

# RAPPORT ANNUEL

# D'ACTIVITE 2024

*Année d'exercice 2023*

## CNR Méningocoques et Haemophilus influenzae

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire CNR	<a href="#">Institut Pasteur</a>	<a href="#">Muhamed-Kheir TAHA</a>
Laboratoire Associé	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
Laboratoire Associé	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
Laboratoire Associé	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
Laboratoire Associé	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.	Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

## GUIDE DE REMPLISSAGE

Conformément à l'arrêté du 2 mars 2022 fixant leur cahier des charges, les Centres Nationaux de Référence (CNR) sont tenus de transmettre chaque année un rapport annuel portant sur l'activité du CNR pour l'année « N » à Santé publique France avant la fin du premier semestre de l'année « N+1 ». Ce rapport doit être conforme au rapport-type national défini par le Comité des CNR aux fins de définir un cadre de présentation homogène des activités du CNR et de ses éventuels laboratoires associés.

Si le CNR comporte un ou plusieurs laboratoires associés, le CNR – Laboratoire coordonnateur doit présenter un rapport commun faisant la synthèse des activités des laboratoires concourant aux missions du CNR.

Ce rapport décrit les activités du CNR et produit une analyse des données recueillies au cours de l'année « N ». Il doit être concis, éviter les redondances, privilégier les illustrations pour les résultats (graphes, cartes, tableaux). Il s'agit de fournir un travail de synthèse mettant en exergue les points forts du bilan d'activité de l'année.

Ce rapport doit inclure un résumé analytique, en français et en anglais, de 300 mots maximum (2700 caractères) destiné à être publié sur le site de Santé publique France.

Ce rapport comporte 3 annexes, regroupées à la fin du document :

- Les annexes 1 et 2 ont pour objet de rappeler les missions et l'organisation du CNR d'une part, ses capacités techniques d'autre part. Ces éléments sont pour la plupart déjà disponibles dans votre dossier de candidature. Seuls les éléments nouveaux (changement d'organisation, de locaux, nouvelles capacités ...) doivent figurer dans le corps du rapport.
- L'annexe 3 regroupe des informations confidentielles, à l'attention de Santé publique France et de son Comité des CNR, non destinées à être rendues publiques : permanence du CNR, détenteurs d'autorisations MOT (Micro-Organismes et Toxines), détenteurs d'autorisations d'exercer la biologie médicale (AEBM), résultats de recherche non encore publiés ou sous embargo, difficultés rencontrées, liste des activités menées par le CNR en lien avec des entreprises ou établissements industriels ou commerciaux dont les produits entrent dans le champ d'expertise du CNR (cf déclarations d'intérêts et engagement déontologique signé par les responsables des CNR (en précisant la nature des activités, les financements éventuels obtenus et la destination de ces financements). Cette annexe 3 doit figurer dans un document PDF distinct ou être détachable de la version papier fournie.

Il vous est demandé de respecter rigoureusement ce plan-type qui concorde avec celui de la grille d'évaluation utilisée par les experts du Comité. A l'exception de son annexe 3, ce rapport annuel d'activité a vocation à être publié sur le site web du CNR.

**NB** : Les contrôles de contenus insérés dans la matrice du document sont supprimés dès que vous commencez la saisie, ils rappellent ce qui est attendu par les experts du Comité des CNR

<b>Guide de remplissage</b> .....	2
<b>Résumé analytique</b> .....	4
Faits marquants .....	4
<b>Executive summary</b> .....	5
Highlights .....	5
<b>1. Missions et organisation du CNR</b> .....	6
Organigramme .....	6
Mission et Organisation .....	6
Démarche Qualité .....	6
<b>2. Activités d'expertise</b> .....	8
2.1 Evolution des techniques .....	8
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et troussees .....	8
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires .....	8
2.4 Collections de matériel biologique .....	8
2.5 Activités d'expertises .....	9
2.6 Activités de séquençage .....	9
2.7 Partage de séquences produites par les CNR .....	11
<b>3. Activités de surveillance</b> .....	12
3.1 Description du réseau de partenaires .....	12
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections .....	13
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux .....	16
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux .....	20
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance .....	20
<b>4. Alertes</b> .....	22

## RESUME ANALYTIQUE

### FAITS MARQUANTS

Les axes des missions du Centre National de Référence des Méningocoques (Nm) et d'*Haemophilus influenzae* (Hi) (CNRMHi) impliquent l'expertise microbiologique (incluant l'évaluation de la couverture de souches de *Neisseria meningitidis* par les vaccins méningococciques B par différentes techniques et aussi les investigations des cas d'échecs vaccinaux), le conseil, la contribution à la surveillance épidémiologique en lien avec Santé publique France (SpF), les alertes et les expertises auprès des autorités de santé.

En 2023, le CNRMHi a continué à suivre le rebond des infections invasives à méningocoque (IIM) et à *H. influenzae* (IHi) observé depuis l'automne de 2022. En particulier, le CNRMHi a suivi les caractéristiques cliniques et bactériologiques des cas. En 2023, le CNRMHi a expertisé au total 1433 échantillons (souches et prélèvements primaires) contre 957 en 2022 (50% d'augmentation par rapport à 2022). Pour Nm, 532 cas d'IIM ont été répertoriés et analysés par le CNRMHi en 2023 : les sérogroupes B, C, W et Y représentaient respectivement 42%, < 1%, 30% et 25 % et un peu moins que 3% des cas appartenaient à d'autres groupes ou étaient non-groupables. Le nombre de 532 cas d'IIM est le plus élevé jamais enregistré au CNR depuis 10 ans. Outre cette augmentation importante des IIM, plusieurs cas groupés qui ont fait l'objet d'alertes, ont été détectés et caractérisés. En particulier, le suivi de la surveillance de la situation en région Auvergne Rhône Alpes.

Les 310 cas d'infections invasives à *H. influenzae* répertoriés et analysés au CNR en 2023 sont en majorité imputables à des souches non-typables (n=235 ; 75,8%). Cela dit, es souches de sérotype b, au nombre de 45, représentaient 14,5% des cas, parmi lesquels 30 (66,7%) concernaient des enfants de < 5 ans. Parmi eux, au moins 17 enfants étaient vaccinés (partiellement ou complètement). Les cas d'infections invasives à Hib sont restés stables entre 2022 et 2023 mais leur pourcentage a baissé en 2023 à cause du rebond des cas d'IHi non-typables. Le pourcentage et le nombre des souches invasives résistantes à l'ampicilline ont augmenté à nouveau en 2023 (36% parmi les souches invasives). Pour les souches non-invasives, le pourcentage de résistance était encore plus élevé, ce qui représente un réel problème pour le traitement des infections respiratoires à Hi.

## EXECUTIVE SUMMARY

### HIGHLIGHTS

The missions of the National Reference Center for Meningococci (Nm) and *Haemophilus influenzae* (Hi) (NRCMHi) include microbiological expertise (including the evaluation of the coverage of *Neisseria meningitidis* strains by meningococcal B vaccines using different techniques as well as the investigation of vaccine failure cases), advice, contribution to epidemiological surveillance, in collaboration with Public Health France (SPF), alerts and expert assessments with health authorities.

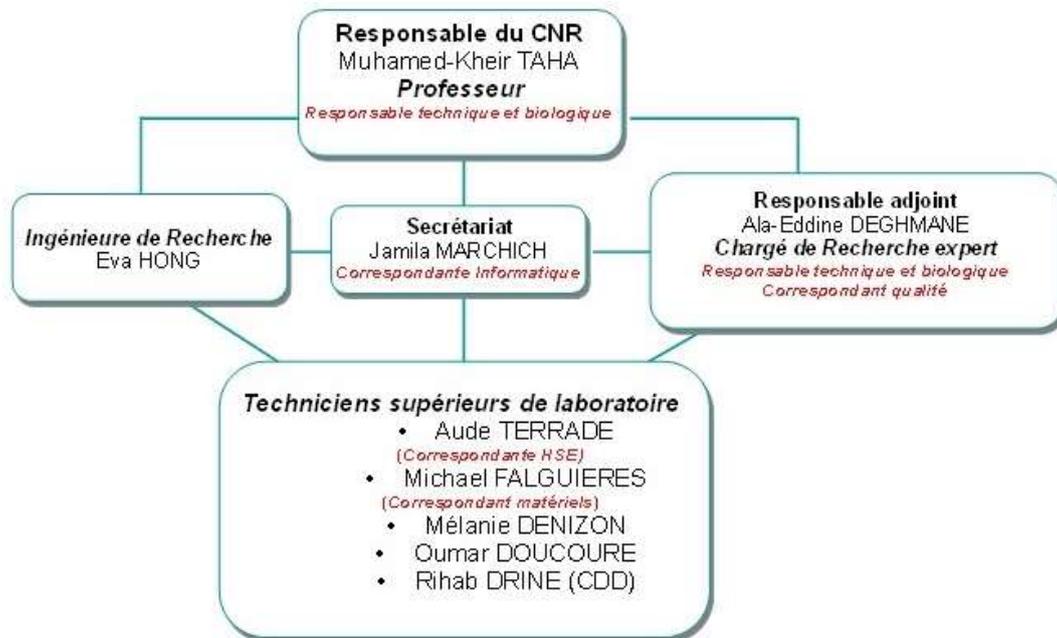
In 2023, NRCMHi continued to monitor the rebound of invasive meningococcal (IMI) and *H. influenzae* (IIHi) infections observed since the fall of 2022. In particular, the NRCMHi has been monitoring the clinical and bacteriological characteristics of cases. In 2023, the NRCMHi assessed a total of 1,433 samples (strains and primary samples), compared to 957 in 2022 (50% increase on 2022). For Nm, 532 IMI cases were recorded and analyzed by the NRCMHi in 2023: serogroups B, C, W and Y accounted for 42%, < 1%, 30% and 25% respectively, and less than 3% of cases belonged to other groups or were non-groupable. The number of 532 IMI cases is the highest ever recorded at the NRCMHi since 10 years. In addition to this significant increase in IMI cases, several clustered cases were detected and characterized. In particular, the monitoring of the situation in the Auvergne Rhône Alpes region.

The 310 cases of invasive *H. influenzae* infections recorded and analyzed at the NRCMHi in 2023 were mostly caused by non-typeable strains (n=238; 75.8%), but serotype b strains accounted for 14.5% (n=45), including 30 cases (66.7%) in children aged < 5 years, of whom at least 17 were vaccinated (partially or completely). Cases of invasive Hib infections were stable between 2022 and 2023, but their percentage fell in 2023 due to a rebound in cases of non-typeable isolates. Ampicillin-resistant invasive strains increased again in 2023 (36% among invasive strains). This percentage was even higher for non-invasive strains, which represents a problem for the treatment of Hi respiratory infections.

# 1. Missions et organisation du CNR

VOIR ANNEXE 1

## ORGANIGRAMME



## MISSION ET ORGANISATION

Pas de changement

*N'indiquez ici que les évolutions intervenues lors de l'année N (post versement du dossier de candidature soumis en début de mandat ou du rapport précédent)*

**TOUT CHANGEMENT** majeur dans l'organisation du CNR (nouveau responsable, déménagement...) doit faire l'objet d'une information préalable au Comité des CNR (Santé publique France) afin qu'il puisse formuler un avis. Ces changements ne peuvent intervenir qu'après avis favorable du Comité des CNR validé par la direction générale de Santé publique France.

## DEMARCHE QUALITE

*Renseignez ICI les éléments attestant du degré d'avancement de la démarche qualité (accréditation/date du dernier audit COFRAC/nombre de fiches d'écarts mineures/majeures...) du laboratoire lors de l'année N.*

Le CNRMHi fait partie du Laboratoire de Référence et d'Expertise Multisite (LREMS), qui est accrédité selon les exigences de la norme NF EN ISO 15189 sous la section Humaine du COFRAC au numéro 8-2588 (disponible sur [www.cofrac.fr](http://www.cofrac.fr)). Le CNRMHi possède un correspondant qualité qui anime cette démarche qualité. Des documents qualité propres au CNRMHi (manuel qualité, organigramme, procédures, modes opératoires et supports d'enregistrements) ainsi que des documents transversaux utilisés au sein du LREMS et donc

par le CNRMHi pour assurer un fonctionnement commun dans le cadre de cette démarche qualité. Les activités qui en relèvent sont conduites selon la norme NF EN ISO 15189.

Suite à la visite du COFRAC en Octobre 2020, Le CNRMHi a été accrédité pour un nouveau mandat de 5 ans (20/07/2021-31/10/2025) pour la technique de « Recherche et identification de *Neisseria meningitidis* dans les prélèvements biologiques par le kit commercialisé de PCR en temps réel de Diagenode, Dia-MenSerogroup-20 » selon la ligne de portée BA02. En 2022, le fournisseur Diagenode (unique fabricant et fournisseur du kit en France) a prévenu le CNRMHi de son intention d'interrompre la production du kit. Le CNRMHi a donc procédé à la validation de sa propre trousse de diagnostic et a déposé le 09 Janvier 2023 auprès du COFRAC une demande de changement de méthode pour l'accréditation de la technique de « diagnostic des infections invasives à méningocoque dans les prélèvements biologiques par un kit de PCR en temps réel maison » selon la ligne de portée BA02. Selon la même ligne de portée, une autre demande d'ajout de méthode a été également déposée le 09 janvier 2023 auprès du COFRAC pour l'accréditation de la technique de « diagnostic des infections invasives à *Haemophilus influenzae* dans les prélèvements biologiques par un kit de PCR en temps réel maison ». Les deux méthodes sont dans l'attente d'évaluation pour un prochain audit COFRAC.

## 2. Activités d'expertise

---

Une grande panoplie de techniques est déjà disponible et utilisée pour le diagnostic/typage du méningocoque et *H. influenzae*. Certaines de ces techniques ont été à l'origine développées au sein de notre laboratoire. (Voir Annexe 2).

### 2.1 Evolution des techniques

- Identification et sérotypage de *H. influenzae* par PCR en temps réel ont été évalués en 2022 et le dossier d'accréditation en portée flexible B a été déposé.

### 2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

- Le CNRMHi a poursuivi en 2023 l'évaluation de la technique MALDI-TOF MS (matrix assisted laser desorption ionisation time of flight mass spectrometry) pour l'identification bactérienne. Nous avons construit une base de données enrichie d'espèces du genre *Neisseria* et du genre *Haemophilus* qui ont été caractérisées par séquençage du génome entier.

Le CNRMHi a poursuivi en 2023, la large étude Européenne de qualité qui a débuté en 2022. En 2023, le CNRMHi a ciblé les CNR des méningocoques et/ou de *H. influenzae* de pays européens qui n'ont pas participé dans l'exercice de 2022. Cette étude inter-laboratoire a été présentée pendant le congrès EMGM en Mai 2023 et a évalué :

- Le diagnostic par PCR des deux espèces dans les prélèvements primaires (Liquide cébrospinal, LCS)
- La caractérisation des deux espèces (sérogroupes et sérotypes).
- L'antibiogramme standardisé des deux espèces.

### 2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

- L'identification et le groupage de *N. meningitidis* par PCR en temps réel ont été transférés à plusieurs laboratoires en France et à l'étranger au Moyen-Orient (Iraq et Egypt.)

### 2.4 Collections de matériel biologique

Le CNRMHi a reçu en 2023 un nombre total de 1433 échantillons (souches isolées par culture, et prélèvements primaires : LCS, sang et autres liquides y compris 9 sérums pour sérologie non mentionnés dans le Tableau 1)

## 2.5 Activités d'expertises

La distribution des 1433 demandes d'expertise reçues en 2023 est détaillée dans le **Tableau 1** ci-dessous en fonction du nombre de souches ou prélèvements primaires, leur provenance (LBM ou laboratoires hospitaliers), leur origine (France ou étranger) et les types de caractérisation réalisée. Il s'agit en grande majorité de laboratoires hospitaliers car les infections invasives à Nm et à Hi sont prises en charge en milieu hospitalier.

**Tableau 1.** Distribution des demandes d'expertise reçues en 2023 en fonction du type et de provenance.

	Souche en culture pour typage	Prélèvement primaire pour diagnostic et typage par PCR	Prélèvement primaire pour sérologie (SBA anti-méningocoque et dosage IgG anti-Hib)
<i>Neisseria meningitidis</i>	553	205	53
Autres <i>Neisseria</i>	10		
<i>Haemophilus influenzae</i>	567	23	
Autres <i>Haemophilus</i>	13		
Origine France %	100%	100%	100%
Origine étrangère%			
Laboratoire hospitalier %	83%	100%	98%
LBM en ville%	17%		2%

Le délai moyen de restitution des résultats varie en fonction du type de prélèvement et du type d'analyses réalisées selon le **Tableau 2**.

**Tableau 2.** Analyses réalisées au CNRMHI et délais des réponses

Techniques	Type	Cadre et délais après réception de la souche/prélèvement
Identification bactériologique et groupage/sérotypage (Nm et Hi)	Identification	1-3 j selon la qualité du matériel reçu
Diagnostic par Amplification génique (PCR en temps réel) (Nm et Hi)*	Diagnostic sans culture en première intention	1 à 2 j
Tests bactéricides et ELISA (Nm et Hi)	Exploration immunologique	1-2 semaines 1-2 jours en cas d'alerte
Multilocus sequence typing MLST (Nm et Hi)	Typage moléculaire	MLST systématique pour tous les cas d'IIM. Envoi mensuel à SpF. 1-2 jours en cas d'alerte
Séquençage du génome entier (Nm et Hi) et analyse phylogénétique (core génome)	Typage moléculaire	1 mois systématique pour tous les cas d'IIM. Envoi mensuel à SpF.

## 2.6. Activités de séquençage

Le CNR réalise le séquençage NGS par la technologie Illumina (NextSeq 500, Illumina) sur l'ensemble des souches invasives (Nm et Hi) et certaines souches non-invasives d'intérêt (Nm et Hi). Le séquençage Sanger est toujours utilisé pour les cas d'IIM confirmés uniquement par PCR et pour les situations d'urgence nécessitant de connaître le génotype rapidement (groupe : PorA VR1, VR2: FetA : complexe clonal) et d'analyser la résistance aux antibiotiques. En 2023, le CNR a séquencé par NGS et analysé 456 souches de Nm et 338 souches Hi.

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?	
<input type="checkbox"/> <b>NON</b>	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
<input checked="" type="checkbox"/> <b>OUI</b>	Accès interne à la plateforme de l'Institut Pasteur (P2M)
	NGS (Illumina) et Sanger

Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?	
<input type="checkbox"/> <b>NON</b>	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
<input checked="" type="checkbox"/> <b>OUI</b>	Le CNRMHi a accès à PUBMLST.org et contribue à son développement
	Outils de <i>Bacterial Isolate Genome Sequence Database (BIGSdb)</i> ( <a href="http://www.pubmlst.org">www.pubmlst.org</a> )

Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?	
<input type="checkbox"/> <b>NON</b>	Si NON, est-ce prévu ? A quelle échéance ?
<input checked="" type="checkbox"/> <b>OUI</b>	Investigation des situations anormales (cas groupés, nouvelles souches, prédictions des phénotypes)

Si le séquençage est utilisé par le CNR, décrivez ci-dessous les analyses bio-informatiques conduites (cgMLST, wgMLST, serogroupe/serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...) et précisez si elles sont faites en première ligne ou en complément d'autres techniques (indiquez alors lesquelles)

cgMLST, wgLST, prédiction de couverture vaccinale, prédiction de résistance aux antibiotiques, sérotype, sérogroupe, analyse phylogénétique. Ces analyses sont faites en première ligne par le CNR.

Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies :

**En 2023, le CNRMHi a séquençé et analysé 456 souches de Nm et 338 souches Hi.**

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

994

Le CNRMHi séquence toutes les souches invasives (Nm et Hi cultivable)

Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences :génomés assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?

Les FastQ sont conservés compressés sur le serveur de l'Institut Pasteur (fermé) avant publication

Après publication les FastQ sont rendues disponibles sur une plateforme de données (European Nucleotide Archive (ENA) par exemple) avec des données limitées (sérogroupe, année, infections invasives, pays)

## 2.7. Partage de séquences produites par les CNR

Les souches séquencées sont envoyées par les laboratoires correspondants dans le cadre de la surveillance des infections invasives à Nm et Hi.

Les analyses de ces séquences pour Nm avec l'extraction du typage (groupe PorA VR1, VR2: FetA : complexe clonal) sont transmises au laboratoire correspondant ayant envoyé la souche.

Les analyses phylogénétiques des situations anormales sont partagées avec SpF et les ARS concernées.

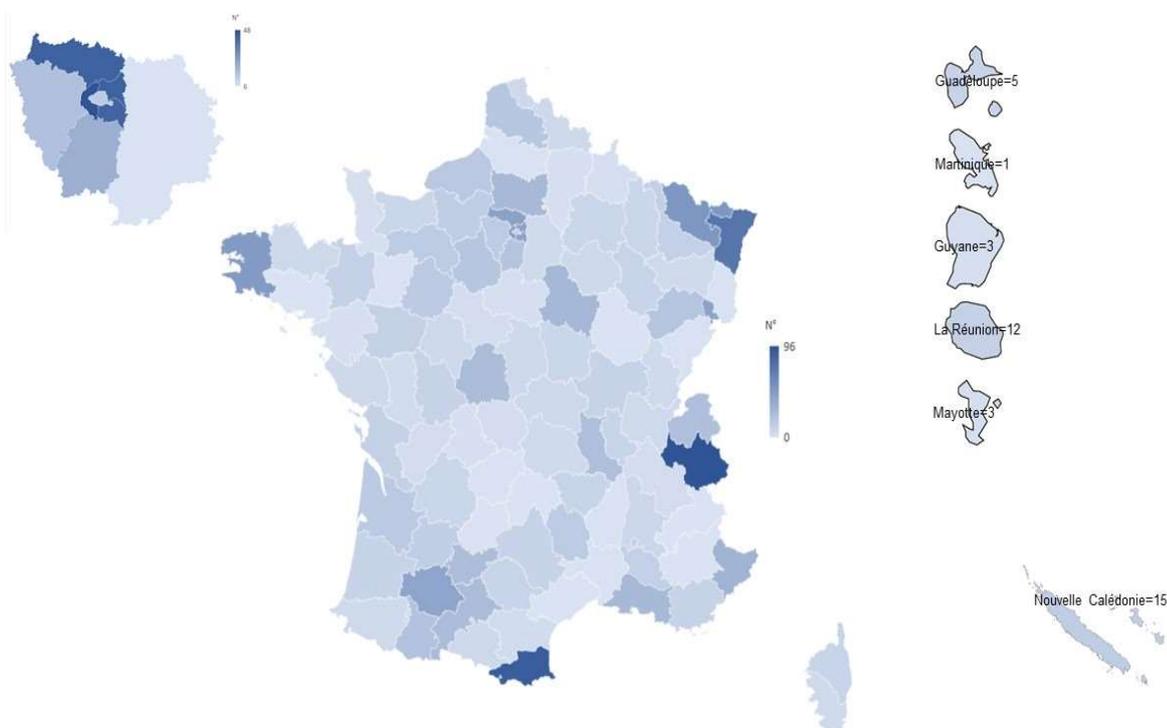
Les données des séquences (FASTA) publiées sont publiquement disponibles sur PUBMLST.org en filtrant sur le pays (France).

## 3. Activités de surveillance

Les 1433 demandes d'expertise reçues au CNR en 2023 correspondent à l'ensemble des souches (cas d'IIM et cas d'IIHi et d'autres infections non invasives).

### 3.1 Description du réseau de partenaires

Le CNRMHi dispose d'un large réseau de correspondants nationaux incluant plusieurs centaines de laboratoires, majoritairement hospitaliers, et couvrant l'ensemble du territoire (y compris la France Ultramarine) (voir la carte ci-dessous). Cela permet une bonne représentativité des cas d'infections invasives à Nm et Hi. L'exhaustivité des cas d'IIM n'est pas atteinte, mais le CNR estime avoir investigué plus de 85% des cas d'IIM.



**Figure1.** Distribution des demandes d'expertise (tous types confondus) reçues au CNRMHi en 2023 en fonction du nombre de cas recensés par département d'envoi. Les départements et territoires d'outre-mer sont indiqués à droite. La carte à droite représente la région de l'Ile de France.

Nous fournissons ces laboratoires en milieu de transport spécifique qui est identique pour le méningocoque et pour *H. influenzae*, ce qui leur permet d'envoyer au CNRMHi les souches bactériennes viables dans les meilleurs délais. La procédure de demande du milieu de transport et d'envoi des souches/échantillons est disponible sur le site internet de l'Institut Pasteur (<https://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-referance/les-cnr/>).

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

### 3.2.1 Infections invasives à méningocoques

Sur les 532 cas d'IIM caractérisés par le CNRMHI en 2023, 224 cas d'IIMB (42,1%), 4 cas d'IIMC (0,8%), 159 IMW (29,9%), 133 IIMY (25,0%) et 12 cas (2,3%) d'IIM d'autres sérogroupes ou non-groupables ont été identifiés. La confirmation biologique pour ces cas a été obtenue par culture dans 80,3% des cas, par PCR dans 13,2% des cas et par culture et PCR dans 6,5% des cas. A signaler ici que le sérogroupage est de moins en moins réalisé par les laboratoires hospitaliers et a concerné 39% des cas en 2023, parmi lesquels 19% des résultats étaient erronés.

L'évolution de la distribution des groupes des d'infections invasives à méningocoque pour 2023 est détaillée dans le **Tableau 3**. Le nombre des cas d'IIM a sensiblement augmenté depuis le mois d'octobre 2022 et ce rebond a continué en 2023. Ayant touché pour près d'un tiers la tranche d'âge de 15-24 en 2022, une nette augmentation est apparue en 2023 dans les autres tranches d'âge. Le nombre de cas a globalement doublé entre 2022 et 2023, et si la proportion des 15-24 reste importante en 2023, celle des seniors semble avoir explosé, avec un nombre de cas X 3,5 dans cette tranche d'âge. Cette augmentation a concerné l'ensemble des sérogroupes mais en particulier les cas d'IIMY et d'IIMW. Les IIMC étaient minoritaires et ont représenté <1% des cas d'IIM. A noter que l'augmentation du nombre des cas d'IIMB chez les <1 an était modeste en comparaison à la période avant la COVID-19. Cela pourrait correspondre aux premiers effets d'impact de la recommandation de vaccination contre les IIMB chez les nourrissons depuis 2022.

**Tableau 3.** Caractéristiques générales d'IIM en 2023.

Sérogroupe	B	C	W	Y	Autres	Total	%	
Sexe	F	103	1	94	68	3	269	50,6
	M	121	3	65	65	9	263	49,4
	Total	224	4	159	133	12	532	
Age	<1a	31	0	16	5	0	52	9,8
	1-4a	25	0	15	3	0	43	8,1
	5-14a	24	0	2	5	0	31	5,8
	15-24a	45	2	19	28	7	101	19,0
	25-44a	42	1	19	12	1	75	14,1
	45-64a	29	0	25	27	3	84	15,8
	65a+	28	1	63	53	1	146	27,4
Total	224	4	159	133	12	532		
%	42,1	0,8	29,9	25,0	2,3	100		

Le génotypage par MLST a été réalisé sur l'ensemble des souches/prélèvements positifs et les données en complexes clonaux sont obtenues pour 518 cas d'IIM ce qui représente 97% de l'ensemble des cas reçus au CNRMHI en 2023. Ce pourcentage était plus important pour les cas confirmés par culture (99,7%) que les cas confirmés seulement par PCR (82%). La distribution en complexes clonaux (cc) pour la période 2023 est présentée dans le **Tableau 4** avec une stabilisation constatée du pourcentage des cc hyperinvasifs (cc11, cc32, cc41/44 et cc269) à 40,3% des souches responsables des IIM en 2023 (41,2% en 2022). Ce pourcentage dépassait 60% avant la période de la COVID-19. En effet, le complexe clonal cc11 avait baissé significativement pendant la période de la COVID-19 et il ne représente plus en 2023 le premier génotype observé en France. Cette baisse du cc11 est constatée pour les souches de

sérogroupe C et W. Cependant le nombre et le pourcentage des cas dus aux souches cc11 a re-augmenté passant de 19 cas (7,1%) en 2022 à 79 cas (15,3%) en 2023. De plus, les cas d'IIMW en 2023 sont dus aux souches cc11 et cc9316 pour 48% et 47% respectivement. Le rebond des IIM depuis l'automne 2022 s'est associé aussi avec une augmentation des cas dus au cc11. Ce sont les IIM dus aux souches du cc32 qui sont majoritaires et appartiennent essentiellement au ST-7460 qui est en expansion en France. Les souches du sérogroupe Y appartiennent en grande majorité (83%) au cc23 mais à des clades génétiques divers d'après les analyses des séquences du génomes entiers par cgMLST.

La couverture des souches du sérogroupe B par les deux vaccins Bexsero et Trumenba a été prédite par des méthodes génomiques : gMATS pour le Bexsero et MenDeVar pour les deux vaccins. (Rodrigues et al., *J Clin Microbiol.* 2020;59(1) ; Muzzi et al., *Vaccine.* 2019;37(7):991-1000)

Le taux de couverture pour le Bexsero a été estimé à 76% par la méthodes génétique gMATS. Le pourcentage de couverture était plus faible par la méthode génétique MenDeVar (56% pour le Bexsero et 57% pour Trumenba). Ce faible pourcentage est lié aux nouveaux variants des gènes codant pour les antigènes vaccinaux et pour lesquels la prédiction n'est pas réalisable par la méthode de MenDeVar.

Le rebond des IIM depuis l'automne 2022 s'est également associé à une augmentation des cas dus aux souches B exprimant des nouveaux variants des antigènes vaccinaux.

**Tableau 4.** Distributions des cas d'IIM en fonction des sérogroupe et complexes clonaux (cc) en 2023

Sérogroupe		B	C	W	Y	Autres	Total	%
Complexes clonaux	cc11	1	2	75	0	1	79	15,3
	cc32	79	1	1	0	1	82	15,8
	cc41/44	42	0	0	0	0	42	8,1
	cc269	6	0	0	0	0	6	1,2
	cc23	1	0	0	108	0	109	21,0
	cc9316	10	1	73	3	0	87	16,8
	Autres	76	0	7	21	9	113	21,8
Total		215	4	156	132	11	518	
% cc hyperinvasifs par sérogroupe	cc11, cc32, cc41/44 et cc269	59,5	75,0	48,7	0,0	18,2	40,3	

### 3.2.2 Infection invasives à *H. influenzae*

Les infections invasives à Hi correspondent à la détection d'une souche Hi (par culture et ou par PCR) à partir d'un site normalement stérile. Les caractéristiques pertinentes des 314 cas d'infections invasives à *H. influenzae* (sexe, sérotypes et distribution par tranche d'âge) sont données dans le **Tableau 5**. Les souches non capsulées, dites non typables (NT), restent majoritaires (75,8%) et cela reste le cas dans toutes les tranches d'âge sauf chez les enfants de < 1 an où elles représentent seulement 46,7% incluant plusieurs cas dus aux souches NT chez les nouveaux nés (n=5 en 2023) et qui correspondent vraisemblablement à des infections foëto-maternelles. Le rebond des cas d'IIMHi en 2023 après la COVID-19 était essentiellement dû aux cas des souches NT et en particulier chez les sujets de 65 ans et plus dont le nombre de cas NT a doublé entre 2022 et 2023. A signaler ici que le sérotypage est presque

exclusivement (dans 97% des cas) déterminé par le CNRMHi et communiqué aux laboratoires correspondants, et par conséquent aux autres systèmes de surveillance en France. A noter aussi que dans 10 cas (3%) le sérotype était réalisé par des laboratoires hospitaliers, parmi lesquels les résultats pour 4 cas étaient erronés (dont des cas Hib).

Le nombre des cas du sérotype b (Hib) qui reste élevé en 2023 était stable entre 2022 et 2023 avec 45 cas chaque année. Leur pourcentage a baissé en 2023, passant de 19,3% en 2022 à 14,5% en 2023 à cause de l'augmentation des cas d'IIHiNT. Les cas Hib sont essentiellement chez les enfants de <5 ans avec 30 cas (66,7% de l'ensemble des cas Hib). Les cas du sérotype a (Hia) ont diminué, passant de 9,9% (n=23) en 2022 à seulement 3,5% (n=11) en 2023. Ces cas restent en majorité chez les enfants de <5 ans (6 cas).

La majorité des cas d'Hib touchent des enfants de < 5 ans avec 30 cas, parmi lesquels 24 avait un statut vaccinal connu. Ces 24 enfants (80%) étaient vaccinés (partiellement ou complètement) selon le schéma 2+1 en vigueur (2 mois, 4 mois et un rappel à 11 mois), parmi lesquels 7 enfants avaient reçu une vaccination complète.

**Statut inconnu : 6**

**Vaccinés avec une ou deux doses : 17 (6 avec une dose et 11 avec deux doses)**

**Vaccinés avec un schéma complet (2+1) : 7**

Les d'infections invasives à Hib chez les sujets vaccinés font l'objet d'une exploration d'échec vaccinal selon le schéma suivant :

I-Déclarer le cas à la pharmacovigilance.

II- En lien avec l'ARS :

1. Mise à jour de la vaccination de la fratrie et des sujets contacts (les enfants < 5ans) ;
2. Mise en place d'une chimioprophylaxie des sujets contacts.

III-Exploration de l'échec vaccinal sur quatre volets :

1. Envoi au CNR d'un sérum (Tube sec) à l'admission et un sérum à 4 semaines après l'infection (si l'enfant survit) pour l'exploration de l'échec vaccinal (réponse à la vaccination) ;
2. Exploration par le CNR de la souche sur le plan phénotypique et génotypique à la recherche des modifications génétiques ;
3. Exploration, par l'hôpital, du terrain du malade à la recherche de déficits immunitaires et en particulier le complément (C3, C4, CH50 et AP50). Si déficit chez le patient, exploration de la fratrie ;
4. Réalisation par l'hôpital de la sérologie permettant la détection des anticorps antitétaniques pour vérifier la prise effective du vaccin hexavalent.

Les dosages des titres en IgG anti-PolyRibositol Phosphate, PRP, (anti-capsule Hib) ont été réalisés dans des prélèvements à l'admission pour 3 cas d'enfants complètement vaccinés (2+1 et âgés < 5 ans). La moyenne géométrique des titres était de 0,27 µg/ml (0,18, 0,2 et 0,52). Ces titres sont inférieurs au seuil de protection (1µg/ml) et sont en accord avec le déclin rapide des titres avec le schéma actuel de 2+1 (voir notre publication Hong et al., *BMC Infect Dis* **2021**, 21, (1), 715). Les cas Hib ne présentaient pas de groupement géographique.

**Tableau 5.** Caractéristiques générales d'IHHi en 2023.

Sérotype		a	b	e	f	NT	Total	%
Sexe	F	5	21	2	7	125	160	51,6
	M	6	24	4	6	110	150	48,4
	Total	11	45	6	13	235	310	
Age	<1a	4	18	2	0	21	45	14,5
	1-4a	2	12	1	3	20	38	12,3
	5-14a	1	3	0	1	12	17	5,5
	15-24a	0	0	0	0	5	5	1,6
	25-44a	1	2	1	2	40	46	14,8
	45-64a	1	2	1	2	39	45	14,5
	65a+	2	8	1	5	98	114	36,8
Total		11	45	6	13	235	310	
%		3,5	14,5	1,9	4,2	75,8		

### 3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

#### 3.3.1. Surveillance de la résistance de *N. meningitidis* aux anti-infectieux

Les profils de sensibilité des souches de *N. meningitidis*, isolées d'infections invasives, à la pénicilline G, aux céphalosporines de troisième génération, à la rifampicine et la ciprofloxacine qui sont actuellement les antibiotiques d'intérêt thérapeutique ou prophylactique, ainsi qu'au chloramphénicol (parfois le seul antibiotique disponible en Afrique), sont systématiquement déterminés (**Tableau 6**). Les souches sont systématiquement testées par E-test. Des analyses complémentaires par séquençage des gènes impliqués dans la résistance aux antibiotiques sont également réalisées (*penA*, *rpoB* et *gyrA*). Les données des séquences sont extraites et analysées à partir des séquences du génome entier.

La standardisation des conditions techniques de réalisation de ces déterminations est primordiale car des discordances apparaissent parfois entre laboratoires. Ainsi, le référentiel utilisé par le CNRMHi est celui établi par des études multicentriques qui ont été réalisées au sein de l'EMGM. Les données de l'antibiogramme étaient obtenues pour 430 souches des 462 cas d'IIM confirmés par culture (93,1%).

La non-sensibilité à la pénicilline G reste le phénomène le plus marquant et qui atteint 56,3% des souches, et en particulier pour les souches des sérogroupe B (78,9%) et W (60,4%). Cela est lié à l'expansion des souches B du ST-7460 (du cc32) et des souches W du cc9316 qui hébergent des gènes *penA* en mosaïque. Pour les autres antibiotiques testés, le méningocoque reste en majorité sensible. De plus, 4 souches productrices de beta-lactamase, et donc résistantes à la pénicilline G et à l'amoxicilline, ont été détectées en 2023. Elles sont du sérogroupe Y (3 souches) ou du sérogroupe B (1 souche). Les quatre souches ont été détectées dans 4 départements et elles appartiennent au même génotype Y/B :P1.5-2,10-2 :F4-1 :cc23 (ST-3587). Ce génotype a été détecté pour la première fois en France par le CNRMHi en 2017 (voir Hong et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(9)).

Deux souches de sensibilité réduite aux C3G ont été détectées en 2023 parmi les souches invasives après une forte diminution en 2022. Cette réduction est aussi liée à la diminution des souches du sérotype C du cc11 hébergeant l'allèle *penA327*. Ces souches étaient en expansion en France entre 2013 et 2019.

Quatre souches résistantes à la ciprofloxacine ont été détectées en 2023. Cet aspect est à surveiller étroitement car la résistance à la ciprofloxacine est en expansion en Chine et en Inde.

**Tableau 6.** Profils d'antibio-sensibilité des souches Nm d'infections invasives (cultivables) étudiées en 2023.

	Catégorie	B	C	W	Y	Autres	Total
Pénicilline G	S	34	1	57	94	2	188
	I	126	3	87	17	5	238
	R	1	0	0	3	0	4
% des souches I+R		78,9	75,0	60,4	17,5	71,4	56,3
Céfotaxime	S	161	3	143	114	7	428
	I	0	1	1	0	0	2
	R	0	0	0	0	0	0
% des souches I+R		0,0	25,0	0,7	0,0	0,0	0,5
Rifampicine	S	161	4	144	114	7	430
	R	0	0	0	0	0	0
% des souches R		0	0	0	0	0	0
Ciprofloxacine	S	159	4	143	114	6	426
	R	2	0	1	0	1	4
% des souches R		1,2	0	0,7	0	16,7	0,9
Chloramphénicole	S	161	4	144	114	7	430
	R	0	0	0	0	0	0
% des souches R		0	0	0	0	0	0

\*S= sensible, I= intermédiaire, R= résistant

Penicilline G S <0,125 mg/L; 0,125 ≤ I ≤ 1 mg/L; R >1 mg/L

Cefotaxime S <0,047 mg/L, 0,047 ≤ I ≤ 0,125 mg/L; R >0,125 mg/L

Ciprofloxacine S ≤ 0,032 mg/L, R >0,032 mg/L

Rifampicine S <1mg/L+ absence de mutations dans *rpoB*

### 3.3.2. Surveillance de la résistance de *H. influenzae* aux anti-infectieux

Un antibiogramme standardisé est réalisé pour l'ensemble des souches reçues au CNR (invasives et non-invasives) sur milieu MHF selon les recommandations de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Les valeurs critiques sont également celles recommandées par l'EUCAST.

Les antibiotiques testés sont : l'ampicilline, l'amoxicilline, l'amoxicilline/acide clavulanique, cefotaxime, ceftriaxone (pour les souches cefotaxime R) et la recherche de la bêta-lactamase, la ciprofloxacine et la rifampicine et l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX). L'antibiogramme a été réalisé sur 303 souches invasives (97,7% des cas d'IHHi) et 233 souches non-invasives (97,1% de l'ensemble de l'ensemble des souches non invasives (n=240)).

En 2023, une bêta-lactamase a été détectée dans 78 souches invasives testés (25,7%) et dans 66 souches non-invasives testées (28,3%). Cette bêta-lactamase, le plus souvent de type TEM-1 ou ROB-1, confère la résistance à l'ampicilline et à l'amoxicilline et est inhibée par l'acide clavulanique. Un autre mécanisme de résistance aux bêta-lactamines est l'altération du gène *ftsI* codant pour la PLP3. Le CNR continue à documenter les mutations dans ce gène qui confèrent la résistance aux bêta-lactamines y compris aux céphalosporines de troisième génération (C3G). Le CNRMHi continue à alerter sur la proportion importante des souches Hi résistantes à l'amoxicilline. Deux types de mutations sont caractérisées : les mutations critiques impliquées dans la résistance à l'amoxicillines (G490E, A502V, R517H et N526K) et celles impliquées dans la résistance au C3G (S357N, M377I, S385T et L389F). Certaines des souches avec ces mutations ne sont pas détectables par la méthode rapide de criblage à l'aide d'un disque Benzylpénicilline 1 unité. Le CNRMHi prône donc la détermination de la CMI avec les bandelettes (E-test) pour la détection des souches bêta-lactamase négative ampicilline résistante.

Le CNRMHi prône également la nécessité de séparer les souches invasives des souches non invasives lorsque les données de la résistance sont discutées. Le **Tableau 7** est une synthèse des phénotypes observés parmi les souches caractérisées au CNR en 2023. Les données du CNR montrent, comme pour les 7 dernières années, que le triméthoprim/sulfaméthoxazole (TMP/SMX) représente une option thérapeutique pour les infections non-invasives à Hi avec des souches résistantes aux bêta-lactamines). En effet, en 2023 comme pour les années précédentes, plus de la moitié des souches non-invasives et résistantes à l'amoxicilline restent sensibles au TMP/SMX. Cela est aussi vrai pour les souches résistantes à la combinaison amoxicilline/acide clavulanique.

Une donnée nouvelle d'antibiorésistance chez Hi en 2023 est la proportion des souches résistantes à la ciprofloxacine (7% parmi les souches non-invasives mais aussi 0,4% parmi les souches invasives). Les souches non-invasives étaient souvent liées en 2023 à une notion de voyage au Moyen Orient et en Asie. De plus ces souches étaient également (6%) multi-résistantes (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, C3G et TMP/SMX).

**Tableau 7. Profils d'antibio-sensibilité des souches Hi (cultivables) étudiées en 2023.**

Types des souches/phénotype	a	b	c	d	e	f	NT	Total	% de résistance
<b>Ampicilline</b>									
Souches invasives sensibles S	10	35	0	0	4	11	138	198	
Souches invasives résistantes R	0	9	0	0	2	2	92	105	
Total	10	44	0	0	6	13	230	303	35%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	1	3	80	84	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	149	149	
Total	0	0	0	0	1	3	229	233	64%
<b>Amoxicilline</b>									
Souches invasives sensibles S	10	35	0	0	4	11	138	198	
Souches invasives résistantes R	0	9	0	0	2	2	92	105	
Total	10	44	0	0	6	13	230	303	35%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	1	3	80	84	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	149	149	
Total	0	0	0	0	1	3	229	233	64%
<b>Amoxicilline/acide clavulanique</b>									
Souches invasives sensibles S	10	44	0	0	6	13	198	271	
Souches invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	32	32	
Total	10	44	0	0	6	13	230	303	11%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	1	3	116	120	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	113	113	
Total	0	0	0	0	1	3	229	233	48%
<b>Beta-lactamase</b>									
Souches invasives Beta-lactamase+	0	9	0	0	2	2	65	78	26%
Souches non-Invasive Beta-lactamase+	0	0	0	0	0	0	66	66	28%
<b>Cefotaxime</b>									
Souches invasives sensibles S	10	44	0	0	6	13	220	293	
Souches invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	10	10	
Total	10	44	0	0	6	13	230	303	3%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	1	3	124	128	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	105	105	105	
Total	0	0	0	0	1	108	124	233	45%
<b>Rifampicine</b>									
Souches invasives sensibles S	10	44	0	0	6	13	230	303	
Souches invasive résistantes R	0	0	0	0	0	0	0	0	
Total	10	44	0	0	6	13	230	303	0%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	1	3	228	232	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	1	1	
Total	0	0	0	0	1	3	229	233	0,4%
<b>Ciprofloxacine</b>									
Souches invasives sensibles S	10	43	0	0	6	12	228	299	
Souches invasives résistantes R	0	1	0	0	0	1	2	4	
Total	10	44	0	0	6	13	230	303	0,4%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	1	3	213	217	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	16	16	
Total	0	0	0	0	1	3	229	233	7%
<b>Triméthoprim et le Sulfaméthoxazole,</b>									
Souches invasives sensibles S	10	35	0	0	6	10	190	251	
Souches invasives résistantes R	0	9	0	0	0	3	40	52	
Total	10	44	0	0	6	13	230	303	17%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	1	3	164	168	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	65	65	
Total	0	0	0	0	1	3	229	233	28%

Ampicilline R>1mg/L ; Amoxicilline et Amoxicilline/acide clavulanique R> 2mg/L ; Cefotaxime R>0,125 mg/L ; Rifampicine R>1mg/L, Ciprofloxacine R>0,06mg/L et TMP/SMX R>1 mg/ml

### 3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont des maladies à Déclaration Obligatoire (DO) avec un potentiel d'expansion épidémique. La surveillance des IIM repose sur la déclaration obligatoire (DO) aux Agences Régionales de la Santé (ARS). Les DO sont regroupées et analysées par SpF et la caractérisation des cas est confirmée biologiquement par culture et/ou par PCR au CNRMHi. Les mesures de prophylaxie pour les contacts proches sont organisées par les ARS.

Pour la surveillance nationale, nous intervenons en tant que partenaires microbiologistes de SpF, avec qui les interactions sont constantes, lorsque l'agence nous signale des cas groupés, géographiquement et temporellement, repérés grâce aux déclarations obligatoires. Notre rôle consiste à établir d'éventuelles filiations génotypiques entre les différents isolats cliniques des patients identifiés. Dans d'autres circonstances, nous repérons un nouveau clone ou variant phénotypique, ou bien une fréquence anormalement élevée d'un génotype connu dans une région donnée. Toujours en partenariat avec SpF et les intervenants régionaux (les CIRE et ARS), nous procédons alors à un suivi extrêmement serré du clone incriminé. En dehors des situations d'alertes (où le génotypage est fait en urgence, voir Annexe 2), le CNRMHi envoie mensuellement et en routine (M+1) le typage complet des souches : phénotypage (sérogroupe, sérotype, sous-type et antibiogramme) et génotypage (complexe clonal, régions variables de PorA VR1 et VR2 ainsi que le marqueur FetA). Les prédictions de la couverture vaccinale des souches du groupe B par les deux vaccins contre le méningocoque B sont également incluses dans ce rapport mensuel. D'autres marqueurs sont également proposés en fonction des cas explorés.

Sur le plan international, notre laboratoire est également un centre collaborateur OMS pour le méningocoque (ccOMS) depuis novembre 2011. Le CNRMHi est membre du groupe européen EMGM et le responsable du CNRMHi en est le président depuis 2019. En 2023, le CNRMHi a poursuivi l'étude externe de qualité entre les centres nationaux de références européens pour le méningocoque et *Haemophilus influenzae*. De plus, le CNR continue de collaborer avec le réseau IRIS (Invasive Respiratory Infection Surveillance, 26 pays) pour suivre l'évolution de l'incidence des infections bactériennes invasives dues à *S. pneumoniae*, à *H. influenzae* et à *N. meningitidis* depuis la pandémie de COVID-19.

Les données sur les méningococcies survenant en France sont régulièrement confrontées aux données européennes (EMGM) mais aussi aux données d'autres pays. De plus, les données microbiologiques du CNRMHi font partie des données communiquées par SpF à l'ECDC, via le système TESSY.

Nous avons organisé entre le 12 juin 2023 et le 23 juin 2023 un cours de 2 semaines intitulé "Outils de diagnostic et de surveillance de la méningite bactérienne" à l'Institut Pasteur, à Paris. Ce cours théorique et pratique a regroupé 15 participants de plusieurs pays en Afrique Sub-Saharienne.

### 3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

Les cas groupés d'IIMB (pour lesquels une souche a été isolée dans la région ARA et dans la région Grand Est) ont été étudiés pour la couverture par le Bexsero® selon trois méthodes :

- Séquençage du génome entier et extraction des données de couverture selon les méthodes gMATS et MenDeVar

- Expertise portant sur le niveau de l'expression du gène codant pour le fHbp par ELISA pour déterminer le niveau de la protéine fHbp. Un niveau égal ou supérieur à 10% d'une souche référence est corrélé avec la couverture (voir Hong *et al.* 2012. Vaccine 31, 183– 189).

- Réalisation des tests bactéricides (SBA) avec du complément humain (hSBA) et un pool de sérums de sujets vaccinés (comparaison des titres avant et après vaccination contre les souches étudiées). Un titre d'au moins 4 pour le pool après vaccination (ou une augmentation de 4 fois le titre) est corrélé avec la protection.

Des cas d'échec vaccinal pour les cas Hib sont explorés par le dosage des IgG anti-PRP selon le protocole indiqué dans le paragraphe 3.2.2.

Les données de ces échecs vaccinaux et l'évolution des cas Hib ont été communiquées et discutées avec SpF à plusieurs occasions en 2023.

## 4. Alertes

---

Infections invasives à méningocoque :

- Le CNRMHi a poursuivi en 2023 la surveillance des souches hyperinvasives du génotype B:P1.7-2,4:F1-5:cc41/44 (ST-3753) dans la région Auvergne-Rhône-Alpes (ARA) et les souches du génotype B:P1.5-1,2-2:F1-1:cc269 dans la région du Grand Est. Après l'implémentation de la vaccination par le Bexsero, les données de typage en 2023 suggèrent que les deux situations ont été contenues. Il n'y a pas eu en 2023 de nouveau foyer hyperépidémique. Cependant des grappes de cas ont été analysées en Ile-de France. L'une était provoquée par des souches de méningocoque B du cc1157 qui ont été prédites par le CNRMHi couvertes par le Bexsero. L'autre grappe a été liée à des souches W/cc9316.

- En 2023, le CNRMHi a signalé à SpF 2 cas de méningites à Hib à 6 semaines d'intervalle d'une même crèche dans une petite ville du département 62. Le risque de réintroduction et des recommandations spécifiques de vaccination ont été discutées avec SpF et l'ARS concernée. La situation des cas d'infections invasives à Hib a fait aussi l'objet de réunions avec SpF.

