

# RAPPORT ANNUEL

# D'ACTIVITE 2023

***Année d'exercice 2022***

## CNR Méningocoques et Haemophilus influenzae

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire CNR	<a href="#">Institut Pasteur</a>	<a href="#">Muhammed-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> .....	5
Faits marquants .....	5
<b>Executive summary</b> .....	6
Highlights .....	6
<b>1. Missions et organisation du CNR</b> .....	7
Organigramme .....	7
Mission et Organisation .....	7
Démarche Qualité .....	7
<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 .....	12
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux .....	15
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux .....	18
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance .....	18
<b>4. Alertes</b> .....	20
<b>5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil</b> .....	Erreur ! Signet non défini.
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé .....	Erreur ! Signet non défini.
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires .....	Erreur ! Signet non défini.
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...) .....	Erreur ! Signet non défini.
<b>6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR</b> .....	Erreur ! Signet non défini.
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 .....	Erreur ! Signet non défini.
6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR .....	21

7.	Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux	Erreur ! Signet non défini.
8.	Programme d'activité pour les années suivantes	Erreur ! Signet non défini.
1.	<b>Annexe 1 : Missions &amp; organisation du CNR</b>	Erreur ! Signet non défini.
1.1	Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés	Erreur ! Signet non défini.
1.2	Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés	Erreur ! Signet non défini.
1.3	Locaux et équipements	Erreur ! Signet non défini.
1.4	Collections de matériel biologique	Erreur ! Signet non défini.
1.5	Démarche qualité du laboratoire	Erreur ! Signet non défini.
2.	<b>Annexe 2 : Capacités techniques du CNR</b>	Erreur ! Signet non défini.
2.1	Liste des techniques de référence	Erreur ! Signet non défini.
2.2	Liste des techniques recommandées par le CNR	Erreur ! Signet non défini.
3.	<b>Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques)</b>	Erreur ! Signet non défini.
3.1	Permanence du CNR	Erreur ! Signet non défini.
3.2	Autorisations MOT	Erreur ! Signet non défini.
3.3	Autorisations d'exercer la biologie médicale	Erreur ! Signet non défini.
3.4	Résultats de recherches non encore publiés ou sous embargo	Erreur ! Signet non défini.
3.5	Difficultés rencontrées par le CNR au cours de l'année N, y compris en termes de mise à disposition de la subvention versée par Santé publique France	Erreur ! Signet non défini.
3.6	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	Erreur ! Signet non défini.
3.7	Autres remarques à destination du comité des CNR	Erreur ! Signet non défini.

## 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 2022, le CNRMHi a décrit le rebond des infections invasives à méningocoque (IIM) et à *H. influenzae* (IHi) après deux années de diminution. Ce rebond a été observé dès le troisième trimestre de l'année 2022 et s'est accompagné de changements profonds au niveau des caractéristiques cliniques et bactériologiques des cas. En 2022, le CNRMHi a expertisé au total 957 échantillons (souches et prélèvements primaires) contre 659 en 2021 (45% d'augmentation par rapport à 2021). Pour Nm, les sérogroupes B, C, W et Y représentaient respectivement 51,4%, 2,9%, 19,4% et 23,7% de l'ensemble des 278 des cas d'IIM reçu au CNRMHi en 2022. Outre cette augmentation importante des IIM, plusieurs cas groupés qui ont fait l'objet d'alertes, ont été détectés et caractérisés. En particulier, la situation du secteur de Chambéry et l'est Lyonnais de la région Auvergne Rhône Alpes

Les 233 infections invasives à *H. influenzae* reçus au CNR en 2022, ont été provoquées en majorité par des souches non-typables (n=148 ; 63%) mais les souches de sérotype b représentaient 20% (n=46) dont 35 (76%) cas chez des enfants de <5 ans, parmi lesquels, au moins 18 enfants étaient vaccinés (partiellement ou complètement). Les cas d'infections invasives à Hib ont donc continué à augmenter en 2022. Les souches invasives résistantes à l'ampicilline ont augmenté à nouveau en 2022 (27% parmi les souches invasives). Ce pourcentage était plus élevé pour les souches non-invasives ce qui représente un problème pour le traitement d'infections respiratoires à Hi.

## EXECUTIVE SUMMARY

### Highlights

The missions of the National Reference Center for Meningococci (Nm) and *Haemophilus influenzae* (Hi) (CNRMHi) 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 2022, the CNRMHi described the rebound of invasive meningococcal infections (IMI) and *H. influenzae* (IHi) after two years of decline. This rebound was observed since the third quarter of 2022 and was accompanied by profound changes in the clinical and bacteriological characteristics of the cases. In 2022, the CNRMHi evaluated a total of 958 samples (strains and primary samples) compared to 659 in 2021 (45% increase compared to 2021).

For Nm, serogroups B, C, W and Y represented respectively 51.4%, 2.9 %, 19.4% and 23.7% of all the 278 IIM cases received at CNRMHi in 2022. In addition to this significant increase in IIM, several clusters, that made the subject of alerts, have been detected and characterized. In particular, the situation of the Chambéry sector and the east of Lyon in the Auvergne Rhône Alpes region.

The 233 invasive *H. influenzae* infections received at the CNRMHi in 2022 were mainly caused by non-typeable strains (n=148; 63%) but serotype b strains represented 20% (n=46) of which 35 ( 76%) cases in children <5 years, among whom, at least 18 children were vaccinated (partially or completely). Cases of invasive Hib infections therefore continued to increase in 2022. Invasive strains resistant to ampicillin increased again in 2022 and represented 27% of invasive strains. This percentage was higher for the non-invasive strains, which represented a problem for the treatment of respiratory infections due to Hi.

# 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.

## Démarche Qualité

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

## 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 2022 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 des données enrichie d'espèce du genre *Neisseria* et du genre *Haemophilus* qui ont été caractérisées par séquençage du génome entier.

Le CNRMHi a piloté en 2022, une large étude Européenne avec les CNR des méningocoques et/ou de *H. influenzae* dans 15 pays européens (19 laboratoires). Cette étude in-traitement 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.

Cette étude a été présentée pendant le congrès EMGM en Mai 2023 .

### 2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

- L'identification des espèces du genre *Neisseria* par MALDI-TOF MS et sa base des données enrichie ont été effectivement transférées au CHU de Nice.

- 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 (CHU de Lyon et l'Institut Pasteur d'Algérie).

### 2.4 Collections de matériel biologique

Le CNRMHi a reçu en 2022 un nombre total 957 d'échantillons (souches isolées par culture, et prélèvements primaires LCS, sang et autres liquides)



## 2.5 Activités d'expertises

La distribution des 957 demande d'expertise reçu en 2022 est détaillée dans le **Tableau 1** suivant en fonction du nombre de souches ou prélèvements primaires, leur provenance (LABM ou laboratoires hospitaliers), leur origine (France ou étranger) et les types de caractérisations réalisées. Il s'agit en grande majorité des 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 2022 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>	335	156	50
Autres <i>Neisseria</i>	6		
<i>Haemophilus influenzae</i>	378	22	
Autres <i>Haemophilus</i>	10		
Origine France %	100%	100%	100%
Origine étrangère%			
Laboratoire hospitalier %	93%	99%	96%
LABM en ville%	7%	1%	4%

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

**Tableau 2.** Tests réalisés 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 phylogénique (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 invasive (Nm et Hi) et certaines souches non-invasive d'intérêt (Nm et Hi). Le séquençage Sanger est toujours utilisé pour les cas d'IIM confirmés uniquement par PCR et pour les situation d'urgence nécessitant de connaître le génotype rapidement (groupe : PorA VR1, VR2: FetA : complexe clonal). En 2022, le CNR a séquençé par NGS et analysé 267 souches de Nm et 314 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
	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 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, wgMLST, prédiction de couverture vaccinale, prédiction de résistance aux antibiotiques, sérotype, sérogroupe, analyse phylogénétique. Ces analyses sont faites en première ligne.

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

**En 2022, le CNRMHi a séquençé et analysé 267 souches de Nm et 314 souches Hi.**

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

581

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

Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences : génomes 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 disponibles sur (European Nucleotide Archive (ENA) par exemple) avec des données limitées (sérogroupes, 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 envoyées au laboratoire correspondant ayant envoyé la souche.

Les analyses phylogéniques des situations anormales sont partagées avec SPF et les ARS concernée.

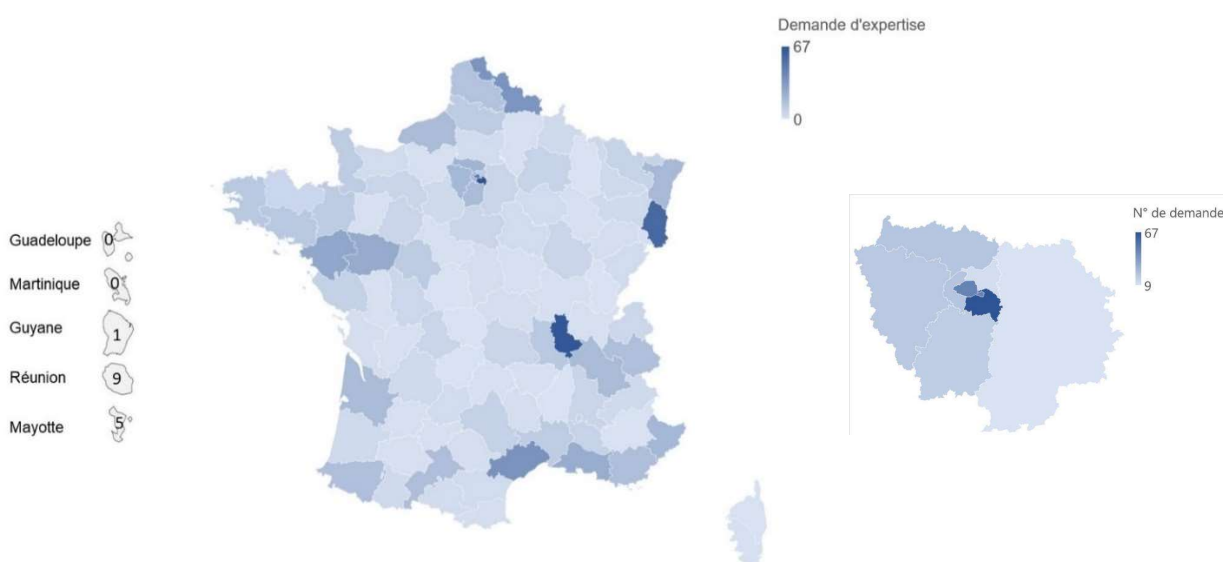
Les données des séquences (FATSA) publiées sont publiquement disponibles sur PUBMLST.org en filtrat sur le pays (France).

## 3. Activités de surveillance

Les 957 demandes d'expertise reçu au CNR en 2022 correspondent à l'ensemble des souches (cas d'IIM et cas d'IHHi et d'autres infections non invasives).

### 3.1 Description du réseau de partenaires

Le CNRMHi dispose d'un large réseau de correspondants nationaux incluant plus de 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 a été estimé à plus de 85% des cas d'IIM.



**Figure 1.** Distribution des demandes d'expertise (tous types confondus) reçues au CNRMHi en 2022 en fonction du nombre et du département d'envoi. Les départements et territoires d'outre-mer sont indiqués à gauche. La carte dans le cadre à droite représente la région de l'Île de France.

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

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

#### 3.2.1 Infections invasives à méningocoques

Sur les 278 cas d'IIM caractérisés par le CNRMHi en 2022, 143 cas d'IIMB (51,4%), 8 cas d'IIMC (2,9%), 54 IMW (19,4%), 66 IIMY (23,7%) et 7 cas (2,5%) d'IIM d'autres sérogroupes ou non-groupeables. La confirmation biologique pour ces cas était par culture dans 78% des cas, par PCR dans 17% des cas et par culture et PCR dans 5% des cas. L'évolution de la distribution des groupes des d'infections invasives à méningocoque pour 2022 est

montrée également dans le **Tableau 3**. Le nombre des cas d'IIM a sensiblement augmenté depuis le mois d'octobre 2022 après la sortie des mesures de distanciation physique et sociale pour le contrôle de la pandémie de COVID-19. Cette augmentation a touché en particulier la tranche d'âge de 15-24 ans et a concerné l'ensemble des sérogroupes mais en particulier les cas d'IIMY qui se sont hissés à la deuxième place pour la première fois. Les IIMY étaient les plus répandus chez la tranche d'âge de 65 ans et plus. Les IIMC étaient minoritaires et ont représenté 2,9% des cas d'IIM.

**Tableau 3.** Caractéristiques générales d'IIM en 2022.

Sérogroupe		B	C	W	Y	Autres	Total	%
Sexe	M	78	5	25	36	3	147	52,9%
	F	65	3	29	30	4	131	47,1%
Age	<1 an	27	1	10	2	0	40	14,4%
	1-4 a	20	1	5	2	0	28	10,1%
	5-14a	12	0	2	5	0	19	6,8%
	15-24a	54	0	10	20	4	88	31,7%
	25-44a	10	2	3	5	2	22	7,9%
	45-64a	13	2	14	11	0	40	14,4%
	>ou=65a	7	2	10	21	1	41	14,7%
Total		143	8	54	66	7	278	100,0%
%		51,4%	2,9%	19,4%	23,7%	2,5%	100,0%	

Le génotypage par MLST a été réalisé sur l'ensemble des souches/prélèvements positifs et les données en complexes clonaux sont obtenues pour 267 cas d'IIM ce qui représente 96% de l'ensemble des cas reçus au CNRMHi en 2022. Ce pourcentage était plus important pour les cas confirmés par culture (98%) que les cas confirmés seulement par PCR (85%). La distribution en complexes clonaux (cc) pour la période 2022 est présentée dans les **Tableau 4** avec une baisse constatée pour les pourcentage des cc hyperinvasifs (cc11, cc32, cc41/44 et cc269) qui ne représente plus que 41.2% des souches responsables des IIM en 2022. En effet, c'est le complexe clonal cc11 qui a baissé le plus et qui ne représente plus le premier génotype observé en France. Cette baisse du cc11 est constaté pour les souches de sérogroupes C et W. Ce sont les souches du cc32 qui sont majoritaires et appartiennent essentiellement au ST-7460 qui est en expansion en France. Les souches du sérogroupe W appartiennent maintenant en majorité au cc9316 qui a émergé en France avant la COVID-19 dans la région des Hautes de France (voir notre publication (Deghmane et al., *J Infect* **2020**, 80, 519-526). Les souches du sérogroupe Y appartiennent en grande majorité 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 prédites par des méthodes génomiques (gMATS et MenDeVar respectivement). Le taux de couverture pour le Bexsero a été estimé à 80% et celui de Trumenba à 84%.

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

Sérogroupe		B	C	W	Y	Autres	Total	%
Complexes clonaux (cc)	cc11	1	2	16	0	0	19	7,1%
	cc32	45	2	0	0	0	47	17,6%
	cc41/44	34	1	0	0	0	35	13,1%
	cc269	9	0	0	0	0	9	3,4%
	cc23	0	0	0	46	0	46	17,2%
	cc9316	2	1	30	2	0	35	13,1%
	autres	45	2	8	15	6	76	28,5%
Total		136	8	54	63	6	267	100,0%
% cc hyperinvasifs		65,4%	62,5%	29,6%	0,0%	0,0%	41,2%	

### 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 233 cas d'infections invasives à *H. influenzae* (sexe, sérotypes et distribution par tranche d'âge) sont donnés dans le **Tableau 5**. Les souches non capsulées, dites non typables (NT), restent majoritaires (63,2%) et cela reste le cas dans toutes les tranches d'âge sauf chez les enfants de <5 ans où elles représentent seulement 40,6% mais avec plusieurs cas chez les nouveaux nés (n=9 en 2022) et qui correspondent vraisemblablement à des infections foeto-maternelles. A signaler ici que le sérotypage est uniquement déterminé par le CNRMHi et communiqué au laboratoires correspondants et par conséquent aux autres systèmes de surveillance en France.

La proportion des souches Hi du sérotype b (Hib) qui reste élevée en 2022 et en particulier chez les enfants de <5 ans. Elles représentent globalement 19,3 % (n=45) en 2022, mais 35,1% (n=33) chez les enfants de <5 ans. C'est également la même observation pour les cas du sérotype a (Hia) qui représentent en 2022 9,9% (n=23) globalement mais 19,1%(n=18) chez les enfants de <5 ans. A noter que les cas Hib étaient plus fréquents chez les garçons en 2022 (62%).

La majorité des cas d'Hib sont chez des enfants de <5 ans vaccinés (partiellement ou complètement) selon le schéma 2+1 en vigueur (2mois, 4 mois et un rappel à 11 mois). En effet, parmi les 33 cas Hib chez les enfants de <5 ans, les statuts vaccinaux étaient connus pour 21 cas (64%) :

**Non-vaccinés : 4**

**Vaccinés avec une ou deux doses : 9**

**Vaccinés avec un schéma complet 2+1 : 8**

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

I- Déclarer le cas par l'hôpital à la pharmacovigilance.

II- En lien avec l'ARS :

1. Mettre à jour la vaccination de la fratrie et les sujets contacts (les enfants <5ans)

2. Mettre en place une chimioprophylaxie des sujets contacts

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

1. L'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. Explorer, par l'hôpital, le terrain du malade à la recherche de déficits immunitaires et en particulier le complément (C3, C4, CH50 et AP50). Si déficit chez le patient, explorer la fratrie.
4. Réaliser aussi par l'hôpital la sérologie anti-tétanos 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 7 cas d'enfants vaccinés (<5 ans). La moyenne géométrique des titres était de 0,4µg/ml (IC95% 0,2-0,7). 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'IIHi en 2022.

Sérotype		a	b	c	d	e	f	NT	Total	%
Sexe	M	10	28	1	0	2	5	76	122	52,4
	F	13	17	0	0	2	7	72	111	47,6
Age	<1 an	10	20	0	0	1	1	22	54	23,2
	1-4 a	8	13	1	0	0	1	17	40	17,2
	5-14a	0	3	0	0	0	1	10	14	6,0
	15-24a	0	0	0	0	0	0	5	5	2,1
	25-44a	1	3	0	0	0	1	20	25	10,7
	45-64a	1	4	0	0	2	2	28	37	15,9
	>ou=65a	3	2	0	0	1	6	46	58	24,9
Total		23	45	1	0	4	12	148	233	100,0
%		9,9	19,3	0,4	0,0	1,7	5,2	63,5	100,0	

### 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 216 souches des 231 cas d'IIM confirmés par culture (94%).

La diminution de la sensibilité à la pénicilline G reste donc le phénomène le plus marquant et qui atteint 60% des souches et en particulier pour les souches du séro groupe B (80%). Cela est lié à l'expansion des souches B du ST-7460 (su cc32) qui hébergent un gène *penA* en mosaïque. Pour les autres antibiotiques testés, le méningocoque reste en majorité sensible. Les souches de sensibilité réduite aux C3G sont en forte diminution après leur détection en France entre 2013 et 2019. Cette réduction est aussi liée à la diminution des souches du séro groupe C du cc11 hébergeant l'allèle *penA327*.

**Tableau 6.** Profils d'antibio-sensibilité des souches Nm d'infections invasives (cultivables) étudiées en 2022.

Antibiotique	Catégorie*	B	C	W	Y	Autres	Total
PénicillineG**	S	21	1	21	43	1	87
	I	85	5	24	11	4	129
	R	0	0	0	0	0	0
% des souches penI		80%	83%	53%	20%	80%	60%
Céfotaxime	S	105	5	45	54	5	214
	I	1	1	0	0	0	2
	R	0	0	0	0	0	0
% I		0,9%	16,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%
Rifampicine	S	106	6	45	54	5	216
	R	0	0	0	0	0	0
% R		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Ciprofloxacine	S	105	6	45	54	4	214
	R	1	0	0	0	1	2
% R		0,9%	0,0%	0,0%	0,0%	20,0%	0,9%
Chloramphénicol	S	106	6	45	54	5	216
	I	0	0	0	0	0	0
	R	0,0%	0,0%	0,0%	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

Céfotaxime 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.

Une bêta-lactamase a été détectée respectivement dans 47 souches (21%) et 25 (19%) de l'ensemble des souches invasives (n=226) et non-invasives (n=134) caractérisées au CNR par antibiogramme en 2022.. Cette bêta-lactamase, le plus souvent de type 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 les céphalosporines de troisième génération. Des nouvelles mutations ont été répertoriées en 2022 dont certaines confèrent une résistance aux pénèmes (en plus de la résistance à l'amoxicilline et aux C3G). Ces souches sont parmi les souches non-invasives. Ces résultats soulignent 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 2022. Les données du CNR argumentent comme pour les 5 dernières années que le triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX) représente une option thérapeutique pour les infections non-invasives à Hi avec des souches résistantes aux bêta-lactamines).

**Tableau 7.** Profils d'antibio-sensibilité des souches Hi (cultivables) étudiées en 2022.

Types des souches/phénotype	a	b	c	d	e	f	NT	Total	% de résistance
<b>Ampicilline</b>									
Souches invasives sensibles S	22	33	1	0	2	10	97	165	
Souches invasives résistantes R	1	11	0	0	2	2	45	61	
Total	23	44	1	0	4	12	142	226	27%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	0	0	51	51	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	1	82	83	
Total	0	0	0	0	0	1	133	134	62%
<b>Amoxicilline</b>									
Souches invasives sensibles S	22	33	1	0	2	10	97	165	
Souches invasives résistantes R	1	11	0	0	2	2	45	61	
Total	23	44	1	0	4	12	142	226	27%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	0	0	51	51	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	1	82	83	
Total	0	0	0	0	0	1	133	134	62%
<b>Amoxicilline/acide clavulanique</b>									
Souches invasives sensibles S	23	44	1	0	3	11	129	211	
Souches invasives résistantes R	0	0	0	0	1	1	13	15	
Total	23	44	1	0	4	12	142	226	7%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	0	0	69	69	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	1	65	66	
Total	0	0	0	0	0	1	134	135	49%
<b>Beta-lactamase</b>									
Souches invasives Beta-lactamase+	1	11	0	0	1	1	33	47	21%
Souches non-invasives Beta-lactamase+	0	0	0	0	0	0	25	25	19%
<b>Cefotaxime</b>									
Souches invasives sensibles S	23	44	1	0	4	12	137	221	
Souches invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	5	5	
Total	23	44	1	0	4	12	142	226	2%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	0	0	74	74	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	1	59	60	
Total	0	0	0	0	0	1	133	134	45%
<b>Rifampicine</b>									
Souches invasives sensibles S	23	44	1	0	4	12	141	225	
Souches invasive résistantes R	0	0	0	0	0	0	1	1	
Total	23	44	1	0	4	12	142	226	0,4%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	0	1	133	134	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	0	0	
Total	0	0	0	0	0	1	133	134	0,0%
<b>Ciprofloxacine</b>									
Souches invasives sensibles S	23	44	1	0	4	12	141	225	
Souches invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	1	1	
Total	23	44	1	0	4	12	142	226	0,4%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	0	1	131	132	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	2	2	
Total	0	0	0	0	0	1	133	134	1%
<b>Triméthoprime et le Sulfaméthoxazole,</b>									
Souches invasives sensibles S	23	41	1	0	4	12	115	196	
Souches invasives résistantes R	0	3	0	0	0	0	27	30	
Total	23	44	1	0	4	12	142	226	13%
Souches non-invasives sensibles S	0	0	0	0	0	1	105	106	
Souches non-invasives résistantes R	0	0	0	0	0	0	28	28	
Total	0	0	0	0	0	1	133	134	21%

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 regroupés et analysés par l'Institut de Veille Sanitaire et la caractérisation des cas confirmés 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 l'InVS, avec qui les interactions sont constantes, lorsque nous sont signalés par celui-ci 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 de ces patients. 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 l'InVS 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). 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 2022, le CNRMHi a organisé et piloté une 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 parties des données communiquées par SPF au ECDC, via le système TESSY.

Nous avons organisé entre le 13 juin 2022 et le 24 juin 2022 un cours de 2 semaines "Outils de diagnostic et de surveillance de la méningite bactérienne" Institut Pasteur, Paris. Il s'agit d'un cours théorique et pratique qui a regroupé 16 participants de plusieurs pays (Asie, Afrique et Amérique latine).

### 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 entiers et extraire les données de couverture selon les méthodes gMATS et MenDeVar

- Déterminer 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).

- Les tests bactéricides (SBA) réalisés avec du complément humain (hSBA) et un pool de sérums des 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.

## 4. Alertes

---

Plusieurs situations d'alerte ont été traitées en 2022. Nous en mentionnons quelques situations majeures qui ont entraîné des prises de décisions sur le plan vaccinal et d'antibioprophylaxie :

- l'émergence d'une nouvelle souche du sérotype B du cc41/44 dans la région Auvergne-Rhône-Alpes.

L'analyse phylogénétique basée sur la comparaison du core genome MLST (cgMLST) de 303 souches de méningocoques B, ont identifié un nouveau génotype B:P1.7-2,4:F1-5:cc41/44 (ST-3753) et l'ensemble des souches de ce génotype sont très proches (<25 gènes de différence). L'analyse génomique a aussi montré que les souches récentes de ce génotype isolées en région Auvergne-Rhône-Alpes étaient couvertes par les deux vaccins contre les méningocoques B ayant une autorisation de mise sur le marché en France (Bexsero et Trumenba). Selon les analyses réalisées avec la technique SBA (Serum bactericidal activity) avec des sérums d'individus prélevés avant la vaccination et 1 mois après la 2<sup>ème</sup> dose de Bexsero®, les souches du ST-3753 étaient bien couvertes par Bexsero®. Le CNRMHi a contribué aux plusieurs réunions de cellule d'aide à la décision et qui ont conduit à la recommandation de la vaccination par le Bexsero des sujets entre 16 et 24 ans dans les secteurs de Chambéry et à l'est Lyonnais.

- Les cas groupés liés à Strasbourg : Entre le 1<sup>er</sup> novembre 2022 et le 28 novembre 2022, 4 cas d'infection invasive à méningocoque B (IIM B) ont été signalés chez des jeunes adultes résidant dans l'agglomération de Strasbourg avec une fréquentation du même lieu festif (boîte de nuit). Le CNRMHi a procédé à la caractérisation et la comparaison des souches et a montré que les souches appartiennent au génotype :P1.5-1,2-2:F1-1:cc269. L'analyse génomique a aussi prouvé que les souches étaient couvertes par les deux vaccins contre les méningocoques B ayant une autorisation de mise sur le marché en France (Bexsero et Trumenba). Les analyses réalisées avec la technique SBA ont également montré que cette souche responsable des cas groupés dans l'agglomération strasbourgeoise était bien couverte par Bexsero®. Le CNRMHi a contribué aux plusieurs réunions de cellule d'aide à la décision et qui ont conduit à la recommandation de la vaccination par le Bexsero des employés et personnes, ayant fréquenté la boîte de nuit en question.

- La situation des cas d'infections invasives à Hib a fait aussi l'objet de réunion avec SPF.

## 4.1 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. Deghmane AE, Taha S, Taha MK La vaccination contre les infections invasives à méningocoque. Revue Francophone Des Laboratoires. 2022, 540, 53-60.
2. Deghmane AE., Taha MK. Neisseria meningitidis. Dans le Rémic Référentiel en microbiologie médical. SFM 7me édition 2022. Pages 683-690.

### (ii) Publications internationales

1. Deghmane AE, Taha MK. Changes in Invasive *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* Infections in France during the COVID-19 Pandemic. Microorganisms. 2022 Apr 26;10(5):907. doi: 10.3390/microorganisms10050907. PMID: 35630352.
2. Taha A, Adeline F, Taha MK, Deghmane AE. Haemophilus influenzae drug resistance in France from 2017 to 2021: consideration for treatment of otitis media. J Glob Antimicrob Resist. 2022 Dec;31:222-227. doi: 10.1016/j.jgar.2022.09.008. Epub 2022 Oct 1. PMID: 36195280
3. Robin C, Redjoul R, Terrade A, Deghmane AE, Cabanne L, Cordonnier C, Taha MK. Immunogenicity and safety of the meningococcal B recombinant (4CMenB) vaccine in allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. Clin Microbiol Infect. 2022 Dec;28(12):1609-1614. doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.024. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35803542
4. Taha S, Taha MK, Deghmane AE. Impact of mandatory vaccination against serogroup C meningococci in targeted and non-targeted populations in France. NPJ Vaccines. 2022 Jun 29;7(1):73. doi: 10.1038/s41541-022-00488-8. PMID: 35768437.
5. Findlow J, Lucidarme J, Taha MK, Burman C, Balmer P. Correlates of protection for meningococcal surface protein vaccines: lessons from the past. Expert Rev Vaccines. 2022 Jun;21(6):739-751. doi: 10.1080/14760584.2021.1940144. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34287103
6. Taha MK, Martinon-Torres F, Köllges R, Bonanni P, Safadi MAP, Booy R, Smith V, Garcia S, Bekkat-Berkani R, Abitbol V. Equity in vaccination policies to overcome social deprivation as a risk factor for invasive meningococcal disease. Expert Rev Vaccines. 2022 May;21(5):659-674. doi: 10.1080/14760584.2022.2052048. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35271781.
7. Baloche A, Jung C, Levy M, Elbez-Rubinstein A, Béchet S, Layouni I, Monguillot G, Taha MK, Cohen R, Levy C. Long-term impact of invasive meningococcal disease in children: SEINE study protocol. PLoS One. 2022 May 26;17(5):e0268536. doi: 10.1371/journal.pone.0268536. eCollection 2022. PMID: 35617288.
8. Smaoui H, Tali-Maamar H, Zouhair S, Bouheraoua S, Mefteh K, Bouskraoui M, Amiche A, Khri M, Deghmane AE, Taha MK; Study group. Implementation of a prospective study for enhancing surveillance of invasive bacterial infections in North Africa. Int J Infect Dis. 2022 Feb;115:101-105. doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.036. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34843957
9. Topaz N, Tsang R, Deghmane AE, Claus H, Lâm TT, Litt D, Bajanca-Lavado MP, Pérez-Vázquez M, Vestheim D, Giufrè M, Van Der Ende A, Gaillot O, Kuch A, McElligott M, Taha MK, Wang X. Phylogenetic Structure and Comparative Genomics of Multi-National Invasive *Haemophilus influenzae* Serotype a Isolates. Front Microbiol. 2022 Mar 24;13:856884. doi: 10.3389/fmicb.2022.856884. eCollection 2022. PMID: 35401483
10. Duval X, Taha MK, Lamaury I, Escaut L, Gueit I, Manchon P, Tubiana S, Hoen B; COMBAT study group. One-Year Sequelae and Quality of Life in Adults with Meningococcal Meningitis: Lessons from the COMBAT Multicentre Prospective Study. Adv Ther. 2022 Jun;39(6):3031-3041. doi: 10.1007/s12325-022-02149-7. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35484469
11. Weil-Olivier C, Taha MK, Bouée S, Emery C, Loncle-Provot V, Nachbaur G, Beck E, Pribil C. Care pathways in invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. Hum Vaccin Immunother. 2022 Dec 31;18(1):2021764. doi:10.1080/21645515.2021.2021764. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35192785

**(iii) Communications nationales**

1. Taha S. 22eme congrès national du C.N.G.E. – 14/12/22-16/12/22 – Lille : Présentation orale « Evolution des infections invasives à méningocoque du groupe C en France depuis l'obligation vaccinale : Impact sur les autres tranches d'âge »
2. Taha S. 15eme congrès de M.G.F. – 24/03/22-26/03/22 – Paris : Poster commenté « Evolution des infections invasives à méningocoque du groupe C en France depuis l'obligation vaccinale : Impact sur les autres tranches d'âge »
3. Daghmane A-E. 5 ème e-workshop du FHU CHILD, 17 Février 2022 : Présentation orale « Méningocoque et H. influenzae, font-ils de la résistance ? »

**(iv) Communications internationales**

1. Taha MK "State of the art: MenB prevention today" ESPID2022, 9-13 May 2022 Athens, Greece.
2. Taha MK « Infections invasives méningococciques : Epidémiologie récente et vaccination contre le méningocoque B ». Symposium dans le congrès de la Société Française de Pédiatrie. 3 Juin 2022, Lille, France
3. Taha MK « Quid des méningites, a-t-on fait le tour ? » Symposium dans le congrès de la Société Française de Pédiatrie 1 Juin 2022, Lille, France
4. Taha MK "The increasing incidence, impact, and burden of IMD in the senior population". Symposium 18<sup>th</sup> International Congress of the European Geriatric Medicine Society, London, UK, 30 September 2022.

**Conférences sur invitations.**

1. Taha MK « Epidémies entre confirmation biologique et communication publique » le 02/12/2022 dans le symposium « Epidémie, pandémie... Infodémie : l'autre urgence sanitaire », organisé par l'Université Paris Cité et l'Institut Pasteur.
2. Taha MK "Meningococcal disease: the research at the bedside of medicine" Orebro University Orebro Sweden 07 Mai 2022