

## RESUME DE LA RECHERCHE

### **Epidémiologie de l'excrétion du Cytomégalovirus humain dans la salive des enfants accueillis en crèche en France.**

#### **CrechMV**

<b>PROMOTEUR</b>	CHU de LIMOGES 2 avenue Martin Luther KING 87000 Limoges
<b>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR/PRINCIPAL</b>	Pr Sophie Alain Centre National de Référence du Cytomégalovirus (CNR CMV), Laboratoire de virologie, CHU de Limoges – Hôpital Dupuytren, 2 avenue ML King 87042 Limoges CEDEX,
<b>TITRE</b>	CrechMV : <b>Epidémiologie de l'excrétion du Cytomégalovirus humain dans la salive des enfants accueillis en crèche en France.</b>
<b>VERSION DU PROTOCOLE</b>	3 du 20 janvier 2009
<b>JUSTIFICATION / CONTEXTE</b>	<p>L'infection à CMV est la première cause d'infection congénitale d'origine virale dans le monde. En France, elle touche 0,1 à 0,5% des nouveau-nés, et elle est responsable de 400 à 800 décès ou séquelles graves chaque année.</p> <p>Les femmes les plus exposées à la transmission in utero sont les femmes séronégatives, soit en France 45 à 55% des femmes enceintes, à fortiori si elles sont en contact avec des enfants en crèche qui sont le réservoir de ce virus. Des vaccins contre ce virus sont développés par l'industrie pharmaceutique justifiant une étude précise de leur population-cible. Or la prévalence de l'excrétion virale dans la population des enfants en bas âge et les caractéristiques épidémiologiques des souches circulantes sont actuellement mal connues.</p> <p>Sur une première étude de faisabilité (FCrechMV) portant sur 600 patients (400 aux urgences hospitalières et 200 en crèche) nous avons validé la faisabilité technique de ce protocole et estimé en première approche à 20% la prévalence de l'excrétion dans une sous population pilote d'enfants consultant aux urgences pédiatriques de Limoges et de 20% ou plus sur 3 crèches étudiées.</p>

<p><b>OBJECTIFS</b></p>	<p><b>Objectif principal :</b> Evaluer la prévalence nationale de l'excrétion du CMV dans la salive des enfants de 3 mois à 6 ans accueillis en crèche sur une semaine donnée.</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Evaluer la répartition des différents génotypes des souches de CMV</li> <li>2) Evaluer l'association éventuelle entre l'excrétion du CMV et les habitudes de vie de l'enfant et les habitudes de la crèche</li> <li>3) Evaluer l'association éventuelle entre l'excrétion du CMV et les manifestations cliniques des enfants.</li> <li>4) Mesurer la réponse immunitaire humorale salivaire par le titre d'anticorps IgG et IgA salivaires</li> </ol>
<p><b>SCHEMA DE LA RECHERCHE</b></p>	<p>Étude prospective transversale sur une semaine donnée sur des crèches représentatives des crèches française (sondage en grappe à un niveau stratifié par région, le nombre d'enfants recruté par région étant proportionnel au nombre régional de places de crèches disponibles).</p>
<p><b>CRITERES D'INCLUSION</b></p>	<p>Enfants de plus de 3 mois gardés dans les crèches retenues.</p>
<p><b>CRITERES DE NON INCLUSION</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Refus des parents</li> <li>• Refus de l'enfant en fonction de sa capacité de compréhension</li> <li>• Non assuré à la sécurité sociale</li> </ul>
<p><b>TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE LA RECHERCHE</b></p>	<p>Prélèvement de salive à l'aide de petites éponges, non invasif, destiné à la recherche du génome viral, l'isolement des souches virales, et la mesure des anticorps de type IgG et IgA.</p>
<p><b>CRITERES DE JUGEMENT</b></p>	<p><b>Critère principal de jugement :</b> Identification d'une excrétion virale</p> <p><b>Critères secondaires de jugement :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) répartition des souches retrouvées par génotype</li> <li>2) excrétion virale en fonction des habitudes de vie et de la crèche</li> <li>3) excrétion virale en fonction des manifestations cliniques</li> <li>4) mesure du titre d'anticorps IgG et IgA salivaire</li> </ol>
<p><b>NOMBRE PREVU DE PATIENTS</b></p>	<p>Le recrutement des enfants sera basé sur un sondage en grappe à 1 niveau.</p> <p>Le sondage sera stratifié par région (pour être représentatif de</p>

	<p>l'ensemble du territoire français) et proportionnel au nombre de places de crèches disponibles pour chaque région (pour être représentatif de la population des enfants en crèches sur le territoire français).</p> <p>Pour estimer un pourcentage attendu d'excrétion de CMV de 20%, avec une précision de 3% et un effet grappe de 2, sur la base d'un risque alpha de 5%, il est nécessaire de recruter 1365 enfants. Compte tenu d'un pourcentage de refus d'écouvillonnage estimé à 20% (donnée obtenue au cours de l'étude de faisabilité), le nombre d'enfants recruté doit être de 1638.</p>
<p><b>NOMBRE PREVU DE CENTRES</b></p>	<p>La liste des crèches de chaque région est issue de la base de données des différentes DRASS qui répertorie les structures d'accueil collectif, accueil individuel et relais assistantes maternelles.</p> <p>Le tirage au sort des crèches sera réalisé de manière stratifiée sur la région. Le nombre d'enfants recrutés dans chaque région sera proportionnel au nombre de places de crèches disponibles dans chaque région.</p> <p>Un tirage au sort de crèches sera donc réalisé dans chaque région et les crèches seront progressivement incluses dans l'étude dans l'ordre de tirage au sort, jusqu'à recrutement du nombre d'enfants requis pour la région en question.</p> <p>Le nombre moyen d'enfants dans les crèches Françaises est de l'ordre de 20 à 30 par structure, ainsi un nombre maximal de 80 crèches recrutées au total, au niveau national, est attendu pour permettre l'inclusion du nombre d'enfants requis.</p>
<p><b>DUREE DE LA RECHERCHE</b></p>	<p>Durée de la période d'inclusion : 1 semaine par crèche sur 12 mois</p> <p>Durée de participation de chaque patient : 5 minutes</p> <p>Durée totale de la recherche : 24 mois dont 12mois pour réalisation des analyses biologiques saisie et analyse des données</p>
<p><b>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES</b></p>	<p>Les analyses statistiques seront réalisées par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique du CHU de Limoges au moyen du logiciel SAS® V 9.1.3 (SAS Institute Cary, NC).</p> <p>Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses sera fixé à 0,05.</p> <p><b>Analyse descriptive :</b></p>

	<p>Les variables quantitatives seront décrites selon les médianes, et intervalles interquartiles ou selon les moyennes et écart types.</p> <p>Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs et pourcentages.</p> <p><b>Analyse principale :</b></p> <p>La prévalence de l'excrétion de CMV sera déterminée ainsi que son intervalle de confiance à 95%, les calculs prendront en compte le sondage en grappe.</p> <p><b>Analyses secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La recherche des associations entre l'excrétion du CMV et les habitudes de vie et de la crèche d'une part et les manifestations cliniques d'autre part sera fondée sur un modèle de régression logistique. Une analyse sera réalisée pour les habitudes de vie et de la crèche et une analyse pour les manifestations cliniques. La variable à expliquer sera l'excrétion du CMV, les variables explicatives seront dans le premier cas celles relatives aux habitudes de vie de l'enfant et de la crèche et dans le deuxième cas celles relatives aux manifestations cliniques.</li> </ul> <p>Ces analyses donneront lieu au calcul d'Odds Ratio bruts puis ajustés d'excrétion du CMV pour les différentes variables d'intérêt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les comparaisons de répartition d'effectifs (croisement de 2 variables catégorielles à 2 modalités ou plus) seront réalisées au moyen du test du Chi2 de Pearson, ou du test exact de Fisher si les conditions d'application du test du Chi2 ne sont pas vérifiées.</li> <li>- Les comparaisons de moyennes (croisement d'une variable continue et d'une variable catégorielle à 2 modalités ou plus) seront réalisées par le test t de Student (2 modalités) ou analyse de variance (plus de 2 modalités).</li> </ul>
<p><b>RETOMBEES ATTENDUES</b></p>	<p>Description de l'épidémiologie des souches de CMV à la source de l'infection des jeunes mères, afin de faciliter l'évaluation ultérieure des stratégies vaccinales. La description des souches circulantes permettra de comparer les souches virales circulantes identifiées dans la population nationale française des enfants de 3 mois à 6 ans accueillis en crèche avec les souches vaccinales</p>

	(souches utilisées pour un vaccin vivant atténué ou glycoprotéine vaccinale). Epidémiologie et caractéristiques des infections à CMV chez les jeunes enfants en collectivité.
--	---