

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Corrélation de l'imagerie fœtale avec le statut sérologique néonatal
chez les patientes présentant une séroconversion materno-fœtale à
CMV : étude rétrospective monocentrique sur 10 ans**

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2021 à 16 heures
au Pôle Formation

par Anne ROMAND-VANLIERDE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe PUECH

Assesseurs :

Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Madame le Docteur Sylvie CHEKAF-JORIOT

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Tiphaine DE BROUCKER-FOURQUET

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations :

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

ADN : Acide Désoxyribonucléique

BIP : Diamètre Bipariétal

CERIM : Comité d’Ethique de la Recherche en Imagerie Médicale

CMV : Cytomégalovirus

CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

DCD : Décédé

DIM : Département d’Informatique Médical

FSE : Fast Spin Echo

FP : Faux positif

IgG : Immunoglobulines de type G

IgM : Immunoglobulines de type M

IMG : Interruption Médicalisée de Grossesse

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

PC : Périmètre crânien

PCR : Polymerase Chain Reaction

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin

SA : Semaine d’Aménorrhée

V3 : 3ème Ventricule

VL : Ventricule Latéral

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

Table des matières

INTRODUCTION.....	7
MATERIELS ET METHODES	12
A. Population	12
B. Recueil des données	14
C. IRM fœtales	14
D. Analyse des données	15
RESULTATS.....	16
A. Caractéristiques maternelles	16
B. Explorations anténatales	17
1. Echographie	17
2. Amniocentèse	18
3. IRM cérébrale fœtale	18
C. Corrélation de l'échographie anténatale et de l'IRM cérébrale fœtale	24
1. Signes suspects de fœtopathie avec IRM cérébrale normale	24
2. Signes échographiques cérébraux suspects de fœtopathie infirmés par l'IRM	25
3. Lésions cérébrales visualisées uniquement en IRM	26
a) Echographie cérébrale considérée comme normale	26
b) Autres signes suspects de fœtopathie à CMV	27
D. Sérologies post-natales	31
E. Place de l'imagerie selon la décision d'amniocentèse	31
1. Chez les patientes qui refusent l'amniocentèse	31
2. Chez les patientes qui acceptent l'amniocentèse	32
DISCUSSION	34
CONCLUSION.....	40
REFERENCES.....	41
ANNEXES	44

RESUME :

Contexte : Le cytomégalo­virus (CMV) est la cause la plus fréquente d'infection congénitale. Environ 5 à 10% des enfants infectés in utero naissent avec des lésions organiques. Deux stratégies de prise en charge anténatale sont possibles en cas de séroconversion maternelle, la première comportant une amniocentèse systématique et une IRM cérébrale fœtale en cas de positivité, et la seconde une surveillance échographique rapprochée avec proposition d'amniocentèse dès l'apparition d'une anomalie échographique.

Objectif : Préciser la place de l'IRM cérébrale fœtale dans le suivi des patientes avec séroconversion avérée au CMV y compris si l'infection fœtale n'est pas prouvée.

Méthode : Etude observationnelle rétrospective des patientes adressées pour suspicion d'infection materno-fœtale au CMV dans notre Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Recueil des résultats sérologiques maternels, fœtaux et néonataux du CMV et de l'ensemble des données échographiques et IRM réalisées pendant la grossesse.

Résultats : Sur les 143 patientes adressées à notre centre de référence pour suspicion de séroconversion à CMV entre 2011 et 2020, 41 patientes (29%) ont été incluses. Quinze patientes (37%) acceptaient l'amniocentèse avec un taux de positivité de 67%. Sur l'échographie de référence, 20 fœtus (49%) présentaient des signes d'appel de fœtopathie à CMV et 12 (27%) présentaient des anomalies du pôle céphalique, infirmées en IRM dans 5 cas (12%). En IRM, 8 fœtus sur 41 (20%) présentaient des anomalies cérébrales dont une IRM (2%) retrouvait des anomalies cérébrales non vues en échographie. Chez les patientes ayant refusé

l'amniocentèse, la concordance du couple échographie/IRM cérébrale était de 65% alors qu'elle était de 80% chez les patientes l'ayant acceptée.

Conclusion : L'IRM cérébrale est un bon complément de l'échographie de référence dans le suivi des patientes avec séroconversion avérée au CMV. Lorsque l'infection congénitale est prouvée, elle peut détecter des lésions supplémentaires. Lorsque l'amniocentèse n'est pas réalisée, elle peut infirmer des anomalies suspectées en échographie et rassurer les familles.

INTRODUCTION

Le cytomégalo virus est la cause la plus fréquente d'infection congénitale (1) et la 1^{ère} cause de surdité de perception d'origine non génétique pendant l'enfance (2). Il touche 0,3 à 0,5% des naissances en Europe de l'Ouest, et jusqu'à 6% de celles des pays en développement.

Le cytomégalovirus (CMV) est un virus à ADN de la famille des Herpesviridae (3). Il est transmis par voie horizontale lors d'un contact intime avec les liquides organiques : salive, urine, sécrétions sexuelles et lait maternel. Le CMV est excrété pendant des mois après l'infection voire pendant plusieurs années ou persiste à l'état de latence et peut être excrété à nouveau en cas d'immunodépression.

Les enfants infectés représentent une source majeure d'infection pour les adultes qui s'occupent d'eux (y compris les femmes enceintes).

En France, l'incidence des infections cong nitaless à CMV reste peu documentée (1,4) mais est estimée à 800 pour 100 000 naissances vivantes soit 1440 à 4000 nouveau-nés infectés par an. Des études (5,6) estiment la prévalence de l'immunité anti-CMV chez la femme enceinte en début de grossesse autour de 45,6%. La séroprévalence maternelle augmente avec l'âge, la parité (7) (rôle de la transmission du virus par les enfants en bas âge (8)) et le lieu de naissance des mères (6) (gradient Nord/Sud). Parmi ces femmes, l'incidence des primo-infections maternelles est de 0,6 à 1,4%.

Une primo-infection survenant en cours de grossesse, conduit à une transmission au f etus dans 30 à 50% des cas. Le taux de transmission augmente

modérément au long de la grossesse (30% au 1^{er} trimestre, 40% au 2^{ème} trimestre et 60% au 3^{ème} trimestre). Les infections survenant au 1^{er} trimestre sont les plus sévères (9–13).

L'incidence des infections congénitales après réactivation ou réinfection serait inférieure à 2% parmi les femmes immunes (14). La transmission au fœtus est rare, de l'ordre de 0,2 à 2% mais peut être symptomatique et à l'origine de séquelles neurologiques.

L'infection fœtale n'est pas synonyme de fœtopathie (10,15) car 85% des nouveaux nés seront asymptomatiques à la naissance et le resteront. Néanmoins des lésions essentiellement cérébrales et des séquelles à type de handicap neurologique (retard psychomoteur, surdité unilatérale ou bilatérale, retard de langage...) sont possibles.

L'atteinte la plus grave est appelée "maladie des inclusions cytomégaliqes". Elle concerne 5% des nouveaux nés symptomatiques avec une atteinte pluriviscérale sévère entraînant 10 à 20% de décès et 60% de séquelles graves. Dans les autres cas d'infection symptomatique on estime la prévalence des séquelles permanentes à 80-90% alors qu'elle ne concerne que 5 à 15% des cas d'infection asymptomatique.

En France, il n'est pas recommandé de réaliser un dépistage sérologique systématique (5,16) de l'infection à CMV pendant la grossesse en raison de l'absence de traitement, de la difficulté d'établir un pronostic et des conséquences négatives du dépistage (augmentation de l'anxiété et des fausses couches

iatrogènes liée à l'amniocentèse). Les effets délétères du dépistage prédominent sur les risques de déficit ou de séquelles graves liées à l'infection.

Les circonstances de découverte de la séroconversion maternelle au CMV peuvent être un tableau clinique évocateur (syndrome pseudo-grippal) (3), des signes d'appel échographiques ou une sérologie positive réalisée à l'occasion d'un dépistage systématique. Une sérologie maternelle IgG et IgM anti-CMV (16) est réalisée pour préciser le statut sérologique de la mère avec une mesure d'avidité des IgG en cas de positivité des IgM dans l'optique d'établir la date de la conversion inférieure ou supérieure à 3 mois.

Le diagnostic positif d'infection fœtale se fait pendant la grossesse 6 semaines après l'infection par prélèvement de liquide amniotique pour rechercher le virus par culture ou PCR, ou à la naissance par PCR urinaire fœtale préférentiellement.

La prise en charge en cas d'infection maternelle doit être réalisée par une équipe pluridisciplinaire dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Le diagnostic d'infection maternelle à CMV pose essentiellement la question de pratiquer une interruption médicale de grossesse (IMG), qui peut être réalisée quel que soit l'âge gestationnel si le fœtus est atteint d'une affection d'une particulière gravité.

Deux stratégies de prise en charge sont possibles en cas de séroconversion maternelle (4):

- La réalisation d'une surveillance échographique mensuelle rapprochée ainsi qu'une amniocentèse après 20SA et d'une IRM cérébrale fœtale au 3^{ème} trimestre si l'infection a été transmise au fœtus et que la grossesse est poursuivie.
- La surveillance échographique mensuelle rapprochée seule avec proposition d'amniocentèse lors de l'apparition d'anomalie échographique. L'IRM cérébrale fœtale est proposée au cas par cas.

La pratique de l'amniocentèse comporte un risque de fausse couche de 0,5 à 1% selon l'expérience de l'opérateur. D'après le rapport sur les infections congénitales à CMV réalisé par l'InVS en 2016 (1) sa pratique varie entre 33 et 67% selon les circonstances de découvertes et la notion d'anomalies échographiques.

L'IRM cérébrale fœtale est un complément très utile à l'échographie à la fois pour préciser des images suspectes échographiques ou rechercher des lésions difficiles à mettre en évidence en échographie (17–19). Elle est réalisée après 30 SA (20) par des radiologues spécialisés en imagerie anténatale. De nombreuses études (21,22) montrent des résultats concordants entre l'échographie et l'IRM fœtale. La présence d'anomalies cérébrales à l'échographie et à l'IRM à une valeur prédictive positive (VPP) de risque de lésions cérébrales de 100%, de plus l'absence d'anomalie cérébrale à la fois à l'échographie et à l'IRM exclut le risque de handicap dans 88% des cas (4).

Le nombre de dossiers présentés en Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) ne cesse d'augmenter, plus 12% entre 2015 et 2018 en France alors que le nombre de prélèvements invasifs à visée diagnostique diminue, moins 16% sur la même période (23). L'imagerie fœtale prend alors une place déterminante dans le bilan prénatal, pour rechercher des arguments confirmant ou infirmant l'atteinte fœtale chez les femmes présentant une séroconversion. A notre connaissance, l'IRM cérébrale fœtale n'a été étudiée que dans des séries où l'infection congénitale à CMV était prouvée. (24,25).

L'objectif de notre étude était donc de corréler de façon rétrospective l'imagerie fœtale par échographie et IRM au statut sérologique néonatal dans une série de patientes suivies pour une séroconversion avérée à CMV, dans le but de préciser la place de ces explorations dans le suivi des patientes, y compris si l'infection fœtale n'était pas prouvée.

MATERIELS ET METHODES

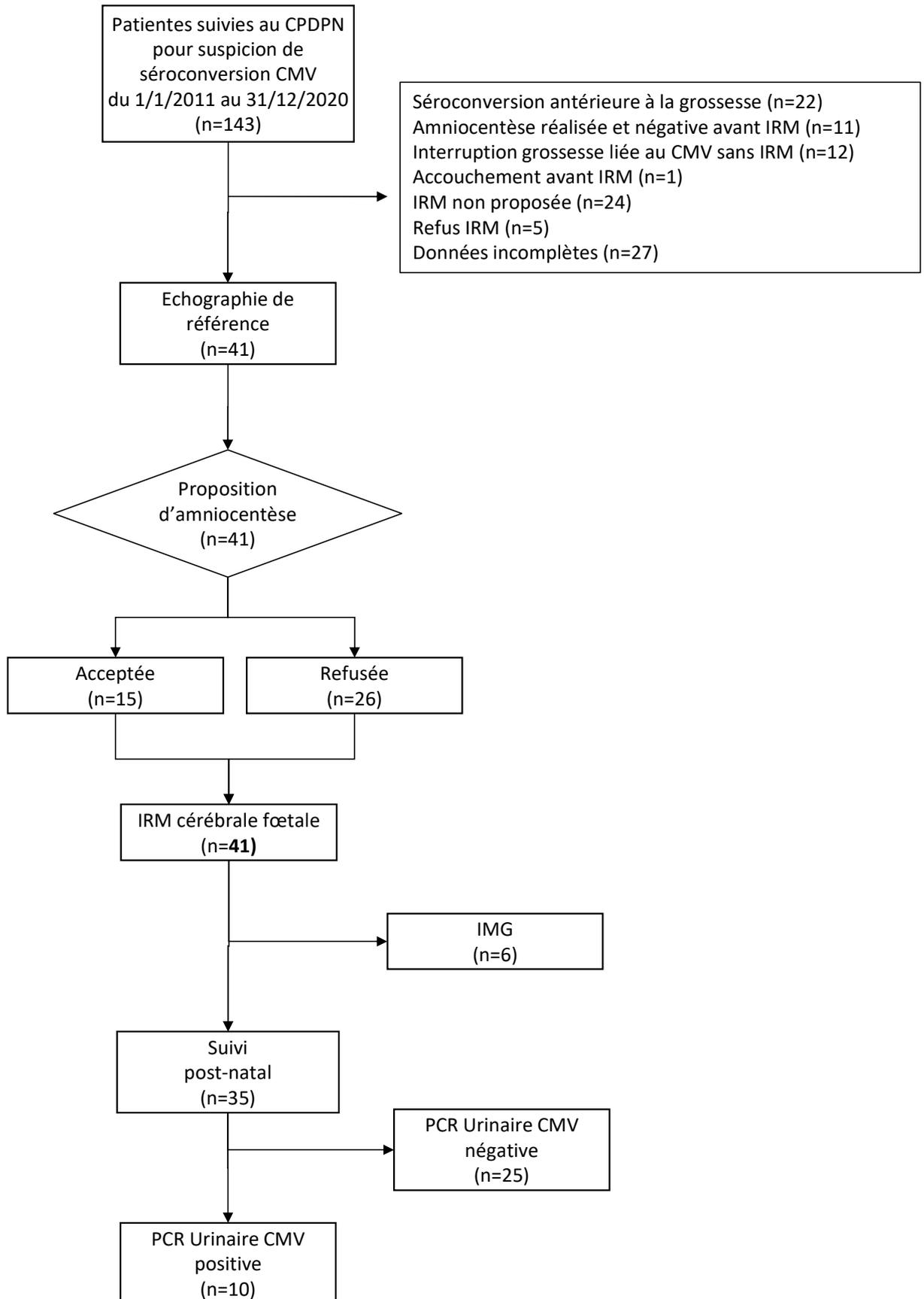
A. Population

Après validation de notre protocole par un comité d'éthique (CERIM numéro IRB CRM-2104-154) (**Annexe 1**), nous avons analysé rétrospectivement l'ensemble des dossiers médicaux des patientes adressées pour suspicion d'infection materno-fœtale à CMV au CPDPN de notre centre hospitalo-universitaire entre janvier 2011 et décembre 2020. Ces dossiers ont été consolidés grâce aux informations du Département d'Informatique Médical (DIM) et au registre du CPDPN.

Les critères d'inclusion étaient : (a) suspicion de séroconversion materno-fœtale à CMV, (b) patientes et nouveau-nés suivis par le CPDPN de notre centre, (c) disponibilité des données de l'échographie de référence, (d) IRM fœtale réalisée dans notre centre. Les critères d'exclusion étaient : (a) séroconversion infirmée après l'inclusion soit par récupération d'une sérologie positive antérieurement à la grossesse, soit par une amniocentèse négative réalisée avant l'IRM, (b) données de l'IRM ou de l'échographie non disponibles ou incomplètes (indisponibilité, non proposition, refus ou contre-indication de l'IRM, patiente perdue de vue,...), (c) accouchement avant l'IRM (prématurité ou IMG).

Cent quarante-trois patientes répondaient à nos critères d'inclusion. Cent deux sur 143 (71%) étaient exclues. Quarante et un dossiers (29%) pouvaient être analysés in fine. Un flow-chart détaillé est présenté en **Figure 1**.

Figure 1 : Flow-chart



B. Recueil des données

Les données récupérées pour cette étude comprenaient, pour chaque cas: les résultats des tests sérologiques maternels du CMV, les résultats des tests PCR de liquide amniotique dans les cas où une amniocentèse avait été réalisée, le caractère symptomatique ou non des nouveaux nés, les résultats des tests PCR urinaires réalisés au 3ème jour de vie des nouveau-nés, les résultats post-mortem en cas d'interruption de grossesse d'indication médicale, et les données de toutes les échographies et IRM réalisées pendant la grossesse (**Annexe 2**).

Toutes les patientes ont bénéficié d'une échographie de référence pratiquée par un médecin gynécologue ou radiologue qualifié par le CPDPN, de la proposition d'une amniocentèse (réalisée après 21 semaines d'aménorrhées et au minimum 6 semaines après le résultat sérologique maternel positif au CMV), et d'une IRM cérébrale fœtale pour rechercher des signes de fœtopathies à CMV.

C. IRM fœtales

Les IRM ont toutes été réalisées dans notre centre, sur différentes machines : 28 examens ont été réalisés sur IRM Philips Ingenia 3 Tesla (Philips Medical System, Eindhoven, The Netherlands) ; 1 examen sur IRM GE 1,5 Tesla ; 8 examens sur IRM Siemens Espree 1,5 Tesla (Siemens Medical System, Erlangen, Germany) ; 4 sur une IRM Philips Achieva 1,5 Tesla (Philips Medical System, Eindhoven, The Netherlands).

Les patientes étaient installées en décubitus dorsal ou latéral gauche (une seule patiente). Le protocole d'acquisition est décrit dans **l'Annexe 2**. Si des

anomalies thoraciques ou abdominales étaient suggérées par l'échographie, une étude centrée était réalisée en complément.

D. Analyse des données

Les données ont été regroupées dans un tableau Excel verrouillé par mot de passe, ne comprenant pas de donnée d'identification (nom, prénom, date de naissance).

Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage.

Il n'était pas possible ou pertinent de réaliser de test statistique pour comparer les résultats de l'échographie de référence et de l'IRM cérébrale fœtale, en raison de la faiblesse des effectifs.

RESULTATS

A. Caractéristiques maternelles

Au total, 143 patientes ont été adressées à notre centre de référence pour suspicion de séroconversion à CMV. Cent deux patientes sur 143 (71%) ont été exclues :

- Vingt-deux patientes (15%) en raison de la confirmation d'une séroconversion ancienne antérieure à la grossesse ;
- Onze patientes (8%) ayant bénéficié d'une amniocentèse infirmant la transmission foetale avant la réalisation de l'IRM cérébrale foetale ;
- Douze patientes (8%) ayant réalisé une IMG au 1^{er} trimestre sans réalisation préalable d'une IRM cérébrale foetale ;
- Une patiente (1%) ayant accouché avant la réalisation de l'IRM cérébrale foetale ;
- Vingt-quatre patientes (17%) en raison de l'absence de proposition de réalisation de l'IRM cérébrale foetale ;
- Cinq patientes (3%) ayant refusé la réalisation de l'IRM cérébrale foetale ;
- Vingt-sept patientes (19%) en raison d'un manque de données.

Entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2020, 41 IRM ont été réalisées pour recherche de fœtopathie dans le cadre d'une séroconversion à CMV, représentant environ 2% des IRM fœtales réalisées par le service de radiologie de l'hôpital Jeanne de Flandre, toutes indications confondues.

L'âge maternel moyen des patientes était de 28,9 ans.

B. Explorations anténatales

1. Echographie

L'âge gestationnel moyen lors de la suspicion d'infection materno-fœtale à CMV était de 21,8 SA. Lors de la 1^{ère} échographie de référence avec anomalie fœtale l'âge moyen était de 31 SA. Dix-neuf patientes (46%) furent adressées au décours de leur échographie du 1^{er} trimestre, 10 patientes (24%) au décours de l'échographie du 2^{ème} trimestre et 12 patientes (30%) au décours de l'échographie du 3^{ème} trimestre.

Le **tableau 1** résume les signes échographiques recensés. Les signes les plus fréquemment rapportés étaient la présence de kystes cérébraux (17%) suivis par un retard de croissance intra utérin (RCIU) (15%) puis d'une anomalie abdominale hors système uro-génital (12%) : hépatomégalie (2 cas) ou hyperéchogénicité intestinale (3 cas).

	Echographie de référence	
	n = 41	N (%)
Normal		21 (51)
Anomalie cérébrale		11 (27)
Kystes cérébraux		7 (17)
Ventriculomégalie		3 (7)
Calcifications intra-parenchymateuses		2 (5)
BIP < 5 ^{ème} percentile		2 (5)
Trouble de giration		1 (2)
RCIU		6 (15)
Anomalie abdominale (hors uro-génitale)		5 (12)
Anomalie thoracique (cardiaque, pulmonaire)		2 (5)
Anomalie uro-génitale		2 (5)
Hypotrophie fœtale		2 (5)
Anomalie du squelette appendiculaire		1 (2)
Anomalie du liquide amniotique		1 (2)

Tableau 1: signes échographiques observés chez les fœtus

A l'issue de l'échographie de référence 21 fœtus sur 41 (51%) ne présentaient aucun signe d'appel échographique alors que 20 fœtus sur 41 (49%) en présentaient dont 11 fœtus sur 41 (27%) avec des anomalies cérébrales.

2. Amniocentèse

L'amniocentèse était proposée à toutes les patientes, 15 patientes sur 41 (37%) l'ayant réalisée. La PCR réalisée sur le liquide amniotique était positive dans 10 cas sur 15 (67%).

L'amniocentèse était plus souvent réalisée lorsque l'échographie de référence était considérée comme anormale soit chez 9 sur 20 patientes (45%) contre 6 sur 21 patientes (29%) chez qui l'échographie était considérée comme normale. Elle est également plus souvent réalisée lorsque l'échographie retrouve des anomalies cérébrales soit chez 7 sur 12 patientes (58%) contre 8 sur 29 patientes (28%) chez qui aucun signe d'appel échographique cérébral n'a été détecté.

3. IRM cérébrale fœtale

Le **tableau 2** résume les signes IRM observés chez ces fœtus. Les signes les plus fréquemment rapportés étaient des pseudo-kystes (**Figure 2 et 5**) ou des synéchies intra-parenchymateuses de topographie suspecte (15%) - découverts au 2^{ème} trimestre, situés au-dessus des ventricules latéraux ou en arrière de l'incisure thalamo-caudée, en regard des cornes temporales ou occipitales ; des hypersignaux de la substance blanche (**Figure 3**) (12%) puis une ventriculomégalie unilatérale ou

bilatérale (**Figure 4**) (12%); une malformation corticale ou une polymicrogyrie (**Figure 5**) (10%).

	IRM	
	n = 41	N (%)
Normal		29 (70)
Pseudo-kyste, synéchie intra-parenchymateuse de topographie suspecte		6 (15)
Hypersignal de la substance blanche		5 (12)
Malformation corticale, polymicrogyrie		4 (10)
Ventriculomégalie		4 (10)
Anomalie non pathologique, variante de la normale (kyste banal)		4 (10)
BIP < 3ème percentile		1 (2)
Anomalies cérébelleuse, hippocampique, fente		0
Calcification et vasculopathie lenticulostrée		0

Tableau 2: signes IRM cérébraux

Lorsqu'il existait une anomalie de signal de la substance blanche, celle-ci était considérée comme suspecte lorsqu'elle était associée à d'autres signes. Il n'a été observé aucun cas d'anomalie isolée de la substance blanche dans notre étude.

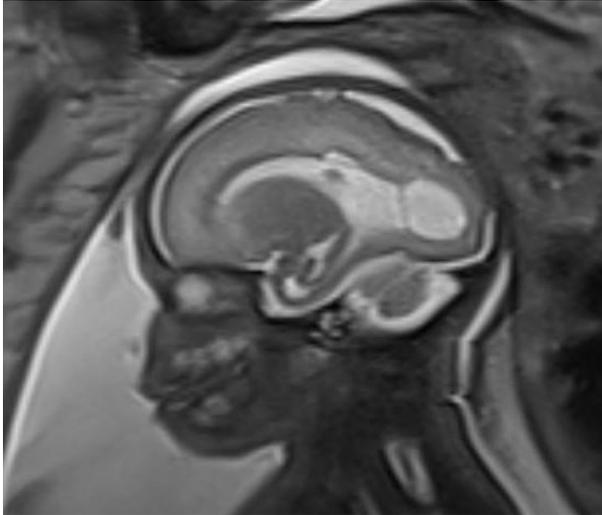


Figure 2 : Kyste en regard de la corne occipitale. Séquence sagittale en pondération T2 à 3 Tesla.

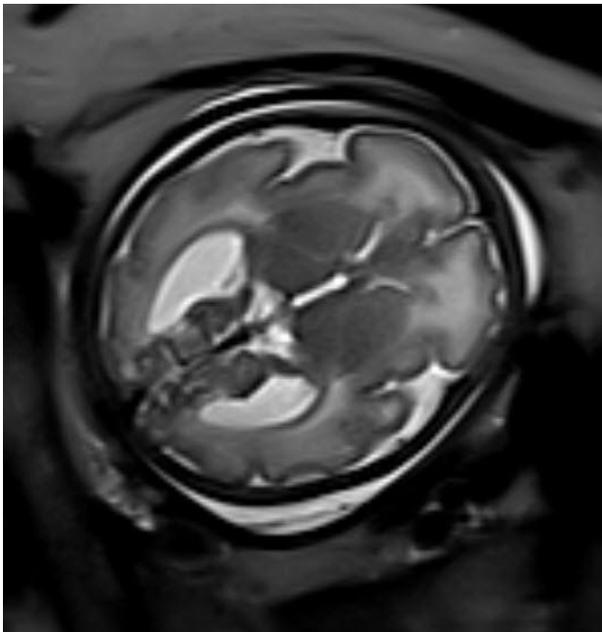


Figure 3 : Hypersignaux diffus pathologiques de la substance blanche. Séquence axiale en pondération T2 à 3 Tesla.

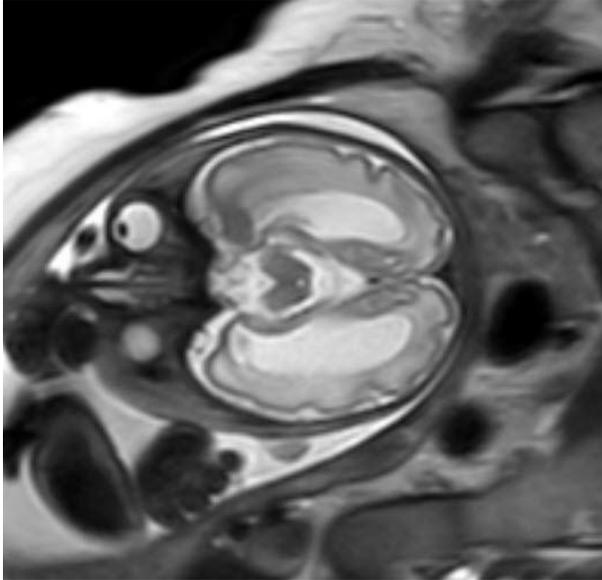


Figure 4 : Ventriculomégalie.
Séquence axiale en pondération T2 à 3 Tesla.

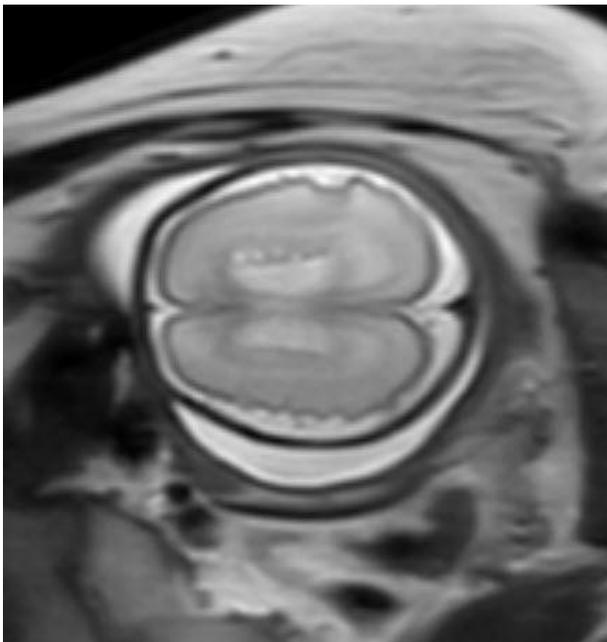


Figure 5 : Kystes en chapelet en dehors des cornes frontales avec polymicrogyrie.
Séquence axiale en pondération T2 à 3 Tesla.

Il existe après 24SA, et de façon plus marquée avec l'avancée du terme de la grossesse, des hypersignaux T2 physiologiques de la substance blanche notamment en arrière et au-dessus des carrefours ventriculaires et en sous-cortical des lobes temporaux.

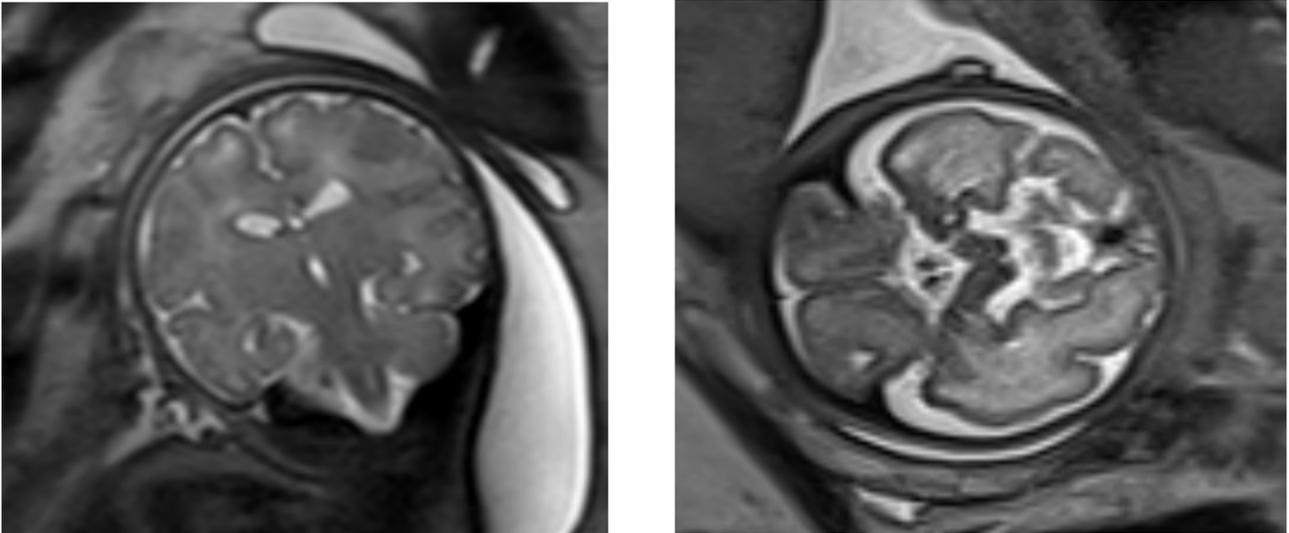


Figure 6 : Hypersignaux T2 physiologiques de la substance blanche à 36SA.
Séquence coronale en pondération T2 à gauche et séquence axiale en pondération T2 à droite à 1,5 Tesla.

A l'issue de l'IRM cérébrale fœtale, 8 fœtus sur 41 (20%) présentaient des signes suspects de fœtopathie à CMV à l'étage encéphalique et 33 sur 41 (80%) n'en présentaient pas. Vingt-neuf des 41 IRM (70%), étaient considérées comme normales et 4 des 41 IRM (10%) comportaient des anomalies non évocatrices d'une fœtopathie à CMV comme un kyste banal (**Figure 7**) situé sous les cornes frontales en avant de l'incisure thalamo-caudée, de forme ovale ou en chapelet, isolé (2 cas) ; une biométrie cérébelleuse au 3^e percentile avec une longueur de corps calleux inférieure au 3^e percentile.

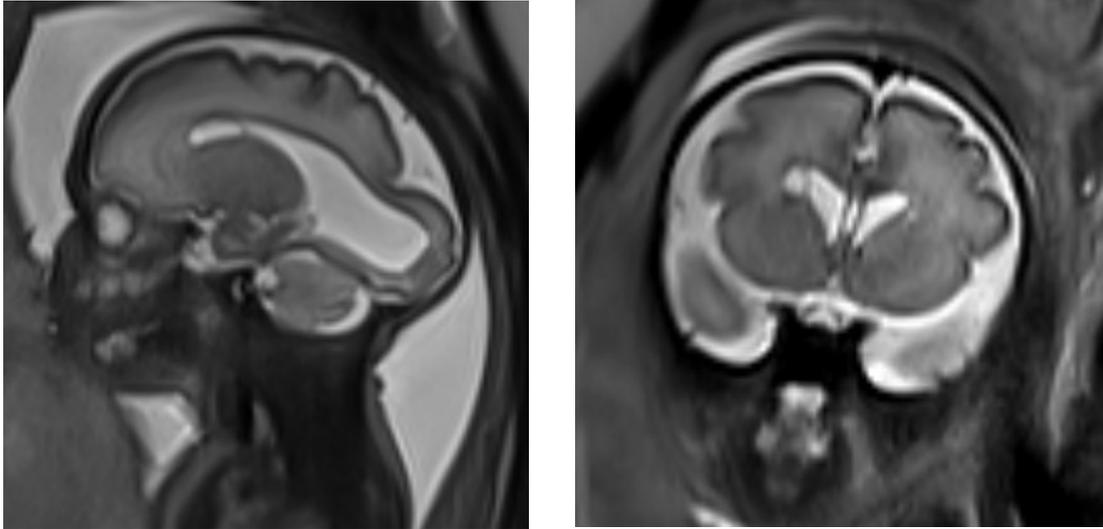


Figure 7 : Kyste banal, variante de la normale. Séquence sagittale en pondération T2 à gauche et séquence coronale en pondération T2 à droite à 1,5 Tesla.

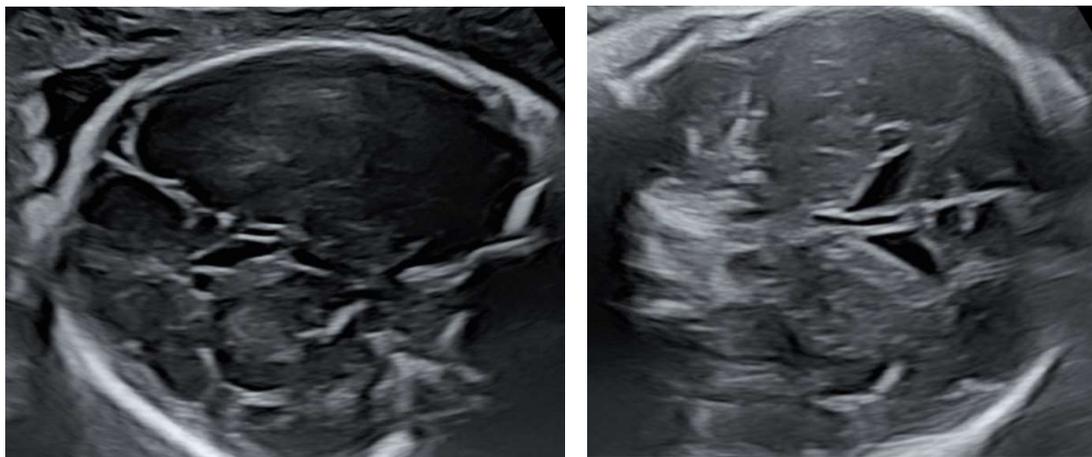


Figure 8 : Kyste banal, variante de la normale. Corrélation en échographie

Sur les 8 fœtus présentant des signes de fœtopathie à l'IRM cérébrale, 6 IMG ont été réalisées, un décès précoce a eu lieu à 11 jours de vie suite à une détresse multiviscérale causée par l'infection généralisée à CMV et un enfant a été appareillé pour une surdité modéré à sévère de façon bilatérale à 2 ans.

C. Corrélation de l'échographie anténatale et de l'IRM cérébrale fœtale

Nous avons comparé les constatations de l'IRM cérébrale fœtale avec celles des échographies fœtales de référence, quel que soit le point d'appel pour une fœtopathie (**tableau 3**), puis nous avons isolé un sous-groupe incluant uniquement les anomalies cérébrales (**tableau 4**).

		IRM cérébrale fœtale		
		Aucun	Présent(s)	
Echographie	Aucun	21	0	21
	Présent(s)	12	8	20
		33	8	

Tableau 3: Corrélation des échographies fœtales et IRM cérébrales fœtales pour la détection de fœtopathies à CMV, quel que soit le signe d'appel en échographie (cérébral ou extra-cérébral).

		IRM cérébrale fœtale		
		Aucun	Présent(s)	
Echographie	Aucun	28	1	29
	Présent(s)	5	7	12
		33	8	

Tableau 4 : Corrélation des échographies fœtales et IRM cérébrales fœtales pour la détection des fœtopathies à CMV, basées uniquement sur les signes cérébraux.

1. Signes suspects de fœtopathie avec IRM cérébrale normale

Ces cas sont présentés dans le **tableau 3**.

Dans notre étude, 12 IRM cérébrales sur 41 (29%) étaient considérées comme normales alors que l'échographie préalable retrouvait des signes d'appel de

foetopathie. Les signes suspects de foetopathies étaient majoritairement des signes extra-cérébraux, donc non visibles sur l'IRM cérébrale :

- Cinq foetus (12%) présentaient un RCIU dont un avec une hyperéchogénicité intestinale de type I ;
- Un foetus (2%) présentait une hyperéchogénicité intestinale type I isolée ;
- Un foetus (2%) présentait un rein gauche multikystique et pelvien avec suspicion de fistule urogénitale ou implantation ectopique de l'uretère ;
- Cinq foetus (12%) présentaient des anomalies cérébrales échographiques détaillées dans le paragraphe d'après.

2. Signes échographiques cérébraux suspects de foetopathie infirmés par l'IRM

Ces cas sont présentés dans le **tableau 4**.

Dans notre étude, 5 IRM cérébrales sur 41 (12%) étaient normales alors que l'échographie retrouvait des signes d'appel cérébraux :

- Deux foetus avec des kystes isolés des cornes frontales détectés à 21SA et 33SA;
- Un foetus avec une fine cloison des cornes antérieures des ventricules latéraux, pouvant correspondre à des kystes sous épendymaires détectés à 30 SA ;
- Un foetus présentant deux images millimétriques intraparenchymateuses hyperéchogènes, sans cône d'ombre postérieur, détectés - 21SA ;
- Un foetus avec un BIP < 5^e percentile détecté à 29 SA.

Les 3 fœtus avec une suspicion échographique de lésion kystique étaient considérés en IRM comme variante de la normale (**Figure 4**).

Le fœtus qui présentait une suspicion de calcifications cérébrales n'avait aucune anomalie associée sur l'IRM cérébrale. Il faut noter que les petites calcifications ne sont habituellement pas visibles en IRM.

Le fœtus avec un BIP échographique < 5^e percentile et un PC normal au 25^e percentile présentait une biométrie céphalique dans les normes en IRM.

3. Lésions cérébrales visualisées uniquement en IRM

a) Echographie cérébrale considérée comme normale

Une seule IRM sur 41 (2%) retrouvait des signes cérébraux de fœtopathie alors que l'échographie était considérée comme normale à l'étage encéphalique mais avec d'autres signes suspects de fœtopathie à CMV (**tableau 4**).

Cette échographie retrouvait à 34 SA un RCIU harmonieux < 3^e percentile avec des doppler utérins normaux et une amniocentèse positive au CMV. L'IRM retrouvait un BIP < 3^e percentile avec une anomalie de giration de l'hémisphère gauche, des hypersignaux de la substance blanche péri-ventriculaire de l'ensemble de l'hémisphère droit notamment du lobe temporal et un doute sur des anomalies moins marquées de la substance blanche du côté gauche (**Annexe 4**).

b) Autres signes suspects de fœtopathie à CMV

Au même titre que l'exemple précédent, l'IRM cérébrale permettait de découvrir dans 7 cas sur 41 (17%) des signes supplémentaires de fœtopathie à CMV tels que des kystes, des anomalies de la substance blanche, des troubles de migration ou une ventriculomégalie.

1. L'échographie de référence de la patiente 1 retrouvait à 24 et 27 SA des anomalies du squelette appendiculaire à type de pieds bots équins avec une hypotrophie des mollets ; une hypotrophie fœtale avec des biométries fœtales au 5-10^e percentile et un PC au 15^e percentile de GARDOSI ; un estomac peu visible pendant l'échographie se remplissant peu au décours et des anomalies cérébrales avec une image arrondie hétérogène sous l'une des cornes frontales et en controlatéral deux petites images anéchogènes dans les noyaux gris centraux. Devant ce tableau, une amniocentèse, un bilan infectieux et une IRM cérébrale ont été réalisés. La PCR CMV effectuée sur le liquide amniotique retrouvait une charge virale élevée ainsi qu'une sérologie sanguine positive chez la mère. L'IRM cérébrale objectivait également les kystes de germinolyse des deux sillons thalamo-caudés et au-dessus de la corne frontale gauche ainsi que des kystes des cornes occipitales et temporales. De plus l'IRM émettait un doute sur des hypersignaux de la substance blanche, des centres semi-ovales et objectivait une ventriculomégalie unilatérale droite avec une anomalie de giration de type polymicrogyrie frontopariétale et une dysplasie operculaire bilatérale **(Annexe 5)**.

2. L'échographie de référence de la patiente 19 retrouvait à 28SA une biométrie faible du pôle céphalique avec des kystes des cornes frontales, des zones de cavitations à la partie postérieure des cornes frontales et des anomalies des vallées sylviennes faisant évoquer un retard de giration. Devant ce tableau, une amniocentèse un bilan infectieux et une IRM cérébrale ont été réalisés. La PCR CMV effectuée sur le liquide amniotique était positive ainsi que la sérologie sanguine chez la mère. L'IRM cérébrale réalisée à 31 SA objectivait également des pseudokystes sous épendymaires en regard des cornes occipitales, des régions temporales et bordant le corps ventriculaire droit ainsi qu'un défaut d'operculation des deux vallées sylviennes. De plus l'IRM émettait un doute sur des hypersignaux de la substance blanche au pourtour des cornes temporales du côté droit et objectivait d'autres troubles de giration avec une polymicrogyrie des régions frontales, pariétales bilatérales et une absence de girus central (**Annexe 6**).

3. L'échographie de référence de la patiente 23 retrouvait à 34 SA un kyste de la corne frontale, une image hétérogène kystique du bord latéral de la corne frontale et un ventricule proximal de taille à la limite supérieure. Devant ce tableau, une amniocentèse, un bilan infectieux et une IRM cérébrale ont été proposés. Le bilan infectieux retrouvait des IgG et IgM positifs avec une avidité modérée ne permettant pas de dater l'infection. L'amniocentèse n'a pas été souhaitée par le couple. L'IRM cérébrale réalisée en urgence à 35 SA objectivait également des pseudokystes sous épendymaires des sillons thalamo-caudés. De plus l'IRM émettait un doute sur des formations kystiques dans le prolongement des cornes

temporales et objectivait des hypersignaux de la substance blanche supraventriculaire et temporale bilatérale (**Annexe 7**).

4. L'échographie de référence de la patiente 26 retrouvait à 34 SA une ventriculomégalie bilatérale à 14 mm et 12 mm et un V3 ascensionné. Devant ce tableau, une amniocentèse, un bilan infectieux et une IRM cérébrale ont été réalisés. La PCR CMV effectuée sur le liquide amniotique était positive avec une charge virale élevée ainsi que la sérologie sanguine chez la mère. L'IRM cérébrale réalisée à 34 SA objectivait également une ventriculomégalie à 13 mm et 16,7 mm. De plus l'IRM objectivait la présence de kystes sous épendymaires des sillons thalamo-caudés de façon bilatérale ainsi qu'un kyste du velum interpositum.

5. L'échographie de référence de la patiente 27 retrouvait à 29 SA une hyperéchogénicité intestinale et deux formations anéchogènes de 9mm à la partie postérieure des cornes occipitales. Devant ce tableau, une amniocentèse, un bilan infectieux et une IRM cérébrale ont été réalisés. La PCR CMV effectuée sur le liquide amniotique était positive. L'IRM cérébrale réalisée à 31 SA objectivait également des pseudokystes sous épendymaires des cornes occipitales bilatérales mesurés à 8mm. De plus l'IRM objectivait des pseudokystes sous épendymaires des sillons thalamo-caudés avec un discret hypersignal de la substance blanche plus marqué qu'habituellement mais non spécifique.

6. L'échographie de référence de la patiente 30 retrouvait à 36 SA une ventriculomégalie tri-ventriculaire modérée avec une hyperéchogénicité des thalamis et une hépatosplénomégalie. Devant ce tableau, une amniocentèse, un

bilan infectieux et une IRM cérébrale ont été réalisés. La PCR CMV effectuée sur le liquide amniotique était positive avec une charge virale élevée ainsi que la sérologie sanguine chez la mère. L'IRM cérébrale réalisée à 37 SA objectivait également une ventriculomégalie à 14 mm et 11,3 mm. De plus l'IRM objectivait la présence de kystes sous épendymaires étendus en para-ventriculaire frontal et au niveau des sillons thalamo-caudés de façon bilatérale.

7. L'échographie de référence de la patiente 37 retrouvait à 35 SA des kystes périventriculaires sous épendymaires des cornes frontales et des carrefours ventriculaires, une hyperéchogénicité intestinale de grade I et II et une vitesse systolique maximale de l'artère cérébrale moyenne en zone d'anémie modérée. Devant ce tableau, une amniocentèse, un bilan infectieux et une IRM cérébrale ont été proposés. Le bilan infectieux retrouvait des IgG et IgM positifs. L'amniocentèse n'a pas été réalisée. L'IRM cérébrale réalisée en urgence à 35 SA objectivait également des kystes sous épendymaires et intra-ventriculaires de la corne frontale gauche. De plus l'IRM émettait un doute sur un hypersignal de la substance blanche des centres semi-ovales et une giration simplifiée de la corne temporale avec un aspect aminci du cortex. L'IRM objectivait en plus un élargissement asymétrique du ventricule latéral gauche.

Au total, dans la population des fœtus avec une infection congénitale à CMV, 8 IRM cérébrales sur 16 (50%) détectaient des lésions supplémentaires comparativement à l'échographie de référence.

D. Sérologies post-natales

La PCR urinaire au CMV était positive chez 16 nouveau-nés sur 41 (39%). En plus des 10 fœtus détectés lors de la grossesse par une amniocentèse positive, 6 nouveau-nés (23%) des 26 patientes n'ayant pas accepté l'amniocentèse ont été dépistés à la naissance. Trois de ces 6 fœtus (50%) avaient une échographie de référence présentant des signes de fœtopathie au CMV dont 2 avec des anomalies cérébrales à l'IRM. Les 3 autres (50%) ne présentaient aucun signe d'appel échographique ou IRM.

E. Place de l'imagerie selon la décision d'amniocentèse

1. Chez les patientes qui refusent l'amniocentèse

Chez les 26 patientes qui ont refusé l'amniocentèse, 20 nouveau-nés (77%) étaient asymptomatiques à la naissance avec une PCR urinaire négative :

- Huit de ces 20 nouveau-nés (40%) présentaient des signes suspects de fœtopathie en échographie dont 3 (15%) avec des anomalies cérébrales considérées comme variantes de la normale en IRM. Les autres anomalies échographiques n'étaient pas spécifiques de fœtopathie à CMV.
- Douze de ces 20 nouveau-nés n'avaient pas de signe d'appel de fœtopathie en échographie et en IRM.

Les imageries anténatales étaient concordantes avec échographie et IRM normales dans 12 cas sur 20 (60%). Aucune IRM cérébrale n'était considérée comme pathologique chez ces patientes.

Parmi les patientes ayant refusé l'amniocentèse, 6 nouveau-nés sur 26 (33%) étaient détectés par la PCR urinaire positive à la naissance :

- Un nouveau-né (17%), présentait des signes d'appel à l'échographie de référence, avec étude du pôle céphalique normale confirmée à l'IRM cérébrale.
- Deux nouveau-nés (33%) présentaient des signes d'appel de fœtopathie cérébrale à l'échographie, confirmés à l'IRM.
- Trois nouveau-nés (50%) n'avaient pas de signe d'appel de fœtopathie en échographie et en IRM.

Les imageries anténatales étaient concordantes concernant une fœtopathie à CMV dans 5 cas sur 6 (83%).

Au total, chez les 26 patientes ayant refusé l'amniocentèse, les imageries anténatales étaient concordantes concernant une fœtopathie à CMV dans 17 cas sur 26 (65%).

2. Chez les patientes qui acceptent l'amniocentèse

Chez les 15 patientes qui ont accepté l'amniocentèse, 5 fœtus (33%) ne présentaient pas de conversion au CMV avec amniocentèse négative confirmée par la PCR urinaire à la naissance :

- Un fœtus (20%) avait un signe d'appel cérébral de fœtopathie à l'échographie de référence (BIP < 5^è p) non retrouvé sur l'IRM cérébrale et sans autre signe de fœtopathie détecté.

- Les 4 autres fœtus (80%) n'avaient pas de signe d'appel de fœtopathie en échographie et en IRM.

Les imageries anténatales étaient toutes rassurantes, et concordantes concernant une fœtopathie à CMV dans 4 cas sur 5 (80%).

Parmi les 10 patientes sur 15 (66%) qui ont accepté l'amniocentèse, affirmant une conversion fœtale confirmée par la PCR urinaire à la naissance :

- Deux fœtus (20%) présentaient des signes d'appel à l'échographie de référence, dont 1 (10%) avec des anomalies cérébrales en échographie non retrouvées en IRM.
- Six fœtus (60%) présentaient des signes d'appel de fœtopathie à l'échographie, confirmés et amplifiés à l'IRM.
- Deux fœtus (20%) n'avaient pas de signe d'appel de fœtopathie en échographie et en IRM.

Les imageries anténatales étaient concordantes concernant une fœtopathie à CMV dans 8 cas sur 10 (80%).

Au total, chez les 15 patientes qui ont accepté l'amniocentèse, les imageries anténatales étaient concordantes concernant une fœtopathie à CMV dans 12 cas sur 15 (80%).

DISCUSSION

Les pathologies fœtales de diagnostic anténatal, telles que les atteintes cérébrales du CMV, rendent primordiale pour les parents une information de qualité sur le pronostic de la maladie et les modalités de prise en charge post-natale.

En l'absence de dépistage universel, détecter et évoquer la possibilité d'une infection fœtale à CMV est capital. Alors que l'échographie est l'examen de choix pour l'imagerie fœtale, l'IRM a une valeur ajoutée établie dans la détection d'anomalie cérébrale. De nombreuses études (26–28) ont démontré que chez les fœtus ayant une séroconversion à CMV la présence d'une atteinte cérébrale est un facteur de mauvais pronostic, alors qu'un examen normal effectué par des échographistes experts est de bon pronostic concernant le développement neurologique. D'autres études (9,19,20,29) ont également montré que l'IRM cérébrale a une très bonne VPN concernant les atteintes modérées à sévères sur le plan neurologique et la perte d'audition.

A notre connaissance, l'IRM cérébrale fœtale n'a été étudiée que dans des séries où l'infection congénitale était prouvée. Hors dans notre étude une part importante de notre population n'a pas souhaité réaliser d'amniocentèse (63%). Le statut sérologique du fœtus n'est donc pas connu pendant la grossesse, ce qui pose la question de la surveillance adéquate à mettre en place et de l'indication d'une IRM cérébrale fœtale de dépistage.

Le but de notre étude était de corrélérer de façon rétrospective l'imagerie fœtale par échographie et IRM au statut sérologique néonatal dans une série de patientes suivies pour une séroconversion avérée à CMV, dans le but de préciser la place de

ces explorations dans le suivi des patientes, y compris si l'infection fœtale n'est pas prouvée.

Dans notre étude 71% de la population a été exclue car les patientes n'avaient pas réalisé d'IRM cérébrale fœtale pour de multiples raisons (séroconversion antérieure à la grossesse, amniocentèse négativant l'infection congénitale à CMV, IMG précoce, accouchement avant la date de l'IRM, absence de proposition de l'IRM, refus de la réalisation de l'IRM ou un manque de donnée). L'indication de l'IRM cérébrale fœtale dans l'infection congénitale à CMV est récente (4,17,30) et n'était pas systématique au début de notre étude, ce qui explique le faible nombre d'IRM réalisée.

L'amniocentèse était proposée à toutes les patientes et était réalisée dans 37% des cas. Elle était plus souvent réalisée lorsque l'échographie de référence était considérée comme anormale (45% des cas), ce qui est inférieur au résultat de l'InVS (1) de 68%. Ce résultat est difficile à interpréter car la population est différente et il n'est pas précisé quelles anomalies sont prises en compte. Par contre le pourcentage d'amniocentèse réalisée lorsque l'échographie était considérée comme normale est similaire à 29% dans notre étude contre 24%.

Dans notre étude aucune IRM cérébrale fœtale n'a été considérée comme pathologique chez des fœtus dont le statut sérologique concernant le CMV à la naissance était négatif, indépendamment de la réalisation de l'amniocentèse. L'IRM a infirmé dans 4 cas des signes d'appel échographique en les reclassant en

anomalies non évocatrices d'une fœtopathie à CMV ou variante de la normale. Nous n'avons donc pas eu de faux positif dans notre étude. Dans d'autres études (22) les FP sont dus à des hypersignaux de la substance blanche dont l'interprétation est difficile notamment avec l'avancée de la grossesse. Ces hypersignaux sont plus péjoratifs quand ils sont situés en péri-ventriculaires et dans les lobes temporaux plutôt qu'isolés en fronto/pariéto-occipital.

Dans notre étude il n'a été observé aucun cas d'hypersignal isolé de la substance blanche. Lorsqu'il existait une anomalie de signal de la substance blanche, celle-ci était considérée comme suspecte si elle était associée à d'autres signes. Ce résultat est différent de celui retrouvé dans d'autres études, où le taux d'hypersignaux isolés de la substance blanche est plus élevé, autour de 24% dans l'étude de Cannie and al (20), dont 17% d'hypersignaux isolés périventriculaires des lobes temporaux. A noter que dans cette étude, aucun des fœtus avec un hypersignal isolé de la substance blanche en IRM n'a eu durant son suivi de déficience intellectuelle avérée et que seul 14% des fœtus présentant des d'hypersignaux isolés périventriculaires des lobes temporaux ont présenté une perte auditive.

La découverte d'hypersignaux isolés de la substance blanche semble être assez fréquente et est associée à un bon pronostic post-natal, assurément lorsque la localisation n'est pas dans le lobe temporal (20).

Aucun examen de notre étude n'a été considéré comme normal en échographie quand il y avait des lésions cérébrales en IRM. Une seule IRM a retrouvé des signes cérébraux de fœtopathie alors que l'échographie était considérée comme normale à l'étage encéphalique mais avec des signes d'appel de

foetopathie par ailleurs. Cet examen, qui est le premier de notre étude, retrouvait en IRM des hypersignaux diffus de la substance blanche étendus à l'ensemble de l'hémisphère droit et à moindre mesure à l'hémisphère gauche ainsi que des anomalies de giration de l'hémisphère gauche. Ces deux entités sont mieux détectées en IRM (31). Ce résultat est concordant avec les résultats de la littérature (32) retrouvant une VPN élevée de l'échographie de référence.

De plus, l'IRM a permis comme cela a déjà été décrit (21,22) de découvrir des signes supplémentaires de foetopathie à CMV telle que des kystes, des anomalies de la substance blanche, des troubles de migration ou une ventriculomégalie. Dans notre étude, des lésions supplémentaires ont été retrouvées dans 50% des cas ce qui est comparable à d'autres études retrouvant 44,5% (29) d'anomalies supplémentaires. L'IRM a toute sa place lorsque l'échographie cérébrale est anormale afin de détecter des anomalies supplémentaires pouvant avoir un impact sur la prise en charge du fœtus, mais également lorsque l'échographie cérébrale est normale chez les patientes avec une infection congénitale prouvée afin de détecter des anomalies spécifiquement en IRM.

Dans le groupe des patientes refusant l'amniocentèse, la concordance entre les imageries anténatales (échographie et IRM cérébrales) est insuffisante car calculée à 65%. L'IRM a donc toute sa place lorsque l'échographie est anormale et notamment au pôle céphalique. Elle a permis de reclasser des anomalies échographiques en variantes de la normale dans 3 cas et de découvrir des signes supplémentaires de foetopathie à CMV dans 2 cas.

Dans cette même population de femme refusant l'amniocentèse, notre étude montre que lorsque les échographies de référence étaient strictement normales, chez 15 patientes, les IRM cérébrales étaient également toutes normales. Le taux de fœtus avec une infection congénitale à CMV identifiée à la naissance est de 20% dans cette population.

La faible prévalence de l'infection congénitale à CMV dans ce groupe, ainsi que la bonne VPN de l'échographie de référence faite par un échographiste expert remet en question la nécessité de réaliser de façon systématique une IRM cérébrale à ces fœtus. La réalisation d'une IRM cérébrale fœtale doit être décidée au cas par cas dans cette population. Certains auteurs ont noté que bien que l'IRM n'ait pas modifié les conseils ou les résultats, elle a davantage rassuré les parents (32).

Aucune de ces techniques d'imagerie n'est capable de prédire entièrement l'infection congénitale à CMV : le dépistage post-natal et le suivi dans la petite enfance sont primordiaux.

La force de notre étude est d'avoir analysé l'ensemble des patientes adressées pour suspicion d'infection materno-fœtale à CMV ayant bénéficié d'un suivi échographique et d'une IRM cérébrale y compris si l'infection fœtale n'était pas prouvée pendant la grossesse. Cette approche permet de répondre à la problématique de l'apport de l'imagerie lorsque le statut sérologique n'est pas connu lors de la grossesse.

Les faiblesses de cette étude sont a) que l'évaluation des nouveau-nés n'a été faite qu'à la naissance par un examen clinico-biologique et le résultat de la PCR urinaire à 3 jours de vie classant les bébés en indemnes, symptomatiques ou asymptomatiques vis-à-vis du CMV alors qu'un suivi prolongé est préconisé afin de détecter des séquelles neuro-psychologiques ou des déficits auditifs ; b) un effectif faible, lié à la faible incidence de la pathologie, ne permettant pas d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. Une étude incluant un plus grand nombre de patientes pourrait permettre d'évaluer cette démarche diagnostique en l'absence d'amniocentèse.

CONCLUSION

La complémentarité du couple échographie/IRM cérébrale fœtale contribue à un diagnostic plus précis des atteintes neuro-développementales de la fœtopathie à CMV. Lorsque l'infection congénitale est prouvée, l'IRM cérébrale fœtale permet de détecter des lésions supplémentaires, notamment des anomalies de giration ou des hypersignaux de la substance blanche, qui font tout le pronostic de la pathologie.

Dans les cas où l'infection n'est pas prouvée, c'est-à-dire lorsque l'amniocentèse n'est pas réalisée, l'IRM cérébrale fœtale pourrait soit infirmer certaines lésions cérébrales suspectes en échographie, soit corroborer une échographie de référence normale, et rassurer les parents sur le faible risque de séquelle post-natale.

REFERENCES

1. I Parent du chatelet, D. Lévy-Bruhl. Enquête sur les infections congénitales à cytomégalovirus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine. Inst Veille Sanit. 2007;
2. Avettand-Fenoël V, Marlin S, Vauloup-Fellous C, Loundon N, François M, Couloigner V, et al. Congenital cytomegalovirus is the second most frequent cause of bilateral hearing loss in young French children. *J Pediatr.* mars 2013;162(3):593-9.
3. Alain S, Mazon M. Cytomegalovirus. In: *Virologie médicale.* Paris: Estem; 2003. p. p 195-211.
4. Leruez-Ville M, Ville Y. Infection à cytomégalovirus pendant la grossesse : enjeux et prise en charge. *Presse Med.* 2014;43:683-90.
5. C. Moty, V. Leroy. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France. *Haute Aut Santé.* 2004;
6. Lepoutre A, Antona D, Fonteneau L, Halftemeyer-Zhou F, Bandon C, Dorléans F, et al. Séroprévalence des maladies à prévention vaccinale et de cinq autres maladies infectieuses en France. Résultats de deux enquêtes nationales 2008-2010. *Bull Epidémiologique hebd;* 2013.
7. 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.* 24 févr 2014;9(2):e89857.
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. Faure-Bardon V, Millischer A-E, Deloison B, Sonigo P, Grévent D, Salomon L, et al. Refining the prognosis of fetuses infected with Cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: a single-centre retrospective study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* févr 2020;127(3):355-62.
10. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* févr 2006;35(2):216-20.
11. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred. *Pediatrics.* déc 2008;122(6):e1123-1127.
12. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* nov 2011;52(3):244-6.

13. Lipitz S, Yinon Y, Malinger G, Yagel S, Levit L, Hoffman C, et al. Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. mai 2013;41(5):508-14.
14. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev*. oct 2002;15(4):680-715.
15. Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Rozenberg F. CytomégaloVirus et grossesse. *Virologie*. 1 mai 2009;13(3):145-58.
16. Giraud C. Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégaloVirus. Haute Autorité de santé; 2015.
17. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. déc 2008;32(7):900-5.
18. Picone O, Simon I, Benachi A, Brunelle F, Sonigo P. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn*. août 2008;28(8):753-8.
19. Kyriakopoulou A, Serghiou S, Dimopoulou D, Arista I, Psaltopoulou T, Dinopoulos A, et al. Antenatal imaging and clinical outcome in congenital CMV infection: A field-wide systematic review and meta-analysis. *J Infect*. avr 2020;80(4):407-18.
20. Cannie MM, Devlieger R, Leyder M, Claus F, Leus A, De Catte L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging. *Eur Radiol*. oct 2016;26(10):3760-9.
21. Griffiths PD, Bradburn M, Campbell MJ, Cooper CL, Graham R, Jarvis D, et al. Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 4 févr 2017;389(10068):538-46.
22. Diogo MC, Glatter S, Binder J, Kiss H, Prayer D. The MRI spectrum of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn*. janv 2020;40(1):110-24.
23. De Vigan C, Dommergues M, Khoshnood B, Leporrier N, Mirlesse V, Muller F, et al. Rapport d'activité annuelle des CPDPN. Agence Bioméd. 2018;
24. Lucignani G, Rossi Espagnet MC, Napolitano A, Figà Talamanca L, Calò Carducci FI, Auriti C, et al. A new MRI severity score to predict long-term adverse neurologic outcomes in children with congenital Cytomegalovirus infection. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. mars 2021;34(6):859-66.
25. Lipitz S, Elkan Miller T, Yinon Y, Weissbach T, De-Castro H, Hoffman C, et al. Revisiting short- and long-term outcome after fetal first-trimester primary cytomegalovirus

- infection in relation to prenatal imaging findings. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* oct 2020;56(4):572-8.
26. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. Imaging of fetal cytomegalovirus infection. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):117-26.
 27. Farkas N, Hoffmann C, Ben-Sira L, Lev D, Schweiger A, Kidron D, et al. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome in congenital cytomegalovirus infection? *Prenat Diagn.* avr 2011;31(4):360-6.
 28. Birnbaum R, Ben-Sira L, Lerman-Sagie T, Malinger G. The use of fetal neurosonography and brain MRI in cases of cytomegalovirus infection during pregnancy: A retrospective analysis with outcome correlation. *Prenat Diagn.* déc 2017;37(13):1335-42.
 29. Doneda C, Parazzini C, Righini A, Rustico M, Tassis B, Fabbri E, et al. Early cerebral lesions in cytomegalovirus infection: prenatal MR imaging. *Radiology.* mai 2010;255(2):613-21.
 30. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Watemberg N, Kidron D, et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* janv 2003;24(1):28-32.
 31. Glenn OA, Cuneo AA, Barkovich AJ, Hashemi Z, Bartha AI, Xu D. Malformations of cortical development: diagnostic accuracy of fetal MR imaging. *Radiology.* juin 2012;263(3):843-55.
 32. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny J-F, et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2016;215(3):342.e1-9.

ANNEXES :

ANNEXE 1 :



Interface Recherche Bioéthique Institutionnel Review Board

Interface Recherche Bioéthique
Institutionnel Review Board

Les études qualifiées de Recherche Biomédicales selon l'article L1121-1 du code de la santé publique doivent être présentées au CPP et ne peuvent faire l'objet d'un numéro par l'IRB

Titre complet de l'étude Corrélation de l'imagerie fœtale avec le statut sérologique néonatal chez les patientes présentant une séroconversion materno-fœtale à CMV : étude rétrospective monocentrique sur 10 ans.

Président :
Maxime RONOT

Investigateur Principal et Service : Anne Romand, Bondues

Membres :
Arnaud CACHIA
Guillaume GORINCOUR
Romain POMMIER
Pascal SELLIER

- Etude Monocentrique : Oui Non
- Type de Recherche : Diagnostique Physiopathologique
 Epidémiologique Thérapeutique
 Autre :
- Type d'étude : Etude descriptive transversale Suivi de Cohorte
 Etude épidémiologique Etude Observationnelle
 Autres :
- Etude déjà débutée : Oui Non
Si oui, Date de début : inconnu
- Transmission d'un protocole : Oui Non
- Transmission d'un article en cours de soumission : Oui Non
- Avis de l'IRB Favorable Défavorable
 Non compétent Différé

Secrétariat :
cerim.cerf@gmail.com

Motivation de la réponse :
Le CERIM émet un avis favorable sans réserve.

Numéro IRB attribué : CRM-2104-154

Paris le : 29 mai 2021



CERF
CERIM
VALIDE

Président du CERIM

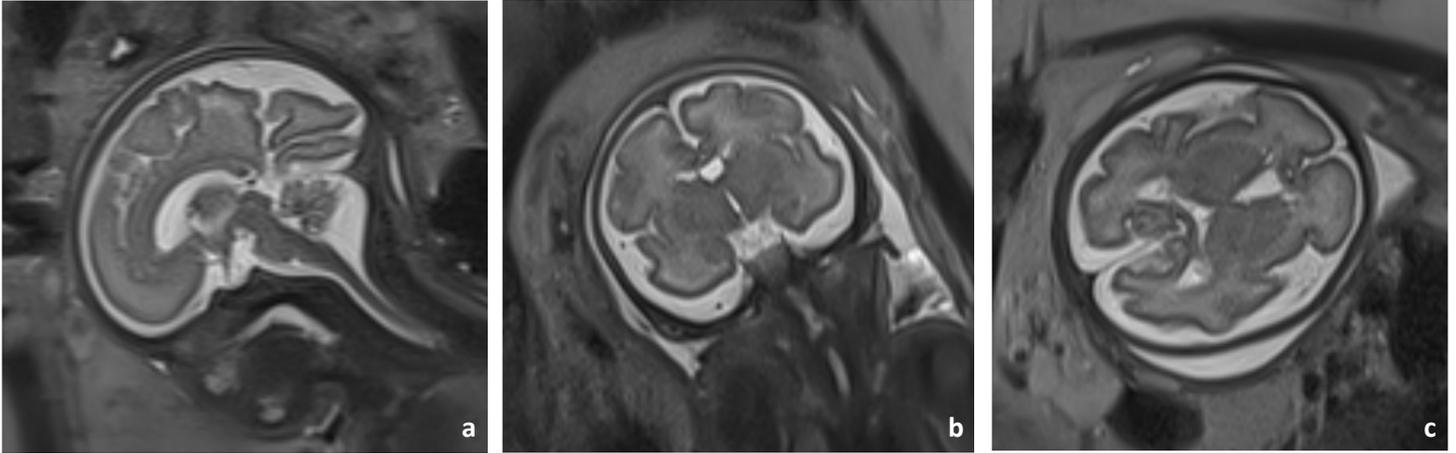
Comité d'éthique de la recherche en imagerie médicale - CERIM

CERF-CERIM
47 Rue de la Colonie
75007 PARIS

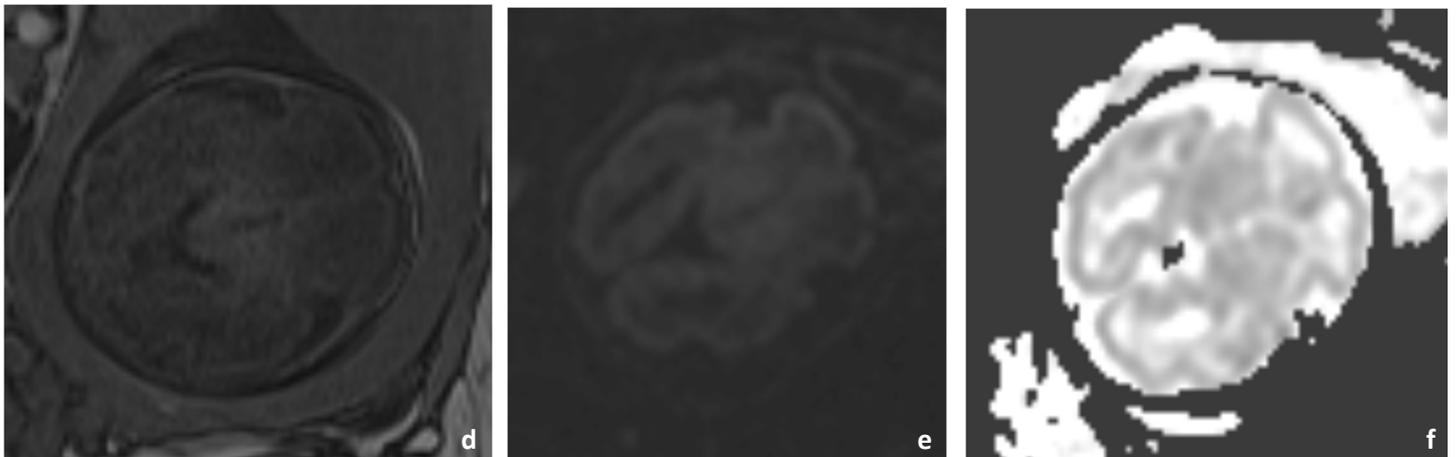
ANNEXE 2 :

ANNEXE 3 : IRM fœtales : protocoles

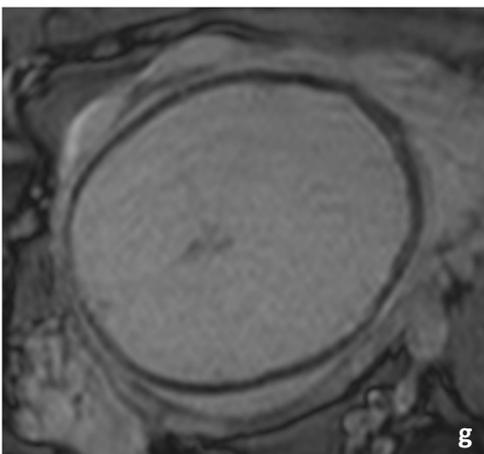
- Séquences T2 (FSE) : centrées sur le cerveau fœtal dans les trois plans de l'espace (sagittal (a), coronal (b) et axial (c))



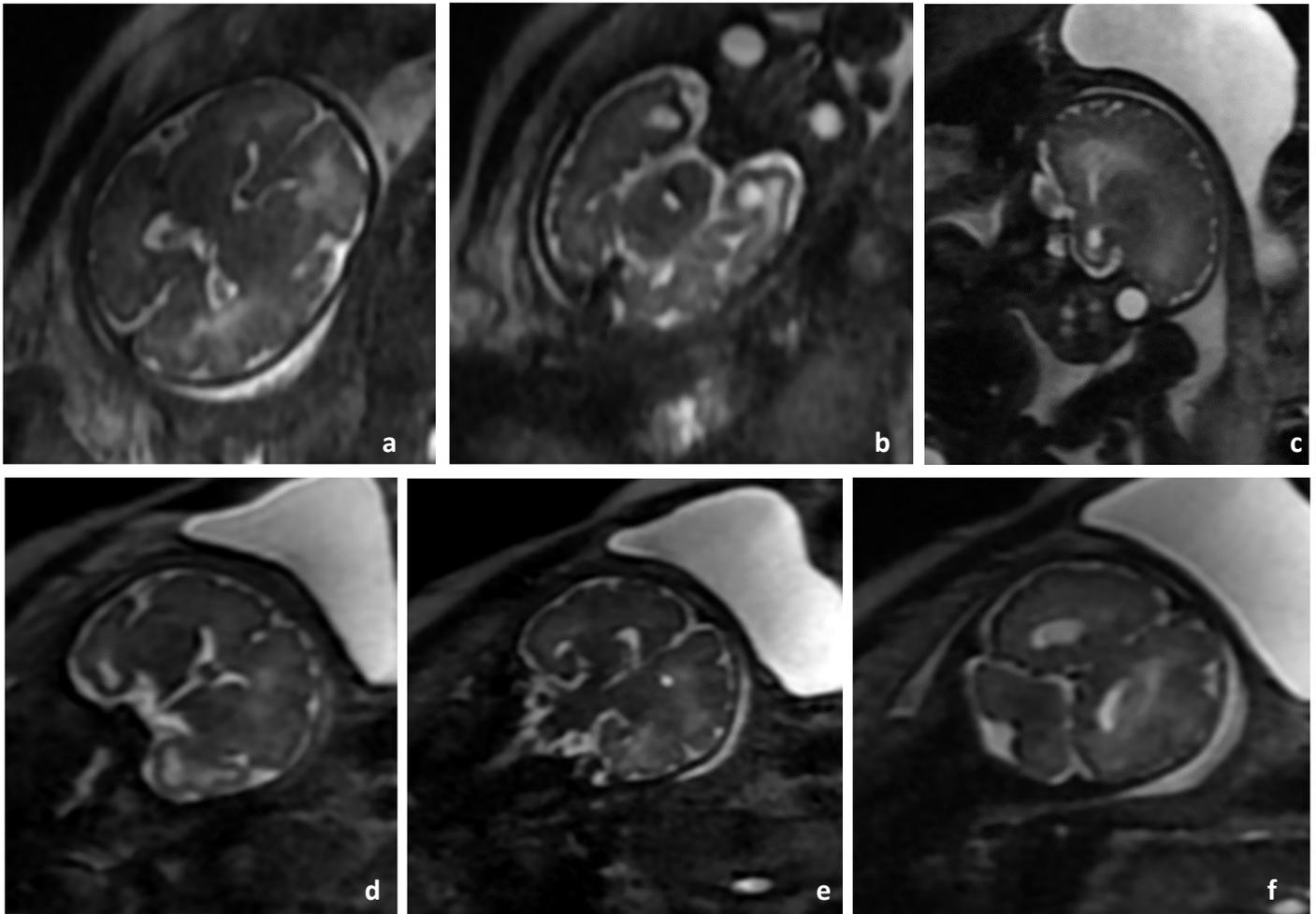
- Séquences T1 (d) : dans le plan axial
- Séquences de diffusion à b0 et b1000 (e) et cartographie d'ADC (f): dans le plan axial



De façon non systématique séquences T2* (g) : dans le plan axial

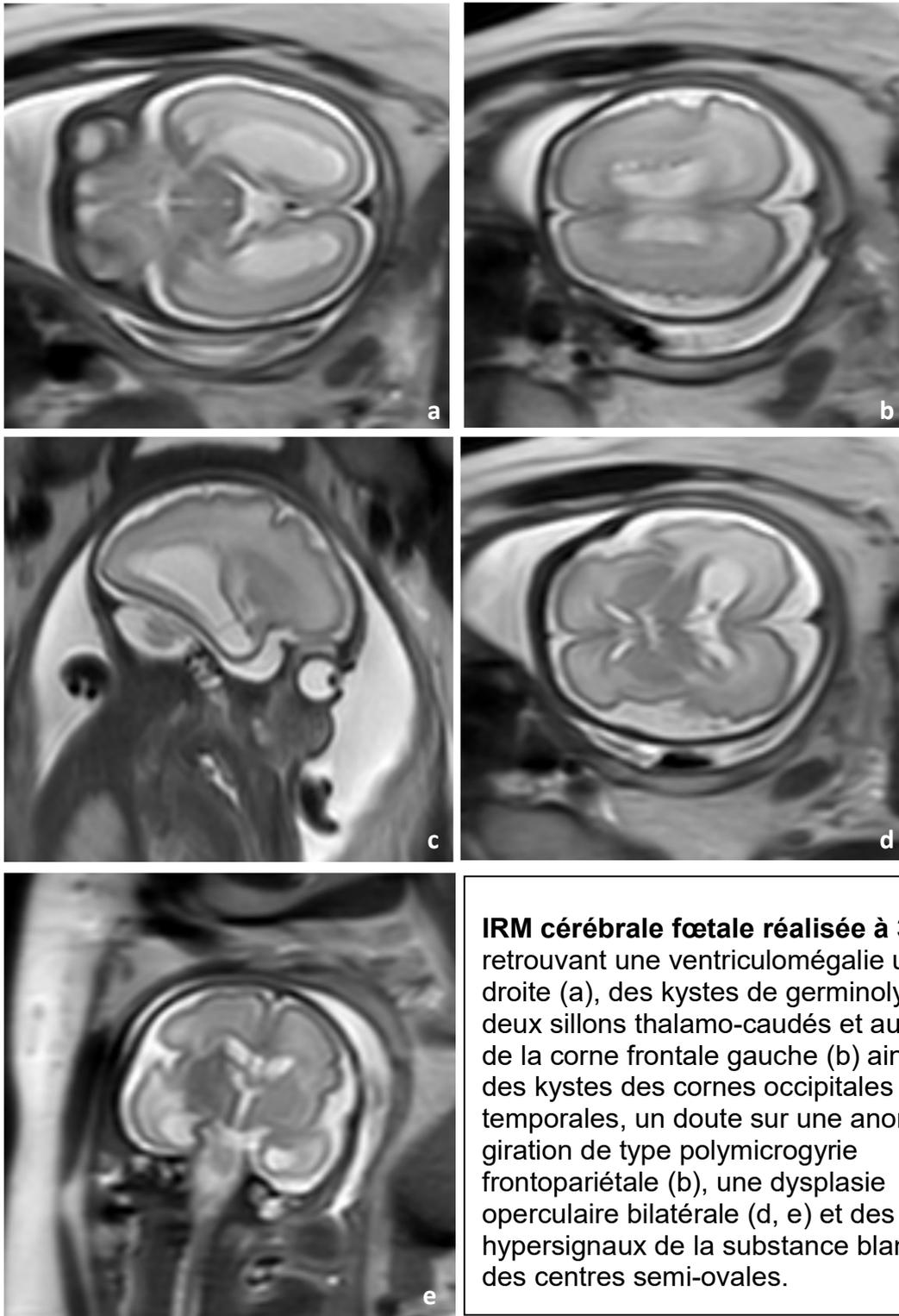


ANNEXE 4 :



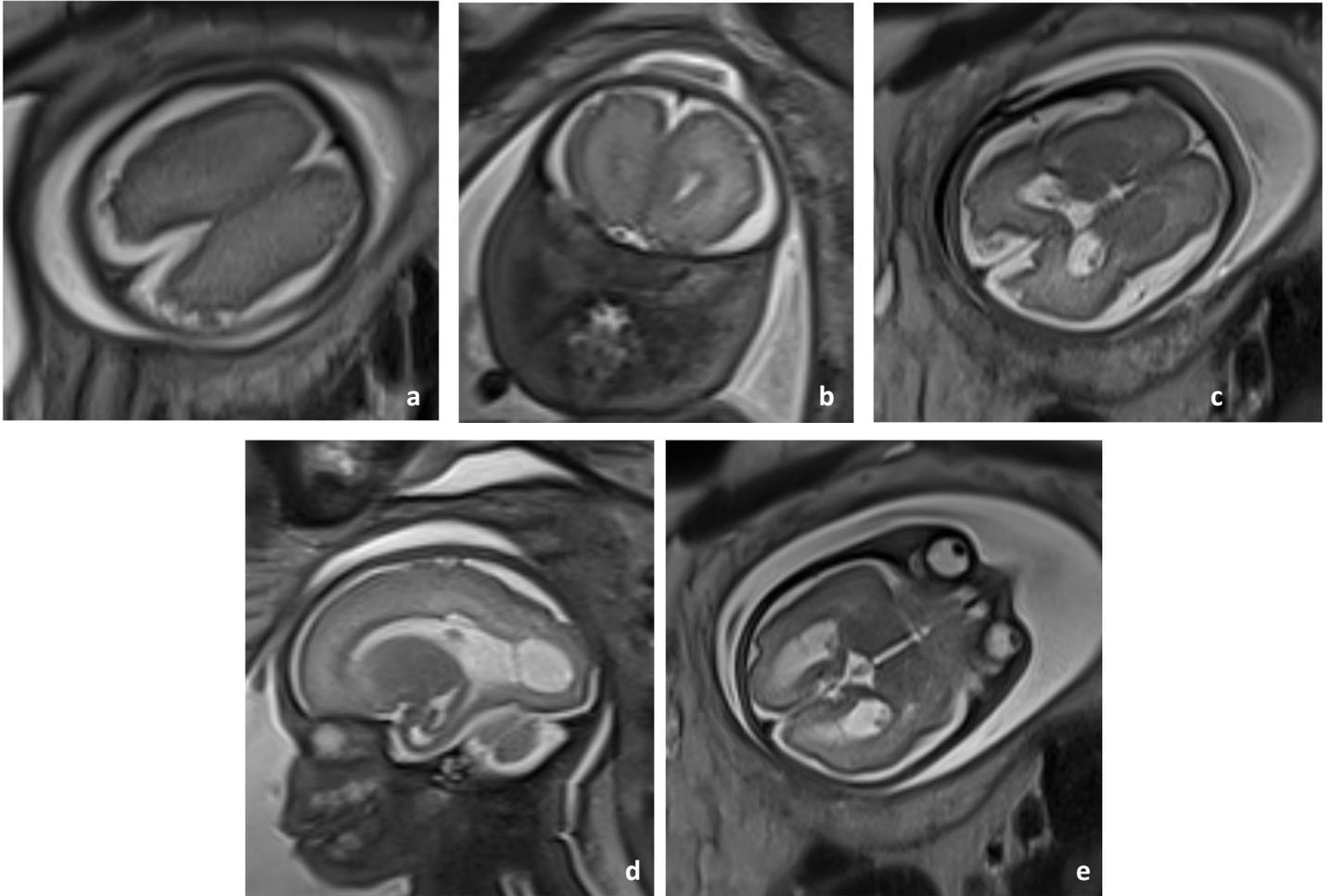
IRM cérébrale fœtale réalisée à 36 SA retrouvant des hypersignaux de la substance blanche péri-ventriculaire de l'ensemble de l'hémisphère droit (c, f) notamment du lobe temporal (b, d) et un doute sur des anomalies moins marquées de la substance blanche du côté gauche (a), un BIP < 3^e percentile avec une anomalie de giration de l'hémisphère gauche (e)

ANNEXE 5 :



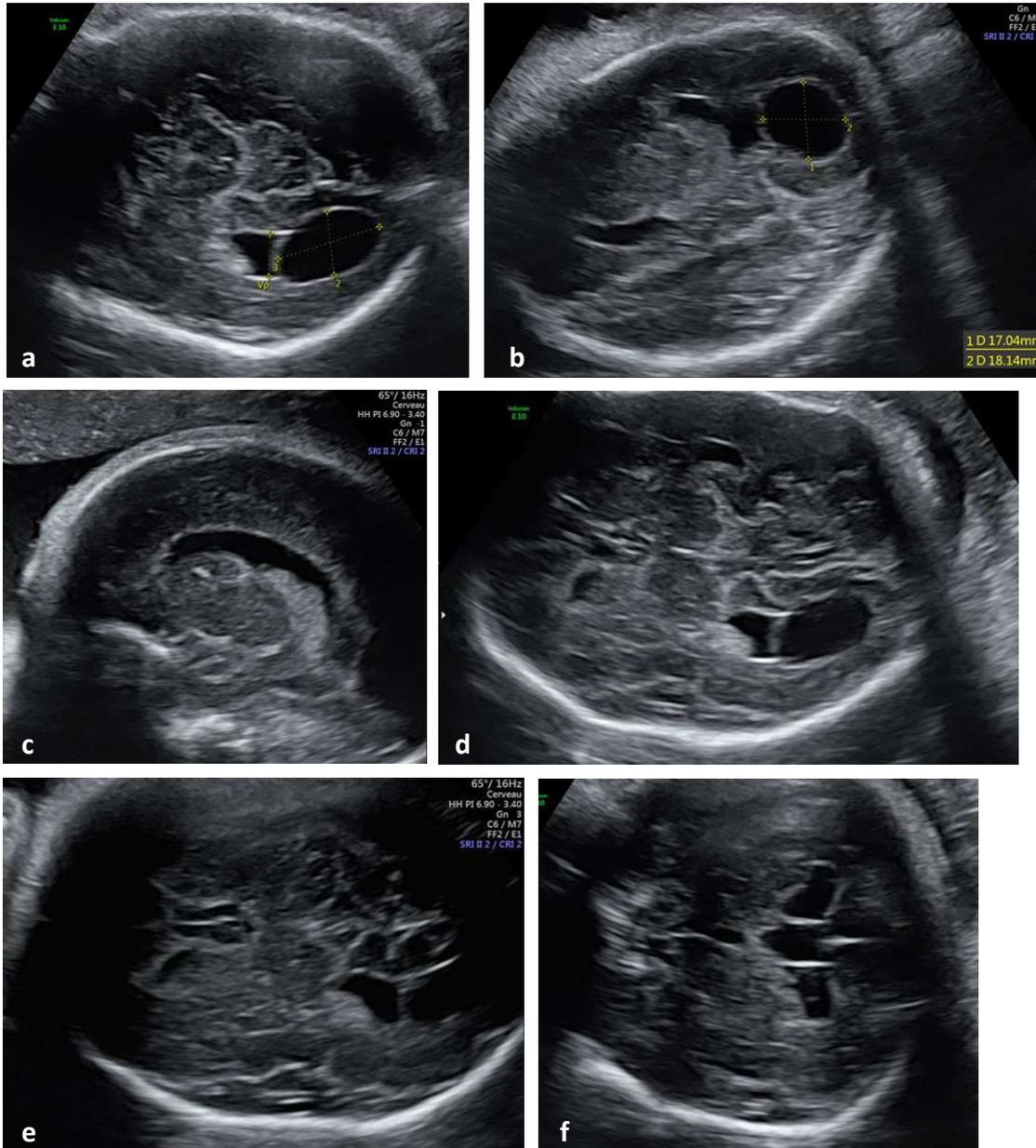
IRM cérébrale fœtale réalisée à 30 SA retrouvant une ventriculomégalie unilatérale droite (a), des kystes de germinolyse des deux sillons thalamo-caudés et au-dessus de la corne frontale gauche (b) ainsi que des kystes des cornes occipitales (c) et temporales, un doute sur une anomalie de giration de type polymicrogyrie frontopariétale (b), une dysplasie operculaire bilatérale (d, e) et des hypersignaux de la substance blanche (e) et des centres semi-ovales.

ANNEXE 6 :



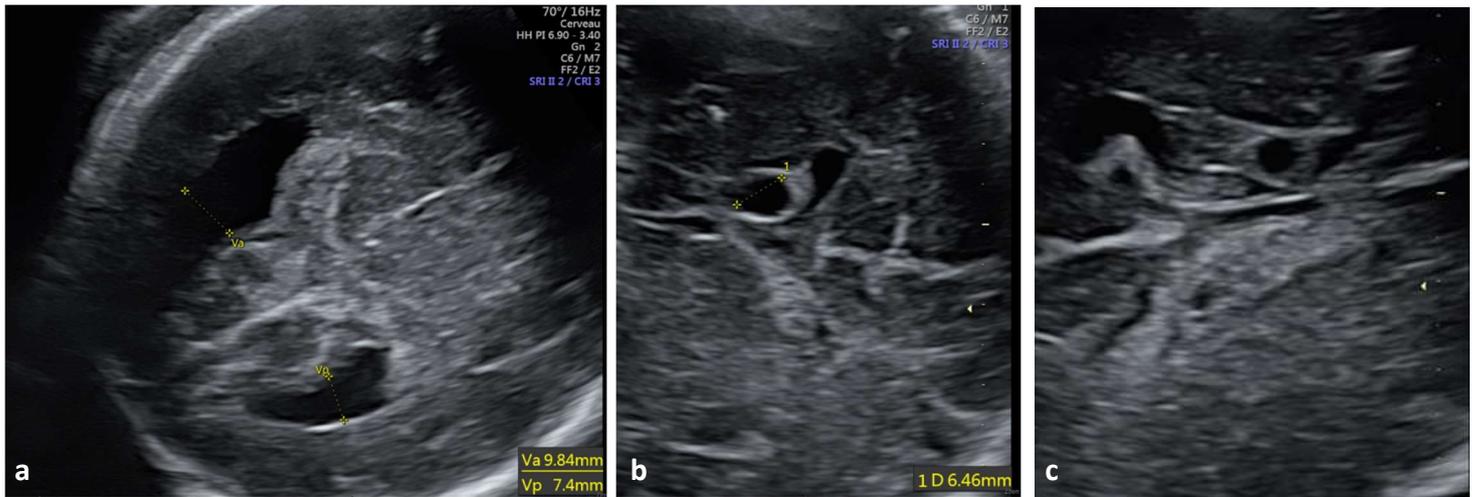
IRM cérébrale fœtale réalisée à 31 SA retrouvant des troubles de giration avec une absence de girus central (a) une polymicrogyrie des régions frontales, pariétales bilatérales (b), un défaut d'operculation des deux vallées sylviennes (c), des pseudokystes sous épendymaires en regard des cornes occipitales, des régions temporales et bordant le corps ventriculaire droit (d) ainsi qu'un doute sur des hypersignaux de la substance blanche au pourtour des cornes temporales du côté droit.

Corrélation échographique :

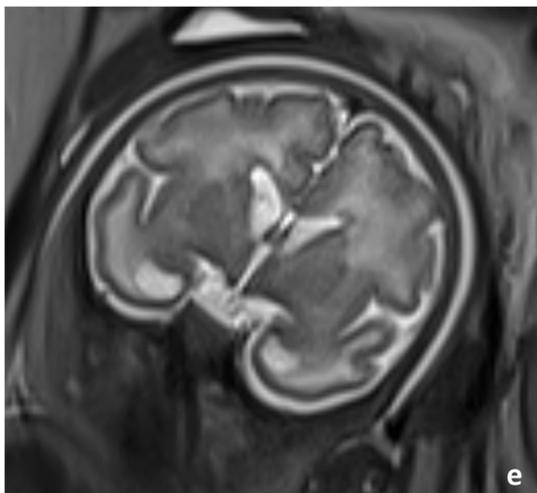
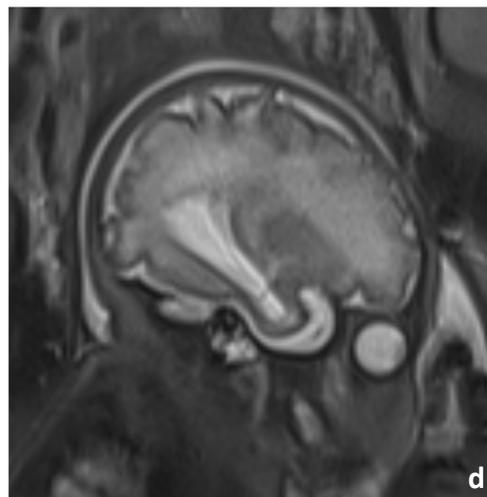
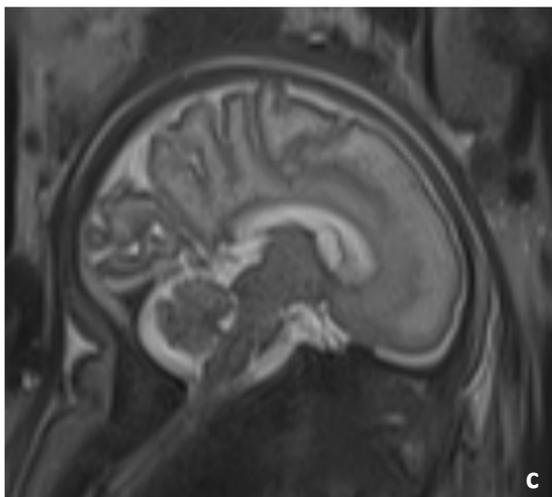


Echographie cérébrale fœtale réalisée à 33 SA retrouvant des ventricules cérébraux ne présentant pas de dilatation significative mais avec un cloisonnement kystique postérieur mesurant 13x22mm et 17x18mm (a, b), une hyperéchogénéité de type calcifications périvasculaires dans les zones germinatives sous les cornes frontales au niveau des sillons thalamo-caudés et dans le parenchyme sous cortical pariétal et frontal (c, f) ainsi que des vallées sylviennes peu marquées avec irrégularités témoignant de troubles de giration (d, e).

ANNEXE 7 :



Echographie de référence retrouvant à 34 SA un ventricule proximal de taille à la limite supérieure de la normale (a), un kyste de la corne frontale (b) et une image hétérogène kystique du bord latéral de la corne frontale (c)



IRM cérébrale fœtale réalisée à 35 SA retrouvant des pseudokystes sous épendymaires des sillons thalamo caudés (c), doute sur des formations kystiques dans le prolongement des cornes temporales (d) et des hypersignaux de la substance blanche supraventriculaire et temporale bilatérale (e)

AUTEUR : ROMAND-VANLIERDE Anne

Date de soutenance : 22 octobre 2021

Titre de la thèse : Corrélation de l'imagerie fœtale avec le statut sérologique néonatal chez les patientes présentant une séroconversion materno-fœtale à CMV : étude rétrospective monocentrique sur 10 ans.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Médecine fœtale

DES + spécialité : Imagerie médicale

Mots-clés : séroconversion materno-fœtale au CMV, IRM cérébrale fœtale

RESUME :

Contexte : Le cytomégalovirus (CMV) est la cause la plus fréquente d'infection congénitale. Environ 5 à 10% des enfants infectés in utero naissent avec des lésions organiques. Deux stratégies de prise en charge anténatale sont possibles en cas de séroconversion maternelle, la première comportant une amniocentèse systématique et une IRM cérébrale fœtale en cas de positivité, et la seconde une surveillance échographique rapprochée avec proposition d'amniocentèse dès l'apparition d'une anomalie échographique.

Objectif : Préciser la place de l'IRM cérébrale fœtale dans le suivi des patientes avec séroconversion avérée au CMV y compris si l'infection fœtale n'est pas prouvée.

Méthode : Etude observationnelle rétrospective des patientes adressées pour suspicion d'infection materno-fœtale au CMV dans notre Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Recueil des résultats sérologiques maternels, fœtaux et néonataux du CMV et de l'ensemble des données échographiques et IRM réalisées pendant la grossesse.

Résultats : Sur les 143 patientes adressées à notre centre de référence pour suspicion de séroconversion à CMV entre 2011 et 2020, 41 patientes (29%) ont été incluses. Quinze patientes (37%) acceptaient l'amniocentèse avec un taux de positivité de 67%. Sur l'échographie de référence, 20 fœtus (49%) présentaient des signes d'appel de fœtopathie à CMV et 12 (27%) présentaient des anomalies du pôle céphalique, infirmées en IRM dans 5 cas (12%). En IRM, 8 fœtus sur 41 (20%) présentaient des anomalies cérébrales dont une IRM (2%) retrouvait des anomalies cérébrales non vues en échographie. Chez les patientes ayant refusé l'amniocentèse, la concordance du couple échographie/IRM cérébrale était de 65% alors qu'elle était de 80% chez les patientes l'ayant acceptée.

Conclusion : L'IRM cérébrale est un bon complément de l'échographie de référence dans le suivi des patientes avec séroconversion avérée au CMV. Lorsque l'infection congénitale est prouvée, elle peut détecter des lésions supplémentaires. Lorsque l'amniocentèse n'est pas réalisée, elle peut infirmer des anomalies suspectées en échographie et rassurer les familles.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe PUECH

Assesseurs : Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Madame le Docteur Sylvie CHEKAF-JORIOT

Directeur de thèse : Madame le Docteur Tiphaine DE BROUCKER-FOURQUET