

Rapport annuel d'activité

2022

Centre de national de référence des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella*

Année d'exercice 2021



TABLE DES MATIÈRES

Résumé analytique des activités pour l'année 2021	4
Analytical summary of activities for year 2021	5
I - MISSIONS ET ORGANISATION DU CNR	6
II - ACTIVITES D'EXPERTISE DU CNR	7
2.1. Evolution des techniques	7
2.2. Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses	7
2.3. Techniques transférées vers d'autres laboratoires	7
2.4. Collections de matériel biologique	7
2.5. Activités d'expertise	8
2.6. Activités de séquençage	9
III - ACTIVITES DE SURVEILLANCE	. 10
3.1. Description du réseau de partenaires	. 10
3.1.1. Collaborations avec l'ECDC 3.1.2. Coopérations institutionnelles 3.1.3. Collaborations avec les pays étrangers 3.1.4. Collaborations avec l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement	11 12
3.2. Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	. 14
3.2.1. Surveillance des rickettsioses, de la fièvre Q et des bartonelloses 3.2.2. Diagnostic de la fièvre Q 3.2.3. Diagnostic des Rickettsioses 3.2.4. Diagnostic des Bartonelloses 3.2.5. Représentativité des données du CNR	15 19 21
3.3. Surveillance de la résistance des agents pathogènes anti-infectieux	. 25
3.4. Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	. 25
3.5. Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	. 25
IV - ALERTE	. 26
V- ACTIVITES DE RETRO-INFORMATION, DE FORMATION ET DE CONSEIL	. 26
5.1. Conseil et expertise aux professionnels de santé	. 26
5.2. Présentation du Site Internet du CNR	. 26
5.3. Conseil et expertise aux autorités sanitaires	. 27

VI - TRAVAUX DE RECHERCHE ET PUBLICATIONS EN LIEN DIRECT AVEC L'ACTIVITE DU CNR27

6.1. Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celle avec les missions et activités du CNR	•
6.1.1. Fièvre Q 6.1.2. Rickettsia 6.1.3. Bartonella	27
6.2. Liste des publications et communications de l'année 2021, ayant un lien direct activités du CNR	
6.2.1. Fièvre Q 6.2.2. Rickettsies 6.2.3. Bartonella COMMUNICATIONS	28
VII - COOPERATION AVEC LES LABORATOIRES DE SANTE ANIMALE, D'HYGIEN ENVIRONNEMENTAUX	*
VIII - PROGRAMME D'ACTIVITE POUR LES ANNEES SUIVANTES	31
8.1. Démarche qualité	31
8.2. Activité de recherche en 2022	31
8.3. Activité d'expertise	31
ANNEXES 2021	32
Annexe 1 : Missions et organisation du CNR	33
1.1. Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés	33
1.2. Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés	34
1.3. L'équipe impliquée dans les activités du CNR	35
1.4. Locaux et équipements	36
1.5. Les activités de sérologie et détection moléculaire du CNR	37
1.5.1. Les activités de culture du CNR	38
1.6. Collections de matériel biologique	42
1.6.1. Conservation sécurisée des souches bactériennes 1.6.2. Souchier de microorganismes fastidieux	
1.7. Démarche qualité du laboratoire	50

Annexe 2 : Capacités techniques du CNR	51
2.1. Liste des techniques de référence	51
A. La sérologie B. Détection moléculaire	
2.2. Liste des techniques recommandées par le CNR	54
Annexe 3 : Autres Informations	55

Résumé analytique des activités pour l'année 2021

La fièvre Q, les rickettsioses et bartonelloses sont des zoonoses communes et endémiques en France, grevées d'un taux de morbidité élevé. Depuis 2017, le CNR des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* est installé au sein de l'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection à Marseille. Au cours de l'année 2021, le CNR n'a pas connu de changement majeur de personnel. Le CNR a poursuivi l'ensemble de ses activités en 2021.

En 2021, le CNR a reçu **12356** échantillons de sérum provenant de **8946** patients. Tous les sérums ont été testés pour la présence d'anticorps contre *Coxiella burnetii*, *Rickettsia* sp. et *Bartonella* sp. De plus, **9504** échantillons biologiques divers provenant de **6066** patients ont été reçus pour culture et/ou détection moléculaire. Les échantillons de sérum étaient adressés comme demandes primaires dans **62.8%** des cas. En 2021, le CNR a diagnostiqué **96** nouveaux cas de fièvre Q aigüe (-2% par rapport à 2020), **50** nouveaux cas de fièvre Q persistante focalisée (-2% par rapport à 2020), **52** nouveaux cas de rickettsioses (+92% par rapport à 2020) et **99** nouveaux cas de bartonelloses (autant qu'en 2020).

En ce qui concerne la fièvre Q, nous avons observé en France métropolitaine une diminution du nombre de diagnostics de fièvre Q aigüe en 2021 (63 vs 75 cas en 2020, -16%) et du nombre de diagnostics de formes focalisées de la fièvre Q (fièvre Q chronique), avec 43 cas en 2021 contre 49 en 2020 (-12%).

En Guyane française, le nombre de diagnostics de fièvre Q aigüe a augmenté entre 2020 et 2021, passant de 21 à 29 cas (+38%).

Pour ce qui est des rickettsies, le nombre de diagnostics de rickettsioses faits au CNR a fortement augmenté, avec 52 diagnostics (vs 27 en 2020, +92%), dont 26 cas de Scalp Eschar and Neck Lymph-Adenopathy after Tick Bite (R. raoultii et R. slovaca), 16 cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne (Rickettsia conorii et R. massiliae), 5 cas de Lymphangitis Associated Rickettsiosis (R. sibirica mongolitimonae), 3 cas de typhus murin (R. typhi), 1 cas d'African tickbite fever (R. africae), et 1 cas d'infection à R. felis.

Au cours de l'année 2021, le nombre de cas d'infections à *Bartonella* est resté stable par rapport à 2020, avec **99** patients, dont **78** maladies des griffes du chat, **17** endocardites, **2** pélioses hépatiques, **1** angiomatose bacillaire et **1** bactériémie chronique. Par rapport à 2020, le nombre de diagnostics de maladie des griffes du chat (78 vs 75, +4%) a augmenté alors que le nombre de diagnostics d'endocardite a diminué (17 vs 20, -17%).

Analytical summary of activities for year 2021

Q fever, rickettsioses and bartonelloses are common and endemic zoonoses in France, with a high morbidity rate. Since 2017, the French reference center (FRC) for rickettsiae, *Coxiella* and *Bartonella* is located at the Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection in Marseille. In 2021, the FRC did not experience any major personnel change. The CNR continued all of its activities in 2021.

In 2021, the FRC received **12,356** serum samples from **8946** patients. All sera were tested for the presence of antibodies against *Coxiella burnetii*, *Rickettsia* sp. and *Bartonella* sp. In addition, **9504** varied biological samples from **6066** patients were received for culture and / or molecular detection. Serum samples were sent as primary requests in 62.8% of cases respectively. In 2021, the FRC diagnosed **96** new cases of acute Q fever (-2% compared to 2020), **50** new cases of persistent focused Q fever (-2% compared to 2020), **52** new cases of rickettsioses (+92% compared to 2020) and **99** new cases of bartonelloses (same as 2020).

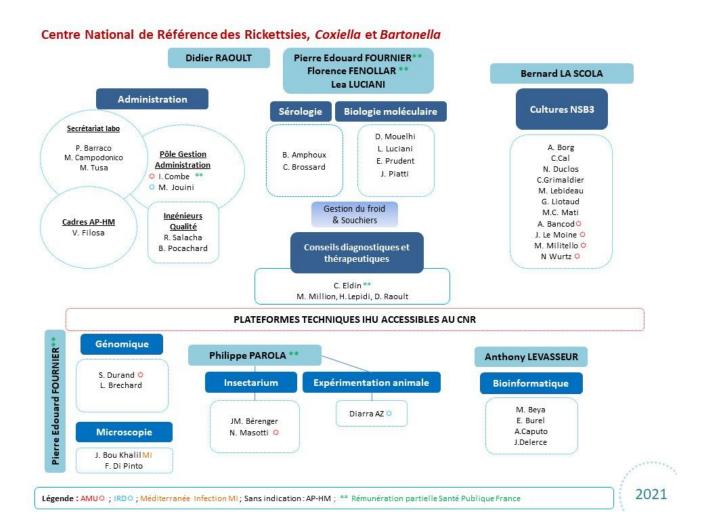
Regarding Q fever, in mainland France we observed a decrease in the number of diagnoses of acute Q fever in 2021 (63 vs 75 cases in 2020, -16%) and in the number of diagnoses of focused forms of Q fever (chronic Q fever), with 43 cases in 2021 against 49 in 2020 (-12%).

In French Guiana, the number of acute Q fever diagnoses increased between 2020 and 2021, from 21 to **29** cases (+38%).

Regarding rickettsiae, the number of rickettsial diagnoses made at the FRC increased sharply, with 52 diagnoses (vs 27 in 2020, +92%), including 26 cases of Scalp Eschar and Neck Lymph-Adenopathy after Tick Bite (*R. raoultii* and *R. slovaca*), 16 cases of Mediterranean spotted fever (*R. conorii* and *R. massiliae*), 5 cases of Lymphangitis Associated Rickettsiosis (*R. sibirica mongolitimonae*), 3 cases of murine typhus (*R. typhi*), 1 case of African tick-bite fever (*R. africae*), and 1 case of flea spotted fever (*R. felis*).

In 2021, the number of cases of *Bartonella* infections did not change compared to 2020, with **99** patients, including **78** cat scratch diseases, **17** endocarditis, **2** hepatic pelioses, **2** bacillary angiomatoses and **1** chronic bacteremia. Compared to 2020, the number of cat scratch disease diagnoses (**78** vs 75) increased (+4%) while the number of endocarditis diagnoses decreased (**17** vs 20, -17%).

I - MISSIONS ET ORGANISATION DU CNR



RESPONSABLES

Responsable : Professeur Pierre-Edouard FOURNIER (PU-PH) et responsable adjoint : Pr Didier RAOULT (PU-PH).

DEMARCHE QUALITE

Les activités de sérologie du CNR ont fait l'objet d'une accréditation COFRAC EN ISO 15189 (version 2007) sous la référence 8-3446 rév 0, et ont fait l'objet de renouvellements d'accréditation en 2018, 2020 et 2022. Le CNR s'est doté d'un guide de bonne exécution des analyses (GBEA) pour toutes les activités de culture, sérologie et détection moléculaire du laboratoire.

II - ACTIVITES D'EXPERTISE DU CNR

RESUME DE LA PRODUCTION D'EXPERTISE EN 2021

- * Plus de **20 000** échantillons cliniques recus.
- * Plus de 100 000 analyses réalisées,
- * Isolement de 8 souches de Coxiella burnetii et de 3 souches de Rickettsia,
- * Séquençage de 12 génomes de Coxiella burnetii, 2 de Rickettsia sp. et 6 de Bartonella sp.

2.1. Evolution des techniques

L'identification des arthropodes reçus par le CNR est à présent systématiquement réalisée en première intention par spectrométrie de masse (MALDI TOF-MS).

2.2. Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses

En 2021, nous n'avons pas réalisé d'évaluation de kit diagnostique.

2.3. Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Le CNR fournit antigènes et ADN à plusieurs laboratoires français, pour le diagnostic de la fièvre Q, des rickettsioses et des bartonelloses, dont les CHU de Bordeaux, Lyon, Paris-HEGP, Strasbourg, Tours, le du CHG d'Aix en Provence, ainsi qu'étrangers (Argentine, Espagne, Grèce, Slovaquie, Suisse).

2.4. Collections de matériel biologique

En 2021, le CNR a reçu **12356** échantillons de sérums et **9504** échantillons biologiques divers (sang, biopsies, liquides de ponctions, arthropodes ...)

De plus, **8** souches de *Coxiella burnetii* et **3** souches de *Rickettsia* ont été cultivées. Aucune souche de *Bartonella* n'a été isolée en 2021.

2.5. Activités d'expertise

	Echantillons		Type d'analyses réalisées	
	Туре	Nombre		
Souches Sérums		0 12202	SEROLOGIES	
	Etranger	154	Antigènes testés pour tout sérum : Rickettsia conorii, R. typhi, Coxiella burnetii, Bartonella henselae, B. quintana, Anaplasma phagocytophilum, Francisella tularensis	
			+ Antigènes testés en plus si patient infecté en Europe et bassin méditerranéen : R. slovaca, R. massiliae, R. aeschlimannii, R. helvetica, R. raoultii, R. sibirica mongolitimonae	
			Ou	
			+ Antigènes testés en plus si patient infecté en Afrique sub- saharienne : R. africae	
			Ou	
			+ Antigènes testés en plus si patient infecté en Asie : R. sibirica mongolitimonae, R. japonica, R. honei, Orientia tsutsugamushi (souches gilliam et Kawazaki), Neorickettsia sennetsu	
			Ou	
			+ Antigènes testés en plus si patient infecté en Amérique : R. rickettsii, R. parkeri	
			Ou	
			+ Antigènes testés en plus si patient infecté en Australie : R. australis, R. honei	
Autres t	ypes de prélèvements		PCR	
	France	9387	PCR C. burnetii (2 gènes), Rickettsia sp. (2 gènes) ou Bartonella	
	Etranger	117	sp. (2 gènes) plus éventuellement ARNr 16S et ARNr 18S en fonction de la demande et du contexte épidémiologique et clinique.	
			CULTURE CELLULAIRE	
			Si PCR positive et échantillon reçu dans des conditions permettant la culture, culture sur cellules endothéliales.	

DELAIS MOYENS DE RESTITUTION DES RESULTATS

Sérologies	48 h
PCR	48 – 72 h
Culture	10j à 2 mois
Séquençage génomique	2 à 5 jours

2.6. Activités de séquençage

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage?

- OUI:
 - Accès interne : 4 séquenceurs Illumina MiSeq, 1 séquenceur Illumina NovaSeq, 2 séquenceurs Gridlon, 1 séquenceur Promethlon et 1 séquenceur Minion Oxford Nanopore

Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique?

- OUI:
 - o Accès interne: Logiciels utilisés Assemblage SPADES, SOAP, A5; Annotation Prokka.

Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?

- **OUI**, pour activités de :
 - Surveillance : Pangénome de Coxiella burnetii en collaboration avec le LNR de la fièvre Q
 (Dr Elodie Rousset, Sophia Antipolis).

Le séquençage est utilisé par le CNR, pour les analyses bio-informatiques suivantes : wgMLST, analyse phylogénétique, diagnostic direct.

Si le séquençage est utilisé à des fins de surveillance :

- Nombres de séquences réalisées dans l'année : 12 génomes de Coxiella burnetii, 2 génomes de Rickettsia et 6 génomes de Bartonella.
- Modalités de sélection des souches pour séquençage : séquençage systématique des souches de C. burnetii, Rickettsia et Bartonella cultivées au sein du CNR.

Si le séquençage est utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences brutes (fastaq files) :

Dans des bases de données fermées propres au CNR. Les séquences génomiques ne sont déposées dans GenBank que si elles font l'objet d'une publication.

III - ACTIVITES DE SURVEILLANCE

ELEMENTS CLEFS DE L'ANNEE

En 2021, le CNR des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* a reçu **12356** échantillons de sérum provenant de **8946** patients. Tous les sérums ont été testés pour la présence d'anticorps contre *Coxiella burnetii*, *Rickettsia* sp. et *Bartonella* sp. De plus, **9504** échantillons biologiques divers provenant de **6066** patients ont été reçus pour culture et/ou détection moléculaire. Les échantillons de sérum étaient adressés comme demandes primaires dans **62.8%** des cas. En 2021, le CNR a diagnostiqué **96** nouveaux cas de fièvre Q aigüe (-2% par rapport à 2020), **50** nouveaux cas de fièvre Q persistante focalisée (-2% par rapport à 2020), **52** nouveaux cas de rickettsioses (+92% par rapport à 2020) et **99** nouveaux cas de bartonelloses (inchangé par rapport à 2020).

En ce qui concerne la fièvre Q, nous avons observé en France métropolitaine une diminution du nombre de diagnostics de fièvre Q aigüe en 2020 (63 vs 75 cas en 2020, -16%) et du nombre de diagnostics de formes focalisées de la fièvre Q (fièvre Q chronique), avec 43 cas en 2020 contre 49 en 2020 (-12%).

En Guyane française, le nombre de diagnostics de fièvre Q aigüe a augmenté entre 2020 et 2021, passant de 21 à 29 cas (+38%).

Pour ce qui est des rickettsies, le nombre de diagnostics de rickettsioses faits au CNR a fortement augmenté, avec **52** diagnostics (vs 27 en 2019, +92%), dont **26** cas de Scalp Eschar and Neck Lymph-Adenopathy after Tick Bite (*R. raoultii* et *R. slovaca*), **16** cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne (*Rickettsia conorii* et *R. massiliae*), **5** cas de Lymphangitis Associated Rickettsiosis (*R. sibirica mongolitimonae*), **3** cas de typhus murin (*R. typhi*), **1** cas d'African tickbite fever (*R. africae*), et **1** cas d'infection à *R. felis*.

Au cours de l'année 2021, le nombre de cas d'infections à *Bartonella* est resté stable par rapport à 2020, avec **99** patients, dont **78** maladies des griffes du chat, **17** endocardites, **2** pélioses hépatiques, **1** angiomatose bacillaire et 1 bactériémie chronique. Par rapport à 2020, le nombre de diagnostics de maladie des griffes du chat (78 vs 75, +4%) a augmenté alors que le nombre de diagnostics d'endocardite a diminué (17 vs 20, -17%).

3.1. Description du réseau 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 contrôles positifs aux Laboratoires des CHU de Bordeaux (Pr. BEBEAR), Lyon (Pr. VENDENESCH), Paris (Pr. MAINARDI), Strasbourg (Pr. JAULHAC), Tours (Pr. MEREGHETTI) et du CHG d'Aix en Provence (Dr. BRIEU) ainsi qu'à l'étranger (Argentine, Espagne, Grèce, Russie, Slovaquie, Suisse, Taiwan...).

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	2002-2014
transmises par les arthropodes	
Collection de Souches de l'Unité des Rickettsies	2004

3.1.1. 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. Le Pr Parola a créé EuroTravNet qui est actuellement dirigé par le Dr Philippe Gautret. 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 proposé aux 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).

3.1.2. Coopérations institutionnelles

Le CNR collabore étroitement avec l'ESCCAR (European Society for Chlamydioses, Coxiellosis, Anaplasmosis, Rickettsioses and other arthropod-borne intracellular bacteria) depuis sa création par le Pr Raoult, 1^{er} Président de l'ESCAR. En 2016 et 2017, le Pr Fournier a été président de l'ESCCAR et en fait partie du board depuis. En 2017, le Pr Fournier a organisé à Marseille, dans les locaux de l'IHU Méditerranée-Infection le congrès joint de l'ESCCAR et de l'American Society for Rickettsiology.

Le CNR collabore avec les cinq centres collaborateurs OMS sur les rickettsioses (ci-dessous) et avec l'institut Pasteur d'Athènes, dirigé depuis 2020 par le Dr Emmanouil ANGELAKIS, ancien membre du CNR.

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

- Argentine : M. Prieto Réseau national de surveillance des rickettsioses
- Belgique: M. Hing CNR belge des Rickettsies
- Danemark: B. Jensen CNR danois des Rickettsies
- Grèce : E. Angelakis Institut Pasteur d'Athènes
- Suède: S. Vene Stockholm
- Suisse : A. Dumoulin Sion, G. Greub Lausanne
- USA: C. Paddock CDC

3.1.3. Collaborations avec les pays étrangers

Le CNR a noué des collaborations avec de nombreuses équipes au tour du monde. De nombreux échanges de chercheurs ont notamment été réalisés. Des coopérations spécifiques dans le domaine du diagnostic des nouvelles maladies infectieuses ont été conduites avec les institutions suivantes :

- Shangaï II
- Université de Pékin
- SPS (Japon)
- Welcome trust d'Oxford (Grande-Bretagne, Thaïlande) et Hôpital de Ventiane (Laos)
- Hôpital de Tamilnadu (Inde)
- Hôpital de Bangkok (Thaïlande)
- 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)
- Institut Pasteur Alger (Algérie)

- Institut Pasteur Athènes (Grèce)
- Institut Pasteur Casablanca (Maroc)
- Université d'Edirne (Turquie)
- Hôpital de Bamako (Mali)
- Hôpital Principal de Dakar (Sénégal)
- Université de Lausanne (Suisse)
- Université de Palerme (Italie)
- Institut Pasteur Athènes (Grèce)
- Hôpital d'Oslo (Norvège)
- Institut Vétérinaire de Palmerston (Nouvelle-Zélande)
- CDC Atlanta (USA)

Les collaborateurs étrangers du CNR comportent notamment :

Pays	Correspondant	Ville
Europe		
Belgique	Dr Monny Hing	Bruxelles
Espagne	Pr Jose Oteo	Logrono
Grande Bretagne	Pr Richard Birtles	Manchester
Grèce	Dr Emmanouil Angelakis	Athènes
	Pr Achilleas Gikas	Heraklion
Italie	Dr Laura Franzin	Turin
Norvège	Pr Mogens Jensenius	Oslo
Portugal	Dr Anna Santos	Lisbonne
	Dr Rita de Sousa	Lisbonne
Russie	Pr Stanislav Shpynov	Omsk
Slovakie	Dr Zuzana Sekeyova	Bratislava
Suisse	Pr Gilbert Greub	Lausanne
	Dr Alexis Dumoulin	Sion
Maghreb		
Algérie	Dr Idir Bitam	Alger
	Dr Kheira Mokrani	Batna
	Pr Najet Mouffok	Oran
Maroc	Dr Nadia Boudebouch	Casablanca
Tunisie	Pr Amel Letaief	Sousse
	Dr Abir Znazen	Sfax
Asie		
Japon	Pr Hisachi Inokuma	Obihiro
Laos	Pr Paul Newton	Vientiane
Thailande	Dr Yupin Supputamongkol	Bangkok
	Pr George Watt	Bangkok

Océanie		
Australie	Pr Stephen Graves	Victoria
	Pr John Stenos	Geelong
Guyane française	Dr Didier Musso	Papeete
Amériques		
Canada	Pr Thomas J. Marrie	Edmonton
Saint Kitts/Nevis	Pr Patrick Kelly	Basseterre
USA	Dr Christopher Paddock	Atlanta
	Dr Marina Eremeeva	Atlanta

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

Le CNR des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* a signé en 2021 une convention de coopération scientifique avec le 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 (LNR) 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.

Le CNR et le LNR ont débuté en 2016 une collaboration scientifique sur l'étude génomique comparée des souches humaines et animales de *Coxiella burnetii*.

3.2. Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

3.2.1. 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 et/ou de microbiologie en France et à l'étranger.

3.2.2. Diagnostic de la fièvre Q

En 2021, 12356 échantillons de sérum provenant de 8946 patients ont été testés au CNR pour la présence d'anticorps contre *C. burnetii* contre 13287 prélèvements de 9809 patients en 2020 (-7%). De plus, nous avons reçu 9504 échantillons divers (sang, biopsies ganglionnaires, valves cardiaques, biopsies vasculaires, osseuses, ...) de 6066 patients (contre 7618 échantillons de 5701 patients en 2020, +25%) pour diagnostic moléculaire et culture.

A. Diagnostic sérologique

Au total, **452 patients** se sont révélés positifs en IgG (≥ 1:100) et/ou IgM (≥ 1:50). **Quatre-vingt-seize** nouveaux cas de fièvre Q aiguë ont été diagnostiqués en 2021 contre **98** (-2%) en 2020, et **50** nouveaux cas de fièvre Q persistante focalisée contre **51** (-2%) en 2020. Enfin, **306** patients présentaient une cicatrice sérologique de fièvre Q ancienne ou un profil de fièvre Q persistante focalisée diagnostiquée avant 2021.

B. Diagnostic par biologie moléculaire

Soixante-dix-huit patients ont fait l'objet d'une détection de C. burnetii positive par détection moléculaire.

C. Diagnostic par culture

En outre, **12** souches de *Coxiella burnetii* ont été isolées en culture cellulaire de biopsies d'anévrysmes de l'aorte (2) et de valves cardiaques (10).

D. Fièvres Q aiguës

Le nombre de patients atteints de fièvre Q aiguë en 2021 et pour lesquels le CNR a reçu des prélèvements était de 96, répartis en 62 patients en France métropolitaine, 29 patients en Guyane française, 1 patient à la Réunion,3 patients en Italie et 1 patient en Autriche. L'incidence de la fièvre Q aigüe en France (métropole et départements d'Outre-Mer) calculée à partir des diagnostics obtenus au CNR en 2021 est de 0.14 pour 100.000 personnes, inchangé par rapport à 2020. Ce taux d'incidence est un taux minimum qui sous-estime la réalité puisque la maladie n'est pas à déclaration obligatoire. Aucune épidémie de fièvre Q n'a été décelée en 2021 en France. Parmi les 96 patients atteints de fièvre Q aigüe, 64 (66.7%) étaient de sexe masculin (sex ratio M/F 2.0). L'âge moyen des patients atteints de fièvre Q était de 53.0 +/- 14.7 ans. Le plus jeune patient atteint de fièvre Q aigüe avait 16 ans, et le plus âgé 79 ans. Quarante-trois des 96 patients atteints de fièvre

Q aigüe présentaient une hépatite fébrile (44.8%), **20** une pneumonie (20.8%), **16** une fièvre isolée (16.7%), **3** une péricardite (3.1%), **2** des adénopathies (2.1%), **1** une endocardite aigüe (1.0%), **1** infection ostéoarticulaire (1.0%), et **1** une encéphalite (1.0%) (Tableau 3).

Tableau 3 : Données démographiques des cas de fièvre Q aigüe diagnostiqués au CNR en 2020

Forme Clinique	Nombre	Age moyen +/- écart-type	Sex ratio M/F
Hépatite	43	53.0 +/- 15.0	2.3
Pneumonie	20	54.0 +/- 11.3	1.5
Fièvre isolée	16	59.0 +/- 13.5	1.7
Péricardite	3	36, 37, 54	2/1
Adénopathies	2	42, 64, 73	1/2
Encéphalite	1	60	1/0
Endocardite aigüe	1	16	1/0
Infection ostéo-articulaire	1	52	1/0

La répartition temporelle des cas métropolitains de fièvre Q aigüe en fonction du mois du diagnostic pour 2021 montre un pic en juin et juillet (38.7%) (Figure 1). Il est à noter que cette répartition diffère de celles des années 2018 et 2020 (un pic en avril et second pic en juillet). La répartition géographique des cas métropolitains de fièvre Q en 2021 est présentée dans la Figure 2. La majorité des nouveaux cas de fièvre Q aiguë (46.8%) a été diagnostiquée dans la région Provence—Alpes—Côte d'Azur (PACA), suivie par les régions Auvergne-Rhône-Alpes (19.3%), Occitanie (11.3%) et Nouvelle Aquitaine (8.0%), Occitanie (10.9%). Trentecinq des patients ayant contracté la fièvre Q en métropole présentaient une hépatite (56.4%), 11 une fièvre isolée (17.7%), 3 des péricardites (4.8%), 2 une pneumonie (3.2%), 2 des adénopathies (3.2%), 1 une encéphalite (1.6%), 1 une infection ostéo-articulaire (1.6%) et 1 une endocardite aigüe (1.6%).

Outre-mer, la Guyane est la région française où la fièvre Q a la plus forte incidence, avec **29** nouveaux cas de fièvre Q aigüe diagnostiqués en 2021 (Figure 3), soit une incidence pour 100.000 habitants de 3.66, en baisse par rapport à l'année 2021 (8.4). Au plan clinique, la fièvre Q en Guyane s'est manifestée en 2021 en majorité par une pneumonie interstitielle fébrile (18 patients, 62.0%), suivie d'hépatite (5 patients, 8.1%) et de fièvre isolée (4 patients, 6.4%), ce qui diffère significativement à nouveau de la fièvre Q aigüe en métropole ($p < 10^{-2}$). De plus, un cas d'adénopathie a été diagnostiqué en Guyane en 2021.

Enfin, le CNR a diagnostiqué un cas de fièvre Q aigüe en Autriche, un cas en Italie et un cas à la Réunion.

Figure 1. Répartition annuelle des cas de fièvre Q aiguë diagnostiqués par le CNR en 2021 en France métropolitaine

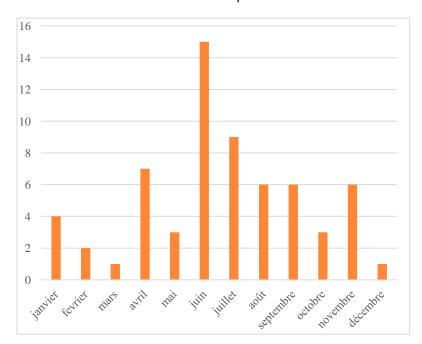


Figure 2. Répartition géographique des cas métropolitains de fièvre Q diagnostiqués par le CNR en France métropolitaine en 2021

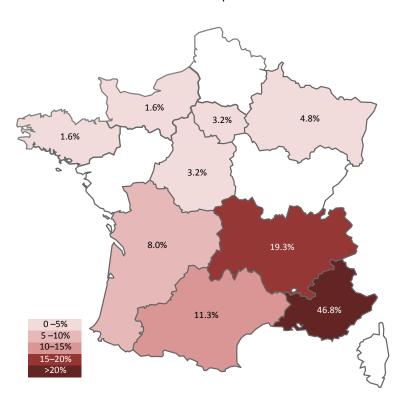
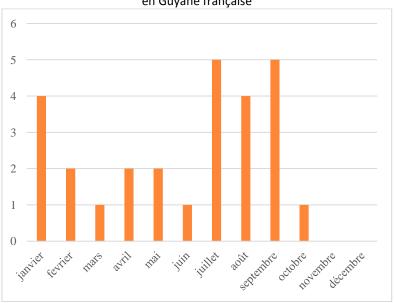


Figure 3. Répartition annuelle des cas de fièvre Q aiguë diagnostiqués par le CNR en 2021 en Guyane française



E. Epidémies de fièvre Q aigüe en France en 2021

Aucune épidémie de fièvre Q n'a été détectée par le CNR en 2021 en France.

F. Formes persistantes focalisées d'infections à C. burnetii

Cinquante nouveaux cas d'infection persistante focalisée à *C. burnetii* (fièvre Q chronique) ont été diagnostiqués par le CNR en 2021 contre **51** en 2010 (-2%). Parmi ces patients, le sex ratio H/F était de 6.14 (43/7) et l'âge moyen était de 64.0 +/- 15.1 ans. Les infections focales à *C. burnetii* se répartissaient selon les formes suivantes : endocardites (N = 37, 74.0%) et infections vasculaires (N = 11, 22.0%) et infection ostéoarticulaire (2, 4%). Les patients atteints d'infections vasculaires présentaient un âge plus élevé que ceux présentant une endocardite (66.0 +/- 7.8 ans *vs* 62.0 +/- 16.3 ans). Concernant l'origine des patients présentant une forme persistante focalisée de fièvre Q, la région PACA est première (13 patients), suivie de Nouvelle Aquitaine (10), Auvergne-Rhône-Alpes (7), Centre-Val de Loire (3), lle de France (3), Pays de la Loire (2), Bretagne (1), Corse (1), Grand Est (1), Hauts de France (1), Occitanie (1). En dehors de la France métropolitaine, 3 endocardites ont été diagnostiquées en Guyane française, 1 à la Réunion, 2 El en Israël et 1 en Belgique.

3.2.3. Diagnostic des Rickettsioses

En 2021, 52 cas de rickettsioses ont été diagnostiqués au CNR contre 27 en 2020 (+92%).

A. Diagnostic sérologique

Parmi les **9809** patients testés, un diagnostic de rickettsiose a été porté chez **52** patients (Figure 4). Ces diagnostics incluent les diagnostics suivants : **26 cas de Scalp Eschar and Neck Lymph-Adenopathy after Tick Bite** (SENLAT, *R. raoultii* et *R. slovaca*), **16 cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne** (FBM, *Rickettsia conorii* et *R. massiliae*), **5 cas de Lymphangitis Associated Rickettsiosis** (LAR, *R. sibirica mongolitimonae*), **3** cas de typhus murin (TM, *R. typhi*), **1 cas d'African tick-bite fever** (ATBF, *R. africae*), et **un** cas de rickettsiose à *R. felis*. Les caractéristiques des patients infectés par type d'infection ainsi que le lieu géographique de la piqûre lorsqu'il était connu figurent dans le Tableau 4. La distribution temporelle des cas de rickettsioses est montrée dans la Figure 4.

B. Diagnostic par biologie moléculaire

Mille trente-et-un prélèvements de 1029 patients ont fait l'objet d'un diagnostic par biologie moléculaire. Quarante-deux (4.1%) de ces prélèvements se sont révélés positifs et ont permis de contribuer au diagnostic de rickettsioses pour 41 des 52 patients positifs. La nature des prélèvements les plus fréquemment positifs

étaient les biopsies cutanées d'escarre (59.5%), les écouvillons d'escarre (38.1%) et les échantillons de sérum (9.5%).

C. Diagnostic par culture

En outre, 3 souches de rickettsies ont été isolées en culture cellulaire de tiques, incluant 2 souches de R. slovaca et 1 de R. sibirica mongolitimonae.

D. Répartition des cas de rickettsioses diagnostiqués

Les 26 patients présentant un tableau de SENLAT sont issus des régions suivantes : Auvergne-Rhône-Alpes, Grand Est, Nouvelle Aquitaine, Occitanie, PACA et Pays de la Loire, et la maladie a été majoritairement contractée de mars à mai. Les 10 cas métropolitains de FBM sont survenus d'avril à septembre en régions Occitanie et PACA (Figure 4, Tableau 4), qui est l'une des régions du pourtour méditerranéen français les plus endémiques pour cette rickettsiose associée à la tique brune du chien, Rhipicephalus sanquineus. Les six autres cas ont été contractés au Maroc, au Portugal et en Roumanie. Les 5 patients présentant une LAR ont été infectés en régions Auvergne-Rhône-Alpes, Occitanie et PACA. Les cas sont survenus entre avril et octobre (Figure 4). Parmi les trois patients atteints de typhus murin l'un revenait de la réunion et les deux autres d'Asie. Le cas d'ATBF a été contracté lors de la visite d'un parc animalier en Afrique du sud, où la maladie est endémique et transmise par les tiques du genre Amblyomma. Le cas de rickettsiose à R. felis a été contracté en octobre en région Auvergne-Rhône-Alpes.

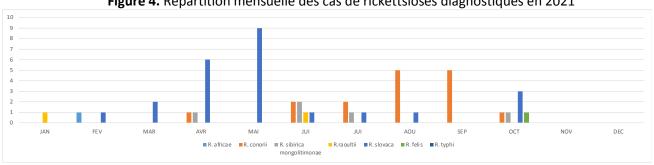


Figure 4. Répartition mensuelle des cas de rickettsioses diagnostiqués en 2021

Tableau 4. Caractéristiques des patients chez lesquels un diagnostic de rickettsiose a été posé en 2020 (N = 26)

Infection	Sex ratio H/F	Age moyen,	Lieu de piqûre
	П/Г	deviation standard	
SENLAT	12/14	41.0 +/- 29.6	Auvergne-Rhône-Alpes, Grand Est, Nouvellle Aquitaine, Occitanie, PACA, Pays de la Loire
Lymphangitis Associated Rickettsiosis	4/1	29.0 +/- 31.6	Auvergne-Rhône-Alpes, Occitanie, PACA
Fièvre boutonneuse méditerranéenne	9/7	49.0+/- 18.7	Occitanie, PACA, Maroc, Portugal, Roumanie
Typhus murin	2/1	23, 46, 62	La Réunion, Asie
**			
African tick-bite fever	0/1	33	Afrique du Sud
Flea spotted fever	1/0	47	Auvergne-Rhône-Alpes

3.2.4. Diagnostic des Bartonelloses

En 2021, 99 cas d'infections à *Bartonella* sp. ont été diagnostiqués au CNR, contre 99 en 2020 (nombre inchangé). Soixante-dix-huit de ces patients étaient atteints de maladie des griffes du chat (MGC). Un diagnostic d'endocardite a été porté chez 17 patients : à *B. henselae* (10 patients) et *B. quintana* (7 patients). Deux cas de péliose hépatique (*B. henselae*), un cas d'angiomatose bacillaire à *B. quintana* et un cas de bactériémie chronique à *B. quintana* ont également été diagnostiqués.

A. Diagnostic sérologique

Quatorze échantillons de sérums (pour 14 patients) se sont révélés positifs (taux d' $IgG \ge 1$:100) en sérologie. Les sérums positifs étaient ceux de patients atteints de maladie des griffes du chat, d'endocardite, de bactériémie chronique, et dans deux cas des patients atteints de fièvre Q, en raison des réactions sérologiques croisées observées entre ces bactéries.

B. Diagnostic par biologie moléculaire

Cent dix-huit des 2030 prélèvements adressés pour diagnostic moléculaire, pour **95** patients, se sont révélés positifs.

C. Diagnostic par culture

Aucune souche de Bartonella n'a été cultivée en 2021.

D. Maladie des griffes du chat

Un diagnostic de maladie des griffes du chat (MGC) a été porté chez 78 patients (Figure 5). Les patients atteints de MGC étaient majoritairement des hommes (44/78) d'un âge moyen de 37.0 +/- 21.3 (contre 34.0 +/- 21.9 ans pour les femmes). Cette population était plus jeune que les autres patients atteints d'autres formes de bartonelloses (Tableau 5). La Figure 5 montre la répartition des cas de MGC en fonction du mois de diagnostic avec une forte saisonnalité, déjà observée au cours des années précédentes : 75.6% des cas sont diagnostiqués de novembre à mai. La répartition géographique des cas de MGC (Figure 6) montrait une prédominance des cas dans l'ouest de la France. La région Nouvelle Aquitaine arrivait en tête avec 31.3 %, suivie par les régions PACA (14.9%), Bretagne (11.9%) et Hauts de France (10.4%). Il est à noter qu'à la différence des autres pathologies qui font l'objet de l'expertise du CNR, les cas de maladie des griffes du chat en région PACA n'étaient pas majoritaires et ne représentaient que 14.9% de l'ensemble des diagnostics en France métropolitaine malgré le biais que représente la présence du CNR dans cette région. Cette donnée souligne en particulier la forte incidence de la maladie des griffes du chat en Nouvelle Aquitaine.

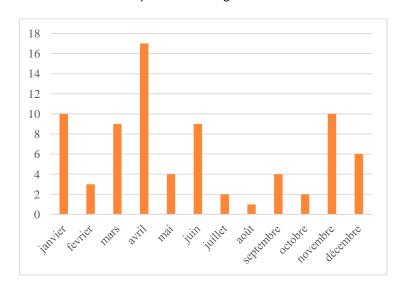


Figure 5. Répartition temporelle des cas de maladies des griffes du chat en 2021 par mois de diagnostic

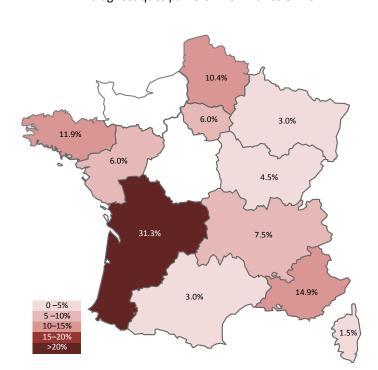


Figure 6. Répartition géographique des cas de maladie des griffes du chat diagnostiqués par le CNR en France en 2021

E. Autres bartonelloses

Le Tableau 5 montre les autres diagnostics de bartonelloses établis par le CNR ainsi que les caractéristiques des patients. Un diagnostic d'endocardite à *B. henselae* a été porté chez **17** patients, à *B. henselae* chez **10** patients, à *B. quintana* chez 7 patients, de péliose hépatique (*B. henselae*) et d'angiomatose bacillaire à *B. quintana* chez **deux** et un patients immunodéprimés, respectivement, et de bactériémie chronique à *B. quintana* chez **une** patiente sans domicile fixe.

Tableau 5. Bartonelloses autres que la maladie des griffes du chat : Caractéristiques démographiques

Infection	Nombre de cas	Sex ratio H/F	Age moyen, déviation standard	Région d'origine
Endocardite à B. henselae	10	8/2	52.0+/- 23.3	Auvergne-Rhône-Alpes, Bretagne,
				Grand Est, lle de France, Nouvelle
				Aquitaine, Occitanie, La Réunion,
				Grande-Bretagne
Endocardite à B. quintana	7	4/3	46.0+/- 20.2	Auvergne-Rhône-Alpes, Hauts de
				France, lle de France, Nouvelle
				Aquitaine, PACA, Luxembourg
Péliose hépatique à B.	2	2/0	58, 66	Nouvelle Aquitaine,
henselae				
Angiomatose bacillaire à B.	1	1/0	24	lle de France
quintana				
Bactériémie chronique à B.	1	0/1	57	lle de France
quintana				

3.2.5. Représentativité des données du CNR

Aucune des maladies surveillées par le CNR des rickettsioses, bartonelloses et de la fièvre Q n'étant à déclaration obligatoire, et plusieurs kits diagnostiques étant disponibles sur le marché pour ces pathologies, les données du CNR ne reflètent que partiellement leur épidémiologie au niveau national. En témoigne la sur-représentation des échantillons adressés par des laboratoires de la région PACA où est situé le CNR. Il en va de même pour le nombre de diagnostics.

En revanche, pour essayer d'approcher la réalité de l'épidémiologie de la fièvre Q en France, nous avions proposé en 2017 une analyse des données du PMSi sur la fièvre Q en collaboration avec l'agence Santé Publique France (Docteur Alexandra MAILLES). Pour des raisons de surcharge de travail puis d'épidémie de COVID-19, cette analyse n'a pas été possible.

3.3. Surveillance de la résistance des agents pathogènes anti-infectieux

Il n'existe pas 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 les médecins associés au CNR. 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. Une méthode d'évaluation de la sensibilité des souches de *Coxiella burnetii* à l'hydroxychloroquine a été mise au point par le CNR en 2017.

3.4. Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Le Centre National de Référence des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* est en contact régulier avec l'Agence Santé Publique France, 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. Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

IV - ALERTE

En 2021, le CNR n'a détecté ou été associé à l'investigation d'aucune épidémie de fièvre Q.

V- ACTIVITES DE RETRO-INFORMATION, DE FORMATION ET DE CONSEIL

5.1. Conseil et expertise aux professionnels de santé

L'IHU Méditerranée Infection organise chaque semaine un séminaire de microbiologie clinique au cours duquel les titulaires du CNR et les internes en formation présentent des cas cliniques et la bibliographie qui s'y rapporte. Ces séminaires sont ouverts aux professionnels de santé, hors CHU qui souhaitent y participer. Les infectiologues des CHP Saint-Joseph et Clairval, Marseille, assistent sur un rythme régulier à ces séminaires.

Chaque semaine un staff organisé le lundi matin, avec l'ensemble des personnels concernés, permet de présenter tous les diagnostics faits par le CNR. A l'issue de cette réunion, les professionnels de santé ayant adressé des échantillons qui se sont révélés positifs sont informés par téléphone ou courriel.

En 2021, le CNR a reçu 3 stagiaires venus se former aux techniques de sérologie et de diagnostic moléculaire en lien avec les thématiques du CNR.

Tous les appels ou courriels sont réceptionnés par le secrétariat du CNR et redirigé vers les médecins séniors titulaires. En moyenne, le CNR reçoit du lundi au vendredi 10 appels et autant de courriels en lien avec ses thématiques de recherche.

5.2. Présentation du Site Internet du CNR

Le Site Internet du CNR, dont l'adresse est la suivante https://www.mediterranee-infection.com/diagnostic/les-centres-nationaux-de-reference-cnr/cnr-rickettsioses/ 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** pour lesquelles nous sommes centre de référence. 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 au catalogue des souches détenues par le CNR.
- Aux rapports d'activités du CNR.

5.3. Conseil et expertise aux autorités sanitaires

En 2021 le CNR n'a pas été sollicité par le Ministère de la Santé, le HCSP, la HAS ou l'OMS.

VI - TRAVAUX DE RECHERCHE ET PUBLICATIONS EN LIEN DIRECT AVEC L'ACTIVITE DU CNR

6.1. Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

6.1.1. Fièvre Q

En 2021, les chercheurs du CNR ont montré que l'expression par les macrophages des gènes impliqués dans l'inflammation, dont ceux codant le TNF et CXCL10, était plus importante chez les femmes infectées par *C. burnetii* que chez les hommes, suggérant que les œstrogènes ont un rôle protecteur contre les formes chroniques de la fièvre Q alors que la testostérone pourrait avoir un rôle aggravant par une réponse anti-inflammatoire (1).

Dans une autre étude, l'équipe du CNR a montré que les populations rurales du Sénégal étaient exposées à l'infection par *C. burnetii* présente dans leur environnement immédiat, en montrant la présence de la bactérie dans la poussière de maison et sur la peau (2).

6.1.2. Rickettsia

En 2021, le CNR a poursuivi la mise au point de l'identification par MALDI-TOF des arthropodes vecteurs de pathogènes, en identifiant les punaises de lit *Cimex hirundinis* et leurs endosymbiontes (5). Une autre étude a porté sur la description de cas importés de typhus des broussailles (6). Au travers d'une collaboration avec le centre national de référence des rickettsioses grec portant sur 174 patients ayant développé un typhus murin en Grèce, nous avons montré que le fait d'aller à la plage et de s'y faire piquer par des insectes, tel que les patients l'avaient rapporté, constituait un facteur de risque de contracter la maladie (10).

Nous avons également étudié les maladies vectorisées contractées en Côte d'Ivoire (11) et au Danemark (12), et screené chez des arthropodes collectés dans l'environnement les microorganismes

pathogènes qu'ils sont susceptibles de transmettre dans les Alpes Maritimes (3), au Vietnam (4), en Egypte (7) et en Espagne (13). Enfin, une étude a retracé le rôle des infections transmises par les poux dans les épidémies historiquement décrites comme des pestes (8).

6.1.3. Bartonella

En 2021, le CNR a décrit une nouvelle espèce de *Bartonella*, *B. refiksaydamii*, isolée d'une musaraigne en Turquie (14). Enfin, nous avons rédigé une revue sur les cas de bartonellose diagnostiqués au CNR, notamment ceux survenus chez les immunodéprimés (15).

6.2. Liste des publications et communications de l'année 2021, ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

6.2.1. Fièvre Q

- 1: Gay L, Melenotte C, Lopez A, Desnues B, Raoult D, Leone M, Mezouar S, Mege JL. Impact of Sex Hormones on Macrophage Responses to *Coxiella burnetii*. Front Immunol. 2021 Dec 20;12:705088. doi: 10.3389/fimmu.2021.705088. PMID:34987498; PMCID: PMC8720845.
- 2: Diouf FS, Ndiaye EHI, Hammoud A, Diamanka A, Bassene H, Ndiaye M, Mediannikov O, Parola P, Raoult D, Sokhna C, Diatta G. Detection of *Coxiella burnetii* and *Borrelia* spp. DNA in Cutaneous Samples and in Household Dust in Rural Areas, Senegal. Vector Borne Zoonotic Dis. 2021 Sep;21(9):659-666. doi: 10.1089/vbz.2020.2723. PMID: 34534024.

6.2.2. Rickettsies

- 3: Sevestre J, Diarra AZ, Oumarou HA, Durant J, Delaunay P, Parola P. Detection of emerging tick-borne disease agents in the Alpes-Maritimes region, southeastern France. Ticks Tick Borne Dis. 2021 Nov;12(6):101800. doi:10.1016/j.ttbdis.2021.101800. PMID: 34352531.
- 4: Huynh LN, Diarra AZ, Pham QL, Le-Viet N, Berenger JM, Ho VH, Nguyen XQ, Parola P. Morphological, molecular and MALDI-TOF MS identification of ticks and tick-associated pathogens in Vietnam. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Sep 28;15(9):e0009813. doi: 10.1371/journal.pntd.0009813. PMID: 34582467; PMCID: PMC8500424.
- 5: Hamlili FZ, Bérenger JM, Diarra AZ, Parola P. Molecular and MALDI-TOF MS identification of swallow bugs Cimex hirundinis (Heteroptera: Cimicidae) and endosymbionts in France. Parasit Vectors. 2021 Nov 27;14(1):587. doi:10.1186/s13071-021-05073-x. PMID: 34838119; PMCID: PMC8627032.
- 6: Costa C, Ferrari A, Binazzi R, Beltrame A, Tacconi D, Moro L, Edouard S, Parola P, Buonfrate D, Gobbi F. Imported scrub typhus in Europe: Report of three cases and a literature review. Travel Med Infect Dis. 2021 Jul-Aug;42:102062. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102062. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33862243.
- 7: Abdullah HHAM, Amanzougaghene N, Dahmana H, Louni M, Raoult D, Mediannikov O. Multiple vector-borne pathogens of domestic animals in Egypt. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Sep 29;15(9):e0009767. doi: 10.1371/journal.pntd.0009767. PMID: 34587171; PMCID: PMC8480906.

- 8: Barbieri R, Drancourt M, Raoult D. The role of louse-transmitted diseases in historical plague pandemics. Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):e17-e25. doi:10.1016/S1473-3099(20)30487-4. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33035476.
- 9: Raoult D. Rickettsioses: "A Treasure Is Hidden in This Garden". Clin Infect Dis. 2021 Apr 8;72(7):1179-1180. doi: 10.1093/cid/ciaa096. PMID: 31999822.
- 10: Labropoulou S, Charvalos E, Chatzipanagiotou S, Ioannidis A, Sylignakis P, Taka S, Karageorgou I, Linou M, Mpizta G, Mentis A, Edouard S, Raoult D, Angelakis E. Sunbathing, a possible risk factor of murine typhus infection in Greece. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Mar 12;15(3):e0009186. doi:10.1371/journal.pntd.0009186. PMID: 33711035; PMCID: PMC7990230.
- 11: Ehounoud BCH, Boumbanda Koyo CS, Doua Bongue L, Cortaredona S, N'Douba Kakou A, Konan DB, Kouassi Patrick Y, Amanzougaghene N, N'Guessan JD, Davoust B, Raoult D, Mediannikov O, Fenollar F. Assessment of the burden of malaria and bacteraemia by retrospective molecular diagnosis in febrile illnesses and first-line anti-infectives in Côte d'Ivoire. Travel Med Infect Dis. 2021 Sep-Oct;43:102105. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102105. PMID: 34146685.
- 12: Jensen BB, Bruun MT, Jensen PM, Pedersen AK, Fournier PE, Skarphedinsson S, Chen M. Evaluation of factors influencing tick bites and tick-borne infections a longitudinal study. Parasit Vectors. 2021 May 29;14(1):289. doi:10.1186/s13071-021-04751-0. PMID: 34051820; PMCID: PMC8164064.
- 13: Zurita A, Benkacimi L, El Karkouri K, Cutillas C, Parola P, Laroche M. New records of bacteria in different species of fleas from France and Spain. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2021 Jun;76:101648. doi:10.1016/j.cimid.2021.101648. PMID: 33895462.

6.2.3. Bartonella

- 14: Celebi B, Anani H, Zgheib R, Carhan A, Raoult D, Fournier PE. Genomic Characterization of the Novel *Bartonella refiksaydamii* sp. Isolated from the Blood of a *Crocidura suaveolens* (Pallas, 1811). Vector Borne Zoonotic Dis. 2021 Jun;21(6):432-440. doi: 10.1089/vbz.2020.2626. PMID:34077294.
- 15: Luciani L, El Baroudi Y, Prudent E, Raoult D, Fournier PE. *Bartonella* infections diagnosed in the French reference center, 2014-2019, and focus on infections in the immunocompromised. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021 Nov;40(11):2407-2410. doi: 10.1007/s10096-021-04244-z. PMID:33846874.

COMMUNICATIONS

- 16: Fournier P.E. Pathogen identification: fast, onsite methods, full genome analysis, metagenomics. One health approach to early detection and rapid response in the face of emerging and re-emerging zoonoses. March 15-24, 2021. Zaragosa, Spain. Invited oral presentation.
- 17: Fournier P.E. *Bartonella*. Séminaires de la Société Française de Microbiologie. May 20, 2021. Invited oral presentation.
- 18: Fournier P.E. Séroprévalence de la fièvre Q chez les donneurs de sang de l'agglomération niortaise, bassin d'élevage caprin récemment confronté à des cas humains groupés. Congrès de la société française de transfusion sanguine. November 25, 2021. Invited oral presentation.

VII - COOPERATION AVEC LES LABORATOIRES DE SANTE ANIMALE, D'HYGIENE ALIMENTAIRE, ENVIRONNEMENTAUX

Le CNR des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* assigné avec le 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, une convention de collaboration scientifique. Ce laboratoire, situé à Sophia-Antipolis, est laboratoire national de référence (LNR) 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.

Le CNR et le LNR ont débuté en 2016 une collaboration scientifique sur l'étude génomique comparée des souches humaines et animales de *Coxiella burnetii*, matérialisée par l'embauche d'un étudiant post-doctorant commun. En 2017 et 2018, le CNR et le LNR ont analysé le pangénome de *Coxiella burnetii* en comparant les séquences de 79 génomes. Les résultats de cette étude font actuellement l'objet d'un article qui sera soumis pour publication en 2022.

Par ailleurs, le CNR collabore avec le Dr Elsa JOURDAIN (INRA) au travers du projet Expaircox visant à étudier la séroprévalence des anticorps contre *Coxiella burnetii* des donneurs de sang de la région de Niort, où la fièvre Q présente une incidence élevée. Plusieurs séries de prélèvements ont été adressés au CNR par l'établissement français du sang (Dr Xavier LAFARGE) et ont fait l'objet d'analyses en 2021 dont les résultats ont notamment été présentés au cours du congrès de la société française de transfusion sanguine le 25 novembre 2021 à Marseille par le Pr Fournier (18). Au cours de cette étude, le CNR a testé 2500 dons de sangs prélevés par l'établissement français du sang de Niort entre mai et décembre 2017, au décours du diagnostic par le centre hospitalier de Niort de 12 cas de fièvre Q entre avril et juin 2017 survenus dans un diamètre de 20 km autour de cette ville. L'enquête vétérinaire coordonnée par le Dr JOURDAIN avait montré un fort taux de contamination des élevages de la région de Niort par *C. burnetii* (47.2%). Notre étude a permis de montrer que 2% de donneurs étaient séropositifs pour *C. burnetii*, mais qu'il s'agissait en grande majorité de cicatrices sérologiques de fièvre Q guéries, bien qu'un cas de fièvre Q aigüe et un cas de fièvre Q focalisée

persistante aient été détectés. De plus, nous n'avons détecté *C. burnetii* dans aucun des 2500 prélèvements testés par PCR, ce qui est rassurant quant au risque de transmission de la bactérie par don de sang.

VIII - PROGRAMME D'ACTIVITE POUR LES ANNEES SUIVANTES

8.1. Démarche qualité

Le CNR s'est doté d'un guide de bonne exécution des analyses (GBEA) pour toutes les activités de culture, sérologie et détection moléculaire du laboratoire. Les activités de sérologie du CNR font l'objet d'une accréditation COFRAC EN ISO 15189 (version 2007) sous la référence 8-3446 rév 0 depuis 2014. Ces activités ont fait l'objet de renouvellements d'accréditation en 2018, 2020 et 2022.

8.2. Activité de recherche en 2022

Le CNR poursuivra sa collaboration scientifique avec le LNR de la fièvre Q sur l'analyse pangénomique de *Coxiella burnetii* en mettant l'accent sur la comparaison entre souches humaines et souches animales.

Le CNR poursuivra aussi les analyses pangénomiques des bactéries des genres *Rickettsia* et *Bartonella*.

L'étude ExpairCox sera poursuivie en 2022.

8.3. Activité d'expertise

En 2021, le CNR n'a pas évalué de kit diagnostique, activité qui sera reprise en 2022 avec une enquête nationale auprès des CHU de leurs capacités diagnostiques des rickettsioses et bartonelloses.

En revanche, le CNR a évalué le risque transfusionnel lié à la fièvre Q dans la région de Niort en testant par sérologie et PCR 2500 dons de sangs prélevés par l'établissement français du sang de Niort de à décembre 2017. Ce travail a fait l'objet d'une communication par le Pr Fournier au congrès national de transfusion sanguine le 25 novembre 2021 à Marseille.

ANNEXES 2021

Annexe 1: Missions et organisation du CNR

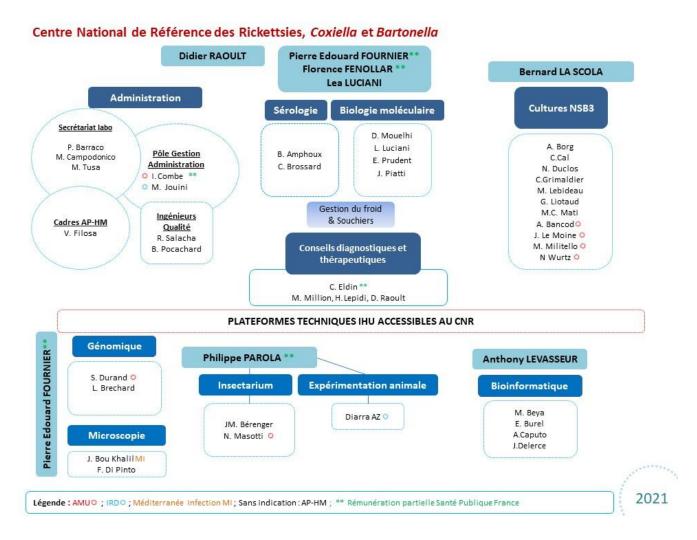
1.1. Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

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 2017 au 31 décembre 2021 (JORF n°0058 du 09-03-2017, texte n°20). Le CNR reçoit plus de **20 000** prélèvements (sérum, sang, biopsies diverses et arthropodes) 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 pathogénie 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 Santé Publique France 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

1.2. Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés



1.3. L'équipe impliquée dans les activités du CNR

Enseignants chercheurs et chercheurs

Nom	Prénom	Tutelle	Fonction	Corps-grade	
ELDIN	Carole	AMU/AP-HM	Enseignant-Chercheur	MCU-PH	
FENOLLAR	Florence	AMU/AP-HM	Enseignant-Chercheur	PU-PH	Directeur Adjoint
FOURNIER	Pierre-Edouard	AMU/AP-HM	Enseignant-Chercheur	PU-PH	Directeur
HOUHAMDI	Linda	APHM	Chercheur	PH	
LA SCOLA	Bernard	AMU/AP-HM	Enseignant-Chercheur	PU-PH	
LEPIDI	Hubert	AMU/AP-HM	Enseignant-Chercheur	PU-PH	
LEVASSEUR	Anthony	AMU	Enseignant-Chercheur	PU	
LUCIANI	Lea	AMU	Enseignant-Chercheur	AHU	
MILLION	Matthieu	AMU/AP-HM	Enseignant-Chercheur	PU-PH	
PAROLA	Philippe	AMU/AP-HM	Enseignant-Chercheur	PU-PH	
RAOULT	Didier	AMU/AP-HM	Enseignant-Chercheur	PU-PH	

Ingénieurs et équipe technique

Nom	Prénom	Tutelles	Fonction
AMPHOUX	Bernard	CHU MARSEILLE - APHM	Technicien Sérologie
ARDIZZONI	Olivia	AMU	Technicienne plateforme génomique
BANCOD	Audrey	AMU	Technicien fonctionnement NSB3
BERENGER	Jean-Michel	CHU MARSEILLE - APHM	Technicien animalerie - insectarium
BEYE	Mamadou	CHU MARSEILLE - APHM	Ingénieur bioinformatique
BORG	Audrey	CHU MARSEILLE - APHM	Technicienne cultures cellulaires NSB3
BOU KHALIL	Jacques	FMI	Ing Recherche en Microscopie et Cytométrie
BRECHARD	Ludivine	CHU MARSEILLE - APHM	Ingénieure Plateforme génomique
BROSSARD	Catherine	CHU MARSEILLE - APHM	Technicienne Sérologie
BUREL	Emilie	CHU MARSEILLE - APHM	Ingénieure bioinformatique
CAL	Céline	CHU MARSEILLE - APHM	Technicienne cultures cellulaires NSB3
CAPUTO	Aurélie	CHU MARSEILLE - APHM	Ingénieure en Bioinformatique
DELERCE	Jeremie	CHU MARSEILLE - APHM	Ingénieur en Bioinformatique
DIARRA	Adama Zan	IRD	Ing Recherche Plateforme animalerie/insectarium
DI PINTO	Fabrizio	CHU MARSEILLE - APHM	Ingénieur en microscopie électronique
DUCLOS	Nathalie	CHU MARSEILLE - APHM	Technicienne cultures cellulaires NSB3
DURAND	Sarah	AMU	Technicienne plateforme génomique
GRIMALDIER	Clio	CHU MARSEILLE - APHM	Technicienne cultures cellulaires NSB3
LE BIDEAU	Marion	CHU MARSEILLE - APHM	Technicienne cultures cellulaires NSB3
LE MOINE	Johanna	AMU	Technicien fonctionnement NSB3
LIAUTAUD	Gilles	CHU MARSEILLE - APHM	Technicien cultures cellulaires NSB3
MASOTTI	Noëlle	AMU	Assistante Technique en Insectarium
MATI	Marie-Charlotte	CHU MARSEILLE - APHM	Technicienne cultures cellulaires NSB3
MILITELLO	Muriel	AMU	Ing Etude en Techniques Biologiques NSB2/NSB3
MOUELHI	Dounia	CHU MARSEILLE - APHM	Technicienne en biologie moléculaire
PIATTI	Julie	CHU MARSEILLE - APHM	Technicienne en biologie moléculaire
POCACHARD	Bérangère	CHU MARSEILLE - APHM	Ingénieure Qualité
PRUDENT	Elsa	CHU MARSEILLE - APHM	Ingénieure plateforme
SALACHA	Richard	CHU MARSEILLE - APHM	Ingénieur Qualité
WURTZ	Nathalie	AMU	Ingénieure Responsable laboratoire NSB3

AMU : Aix-Marseille Université ; FMI : Fondation Méditerranée Infection ; AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille ; IRD : Institut de Recherche pour le Développement

Equipe administrative

Nom	Prénom	Tutelles	Fonction
BARRACO	Priscilla	CHU MARSEILLE - APHM	Secrétaire
CAMPODONICO	Margaux	CHU MARSEILLE - APHM	Secrétaire
COMBE	Isabelle	AMU	Cadre administrative recherche
FILOSA	Véronique	CHU MARSEILLE - APHM	Cadre Médico Technique
JOUINI	Manel	IRD	Cadre gestionnaire recherche
TUSA	Marie	CHU MARSEILLE - APHM	Secrétaire

AMU : Aix-Marseille Université ; AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille ; IRD : Institut de Recherche pour le Développement

Pierre-Edouard FOURNIER, Bernard LA SCOLA, et Didier RAOULT possèdent une autorisation d'expérimentation animale permettant de conduire des recherches dans les deux animaleries A3 du laboratoire. Le Pr La Scola est habilité à la détention des souches bactériennes faisant l'objet d'une surveillance particulière (MOT): *R. prowazekii* et *R. rickettsii* sous les références ADE-083212017-7 et ADE-083222017-8, respectivement).

1.4. Locaux et équipements



Depuis janvier 2017, le CNR des Rickettsies, *Coxiella* et Bartonella est localisé dans les locaux de l'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée-Infection. Cet institut dédié à la prise en charge et à l'étude des maladies infectieuses comporte :

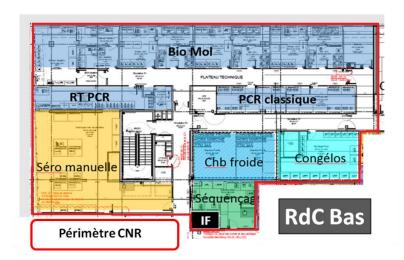
- Trois unités d'hospitalisation de maladies infectieuses (75 lits, dont 25 lits en niveau de sécurité biologique 3).
- Le laboratoire de diagnostic microbiologique (bactériologie, virologie, parasitologie) du CHU de Marseille.
- Quatre unités de recherche dont MEPHI D-258 (Microbes Evolution Phylogénie et Infections) et
 VITROME D-257 (Vecteurs Infections Tropicales et Méditerranéennes) issues de l'ancienne
 UMR URMITE et validées par l'HCERES pour le contrat d'établissement 2018-2022. Et les UMR

- **UVE D-190** (Unité des Virus Emergents), et **1252-SESSTIM** (Sciences Economiques et Sociales de la Santé et Traitement de l'Information Médicale).
- Des plateformes de culturomique, génomique, microscopie électronique, protéomique, un insectarium, une biobanque et un laboratoire de niveau de sécurité biologique 3 de 1000 m² divisé en 4 modules de 250 m².
- Les CNR des Arbovirus (Isabelle Leparc-Goffart), CNR Paludisme (Bruno Pradines) et le CNR des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* (Pierre-Edouard Fournier).
- Le Centre de Référence pour la prise en charge des Maladies Vectorielles à Tiques de la Région Sud (CRMVT Sud), créé en 2020 (Philippe Parola, Jacques Sevestre).
- CRAtb: Centre Régional d'Antibiothérapie créé en 2021(Florence Fenollar, Philippe Brouqui)

Les activités de sérologie et détection moléculaire du CNR sont réalisées dans le laboratoire de diagnostic microbiologique de l'IHU Méditerranée-Infection (rez-de-chaussée haut), les activités de culture dans le module 2 du laboratoire de niveau de sécurité biologique 3 (NSB3, troisième étage).

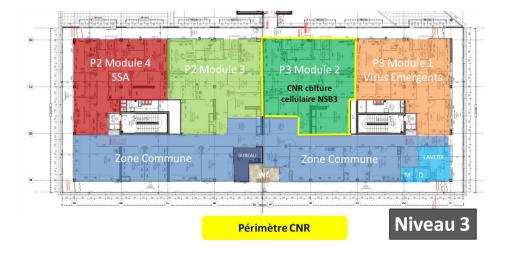
1.5. Les activités de sérologie et détection moléculaire du CNR

Les activités de sérologie et détection moléculaire du CNR sont réalisées dans le laboratoire de diagnostic microbiologique de l'IHU Méditerranée-Infection (rez-de-chaussée haut).



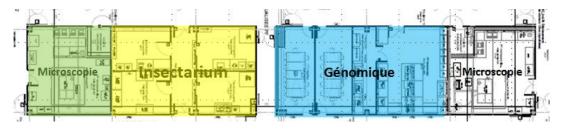
1.5.1. Les activités de culture du CNR

Les activités de culture du CNR sont réalisées dans le module 2 du laboratoire de niveau de sécurité biologique 3 (NSB3, troisième étage).



1.5.2. Les Plateformes

Les membres du CNR ont accès aux plateformes de microscopie électronique, génomique, et à l'insectarium de l'IHU (deuxième étage).



1.5.3. Les principaux équipements

1. Sérologie

- 1 étuve ThermoScientific (Aerus)
- 1 congélateur antigènes -80°C
- 20 congélateurs sérums -80°C
- 1 réfrigérateur
- 3 ordinateurs
- 1 imprimante en reseau
- Un spotter d'antigènes pour la preparation des lames de sérologie
- Un automate à Western blot Jess (Protein Simple, San Jose, CA, USA)
- 2 microscopes à fluorescence (Zeiss)
- 1 microscope à fluorescence (Olympus)

2. Biologie moléculaire – séquençage génomique

- 4 séquenceurs à haut débit MiSeq (Illumina)
- 1 séquenceur à haut débit Novaseq (Illumina)
- 2 séquenceurs à haut débit GridION (Oxford Nanopore)
- 1 séquenceur à haut débit PromethION (Oxford Nanopore)
- 2 préparateurs de banque de séquençage Dreamprep (Tecan)

- 2 séquenceurs 3500XL (Applied Biosystem)
- 10 Thermocyclers conventionnels (Applied biosystems, Eppendorf, Biometra)
- 10 thermocycleurs en temps réel LC480 (Roche)
- 10 extracteurs d'ADN EZ-One (QIAGEN)
- 5 broyeur Fastprep
- 1 bain sec
- 1 Hydroshear (GeneMachines)
- 7 hottes BIOCAP DNA (Bioblock)
- 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)
- 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
- Lyophylisateur Cosmos 2 (Cryotec)

3. 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

4. Microscopes 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)
- microscope électronique à balayage TM4000+ (Hitachi)
- microscope électronique à balayage SUV5000 (Hitachi)

5. Culture en laboratoire NSB3 du CNR

- 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)
- Spectrometre de masse MALDI-TOF Microflex (Bruker Daltonics)
- 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)

6. Equipement informatique propre au laboratoire

Les 240 ordinateurs du laboratoire sont équipés d'une connexion au réseau de l'Université avec accès libre à Internet. Vingt imprimantes laser-réseau sont réparties sur tout le laboratoire.

Les séquenceurs disposent chacun d'un ordinateur et d'une imprimante couleur, les thermocycleurs LC480 sont chacun équipés d'un ordinateur.

Les BioInformaticiens disposent de 8 stations de travail très haute performance (multicœur, 12 Go de

Ram minimum).

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

A disposition également, 1 serveur de calcul partagé de 196 cœurs et 1 To de mémoire associé à 64 To de disque pour les calculs importants du laboratoire.

1.5.4. Plateformes techniques de l'IHU auxquelles le CNR a accès

A. Animalerie, expérimentation animale et production d'anticorps (Responsable : Philippe Parola, PU-PH)

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". En 2020, un Ingénieur de recherche de l'IRD, M Adama Zan Diarra, a été recruté pour superviser la plateforme.

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, poux et puces infectés par des rickettsies s'effectuent en conditions de sécurité microbiologique de niveau 3 (NSB3).

B. Plateforme microscopie pour l'étude morphologique et fonctionnelle des cellules, cytométrie (Responsable : Jacques Bou Khalil, Ingénieur)

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.

Le matériel de cette plateforme est listé ci-dessous :

- 4 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)
- microscope électronique à balayage TM4000+ (Hitachi)
- microscope électronique à balayage SUV5000 (Hitachi)

C. Plateforme Génomique (Responsable : Pierre-Edouard Fournier, PU-PH)

La plateforme est spécialisée dans le séquençage génomique des génomes bactéries intra-cellulaires 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 2021, 40000 génomes de SARS-CoV-2 ont été séquencés par le laboratoire dans le cadre de sa participation au consortium EMERGEN en tant que laboratoire expert associé au CNR des virus respiratoires. En outre, 12 souches de *Coxiella burnetii*, 2 souches de *Rickettsia* et 6 souches de *Bartonella* ont fait l'objet d'un séquençage génomique.

D. Plateforme Bioinformatique (Responsable : Anthony Levasseur, PU)

Depuis juin 2006, le CNR a constitué une plateforme de bioinformatique, composée de 4 bioinformaticiens ingénieurs de recherche et d'étude. 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 :

- **1- 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+, Illumina Mi-Seq et Ion Torrent.
- 2- 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 et les banques et données biologiques (NR, COG, RDP-II, RickBase, MST, ...).
- **3- 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 du CNR dans une réunion hebdomadaire de génomique et la valorisation de ces résultats par la participation aux publications (voir publications).

1.6. Collections de matériel biologique

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., *Coxiella burnetii*, ehrlichiae.

A ce jour, plus de 15000 souches bactériennes sont conservées. L'importance de cette collection, la Collection de Souches de l'Unité des Rickettsies: (CSUR, WDCM 875, https://www.mediterranee-infection.com/diagnostic/les-centres-nationaux-de-reference-cnr/cnr-rickettsioses/collection-de-souches/), est d'autant plus grande que la majorité de ces souches est unique. Cette collection conserve actuellement 663 souches de *Bartonella*, 234 souches de *Rickettsia* et 363 souches de *Coxiella burnetii*, constituant les plus grandes collections mondiales de souches de 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, dont des pathogènes humains (*R. heilongjiangensis*, *R. raoultii*) ont été décrites par le CNR. La pérennisation de cette collection est donc particulièrement cruciale.

1.6.1. 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.

B. Objectifs

L'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection s'est doté en 2018 d'une biobanque automatisée permettant de stocker 1 million d'échantillons et souches à -80°C et 2 millions à -20°C. La biobanque automatisée a été mise en fonction en 2020. Les souches sont également conservées en azote gazeux à -196°C et sous forme lyophilisée à -20°C. Chaque appareil de congélation est équipé d'un système d'alarme visuelle et sonore qui envoie en cas de problème un message d'alarme aux agents de sécurité de l'IHU. De plus, les tubes dans lesquels sont conservées les souches seront anonymisés et identifiés par des codes-barres uniques reconnus par un lecteur automatisé. L'avantage d'un tel système est, outre l'anonymisation des tubes qui renforce la sécurité, de permettre une traçabilité accrue de chaque tube et d'assurer une gestion optimisée des stocks. Une pièce de 200 m² sécurisée par cartes d'accès est dédiée à la biobanque robotisée au sous-sol de l'IHU.

1.6.2. 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 de souches de l'Unité des Rickettsies (CSUR) est riche de plus de mille souches de bactéries intra-cellulaires. Deux techniciens, Mrs Amael Fadlane et Stéphane Alibar, sont responsables de l'entretien du souchier, sous la responsabilité du Pr Fournier. La CSUR a accès au laboratoire de niveau de sécurité biologique 3 de l'IHU. Le Pr La Scola est habilité à la détention des souches bactériennes faisant l'objet d'une surveillance particulière (MOT) : *R. prowazekii* et *R. rickettsii* sous les références ADE-083212017-7 et ADE-083222017-8, respectivement).

C.1. Protocoles de conservation

Les souches cultivées en laboratoire NSB3 sont conservées selon trois mode 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.

C.2. La collection CSUR

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 (https://www.mediterranee-infection.com/diagnostic/les-centres-nationaux-de-reference-cnr/cnr-rickettsioses/collection-de-souches/).

La CSUR est l'une des rares collections dans le monde avec l'American Type Culture Collection et la DSMZ qui accepte les bactéries intracellulaires strictes. Actuellement, 234 souches de *Rickettsia*, 363 souches de *Coxiella burnetii* et 663 souches de *Bartonella* sont déposées dans la CSUR (Tableau 2), faisant de cette collection, la plus grande collection mondiale de bactéries intracellulaires strictes ou facultatives. 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*. La liste exhaustive des souches de *Rickettsia*, *Bartonella* et *Coxiella* disponibles à la CSUR est disponible online (https://www.mediterranee-infection.com/diagnostic/les-centres-

nationaux-de-reference-cnr/cnr-rickettsioses/). Les souches peuvent être déposées ou demandées à
la CSUR à l'aide du formulaire ci-dessous.

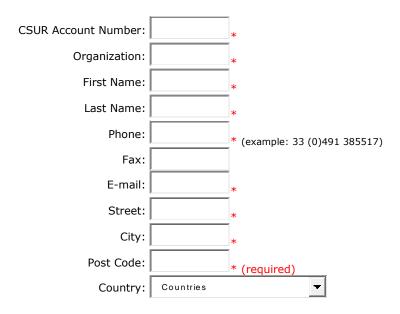
Tableau 2. Nombre de souches par espèce dans la collection de souches

Bartonella. alsatica australis 10 bacilliformis 1 birtlesii 5 bovis 34 capreoli 1 chomelii 1 chomelii 1 clarridgeiae 27 coopersplainensis 1 doshiae 1 elizabethae 1 florenciae 2 grahamii 1 henselae 91 koehlerae 2 grahamii 1 henselae 91 koehlerae 2 massillensis 2 phoceensis 1 queenslandensis 5 quintana 433 rattaustraliani 5 rattimassiliensis 9 senegalensis 3 schoenbuchensis 17 taylorii 1 tribocorum 23 vinsonii 3 weissi 4 5 Coxiella burnetti 363 Rickettsia aeschlimannii 7 argasii 1 asiatica australis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massillae 7 montanensis 1 parkeri 2 racultii 8 rhipicephali 1 sibirica 1 flessiona 2 tamurae 1 typhi 1 Cox tetela thip contanta 1 montanensis 1 parkeri 2 racultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 sovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1	Genres "	Espèces	Nombre de souches
bacilliformis 1	<u>Bartonella.</u>		•
birtlesii 5 bovis 34 capreoli 1 chomelii 1 clarridgeiae 27 coopersplainensis 1 doshiae 1 elizabethae 1 florenciae 2 grahami 1 henselae 91 koehlerae 2 massiliensis 2 phoceensis 1 quientana 433 rattaustraliani 5 rattimassiliensis 9 senegalensis 3 schoenbuchensis 17 taylorii 1 tribocorum 23 vinsonii 3 weissi 4 Coxiella burnetii 363 Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari 1 amblyommatis 1 argasii 1 asiatica 5 australis 1 tribocorii 1 tribocorii 1 tribocorii 1 tribocorii 1 tribocorii 1 tribocorii 3 weissi 4 Coxiella burnetii 363 Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari 1 amblyommatis 1 argasii 1 asiatica 5 australis 1 telia telia 1 canadensis 1 telia telia 1 tel			
bovis			
capreoli			
Chomelii			
Clarridgeiae			
Coopersplainensis 1			
doshiae			
elizabethae 1 florenciae 2 grahamii 1 henselae 91 koehlerae 2 massiliensis 2 phoceensis 1 queenslandensis 5 quintana 433 rattaustraliani 5 rattimassiliensis 9 senegalensis 3 schoenbuchensis 17 taylorii 1 tribocorum 23 vinsonii 3 weissi 4 Coxiella burnetii 363 Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari 1 amblyommatis 1 argasii 1 asiatica 5 australis 1 bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
florenciae 2 grahamii			
grahamii 1 henselae 91 koehlerae 2 massiliensis 2 phoceensis 1 queenslandensis 5 quintana 433 rattaustraliani 5 rattimassiliensis 9 senegalensis 3 schoenbuchensis 17 taylorii 1 tribocorum 23 vinsonii 3 weissi 4 Coxiella burnetii 363 Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari alay 1 argasii alay 1 argasii <td></td> <td></td> <td></td>			
İnenselae 91 koehlerae 2 massiliensis 2 phoceensis 1 queenslandensis 5 quintana 433 rattaustraliani 5 rattimassiliensis 9 senegalensis 3 schoenbuchensis 17 taylorii 1 tribocorum 23 vinsonii 3 weissi 4 Coxiella burnetii 363 Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari 1 amblyommatis 1 1 argasii 1 1 asiatica 5 5 australis 1 1 bellii 1 1 conorii 90 6 felis 3 3 gravesii 1 1 heilongjiangensis 2 parkeri 2 <tr< td=""><td></td><td></td><td></td></tr<>			
koehlerae 2 massiliensis 2 phoceensis 1 queenslandensis 5 quintana 433 rattustraliani 5 rattimassiliensis 9 senegalensis 3 schoenbuchensis 17 taylorii 1 tribocorum 23 vinsonii 3 weissi 4 Coxiella burnetii 7 aleickettsia aeschlimannii 7 africae 36 36 akari 1 1 argasii 1 1 argasii 1 1 asiatica 5 5 australis 1 1 bellii 1 1 canadensis 1 1 conorii 90 1 felis 3 3 gravesii 1 1 helvetica 4 4 <td></td> <td></td> <td></td>			
massiliensis 2 phoceensis 1 queenslandensis 5 quintana 433 rattaustraliani 5 rattimassiliensis 9 senegalensis 3 schoenbuchensis 17 taylorii 1 tribocorum 23 vinsonii 3 weissi 4 Coxiella burnetii 363 Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari 1 argasii 1 1 argasii 1 1 asiatica 5 5 australis 1 1 bellii 1 1 canadensis 1 1 conorii 90 1 felis 3 3 gravesii 1 1 helvetica 4 4 honei 2 2 japonica<			
phoceensis 1 queenslandensis 5 quintana 433 rattaustraliani 5 rattimassiliensis 9 senegalensis 3 schoenbuchensis 17 taylorii 1 tribocorum 23 vinsonii 3 weissi 4 Coxiella burnetii 363 Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari 1 argasii 1 asiatica 5 australis 1 bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
queenslandensis 5 quintana 433 rattaustraliani 5 rattimassiliensis 9 senegalensis 3 schoenbuchensis 17 taylorii 1 tribocorum 23 vinsonii 3 weissi 4			
quintana			
rattaustraliani rattimassiliensis senegalensis senegalensis senegalensis schoenbuchensis taylorii tribocorum 23 vinsonii 3 weissi 4 Coxiella burnetii 363 Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari 1 amblyommatis 1 argasii 1 asiatica 5 australis 1 bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
rattimassiliensis 9			
senegalensis 3 schoenbuchensis 17 taylorii 1 tribocorum 23 vinsonii 3 weissi 4 Coxiella burnetii 363 Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari 1 amblyommatis 1 1 argasii 1 1 asiatica 5 5 australis 1 1 bellii 1 1 canadensis 1 1 conorii 90 1 felis 3 3 gravesii 1 1 helvetica 4 4 honei 2 2 japonica 3 3 massiliae 7 7 montanensis 1 1 parkeri 2 2 raoultii 8 1 r			
Schoenbuchensis			
taylorii 1 tribocorum 23 vinsonii 3 weissi 4 Coxiella burnetii 363 Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari 1 amblyommatis 1 1 amblyommatis 1 1 asiatica 5 5 australis 1 1 bellii 1 1 canadensis 1 1 conorii 90 90 felis 3 3 gravesii 1 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi			
tribocorum 23 vinsonii 3 weissi 4 Coxiella burnetii 363 Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari 1 amblyommatis 1 1 argasii 1 1 asiatica 5 5 australis 1 1 bellii 1 1 canadensis 1 1 conorii 90 1 felis 3 3 gravesii 1 1 helongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
vinsonii 3 weissi 4 Coxiella burnetii 363 Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari 1 amblyommatis 1 1 argasii 1 1 asiatica 5 australis 1 bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1 1		•	-
Weissi 4 Coxiella burnetii 363 Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari 1 amblyommatis 1 argasii 1 asiatica 5 australis 1 bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			_
Coxiella burnetii 363 Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari 1 amblyommatis 1 argasii 1 asiatica 5 australis 1 bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
Rickettsia aeschlimannii 7 africae 36 akari 1 amblyommatis 1 argasii 1 asiatica 5 australis 1 bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1		Weissi	4
africae 36 akari 1 amblyommatis 1 argasii 1 asiatica 5 australis 1 bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1	<u>Coxiella</u>	burnetii	363
africae 36 akari 1 amblyommatis 1 argasii 1 asiatica 5 australis 1 bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1	Rickettsia	aeschlimannii	7
akari 1 amblyommatis 1 argasii 1 asiatica 5 australis 1 bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
amblyommatis 1 argasii 1 asiatica 5 australis 1 bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
argasii 1 asiatica 5 australis 1 bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			1
asiatica 5 australis 1 bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
australis 1 bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
bellii 1 canadensis 1 conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
canadensis1conorii90felis3gravesii1heilongjiangensis2helvetica4honei2japonica3massiliae7montanensis1parkeri2raoultii8rhipicephali1sibirica16slovaca35sp.2tamurae1typhi1			
conorii 90 felis 3 gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
felis3gravesii1heilongjiangensis2helvetica4honei2japonica3massiliae7montanensis1parkeri2raoultii8rhipicephali1sibirica16slovaca35sp.2tamurae1typhi1		conorii	
gravesii 1 heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
heilongjiangensis 2 helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
helvetica 4 honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1		0	
honei 2 japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
japonica 3 massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
massiliae 7 montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
montanensis 1 parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
parkeri 2 raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
raoultii 8 rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
rhipicephali 1 sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
sibirica 16 slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
slovaca 35 sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
sp. 2 tamurae 1 typhi 1			
tamurae 1 typhi 1			
typhi 1			
	<u>Orientia</u>	tsutsugamushi	4

CSUR

Collection de Souches de l'Unité des Rickettsies WDCM 875
Professeur Didier RAOULT
Directeur
IHU Méditerranée-Infection

STRAIN ORDER FORM



	CSUR ref	Product Description	Unit Price in EUR	Quantity	Price in EUR
ex	R1	Rickettsia tamurae strain AT-	750.00	1	750.00
1				1	
2				1	
				Total:	

Please fax (33 (0)413 732 402) or email the order form (didier.raoult@gmail.com)

CSUR

Collection de Souches de l'Unité des Rickettsies WDCM 875
Professeur Didier RAOULT
Directeur
IHU Méditerranée-Infection

+

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 Declarated information						
Background information This strain was isolated by:						
a. This strain was isolated by:b. From (host):	Organi					
D. FIOHI (11081)	_Organ	J.				
Tissue: Was this strain obtained from human subjects? ☐ Yes		d:				
c. Clinical disease or symptoms exhibited by host: d. Reference. Please enclose a copy of relevant reference						
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>i.e.</i> , ant	ibody and sour	rce):				
i. Host range:						
Circle host of choice for <i>in vitro</i> propagation	incubation			days/temp		
i. Effect (type of CPE, etc.):			,	ady5/terrip		
k. Special characteristics (physical properties, stability, ci	ross reactions	hemolysin pro	nduction	presence	or abs	sence o
mycoplasma, sequence information, etc.):						
I. If you did not isolate this strain, indicate from whom you	received it:					
, you are not locate the onem, maisure nom money of						
2. Reason for deposit (new taxon, etc.):		l strain,	utility	as	а	vector
,						
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):						
d. Titer conditions (host system,				days	to	fina
reading):			,	•		
e. Final preparation (proportion of s	suspending	medium,	cryopro	tectants,	an	ntibiotics
etc.):	n					
f. Passage level (full passage history of material deposite	a):					

4. Safety informationa. Is the strain hazardous for humans?If yes, what is the recommended Biosa			Plants?to
www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/bmbl4toc.b. Does this agent require any special c. List any routine vaccinations or surve	htm): permits? □ Yes □	No If yes, please specify?	
agent:	EKED): contributor designated a mined, and if accepte ever expenses. A contributor designate to reproduce, use, given the mater	below understands that this med by the CSUR, batches will be bed below hereby gives CSUR, sell, or otherwise transfer the trial, as permitted by CSUR.	naterial is for deposit in the be made and distributed to ownership of the transferred
6. CSUR may, in accordance with its the preserve the material.	nen current procedure	es and resources, authenticate	(if appropriate) and
7. This form states the entire agreement to execute this agreement.	nt between the parties	s regarding the material. The ι	ındersigned are authorized
Contributor		uly Authorized for Contributor's required by Contributor's Inst	
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) 4 13 73 24 02) or email the order form (didier.raoult@gmail.com)

1.7. Démarche qualité du laboratoire

Le CNR s'est doté d'un guide de bonne exécution des analyses (GBEA) pour toutes les activités de culture, de sérologie et de détection moléculaire du laboratoire. Au cours de l'année 2014, les activités de sérologie du CNR ont fait l'objet d'une accréditation COFRAC EN ISO 15189 (version 2007) sous la référence 8-3446 rév 0. Ces activités ont fait l'objet de renouvellements d'accréditation en 2018, 2020 et 2022.

Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

2.1. Liste des techniques de référence

A. La sérologie

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

Immunofluorescence indirecte

La sérologie se fait par immunofluorescence indirecte. Tous les antigènes sont cultivés en laboratoire de niveau de sécurité biologique 3. Les activités de sérologie du CNR ont fait l'objet d'une accréditation COFRAC EN ISO 15189 (version 2012) sous la référence 8-3446. Ces activités on fait l'objet du 09 au 12 octobre 2018 d'une visite des experts COFRAC (rapport d'activités SH-10-0469-1 v00).

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. Les valeurs seuils utilisées pour le diagnostic de fièvre Q aigüe sont ≥ 1 :200 et ≥ 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 persistante et focalisée.

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. 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.

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. 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 panels 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 Kawazaki 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*.

Pour chaque échantillon clinique positif, les médecins du CNR prennent contact avec le laboratoire et/ou le clinicien ayant prescrit l'examen pour obtenir des informations épidémio-cliniques.

Western blot

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

B. 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

LC480 (Roche Diagnostics, Meylan, France). 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 la détection moléculaire des *Rickettsia* par écouvillonnage, 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	AMPLIC
BARTONELLA						
Toutes Bartonella	ITS	Barto ITS3 F	GATGCCGGGGAAGGTTTTC	19		
	1ère intention	Barto ITS3 R	GCCTGGGAGGACTTGAACCT	20		104 pc
		Barto ITS3 P	6FAM- GCGCGCGCTTGATAAGCGTG	20		
	ITS	Barto ITS2 F2	GGGCCGTAGCTCAGCTG	18		
	113	Barto ITS2 R2	TGAATATATCTTCTCTCACAATTTC	26		171 pe
		Barto ITS2 P	6FAM- CGATCCCGTCCGGCTCCACCA	21		- 1/1 P
Bartonella henselae	PAP	PAP 246F	TATGCCTTATGTTGCTGGTGGT	22		
	1ère intention	PAP 396R	ACCACCGCCAAGAGTGAAAC	20		151 p
		PAP246/396_MBP	6FAM- CAAGCAGCAGATGATGCAGAAATCGC	26		
	Pa	AP 246F/396R ancienne son	6FAM- CTGTCAGTTCTACTAAGGTAA			
	GROEL	GROEL 493F	GGTGCTGGACAAAAGAGCGA	20		
	2ème intention	GROEL 643R	TTGCTCCACCAACACGGATA	20		151 [
		GROEL P 493F/643R	6FAM- AATTGCAAGAAAGACTTGCT	20		
Bartonella quintana	yopP	B qui 11580F	TAAACCTCGGGGGAAGCAGA	20		124
	1ère intention	B qui 11580R	TTTCGTCCTCAACCCCATCA	20		134 [
		B qui 11580P	6FAM- CGTTGCCGACAAGACGTCCTTGC	23		
	fabF3	B qui 05300F	GCTGGCCTTGCTCTTGATGA	20		
	14015	B qui 05300R	GCTACTCTGCGTGCCTTGGA	20		139 1
		B qui 05300P	6FAM- TGCAGCAGGTGGAGGAGAACGTG	23		
COXIELLA						
Coxiella burnetii	hypothetical p.	IS30a 3F	CGCTGACCTACAGAAATATGTCC	23		
	1ère intention	IS30a 3R	GGGTAAGTAAATAATACCTTCTGG	25		164 j
		IS30a F3-R3 P	6FAM- CATGAAGCGATTTATCAATACGTGTATGC	29		
	IS1111A	IS 1111 0706 F	CAAGAAACGTATCGCTGTGGC	21		
	confirmation	IS 1111 0706 R	CACAGAGCCACCGTATGAATC	21		154 į
		IS1111 07-06 P	6FAM- CCGAGTTCGAAACAATGAGGGCTG	24		–
EHRLICHIA						
Anaplasma phagocytophilum	polA	A_pha0001F	TTTGATTCGGGGTCGAAAAA	20		
	1ère intention	A_pha0001R	AACGCTTCAACAGCCTCACG	20		121 1
		A_pha0001P	6FAM- TCGCCCTAAAGCACCAGAGGATCTG	25		
	gatA	A_pha0748F	CGCACTACCGCATGCTCTG	19		
	gatra	A_pha0748R	AGCCCATGGCAAATTCATCC	20		129
		A_pha0748P	6FAM- TGCTTGCATGATGGGGAAATTGAACA	26		
	orf 1395	A_pha1395F	CAGAAGAACCGCAGGCGATA	20		
		A_pha1395R	TCGACGTAGGTGAGCTGCAA	20		138
		A_pha1395P	6FAM- TGACCAAAGATGCACATGGTGCACA	25		
Ehrlichia canis	taredoxin related	E_can0701F	TGAGGCCATTAAAGAATTCACAA	23		
EHITICHIA CAHIS	1ère intention	E_can0701F E_can0701R	TGAAGCTCTCCACTGTGGTACATT	25		113
	Tere mendon	E_can0701P	6FAM- AGGTGAGTTTATTGGGTGCGACA	23		
	hyp. p.	E_can0503F	CAGCAAATTCCAATCTGCACTTC	23		
		E_can0503R	GAGCTTCCAATTGATGGGTCTG	22		146
		E_can0503P	6FAM- TGTTATCTAATGCAAAAATCCCCGGCA	27		
N 11 01	1. 4	, F	CCCTA CA CCTA CTTTA TOCCC	21		_
Neorickettsia sennetsu	gltA	glta sennetsu F	GGCTACAGCTAGTTTATGGGG AGTTTTTATACACCCTGTGCCC	21 22		166
		glta sennetsu R glta sennetsu	6FAM- GCGCGTTAAAAGAAAAGAAGAGAGAGAC	26		100]

C. 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. Les techniciens y 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. 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.

2.2. Liste des techniques recommandées par le CNR

Fièvre Q:

Sérologie par immunofluorescence

Détection moléculaire : par ciblage de la séquence d'insertion IS1111

Génotypage: multispacer typing ou séquençage génomique

Rickettsia:

Sérologie par immunofluorescence

Détection moléculaire : par ciblage des gènes GLTA et OMPA

Génotypage: multispacer typing ou séquençage génomique

Bartonella:

Sérologie par immunofluorescence

Détection moléculaire : par ciblage du gène FTSZ et de la séquence intergénique 16S-23S rRNA

Génotypage : multispacer typing ou séquençage génomique.

Annexe 3: Autres Informations

Déclaration Publique d'Intérêts

FOURNIER PIERRE-EDOUARD

Directeur du Centre de national de référence des Rickettsies, Coxiella et Bartonella



Déclaration Publique d'Intérêts

Le 05/04/2022 12:01:44

Je soussigné(e) FOURNIER PIERRE-EDOUARD

Reconnais avoir pris connaissance de l'obligation de déclarer tout lien d'intérêts, direct ou par personne interposée, que j'ai ou ai eu au cours des cinq dernières années, avec les entreprises, établissements ou organismes dont les activités, les techniques et les produits entrent dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes au sein duquel/desquels j'exerce mes fonctions ou ma mission, ou de l'instance/des instances collégiale(s), commission(s), conseil(s), groupe(s) de travail dont je suis membre ou auprès duquel/desquels je suis invité(e) à apporter mon expertise, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans les mêmes secteurs.

Il m'appartient, à réception soit de l'ordre du jour de chaque réunion pour laquelle je suis sollicité(e), soit de l'expertise que l'organisme souhaite me confier, de vérifier si l'ensemble de mes liens d'intérêts sont compatibles avec ma présence lors de tout ou partie de cette réunion ou avec ma participation à cette experies. En cas d'incompatibilité, il m'appartient d'en avertir l'intertocuteur désigné au sein de l'institution et, le cas échéant, le président de séance avant sa tenue. En cas de conflits d'intérêts, ma présence est susceptible d'entacher d'irrégularité les décisions, recommandations, références ou avis subséquents et d'entraîner leur annutation.

J'indique mon numéro RPPS (répertoire partagé des professionnels de santé), si je suis un professionnel de santé : 10003374542 Je m'engage à actualiser ma DPI à chaque modification de mes liens d'intérêts. En l'absence de modification, je suis tenu(e) de vérifier ma DPI au minimum annuellement.

Article L. 1454-2 du code de la santé publique : « Est puni de 30 000 euros d'amende le fait pour les personnes mentionnées au l'et l'de l'article L. 1451-1 et à l'article L. 1452-3 d'omettre, sciemment, dans les conditions fixées par ce même article, d'établir ou de modifier une déclaration d'intérêts afin d'actualiser les données qui y figurent ou de fournir une information mensongère qui porte atteinte à la sincérité de la déclaration. »

1. Activité(s) principale(s), rémunérée(s) ou non, exercée(s) actuellement et au cours des 5 dernières années, à temps plein ou à temps partiel

Activité(s) salariée(s)

UNIVERSITÉ DE LA MÉDITERRANÉE

Adresse: 58 Boulevard Charles Livon 13284 MARSEILLE 07 FRANCE

Fonction : Professeur des Universités Période : 01/09/2008 à aujourd'hui Spécialité : Microbiologie Clinique

Lieu d'exercice : IHU Méditerranée-Infection 13005 MARSEILLE 05 FRANCE

2. Activité(s) exercée(s) à titre secondaire

2.1. Participation à une instance décisionnelle d'un organisme public ou privé dont l'activité, les techniques ou les produits entrent dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

COMITÉ DE LUTTE CONTRE LES INFECTIONS NOSOCOMIALES DES HÔPITAUX DE L'AP-HM

Fonction occupée : Président Rémunération : aucune Période : 03/2010 - 03/2016

2.2. Activité(s) de consultant, de conseil ou d'expertise exercée(s) auprès d'un organisme public ou privé entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

HCERES

Fonction occupée : Membre de jury HCERES

Sujet : Evaluation de l'unité de recherche Dynamique Microbienne Associée aux Infections Urinaires et REspiratoires du Pr Jean-Christophe Plantier, CHU de Caen et Rouen.

Rémunération : Au déclarant

Montant perçu (Déclarant) : Total 200 euros

Période: 26/05/2021 - 26/05/2021

HCERES

Fonction occupée : Jury d'évaluation d'unité de recherche

Sujet : Evaluation de l'unité 'infection et inflammation' du Pr Jean-Louis HERRMANN

Rémunération : Au déclarant

Montant perçu (Déclarant) : Total 200 euros

Période: 25/11/2018 - 26/11/2018

HCERES

Fonction occupée : Membre de jury HCERES

Sujet : Evaluation de l'unité de recherche IRSD du Pr Nathalie VERGNOLLE

Rémunération : Au déclarant

Montant perçu (Déclarant) : Total 200 euros

Période: 25/11/2019 - 27/11/2019

2.3. Participation(s) à des travaux scientifiques et études pour des organismes publics ou privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de

2/4

sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

2.3.1 Participation à des essais et études

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

2.3.2 Autres travaux scientifiques

HAUT COMITÉ DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Sujet : Recommandations natinales - Recommandations sur la prévention et la prise en charge de la fièvre Q en France - Rédaction de Recommandations sur la fièvre Q

Rémunération : aucune Période : 05/2012 - 10/2013

2.4. Rédaction d'article(s) et intervention(s) dans des congrès, conférences, colloques, réunions publiques diverses ou formations organisés ou soutenus financièrement par des entreprises ou organismes privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

2.4.1 Rédaction d'article(s)

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

2.4.2 Intervention(s)

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE TRANSFUSION SANGUINE

Lieu et intitulé de la réunion : Congrès national de la société française de transfusion sanguine, Marseille, 24-26 novembre 2021

Sujet de l'intervention, nom du produit visé : Séroprévalence de la fièvre Q chez les donneurs de sang de l'agglomération niortaise, bassin d'élevage caprin récemment confronté à des cas humains groupés

Prise en charge des frais : Non Rémunération : aucune Période : 25/11/2021 - 25/11/2021

2.5. Invention ou détention d'un brevet ou d'un produit, procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée en relation avec le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

3. Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiales, objet(s) de la déclaration

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

4. Participations financières directes, sous forme d'actions ou d'obligations détenues et gérées directement ou de capitaux propres dans le capital d'une société dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiales, objet(s) de la déclaration

3/4

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

5. Proches parents ayant des activités ou des intérêts financiers dans toute structure dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

6. Fonctions et mandats électifs exercés actuellement

MEMBRE ÉLU DE LA COMMISSION MÉDICALE D'ETABLISSEMENT DU CHU DE MARSEILLE, COLLÈGE DE BIOLOGIE

Période: 30/06/2021 - 29/06/2026

7. Autre lien, dont vous avez connaissance, qui est de nature à faire naître des situations de conflits d'intérêts

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

4/4