JNI 21es Journées Nationales d'Infectiologie
Poitiers
et la région Nouvelle Aquitaine
Palais des Congrès du Futuroscope
du mercredi 9 septembre 2020
au vendredi 11 septembre 2020

Déterminants de la charge virale nasopharyngée chez les patients infectés par un virus grippal consultants en soins primaires: 2010-2018

R. Gueneau (1), S. Behillil (2), V. Enouf (2), S. Masse (3),
A. Vilcu (4), Y. Madec (1), S. Van der Werf (2)

1 Unité d'épidémiologie des maladies émergentes, Institut Pasteur, Paris, France,
2 Centre National de Référence des virus des infections respiratoires (dont la grippe), UMR 3569 CNRS, Université de Paris, Institut Pasteur, Paris, France
3 EA7310, Laboratoire de Virologie, Université de Corse-Inserm, Corte, France
4 Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP), Paris, France

Institut Pasteur

Sentinelles
Réseau Sentinelles

Conflits d'intérêt

- Pas de conflit d'intérêt à déclarer

Surveillance

Santé publique France

Institut Pasteur

Données épidémiologiques saison 2017-2018 (BEH) :
Estimation de 2,4 millions de cas de grippe en France
Excès de mortalité estimé à 15 000 décès

- Estimer la morbi-mortalité imputable à la grippe
- Limiter le retentissement sur le système de soins
- Suivre l'adéquation des souches vaccinales

GROG

Sentinelles
Réseau Sentinelles

grippenet.fr

réseau **RENAL®** : surveillance des cas graves en Réanimation

Réseau **OSCOUR®** : surveillance syndromique aux services d'urgence

Soins primaires : surveillance épidémiologique et virologique

Surveillance syndromique

Surveillance virologique

- Utilisation de la RT-PCR depuis 2009
- Rapide et performant pour caractérisation des types et sous-types viraux

Facteurs associés aux variations de charge virale

- Enfants++ et personnes âgées ; délai de consultation
- Possible différence entre patients hospitalisés et ambulatoires
- Association avec gravité non établie

Journal of Clinical Virology

Influenza and rhinovirus viral load and disease severity in upper respiratory tract infections

Journal of Medical Virology 88:719–723 (2016)

Factors Associated With Real-Time RT-PCR Cycle Threshold Values Among Medically Attended Influenza Episodes

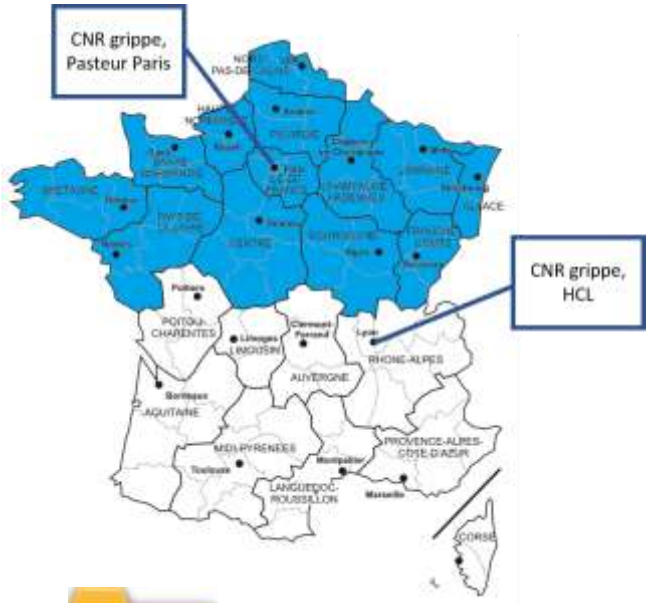
luence of viral load in the outcome of hospitalized patients h influenza virus infection

Objectifs

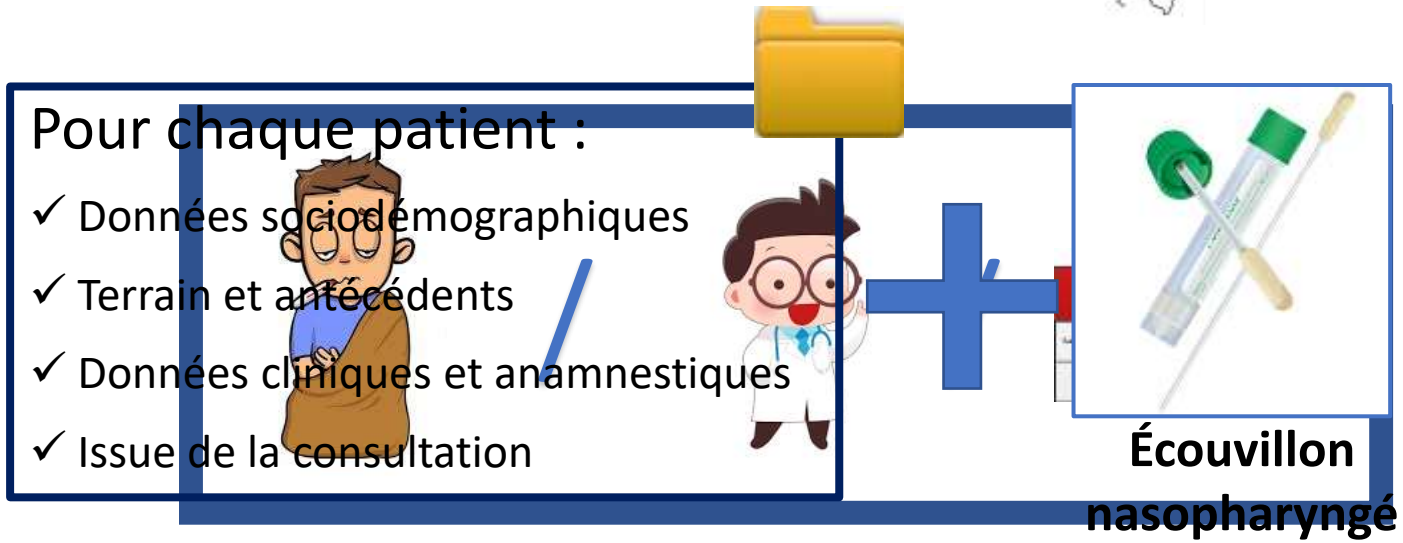
(i) Déterminer les **facteurs associés** aux variations de **niveau de charge virale** du **virus grippal** chez des patients consultants chez des **médecins généralistes** et **pédiatres** participants au réseau de surveillance en soins primaires.

(ii) Déterminer l'association entre le **niveau de charge virale** et **la « gravité clinique »**.

Recrutement et recueil de données



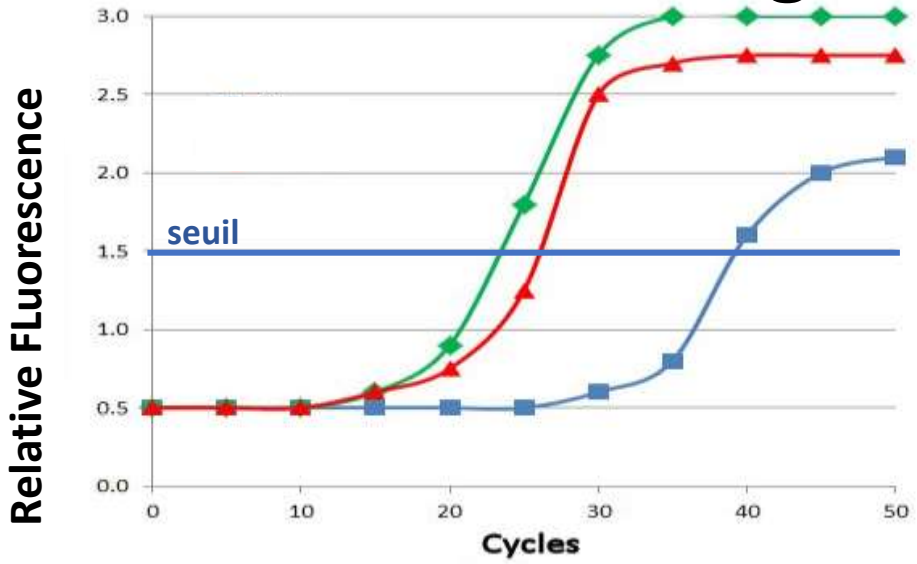
- Réseau de surveillance en soins primaires (Nord de la France)
- Saisons **2010-11** à **2017-18**
- Sélection des sujets
  - Premier de chaque semaine
  - Syndrome grippal et/ou infection respiratoire aigue



Identification du virus par RT-PCR

- ~~Autre pathogène~~
  - virus B Yamagatta
  - virus B Victoria
- Grippe A
  - A H1N1 pdm09
  - A H3N2

Estimation de la charge virale excrétée



Conversion à partir d'une gamme de transcrits

Charge virale

Analyse des facteurs associés au niveau de charge virale

- Régression linéaire

Analyse des facteurs associés à la « gravité clinique »

- Régression logistique

Imputations multiples des données manquantes

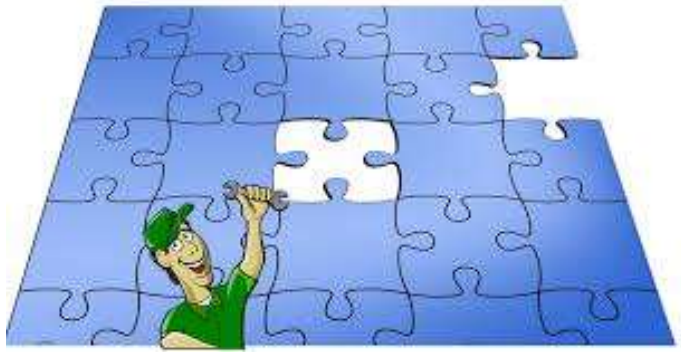
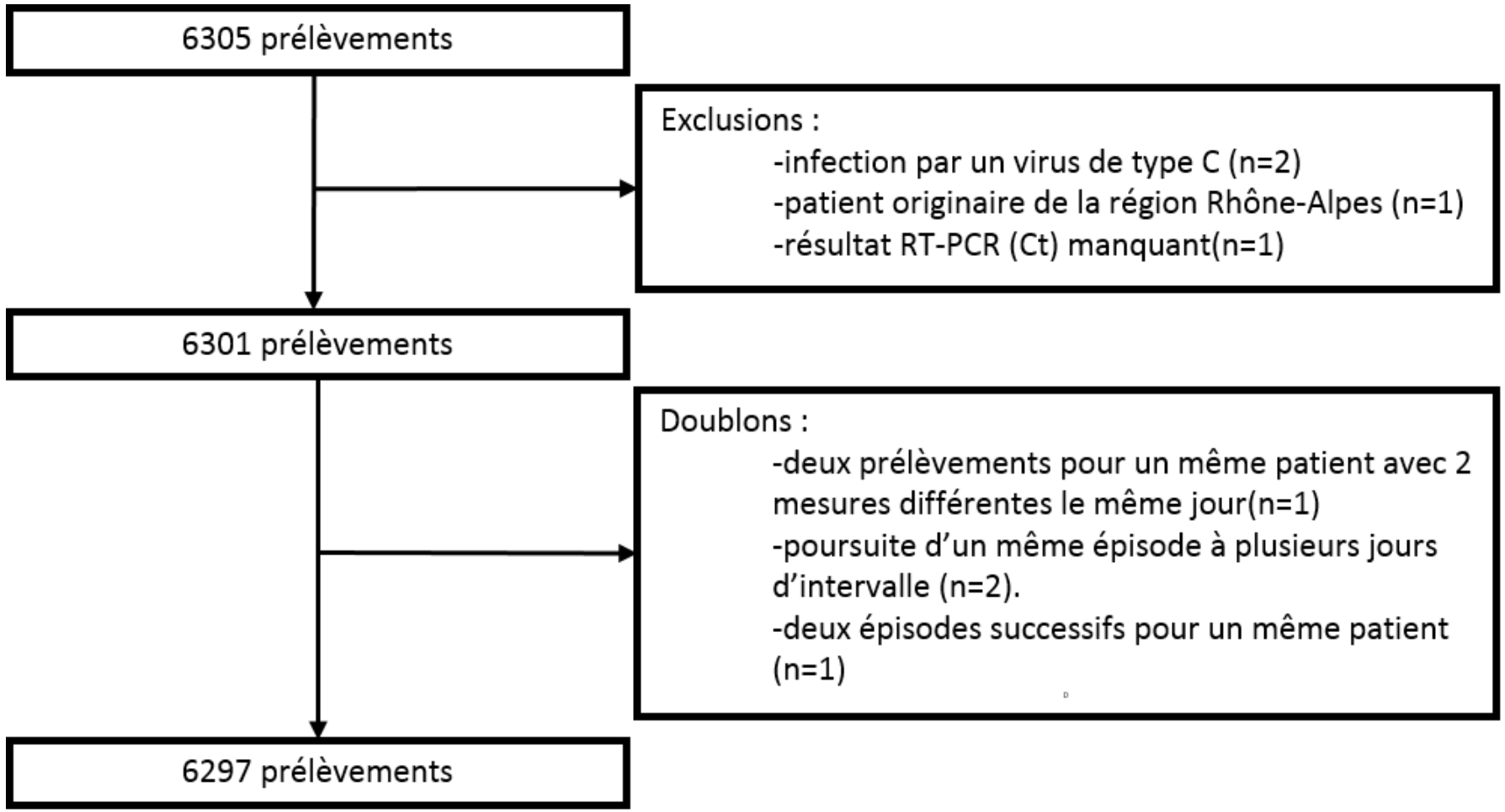
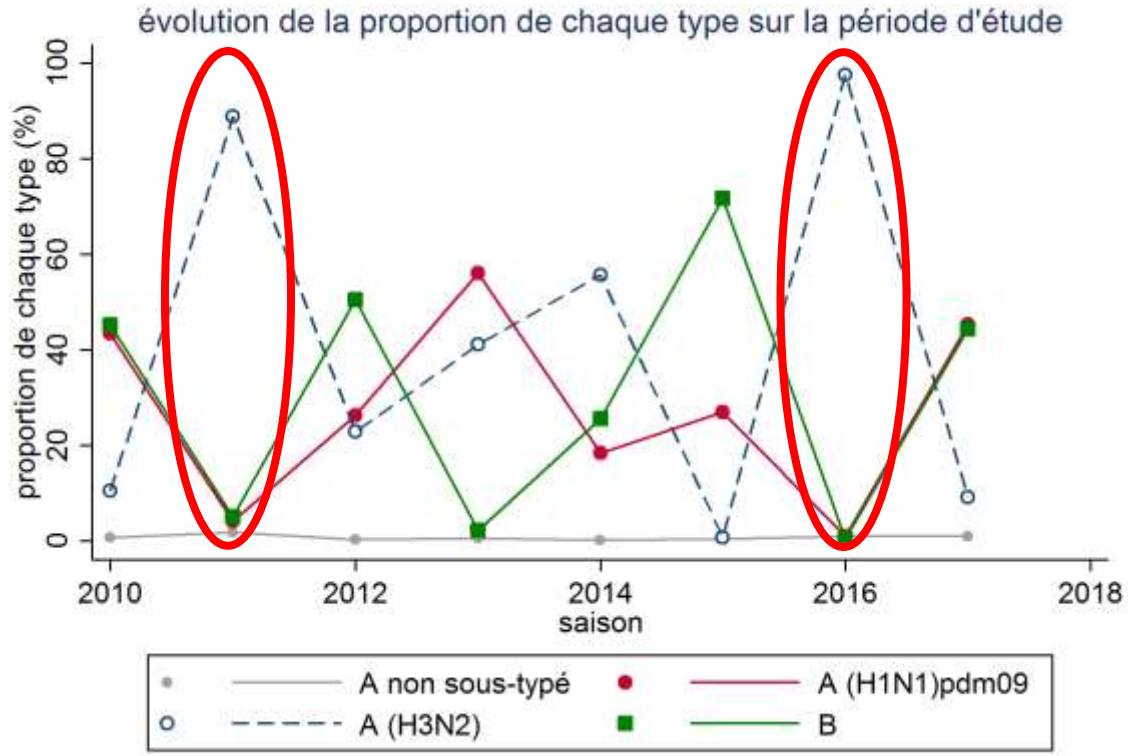


Diagramme de flux

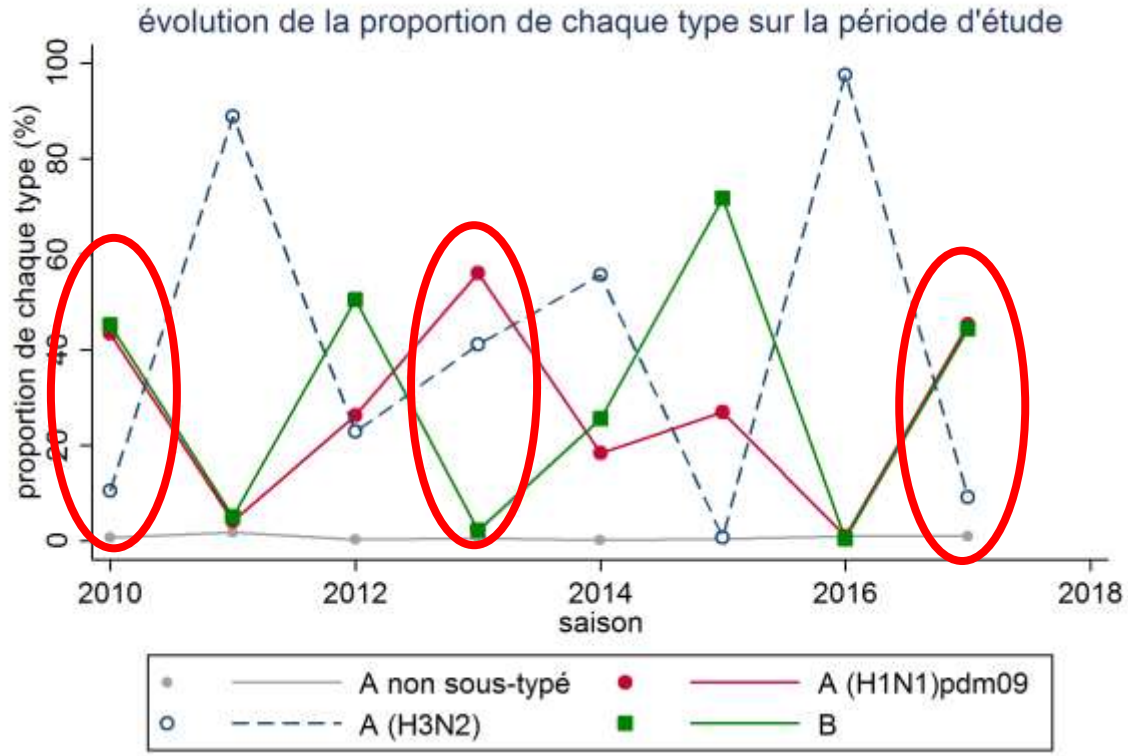


Description des saisons



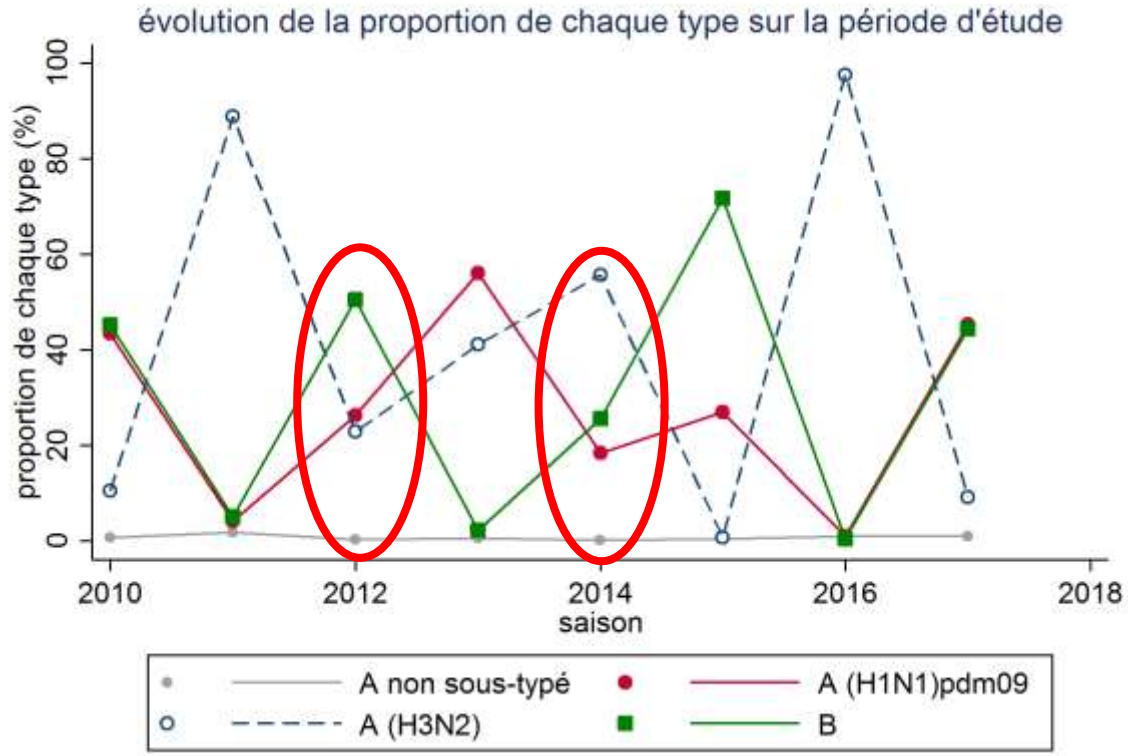
	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018	Total
Sous-type/lignage influenza									
N	766	531	944	365	805	1179	734	973	6297
A non typé	6 (0,8)	10 (1,9)	3 (0,3)	2(0,6)	2(0,3)	6(0,5)	7(1,0)	10(1,0)	46(0,7)
A(H1N1)pdm09	333 (43,5)	22 (4,1)	248 (26,3)	205(56,2)	148(18,4)	318(27,0)	7(1,0)	441(45,3)	1722(27,4)
A(H3N2)	81 (10,6)	472 (88,9)	216 (22,9)	150(41,1)	449(55,8)	9(0,8)	717(97,7)	90(9,3)	2184(34,7)
B	346 (45,2)	27 (5,1)	477 (50,5)	8(2,2)	206(25,6)	846(71,8)	3(0,4)	432(44,4)	2345(37,2)

Description des saisons



	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018	Total
Sous-type/lignage influenza									
N	766	531	944	365	805	1179	734	973	6297
A non typé	6 (0,8)	10 (1,9)	3 (0,3)	2(0,6)	2(0,3)	6(0,5)	7(1,0)	10(1,0)	46(0,7)
A(H1N1)pdm09	333 (43,5)	22 (4,1)	248 (26,3)	205(56,2)	148(18,4)	318(27,0)	7(1,0)	441(45,3)	1722(27,4)
A(H3N2)	81 (10,6)	472 (88,9)	216 (22,9)	150(41,1)	449(55,8)	9(0,8)	717(97,7)	90(9,3)	2184(34,7)
B	346 (45,2)	27 (5,1)	477 (50,5)	8(2,2)	206(25,6)	846(71,8)	3(0,4)	432(44,4)	2345(37,2)

Description des saisons



	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018	Total
Sous-type/lignage influenza									
N	766	531	944	365	805	1179	734	973	6297
A non typé	6 (0,8)	10 (1,9)	3 (0,3)	2(0,6)	2(0,3)	6(0,5)	7(1,0)	10(1,0)	46(0,7)
A(H1N1)pdm09	333 (43,5)	22 (4,1)	248 (26,3)	205(56,2)	148(18,4)	318(27,0)	7(1,0)	441(45,3)	1722(27,4)
A(H3N2)	81 (10,6)	472 (88,9)	216 (22,9)	150(41,1)	449(55,8)	9(0,8)	717(97,7)	90(9,3)	2184(34,7)
B	346 (45,2)	27 (5,1)	477 (50,5)	8(2,2)	206(25,6)	846(71,8)	3(0,4)	432(44,4)	2345(37,2)

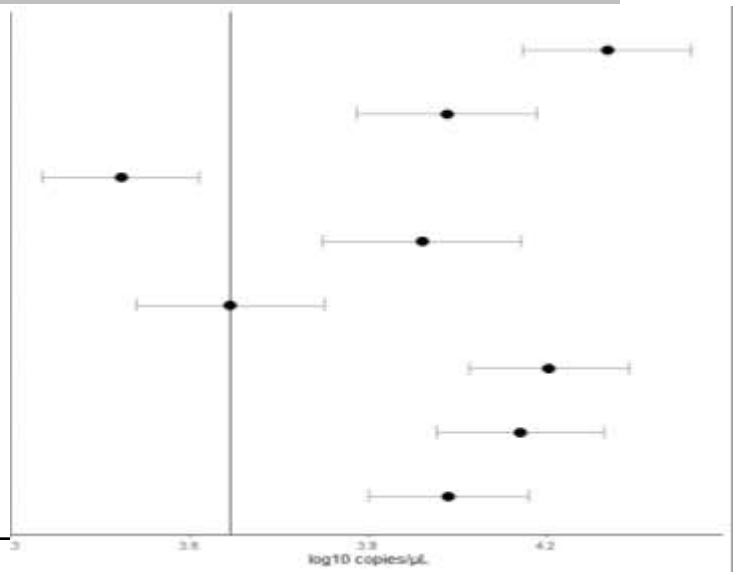
Description des sujets

N	6297
Sexe	
Femme	3192 (50,7)
Homme	3016 (47,9)
Manquant	89 (1,4)
Catégories d'âge	
< 2 ans	191 (3,0)
2-4 ans	859 (13,6)
5-14 ans	1658 (26,3)
15-65 ans	3156 (50,1)
> 65 ans	430 (6,8)
Manquant	3 (0,1)
Facteurs de risque	
Non	5057 (80,3)
Oui	699 (11,1)
Manquant	541 (8,6)
Statut vaccinal	
Non	5501 (87,4)
Oui	238 (3,8)
Vacciné & âge>65 ans ou ID	259 (4,1)
Manquant	299 (4,7)

- Sexe ratio à 1
- Age à l'inclusion:
  - 50% avec âge entre 15 et 65 ans
  - Faible proportion des >65 ans
- 10% des sujets avec ≥1 facteur de risque de complication
- 7% des sujets étaient vaccinés

Régression linéaire multivariée : effet de la saison

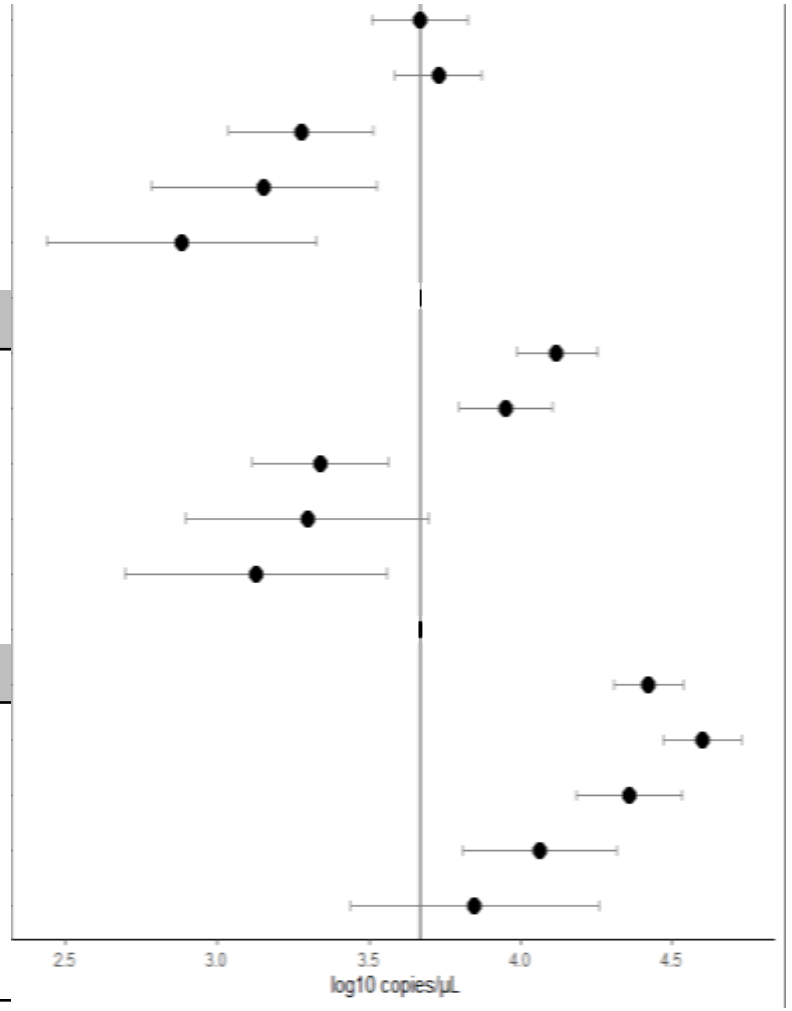
Niveau moyen (IC 95%)			**3.668 (3.512 ; 3.826) log10 copies/µL**
saison			
	2010	766 (12.2)	**0.634 (0.492 ; 0.775)**
	2011	531 (8.4)	**0.365 (0.213 ; 0.516)**
	2012	944 (15.0)	**-0.183 (-0.314 ; -0.052)**
	2013	365 (5.8)	**0.323 (0.155 ; 0.490)**
	2014	805 (12.8)	référence
	2015	1179 (18.7)	**0.536 (0.403 ; 0.670)**
	2016	734 (11.7)	**0.488 (0.348 ; 0.628)**
	2017	973 (15.5)	**0.368 (0.234 ; 0.501)**



***modèle ajusté sur les variables: type/sous-type, délai de prélèvement, sexe, âge, statut vaccinal, rhinite, région de prélèvement.**

Régression linéaire multivariée : effet du type et du délai

Niveau moyen (IC 95%)		**3.668 (3.512 ; 3.826) log10 copies/µL**
H1N1		
Jour 1*	1014 (59.7)	**référence**
Jour 2	467 (27.5)	0.061 (-0.084 ; 0.206)
Jour 3	132 (7.8)	**-0.393 (-0.633 ; -0.153)**
Jour 4	51 (3.0)	**-0.516 (-0.888 ; -0.143)**
Jour 5	35 (2.0)	**-0.787 (-1.234 ; -0.339)**
H3N2		
Jour 1	1281 (59.5)	**0.452 (0.320 ; 0.586)**
Jour 2	608 (28.2)	**0.283 (0.130 ; 0.436)**
Jour 3	178 (8.3)	**-0.328 (-0.552 ; -0.104)**
Jour 4	47 (2.2)	**-0.372 (-0.773 ; -0.028)**
Jour 5	38 (1.8)	**-0.541 (-0.975 ; -0.106)**
B		
Jour 1	1138 (48.9)	**0.755 (0.640 ; 0.870)**
Jour 2	738 (31.7)	**0.932(0.803 ; 1.061)**
Jour 3	290 (12.5)	**0.690 (0.515 ; 0.865)**
Jour 4	118 (5.1)	**0.397 (0.143 ; 0.651)**
Jour 5	42 (1.8)	0.181 (-0.229 ; 0.592)



Régression linéaire multivariée : autres variables

Niveau moyen (IC 95%)*		**3.668 (3.512 ; 3.826) log10 copies/µL**	
Age			
< 2ans	190 (3.0)	**0.515 (0.320 ; 0.710)**	<0.001
2-4ans	859 (13.6)	**0.400 (0.298 ; 0.501)**	
5-14ans	1658 (26.3)	**0.368 (0.287 ; 0.449)**	
15-65ans*	3156 (50.1)	référence	
>65ans	430 (6.8)	**0.210 (0.018 ; 0.402)**	
Données manquantes	3 (0.1)		
Sexe			
Féminin*	3016 (47.9)	référence	
Masculin	3192 (50.7)	**0.085 (0.019 ; 0.151)**	0.011
Données manquantes	89 (1.4)		
Statut vaccinal			
non*	5501 (87.4)	référence	
vacciné	238 (3.8)	0.142 (-0.032 ; 0.315)	0.039
Vacciné & age≥65 ans ou ID	259 (4.1)	**0.245 (0.005 ; 0.484)**	
Données manquantes	299 (4.7)		
Rhinite			
Non	1382 (21.9)	référence	
Oui	4110 (65.3)	**0.301 (0.218 ; 0.384)**	<0.001

Gravité

Définition

- dyspnée (n=520 ; 8,3%)
- hospitalisation (n=29 ; 0,5%)

variable	grave (%)	OR (IC 95%)	significativité
Type			
H1P	152 (8,8)	1	
H3	218 (10,0)	1,21 (0,90 ; 1,62)	p=0,15
B	166 (7,1)	0,90 (0,70 ; 1,15)	
RT-PCR			
Charge virale intermédiaire	428 (8,5)	1	
CV haute	43 (6,9)	**1,40 (1,04 ; 1,86)**	p=0,005
CV basse	70 (11,1)	**0,69 (0,49 ; 0,97)**	
Délai symptômes prélèvements			
≤1	257 (7,4)	1	
2	175 (9,6)	1,12 (0,91 ; 1,39)	p=0,018
3	57 (9,4)	1,10 (0,80 ; 1,52)	
4	30 (13,8)	**2,08 (1,34 ; 3,22)**	
≥5	13 (11,1)	1,54 (0,82 ; 2,89)	
Age			
<2 ans	13 (6,8)	0,68 (0,37 ; 1,27)	p<0,001
2-4 ans	27 (3,1)	**0,27 (0,18 ; 0,41)**	
5-14 ans	56 (3,4)	**0,27 (0,20 ; 0,36)**	
15-65 ans	368 (11,7)	1	
>65 ans	76 (17,7)	1,14 (0,84 ; 1,56)	
Facteur de risque			
non	353 (7,0)	1	
oui	141 (20,2)	**1,77 (1,32 ; 2,39)**	p<0,001
Maladie respiratoire			

***autres variables d'ajustement**
Saison, céphalées, toux, conjonctivite

Evolution de la charge virale

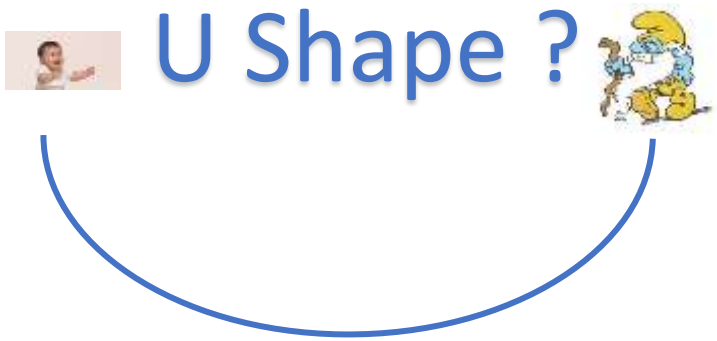
- Plus grande étude à ce jour analysant les variations de charge virale
  - Nombre de sujets
  - Saisons incluses (n=8)

- Constat : plus faible charge virale les saisons avec co-circulation des 3 virus

- Hypothèses
  - Co-circulation témoigne de l'absence de virus capable de prendre l'ascendant sur les autres virus ?

Evolution de la charge virale

- Âge : Plus forte charge virale aux âges extrêmes
- Rhinite : Seul symptôme associé au niveau de charge virale
  - Artefact lié à la méthode de prélèvement ?
  - Authentique lien avec une plus forte excrétion virale ?
- Différence entre les sexes :
  - Réponse immunitaire plus forte chez la femme (Exception: grossesse)
  - Différence de recours au système de soins ? (biais de sélection)
- Charge virale plus élevée chez les personnes âgées et les immunodéprimés vaccinés :
  - marqueur de fragilité et d'immunodépression/ sénescense
  - Moindre ou absence d'efficacité dans ces populations



Gravité

- Pas d'impact du type de virus sur la gravité
- Association du niveau de charge virale avec risque de gravité (Données hétérogènes dans la littérature)
- Âge : Pas de surrisque chez les personnes >65 ans (biais de recrutement ?)

Limites

- Données de surveillance: Applicable uniquement aux patients de soins primaires
- Reproductibilité de la méthode de prélèvement : écouvillon nasopharyngé opérateur dépendant ?
- RT-PCR:
  - Analyse semi-quantitative : gammes étalons faites à postériori
  - Pas de normalisation de la charge virale sur le gène de la NADPH-oxydase

Gravité

- Population de soins primaire : peut on parler de gravité ?

  → Plutôt marqueur de « risque de mauvaise évolution »

- Critère composite : Dyspnée (subjectif)
- Est-ce la bonne population pour étudier le lien entre Ct et gravité ?

  → compléter avec une population de «grippes sévères » (surveillance en soins intensifs)

Conclusion

- Fluctuation saisonnière des niveaux de charge virale
  - Non expliqué à ce jour
- Groupes avec charges virales hautes :
  - Âges extrêmes
  - Rhinite

→Lien avec une plus forte contagiosité plausible mais non établis

→Mesures spécifiques/ajustées concernant ces groupes

- Vaccination des enfants

Merci pour votre attention !