



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'incidence de l'infection congénitale à CMV dans les départements français de l'Océan Indien, et de la faisabilité d'un dépistage salivaire universel à la naissance

Justine Demortier

► **To cite this version:**

Justine Demortier. Évaluation de l'incidence de l'infection congénitale à CMV dans les départements français de l'Océan Indien, et de la faisabilité d'un dépistage salivaire universel à la naissance. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02990340

**HAL Id: dumas-02990340**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02990340v1>

Submitted on 5 Nov 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# **U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2020

Thèse n°113

THESE POUR L'OBTENTION DU

## **DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Justine DEMORTIER

Née le 14/03/1994 à LAON

Le 19 octobre 2020

### **EVALUATION DE L'INCIDENCE DE L'INFECTION CONGENITALE A CMV DANS LES DEPARTEMENTS FRANÇAIS DE L'OCEAN INDIEN, ET DE LA FAISABILITE D'UN DEPISTAGE SALIVAIRE UNIVERSEL A LA NAISSANCE**

Sous la direction de :  
Madame le Docteur Christelle  
VAULOUP-FELLOUS

Membres du jury :

Madame le Professeur Véronique DUBOIS  
Madame le Docteur Christelle VAULOUP-FELLOUS  
Monsieur le Professeur Olivier PICONE  
Madame le Docteur Marie-Christine JAFFAR-BANDJEE  
Madame le Docteur Isabelle GARRIGUE  
Madame le Docteur Marie GROMAND

Président  
Examineur  
Examineur  
Examineur  
Examineur  
Examineur

## Remerciements

Au Professeur Véronique DUBOIS,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury, et pour votre disponibilité et votre bienveillance pendant mon semestre dans votre service. Recevez ici le témoignage de mon profond respect.

Au Docteur Christelle VAULOUP-FELLOUS,

Un immense merci d'avoir accepté d'encadrer ma thèse et proposé ce travail. Ce fut une très grande chance de pouvoir apprécier tes compétences et ton expertise, mais aussi ta gentillesse au quotidien pendant mon semestre à Mayotte.

Au Docteur Marie-Christine JAFFAR-BANDJEE,

Merci d'avoir soutenu ce projet et permis sa réalisation à la Réunion. Un grand merci également pour votre confiance lors de mon passage dans votre service, et pour votre disponibilité tout au long du semestre.

Au Professeur Olivier PICONE,

Merci beaucoup d'avoir accepté si promptement de faire partie du jury. Je suis très honorée de votre participation. Merci également pour les formations que vous avez dispensé à Mayotte, aussi enrichissantes que pratiques.

Au Docteur Isabelle GARRIGUE,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury. Un grand merci également pour ta gentillesse, ta disponibilité et ton humour tout au long de ce semestre, c'est un vrai plaisir de travailler avec toi.

Au Docteur Marie GROMAND,

Merci pour ton soutien lors de la mise en place du projet à La Réunion, et pour ton enthousiasme et ta disponibilité. Je suis ravie que tu aies accepté de faire partie du jury.

A mes parents,

Pour votre amour, votre présence malgré la distance et votre soutien permanent.

A Hugo,

Merci à toi pour ton soutien et tes conseils, ta présence, ta passion contagieuse pour l'Outre Mer et ta joie de vivre tellement agréable au quotidien,

A Marine et Julie,

Pour votre bonne humeur chronique et le plaisir qu'on a toujours à se retrouver malgré le temps et la distance,

A Jordi, Marie-Edith, Pascale, et toute l'équipe du laboratoire de virologie de Bordeaux,  
Pour avoir fait de ce semestre plein de Covid un semestre tout aussi plein de rires et de  
belles rencontres,

A toute l'équipe du laboratoire de Mayotte, en particulier le Docteur Louis COLLET, Soilihati  
et Haoudati,

Pour votre aide dans la mise en place des PCR, vos explications et votre gentillesse,

A Laure et Jacques,

Pour votre aide sur le projet, mais aussi votre joie de vivre et tous les bons moments à  
Mayotte,

A toute l'équipe du laboratoire de la Réunion,

Pour leur accueil, leur aide, leur bonne humeur, et les livraisons de fraises péi,

A Mickael, Cécile, Thibaut, Jérémie, Momo, et tous mes co-internes avec qui j'ai partagé  
mon internat,

A toutes les sage-femmes qui ont accepté et pris le temps de participer à ce projet,

A toute ma famille et mes amis sans qui la vie ne serait pas aussi belle.



# Table des matières

Tableaux	5
Figures	5
Liste des annexes	6
Liste des abréviations	7
Avant propos	8
I. Infection à CMV en cours de grossesse	11
1) Epidémiologie	11
2) Symptomatologie	11
3) Prévention	12
4) Outils diagnostiques	12
5) Options thérapeutiques	14
II. Infection congénitale à CMV	15
1) Epidémiologie	15
2) Symptomatologie et pronostic	15
3) Outils diagnostiques virologiques	16
4) Prise en charge néonatale et pédiatrique	18
III. Contexte du travail de thèse	19
1) Stratégies de dépistage des infections maternelles et congénitales à CMV	19
2) Les départements français de l’Océan Indien	22
IV. Objectifs	26
V. Article	27
VI. Discussion	47
VII. Conclusion	55
VIII. Références	56
IX. Annexes	61

## Tableaux

Tableau 1. Contexte du dépistage néonatal de l'infection congénitale à CMV au regard critères retenus par l'OMS pour l'implantation d'un dépistage universel (50). .....	20
Tableau 2. Comparison of gestational age at birth and birth weight of newborns cCMV infected, cCMV not excluded and newborn non-infected. ....	44
Tableau 3. Clinical characteristics of cCMV infected newborns. ....	45
Tableau 4. Feasibility, acceptability and relevance of screening on saliva sample according to the health professionals involved. ....	46
Tableau 5. Nombre de cas des différentes maladies concernées par un dépistage recommandé pendant la grossesse ou à la naissance, par an en France (AFDPHE) et comparaison avec le nombre de cas estimé d'infections congénitales à CMV. ....	54

## Figures

Figure 1. Situation géographique de Mayotte. ....	22
Figure 2. Mayotte (976) : points clés. ....	23
Figure 3. Situation géographique de l'île de la Réunion. ....	24
Figure 4. La Réunion (974) : points clés. ....	25
Figure 5. Neonates and maternal data. A. In Mayotte. B. In La Reunion. ....	42
Figure 6. Séroprévalence du CMV chez les femmes en âge de procréer (rectangles) et incidence de l'infection congénitale à CMV (cercles). D'après Manicklal et al. (20). ....	47
Figure 7. Estimation du nombre de nouveau-nés symptomatiques/asymptomatiques à la naissance, et du nombre de nouveau-nés qui développeront des séquelles neuro-sensorielles dans l'enfance par an à Mayotte et à la Réunion. ....	49
Figure 8. Densité médicale en France métropolitaine, à Mayotte et à la Réunion .....	51

## Annexes

Annexe 1. Protocole de prélèvement salivaire.....	61
Annexe 2. Lettre d'information en français.....	62
Annexe 3. Lettre d'information en Shimaoré.....	64
Annexe 4. Formulaire de consentement.....	65
Annexe 5. Questionnaire de fin d'étude.....	67

## Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CMV : Cytomégalovirus

CSHPPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

OEA : Oto-émission Acoustique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEA : Potentiels évoqués auditifs

PMI : Protection Maternelle et Infantile

RCIU : Retard de croissance intra utérin

TOM : Territoire d'Outre Mer

IV : Intra-veineuse



## Avant propos

Le cytomégalovirus (CMV) est observé pour la première fois en 1881, par trois scientifiques allemands, Ribbert, Jesionek et Kiolemenoglou. La morphologie caractéristique des cellules infectées, de grande taille avec des inclusions intranucléaires, est à l'origine de son nom « cytomégalovirus ».

Le cytomégalovirus humain ou HumanHerpesvirus 5 est un virus à ADN bicaténaire linéaire, membre de la famille des *Herpesviridae*. Cette famille est subdivisée en 3 sous-familles :

- Les  $\alpha$ -herpesvirinae (HSV1-2 et VZV), qui ont un cycle de reproduction court, et qui établissent une infection latente dans les ganglions nerveux sensitifs ;
- Les  $\beta$ -herpesvirinae (CMV et HHV6) qui ont un cycle de réplication long et restent en latence dans les glandes sécrétrices, les cellules endothéliales et les reins ;
- Les  $\gamma$ -herpesvirinae (EBV et HHV8) qui infectent spécifiquement les lymphocytes B ou T et dont la latence s'effectue dans le tissu lymphoïde et certaines cellules endothéliales (1,2).

Le cycle naturel de l'infection par le CMV débute par la primo-infection où la réplication virale est importante et où le virus dissémine dans l'organisme par voie sanguine via les polynucléaires neutrophiles et les monocytes infectés (3,4). L'infection évolue ensuite vers une phase de latence : le CMV persiste indéfiniment dans l'organisme, dans les cellules souches hématopoïétiques, les cellules mononuclées du sang et les cellules endothéliales. Des réactivations peuvent survenir suite à une situation de stress, un déficit immunitaire, une inflammation, ou suite à la prise de certains médicaments (5). Des réinfections sont possible et s'expliquent par la diversité antigénique du virus (6). Les réinfections et réactivations sont conjointement désignées sous le terme d'infections secondaires en opposition à la primo-infection.

La transmission du CMV est uniquement interhumaine, l'homme étant le seul réservoir. Elle peut être horizontale par contact avec des sécrétions contenant le virus (salive et urines, sécrétions cervicales, lait, et sperme) ou verticale pendant la grossesse. L'infection à CMV peut faire suite :

- Au passage dans la filière génitale : en fin de grossesse, 15 à 34% des femmes séropositives pour le CMV excrètent du virus, avec un risque d'infection pour le nouveau-né de 50% (infection périnatale) (7,8);
- A l'allaitement : si la mère est séropositive pour le CMV (risque d'infection du nouveau-né de 5 à 40% pour un allaitement d'une durée de plus d'un mois) (9);
- Au contact d'un sujet infecté, par voie aérienne par les gouttelettes de Pflügge, ou par contact avec la salive ou les urines (en particulier en collectivité pour les jeunes enfants) ;
- Aux rapports sexuels : la séropositivité est corrélée au nombre de partenaires sexuels et à l'âge du premier rapport sexuel (10,11) ;
- A une contamination iatrogène : transfusion (même si la déleucocytation systématique des concentrés globulaires en a diminué le risque), transplantation d'organe ou greffe de moelle (1,12).

L'infection à CMV est une maladie le plus souvent asymptomatique ou bénigne chez l'individu immunocompétent. Les signes cliniques de la primo-infection à CMV, s'ils sont relativement fréquents, sont en général peu spécifiques. On peut observer une fièvre isolée et/ou associée à une asthénie, des céphalées, des myalgies, une pharyngite, une toux sèche, et qui peuvent durer 3 à 7 semaines. Le bilan biologique peut mettre en évidence un syndrome mononucléosique, une thrombopénie et une cytolyse hépatique. Des complications ont été décrites : polyradiculonévrites, myocardites, hépatites, péricardites, pneumopathies, colites ulcéreuses, anémies hémolytiques. Chez l'immunodéprimé, des infections viscérales peuvent survenir. Chez les transplantés, c'est l'infection opportuniste la plus fréquente et la plus grave en terme de morbidité et mortalité. La maladie à CMV est une infection opportuniste survenant chez les patients infectés par le VIH, en particulier lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 50/mm<sup>3</sup>. Les rétinites à CMV sont la localisation la plus fréquente chez ces patients (1). Chez la femme enceinte, lors de la période virémique, le CMV peut être transmis au fœtus par voie transplacentaire. Le risque de transmission au fœtus et de séquelles pour l'enfant à naître est étroitement corrélé à l'âge gestationnel auquel la mère a été infectée.

Le CMV est la principale cause de handicaps neurosensoriels consécutifs à une infection congénitale. En effet, on estime que les infections à CMV représentent la première

cause d'infections congénitales dans les pays développés, et qu'il y aurait chaque année environ 1% des nouveau-nés qui auraient acquis une infection à CMV *in utero*. Toutefois, parmi ces enfants environ 80% ne garderont aucune séquelle de cette infection. Les différentes stratégies de dépistages font l'objet de nombreux débats en particulier dans les pays développés et doivent tenir compte de l'épidémiologie locale de l'infection. Sur ce point, La France est dans une situation particulière puisqu'il est attendu que la prévalence du CMV soit très différentes entre la métropole et ses départements d'outre-mer qu'ils soient localisés dans l'Océan Indien ou en Amérique.

L'objectif de mon travail était donc de documenter l'épidémiologie de l'infection congénitale à CMV dans les 2 départements français de l'Océan Indien : Mayotte et La Réunion. La période d'investigation s'est étendue de mars 2019 jusqu'en avril 2020 où nous avons dû interrompre prématurément l'étude en raison de la crise sanitaire mondiale.

## **I. Infection à CMV en cours de grossesse**

### **1) Epidémiologie**

Le CMV est présent dans toutes les régions du monde, et sa prévalence varie en fonction du statut socio-économique, de l'âge, de la profession, de la parité et de l'origine ethnique. A l'âge adulte, elle varie de 41 à 100% selon les pays (13,14).

En France métropolitaine, la prévalence de l'infection à CMV dans la population des femmes enceintes a été évaluée à 45,6% mais il existe de grandes disparités selon l'origine des patientes : 43,7% des femmes nées en France métropolitaine seraient séropositives pour le CMV, contre 62,1% pour celles nées en Europe ou Asie, 85,5% pour celles nées dans les départements d'outre-mer (DOM) et 94,6% pour celles nées en Afrique (Afrique Sub-saharienne et Afrique du Nord) (15). Toujours en France métropolitaine, l'incidence de l'infection à CMV chez la femme enceinte séronégative est estimée entre 0,5 à 1,5%, tandis que l'incidence des infections secondaires n'est pas connue (16). Globalement, la France métropolitaine est considérée comme une zone de faible séoprévalence pour le CMV.

### **2) Symptomatologie**

La symptomatologie de la primo-infection chez la femme enceinte n'est pas différente de celle des adultes immunocompétents. Lors de l'infection maternelle, qu'elle soit primaire ou secondaire, en période péri- ou post-conceptionnelle, il y a un risque d'infection fœtale. Ce risque, en cas de primo-infection, est corrélé à l'âge gestationnel et estimé selon les études à 14,2 à 52,4% (Moyenne = 32,4%) (17–19). En cas d'infection secondaire, le risque de transmission n'est pas connu. Dans les pays à forte séoprévalence, la grande majorité des infections congénitales survient suite à une infection maternelle secondaire tandis que dans les pays de faible prévalence (comme la France métropolitaine), environ 50% des infections congénitales sont consécutives à une infection maternelle secondaire et 50% à une primo-infection maternelle (20).

### **3) Prévention**

En l'absence de vaccin disponible, la prévention de l'infection à CMV repose sur les mesures d'hygiène visant à limiter le contact avec les urines, la salive et les larmes en particulier des jeunes enfants. Ces mesures d'hygiène sont recommandées depuis 2002 par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF), puis renouvelées en 2004 par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), et enfin réaffirmées par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) en 2018 pour les femmes enceintes ou en désir de grossesse, leur conjoint et leur entourage (22,23). Les femmes les plus exposées sont les femmes séronégatives travaillant au contact de très jeunes enfants, celles qui ont un enfant en crèche, ainsi que celles dont le partenaire est séropositif. Il est nécessaire d'informer les patientes sur ces précautions, idéalement avant la grossesse ou, à défaut, le plus tôt possible après la conception, les infections péri-conceptionnelles et du 1<sup>er</sup> trimestre étant les plus à risque de lésions fœtales. Globalement ces mesures paraissent acceptables pour la majorité des patientes, mais sont encore insuffisamment diffusées (24).

### **4) Outils diagnostiques**

Le dépistage systématique de l'infection à CMV pendant la grossesse n'est actuellement pas recommandé dans la plupart des pays européens (dont la France) mais pourtant souvent pratiqué. En revanche il est admis que le diagnostic virologique de l'infection à CMV chez la femme enceinte doit être effectué en cas de contagion, de symptomatologie évocatrice, ou d'anomalie échographique compatible avec une infection congénitale à CMV. Ce diagnostic repose essentiellement sur la sérologie (21).

La présence d'IgG spécifiques signe un contact avec le virus, mais interprété isolément leur titre n'est en aucun cas indicatif de la date de survenue de la primo-infection maternelle. Quant à la détection des IgM spécifiques, elle n'est pas nécessairement corrélée à une infection récente. En effet, même si les IgM sont pratiquement toujours mises en évidence dans les primo-infections récentes, elles peuvent également être détectées en raison de réactions croisées (avec l'EBV par exemple). De plus, l'utilisation de techniques de plus en plus sensibles permet de détecter des IgM spécifiques longtemps après le début de la primo-infection, au cours d'infections secondaires, ou à l'occasion d'une autre infection évolutive entraînant une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire. Il

est donc clairement établi que la détection des IgM spécifiques est insuffisante pour faire le diagnostic de primo-infection, et que leur présence peut être difficile à interpréter (25). Pour ces raisons, le recours à la mesure de l'avidité des IgG spécifiques et à l'étude comparative des sérums antérieurs et/ou ultérieurs est donc le plus souvent nécessaire pour préciser le caractère éventuellement post-conceptionnel de l'infection. L'indice d'avidité permet en général d'exclure ou de confirmer une primo-infection récente de moins de 3 ou 4 mois. Le résultat de l'avidité est donc à interpréter en fonction de l'âge gestationnel, et au-delà du 1er trimestre de grossesse, une avidité élevée ne permettra en général pas d'exclure une infection post-conceptionnelle. La maturation de l'avidité est également fonction des individus testés, ainsi que des techniques utilisées. Enfin, il faut noter que lorsque le titre d'IgG est faible, l'indice d'avidité peut être erroné. Sa valeur n'est donc pas toujours aisée à interpréter (26).

En pratique :

- Malgré les recommandations, une recherche d'IgG en début de grossesse est parfois pratiquée afin de déterminer le statut sérologique maternel notamment lorsque les patientes exercent une profession à risque (personnel de crèche, infirmière, puéricultrice, mère de famille...). L'objectif de ce dépistage est de renforcer les conseils d'hygiène aux patientes qui seraient séronégatives ;
- Le diagnostic de l'infection maternelle peut également être effectué en cas de symptômes maternels et repose alors sur l'observation d'une séroconversion et/ou une avidité faible des IgG. L'absence d'apparition des IgG 15 jours après le début des symptômes, ou la présence d'IgG de forte avidité sur un prélèvement du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, permettent d'exclure la primo-infection maternelle avec une sensibilité proche de 100%, soit la situation la plus à risque d'infection symptomatique pour le fœtus. A l'inverse, si une infection maternelle est confirmée ou ne peut être exclue, il convient d'orienter la patiente vers un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, qui proposera un suivi échographique spécifique et éventuellement un diagnostic prénatal (27) ;
- De nombreuses infections à CMV au cours de la grossesse passent inaperçues, mais en présence d'anomalies échographiques évocatrices (retard de croissance intra utérin (RCIU), anomalies cérébrales, oligoamnios, intestin hyperéchogène, anarsaque...), une infection maternelle et/ou congénitale à CMV doit être envisagée et recherchée. Si les IgG sont négatives (quelle que soit la valeur des IgM), la responsabilité du CMV, pour expliquer les

anomalies échographiques, peut être exclue. Si les IgG sont positives, quelle que soit la valeur des IgM, une mesure de l'indice d'avidité des IgG et/ou l'examen d'un sérum du début de grossesse (sérum prélevé pour d'autres sérologies, le dosage des  $\beta$ -HCG, le dépistage de la trisomie...) permettra d'apprécier le caractère éventuellement post-conceptionnel de l'infection. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la présence d'IgM ne signifie pas obligatoirement primo-infection. De plus, au moment de la constatation des anomalies échographiques, les IgM peuvent avoir déjà disparues. Si les résultats obtenus sur un sérum du début de grossesse ne sont pas évocateurs d'une primo-infection à CMV (IgG+/IgM- ou IgG+/IgM+/avidité élevée) un diagnostic anténatal doit toutefois se discuter car une infection survenant dans les semaines précédant la conception ou une infection secondaire peuvent être à l'origine d'une infection fœtale symptomatique ;

- Le diagnostic d'infection maternelle secondaire est difficilement réalisable. En effet, les variations du taux des IgG et la réapparition des IgM ne sont pas spécifiques des infections secondaires, tandis que des infections congénitales à CMV ont été observées chez des fœtus de mères dont les sérologies n'ont montré aucune variation particulière (28). La mesure de l'avidité des IgG n'est pas contributive dans ce cas puisqu'elle sera élevée dans les deux situations. De ce fait, la prévalence de ces infections secondaires (réinfections ou réactivations) n'est pas connue, contrairement à ce que laisse supposer certains articles de la littérature (18). Le taux de transmission materno-fœtal ne peut donc pas être calculé dans cette situation.

## **5) Options thérapeutiques**

Certaines molécules sont couramment utilisées chez le patient immunodéprimé ayant une infection active à CMV (Ganciclovir, Foscarnet, Valganciclovir et Aciclovir). Par ailleurs, de nombreuses études ont exploré l'efficacité des immunoglobulines hyperimmunes chez les patientes et leurs fœtus. Toutefois, chez la femme enceinte, aucune étude randomisée n'a fait la preuve de son innocuité ni de son efficacité, que ce soit en prévention de la transmission, ou en traitement des infections congénitales symptomatiques (29,30).

## II. Infection congénitale à CMV

### 1) Épidémiologie

L'infection congénitale à CMV est certainement la plus fréquente des infections congénitales virales. Son incidence augmente avec la séroprévalence maternelle et varie de 0,1% à 5,4% selon les pays (18). En France, environ 0,43% des nouveau-nés seraient infectés par le CMV *in utero* chaque année soit environ 3 400 par an, dont environ 700 garderont des séquelles de l'infection (15,16,20,31).

### 2) Symptomatologie et pronostic

Lors de l'infection maternelle qu'elle soit primaire ou secondaire, le virus peut infecter le placenta, provoquant une placentite, ou contaminer le fœtus directement par voie hématogène. Il se réplique ensuite dans les cytotrophoblastes, puis infecte les macrophages et fibroblastes fœtaux avant de diffuser dans de nombreux organes (32–35). Le risque de séquelles pour le fœtus est maximum (20-60%) lorsqu'il est infecté avant la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (quelle que soit la nature de l'infection maternelle) et moindre par la suite (36–38). Les manifestations échographiques observées peuvent être des anomalies extra-cérébrales (intestin hyperéchogène, RCIU, ascite, épanchement péricardique, rein hyperéchogène, hépatomégalie, placentomégalie, calcifications hépatiques, cardiomégalie, splénomégalie, hydramnios...) et/ou cérébrales (calcifications cérébrales, microcéphalie, hydrocéphalie, ventriculomégalie, kyste sous épendymaire, halo périventriculaire, candélabre, anomalie de la gyration, élargissement des espaces péri-cérébraux...) (19,39). Les atteintes fœtales les plus graves se traduisent par la maladie des inclusions cytomégaliqes, qui s'accompagne d'une mortalité de 30% dans la première année de vie, et qui induit chez 80% des enfants en cas de survie, de lourdes séquelles à long terme. L'amélioration de la qualité des échographes et de la résolution de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet maintenant de diminuer le nombre de cas où la gravité de l'atteinte neurologique ne pourrait pas être appréciée en anténatal. La souplesse quant au délai de recours à l'interruption de grossesse pour raison médicale, dans notre pays, contribue à diminuer le nombre de nouveau-nés naissant sévèrement atteints. Toutefois, environ 13 % des nouveau-nés sont symptomatiques à la naissance, avec un taux de mortalité de 4% et des séquelles dans 45-58% des cas, à type de déficit moteur, cognitif, et neurosensoriel (le plus souvent il s'agit d'une surdité totale ou partielle, uni ou bilatérale



qui peut être évolutive). Plus de 85% des nouveau-nés sont asymptomatiques à la naissance et la majorité d'entre eux n'auront jamais aucune séquelle de cette infection. Toutefois, parmi ces asymptomatiques à la naissance, on estime que 10-15% développeront des anomalies principalement ORL dans les premières années de vie, justifiant un suivi pédiatrique spécifique (14,20,40). Le risque de séquelle d'une infection congénitale semble identique que l'infection maternelle ait été primaire ou secondaire.

Le pronostic de l'infection congénitale à CMV est difficile à établir au cas par cas et cette incertitude peut être difficile pour les parents. Les principaux facteurs prédictifs de gravité sont l'âge gestationnel au moment de la transmission, la présence de signes échographiques ou à l'IRM (en particulier cérébraux) et une thrombopénie fœtale. A la naissance, des signes cliniques, des perturbations biologiques ou une charge virale sanguine élevée (> 10.000 à 12.000 copies/ml) sont associées à un sur-risque de séquelle neurosensorielle, dont l'évolution reste imprévisible (14).

### **3) Outils diagnostiques virologiques**

#### **a. En prénatal**

Le diagnostic d'infection congénitale à CMV repose sur la recherche du génome viral par réaction en chaîne par polymérase (PCR) dans le liquide amniotique. Pour une sensibilité maximale de l'examen, la ponction de liquide amniotique doit être effectuée au moins 6 semaines après l'infection maternelle et à partir de la 21<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. La sensibilité et la spécificité de la PCR sont proche de 100% même si de rares résultats faussement négatifs ont été rapportés (41-43). Un prélèvement trop précoce ou un passage plus tardif du virus en seraient les causes principales.

La vérification de la négativation de la virémie maternelle, avant de pratiquer un diagnostic anténatal, est souhaitable pour éviter tout risque d'infection fœtale iatrogène même si ce risque est probablement exceptionnel (41,44). En effet, le virus peut persister dans le sang pendant plusieurs semaines, expliquant qu'une infection acquise dans les semaines précédant la conception puisse entraîner une infection fœtale.

L'amniocentèse doit être discutée avec les parents car c'est un geste invasif qui est responsable de pertes fœtales dans 0,1 à 0,5% des cas, et le résultat de la PCR CMV ne modifie pas obligatoirement la prise en charge. Son intérêt principal est de rassurer les parents en cas de PCR négative (sans toutefois exclure la confirmation de l'absence d'infection à la naissance). En revanche, en cas de PCR positive, le suivi échographique sera en général sensiblement le même que celui d'une patiente qui n'aura pas bénéficié du diagnostic prénatal.

#### **b. En période néo- et postnatale**

Il est recommandé de faire un diagnostic néonatal de l'infection congénitale à CMV chez les nouveau-nés dans les cas suivants (21) :

- Quand la mère a eu une infection confirmée ou suspectée à CMV pendant la grossesse ou dans les quelques semaines précédant la conception ;
- Quand des anomalies échographiques évocatrices (même mineures et même si elles ont régressé) ont été observées pendant la grossesse même si un diagnostic prénatal a été effectué et quel que soit le résultat ;
- Si des symptômes évocateurs sont constatés à la naissance ;
- Lors d'une anomalie constatée à l'occasion du dépistage systématique de la surdité (obligatoire pour tous les nouveau-nés depuis 2004) (45) ;
- Si la mère est sous traitement immunosuppresseur (risque de réactivation augmenté) ou si elle est infectée par le VIH (en fonction de l'avis de l'infectiologue).

La recherche d'une infection congénitale chez le nouveau-né repose sur la recherche du CMV dans les urines par PCR dans les deux premières semaines de vie (afin de la différencier d'une infection post-natale). Si celle-ci est négative, le diagnostic est exclu. Le prélèvement salivaire peut être plus pratique à réaliser, et les performances du test sont excellentes avec une sensibilité et une spécificité proche de 100% (46,47). Cependant, le prélèvement salivaire peut être contaminé par le lait maternel contenant potentiellement du CMV. Une PCR CMV positive sur salive devra donc toujours être confirmée sur un prélèvement urinaire qui reste l'examen de référence. En revanche une PCR négative sur salive permet d'exclure l'infection congénitale.

En cas d'apparition de signes évocateurs dans les premières années de vie, le diagnostic rétrospectif d'une infection congénitale à CMV peut être effectué par PCR sur le buvard dit de Guthrie (qui est classiquement conservé 1 an et parfois plus longtemps). Si la PCR positive signe l'infection congénitale, en revanche, une PCR négative n'exclut pas le diagnostic car la sensibilité de cet examen est plus faible que la PCR à la naissance sur salive/urines (environ 80%) (48).

#### **4) Prise en charge néonatale et pédiatrique**

La prise en charge néonatale des enfants infectés par le CMV n'est pas encore consensuelle. Les examens complémentaires recommandés par le HCSP ont pour but de déterminer si un traitement pourrait être discuté (21). Ces examens incluent notamment :

- Examen clinique : examen neurologique et mesure du périmètre crânien, recherche d'une hépatosplénomégalie, de pétéchies, d'un ictère ;
- Explorations hématologiques (en particulier à la recherche d'une thrombopénie), des fonctions hépatiques (recherche d'une hépatite) et rénales ;
- PCR sanguine (charge virale) dans les 2 premières semaines de vie ;
- Echographie trans-fontanélaire complétée d'une IRM cérébrale, et examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) avec charge virale en cas d'anomalies neurologiques importantes ;
- Fond d'œil à la recherche d'une chorioretinite ;
- Test de l'audition par potentiels évoqués auditifs (PEA) ou oto-émissions acoustiques (OEA).

Le suivi des enfants infectés est recommandé jusqu'à l'âge de 6 ans, avec en particulier un suivi pédiatrique et ORL spécifique. Il a notamment été montré qu'une prise en charge précoce de la surdité, dans les 6 premiers mois de vie, améliore les scores de langage (49).

Bien que des études aient rapporté une certaine efficacité du traitement antiviral chez des nouveau-nés infectés par le CMV et symptomatiques graves à la naissance, il n'existe pas de consensus, car les données actuelles sont insuffisantes concernant le rapport bénéfice-risque et la tolérance à long terme des différentes molécules. Les antiviraux actuellement utilisés sont le ganciclovir par voie intraveineuse (IV) et le valganciclovir *per os*

pour des durées de six semaines à six mois en fonction de la charge virale. Ces médicaments n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans cette indication thérapeutique.

### **III. Contexte du travail de thèse**

#### **1) Stratégies de dépistage des infections maternelles et congénitales à CMV**

L'OMS a publié en 1970 une liste de critères permettant de définir l'intérêt d'un dépistage universel (50). Ces critères mis en regard des éléments disponibles pour le dépistage néonatal de l'infection congénitale à CMV sont résumés dans le tableau 1.

Le dépistage de l'infection congénitale à CMV à la naissance répond donc à la majorité de ces critères : l'histoire naturelle de la maladie est bien connue, 700 enfants nés par an en France en garderont des séquelles, et le diagnostic néo-natal est fiable est peu invasif. Bien qu'aucun protocole de traitement antiviral ne soit consensuel à ce jour, il a été montré que le traitement des enfants les plus sévèrement atteints améliore le pronostic de l'infection et la prise en charge précoce des séquelles neurosensorielles, telle que recommandée, a un impact prouvé sur les apprentissages de l'enfant infecté (30,51,52).

Critère permettant de définir l'intérêt d'un dépistage (OMS, 1970)	Dépistage néonatal de l'infection congénitale à CMV
La maladie constitue une menace grave pour la santé publique	3.400 nouveau-nés infectés par an en France dont environ 700 en garderont des séquelles.
Un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux patients affectés	Antiviraux pour les infections sévères Suivi ORL adapté et prise en charge précoce de la surdité chez les nouveau-nés infectés (49)
Les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles (performances et acceptabilité).	Diagnostic par PCR sur urines Appareillage auditif
La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.	La détection de l'infection congénitale à CMV permet de rechercher de manière précoce une surdité et les autres déficits neurosensoriels (49)
Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe.	La PCR CMV sur surines/salive a une excellente sensibilité/spécificité (environ 100%) (53–56)
L'épreuve utilisée est acceptable pour la population.	Peu étudiée mais probable si le dépistage est réalisé grâce à un écouvillonnage salivaire
L'histoire naturelle de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.	L'histoire naturelle de l'infection congénitale à CMV est bien connue : risque et nature des symptômes, risque et séquelles à long terme
Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.	Un suivi pédiatrique et ORL spécifique est proposé à tous les nouveau-nés infectés (symptomatiques ou non). Le traitement antiviral ne fait pas encore l'objet de consensus
Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.	PCR CMR BHN*150 en 2020 ; examen non inscrit à la nomenclature mais la HAS a recommandé en 2015 son inscription (57)
La recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».	

**Tableau 1. Contexte du dépistage néonatal de l'infection congénitale à CMV au regard critères retenus par l'OMS pour l'implantation d'un dépistage universel (50).**

\* B = 0,27€ en France métropolitaine en 2018 et 0,33€ à Mayotte et à la Réunion.

Dans son rapport publié en 2018 (21), le HCSP a défini 4 stratégies possibles de dépistage des infections à CMV chez la femme enceinte et le nouveau-né :

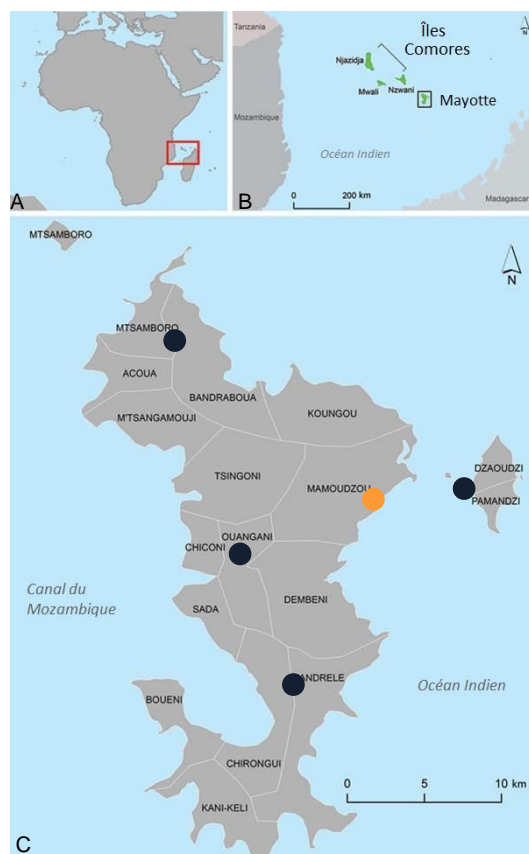
- Scénario A : ne dépister ni la femme enceinte ni le nouveau-né ;
- Scénario B : renforcer l'information sur les mesures d'hygiène, pour diminuer le nombre d'infection et de réinfection pendant la grossesse : l'efficacité de cette mesure a été démontrée, mais la difficulté réside dans la transmission et la compréhension de l'information ;
- Scénario C : proposer un dépistage de la primo-infection maternelle par une sérologie pré-conceptionnelle puis un suivi sérologique en particulier jusqu'à la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée ; cela présenterait l'avantage de mettre en évidence les primo-infections maternelles les plus à risque de séquelles fœtales. Toutefois, tous les nouveau-nés de mères ayant fait une primo-infection pendant la grossesse ne seront pas infectés ; il y a donc un risque d'anxiété parentale, et à l'extrême de décision d'interrompre la grossesse, alors même que le pronostic est difficile à établir et le plus souvent excellent. Enfin, les femmes séropositives qui sont aussi à risque de transmission, ne seraient pas identifiées dans ce scénario.
- Scénario D : proposer un dépistage chez tous les nouveau-nés, par PCR salivaire ou urinaire. Cela permettrait un meilleur suivi et une prise en charge plus précoce des troubles neuro-sensoriels qui surviendront éventuellement dans les premières semaines de vie. Toutefois, comme 85-90% des nouveau-nés asymptomatiques ne garderont aucune séquelle, cela générerait une anxiété non négligeable chez les parents.

Au vu de ses analyses, le HCSP ne recommande actuellement pas le dépistage systématique de l'infection à CMV, que ce soit chez la femme enceinte ou chez le nouveau-né. En particulier, pour le dépistage néo-natal, le HCSP a souligné le manque de données sur sa faisabilité et son acceptabilité, mais préconise des études complémentaires afin d'évaluer l'intérêt et les conséquences de la prise en charge précoce des enfants asymptomatiques (21).

## 2) Les départements français de l'Océan Indien

### a. Mayotte

Mayotte est un territoire de 374 km<sup>2</sup> située au sein d'un lagon de 1000km<sup>2</sup>, localisé dans l'archipel des Comores à l'entrée du canal du Mozambique, entre le continent africain et Madagascar (Figure 1).



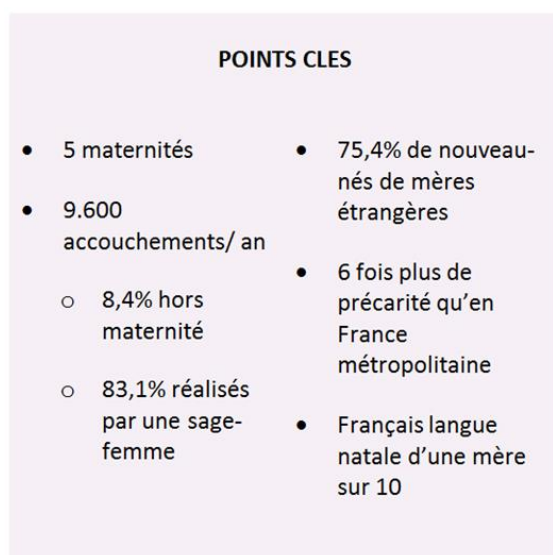
**Figure 1.** Situation géographique de Mayotte. A. Localisation au sein de l'Océan Indien, dans le canal du Mozambique. B. Appartenance à l'archipel des Comores et proximité géographique importante avec les autres îles de l'archipel. C. Situation géographique des 5 maternités publiques de l'île : une maternité centrale à Mamoudzou (●) et 4 maternités périphériques (●).

Devenue colonie française en 1843, l'archipel des Comores était un territoire d'outre-mer (TOM) appartenant à la Communauté française jusqu'à la consultation de 1974, où la population comorienne fut amenée à se prononcer sur l'indépendance de son territoire. Mayotte fut la seule des 4 îles de l'archipel à se prononcer contre l'indépendance, et resta donc un territoire français, jusqu'en 2011 où l'île devint le 101<sup>ème</sup> département français.

Il s'agit du département français le plus densément peuplé après l'île de France (environ 250 000 personnes vivent à Mayotte) et le plus jeune (la moitié de la population ayant moins de 17 ans) (58).

L'île subit de fortes pressions migratoires des îles voisines : plus d'un adulte sur deux vivant à Mayotte n'y est pas né, et la majeure partie de la population d'origine étrangère vient des trois autres îles des Comores et de Madagascar (59). Cette immigration est facilitée par la proximité géographique de ces territoires, expliquée par les liens historiques entre les îles, et par des taux de pauvreté qui sont bien supérieurs aux Comores et à Madagascar (58). Toutefois, comparé à la France métropolitaine, le niveau de vie médian des habitants de Mayotte est six fois plus faible, et le niveau de scolarisation et de qualification est déficient.

Avec environ 9.600 naissances par an à Mayotte, le taux de natalité est de 36,4%, soit le plus élevé de France (60). L'offre de prévention et de soins en matière de périnatalité à Mayotte se concentre majoritairement dans le secteur public avec le centre hospitalier de Mayotte (CHM) et ses 5 maternités : 1 maternité centrale à Mamoudzou, et quatre maternités périphériques (Figures 1 et 2). Il existe également une vingtaine de centres de protection maternelle et infantile (PMI) répartis sur l'île. Plus des trois quarts des nouveau-nés naissent de mères de nationalité étrangère, principalement comoriennes (61). C'est la maternité de France accueillant le plus grand nombre d'accouchements par an (Figure 2).

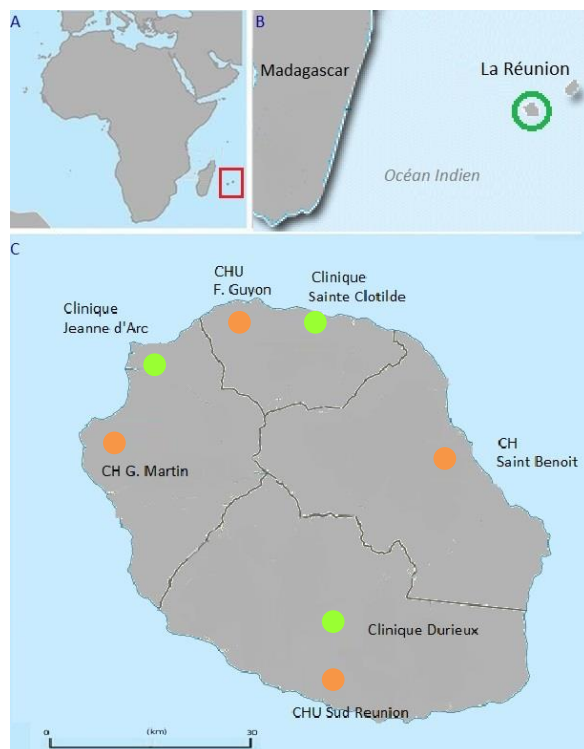


**Figure 2. Mayotte (976) : points clés.**



## b. La Réunion

L'île de la Réunion est une île volcanique de 2 512 km<sup>2</sup> située à 172 km à l'ouest de l'île Maurice, et à 679 km à l'est de Madagascar (Figure 3).



**Figure 3.** Situation géographique de l'île de la Réunion. A. Localisation au sein de l'Océan Indien. B. Appartenance à l'archipel des Mascareignes et proximité géographique avec l'île Maurice et Madagascar. C. Situation géographique des 7 maternités de l'île : 4 maternités appartenant au secteur public ( ● ) et 3 maternités appartenant au secteur privé ( ● ).

Possession française depuis 1642, l'île devient département français en 1946. Actuellement, plus de 850.000 personnes vivent à la Réunion. La démographie locale se caractérise par la jeunesse des habitants, 35,5% d'entre eux ayant moins de 25 ans (62). La population est cosmopolite, d'origine à la fois européenne, africaine, malgache, indienne, annamite, malaise et chinoise. Bien que largement inférieur à celui de Mayotte, le taux de pauvreté à l'île de la Réunion reste 3 fois supérieur à celui de France métropolitaine (63).

Avec 13.364 naissances par an en 2018, le taux de natalité est de 15,4%, soit un des taux les plus élevés de France (60). L'offre de soins en matière de périnatalité à la Réunion est

répartie sur l'île dans 7 maternités dont 4 appartiennent au secteur public (Figures 3 et 4). Parmi elles, 2 appartiennent au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de La Réunion et sont de niveau 3 : les maternités du site de Felix Guyon à Saint Denis et du site Sud Réunion à Saint Pierre. Il existe également 42 centres de PMI et 10 centres de planification familiale.



**Figure 4.** La Réunion (974) : points clés.

### c. Données épidémiologiques disponibles

L'incidence de l'infection congénitale à CMV a été évaluée dans certaines régions de France métropolitaine, mais reste totalement inconnue pour ces deux îles françaises de l'Océan Indien. Or cette incidence est étroitement liée à la prévalence maternelle du CMV. La séroprévalence en France métropolitaine serait d'environ 41,9% mais elle a été évaluée à environ 91,7% à La Réunion par une étude de S. Hantz à partir de 371 sérums représentatifs de la population générale, et de 2766 résultats extraits de la base de données du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Saint Denis de la Réunion, et cette séroprévalence pourrait certainement être également très élevée à Mayotte (64). Par ailleurs, à Mayotte, le taux de pauvreté et le taux d'analphabétisme, facteurs associés à une séroprévalence CMV plus élevée, sont 6 fois plus élevés qu'en France métropolitaine (58,59,63). A La Réunion, ils sont 3 fois plus élevés. Enfin, Mayotte connaît d'importants flux migratoires principalement en provenance des îles Comores (58). Pour la Réunion, ces flux sont beaucoup moins

importants et proviennent principalement des îles Comores, de l'île Maurice et de Madagascar. Par conséquent, l'incidence de l'infection congénitale à CMV, estimée à 0,43% en France métropolitaine, est probablement plus élevée dans ces départements.

#### **IV. Objectifs**

Compte tenu des recommandations de l'HCSP d'une part (sur la nécessité d'études complémentaires), et de la méconnaissance de l'épidémiologie des infections maternelles et congénitales à CMV d'autre part, un dépistage néonatal universel du CMV a été mis en place dans les maternités des départements français de l'Océan Indien pendant quelques mois en 2019 et 2020 (annexes 1-5). Nos objectifs étaient d'évaluer l'incidence de l'infection congénitale à CMV à Mayotte et à La Réunion, ainsi que la faisabilité et l'acceptabilité d'un dépistage néonatal systématique en maternité. Cette étude a également été l'occasion de collecter des données sur les nouveau-nés infectés par le CMV (âge gestationnel et poids à la naissance), l'histoire naturelle de l'infection maternelle et la prévalence maternelle du CMV à Mayotte.

## **V. Article**

### **A prospective study evaluating congenital CMV infection in Mayotte and La Reunion Islands (France)**

Justine Demortier (1, 2), Jacques Fourgeaud (1), Soumeth Abasse (3), Laurent Lambrecht (3), Marie Gromand (4), Brahim Boumahni (5), Coralie Dumont (6), Alexandre Reynaud (4), Margaux Avet (7), Louis Collet (1), Marie-Christine Jaffar-Bandjee (2), Claire Dubois (7), Christelle Vauloup-Fellous (7)

1. Department of Medical Biology, Mayotte Hospital center, Mayotte, France
2. Department of Virology, Felix Guyon Hospital, Reunion Island, France
3. Pediatric Center, Mayotte Hospital Center, Mayotte, France.
4. Neonatal intensive care unit, Felix Guyon Hospital, Reunion Island, France
5. Neonatal intensive care unit, Sud Reunion Hospital, Reunion Island, France
6. Department of obstetrics and gynecology, Sud Reunion Hospital, Reunion Island, France
7. Department of Virology, Hôpital Paul Brousse, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Univ Paris Saclay, INSERM U1193, Villejuif, 94804 France.

#### **Corresponding author**

Christelle Vauloup-Fellous

christelle.vauloup-fellous@aphp.fr

Service de Virologie, Hôpital Paul Brousse

12, Avenue Paul Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif

00 33 1 45 59 33 14

#### **Key words**

Congenital cytomegalovirus, neonatal screening, saliva, incidence, Indian Ocean

#### **Word count**

Abstract: 218

Manuscript: 3191

## **Abstract**

### **OBJECTIVES**

Congenital cytomegalovirus (cCMV) infection affects around 3400 newborns each year in France, of whom 700 will develop sequelae, primarily sensorineural hearing loss. Our objectives were (1) to evaluate incidence of cCMV in two French departments located in the Indian Ocean: Mayotte and La Reunion, and (2) evaluate interest and feasibility/acceptability of universal screening of cCMV at birth.

### **MATERIAL AND METHODS**

We implemented a universal neonatal CMV screening in Mayotte during 7 months in 2019, and in Reunion Island during one month in March 2020. Saliva swabs were collected in the first three days of life, and tested for CMV DNA by PCR. A short survey allowed evaluating whether this screening is acceptable and feasible.

### **RESULTS:**

A total of 1,026 newborns were screened: 854 in Mayotte and 172 in La Reunion.

In Mayotte, cCMV incidence was evaluated at a minimum of 1.6% (95% CI 0.94 - 2.81). In La Reunion, cCMV incidence was evaluated at a minimum of 1.2% (95% CI -0.20 - 4.57). All cCMV infants were born to mothers with non-primary CMV infection. Only 0.7% parents refused the screening.

### **CONCLUSIONS**

cCMV incidence in Mayotte and La Reunion is higher than in metropolitan France. This diagnosis should not be overlooked, especially since the time dedicated to screening and its feeling by the parents seems to be acceptable.

## **Introduction**

Congenital cytomegalovirus infection (cCMV) is a leading cause of congenital infections worldwide, with an incidence ranging from 0.1% to 5.4% depending to the country, and correlated to maternal seroprevalence (1). In countries where maternal seroprevalence is around 50%, half cCMV are due to maternal primary infection during pregnancy and half to maternal non-primary infections but in countries with high maternal seroprevalence, almost all cCMV are due to maternal non primary infections (2–4). Approximately 13% of live-born infants with cCMV are symptomatic at birth but those without symptoms are also reported to be at risk of developing long-term neurological sequelae, in particular auditory impairment that may arise late after birth and deteriorate during childhood. Because more than 85% of cCMV are asymptomatic at birth, this condition often remains undiagnosed (1,5). At birth, it is possible to suspect cCMV by performing a CMV PCR on saliva within the first days of life (6,7). If positive, it should be imperatively confirmed by CMV PCR on urine sample collected during the first 2 weeks of life (8).

Although cCMV meets most criteria for screening programs (it is clinically important, well defined and prevalent), none have been implemented in any country. However, given the burden of cCMV, French national health authorities (Haut Comité pour la Santé Publique (HCSP)) encourage investigations on systematic neonatal screening's impact, feasibility and acceptability, to evaluate if it could fit criteria defined by WHO on relevance of a screening (9,10). Nevertheless, screening strategies should depend on local epidemiology and in particular maternal CMV prevalence. Concerning this specific point, France is in a special situation as prevalence is expected to be very different between metropolitan France and its five departments located in the Americas and in the Indian Ocean.

In metropolitan France, incidence of cCMV is estimated to be 0.43%, representing approximately 3,400 affected newborns each year, of whom 700 will develop sequelae, primarily sensorineural hearing loss (1,4,11–14). Incidence of cCMV remains totally unknown for the two French islands located in the Indian Ocean: Mayotte and La Reunion. Seroprevalence in metropolitan France has been evaluated around 41.9% (13) but it is estimated to be around 91.7% in La Réunion (15) and might certainly be also very high in

Mayotte. Indeed, in Mayotte, poverty rate and illiteracy rate, factors associated with a higher CMV seroprevalence, are 6 times higher than in metropolitan France (16,17). In La Reunion, they are 3 times higher (18). Finally, Mayotte experiences significant migratory flows mainly from the Comoros islands and Reunion island, from the Comoros islands, Mauritius island and Madagascar (18). Consequently, incidence of cCMV is certainly higher in these specific regions than in metropolitan France but needs to be documented.

A better knowledge of cCMV incidence and feasibility/acceptability of a systematic neonatal screening in Mayotte and in la Reunion is essential before considering universal neonatal screening. In order to provide this information, a universal neonatal cCMV screening was implemented in maternities of these two islands during several months in 2019 and 2020.

## **Materials and methods**

### **Population**

The study was carried out in all five maternities of Mayotte (Mamoudzou, Dzoumogne, Mramadoudou, Kahani, and Dzaoudzi) from April to September 2019. In La Réunion, two maternities participated (St Denis CHU in the north and St Pierre CHU in the south) for one month in March 2020. Indeed, the study had to stop because of SARS-CoV-2 outbreak.

Southwest and overseas ethic committee approved the study (n° 2-20-010-id6925). Parents received an information letter on CMV infection at least one day before saliva collection. This letter was available in 2 languages (French and Shimaoré), to ensure parents' understanding. Written informed consent was obtained before inclusion.

In case cCMV infection was confirmed in a newborn, a specific pediatric management during the first years of life was implemented.

Data were collected prospectively: gestational age at delivery, birth weight and place of birth. For newborns tested positive for cCMV, extra information were obtained from the patient medical record: geographic origin of the mother, parity, living condition (running

water, electricity...), results for CMV serologies during pregnancies and clinical examination at birth.

### **CMV serology in pregnant women**

Part of pregnant women had CMV serology testing prospectively. If not performed during pregnancy, maternal serology results for infected newborns were obtained retrospectively on stored sera. In France, serum samples are collected at first and third trimester of pregnancy for serology testing and women seronegative for toxoplasmosis are tested monthly; all sera are stored for 1 year. CMV-IgG and CMV-IgM were measured with LIAISON XL (LXL, DiaSorin®, Saluggia, Italy), and CMV IgG avidity with VIDAS (bioMérieux®, Craponne, France) following manufacturer's recommendations. CMV IgG Avidity allowed excluding or confirming primary infection during pregnancy as previously described (19).

### **Sample collection**

Saliva samples were collected at delivery or at least before day 3 of life with a swab (eNAT™ Collection kit or ESwab kit; Copan Italia SpA, Brescia, Italy). Samples were processed and tested following storage at 4°C less than 7 days. If PCR was positive on the saliva sample, a urine sample was collected in the next two weeks in order to confirm or rule out cCMV infection. In La Reunion, children in neonatal intensive care unit were directly screened on a urine sample.

### **CMV DNA detection**

CMV PCR was performed in hospital laboratories (Centre Hospitalier de Mayotte and Felix Guyon University Hospital in La Reunion). For nucleic acid extraction, either the automated system QIASymphony (Qiagen, Germantown, MD, USA) with the DSP virus/pathogen minikit, or the m2000sp Abbott automated system were used following manufacturer recommendations. For amplification and detection, the Rotor-Gene Q



(Qiagen) with Artus® CMV QS-RGQ kit (Qiagen) or the real-time PCR cycler m2000rt Abbott with Abbott RealTime CMV kit, were used, following manufacturer recommendations.

### **Evaluation of acceptability and feasibility of the screening**

Acceptability of this screening was evaluated by the percentage of parental opposition. Feasibility was evaluated by the participation rate (percentage of newborns screened out of total number of births during the period in the maternities included in the study), and by an end-of-study survey sent to pediatricians and midwives who participated to the study (supplementary data). Each item concerning the feasibility and the interest of screening was scored between 1 and 5 (1 being the highest score). Results were evaluated by calculating the percentage of answers scoring 1 or 2.

### **Statistical analysis**

Incidence of cCMV was defined as the proportion of infected newborns among all live-born infants enrolled during the study period. Minimum incidence of cCMV corresponds to the incidence of proved cCMV, namely newborns who had a positive CMV PCR on saliva sample confirmed by a positive CMV PCR on urine sample. Maximum possible incidence of cCMV is the incidence of possible congenital infection, namely newborns who had a positive CMV PCR on saliva sample confirmed by a positive CMV PCR on urine sample, or positive CMV PCR on saliva sample that could not be cCMV excluded (urine sample not available). Univariate analysis was performed to compare the incidence of congenital infection in La Réunion and Mayotte, to the incidence in metropolitan France, using a z-test. Multivariate analysis was performed to compare the population of newborns infected with CMV and the population of newborn non-infected, with R software (version 3.6.3) and its “finalfit” package. Confidence interval 95% (95% CI) were calculated using the free software vassarStats: Website for statistical Computation on <http://vassarstats.net/>. We calculated p-values with Chi-2 Pearson tests (it was considered significative if  $p < 0.05$ ).

## **Results**

A total of 1,042 newborns were included in this study. Results are detailed in Figure 5.

### **Mayotte**

In Mayotte, approximately 9,600 births are recorded each year by Regional health agency (ARS) and 91.6% mothers deliver in one of the 5 maternities of the island (20). Thus, during our study period, 3,860 infants were born in maternities, and screening was offered to 864 newborns (22.4%). One mother (0.1%) refused the study and 9 saliva samples were defective (not labeled, broken vial...). From the 854 salivary samples collected, 33 were positive for CMV by PCR and in 14 cases (42.4%) cCMV was confirmed by positive CMV PCR on a urine sample collected in the next 2 weeks. In 2 cases cCMV was excluded by a negative PCR on a urine sample. In 17 cases, the patient never came back to hospital for urine collection and they were further considered as cCMV not excluded. Minimal cCMV incidence is thus 1.6% (95% CI 0.94 -2.81) (14/854). If we include cases that could not be formally excluded, cCMV incidence rises up to 3.6% (95% CI 2.52 – 5.17) (31/854).

Gestational age at birth and birth weights and of newborns cCMV infected and not infected with CMV are presented in Table 1. No significant difference was found between infected and non-infected newborns ( $p>0.05$ ). Among the 31 newborns with a proven or not excluded cCMV, 13/31 (41.9%) had prenatal ultrasound abnormality of which 12 intrauterine growth retardation (IUGR) and 1 periventricular echodensities (Table 2). No other cerebral, non-cerebral nor biological abnormality were reported for any infant at birth and during the first month of life.

During the study period, CMV serology was performed for 2,232 pregnant women, and CMV-IgG were positive in 2,181/2,232. Maternal CMV prevalence is Mayotte in thus 97.7%. Maternal serology results for confirmed cCMV newborns was available for all 14 mothers, they were all CMV-IgG positive before pregnancy, and 10 were primiparous.

Finally, among the 14 women that gave birth to a cCMV child, 9 were not born in France (mainly Comoros Islands and Madagascar) and 8 were living in precarious situation.

### **La Reunion**

In La Reunion, according to local birth registers, 405 infants were born during our study period in the maternities participating in the study. Screening was offered to 178 newborns (44%) including 35 hospitalized in neonatal intensive care unit (137 saliva samples and 35 urine samples). Six mothers (3.5%) refused to participate to the study. From the 137 salivary samples collected, 8 were positive for CMV by PCR and in 2 cases cCMV was confirmed by positive CMV PCR on a urine sample collected in the next 2 weeks. In 3 cases cCMV was excluded by a negative PCR on a urine sample. In 3 cases, the patient never came back to hospital for urine collection and they were further considered as cCMV not excluded. In neonatal intensive care unit, the 35 newborns included were screened directly on urine sample, and none was positive. Minimal cCMV incidence is thus 1.2% (95% CI 0.20 – 4.57) (2/172). If we include cases that could not be formally excluded, cCMV incidence rises up to 2.9% (95% CI 1.08 – 7.02) (5/172).

Gestational age at birth and birth weight of newborns cCMV infected and not infected with CMV are presented in Table 1. No significant difference was found between infected and non-infected newborns ( $p>0.05$ ). Among the five newborns with a proven or not excluded cCMV, 2/5 (40.0%) had IUGR (Table 2). No other prenatal ultrasound, clinical nor biological abnormality were reported for any infant at birth or during the first month of life.

Maternal serology results for confirmed cCMV newborns were available for all mothers, they were all CMV-IgG positive before pregnancy, and all were multiparous.

### **Acceptability and feasibility of universal cCMV screening**

Among the 1,042 screening offered, seven parents refused (0.7%).

Overall, three pediatricians, five midwives and one gynecologist answered the end-of-study survey. The participation rate to the survey was disappointing (Table 4). However, most health professionals involved believe that the time spent taking the sample and its impact on the mother-child relationship, are acceptable. They also believe that the screening relevant. The main difficulty noted by more than half of the participants was the time required to obtain parental consent.

## **Discussion**

Although worldwide birth incidence of cCMV infection has been estimated to be 0.64% (21), incidence varies accordingly to the level of CMV immunity in pregnant women. Birth incidence is higher (>1%) in low-resource countries where maternal seroprevalence is high (>95%) including most African and Asian countries (22). These countries also have the lowest resources. However, in countries with low maternal seroprevalence (around 55–60%), such as metropolitan France birth incidence of cCMV is expected to be around 0.4% (4,23). We performed universal screening of liveborn neonates in Mayotte and La Réunion Islands, 2 French departments located in the Indian Ocean. Incidence for cCMV were respectively 1.6-3.6% and 1.2-2.9%, therefore within range of what was expected in regions where maternal seroprevalence is high (>95%) (22). Incidence of cCMV in Mayotte and La Reunion seems indeed to be closer to the ones found in African countries where reported incidences of cCMV vary between 0.9-5.4% (24,25), than those observed in occidental countries. These results are consistent with high CMV seroprevalence in these 2 departments as reported in our study in Mayotte with 97.7% prevalence in pregnant woman, and as previously described in a study carried out in la Reunion in 2019 with 91.7% prevalence in general population (15). This can be explained by migratory flows from the Comoros island, Mauritius island, and Madagascar, as well as by the high rate of precarious situation especially in Mayotte, known to be factors linked to a higher CMV seroprevalence (13,26). Consequently, incidences observed in the 2 French islands are significantly higher compared to metropolitan France where cCMV incidence is expected to be around 0.43% (1,4) (p-value < 0.01).

In total, in our study, 36 newborns had confirmed or not excluded cCMV and all were born following non-primary maternal infection. Again, this characteristic is quite different from metropolitan France where the proportion of cCMV following non-primary infection was reported to be 48% (4). However, it is concordant with models developed to predict the burden of cCMV arising from primary and non-primary infections (27). Similarly, to data available in metropolitan France, most mothers that gave birth to an infected child following non-primary infection were living in precarious condition and parity does not seem to be a risk factor as 14/36 are nulliparus. We did not investigate whether these maternal non-primary infections were reactivations or re-infections. Therefore, it is impossible to know if current French recommendations, relying only on hygienic measures, may be of any effect on cCMV incidence in both islands (13).

In our observations, no significant difference was observed between infected and non-infected newborns regarding gestational age at birth and birth weight ( $p>0.05$ ). Among infected newborns, 15/36 had echographic abnormalities. This proportion is higher compared to what is reported in literature where most cCMV infants (85-90%) are asymptomatic at birth (1,5), which is probably mainly due to 2 reasons: (1) definition of symptomatic neonates has evolved over time and IUGR is not always part of this definition, and (2) in our study, other causes of IUGR have not been eliminated. No severe case of cCMV was observed in our study, and only 1/36 had hearing loss. For the purpose of this study, follow up of infants ended at 1 month of life, we therefore cannot provide any information on long term sequelae of these cCMV infections.

It is widely admitted that CMV PCR in urine is the gold standard for cCMV but large prospective studies showed that CMV PCR in saliva has an excellent sensitivity and an acceptable specificity, and similar performances were reported between urine and saliva (4,7,28,29). However, it is also well known that false positive cCMV diagnosed in saliva could be an issue because CMV is frequently shed in vaginal secretions and in breast milk and consequently contamination of the newborn's saliva sample could happen throughout the peripartum period (30,31). This is why we recommended positive CMV PCR in saliva to be confirmed a urine sample collected in the two weeks following birth. Unfortunately, 20/36 children of our little cohort did not come back for urine control. Overall, among the 1,026 samples tested, 16 were true positives, 5 were false positives and 20 could not be confirmed

giving a positive predictive value for cCMV screening in saliva of 39.0% to 87.8%. All false positives results were systematically associated with very low viral load (< 3.0 log copies/ml) but all true positives except one had viral load > 3.0 log copies/ml. Our results confirm previous observations that CMV PCR in saliva may be used for cCMV screening, but diagnostic of cCMV should always be confirmed on a urine sample particularly when the viral load is low (7). If such screening was performed and follow up similar to our observation, in Mayotte, 22 to 214 newborns per year would have suspected cCMV of whom only 48% will return for consultation (because of the sanitary situation, data were not interpreted for La Réunion). Finally, we should also be aware that such extra sampling to confirm or exclude cCMV diagnosis may generate anxiety for parents (32).

As the study was multicentric, results are assumed to be representative of the population of the two islands. As recommended by WHO and ANAES, we evaluated acceptability and feasibility of cCMV screening by evaluating the participation rate, which is one of the indicators of acceptance by patients and their doctor (9,10). In Mayotte, all 5 maternities participated in the study which represent 91.6% deliveries (33). Unfortunately, screening was only offered to 22.4% of the infants born during our study period. This is mostly explained by [1] the time consuming of obtaining parental consent (French language being the mother tongue of only 10% mothers in Mayotte) and [2] an insufficient number of health care providers compared to general activity (medical density is 4 times lower in Mayotte than in metropolitan France (34)). To overcome the difficulties related to informing parents who do not speak French, information could be provided during a consultation prior to delivery. In La Reunion, 2/7 maternities participated in the study representing 47.2% deliveries (35). A third maternity was also planned to participate, but it was canceled due to Covid-19 outbreak. A stock shortage in swabs due to SARS-CoV-2 outbreak also contributed to the difficulties of participation. As a result, only 44.0% of the newborns born in the two maternities during these 2 weeks were offered screening. Overall, in both islands, acceptance rate of parents was very high (99.3%) indicating that the population very well accepts cCMV screening on saliva. In addition, results of the survey are also in favor of good acceptance by health care professionals.

Our results indicate that the number of children asymptomatic at birth expected to have sequelae due to cCMV in Mayotte and la Réunion is 11-27/10,000 births, representing

27 to 62 newborns each year. If universal neonatal screening was implemented, it would allow early management of these children, whose effectiveness in improving language scores has been demonstrated (36). In France, it is mandatory to screen pregnant women for four infectious diseases: toxoplasmosis, rubella, syphilis and hepatitis B (37). Additionally, mandatory neonatal screening is performed for five other diseases phenylketonuria, congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia, cystic fibrosis and bilateral hearing impairment (38). The most frequent is congenital hypothyroidism with 3.4 cases/10,000 births which is 2 to 7 times less than the estimated number of asymptomatic cCMV newborn who will develop sequelae during childhood (39).

In conclusion, the high incidence of cCMV infection in Mayotte and La Reunion indicates it is a far more frequent issue than in metropolitan France. This diagnosis should not be overlooked, especially since the time dedicated to screening and its feeling by the parents seem to be acceptable.

## References

1. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* août 2007;17(4):253-76.
2. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Boppana SB, Novak Z, Wagatsuma VM, Oliveira P de F, et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2010;202(3):297.e1-8.
3. Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, Stirnemann JJ, Jacquemard F, Ville Y. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clin Infect Dis.* mai 2013;56(10):1428-35.
4. Leruez-Ville M, Magny J-F, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussi eres L, et al. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. *Clin Infect Dis.* 1 ao t 2017;65(3):398-404.
5. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):e177-88.
6. Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev.* nov 2011;87(11):723-8.
7. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med.* 2 juin 2011;364(22):2111-8.
8. Hamprecht K, Goelz R. Postnatal Cytomegalovirus Infection Through Human Milk in Preterm Infants: Transmission, Clinical Presentation, and Prevention. *Clin Perinatol.* 2017;44(1):121-30.
9. ANAES. Comment évaluer a priori un programme de dépistage ? Guide méthodologique, 2004. [cité 12 juin 2020]; [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide\\_programme\\_depistage\\_rap.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_programme_depistage_rap.pdf)
10. Organisation, mondiale de la santé. Wilson JMG, Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies. G n ve: 1970;
11. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier A-G, Parent Du Châtelet I, Senat M-V, Frydman R, et al. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG.* mai 2009;116(6):818-23.
12. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The « silent » global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* janv 2013;26(1):86-102.
13. Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, Baudon C, Halftermeyer-Zhou F, Le Strat Y, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010. *Epidemiol Infect.* mai 2017;145(7):1471-8.
14. N'Diaye DS, Yazdanpanah Y, Krivine A, Andrieu T, Rozenberg F, Picone O, et al. Predictive factors of cytomegalovirus seropositivity among pregnant women in Paris, France. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e89857.
15. S. Hantz, C. Critescu, A. Hermellin, B. Roquebert, F. Najjioullah, B. Garin, E. Ribot, S. Routa, S. Alain. Diversity of CMV seroprevalence in French metropole, overseas territories and Romania. 2019.

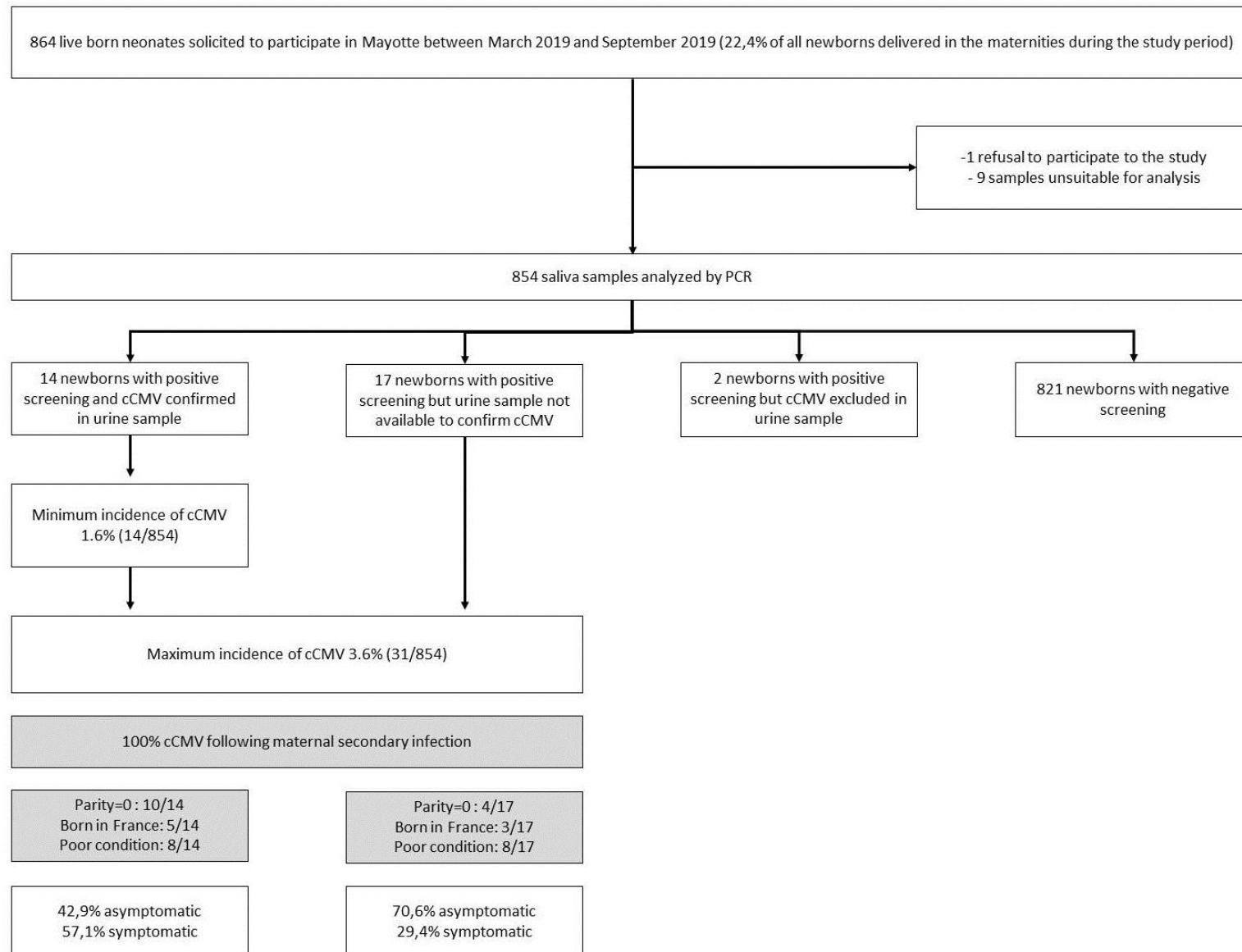


16. INSEE. Mayotte : Synthèse démographique, sociale et économique. oct 2019 [cité 18 mai 2020]; <https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/2018177/tiTEM.pdf>
17. INSEE. enquête IVQ. 2012 [cité 18 mai 2020]; <http://www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/21091/1/infos70.pdf>
18. Pauvreté et précarité à La Réunion | Insee [cité 18 mai 2020]. <https://www.insee.fr/fr/information/3897462>
19. Vauloup-Fellous C, Berth M, Heskia F, Dugua J-M, Grangeot-Keros L. Re-evaluation of the VIDAS(®) cytomegalovirus (CMV) IgG avidity assay: determination of new cut-off values based on the study of kinetics of CMV-IgG maturation. *J Clin Virol.* févr 2013;56(2):118-23.
20. Parenton F, Youssouf H, Mariotti E, Barbail A. La situation périnatale à Mayotte en 2016 : principaux résultats de l'Enquête nationale périnatale (ENP) et de son extension. *Bull Epidémiol Hebd* 2020;(1):17-27 [cité 22 juin 2020]; [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/15-16/2015\\_15-16\\_2.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_2.html)
21. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* oct 2007;17(5):355-63.
22. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis.* mai 2014;22:44-8.
23. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Calvario A, Germinario C, Bozzi A, et al. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* févr 2006;25(2):156-9.
24. van der Sande MAB, Kaye S, Miles DJC, Waight P, Jeffries DJ, Ojuola OO, et al. Risk factors for and clinical outcome of congenital cytomegalovirus infection in a peri-urban West-African birth cohort. *PLoS ONE.* 6 juin 2007;2(6):e492.
25. Montgomery JR, Mason EO, Williamson AP, Desmond MM, South MA. Prospective study of congenital cytomegalovirus infection. *South Med J.* mai 1980;73(5):590-3, 595.
26. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* juill 2010;20(4):202-13.
27. Vries JJC de, Zwet EW van, Dekker FW, Kroes ACM, Verkerk PH, Vossen ACTM. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. *Reviews in Medical Virology.* 2013;23(4):241-9.
28. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Marin LJ, Brito RM, Oliveira PFC, Coelho TB. Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection? *J Clin Virol.* juill 2006;36(3):228-30.
29. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr.* mars 2006;148(3):332-6.
30. Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* juill 2011;21(4):240-55.
31. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet.* 17 févr 2001;357(9255):513-8.

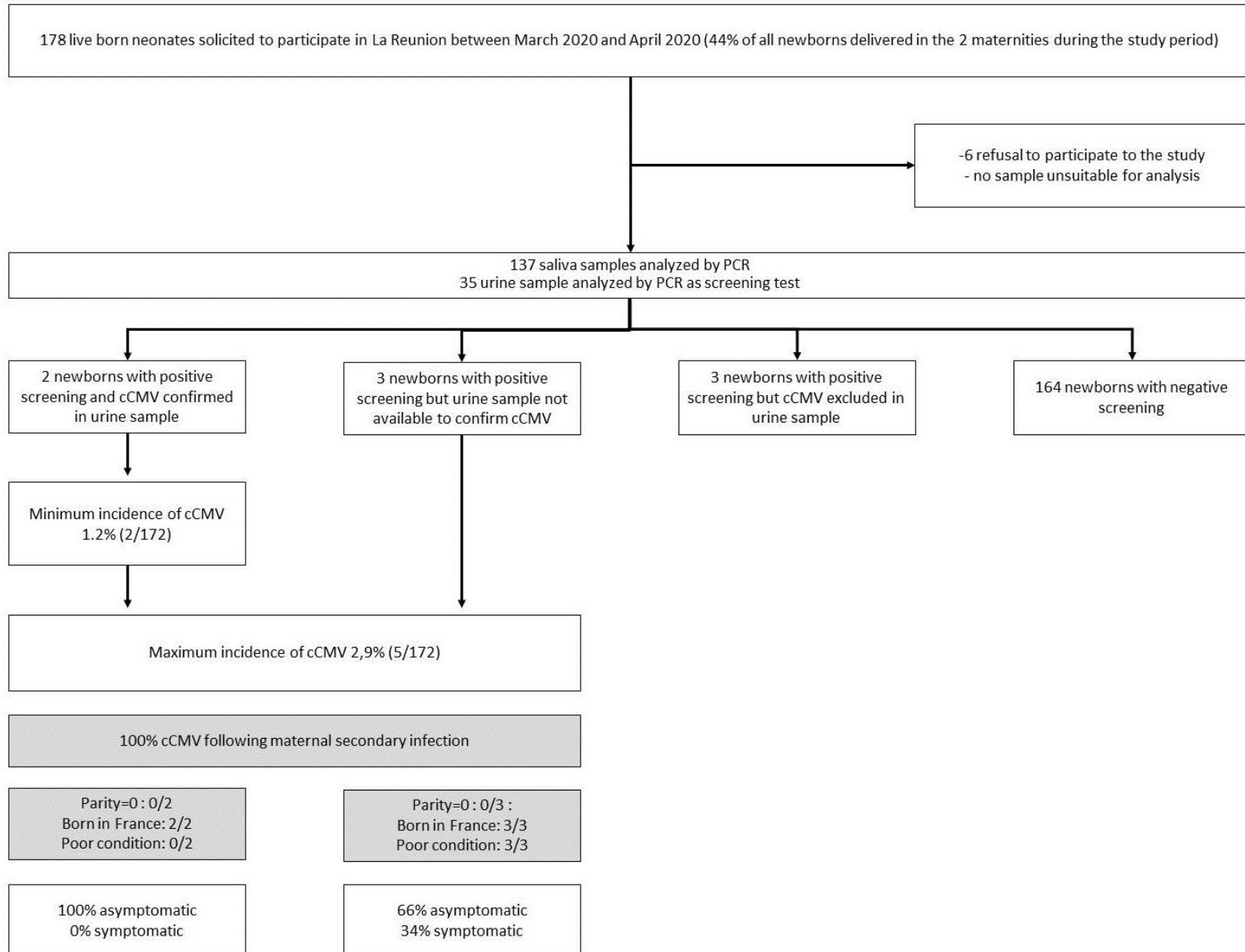
32. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge M-L, Foulon I, Luck S, Modrow S, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. *Front Pediatr.* 31 janv 2020;8.
33. ARS Mayotte. Panel 2016 des indicateurs de santé périnatale à Mayotte 2016 [cité 19 juin 2020]. <http://www.mayotte.ars.sante.fr/system/files/2019-11/PANEL%202016%20INDICATEURS%2011102018-2.pdf>
34. Ordre National des Médecins. Atlas of medical demography in France. 2018. [cité 19 juin 2020]. [https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse\\_etude/hb1htw/cnom\\_atlas\\_2018\\_0.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/hb1htw/cnom_atlas_2018_0.pdf)
35. Taux de natalité et âge moyen de la mère à la naissance en 2019, et nombre de naissances en 2018 | Insee. [cité 23 sept 2020]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012761>
36. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics.* nov 1998;102(5):1161-71.
37. Code de la santé publique. Article R2122-2. <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006911198/2003-05-27/>
38. Arrêté du 22 janvier 2010 fixant la liste des maladies donnant lieu à un dépistage néonatal. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000021763691>
39. Barry Y, Goulet V, Coutant R, Cheillan D, Delmas D, Roussey M, et al. Hypothyroïdie congénitale en France : analyse des données recueillies lors du dépistage néonatal de 2002 à 2012. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(15-16):239-47. [http://www.invs.sante.fr/beh/2015/15-16/2015\\_15-16\\_2.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_2.html)

**Figure 5. Neonates data (white squares): maximum and minimum incidence of CMV congenital infection and clinical examination at birth. Maternal data (grey squares): type of maternal infection. A. In Mayotte. B. In La Reunion.**

**A.**



**B.**



	Congenital infection	Excluded	Confirmed	Not excluded		
Mayotte	n =	823	14	17		
		Mean (SD)	<b>38.0 (3.1)</b>	<b>38.0 (1.9)</b>	<b>38.2 (2.2)</b>	
	Term (weeks)	OR univariate (IC, p)	<b>1.00</b>	<b>0.99 (0.86-1.21, p=0.927)</b>	<b>1.01 (0.88-1.23, p=0.866)</b>	
		OR multivariate (IC, p)	<b>1.00</b>	<b>1.15 (0.89-1.54, p=0.316)</b>	<b>1.08 (0.86-1.41, p=0.554)</b>	
		Mean (SD)	<b>2836.5 (693.7)</b>	<b>2658.6 (625.0)</b>	<b>2788.1 (358.8)</b>	
	Weight at birth (g)	OR univariate (IC, p)	<b>1.00</b>	<b>1.00 (1.00-1.00, p=0.342)</b>	<b>1.00 (1.00-1.00, p=0.774)</b>	
		OR multivariate (IC, p)	<b>1.00</b>	<b>1.00 (1.00-1.00, p=0.175)</b>	<b>1.00 (1.00-1.00, p=0.522)</b>	
	La Reunion	n =	167	2	3	
			Mean (SD)	<b>37.8 (3.4)</b>	<b>39.2 (2.1)</b>	<b>39.4 (1.7)</b>
		Term (weeks)	OR univariate (IC, p)	<b>1.00</b>	<b>1.22 (0.78-3.39, p=0.568)</b>	<b>1.30 (0.85-3.14, p=0.420)</b>
OR multivariate (IC, p)			<b>1.00</b>	<b>0.58 (0.20-2.05, p=0.326)</b>	<b>2.24 (1.06-6.95, p=0.079)</b>	
		Mean (SD)	<b>2743.5 (797.2)</b>	<b>3735.0 (947.5)</b>	<b>2582.7 (412.7)</b>	
Weight at birth (g)		OR univariate (IC, p)	<b>1.00</b>	<b>1.00 (1.00-1.01, p=0.070)</b>	<b>1.00 (1.00-1.00, p=0.727)</b>	
		OR multivariate (IC, p)	<b>1.00</b>	<b>1.00 (1.00-1.01, p=0.045)</b>	<b>1.00 (0.99-1.00, p=0.080)</b>	
Total		n =	990	16	20	
			Mean (SD)	<b>38.0 (3.1)</b>	<b>38.1 (1.9)</b>	<b>38.3 (2.1)</b>
		Term (weeks)	OR univariate (IC, p)	<b>1.00</b>	<b>1.01 (0.88-1.23, p=0.877)</b>	<b>1.04 (0.91-1.25, p=0.610)</b>
	OR multivariate (IC, p)		<b>1.00</b>	<b>1.06 (0.84-1.39, p=0.666)</b>	<b>1.18 (0.93-1.52, p=0.195)</b>	
		Mean (SD)	<b>2820.9 (712.6)</b>	<b>2793.1 (730.5)</b>	<b>2757.3 (363.3)</b>	
	Weight at birth (g)	OR univariate (IC, p)	<b>1.00</b>	<b>1.00 (1.00-1.00, p=0.877)</b>	<b>1.00 (1.00-1.00, p=0.691)</b>	
		OR multivariate (IC, p)	<b>1.00</b>	<b>1.00 (1.00-1.00, p=0.664)</b>	<b>1.00 (1.00-1.00, p=0.202)</b>	

**Tableau 2.** Comparison of gestational age at birth and birth weight of newborns cCMV infected, cCMV not excluded and newborn non-infected.

	Mayotte			La Réunion		
	Confirmed (n=14)	Possible (n = 17)	Total (n = 31)	Confirmed (n=2)	Possible (n = 3)	Total (n = 5)
Biological abnormality < 30 <sup>rd</sup> day of life	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
IUGR	7 (50.0)	5 (29.4)	12 (38.7)	0 (0.0)	2 (66.6)	2 (40.0)
Other ultrasound abnormality	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
abnormal OEA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	1 (33.3)	1 (20.0)

**Tableau 3. Clinical characteristics of cCMV infected newborns.**

Results are expressed as median [25th–75th percentiles] or number (%).

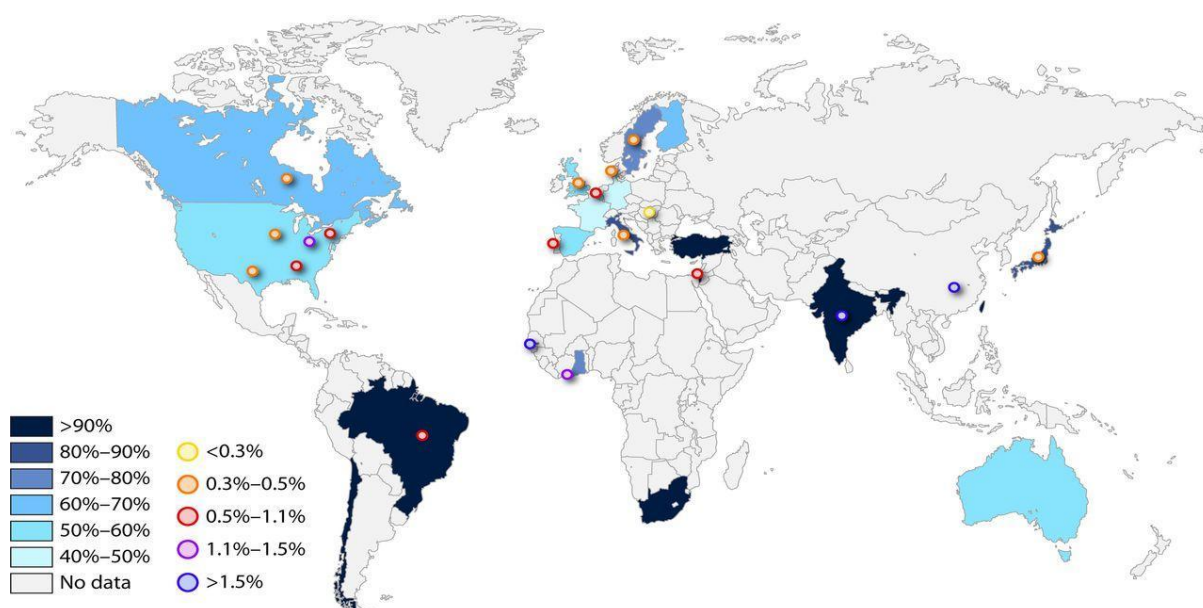
	1 acceptable	2	3	4	5 unacceptable	% answers 1 or 2 = generally acceptable
<b>Ease of collection</b>	7 (77.8)	2 (22.2)	0	0	0	100.0
<b>Time dedicated to sampling</b>	5 (55.6)	4 (44.4)	0	0	0	100.0
<b>Time spent obtaining parental consent</b>	0	5 (55.6)	3 (33.3)	0	1 (11.1)	55.6
<b>Impact on the mother-newborn relationship?</b>	7 (77.8)	2 (22.2)	0	0	0	100.0
	1 Relevant	2	3	4	5 Irrelevant	% answers 1 or 2 = generally relevant
<b>Relevance of screening?</b>	1	5	2	1	0	66.6

**Tableau 4.** Feasibility, acceptability and relevance of screening on saliva sample according to the health professionals involved.

Results are expressed as number (%).

## VI. Discussion

L'incidence des infections congénitales à CMV dans le monde est évaluée à environ 0,7% mais avec de grandes disparités selon la prévalence de l'infection maternelle (18,22). En effet, dans les pays à faible séroprévalence maternelle (50-60%), comme la France métropolitaine, l'incidence du cCMV est attendue aux environs de 0,4 – 0,7%. En revanche, dans les pays en voies de développement où la séroprévalence maternelle est supérieure à 90%, l'infection congénitale à CMV toucherait 0,9 - 5,4% des nouveau-nés (Figure 6).



**Figure 6.** Séroprévalence du CMV chez les femmes en âge de procréer (rectangles) et incidence de l'infection congénitale à CMV (cercles). D'après Manicklal et al. (20).

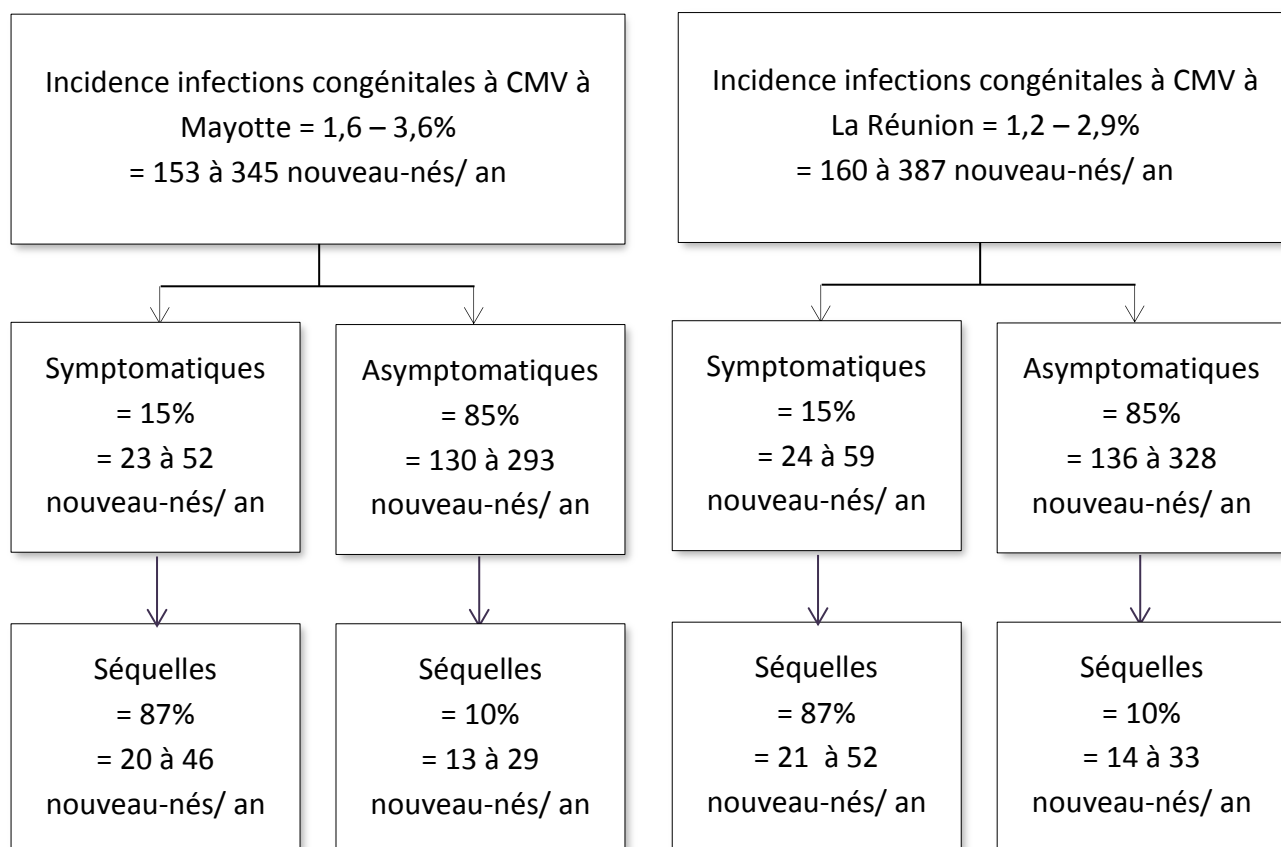
Dans notre étude, l'incidence de l'infection congénitale à CMV a été évaluée au minimum à 1,6% (maximum 3,6%) à Mayotte, et au minimum à 1,2% (maximum 2,9%) à La Réunion, ce qui est significativement bien supérieur à l'incidence estimée en France métropolitaine à 0,43% ( $p < 0,001$ ) (16,19,21,31,54). Toutefois, ces résultats sont cohérents compte tenu de la prévalence maternelle de l'infection à CMV. En effet, en Afrique, l'incidence des infections congénitales à CMV est élevée : jusqu'à 5,4% observé en 2007 en Gambie grâce à l'analyse de 741 échantillons urinaires de nouveau-nés à terme (65,66). Les incidences des infections congénitales à CMV à Mayotte et à La Réunion semblent donc être



plus proches de celles retrouvées dans les pays africains que de celle de métropole, et pourraient s'expliquer par les importants flux migratoires en provenance des Comores, de l'île Maurice et de Madagascar, ainsi que par les conditions sanitaires en particulier à Mayotte. De plus, ces résultats sont cohérents avec les données de la précédente étude de séroprévalence réalisée à la Réunion en 2019 ainsi qu'avec l'étude de N'Diaye *et al.* publiée en 2014, qui avait identifié un lieu de naissance dans les départements d'outre-mer ou dans un pays africain comme un facteur de risque plus important de séropositivité à CMV (15,64). Enfin, les populations de Mayotte et de la Réunion présentent des taux plus élevés de précarité et d'analphabétisme par rapport à la métropole, connus également pour être des facteurs liés à une séroprévalence plus élevée du CMV (14,31).

Lors du diagnostic d'infection congénitale CMV, le nouveau-né bénéficie d'un examen clinico-biologique approfondi à la recherche de signes de cette infection. Bien que les définitions symptomatique/asymptomatique ne soient pas consensuelles, pour un nouveau-né présentant en particulier une atteinte du système nerveux central (microcéphalie, microcalcifications, kystes sous-épendymaires multiples, OEA et/ou FO pathologiques) un traitement par Valganciclovir peut être discuté et semble améliorer le pronostic neurosensoriel (67,68). Chez les nouveau-nés pauci- ou asymptomatiques, un suivi pédiatrique spécifique est recommandé. Dans notre étude, parmi les 36 nouveau-nés dont l'infection à CMV *in utero* a été confirmée, ou n'a pu être formellement exclue, 15 avaient un RCIU et 1 avait une anomalie des OEA. D'après les données de la littérature, la grande majorité (88-90%) des enfants infectés *in utero* sont asymptomatiques à la naissance. Avec 41,9% et 40,0% d'anomalies échographiques chez les enfants nés à Mayotte et à la Réunion (RCIU inclus), le nombre de nouveau-nés symptomatique à la naissance semble bien supérieur aux données de la littérature. Toutefois, dans les différentes séries de la littérature, le RCIU n'est pas toujours retenu dans la définition du nouveau-né infecté symptomatique, et par ailleurs, dans notre étude, les autres causes de RCIU (nutrition, médicaments, maladies) n'ont pas été éliminées. Enfin, aucun cas sévère d'infection congénitale à CMV n'a été observé pendant la période d'étude et le suivi des enfants (dans le cadre de l'étude) ayant été interrompu à 1 mois de vie, le devenir, en particulier auditif de ces enfants n'est pas connu.

La forte incidence d'infection congénitale à CMV constatée à Mayotte et à La Réunion dans notre étude indique que c'est une infection beaucoup plus fréquente qu'en France métropolitaine. A Mayotte, les nouveau-nés ayant une infection congénitale à CMV représenteraient donc au moins 153 naissances par an sur les 9.600 naissances annuelles, et à la Réunion, au moins 160 sur les 13.364 naissances annuelles (Figure 7).

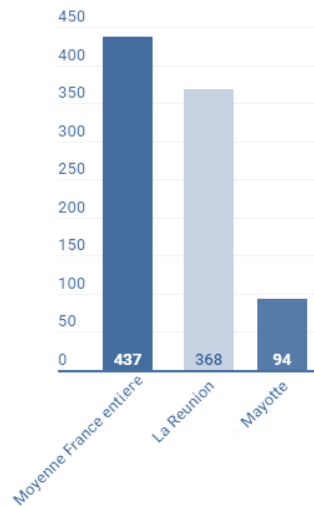


**Figure 7.** Estimation du nombre de nouveau-nés symptomatiques/asymptomatiques à la naissance, et du nombre de nouveau-nés qui développeront des séquelles neuro-sensorielles dans l'enfance par an à Mayotte et à la Réunion. Le calcul du pourcentage et du nombre d'enfants asymptomatiques qui développeront des séquelles neuro-sensorielles dans l'enfance est basé sur les études de Townsend en 2011, et de Leruez-Ville en 2017 (69,70).

On estime que les nouveau-nés présentant des symptômes cliniques ou échographiques (en anténatal) évocateurs d'une infection congénitale à CMV bénéficieront d'un prélèvement à visée diagnostic indépendamment d'une recommandation de dépistage, et du suivi approprié s'il est infecté. Le dépistage universel néonatal de l'infection congénitale à CMV permettrait donc une prise en charge spécifique et précoce des 13 à 29 nouveau-nés infectés nés asymptomatiques par an à Mayotte, et des 14 à 33 nouveau-nés

infectés nés asymptomatiques par an à la Réunion, celle-ci ayant démontré son efficacité dans l'amélioration des scores de langage. A noter que le dépistage universel de la surdité est bien effectué dans toutes les maternités de ces départements et qu'une partie des nouveau-nés infectés par le CMV présentent un déficit auditif dès la naissance. Mais ce dépistage néonatal de la surdité ne permet pas de repérer les enfants qui développeront une surdité plus tardivement dans l'enfance ni ceux présentant une anomalie unilatérale, qui n'est pas toujours reconstruée avec l'organisation actuelle (45). De plus, l'examen est normal chez 43% des nouveau-nés présentant véritablement un déficit auditif à la naissance. Enfin, les nouveau-nés infectés, sans surdité à la naissance mais avec une autre anomalie, peuvent ne pas être repérés si ces anomalies ne sont pas spécifiquement recherchées. Dans notre petite cohorte, seul un enfant sur les 36 a eu un test de dépistage de la surdité présentant une anomalie qui aura été contrôlée dans les semaines suivantes.

Ces nouveau-nés infectés bénéficient d'un suivi ORL généralement tous les 3 à 6 mois les 3 premières années, puis annuel jusque l'âge de 6 ans. Un bilan sanguin avec une numération formule sanguine ainsi qu'un dosage des transaminases est recommandé, le CMV pouvant causer des pancytopenies et des hépatites, ainsi qu'un bilan d'imagerie (IRM cérébrale, échographie trans-fontanelle, scanner). Un fond d'œil est également recommandé, pour détecter une cicatrice rétinienne, un strabisme ou une diminution de l'acuité visuelle. Un dépistage universel de l'infection congénitale à CMV à Mayotte et à La Réunion induirait ce suivi spécifique chez 240 à 560 enfants asymptomatiques à la naissance et qui le resteront. Outre, le ressenti parental qui serait à évaluer, la densité médicale à Mayotte et à la Réunion étant nettement inférieure à celle de métropole (Figure 8), il conviendrait également de s'assurer en amont de la possibilité d'un suivi pour tous ces enfants avant d'envisager un dépistage. Par exemple à Mayotte, il n'y a actuellement qu'un seul ORL qui assure cette spécialité pour les adultes et les enfants.



**Figure 8.** Densité médicale en France métropolitaine, à Mayotte et à la Réunion au 1<sup>er</sup> janvier 2018, en fonction du nombre de médecins inscrits au Conseil National de l'Ordre des médecins, pour 100.000 habitants (71).

La PCR CMV sur urines est la technique de référence pour le diagnostic de l'infection congénitale à CMV, avec une sensibilité et une spécificité proche de 100% (46,47). Toutefois, le prélèvement salivaire (par un simple écouvillonnage buccal) étant plus aisé à effectuer pour le soignant et plus agréable pour l'enfant, de nombreuses études ont évalué ses performances et retrouvent des sensibilités/spécificités équivalente aux urines (31,55). Une PCR négative dans les urines exclut l'infection congénitale, mais il existe des faux positifs dus à la contamination du prélèvement salivaire par des résidus de lait maternel ou de sécrétions génitales qui seraient encore présentes dans la bouche du nouveau-né au moment du prélèvement. C'est pourquoi, une confirmation de toute PCR salivaire positive est indispensable grâce à une PCR sur les urines. Malheureusement, dans notre petite cohorte, 20/36 nouveau-nés n'ont pas bénéficié du prélèvement de contrôle (non revenus en consultation). Globalement, parmi les 1.026 échantillons analysés, 16 étaient de vrais positifs, 5 des faux positifs de la salive et 20 n'ont été ni exclus ni confirmés, soit une valeur prédictive positive du dépistage salivaire de 39,0 – 87,8%. Les charges virales des faux positifs étaient toutes inférieures à 3.0 log copies/ml ce qui est concordant avec les données de la littérature (54). Nous confirmons donc que ce type de prélèvement est tout à fait acceptable dans le cadre d'un dépistage, sous réserve d'une meilleure observance du contrôle urinaire (51,5% des nouveau-nés dépistés positifs à Mayotte et 37,5% à la Réunion n'ont pas été revus en consultation et n'ont pas bénéficié du contrôle du résultat sur PCR

urinaire). En l'état, si ce dépistage était généralisé, on estime que 191 nouveau-nés/par an à Mayotte ne bénéficieraient pas du contrôle urinaire. Compte tenu de l'impact de la crise sanitaire liée au COVID-19 sur l'étude, l'observance du contrôle urinaire à la Réunion n'est pas interprétable. Il convient également de prendre en compte l'anxiété générée inutilement chez les parents de ces enfants chez qui on préconise un contrôle urinaire alors qu'ils ne sont peut-être pas infectés, et de ceux asymptomatiques à la naissance qui ne développeront pas de séquelle de leur infection (48).

Notre étude ayant été multicentrique, la représentativité des résultats est certainement bonne en particulier à Mayotte où les 5 maternités de l'île ont pu participer. Ces maternités prennent en charge 91,6% des accouchements de l'île, les autres ayant lieu à domicile mais le plus souvent admise en maternité à posteriori (72). Toutefois, seulement 22,4% des nouveau-nés de ces maternités ont bénéficié du dépistage. Cela pourrait s'expliquer en partie par la barrière de la langue et la difficulté d'obtenir le consentement des parents (le français n'étant la langue maternelle que d'un mahorais sur dix) malgré la disponibilité des informations en français et en shimaoré (Annexe 3), mais également par un déficit chronique de personnel médical au regard de l'activité des services de maternité (71). A La Réunion, 2 des 7 maternités de l'île ont participé à l'étude. Ces deux maternités étant de niveau 3, on pourrait penser que nos résultats soient surestimés, les grossesses les plus à risque étant orientées vers ces maternités. Toutefois, les nouveau-nés ayant une infection congénitale à CMV confirmée ne présentaient aucun signe clinique à la naissance et la grossesse s'était déroulée sans particularité. Les naissances ayant lieu dans ces 2 maternités représentent 47,2% des naissances totales de l'île (60). L'étude prévoyait initialement la participation d'une troisième maternité, mais l'initiation de l'étude dans ce 3<sup>ème</sup> centre a été retardée pour des raisons logistiques, puis annulée en raison de la crise sanitaire liées au COVID-19. Au total, 44,0% des nouveau-nés nés pendant la période d'étude dans ces 2 maternités ont été dépistés. Ce taux de participation assez faible peut s'expliquer par la faible durée de l'étude, interrompue prématurément par l'épidémie de SARS-CoV-2 moins d'un mois après son début. En effet, à Mayotte, nous avons observé que le taux de participation augmentait avec le temps, car les soignants intégraient progressivement le dépistage salivaire à leur organisation habituelle. Il est donc probable que le taux de participation à la Réunion aurait suivi le même schéma. L'épidémie de SARS-

CoV-2 a également entraîné une difficulté d'approvisionnement en écouvillons, puis une rupture de stock ayant conduit à l'arrêt de l'étude.

Le taux d'inclusion relativement faible (respectivement 22,1 et 42,5% à Mayotte et à la Réunion) aurait pu également s'expliquer par un refus de la part des parents (Annexe 4). Toutefois, ce taux de refus a été très bas (0,7%) ce qui est en faveur d'un test très bien accepté par la population. Cet aspect a également été souligné par les professionnels de santé impliqués dans le dépistage. Ce taux de participation pourrait donc être amélioré si le dépistage était implanté en dehors d'une situation de crise sanitaire (La Réunion) et si les informations aux parents pouvaient être fournies lors d'une consultation prénatale (et non à l'accouchement comme dans notre étude) en particulier pour surmonter les difficultés liées à la mauvaise compréhension du français (Mayotte).

Le nombre faible de réponses au questionnaire de fin d'étude (Annexe 5) est décevant mais s'explique par une communication insuffisante, et un manque de temps de la part des soignants. Le nombre exact de soignants ayant participé à l'étude n'étant pas connu, le pourcentage de réponses n'est pas évaluable.

Selon nos données, l'infection congénitale à CMV à Mayotte et à La Réunion pourrait être responsable de déficit auditif de 26 à 61 enfants par an qui étaient asymptomatiques à la naissance, soit 11 à 27 cas pour 10.000 naissances à Mayotte et à la Réunion. C'est donc une infection bien plus fréquente que les autres infections dont le dépistage est organisé et obligatoire en France. Elle est 3 à 8 fois plus fréquente que la toxoplasmose congénitale, et bien plus fréquente que la rubéole congénitale, dont le nombre de cas varie entre 0 et 2 par an en France depuis 2014 (73,74). Elle est également plus élevée que celle de la majorité des maladies dont le dépistage anténatal ou néonatal est recommandé en France (Tableau 5).

Nombre de cas par an pour 10.000 naissances (France) <b>(75)</b>	
<b>Dépistage néonatal universel recommandé</b>	
Phénylcétonurie	1,01 (76)
Hypothyroïdie congénitale	3,40 (61)
Hyperplasie congénitale des surrénales	0,53 (77)
Mucoviscidose	2,5
<b>Dépistage anténatal universel recommandé</b>	
Toxoplasmose	2,6
Rubéole	0,025
Syphilis	0,052
Infection congénitale à CMV	43 (métropole) 160 à 360 (Mayotte) 120 à 290 (La Réunion)
Infection congénitale à CMV symptomatique à la naissance et/ ou dans l'enfance (22%)	9,5 (métropole) 35 à 79 (Mayotte) 26 à 64 (La Réunion)
Infection congénitale à CMV asymptomatique à la naissance mais séquelles neuro-sensorielles d'apparition retardée pendant l'enfance (8,5%)	4 (métropole) 14 à 31 (Mayotte) 10 à 25 (La Réunion)

**Tableau 5. Nombre de cas des différentes maladies concernées par un dépistage recommandé pendant la grossesse ou à la naissance, par an pour 10.000 naissances en France (AFDPHE) et comparaison avec le nombre de cas estimé d'infections congénitales à CMV.**

## VII. Conclusion

Cette étude a donc montré un taux d'incidence de l'infection congénitale à CMV entre 1,6 et 3,6% à Mayotte, et entre 1,2 et 2,9% à La Réunion, significativement supérieurs au taux d'incidence estimé en France métropolitaine de 0,43%. L'infection congénitale à CMV dans ces départements touche un nombre d'enfants bien supérieur aux autres maladies dont le dépistage est recommandé. Le suivi pédiatrique et ORL adapté de ces enfants permettrait la prise en charge précoce des déficits auditifs et donc l'amélioration des scores de langage d'environ 26 à 61 enfants par an sur ces deux départements.

Concernant la faisabilité du dépistage, le faible taux de participation contraste avec le questionnaire proposé aux soignants à la fin de l'étude, qui jugent le test rapide, faisable et acceptable. Le faible taux de refus des parents ainsi que le caractère non invasif du prélèvement sont en faveur d'une bonne acceptabilité par la population. Le dépistage par PCR CMV sur la salive est sensible et spécifique, et les faux positifs sont tous associés à des charges virales très faibles, en-dessous de la limite de quantification de la méthode. Ils génèrent toutefois la convocation du nouveau-né pour une consultation pédiatrique supplémentaire, un prélèvement urinaire, et possiblement une anxiété chez les parents.

Les capacités de suivi localement des enfants infectés *in utero* par le CMV (disponibilité des médecins spécialistes) restent à documenter, la densité médicale dans ces deux départements étant nettement plus faible qu'en France métropolitaine. L'anxiété éventuelle générée chez les parents des nombreux enfants infectés asymptomatiques et qui le resteront est également à explorer par des études complémentaires.



## VIII. Références

1. CMIT. Généralités sur les infections à Herpès Virus. In: E PILLY. Vivactis Plus Ed. 2006. In.
2. ICTV Virus Taxonomy 2013. International Committee on Taxonomy of Viruses. <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
3. Vanarsdall AL, Ryckman BJ, Chase MC, Johnson DC. Human Cytomegalovirus Glycoproteins gB and gH/gL Mediate Epithelial Cell-Cell Fusion When Expressed either in cis or in trans. *J Virol.* déc 2008;82(23):11837.
4. Gerna G, Revello MG, Baldanti F, Percivalle E, Lilleri D. The pentameric complex of human Cytomegalovirus: cell tropism, virus dissemination, immune response and vaccine development. *J Gen Virol.* sept 2017;98(9):2215-34.
5. Encyclopédie médico-chirurgicale 2015 [cité 3 déc 2019]. <https://www.em-consulte.com/em/pages/encyclopedia-medica/encyclopedia-medico-chirurgicale.html>
6. Renzette N, Pokalyuk C, Gibson L, Bhattacharjee B, Schleiss MR, Hamprecht K, et al. Limits and patterns of cytomegalovirus genomic diversity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 juill 2015;112(30):E4120-4128.
7. Pass RF, Anderson B. Mother-to-Child Transmission of Cytomegalovirus and Prevention of Congenital Infection. *J Pediatr Infect Dis Soc.* sept 2014;3(Suppl 1):S2-6.
8. Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* juill 2011;21(4):240-55.
9. Stronati M, Lombardi G, Di Comite A, Fanos V. Breastfeeding and cytomegalovirus infections. *J Chemother Florence Italy.* oct 2007;19 Suppl 2:49-51.
10. Numazaki K, Fujikawa T, Chiba S. Relationship between seropositivity of husbands and primary cytomegalovirus infection during pregnancy. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* juin 2000;6(2):104-6.
11. Lanzieri TM, Kruszon-Moran D, Gambhir M, Bialek SR. Influence of parity and sexual history on cytomegalovirus seroprevalence among women aged 20-49 years in the USA. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* oct 2016;135(1):82-5.
12. Stagno S, Cloud G, Pass RF, Britt WJ, Alford CA. Factors associated with primary cytomegalovirus infection during pregnancy. *J Med Virol.* 1984;13(4):347-53.
13. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 5 mars 2009;14(9):26-32.
14. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* juill 2010;20(4):202-13.
15. N'Diaye DS, Yazdanpanah Y, Krivine A, Andrieu T, Rozenberg F, Picone O, et al. Predictive factors of cytomegalovirus seropositivity among pregnant women in Paris, France. *PloS One.* 2014;9(2):e89857.
16. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier A-G, Parent Du Châtelet I, Senat M-V, Frydman R, et al. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mai 2009;116(6):818-23.
17. van Zuylen WJ, Hamilton ST, Naing Z, Hall B, Shand A, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemiology, diagnosis and prevention. *Obstet Med.* déc 2014;7(4):140-6.

18. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* août 2007;17(4):253-76.
19. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn.* 2013;33(8):751-8.
20. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The « silent » global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* janv 2013;26(1):86-102.
21. HCSP. Prévention de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte et le nouveau-né. Rapport 2018.
22. CSHPF. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, Section des maladies transmissibles, du 8 mars 2002 relatif aux recommandations pour la prévention de l'infection à cytomégalovirus chez les femmes enceintes.
23. ANAES. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France. Rapport 2004.
24. Cordier AG, Guitton S, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Benachi A, et al. Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women in France. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* avr 2012;53(4):332-7.
25. Périllaud-Dubois C, Bouthry E, Jadoui A, Leng A, Roque-Afonso A, Vauloup-Fellous C. Positive predictive values of anti-CMV IgM and importance of CMV-IgG avidity testing in detecting maternal primary infection in three different clinical settings. A French retrospective cohort study. *Journal of Clinical Virology.* 2020;
26. Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, et al. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *J Infect Dis.* avr 1997;175(4):944-6.
27. Comité Technique de l'Echographie de dépistage prénatal. Recommandations CNEOF 2016.
28. Picone O, Grangeot-Keros L, Senat M, Fuchs F, Bouthry E, Ayoubi J, et al. Cytomegalovirus non-primary infection during pregnancy. Can serology help with diagnosis? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* janv 2017;30(2):224-7.
29. Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res.* 15 mars 2017;109(5):336-46.
30. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 17 avr 2017;43.
31. Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, Baudon C, Halftermeyer-Zhou F, Le Strat Y, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010. *Epidemiol Infect.* mai 2017;145(7):1471-8.
32. Maidji E, Genbacev O, Chang H-T, Pereira L. Developmental regulation of human cytomegalovirus receptors in cytotrophoblasts correlates with distinct replication sites in the placenta. *J Virol.* mai 2007;81(9):4701-12.
33. McDonagh S, Maidji E, Chang H-T, Pereira L. Patterns of human cytomegalovirus infection in term placentas: a preliminary analysis. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* févr 2006;35(2):210-5.
34. Waldman WJ, Knight DA, Huang EH, Sedmak DD. Bidirectional transmission of infectious cytomegalovirus between monocytes and vascular endothelial cells: an in vitro model. *J Infect Dis.* févr 1995;171(2):263-72.

35. Fisher S, Genbacev O, Maidji E, Pereira L. Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis. *J Virol.* août 2000;74(15):6808-20.
36. Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, Stirnemann JJ, Jacquemard F, Ville Y. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 2013;56(10):1428-35.
37. Giannattasio A, Di Costanzo P, De Matteis A, Milite P, De Martino D, Bucci L, et al. Outcomes of congenital cytomegalovirus disease following maternal primary and non-primary infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2017;96:32-6.
38. Khalil A, Jones C, Ville Y. Congenital cytomegalovirus infection: management update. *Curr Opin Infect Dis.* juin 2017;30(3):274-80.
39. Carrara J, Delaveaucoupet J, Cordier AG, Vauloup-Fellous C, Senat MV, Ayoubi JM, et al. Étude descriptive de signes échographiques anténataux de 34 cas d'infections congénitales à cytomégalovirus. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 avr 2016;45(4):397-406.
40. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* oct 2007;17(5):355-63.
41. Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Tassis B, Nicolini U, Fabbri E, et al. Human cytomegalovirus (HCMV) DNAemia in the mother at amniocentesis as a risk factor for iatrogenic HCMV infection of the fetus. *J Infect Dis.* 15 févr 2008;197(4):593-6.
42. Gabbay-Benziv R, Gabbay-Ben Ziv R, Yogeve Y, Peled Y, Amir J, Pardo J. Congenital cytomegalovirus infection following antenatal negative diagnostic amniotic fluid analysis - a single center experience. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* sept 2012;25(9):1787-90.
43. Bilavsky E, Pardo J, Attias J, Levy I, Magny J-F, Ville Y, et al. Clinical Implications for Children Born With Congenital Cytomegalovirus Infection Following a Negative Amniocentesis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 01 2016;63(1):33-8.
44. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol.* juin 2000;95(6 Pt 1):881-8.
45. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, et al. A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics.* févr 2017;139(2).
46. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sánchez PJ, Stewart A, et al. Urine Collection Method for the Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* août 2015;34(8):903-5.
47. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sánchez PJ, Bernstein DI, et al. Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens. *J Infect Dis.* 1 nov 2014;210(9):1415-8.
48. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge M-L, Foulon I, Luck S, Modrow S, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. *Front Pediatr.* 31 janv 2020;8.
49. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics.* nov 1998;102(5):1161-71.
50. Wilson JMG, Jungner G, Organisation Mondiale de la Santé. Principes et pratique du dépistage des maladies. 1970.

51. James SH, Kimberlin DW. Advances in the Prevention and Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Curr Opin Pediatr.* févr 2016;28(1):81-5.
52. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):e177-88.
53. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med.* 2 juin 2011;364(22):2111-8.
54. Leruez-Ville M, Magny J-F, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussièrès L, et al. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2017;65(3):398-404.
55. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Marin LJ, Brito RM, Oliveira PFC, Coelho TB. Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection? *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juill 2006;36(3):228-30.
56. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr.* mars 2006;148(3):332-6.
57. HAS. Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalovirus. *Argumentaire.* 2015.
58. INSEE. Mayotte : Synthèse démographique, sociale et économique. oct 2019 [cité 18 mai 2020]; <https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/2018177/tiTEM.pdf>
59. INSEE. enquête IVQ. 2012 [cité 18 mai 2020]; <http://www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/21091/1/infos70.pdf>
60. Taux de natalité et âge moyen de la mère à la naissance en 2019, et nombre de naissances en 2018 | Insee [cité 23 sept 2020]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012761>
61. Parenton F, Youssouf H, Mariotti E, Barbail A. La situation périnatale à Mayotte en 2016 : principaux résultats de l'Enquête nationale périnatale (ENP) et de son extension. *Bull Epidémiol Hebd* 2020;(1):17-27 [cité 22 juin 2020]; [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/15-16/2015\\_15-16\\_2.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_2.html)
62. INSEE. Estimations de population par sexe et âge au 1er janvier 2020 [cité 26 août 2020]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>
63. Pauvreté et précarité à La Réunion | Insee [cité 18 mai 2020]. <https://www.insee.fr/fr/information/3897462>
64. S. Hantz, C. Critescu, A. Hermellin, B. Roquebert, F. Najjioullah, B. Garin, E. Ribot, S. Routa, S. Alain. Diversity of CMV seroprevalence in French metropole, overseas territories and Romania. 2019.
65. van der Sande MAB, Kaye S, Miles DJC, Waight P, Jeffries DJ, Ojuola OO, et al. Risk factors for and clinical outcome of congenital cytomegalovirus infection in a peri-urban West-African birth cohort. *PLoS One.* 6 juin 2007;2(6):e492.
66. Montgomery JR, Mason EO, Williamson AP, Desmond MM, South MA. Prospective study of congenital cytomegalovirus infection. *South Med J.* mai 1980;73(5):590-3, 595.
67. Lombardi G, Garofoli F, Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* oct 2010;23 Suppl 3:45-8.

68. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis.* 15 mars 2008;197(6):836-45.
69. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson S-A, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 2013;56(9):1232-9.
70. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* janv 2017;38:97-107.
71. Ordre National des Médecins. Atlas de la démographie médicale en France 2018 [cité 10 sept 2020]. [https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse\\_etude/hb1htw/cnom\\_atlas\\_2018\\_0.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/hb1htw/cnom_atlas_2018_0.pdf)
72. ARS Mayotte. Panel 2016 des indicateurs de santé périnatale à Mayotte 2016 [cité 19 juin 2020]. <http://www.mayotte.ars.sante.fr/system/files/2019-11/PANEL%202016%20INDICATEURS%2011102018-2.pdf>
73. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* janv 2016;84(1):22-33.
74. Santé Publique France. Rubéole [cité 19 juin 2020]. /maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole
75. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE).
76. HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins : Phénylcétonurie. 2018.
77. HAS. Évaluation de l'intérêt de limiter le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales aux nouveau-nés de plus de 32 SA. Recommandation de Santé publique. 2017.

## IX. Annexes

### Annexe 1. Protocole de prélèvement salivaire

# PROTOCOLE : PRELEVEMENT DE SALIVE POUR LE DEPISTAGE NEONATAL DU CMV

REMETTRE LE  
CONSENTEMENT  
PARENTAL



FAIRE LE PRELEVEMENT EN SALLE D'ACCOUCHEMENT :  
APPLIQUER L'ECOUVILLON SUR LA FACE INTERNE  
DE LA JOUE  
20 A 30 SECONDES



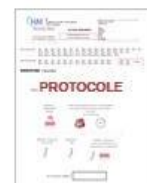
REMETTRE L'ECOUVILLON  
DANS LE TUBE



ETIQUETER LE  
TUBE



DEPOSER L'ECOUVILLON  
LA FEUILLE DE DEMANDE ET LE  
CONSENTEMENT AU LABORATOIRE



**NOTE D'INFORMATION MINEUR**

**Evaluation de la prévalence de l'infection congénitale à CMV sur l'île de la Réunion**

**CMVOI**

**Version n°1**

Promoteur de la recherche : CHU de la Réunion

Investigateur coordonnateur/principal : Dr Marie Gromand

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose la participation de votre enfant à une recherche dont le CHU de la Réunion est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au médecin.

La participation de votre enfant est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas que votre enfant prenne part à cette recherche, il continuera à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

**Pourquoi cette recherche ?**

Votre maternité propose un dépistage systématique du Cytomégalovirus (CMV) chez les nouveau-nés. Le CMV est un virus qui peut dans certains cas rares affecter le développement de l'enfant infecté alors même qu'il ne présente pas de signes cliniques à la naissance.

### **Comment va se dérouler cette recherche ?**

Nous proposons, après la naissance, le dépistage systématique pour tous les enfants à partir d'un simple prélèvement de salive. Pour cela un coton sera passé à l'intérieur de la bouche de votre bébé contre sa joue. En cas de dépistage positif, vous en serez informée par un pédiatre de la maternité qui vous proposera de confirmer le diagnostic, de faire des examens complémentaires et qui mettra en place une surveillance adaptée. Si le diagnostic est confirmé, une analyse des prélèvements que vous avez eus durant votre grossesse pourra être effectuée.

### **Quels sont vos droits ?**

Dans le cadre de la recherche à laquelle le CHU de la Réunion propose de faire participer votre enfant, un traitement informatique de ses données personnelles va être mis en œuvre. A cette fin, les données médicales le concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un code et/ou ses initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de la Réunion

Conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Ouest et Outre Mer 2.
- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux,
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par le médecin de votre enfant dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.



### Annexe 3. Lettre d'information en Shimaoré

#### LETTRE D'INFORMATION SUR LE CYTOMEGALOVIRUS DESTINEE AUX FEMMES ENCEINTES

Loptali yo ou dzalissa assou moujoudzani anba moinagnou a dzaloi a tso joi a ngaliwé naka ana microbou irongoloio CMV. Iyo microbou ilo anba harimoi wanatsa wa chachi tou, yojo méгна ou ongoi léra wat houwawo bila kav'tsoka dalili ya chitrou soukou a dzaloi.

Yo démana, ra tso véndza moina a mo dzaloi ri galiyé néka hari moi maré yahé, voi dalili anba microbou iyo CMV ya mouilini hahé. Maré yao ya tso régoi na coton itso triloï o harimou savou lahé.

Néka test ya maré ya positif, toibibou wa wanatsa atsomou joudzani mou fagné examens zayidi paré rijoué néka couéli microbou ya mwilini hahé. Néka kouéli moinagnou ana yo, moina atso dougoi.

Iyo kayissi faroudwi, otsojoi ou haré moinaho kassi fagniloué zi examen.

Néka outsaha mayélédzо zayidi ou tso joi ou hiré ma toibibou aou ma zimfirmier wa fagnao hazi lapoutali.

Examen izo zi tsaha zi fagniloué, assibabou ritsaha rijoué, anba wanatsa wa guavi dé walionao Cmv mwilinihao, maoré hounou.

Léra moutso hisso somao mayélédzо yatrou na néka mou para piya ma djawabou ya ma souala ya you, néka mou koubali ilazimou mou signé feuilli ini, paré mouri joudzé amba kouéli mou koubali éssa moi hachiri na tronguo ramoibiyani zo.

Tsa hachiri na koikilé mayélédzо na voloio anba moinagou atsojoi lera aliyo mibani hangou aguiyé microbou ihirwao CMV, na iyo yo honéhou néka lera a dzaloi afagniwa zi examens na élédzézawo.

## Annexe 4. Formulaire de consentement



CMVOI  
Version n° 1 du 20/01/2020



---

### FORMULAIRE DE CONSENTEMENT MINEUR

#### *DEPISTAGE NEONATAL DU CMV*

#### *CMVOI – CHU REUNION*

#### **Version n°1**

Promoteur de la recherche : CHU de la Réunion

Investigateur coordonnateur/principal : Dr Marie Gromand

Nous soussignés, Mme.....(nom, prénom) ou M..... (nom, prénom), parents de .....(nom, prénom de l'enfant) certifions avoir lu et compris la note d'information qui nous a été remise.

Nous avons eu la possibilité de poser toutes les questions que nous souhaitons au Pr/Dr ..... (nom, prénom) qui nous a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à la participation de notre enfant à cette recherche.

Nous connaissons la possibilité qui nous est réservée d'interrompre la participation de notre enfant à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier notre décision et nous ferons notre possible pour en informer le médecin qui suit notre enfant dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

Nous avons eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour la santé de notre enfant seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

Nous sommes informés que la possibilité qu'une partie des prélèvements effectués à l'occasion de ce protocole de recherche soit conservée pour une utilisation ultérieure à des fins de recherche. Nous avons également été informés de notre droit à nous opposer à ce que cette conservation et cette utilisation ultérieure à des fins de recherche aient lieu.

Nous avons pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Ouest et Outre Mer 2 et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Nous acceptons que les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

Nous acceptons que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé sous la responsabilité du promoteur.

Nous avons bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, nous disposons d'un droit d'accès et de rectification. Nous disposons également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui suit notre enfant dans le cadre de cette recherche et qui connaît son identité.

Notre consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à l'égard de notre enfant. Notre enfant conserve tous les droits garantis par la loi.

Les résultats globaux de la recherche nous seront communiqués directement, si nous le souhaitons, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

---

**AYANT DISPOSE D'UN TEMPS DE REFLEXION SUFFISANT AVANT DE PRENDRE NOTRE  
DECISION, NOUS ACCEPTONS LIBREMENT ET VOLONTAIREMENT QUE NOTRE ENFANT  
PARTICIPE A LA RECHERCHE : DEPISTAGE NEONATAL DU CMV**

OUI      NON

**Nous pourrons à tout moment demander des informations complémentaires au médecin qui a proposé à notre enfant de participer à cette recherche.**

Fait à .....

le

Signature d'un titulaire de l'autorité parentale :

Fait à .....

le

Signature du médecin

## Annexe 5. Questionnaire de fin d'étude

\*Obligatoire

### 1. Facilité du prélèvement ? \*

Une seule réponse possible.

1 2 3 4 5

Facile      Difficile

### 2. Temps dédié au prélèvement (hors obtention du consentement)? \*

Une seule réponse possible.

1 2 3 4 5

Acceptable      Non acceptable

### 3. Temps passé à recueillir le consentement \*

Une seule réponse possible.

1 2 3 4 5

Acceptable      Inacceptable

### 4. Retentissement sur la relation mère enfant ? \*

Une seule réponse possible.

1 2 3 4 5

Aucune      Forte

### 5. Que pensez vous de la pertinence de ce dépistage ? \*

Une seule réponse possible.

1 2 3 4 5

Pertinent      Non pertinent

### 6. Si vous n'avez pas été exhaustif dans les propositions de dépistage aux parents, quelles en sont les raisons ?

Une seule réponse possible.

Manque de temps pour faire le prélèvement

Difficulté à recueillir le consentement

Autre : \_\_\_\_\_

### 7. Autre remarque ?

---

---

---

---

---

## Intérêt et faisabilité du dépistage salivaire de l'infection congénitale à CMV dans les départements français de l'océan indien

**Introduction :** L'infection congénitale à cytomégalovirus (cCMV) touche environ 3.400 nouveau-nés chaque année en France, dont 700 en garderont des séquelles, principalement un déficit auditif. L'objectif est d'évaluer l'incidence du cCMV dans les 2 départements français de l'Océan Indien, Mayotte et La Réunion, et l'intérêt et la faisabilité du dépistage néonatal universel salivaire. Pour cela, un dépistage néonatal universel du CMV a été instauré à Mayotte pendant 7 mois en 2019 et à La Réunion pendant 1 mois en mars 2020.

**Méthodes :** Des écouvillons de salive ont été prélevés au cours des trois premiers jours de vie et testés pour le CMV par PCR. En cas de test salivaire positif, un prélèvement urinaire de contrôle a été recommandé pour confirmer ou exclure une cCMV. Enfin, une courte enquête a permis d'évaluer si ce dépistage était acceptable et faisable selon les soignants.

**Résultats :** 1.026 nouveau-nés ont été dépistés. À Mayotte, l'incidence du cCMV est évaluée à au moins 1,6% (IC à 95% 0,94 - 2,81), et si l'on considère les cas qui n'ont pu être exclus par PCR urinaire, l'incidence s'élève à 3,6% (IC à 95% 2,52 - 5,17). À La Réunion, l'incidence a été évaluée à 1,2% (IC à 95% 0,20 - 4,57) - 2,9% (IC à 95% 1,08 - 7,02). Seuls 0.7% des parents ont refusé le dépistage. La principale anomalie clinique observée chez le nouveau-né infecté était le retard de croissance intra-utérin. Les taux de participation sont faibles (22,4% à Mayotte et 44,0% à La Réunion) mais l'enquête de fin d'étude et le taux de consentement parental sont en faveur d'une bonne acceptation et d'une bonne faisabilité.

**Conclusion :** L'infection par le cCMV à Mayotte et à La Réunion est plus fréquente qu'en France métropolitaine. Ce dépistage pourrait être envisagé, d'autant plus que le temps consacré au dépistage et son ressenti par les parents semblent acceptables.

---

## Interest and feasibility of saliva screening for congenital CMV infection in the French departments of the Indian Ocean

**Objectives:** Congenital cytomegalovirus (cCMV) infection affects around 3,400 newborns each year in France, of whom 700 will develop sequelae, primarily sensorineural hearing loss. Our objectives were (1) to evaluate incidence of cCMV in two French departments located in the Indian Ocean: Mayotte and La Reunion, and (2) evaluate interest and feasibility/acceptability of universal screening of cCMV at birth.

**Material and methods:** We implemented a universal neonatal CMV screening in Mayotte during 7 months in 2019 and in La Réunion during one month in March 2020. Saliva swabs were collected in the first three days of life, and tested for CMV DNA by PCR. A short survey allowed evaluating whether this screening is acceptable and feasible.

**Results:** A total of 1,026 newborns were screened: 854 in Mayotte and 172 in La Reunion. In Mayotte, cCMV incidence was evaluated at a minimum of 1.6% (95% CI 0.94 - 2.81). In La Reunion, cCMV incidence was evaluated at a minimum of 1.2% (95% CI -0.20 - 4.57). All cCMV infants were born to mothers with non-primary CMV infection. Only 0.7% parents refused the screening.

**Conclusions :** cCMV incidence in Mayotte and La Reunion is higher than in metropolitan France. This diagnosis should not be overlooked, especially since the time dedicated to screening and its feeling by the parents seem to be acceptable.

---

## Thèse de doctorat en pharmacie

**Spécialité :** BIOLOGIE MEDICALE

---

**Mots-clés/ Keywords :** Congenital cytomegalovirus, neonatal screening, saliva, incidence, Indian Ocean.

---

UFR des SCIENCES PHARMACEUTIQUES, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex