

Institut Pasteur, 28 rue du Dr Roux 75724 Paris cedex 15

Tél. : 33 1 45 68 84 38

Courriel meningo@pasteur.fr

Courriel MSSANTE cnr.meningo-haemophilus-influenzae@pasteur.mssante.fr

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae>

RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2024

CNR Méningocoques et Haemophilus influenzae

Résumé analytique.....	3
Faits marquants.....	3
Executive summary	4
Highlights 4	
1. Activités d'expertise	5
1.1 Evolution des techniques	5
1.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses	5
1.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	5
1.4 Collections de matériel biologique	5
1.5 Activités d'expertises	6
1.6 Activités de séquençage	7
2. Activités de surveillance	8
2.1 Description du réseau de partenaires	8
2.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	9
2.2.1 Infections invasives à méningocoques	9
2.2.2. Infections invasives à <i>H. influenzae</i>	10
2.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	11
2.3.1. Surveillance de la résistance de <i>N. meningitidis</i> aux anti-infectieux	11
2.3.2. Surveillance de la résistance de <i>H. influnezae</i> aux anti-infectieux.....	13
2.4 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR.....	15

RESUME ANALYTIQUE

Faits marquants

En 2024, le Centre National de Référence des Méningocoques et des *Haemophilus influenzae* (CNRMH*i*) a continué à suivre le rebond des infections invasives à méningocoque (IIM) et à *H. influenzae* (IIHi) observé depuis l'automne 2022. En particulier, le CNRMHi a suivi les caractéristiques cliniques et bactériologiques des cas. En 2024, le CNRMHi a expertisé au total 1 457 échantillons (souches et prélèvements primaires) contre 1 433 en 2023. Pour le *Neisseria meningitidis*, 571 cas d'IIM ont été répertoriés et analysés par le CNRMHi en 2024 : les sérogroupes B, C, W et Y représentaient respectivement 43,7 %, 2,1%, 29,1% et 24,2 % et 0,9 % des cas appartenaient à d'autres groupes ou étaient non-groupables. Le nombre des cas d'IIM continue donc à augmenter. Outre cette augmentation importante des IIM, plusieurs cas groupés qui ont fait l'objet d'alertes qui ont été détectés et caractérisés. En particulier, les cas d'IIM dans plusieurs pays liés à un voyage en Arabie saoudite.

Les 332 cas d'infections invasives à *H. influenzae* répertoriés et analysés au CNRMHi en 2024 sont en majorité imputables à des souches non-typables (n = 237 ; 71,4 %). Les souches de sérotype b représentaient (n = 59 ; 17,8 % des cas, parmi lesquels 35 (59,3 %) concernaient des enfants de < 5 ans. Parmi eux, au moins 17 enfants étaient vaccinés (partiellement ou complètement). Les cas d'infections invasives à Hib continuent donc à augmenter. Le sérotype a était responsable de 19 cas en 2024 (5,7 %). Le pourcentage des souches invasives résistantes à l'ampicilline et à l'amoxicilline était de 26 % parmi les souches invasives en 2024. Pour les souches non-invasives, le pourcentage de résistance était plus élevé (61 %), ce qui représente un réel problème pour le traitement des infections respiratoires à *H. influenzae*.

EXECUTIVE SUMMARY

Highlights

In 2024, the National Reference Centre for Meningococci and *Haemophilus influenzae* (CNRMHi) continued to monitor the rebound of invasive meningococcal infections (IIM) and *H. influenzae* (IIHi) observed since the autumn of 2022. In particular, the CNRMHi followed the clinical and bacteriological characteristics of the cases. In 2024, the CNRMHi examined a total of 1,457 samples (strains and primary samples) against 1,433 in 2023. For *Neisseria meningitidis*, 571 cases of IIM were registered and analyzed by the CNRMHi in 2024: serogroups B, C, W, and Y represented respectively 43.7%, 2.1%, 29.1%, and 24.2% of the cases, and 0.9% of the cases belonged to other groups or were non-groupable. The number of IIM cases continues to increase. In addition to this significant increase in IIM, several grouped cases that were the subject of alerts were detected and characterized. In particular, the IIM cases in several countries linked to a trip to Saudi Arabia.

The 332 cases of invasive *H. influenzae* registered and analyzed at the CNRMHi in 2024 were mainly attributable to non-typable strains (n = 237; 71.4%). The strains of serotype b represented (n = 59, 17.8% of the cases, among which 35 (59.3%) concerned children under 5 years old. Among them, at least 17 children were vaccinated (partially or completely). The IIHi cases therefore continue to increase. Serotype a was responsible for 19 cases in 2024 (5.7%). The percentage of invasive strains resistant to ampicillin and amoxicillin was 26% among invasive strains in 2024. For non-invasive strains, the percentage of resistance was higher (61%), representing a real problem for treating respiratory infections due to *H. influenzae*.

1. 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).

1.1 Evolution des techniques

Identification de la résistance à la ciprofloxacine et à la rifampicine chez *N. meningitidis* a été ajoutée en routine pour les cas identifiés par PCR et en cas d'absence des souches en subculture au CNRMHi.

1.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

Le CNRMHi a conduit en 2024 une étude externe de qualité (EEQ) avec des laboratoires de référence en Égypte, Jordanie et Iraq, après le transfert en 2023 de la technique de l'identification par PCR en temps réel. Cette étude EEQ a évalué :

- Le diagnostic et le typage (groupe/sérotype) par PCR des espèces de *N. meningitidis* et *H. influenzae* et dans les prélèvements primaires (Liquide cébrospinal, LCS)

1.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Sans objet

1.4 Collections de matériel biologique

Le CNRMHi a conduit une comparaison de la trousse de Sansure Biotech pour le diagnostic du méningocoque dans les prélèvements biologiques avec le kit maison développé par le CNR (qui utilise les mêmes cibles). La trousse Sansure est commercialisée par le fournisseur Bio2fil. Elle comprend 3 kits de PCR multiplex:

- *Neisseria meningitidis* (Nm) Nucleic acid Diagnostic kit (Ref S3262E-24, lot Y2211001) pour le diagnostic de l'espèce méningocoque grâce à deux cibles (*sodC* et *ctrA*)
- *Neisseria meningitidis* serogroup A, B, and C Nucleic acid Diagnostic kit (Ref S3263E-24, lot Y2303001)
- *Neisseria meningitidis* serogroup W, X, and Y Nucleic acid Diagnostic kit (Ref S3264E-24, lot Y2303001)

Le kit de Sansure présente 100 % de concordance avec le kit du CNRMHi.

Le CNRMHi a reçu en 2024 un nombre total de 1457 échantillons (souches isolées par culture, et prélèvements primaires : LCS, sang et autres liquides y compris 43 sérums pour sérologie (Tableau 1). Le CNR dispose des collections des souches et des sérums (voir Annexe 4).

1.5 Activités d'expertises

La distribution des 1457 demandes d'expertise reçues en 2024 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 réalisés. 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 2024 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>	640	141	43
Autres <i>Neisseria</i>	15		
<i>Haemophilus influenzae</i>	574	25	
Autres <i>Haemophilus</i>	19		
Origine France entière %	100 %	99,8 %	100 %
Origine étrangère%		0,2 %	
Laboratoire hospitalier %	92 %	100 %	100 %
LBM en ville%	8 %		

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 à 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 à 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.

1.6 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 2024, le CNR a séquençé par NGS et analysé 456 souches de Nm et 338 souches Hi.

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?	
☐ NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
☒ OUI	Type d'accès (interne ou externe au CNR) ; si externe, précisez quelle(s) plateforme(s)
	Technologie/matériel de la (des) plateforme(s) de séquençage auquel le CNR a accès

2. Activités de surveillance

- La poursuite des analyses des cas, suite au rebond des cas d'infections bactériennes invasives.
- Contribution aux analyses de la HAS pour la stratégie vaccinale contre le méningocoque.
- Exploration des cas groupés d'IIM (e.g. Les cas liés au retour de voyage en Arabie saoudite ou les IIMW à La Réunion-ouest de l'île)).
- La surveillance de l'augmentation d'infections invasives à *Haemophilus influenzae* des sérotypes a et b.
- La surveillance de la résistance aux antibiotiques (en particulier, à la ciprofloxacine (Nm) et aux bêta-lactamines (Hi).
- Exploration des cas d'échecs vaccinaux.

2.1 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.

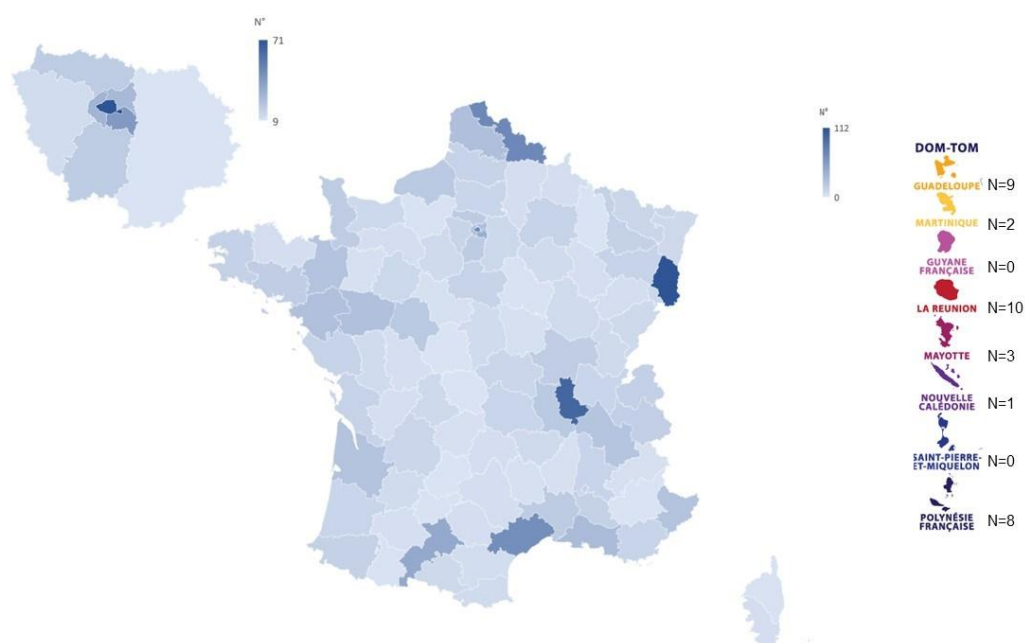


Figure1. Distribution des demandes d'expertise (tous types confondus) reçues au CNRMHi en 2024 en fonction du nombre de cas recensés par département d'envoi. Les départements et territoires d'outre-mer sont indiqués à droite. La carte à gauche représente la région de l'Île de France.

Nous fournissons ces laboratoires en milieu de transport spécifique, 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/>).

2.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

2.2.1 Infections invasives à méningocoques

Sur les 571 cas d'IIM reçus et caractérisés par le CNRMHI en 2024, 250 cas d'IIMB (43,7 %), 12 cas d'IIMC (2,1 %), 166 IIMW (29,1 %), 138 IIMY (24,2 %) et 5 cas (0,9 %) d'IIM d'autres sérogroupes ou non-groupables ont été identifiés. La confirmation biologique pour ces cas a été obtenue par culture dans 82,6% des cas, par PCR dans 13,4 % des cas et par culture et PCR dans 4,0 % des cas. A signaler ici que le sérogroupage est de moins en moins réalisé par les laboratoires hospitaliers et a concerné 64 % des cas en 2024 (contre 39 % en 2023). Cela signifie que c'est le CNRMHI qui détermine les sérogroupes dans deux tiers des cas rapportés dans les déclarations obligatoires (DO) envoyées par les ARS à SpF.

L'évolution de la distribution des groupes des IIM en 2024 est détaillée dans le **Tableau 3**. Le nombre des cas d'IIM reçus au CNR a continué à augmenter en 2024. Une nette augmentation est apparue en 2023 dans les tranches d'âge de 16 ans et plus. Le nombre de cas chez les seniors semble en augmentation continue depuis 2022 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 2,1 % 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 l'introduction de la vaccination dans le programme national d'immunisation en 2022.

Tableau 3. Caractéristiques générales d'IIM en 2024

Sérogroupe		B	C	W	Y	Autres	Total	%
Sexe	F	132	8	98	93	2	333	58,3
	M	118	4	68	45	3	238	41,7
	Total	250	12	166	138	5	571	100
Age								
	<1a	29	0	19	7	0	55	9,8
	1-4a	22	0	16	2	0	40	8,1
	5-14a	20	0	5	8	1	34	5,8
	15-24a	64	3	10	24	1	102	19,0
	25-44a	41	2	23	15	1	82	14,1
	45-64a	42	5	32	23	1	103	15,8
	65a+	32	2	61	59	1	155	27,4
Total		250	12	166	138	5	571	
%		43,8	2,1	29,1	24,2	0,9	100	

Le géotypage par MLST a été réalisé sur l'ensemble des souches/prélèvements positifs et les données en complexes clonaux sont obtenues pour 554 cas d'IIM ce qui représente 97 % de l'ensemble des cas reçus au CNRMHI en 2024. Ce pourcentage était plus important pour les cas confirmés par culture (99,6 %) que les cas confirmés seulement par PCR (80,5 %). La distribution en complexes clonaux (cc) pour la période 2024 est présentée dans le **Tableau 4** avec une stabilisation constatée du pourcentage des cc hyperinvasifs (cc11, cc32, cc41/44 et cc269) à 40 % des souches responsables des IIM en 2024 (40,3 % et 41,2 % en 2023 et 2022 respectivement). Ce pourcentage dépassait 60 % avant la période de la COVID-19. En effet, le complexe clonal cc11 continue de baisser depuis la période de la COVID-19 et il ne représente plus en 2023 et 2024 le premier

génotype observé en France. Ce sont les IIM dus aux souches du cc23 (séro groupe Y) qui sont majoritaires en France.

La couverture des souches du séro groupe 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). Lorsque c'est nécessaire, la couverture d'une souche est analysée par hSBA.

Le taux de couverture pour le Bexsero a été estimé à 74,4 % par la méthode génétique gMATS. Le pourcentage de couverture était plus faible par la méthode génétique MenDeVar (56 % pour le Bexsero et 64 % 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.

Tableau 4. Distributions des cas d'IIM en fonction des sérogroupes et complexes clonaux (cc) en 2024

Sérogroupe		B	C	W	Y	Autres	Total	%
Complexes clonaux	cc11	2	7	64	0	0	73	13,2
	cc32	99	2	0	1	0	102	18,4
	cc41/44	35	0	0	0	0	35	6,3
	cc269	9	2	0	0	0	11	2,0
	cc23	4	0	1	107	0	112	20,2
	cc9316	14	0	87	5	0	106	19,1
	Autres	79	1	10	22	3	115	20,8
Total		242	12	162	135	3	554	
% cc hyperinvasifs par sérogroupe	cc11, cc32, cc41/44 et cc269	0,6	0,9	0,4	0,0	0,0	0,4	

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 anti-tétaniques pour vérifier la prise effective du vaccin hexavalent.

2.2.2. Infections 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 332 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 (71,4 %) et cela reste le cas dans toutes les tranches d'âge sauf chez les enfants de < 1 an et entre 1-5 ans où elles représentent seulement 29,6 % et 42,3 % respectivement incluant plusieurs cas dus aux souches non-typables chez les nouveaux nés (n=3 en 2024) et qui correspondent

vraisemblablement à des infections foeto-maternelles. A signaler ici que le sérotypage est presque exclusivement (dans 98 % 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 7 cas (2 %) le sérotype était réalisé par des laboratoires hospitaliers, parmi lesquels les résultats pour 2 cas étaient erronés (dont des cas Hib).

Le nombre des cas du sérotype b (Hib) qui a encore augmenté en 2024 par rapport à 2023 (augmentation de 31 %). Les cas Hib sont essentiellement chez les enfants de <5 ans avec 35 cas (59,3 % de l'ensemble des cas Hib). La majorité des cas chez les enfants de < 5 ans avaient (n=24 ; 68,6 %) un statut vaccinal connu. Parmi ces 24 enfants, 21 (87,5 %) étaient vaccinés (partiellement ou complètement) selon le schéma 2+1 en vigueur (2 mois, 4 mois et un rappel à 11 mois). La majorité sont des enfants de moins de 11 mois et ont reçu une ou deux doses.

Tableau 5. Caractéristiques générales d'IIHi en 2024.

Sérotype		a	b	e	f	NT	Total	%
Sexe	F	10	29	0	6	111	156	46,99
	M	9	30	2	9	126	176	53,01
	Total	19	59	2	15	237	332	
Age	<1a	9	25	0	4	16	54	16,27
	1-4a	2	10	0	3	11	26	7,83
	5-14a	0	6	0	0	11	17	5,12
	15-24a	0	1	0	0	8	9	2,71
	25-44a	1	6	1	2	20	30	9,04
	45-64a	3	5	0	2	41	51	15,36
	65a+	4	6	1	4	130	145	43,67
Total		19	59	2	15	237	332	
%		5,72	17,77	0,60	4,52	71,39		

2.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

2.3.1. 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 pour la pénicilline G et la rifampicine est celui établi par des études multicentriques qui ont été réalisées au sein du The European Meningococcal Disease Society (présidée par le responsable du CNRMHi). Ces études ont été pilotées par notre laboratoire durant les 20 dernières années. Le CNRMHi utilise également pour l'ensemble des antibiotiques testés (y compris la pénicilline G et la rifampicine) le référentiel du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de

Microbiologie (CA-SFM) / The European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST), CA-SFM/EUCAST 2024. Les données sur l'année 2024 sont présentées selon les deux référentiels (**Tableau 6**).

Tableau 6. Profils d'antibio-sensibilité des souches Nm d'infections invasives (cultivables) étudiées en 2024

	Catégorie	B	C	W	Y	Autres	Total
Pénicilline G (EMGM)	S	29	7	57	95	1	189
	I	157	3	90	14	2	266
	R	3	0	0	1	0	4
% des souches I+R		84,7	30,0	61,2	13,6	66,7	58,8
Pénicilline G (EUCAST)	S	160	10	133	109	3	415
	R	29	0	14	1	0	44
% des souches R		15,3	0,0	9,5	0,9	0,0	9,6
Céfotaxime	S	189	10	147	110	3	459
	R	0	0	0	0	0	0
% des souches I+R		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Rifampicine (EMGM)	S	188	10	147	110	3	458
	R	1	0	0	0	0	1
		0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
% des souches R							
Rifampicine (EUCAST)	S	187	10	146	113	3	455
	R	2	0	1	1	0	4
% des souches R		1,1	0	0,7	0,9	0	0,9
Ciprofloxacine	S	189	7	145	109	3	456
	R	0	0	2	1	0	3
% des souches R		0,0	0,0	1,4	0,9	0,0	0,7
Chloramphénicol	S	189	10	147	110	3	459
	R	0	0	0	0	0	0
% des souches R		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Pénicilline G_EMG : S= sensible, I= intermédiaire, R= résistant

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

Pénicilline G_EUCAST : S= sensible, R= résistant

Pénicilline G S <0,250 mg/L; R >0,250 mg/L

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

Rifampicine_EUCAST : S ≤ 0,250mg/L

Les données de l'antibiogramme étaient obtenues pour 459 souches des 494 cas d'IIM confirmés par culture (92,9 %). Certaines souches, le plus souvent envoyées sur un milieu non adapté au transport du méningocoque, n'ont pas pu être récupérées.

La non-sensibilité à la pénicilline G (selon le référentiel de l'EMGM) reste le phénomène le plus marquant et qui reflète la structure en mosaïque du gène codant pour la PLP2 du méningocoque. Ces modifications de la PLP2 sont associées à une élimination moins rapide des souches du méningocoque par la pénicilline G chez la souris (d'où la nomenclature de souche de sensibilité réduite ou intermédiaire). Ce phénotype atteint 58,8 % des souches, et en particulier pour les souches des sérogroupes B (84,7 %) et W (61,2 %). 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. Cependant, l'utilisation du référentiel CA-SF/EUCAST (R>0,250 mg/L) montre que le méningocoque reste sensible à la pénicilline G (<10 % de résistance). Cependant, cette classification ne rend pas compte du mécanisme de résistance (modification de la PLP2) ni de la présence d'une bêta-lactamase. En effet, 5 cas (4 souches cultivables et un cas diagnostiqué par PCR) correspondaient à des souches productrices de bêta-lactamase, et donc

résistantes à la pénicilline G et à l'amoxicilline, ont été détectées en 2024. Elles sont du sérogroupe B (3 souches) ou du sérogroupe Y (2 souches). Les quatre souches dans deux régions (dont 3 souches de la région Normandie) 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)).

Une seule souche résistante à la rifampicine (selon le référentiel de l'EMGM) et dont le gène *rpoB* était muté (S557F) avec une CMI de 32mg/L. cependant deux autres souches sont classées résistantes selon le référentiel EUCAST mais qui ne porte aucune mutation critique dans le gène *rpoB* et montré des CMI de 0,5 et 0,75 mg/L. Ces deux souches, testées par dilution en milieu gélose, ont montrés des CMI de rifampicine de 0,25mg/L et donc elles sont mal classées par le référentiel EUCAST. Trois souches résistantes à la ciprofloxacine ont été détectées en 2024. Cet aspect est à surveiller étroitement car la résistance à la ciprofloxacine est en expansion en Chine et en Inde.

2.3.2. 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 EUCAST. Les valeurs critiques sont également celles recommandées par l'EUCAST (2024).

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 triméthoprim/sulfaméthoxazole (TMP/SMX). L'antibiogramme a été réalisé sur 322 souches invasives (97,0 % des cas d'IIHi mais 100 % des cas confirmés par culture) et 236 souches non-invasives (98,7 % de l'ensemble des souches non invasives (n=239)).

En 2024, une bêta-lactamase a été détectée dans 65 souches invasives testés (20 %) et dans 65 souches non-invasives testées (28 %). Ces niveaux sont proches de ceux de 2023 (25,7 et 28,3 respectivement). 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 par ce mécanisme. 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 de Benzylpénicilline (1 unité). Le CNRMHi prône donc la détermination de la CMI avec les bandelettes (E-test) pour la détection des souches bêta-lactamase négatives ampicilline résistantes.

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 2024.

Tableau 7. Profils d'antibio-sensibilité des souches Hi (cultivables) étudiées en 2024.

Types des souches/phénotype	a	b	c	d	e	f	NT	Total	% de résistance
Amoxicilline									
Souches invasives sensibles S	18	52	0	0	1	13	152	236	
Souches invasives résistantes R	0	6	0	0	1	1	78	86	
Total	18	58	0	0	2	14	230	322	27%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	1	1	89	91	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	1	0	144	145	
Total	0	0	0	0	2	1	233	236	61%
Amoxicilline/acide clavulanique									
Souches invasives sensibles S	18	56	0	0	2	14	191	281	
Souches invasives résistantes R	0	2	0	0	0	0	39	41	
Total	18	58	0	0	2	14	230	322	13%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	2	1	126	129	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	107	107	
Total	0	0	0	0	2	1	233	236	45%
Beta-lactamase									
Souches invasives Beta-lactamase+	1	5	0	0	1	2	56	65	20%
Souches non-invasives Beta-lactamase+	0	0	0	0	1	0	64	65	28%
Cefotaxime									
Souches invasives sensibles S	17	57	0	0	2	14	217	307	
Souches invasives résistantes R	1	1	0	0	0	0	12	14	
Total	18	58	0	0	2	14	229	321	4%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	1	2	127	130	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	106	106	
Total	0	0	0	0	1	2	233	236	45%
Rifampicine									
Souches invasives sensibles S	18	58	0	0	2	14	230	322	
Souches invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	0	0	
Total	18	58	0	0	2	14	230	322	0%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	2	1	232	235	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	1	1	
Total	0	0	0	0	2	1	233	236	0,4%
Ciprofloxacine									
Souches invasives sensibles S	18	58	0	0	2	14	230	322	
Souches invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	3	3	
Total	18	58	0	0	2	14	233	325	0,9%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	2	1	200	203	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	33	33	
Total	0	0	0	0	2	1	233	236	14%
Triméthoprim et le Sulfaméthoxazole,									
Souches invasives sensibles S	17	50	0	0	2	11	184	264	
Souches invasives résistantes R	1	8	0	0	0	3	46	58	
Total	18	58	0	0	2	14	230	322	18%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	2	1	169	172	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	64	64	
Total	0	0	0	0	2	1	233	236	27%

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.

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 2024 comme pour les années précédentes, 69 % des souches non-invasives et 84 % des souches 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.

En 2024, la proportion des souches résistantes à la ciprofloxacine est passée à 14 % parmi les souches non-invasives (7 % en 2023) mais aussi 0,9% parmi les souches invasives (0,4% en 2023. Cette résistance semble donc en émergence. De plus ces souches étaient également (6 %) multi-résistantes (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, C3G et TMP/SMX).

2.4 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

(i) Publications nationales

1. Infections invasives à méningocoque en France en 2023 : publication conjointe avec SpF
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2023>.
2. **Samy Taha, et Ala-Eddine Deghmane.** Evolution récente de l'épidémiologie et du fardeau des infections invasives à méningocoques. La Revue du Patricien 2024, 74(8);S1-13

(ii) Publications internationales

1. **Deghmane AE, Taha S, Taha MK.** Not Only Meningitis but Also Epiglottitis: An Emerging Clinical Presentation of Invasive Meningococcal Disease. Open Forum Infect Dis. 2024;11(1):ofad615.
2. **Denizon M, Hong E, Terrade A, Taha MK, Deghmane AE.** A Hunt for the Resistance of *Haemophilus influenzae* to Beta-Lactams. Antibiotics (Basel). 2024;13(8).
3. **Taha S, Deghmane AE, Taha MK.** Recent increase in atypical presentations of invasive meningococcal disease in France. BMC Infect Dis. 2024;24(1):640.
4. **Taha S, Fantoni G, Hong E, Terrade A, Doucoure O, Deghmane AE, Taha MK.** Characterization of Unusual Serogroups of *Neisseria meningitidis*. Microorganisms. 2024;12(12).
5. Bitu Fouda AA, Latt A, Sinayoko A, Mboussou FFR, Pezzoli L, Fernandez K, Lingani C, Miwanda B, Bulemfu D, Baelongandi F, Likita PM, Kikoo Bora MJ, Sabiti M, Foleack Tengomo GL, Kabambi Kabangu E, Kalambayi Kabamba G, Alassani I, **Taha MK**, Bwaka AM, Wiysonge CS, Impouma B. The Bacterial Meningitis Epidemic in Banalia in the Democratic Republic of Congo in 2021. Vaccines (Basel). 2024;12(5).
6. Borrow R, Campbell H, Caugant DA, Cherkaoui A, Claus H, **Deghmane AE**, Dinleyici EC, Harrison LH, Hausdorff WP, Bajanca-Lavado P, Levy C, Mattheus W, Mikula-Pratschke C, Molling P, Safadi MA, Smith V, van Sorge NM, Stefanelli P, **Taha MK**, Toropainen M, Tzanakaki G, Vazquez J. Global Meningococcal Initiative: Insights on antibiotic resistance, control strategies and advocacy efforts in Western Europe. J Infect. 2024;89(6):106335.
7. Bouheraoua S, **Deghmane AE**, Laliem R, Guettou B, Djedjig F, Djemaa M, Sellami Y, Yousfi M, Aissat F, Achour N, Mahrane S, **Taha MK**, Tali Maamar H. Spread of the meningococci group C isolates of the clonal complex 10217 beyond the African meningitis belt. IJID Reg. 2024;13:100458.
8. Camelena F, Merimeche M, Liberge M, Maubaret C, Donay JL, **Taha MK**, Fouere S, Bercot B. Detection of CTX-M-15 ESBL in XDR *Haemophilus parainfluenzae* from a urethral swab. J Antimicrob Chemother. 2024.
9. Chelbi Y, Meftah K, **Deghmane AE**, Mhimdi S, Aloui F, Bouafsoun A, **Hong E**, Menif K, Boussetta K, Khemiri M, Boukthir S, Trifa M, Jliidi S, Jouini R, Fitouri Z, Nessib MN, **Taha MK**, Smaoui H. *Haemophilus influenzae* Invasive Infections in Children in Vaccine Era: Phenotypic and Genotypic Characterization Tunis, Tunisia. Microorganisms. 2024;12(12).
10. Jaber L, Levy C, Ouldali N, Varon E, **Taha MK**, Bonacorsi S, Bechet S, Angoulvant F, Cohen R, Rybak A, French Pediatric Meningitis N. Acute bacterial meningitis without cerebrospinal fluid pleocytosis in children: results from a nationwide prospective surveillance system between 2001 and 2022. Int J Infect Dis. 2024;149:107256.
11. Phan TV, Vo DTT, Nguyen HTK, Ho TNL, Pham QD, Luong QC, Cao TM, Nguyen TV, **Taha MK***, Nguyen TV. Characterizing *Neisseria meningitidis* in Southern Vietnam between 2012 and 2021: A predominance of the chloramphenicol-resistant ST-1576 lineage. IJID Reg. 2024;10:52-9.
12. Rybak A, Ouldali N, Varon E, **Taha MK**, Bonacorsi S, Bechet S, Angoulvant F, Cohen R, Levy C, French Pediatric Meningitis N. Vaccine-preventable Pediatric Acute Bacterial Meningitis in France: A Time Series Analysis of a 19-Year Prospective National Surveillance Network. Pediatr Infect Dis J. 2024;43(1):74-83.
13. Vachon MS, Barret AS, Lucidarme J, Neatherlin J, Rubis AB, Howie RL, Sharma S, Marasini D, Wagle B, Keating P, Antwi M, Chen J, Gu-Templin T, Gahr P, Zipprich J, Dorr F, Kuguru K, Lee S, Halai UA, Martin B, Budd J,

Memish Z, Assiri AM, Farag NH, **Taha MK, Deghmane AE**, Zanetti L, Lefrancois R, Clark SA, Borrow R, Ladhani SN, Campbell H, Ramsay M, Fox L, McNamara LA. Cases of Meningococcal Disease Associated with Travel to Saudi Arabia for Umrah Pilgrimage - United States, United Kingdom, and France, 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2024;73(22):514-6.

