D. Raoult, and P. Parola.** 2013. Matrix-assisted laser desorption ionization--time of flight mass spectrometry: an emerging tool for the rapid identification of mosquito vectors. *PLoS.One.* **8**:e72380. doi:10.1371/journal.pone.0072380 [doi];PONE-D-13-13385 [pii].

5.3. – COMMUNICATIONS 2013

FOURNIER P.E. Rickettsiae around the world. ESCMID postgraduate technical workshop. August 26-30, 2013. Villars-sur-Ollon, Switzerland. Invited conference.

FOURNIER P.E. Negative blood culture endocarditis. ESCMID postgraduate technical workshop. August 26-30, 2013. Villars-sur-Ollon, Switzerland. Invited conference.

FOURNIER P.E. Pathogenesis of *Bartonella* infections. ESCMID postgraduate technical workshop. August 26-30, 2013. Villars-sur-Ollon, Switzerland. Invited conference.

FOURNIER P.E. Murine and epidemic typhus. ESCMID postgraduate technical workshop. August 26-30, 2013. Villars-sur-Ollon, Switzerland. Invited conference.

FOURNIER P.E. Genomics of *Rickettsia*. ESCMID postgraduate technical workshop. August 26-30, 2013. Villars-sur-Ollon, Switzerland. Invited conference.

FOURNIER P.E. Genomics of *Bartonella*. ESCMID postgraduate technical workshop. August 26-30, 2013. Villars-sur-Ollon, Switzerland. Invited conference.

FOURNIER P.E. Diagnostic strategy for infective endocarditis in southern countries. November 12-17, 2013. Washington, USA. Invited conference.