

INFECTION NON-PRIMAIRE À CYTOMEGALOVIRUS EN GROSSESSE

1. RATIONNEL

L'infection au cytomégalovirus (CMV) durant la grossesse constitue une préoccupation de santé publique, et est **la cause la plus fréquente d'infection congénitale**. L'infection à CMV est en général asymptomatique chez les enfants et les adultes en bonne santé. Cependant l'infection fœtale (ou congénitale = cCMV) peut aboutir à des issues variables chez les enfants, de l'infection asymptomatique à des atteintes sévères, incluant la surdité, la chorioretinite et la microcephalie¹. Selon une revue des programmes de dépistages, la prévalence de l'infection congénitale à CMV est de 7/1000².

Pendant la grossesse, la cCMV est suspectée en cas d'anomalies à l'échographie anténatale, comme des anses intestinales hyperéchogènes, la ventriculomégalie et/ou les calcifications cérébrales, et le retard de croissance. Cependant ces trouvaillles échographiques ne sont pas spécifiques de la cCMV et seulement 15% des fœtus infectés par le CMV présentent des anomalies visibles à l'échographies³.

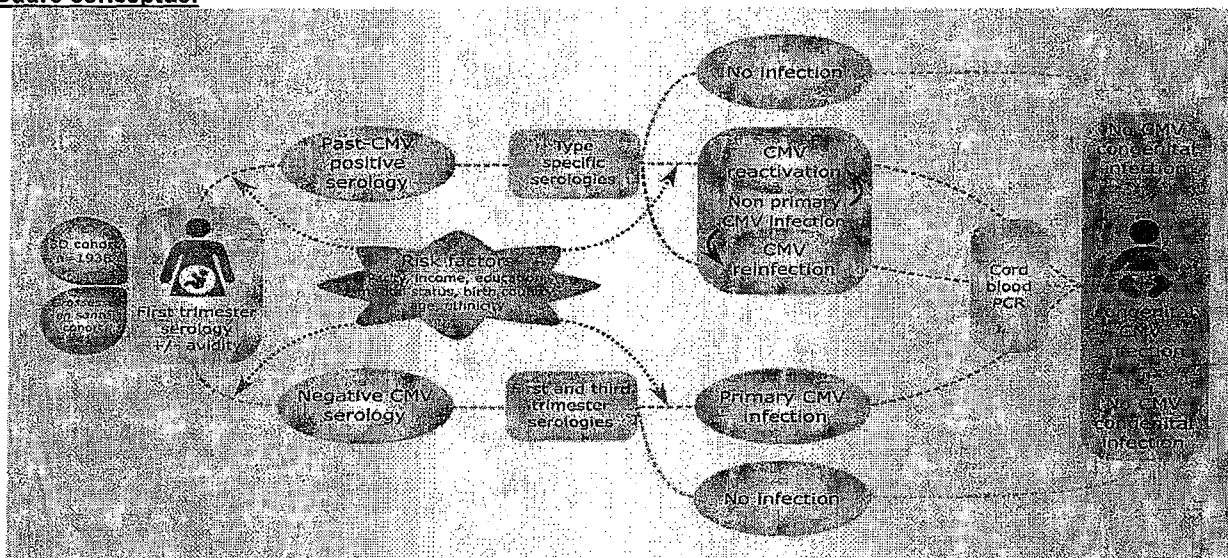
Le dépistage sérologique de routine du CMV n'est pas recommandé pendant la grossesse⁴⁻⁶. Ces recommandations sont basées sur le fait que contrairement à d'autres infections comme le parvovirus B19 ou la toxoplasmose, l'immunité préconceptionnelle au CMV ne protège pas contre la transmission intra-utérine, et des cas de cCMV symptomatiques ont été décrits chez des enfants nés de femmes qui étaient séropositives pour le CMV avant la grossesse⁷⁻⁹. Ces cas sont secondaires à une infection non-primaire à CMV pendant la grossesse, définie par la détection d'une infection à CMV active chez un individu précédemment infecté¹⁰. L'infection non-primaire peut résulter de la réactivation d'un virus endogène latent ou de la réinfection par un virus exogène^{8,9,11}. La réinfection correspond donc à une infection par une souche de CMV qui est différente de la souche endogène, tandis que pour la réactivation la même souche est retrouvée. Chez les adultes avec une immunité ancienne à CMV, une excrétion virale intermittente est décrite notamment dans l'urine et la salive¹²⁻¹⁵. Même si des études ont montré que cette excrétion virale est fréquente chez les femmes enceintes, il y a actuellement très peu de données sur le taux d'infection non-primaire à CMV en grossesse¹⁶.

Les jeunes enfants peuvent excréter le CMV de manière asymptomatique et prolongée dans les urines et la salive^{17,18}. L'exposition à des jeunes enfants est donc un facteur de risque d'infection primaire à CMV chez les femmes en âge de procréer¹⁹⁻²². L'éducation sur l'hygiène des mains et le partage de salive permet de réduire le taux d'infection primaire chez les femmes enceintes séronégatives^{23,24}, mais l'efficacité de ces mesures d'hygiène pour la prévention de l'infection non-primaire à CMV n'est pas démontrée.

On estime que jusqu'à 3% des femmes enceintes séronégatives ont une infection primaire en grossesse, et que le taux de cCMV dans ces cas est de 40%²⁵. Le risque estimé de cCMV alors que la femme enceinte a une immunité ancienne est de 1%²⁶. La proportion de cCMV secondaire à une infection non-primaire est donc proportionnelle à la séroprévalence dans la population⁷. La proportion des cas de cCMV dus à une infection non primaire dans des régions de relative faible séroprévalence comme le Canada est mal connue. Ces connaissances auraient un impact important sur le développement de nouvelles interventions préventives et, tout aussi important, sur l'évaluation des interventions plus anciennes. Notre étude vise à pallier ces lacunes en analysant les données de deux grandes cohortes de femmes enceintes du Québec à savoir la cohorte « Grossesse en santé » et cohorte 3D ('Develop, Design, Discover').

Les cliniciens et les praticiens de la santé publique ont besoin de mieux comprendre l'infection à CMV pendant la grossesse afin de mieux prévenir l'infection congénitale à CMV.

Cadre conceptuel





2. OBJECTIFS / HYPOTHÈSES

Les objectifs de l'étude sont:

- 1) Comparer l'incidence cumulée de la réinfection par le CMV chez les femmes avec une immunité antérieure contre le CMV à celle de l'infection primaire chez les femmes non-immunes.

Hypothèse : la réinfection à CMV est aussi fréquente que l'infection primaire à CMV

- 2) Déterminer les facteurs de risques sociodémographiques de la réinfection chez les femmes avec une immunité antérieure contre le CMV.

Hypothèse : la réinfection à CMV est significativement associée à l'exposition aux jeunes enfants.

- 3) Comparer la fréquence et les facteurs de risque de la cCMV suivant une infection non-primaire et primaire.

Hypothèse : l'infection congénitale à CMV est plus souvent due à une infection primaire qu'à une infection non-primaire.

3. MÉTHODOLOGIE

Devis et cohortes de l'étude: Le projet utilisera 2 cohortes prospectives dont les spécimens biologiques sont conservés dans des banques à moins 80 degrés Celsius.

1. La cohorte grossesse en santé du Québec Laval^{27,28} : 7866 femmes ont été enrôlées dans cette cohorte entre avril 2005 et mars 2010 lors de leur première visite anténatale au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Québec-Laval. Les critères d'inclusion de la cohorte sont : être âgée de 18 ans ou plus; avoir un âge gestationnel d'au moins 10 semaines; et ne pas avoir de maladies hépatiques ou rénales chroniques. Les critères d'exclusion sont : les grossesses se terminant par une interruption, une fausse couche ou la mort du fœtus avant 24 semaines de gestation, les interruptions volontaires de la grossesse et les pertues de vue.

2. La cohorte 3D « Design, Develop, Discover »^{25,29,30} : 2366 femmes ont été recrutées dans cette cohorte à partir du 1^{er} trimestre de grossesse dans neuf « Centres mère- enfant » du Québec, principalement dans les villes de Montréal, Sherbrooke et Québec entre mai 2010 et août 2012. Les critères d'inclusion de la cohorte sont les femmes âgées de 18 et 47 ans capables de communiquer en français et en anglais. Les critères d'exclusion sont : l'usage de drogues par voie intraveineuse, être atteinte d'une ou des maladie(s) grave(s) ou conditions mettant la vie en danger, et grossesses multiples.

Population d'étude: 6049 femmes des 2 cohortes dont les échantillons biologiques sont disponibles au premier et au troisième trimestre de la grossesse feront l'objet de cette étude, soit 52% de l'échantillon total de la cohorte grossesse en santé (4111/7866) et 82% de la cohorte 3D (1938/2366).

Test de laboratoire : Des sérologies CMV IgG et IgM +/- avidité (si IgM positif) ont déjà été réalisées sur les sérums de la cohorte 3D (précédente étude) et sur ceux du 1^{er} trimestre de la grossesse de la cohorte Grossesse en Santé; les sérologies CMV IgG sont en cours sur les sérums du 3^{ème} trimestre de cette cohorte.

Les plasmas de 1^{er} trimestre et ceux du 3^{ème} trimestre des participantes des 2 cohortes qui présentent une immunité ancienne au CMV au 1^{er} trimestre seront testées par sérologie CMV type-spécifique. Ce test sera réalisé dans le laboratoire de virologie du Dr Suresh Boppana de l'Université d'Alabama (États-Unis). Les réponses aux anticorps contre les épitopes spécifiques des souches CMV-AD169 et Towne- sur gB et gH seront analysées à l'aide d'un test de liaison sérologique bien caractérisé par méthode ELISA³¹.

Le sang total du cordon ombilical des participantes avec une immunité ancienne au CMV au 1^{er} trimestre ou une infection primaire sera testé par PCR (Polymérase Chain Reaction) à l'aide du kit RealStar® CMV PCR afin d'identifier la cCMV (<https://www.altona-diagnostics.com/en/parallel-pathogen-testing-with-realstar-kits-ruo-ce.html>)³². Le PCR du sang total de cordon ombilical lors de l'accouchement est suggéré par certains auteurs comme test rapide et non-invasif³³ et est aussi proposé comme méthode diagnostique fiable de la cCMV³⁴.

Issues principales :

- Infection primaire à CMV : séroconversion des IgG entre le 1er et le 3eme trimestre ou faible avidité des IgG au 1^{er} trimestre^{35,36}.
- Immunité antérieure au CMV : au 1^{er} trimestre, sérologie CMV IgG positif, IgM négatif ou IgG et IgM positive avec une forte avidité des IgG.
- Réinfection par le CMV : en comparant les sérologies CMV type-spécifiques des 1^{er} et 3^{ème} trimestres, détection de nouveaux anticorps.
- Infection congénitale à CMV (cCMV) : PCR CMV positive sur le sang total de cordon selon les tests expérimentaux, ou PCR CMV positive sur le liquide amniotique, l'urine ou le sang néonatal (≤ 21 jours) selon les données cliniques.

Autres variables : Les autres variables d'intérêt pour l'étude sont les facteurs de confusion potentiels, notamment l'âge, l'état civil, l'ethnie, la parité, le niveau d'instruction, le revenu, l'emploi, la situation d'emploi pendant la grossesse (travail à temps plein ou partiel versus sans emploi), le retrait préventif de l'emploi, le nombre d'enfant à domicile. Les questions adressées aux participantes lors de la collecte de ces variables dans les deux cohortes sont pratiquement similaires de manière que les différentes variables expriment la même mesure, et peuvent être fusionnées.

4. ANALYSES

Selon les résultats de sérologie du 1^{er} trimestre du CMV, la séroprévalence dans la population de l'étude est de 29,4%. L'incidence cumulée attendue d'infection primaire est de 3%²⁵. Le taux attendu de réinfection par le CMV étant compris entre 5 et 13%⁷⁻⁹, nous identifierons entre 89 et 231 cas. Sur la base d'un risque de cCMV de 30% en cas d'infection primaire et de 1% en cas d'immunité antérieure⁷⁻⁹, nous identifierons au moins 38 + 18 = 56 cas de cCMV.

- Objectif 1. Le taux de réinfection chez les femmes ayant une immunité antérieure sera comparé au taux d'infection primaire chez



les femmes sans immunité antérieure par le test Chi-2.

- Objectif 2. Après les analyses bivariées, les facteurs de risque de réinfection par le CMV seront évalués à l'aide d'un modèle de régression logistique multivarié.

- Objectif 3. Des analyses multivariées seront effectuées pour évaluer les facteurs de risque de cCMV, y compris le statut d'infection maternelle (primo-infection, réinfection, immunité antérieure sans réinfection, pas d'infection), en testant l'interaction de l'infection maternelle avec les autres facteurs de risque.

5. FAISABILITÉ

Une composante de ce projet est financée par les Instituts de Recherche en Santé du Canada pour analyser les données de la cohorte « Grossesse en santé » (Voir annexes 2,3,4). La présente soumission a pour but d'élargir l'étude grâce aux échantillons et aux données de la cohorte 3D.

L'ensemble de l'étude se déroulera sur période de trois ans allant de septembre 2019 à août 2022. La présente soumission permettra d'accéder aux échantillons 3D, pour lesquels les analyses seront effectuées sur une période d'une année entre Janvier et décembre 2020 (voir échéancier ci-dessous).

Ce projet s'appuie sur des collaborations établies et sur une expertise multidisciplinaire. Le laboratoire de virologie du CHUSJ, dirigé par le Dr Christian Renaud, fournit la plates-forme de laboratoire clinique pour la PCR CMV. La collaboration avec le Dr Suresh Boppana, chercheur reconnu dans le domaine de la cCMV, nous permet d'avoir accès à un test d'anticorps spécifique aux souches de CMV qui n'est pas disponible dans le commerce. Ce projet utilise des bases de données et des biobanques existantes et a été approuvé par le comité d'éthique du CHUSJ. L'étudiant au doctorat en santé publique qui travaille sur ce projet (S. Balegamire) est financé par une bourse du FRQS (2019-2023).

6. Échéancier

En orange l'échéancier concernant le financement demandé.

Activités	2019				2020				2021				2022			
	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
Demande d'accès échantillon 3D(plasma et sang du cordon)																
Sérologies CMV 1 ^{er} et 3 ^{ème} trimestre																
Sérologies CMV type-spécifiques																
PCR de sang de cordon																
Nettoyage des bases des données																
Analyses statistiques																
Présentation des résultats colloques, conférences																
Rédaction des articles																

T1 : Trimestre 1(Janvier-Mars) T2: Trimestre 2(Avril -Juin) T3: Trimestre 3 (Juillet – Septembre) T4: Trimestre 4 (Octobre -Décembre)

7. IMPACT

L'extension de ce projet à la cohorte 3D a été proposée compte tenu de la séroprévalence du CMV étonnamment basse dans la cohorte «Grossesse en santé» (23% versus 40% dans la cohorte 3D). Les avantages de la combinaison des deux cohortes sont les suivants :

- **Augmenter la précision de l'estimation de l'incidence cumulée** de la réinfection au CMV : en ajoutant les données de la cohorte 3D, la largeur de l'intervalle de confiance sera réduite d'environ 20%.
- **Faire une estimation de l'évolution dans le temps des incidences cumulées** de l'infection primaire, de la réinfection et de la cCMV de 2005 à 2013 (au lieu de 2010-2013).
- **Augmenter le nombre de facteurs de risque** potentiels pouvant être inclus dans les modèles multivariés afin d'analyser l'association entre les facteurs de risque et la réinfection (de 5 à 6 facteurs de risque à 8 à 10).
- **Augmenter la validité des résultats** : chaque cohorte peut servir d'étude de confirmation à l'autre cohorte à l'aide d'une analyse stratifiée.

Avoir une meilleure connaissance de l'infection à CMV non primaire pendant la grossesse aidera à identifier de nouvelles stratégies de prévention de la cCMV. Grâce à la collaboration avec la Canadian CMV Foundation et à l'intégration des résultats d'une enquête en cours sur les connaissances et l'attitude des femmes enceintes en matière de dépistage sérologique du CMV, nous planifions ainsi de réaliser dans un 2^{ème} temps une étude évaluative sur le rapport coût-efficacité du dépistage sérologique et des stratégies d'éducation pour la prévention de l'infection congénitale à CMV. De plus, vu notre collaboration avec l'INSPQ, les résultats pourraient avoir un impact direct sur le programme « pour une maternité sans danger » du Québec, qui prévoit, pour prévenir l'infection congénitale à CMV, une réaffectation ou un retrait préventif du travail en cas de grossesse chez une femme exposée à des jeunes enfants dans son milieu professionnel.



BUDGET ET JUSTIFICATIONS BUDGÉTAIRES

La présente soumission va permettre de payer les coûts d'accès aux données et les coûts d'extraction des échantillons biologiques pour la cohorte 3D, tel que stipulé par la correspondance de l'équipe 3D reprise en **annexe 1**.

Ce coût n'était pas prévu dans le financement de 75 000\$ obtenu des IRSC.

Ce nouveau financement permettra ainsi d'avoir accès aux échantillons biologiques de la cohorte 3 D des femmes avec une immunité antérieure à CMV et des femmes ayant une infection primaire à CMV, soit 816 échantillons de plasma collecté au 1^{er} trimestre de la grossesse (V1), 816 échantillons de plasma du 3^{ème} trimestre (V3/V4) de la grossesse, et 816 échantillons de sang total du cordon ombilical. Le tableau ci-dessous reprend le détail du budget tel que planifié.

Budget	Détail	Nombre	Coût/Échantillon	Total
Accès aux échantillons	250 µl Plasma en V1	816	10,90 \$	8 894,40 \$
	250 µl Plasma en V3/V4	816	10,90 \$	8 894,40 \$
	250 µl Sang total de cordon	816	10,90 \$	8 894,40 \$
Sous Total				26 683,20 \$
Présentation dans un congrès	Frais de voyage et d'inscription pour Safari Bailegamire (étudiant au doctorat)			1 500,00\$
Publications en Open Access				1 816,80 \$
Total				30 000,00 \$

CRITÈRES DE SÉLECTION - BOUCOIRAN - 02004-A

Modèle des Instituts de recherche en santé du Canada / IRSC			
	Impact potentiel	Intervalle	Mérite scientifique
Subventionnable	Extrêmement important	4,5 – 4,9	Exceptionnel
	Très important	4,0 – 4,4	Excellent
	Important	3,5 – 3,9	Excellent, mais peut nécessiter une révision
Non subventionnable	Modéré	3,0 – 3,4	Très bien, mais nécessite une révision pour être subventionnable
	Limité	2,5 – 2,9	Révision importante nécessaire
	Négligeable	0,0 – 2,4	Laisse beaucoup à désirer
Il est proposé aux évaluateurs d'accorder une note (0,0 à 4,9) pour chacun des critères, en vue de les additionner et de les diviser par 5.			
1. RATIONNEL (1.1 Mise en contexte et 1.2 importance de l'étude proposée)		4.4	
2. HYPOTHÈSE (Veuillez énoncer clairement 2.1 l'hypothèse principale du projet et 2.2 les hypothèses secondaires, le cas échéant).		4.4	
3. OBJECTIFS (Veuillez spécifier 3.1 les objectifs principaux, et 3.2 les objectifs secondaires, le cas échéant).		4.4	
4. MÉTHODOLOGIE (Veuillez spécifier 4.1 si des outils ou des méthodologies innovantes seront utilisées, 4.2 Veuillez préciser la faisabilité, 4.3 les difficultés potentielles et 4.4 les mesures d'atténuation, lorsque pertinent)		4.4	
5. ANALYSES ET RÉSULTATS ANTICIPÉS (Veuillez préciser 5.1 les méthodes statistiques qui seront utilisées 5.2 et énoncer les résultats attendus).		4.4	
6. ÉCHÉANCIER (Veuillez identifier 6.1 les étapes à suivre pour l'atteinte des objectifs.)		4.4	

BOUCOIRAN - CLOO4A

Modèle des Instituts de recherche en santé du Canada / IRSC			
	Impact potentiel	Intervalle	Mérite scientifique
NOM DU PARTICIPANT : BOUCOIRAN			TOTAL = 4.4
FORCES : ETUDE ORIGINALE VISANT À PRÉCISER L'IMPACT DES INFECTIONS PRIMAIRES À CMV ET DES REINFECTIONS CMV AU COURS DE LA GROSSESSE. ETUDE BASEE SUR 2 COHORTES EXISTANTES, PARTENARIAT AVEC L'UNIVERSITE D'ALABAMA POUR RÉALISATION D'UNE SÉROLOGIE CMV TYPE SPECIFIQUE.			
FAIBLESSES : ETUDE RETROSPECTIVE			

CRITÈRES DE SÉLECTION - BOUCOIRAN - CLOU4 B

	Impact potentiel	Intervalle	Mérite scientifique
Subventionnable	Extrêmement important	4,5 – 4,9	Exceptionnel
	Très important	4,0 – 4,4	Excellent
	Important	3,5 – 3,9	Excellent, mais peut nécessiter une révision
Non subventionnable	Modéré	3,0 – 3,4	Très bien, mais nécessite une révision pour être subventionnable
	Limité	2,5 – 2,9	Révision importante nécessaire
	Négligeable	0,0 – 2,4	Laisse beaucoup à désirer

Il est proposé aux évaluateurs d'accorder une note (0,0 à 4,9) pour chacun des critères, en vue de les additionner et de les diviser par 6.

1. RATIONNEL <i>(Mise en contexte et importance de l'étude proposée)</i>	4,8
2. HYPOTHÈSE <i>(Veuillez énoncer clairement l'hypothèse principale du projet et les hypothèses secondaires, le cas échéant).</i>	4,3
3. OBJECTIFS <i>(Veuillez spécifier les objectifs principaux, et les objectifs secondaires, le cas échéant).</i>	4,2
4. MÉTHODOLOGIE <i>(Si des outils ou des méthodologies innovantes seront utilisées pour ce projet, veuillez les spécifier ici. Veuillez préciser la faisabilité, les difficultés potentielles et les mesures d'atténuation, lorsque pertinent)</i>	4,2
5. ANALYSES ET RÉSULTATS ANTICIPÉS <i>(Veuillez préciser les méthodes statistiques qui seront utilisées et énoncer les résultats attendus).</i>	4,4
6. ÉCHÉANCIER <i>(Veuillez identifier les étapes à suivre pour l'atteinte des objectifs.)</i>	4,4
INSCRIRE LE CODE RS DU PARTICIPANT :	TOTAL = 26,3/6=4,38

FORCES :

ÉQUIPE EXPÉRIMENTÉE

2 COHORTES IMPORTANTES AVEC PRÉLÈVEMENTS EN BIOTHÈQUE CONSTITUÉE ET ACCESSIBLE

PROBLÉMATIQUES DE L'INFECTION CONGÉNITALE À CMV COMPORTANT BEAUCOUP D'INCONNUS

FAIBLESSES :

PROJET BASÉ SUR DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE (AC ET PCR) MAIS SANS ÉTUDE DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE MAJEURE POUR L'INFECTION À CMV

PAS DE PRÉCISIONS SUR LES COINFECTIONS ASSOCIÉES

TRANSPORT DES TUBES VERS UN CENTRE ÉTRANGER

COÛT TOTAL DU PROJET POUR RÉALISER TOUS LES OBJECTIFS NON COMMUNIQUÉ

CRITÈRES DE SÉLECTION - BOUCOIRAN - *CL 004 C*

Modèle des Instituts de recherche en santé du Canada / IRSC			
	Impact potentiel	Intervalle	Mérite scientifique
Subventionnable	Extrêmement important	4,5 – 4,9	Exceptionnel
	Très important	4,0 – 4,4	Excellent
	Important	3,5 – 3,9	Excellent, mais peut nécessiter une révision
Non subventionnable	Modéré	3,0 – 3,4	Très bien, mais nécessite une révision pour être subventionnable
	Limité	2,5 – 2,9	Révision importante nécessaire
	Négligeable	0,0 – 2,4	Laisse beaucoup à désirer
<p><i>Il est proposé aux évaluateurs d'accorder une note (0,0 à 4,9) pour chacun des critères, en vue de les additionner et de les diviser par 5.</i></p>			
1. RATIONNEL (1.1 Mise en contexte et 1.2 importance de l'étude proposée)		4	
2. HYPOTHÈSE (Veuillez énoncer clairement 2.1 l'hypothèse principale du projet et 2.2 les hypothèses secondaires, le cas échéant).		4,5	
3. OBJECTIFS (Veuillez spécifier 3.1 les objectifs principaux, et 3.2 les objectifs secondaires, le cas échéant).		4,5	
4. MÉTHODOLOGIE (Veuillez spécifier 4.1 si des outils ou des méthodologies innovantes seront utilisées, 4.2 Veuillez préciser la faisabilité, 4.3 les difficultés potentielles et 4.4 les mesures d'atténuation, lorsque pertinent)		4,5	
5. ANALYSES ET RÉSULTATS ANTICIPÉS (Veuillez préciser 5.1 les méthodes statistiques qui seront utilisées 5.2 et énoncer les résultats attendus).		4,7	
6. ÉCHÉANCIER (Veuillez identifier 6.1 les étapes à suivre pour l'atteinte des objectifs.)		4,8	

BOUCOIRAN - CL004 C

Modèle des Instituts de recherche en santé du Canada / IRSC			
	Impact potentiel	Intervalle	Mérite scientifique
NOM DU PARTICIPANT : BOUCOIRAN		TOTAL = 4.5	
FORCES : <ul style="list-style-type: none">- Exploitation de larges cohortes nationales- Faisabilité du projet			
FAIBLESSES : <ul style="list-style-type: none">- Intérêt principalement épidémiologique, avec doute quant à la faisabilité et l'applicabilité de mesures préventives éventuellement déduites des résultats (

mf