



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Rentabilité diagnostique et pertinence des analyses virologiques  
sur liquide amniotique : retour d'expérience sur 400 amniocentèses**

Présentée et soutenue publiquement le 3 octobre 2023 à 16h00  
au Pôle Recherche  
**par Clémence MAIGNE**

---

## **JURY**

**Présidente :**

**Madame la Professeure Véronique HOUFFLIN-DEBARGE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

**Madame la Docteure Mouna LAZREK**

**Madame la Docteure Roxane GIBERT-VANSPRANGHEL**

**Monsieur le Docteur Gurban BOURDON**

**Directrice de thèse :**

**Madame la Docteure Roxane GIBERT-VANSPRANGHEL**

---

## **Table des matières**

<b>Résumé</b>	<b>3</b>
<b>Introduction</b>	<b>6</b>
<b>Matériel et Méthode</b>	<b>9</b>
<b>Résultats</b>	<b>11</b>
<b>I. Population</b>	<b>11</b>
<b>II. Échographies fœtales de référence</b>	<b>15</b>
1. CMV	16
2. Parvovirus B19	16
3. Anomalie chromosomique ou génétique ; aucune analyse positive	17
<b>III. IRM cérébrales fœtales</b>	<b>17</b>
1. CMV	18
2. Parvovirus B19	19
3. Anomalie chromosomique ou génétique	19
4. Aucune analyse positive	20
<b>Discussion</b>	<b>21</b>
<b>I. Infections materno-fœtales à CMV</b>	<b>22</b>
<b>II. Infections materno-fœtales à parvovirus B19</b>	<b>24</b>
<b>III. Infections materno-fœtales à HSV</b>	<b>25</b>
<b>IV. Forces et limites</b>	<b>26</b>
<b>Conclusion</b>	<b>28</b>
<b>Références</b>	<b>29</b>
<b>Annexes</b>	<b>32</b>

## Résumé

**Contexte** – La pertinence de la recherche d'agents infectieux sur liquide amniotique est souvent remise en question selon l'épidémiologie locale et l'émergence éventuelle de nouveaux virus.

**Objectif** – Évaluer la rentabilité diagnostique des recherches virales sur liquide amniotique en fonction des données échographiques.

**Méthode** – Nous avons recueilli de 2015 à 2019 les données d'amniocentèse, d'imagerie anténatale et issues de 401 grossesses durant lesquelles une recherche de cytomégalovirus (CMV) parvovirus B19 (PVB19) et virus Herpès Simplex (HSV) a été faite sur liquide amniotique au laboratoire de virologie du CHU de Lille.

**Résultats** – Nous avons obtenu 21 cas (5,2 %) d'infections congénitales à CMV, 10 cas (2,5 %) à PVB19 et aucun cas à HSV, pour 35 cas (8,7 %) d'anomalies chromosomiques ou génétiques. Pour les fœtopathies à CMV, les signes d'appels échographiques principaux sont les lésions cérébrales (étayées par l'IRM cérébrale fœtale), digestives, cardiaques, et les retards de croissance intra utérins, avec à l'issue 23,8 % de naissances vivantes. 3 des 4 cas suivis pour séroconversion maternelle avaient des imageries normales. Les cas de fœtopathies à PVB19 présentaient plus souvent une anasarque (dans 90 % des cas), de l'ascite, une anomalie cardiaque, avec 80 % de naissances vivantes. On ne retrouve aucun hydramnios chez les fœtus infectés à ces virus.

**Conclusion** – Ces résultats remettent en question la pertinence de notre bilan infectieux sur amniocentèse : l'HSV a une incidence trop faible, et ne devrait être recherché qu'en cas de contexte évocateur. Le PVB19 se manifeste de façon spectaculaire en échographie dans notre cohorte, et pourrait être mieux ciblé. Enfin, la stratégie de recherche du CMV fait actuellement débat, et au vu des récentes

découvertes à propos de sa prévention secondaire par le Valaciclovir, devrait prochainement être redéfinie.

## Liste des abréviations

CGH array : *Array Comparative Genomic Hybridization*

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CLIP : Collection Liquidienne Intra Plexuelle

CMV : Cytomégalovirus

CNR : Centre National de Référence

CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré Natal

HEI : Hyperéchogénicité Intestinale

HSV : Herpès Simplex Virus

IgG : Immunoglobuline G / IgM : Immunoglobuline M

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MIU : Mort In Utero

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PFE : Poids Foetal Estimé

PVB19 : parvovirus B19

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin

SA : Semaines d'Aménorrhée

TORCH : Toxoplasmose, « Others », Rubéole, CMV, HSV et autres virus transmis par le sang

VHB : Virus de l'Hépatite B

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VSM ACM : Vitesse Systolique Maximale de l'Artère Cérébrale Moyenne

VZV : Varicelle Zona Virus

## Introduction

En France, la recherche d'un panel d'agents infectieux est systématiquement proposée lors du suivi de grossesse : au 1<sup>er</sup> trimestre les sérologies rubéole, toxoplasmose, VIH (virus de l'immunodéficience humaine), VHB (virus de l'hépatite B), et syphilis sont réalisées en routine. Certaines de ces infections peuvent être vectrices d'embryopathies ou de fœtopathies potentiellement tératogènes ou létales pour le fœtus ; par ailleurs, si elles sont détectées suffisamment tôt, certaines peuvent être traitées et justifient donc d'une politique de dépistage généralisé.

D'autres ne sont proposées qu'en cas de contexte évocateur : anomalie échographique, contexte infectieux avéré (symptômes ou contagion), ou bien de façon fortuite en cas de sérologie réalisée hors recommandation. Dans ces contextes, sont généralement recherchés le cytomégalovirus (CMV), le parvovirus B19 (PVB19), et le virus Herpès Simplex (HSV) selon les centres, par sérologie puis, si elle est positive pour les IgM et/ou les IgG, par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) accompagnée ou non d'une culture virale sur liquide amniotique. Ces virus peuvent être responsables d'anomalies graves comme des atteintes cérébrales sévères, une anasarque ou une association malformative, mais provoquent également des signes isolés et aspécifiques comme un hydramnios, un retard de croissance intra-utérin (RCIU), une hyperéchogénicité intestinale (HEI), une ventriculomégalie (1). D'autres agents comme le coxsackie virus, les adénovirus, le parechovirus, le VZV (Virus Varicelle Zona), ne sont recherchés qu'au cas par cas.

Le panel infectieux, habituellement appelé « TORCH » (pour Toxoplasmose, « Others », Rubéole, CMV, HSV et autres virus transmissibles par le sang), est

aujourd'hui remis en question, du fait de la faible incidence et donc de la faible rentabilité diagnostique de ce screening. En 2005 déjà, au Royaume-Uni, Abdel-Fattah et al. (6) suggéraient de ne réaliser qu'une recherche du CMV en cas de signe d'appel échographique ; en 2014, dans le même centre, Halawa et al. (7) calculaient que la restriction du bilan au seul CMV permettrait d'économiser 99 000 £ par an au *National Health Service*.

Plus récemment, Fitzpatrick et al. (8) réalisaient une revue de la littérature sur la rentabilité diagnostique du panel TORCH, concluant que seul le CMV devrait être recherché en l'absence de contexte évocateur, et calculant que tester les 2 538 patientes de cette revue avait coûté 344 000 \$ pour 31 infections congénitales avérées.

Depuis récemment, un changement de paradigme concernant le CMV est en train de s'opérer. En effet, l'infection congénitale à CMV est la plus fréquente des infections materno-fœtales avec une incidence d'environ 1 % (2,3). Le consensus était jusqu'ici de ne pas réaliser de sérologie systématique en début de grossesse, devant l'absence de traitement efficace en prévention secondaire, et la possibilité d'une réinfection ou réactivation rendant difficilement interprétable une sérologie IgM négatif/IgG positif (2). Cependant, Shahar-Nissan et al. (4) et Faure-Bardon et al. (5) ont montré l'efficacité du Valaciclovir à haute dose en cas de séroconversion périconceptionnelle ou au 1<sup>er</sup> trimestre, réinterrogeant la pertinence de la mise en place d'un dépistage généralisé. Les sociétés savantes françaises n'ont pas réactualisé leur position sur le sujet à l'heure de la rédaction de cet article.

Au CHU de Lille, maternité de niveau 3 et siège d'un des 48 Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Pré Natal (CPDPN) français, sont réalisées chaque année environ 500 à 600 sérologies CMV, 100 à 200 sérologies HSV (jusqu'en 2019), et 150 à 200 PCR virales sur liquide amniotique dans un cadre de diagnostic anténatal.

L'objectif principal de notre étude était de décrire les indications et d'estimer la rentabilité diagnostique de ces recherches microbiologiques, afin d'en interroger la pertinence.

## Matériel et Méthode

Nous avons repris l'ensemble des analyses virologiques sur liquide amniotique réalisées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2019 au laboratoire de virologie du CHU de Lille.

Nous avons ensuite récupéré et anonymisé les données médicales des patientes concernées à partir des dossiers médicaux informatisés, sur les logiciels Sillage et ViewPoint.

Ont été incluses les patientes pour lesquelles les données récupérées comprenaient, au moins partiellement, les résultats de l'échographie de référence, de l'IRM cérébrale fœtale si elle avait eu lieu, de l'amniocentèse, ainsi que le devenir de la grossesse. En effet, la plupart des liquides amniotiques analysés provenant d'autres maternités de la région, certains dossiers n'étaient pas ou incomplètement renseignés dans les logiciels du CHU de Lille.

Toutes ces patientes ont fait l'objet d'une présentation à une réunion du CPDPN de Lille et ont consenti par écrit au préalable à la conservation ainsi qu'à l'utilisation de leurs informations de façon ultérieure dans un cadre de recherche.

Les informations recueillies étaient les suivantes : caractéristiques maternelles (parité, contact fréquent avec des enfants de moins de 3 ans, déficit immunitaire éventuel), résultats de sérologies CMV en cours de grossesse, résultats de l'échographie de référence (si plusieurs échographies ont eu lieu, nous avons sélectionné celle sur laquelle s'est basée l'indication de l'amniocentèse), résultats de l'IRM cérébrale fœtale si elle a eu lieu, résultats de l'amniocentèse (PCR CMV, parvovirus B19, HSV avec les charges virales, culture virale, caryotype, CGH array), devenir de la grossesse (naissance vivante ou non, âge gestationnel, poids de naissance, anomalies néonatales, et le cas échéant anatomopathologie du placenta ou fœtopathologie).

Cette étude étant descriptive, nous avons calculé des sommes, médianes, moyennes et écarts-types à l'aide des logiciels Microsoft Excel et SPSS.

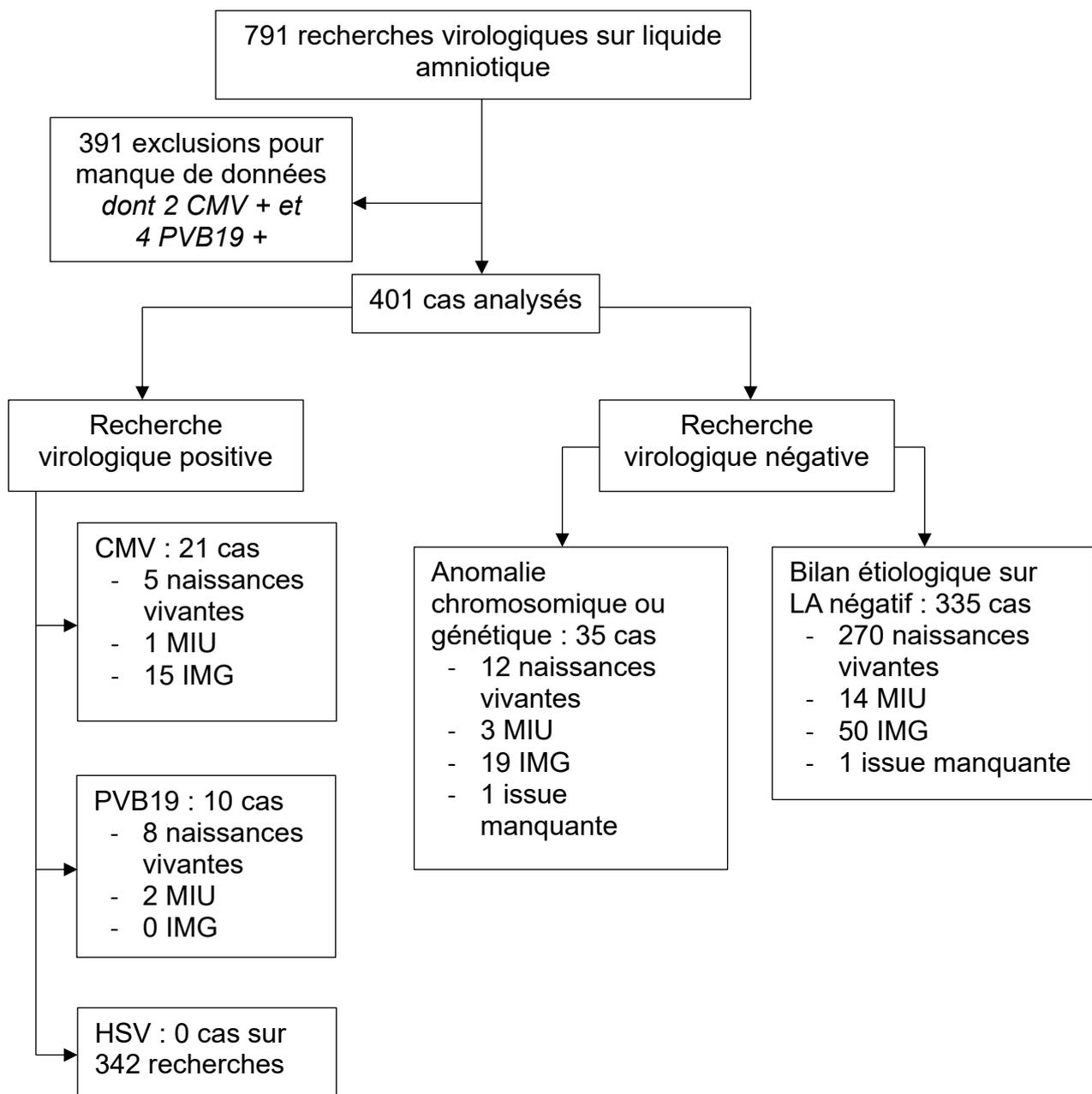
Cette étude a fait l'objet d'une autorisation auprès du Comité d'Éthique pour la Recherche en Gynécologie-Obstétrique (CEROG) portant le numéro #2022-OBS-0902 (9).

## Résultats

### I. Population

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2019, 791 prélèvements de liquide amniotique ont été analysés au laboratoire de virologie du CHU de Lille pour réalisation d'un bilan infectieux comprenant des PCR CMV, PVB19 et/ou HSV, associées ou non à des cultures virales. Nous avons sélectionné parmi ces cas les 401 dossiers pour lesquels nous avons pu obtenir suffisamment de données.

Sur ces 401 amniocentèses recueillies sur 5 ans, 21 (5,2 %) ont présenté une PCR CMV positive et 10 (2,5 %) une PCR PVB19 positive ; sur les 342 PCR HSV réalisées, aucune n'a détecté la présence de ce virus. Parmi les cas ne présentant pas d'analyse virologique positive, on retrouve 35 (8,7 %) anomalies chromosomiques ou génétiques. On ne note aucun cas d'anomalies cumulées (2 PCR virales positives ou 1 PCR virale et 1 anomalie chromosomique ou génétique chez un même fœtus) (Figure 1).



**Figure 1 : Diagramme de flux**

*Le groupe CMV ne comporte aucune grossesse multiple.*

*Le groupe PVB19 comporte 2 fœtus issu d'une même grossesse gémellaire.*

*Le groupe anomalie chromosomique ou génétique comporte 3 fœtus issus de grossesses gémellaires, le 2<sup>e</sup> jumeau n'ayant pas été analysé.*

*Le groupe bilan étiologique sur liquide amniotique négatif comporte 41 fœtus issus de grossesses multiples, pour 32 grossesses multiples (dont 3 fœtus issus de 2 grossesses triples, le reste étant des grossesses gémellaires pour lesquelles soit un seul soit les 2 jumeaux ont été analysés).*

Les résultats de 328 cultures virales ont été recueillis. Ces cultures étaient systématiquement associées aux PCR virales sur liquide amniotique jusqu'à février 2019, date à partir de laquelle le laboratoire de virologie de notre centre a cessé de les réaliser. Sur les 17 associées à une PCR CMV positive, 16 ont retrouvé la présence du virus et on ne note aucun cas de culture positive avec PCR négative. Aucune culture virale sur liquide amniotique n'a retrouvé la présence de PVB19 sur les 8 réalisées parmi les fœtus infectés par ce virus, du fait de l'utilisation d'un milieu de culture non adapté. Aucune culture virale n'a détecté la présence d'HSV.

La population de l'étude et le devenir des grossesses en fonction des anomalies retrouvées en amniocentèse sont décrites dans le Tableau 1.

Les caractéristiques maternelles sont comparables entre les différents groupes. À noter, 7 patientes présentaient un état d'immunodépression relative (5 dus à une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique, 1 dû à une infection à VIH traitée à charge virale indétectable, 1 dû à une transplantation d'organe solide). Parmi elles, aucune n'a présenté de PCR virale sur liquide amniotique positive.

Les issues de grossesse sont les plus défavorables dans les groupes PCR CMV positive (76,2 % de naissances sans vie) et anomalie génétique ou chromosomique (64,7 % de naissance sans vie), principalement du fait de la réalisation d'une interruption médicale de grossesse (IMG) dans ces indications, avec des termes d'accouchement et des poids de naissance en conséquence plus faibles. A contrario, la découverte d'une PCR PVB19 positive a mené à 80 % de naissances vivantes grâce à 7 transfusions in utero, ce chiffre allant jusqu'à 80,8 % en l'absence d'anomalie retrouvée à l'amniocentèse. Le taux global de cette cohorte est de 73,9 % de naissances vivantes.

	<b>CMV</b> (n = 21)	<b>PVB19</b> (n = 10)	<b>Anomalie chromosomique ou génétique</b> (n = 35)	<b>Aucune anomalie</b> (n = 335)	<b>Total (n = 401)</b>
Parité	1,1 ± 0,9	1,4 ± 1,2	0,9 ± 1,0	1,0 ± 1,1	1,0 ± 1,1
Grossesse multiple	0 (0 %)	2 fœtus (20 %) 1 grossesse (10 %)	3 fœtus (8,6 %) 3 grossesses (8,6 %)	41 fœtus (12,2 %) 32 grossesses (9,6 %)	46 fœtus (11,5 %) 36 grossesses (9,0 %)
Âge gestationnel à l'échographie de référence (SA)	27,6 ± 5,1	26,9 ± 4,3	26,3 ± 5,2	27,6 ± 4,9	27,4 ± 5,0
<b>Devenir de la grossesse</b>					
Terme (SA)	31,9 ± 5,6	36,4 ± 5,6	33,8 ± 6,2	36,2 ± 4,8	35,8 ± 5,1
Naissance vivante	5/21 (23,8 %)	8/10 (80,0 %)	12/34 (35,2 %)	270/334 (80,8 %)	295/399 (73,9 %)
MIU	1/21 (4,8 %)	2/10 (20,0 %)	3/34 (8,8 %)	14/334 (4,2 %)	20/399 (5,0 %)
IMG	15/21 (71,4 %)	0 (0 %)	19/34 (55,9 %)	50/334 (15,0 %)	84/399 (21,1 %)
Poids de naissance (en grammes)	1748 ± 1094	2497 ± 847	1834 ± 937	2446 ± 1009	2361 ± 1025
Examen fœtopathologique réalisé	5/16 décès, (31,2 %) 5/10 données (50,0 %)	1/2 décès (50,0 %) 1/2 données (50,0 %)	6/22 décès, (27,3 %) 6/21 données (28,6 %)	39/64 décès (60,9 %) 39/57 données (68,4 %)	51/104 décès (49,0 %) 51/90 données (56,7 %)
Examen anatomopathologique du placenta réalisée	10/13 (76,9 %)	5/8 (62,5 %)	15/32 (46,9 %)	126/265 (47,5 %)	156/318 (49,0 %)

**Tableau 1** : Population de l'étude. Les résultats sont présentés en n/N (%) ou moyenne ± écart-type avec N = nombre de dossiers pour lesquels la donnée étudiée était accessible, tenant compte des données manquantes.

## II. Échographies fœtales de référence

Les constatations échographiques ayant motivé la réalisation d'une amniocentèse, en fonction des résultats de celle-ci, sont résumées dans le Tableau 2.

	CMV (n = 21)	PVB19 (n = 10)	Anomalie chromosomique ou génétique (n = 35)	Aucune anomalie (n = 332)	Total (n = 396)
RCIU selon Hadlock < 10 <sup>e</sup> pc	7/21 (33,3 %)	2/9 (22,2 %)	25/35 (71,4 %)	134/332 (40,4 %)	163/396 (41,2 %)
< 3 <sup>e</sup> pc	5/21 (23,8 %)	2/9 (22,2 %)	17/35 (48,6 %)	108/332 (32,5 %)	131/396 (33,1 %)
Anomalie cérébrale	17/20 (85,0 %)	2/9 (22,2 %)	14/35 (40,0 %)	124/331 (37,5 %)	157/395 (39,7 %)
Anomalie digestive	13/20 (65,0 %)	8/9 (88,9 %)	7/35 (20 %)	92/329 (30,0 %)	120/393 (30,5 %)
Anomalie cardiaque	6/20 (30,0 %)	5/9 (55,6 %)	12/35 (34,3 %)	37/329 (11,2 %)	60/393 (15,3 %)
Anasarque	0/20 (0 %)	9/10 (90,0 %)	0/35 (0 %)	11/331 (3,3 %)	20/395 (5,1 %)
Hydramnios	0/20 (0 %)	0/9 (0 %)	10/35 (28,6 %)	57/330 (17,3 %)	67/394 (17,0 %)
Anomalie placentaire	3/20 (15,0 %)	2/9 (22,2 %)	0/35 (0 %)	12/331 (3,6 %)	17/395 (4,3 %)
Autre anomalie	0/20 (0 %)	2/9 (22,2 %)	4/35 (11,4 %)	76/331 (23,0 %)	82/395 (20,8 %)
Aucune anomalie échographique (ou autre anomalie non répertoriée)	3/20 (15,0 %)	0/9 (0 %)	0/35 (0 %)	26/331 (7,9 %)	31/395 (7,8 %)
Séroconversion	4/21 (19,0 %)	0/8 (0 %)	0/35 (0 %)	2/332 (0,06 %)	6/395 (1,5 %)

**Tableau 2 :** Indication de l'amniocentèse en fonction des étiologies. Les résultats sont présentés en n/N (%) avec N = nombre de dossiers pour lesquels la donnée étudiée était accessible, tenant compte des données manquantes.

## **1. CMV**

Pour l'infection materno-fœtale à CMV, les principaux points d'appel sont une anomalie cérébrale (85 % des cas), suivie d'une anomalie digestive (65 %) puis cardiaque (30 %). Le RCIU est également fréquent, avec près d'un quart des fœtus présentant un poids fœtal estimé (PFE) inférieur au 3<sup>e</sup> percentile selon Hadlock (courbe de croissance en vigueur dans notre centre sur la période étudiée), et jusqu'à un tiers présentant un PFE inférieur au 10<sup>e</sup> percentile. Le détail des constatations échographiques de ces fœtus est reporté dans le tableau en Annexe 1. À noter, aucun fœtus ne présentait d'hydramnios ou d'anasarque dans notre cohorte, et 3 des 4 fœtus adressés pour une séroconversion maternelle en cours de grossesse ont eu une échographie de référence ne mettant pas d'anomalie en évidence. Un seul fœtus n'a pas bénéficié d'une échographie de référence, l'amniocentèse ayant été réalisée dans le cadre d'un suivi pour un RCIU sévère d'origine vasculaire dans un contexte d'intervillite histiocytaire ; le diagnostic d'infection materno-fœtale à CMV a été obtenu rétrospectivement à l'IMG.

## **2. Parvovirus B19**

Les fœtus ayant présenté une infection à PVB19 avaient quant à eux comme principal point d'appel une anasarque pour 90 % d'entre eux, y compris pour le seul cas n'ayant pas bénéficié d'une échographie de référence, une mort in utero (MIU) étant survenue entretemps. Les 88,9 % d'anomalies digestives font référence à la présence d'ascite dans ce contexte. Plus de la moitié présentait une anomalie cardiaque (cardiomégalie et/ou épanchement péricardique). 2 cas présentaient également un œdème cérébral (2 jumeaux d'une même grossesse), et un seul cas n'avait comme seul point d'appel

qu'un RCIU inférieur au 3<sup>e</sup> percentile. Concernant les annexes fœtales, on note 2 cas d'œdème placentaire, et aucun hydramnios n'a été constaté. 4 fœtus ont bénéficié d'une transfusion et 3 d'une exsanguino-transfusion in utero. La Vitesse Systolique Maximale de l'artère cérébrale moyenne (VSM ACM) était anormalement élevée (reflet d'une anémie fœtale) chez 8 fœtus, entre 1,49 et 2,27 MoM, et limite à 1,25 MoM chez un seul.

### **3. Anomalie chromosomique ou génétique ; aucune analyse positive**

Les anomalies échographiques constatées en cas d'anomalie chromosomique ou génétique ont une prédominance pour les RCIU, les atteintes cérébrales et cardiaques.

Lorsqu'aucune analyse virale ou chromosomique/génétique sur liquide amniotique ne revient positive, les points d'appels échographiques sont répartis de façon plus homogène entre les différents systèmes, avec en premier lieu les RCIU et les anomalies cérébrales, puis les anomalies digestives ou abdominales et les autres anomalies (squelette et membres, système urinaire...).

### **III. IRM cérébrales fœtales**

Les lésions retrouvées en cas de réalisation d'une IRM cérébrale en fonction des résultats de l'amniocentèse sont résumées dans le Tableau 3. Au total 102 IRM cérébrales fœtales ont été faites dans cette cohorte, à un terme moyen de 31,9 SA (entre 22,0 et 38,0 SA, médiane 31,43 SA).

Anomalie IRM cérébrale fœtale	CMV (n = 10)	PVB19 (n = 6)	Anomalie chromosomique ou génétique (n = 6)	Aucune anomalie (n = 80)	Total (n = 102)
Ventriculomégalie	4/9 (44,4 %)	0/6 (0 %)	2/6 (33,3 %)	29/80 (36,3 %)	35/101 (34,7 %)
Anomalie du parenchyme					
<i>Kystes</i>	4/8 (50,0 %)	1/6 (16,7 %)	2/6 (33,3 %)	14/80 (17,5 %)	21/100 (21,0 %)
<i>Calcifications</i>	0/9 (0 %)	0/6 (0 %)	0/6 (0 %)	0/80 (0 %)	0/100 (0 %)
<i>Porencéphalie</i>	0/9 (0 %)	0/6 (0 %)	0/6 (0 %)	1/80 (1,3 %)	1/101 (1,0 %)
<i>Schizencéphalie</i>	0/9 (0 %)	0/6 (0 %)	0/6 (0 %)	0/80 (0 %)	0/101 (0 %)
Anomalie cérébelleuse	2/9 (22,2 %)	2/6 (33,3 %)	0/6 (0 %)	19/80 (23,8 %)	23/101 (22,8 %)
Anomalie du corps calleux	0/9 (0 %)	0/6 (0 %)	1/6 (16,7 %)	12/80 (15,0 %)	13/101 (12,9 %)
Anomalie de giration	3/10 (30,0 %)	0/6 (0 %)	1/6 (16,7 %)	5/80 (6,3 %)	9/102 (8,8 %)
Hémorragie	0/9 (0 %)	1/6 (16,7 %)	0/6 (0 %)	8/80 (10,0 %)	9/101 (8,9 %)
Microcéphalie	3/10 (30,0 %)	0/6 (0 %)	2/6 (33,3 %)	9/80 (11,3 %)	14/102 (13,7 %)
Autre	2/9 (22,2 %)	0/6 (0 %)	2/6 (33,3 %)	27/80 (33,8 %)	31/102 (30,4 %)
Aucune	3/10 (30,0 %)	2/6 (33,3 %)	3/6 (50,0 %)	14/80 (17,5 %)	22/102 (21,6 %)

**Tableau 3** : Lésions retrouvées en IRM cérébrale fœtale en fonction des étiologies. Les résultats sont présentés en n/N (%) avec N = nombre de dossiers pour lesquels la donnée étudiée était accessible, tenant compte des données manquantes.

## 1. CMV

Les lésions principalement retrouvées chez les fœtus infectés par le CMV sont les kystes sub épendymaux, périventriculaires ou des sillons thalamo-caudés, chez 50 % des fœtus, et une ventriculomégalie chez 44,4 % d'entre eux (dont 1 cas d'hydrocéphalie). On retrouve également 30 % de microcéphalies et d'anomalies de

la giration. 3 IRM sont revenues normales sur les 10 réalisées pour cette indication : elles correspondent à 3 fœtus ayant une morphologie cérébrale sans anomalie visible à l'échographie de référence, suivis initialement pour une séroconversion maternelle à CMV, qui sont finalement nés vivants à terme ; leur suivi post natal mettra en évidence des séquelles neurodéveloppementales pour 2 d'entre eux à 5 ans (Annexe 1). Les patientes n'ayant pas eu d'IRM cérébrale ont toutes réalisé une IMG sur la base des constatations échographiques seules et/ou associées au diagnostic d'infection congénitale à CMV. Pour 2 autres patientes, une IRM a été réalisée mais les données recueillies sur leur résultat n'ont pu être que parcellaires. Le détail des constatations IRM de ces fœtus est reporté dans le tableau Annexe 1.

## **2. Parvovirus B19**

6 des 9 fœtus infectés par le PVB19 ont eu une IRM cérébrale, revenue sans anomalie visible pour 2 d'entre eux ; un seul présentait une hémorragie, un autre un kyste sub épendymal, et 2 une hypoplasie cérébelleuse. Les 6 enfants sont nés vivants à terme.

## **3. Anomalie chromosomique ou génétique**

Seulement 6 fœtus ayant une anomalie chromosomique ou génétique ont eu une IRM cérébrale, dont la moitié est revenue sans particularité (correspondants à des enfants présentant une morphologie cérébrale normale à l'échographie, avec une IRM indiquée pour bilan lésionnel d'une anomalie chromosomique ou génétique déjà diagnostiquée, ou pour bilan de retentissement d'une cardiopathie). En effet, tous les

foetus ayant eu d'emblée des lésions cérébrales importantes en échographie ont eu une IMG ou une MIU, sans bénéfice attendu de la réalisation d'une IRM.

#### **4. Aucune analyse positive**

Environ 24 % des foetus dont les analyses virales et chromosomiques/génétiques sur liquide amniotiques étaient négatives ont eu une IRM cérébrale, pour 37,5 % d'anomalies cérébrales détectées en échographie. 17,5 % n'ont montré aucune particularité décelable. Les anomalies les plus fréquentes étaient une ventriculomégalie, une anomalie cérébelleuse, des kystes de diverses localisations, une anomalie du corps calleux. 33,8 % présentaient diverses autres anomalies (anomalies des ventricules, CLIP (collection liquidienne intraplexuelle) persistante uni ou bilatérale, anomalies de la ligne médiane notamment).

## Discussion

Nous avons fait un état des lieux des indications et résultats de 401 amniocentèses avec analyses virales réalisées sur 5 ans au CHU de Lille.

L'incidence des PCR positives au CMV sur liquide amniotique dans notre cohorte est de 5,2 %, légèrement supérieure à l'incidence moyenne classiquement citée dans la littérature, de 1 %. Elle est concordante avec l'étude de Reddy et al. (10) qui présente un échantillon de patientes similaire au nôtre en taille (423 patientes), qui retrouve un taux de PCR CMV positive sur liquide amniotique de 5 %. Elle est de 2,5 % concernant le PVB19, et nulle concernant l'HSV.

Concernant les cultures virales sur liquide amniotique, on retrouve 1 cas de culture négative dans le groupe des infections materno-fœtales à CMV. A contrario, il n'y a pas de culture virale positive associée à une PCR CMV négative, et donc pas de correction de faux négatif de la PCR virale. Ces résultats font écho à ceux, similaires, de Gouarin et al. (11), qui trouvaient en outre 8 cas de faux négatif (PCR-/culture-) sur amniocentèse avec des nouveau-nés infectés, et 2 cas de faux positifs (1 PCR+/culture- et 1 PCR+/culture+), mis sur le compte d'une probable contamination lors de manipulations des échantillons. Cette étude concluait à une spécificité légèrement supérieure pour la culture virale dans cette indication. Cependant, cette étude est basée sur une cohorte constituée dans les années 1990, n'ayant pas bénéficié de l'évolution des techniques de détection virale des 20 dernières années. De plus, concernant notre cohorte, nous n'avons pas inclus de cas détectés en post natal avec d'éventuels faux négatifs de l'amniocentèse, probablement par biais de sélection, et nous n'avons pas retrouvé de faux positif.

Il n'y a par ailleurs aucune culture positive à PVB19, du fait de l'utilisation dans notre centre d'un milieu de culture inadapté à ce virus, et aucune culture positive à HSV du fait de son incidence nulle dans cette cohorte. En définitive, du fait de sa faible rentabilité diagnostique par rapport à la PCR, cet examen est actuellement abandonné dans notre centre.

## **I. Infections materno-fœtales à CMV**

Nous avons constaté dans notre étude que les principaux points d'appel et constatations échographiques en cas d'infection materno-fœtale à CMV sont les suivants : atteinte cérébrale dans 85 % des cas, anomalie digestive dans 65 % des cas, RCIU dans 33 % des cas. Nous avons par ailleurs 19 % des fœtus qui étaient suivis pour une séroconversion maternelle, et aucun ne présentait d'hydramnios ou d'anasarque. Carrara et al. (12) retrouvaient un ratio supérieur de cas d'infections materno-fœtales à CMV ne présentant pas d'anomalies échographiques (54 %, contre 15 % dans notre cohorte) ; cependant la répartition des lésions des fœtus ayant une atteinte échographique est similaire à la nôtre. Buxman et al. (3) retrouvaient également, sur une revue de littérature allemande, 30 à 50 % de microcéphalies et 36 à 50 % de RCIU à la naissance. Concernant le taux d'hydramnios, nos résultats sont concordants avec plusieurs études antérieures (13–15) ne retrouvant pas de lien entre infection congénitale à CMV et augmentation de la quantité de liquide amniotique, suggérant que ce virus ne devrait pas être recherché sur ce seul point d'appel.

Les IRM cérébrales réalisées dans le cadre d'une infection materno-fœtale à CMV dans notre étude retrouvent principalement la présence de kystes, de ventriculomégalies, d'une microcéphalie et d'anomalies de la giration. Les fœtus ayant eu une morphologie cérébrale sans anomalie visible à l'échographie de référence avaient également une IRM cérébrale sans particularité. Plusieurs études publiées ces 3 dernières années ont cherché à évaluer l'apport de l'IRM cérébrale anténatale dans le diagnostic des atteintes du système nerveux central en cas d'infection congénitale à CMV (16–19). Selon les équipes, ces IRM sont pratiquées à des termes plus ou moins précoces (26 SA en moyenne chez Di Mascio et al. (17), contre 32 SA dans notre centre) amenant parfois à la découverte de certaines lésions qui n'étaient pas initialement vues en échographies, dans 5 à 10 % des cas environ (16,17) selon les cohortes. Il demeure cependant des cas de nouveau-nés présentant des lésions et séquelles non diagnostiquées sur les imageries anténatales malgré recours à l'IRM (17,19). Kyriakopoulou et al. (20) concluaient finalement, après une méta-analyse couplée à une revue de la littérature sur 25 ans, qu'échographie et IRM cérébrale anténatale sont des examens complémentaires qu'il convient de ne pas opposer.

Dans un article récent, l'équipe de Massoud et al. (21) a discuté la pertinence de l'IRM cérébrale anténatale dans un contexte d'infection materno-fœtale à CMV. Ses arguments sont que les lésions observées sont généralement surdiagnostiquées, peu spécifiques et peu prédictives d'un pronostic défavorable : par exemple, l'hypersignal en acquisition T2 de la substance blanche, qui est un signe non spécifique d'encéphalite ne préjugant pas de son évolution. Au contraire, l'équipe souligne que les anomalies les plus pertinentes sont facilement identifiables en échographie. C'est pourquoi elle a proposé une nouvelle classification des signes échographiques attribués au CMV, regroupés selon la physiopathologie de la transmission verticale du

virus, en lésions sévères versus modérées en fonction de leur pronostic post natal (tableau Annexe 2). Ce point de vue nous semble intéressant à prendre en compte dans l'optique d'études ultérieures sur les infections congénitales à CMV.

Ces dernières années, des preuves se sont accumulées sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation du Valaciclovir en prévention secondaire de l'infection materno-foétale à CMV (4,5,22–24). Il est à prévoir que la prise en charge future des patientes concernées sera modifiée au vu de ces données nouvelles. Fisher et al. (25) ont d'ores et déjà réalisé une évaluation coût-efficacité d'une politique de prévention universelle appliquée aux États-Unis, estimant que celle-ci n'est actuellement pas financièrement préférable, mais pourrait l'être dans un pays comme la France, qui possède un système de santé et une incidence au CMV différents. En Israël, une sérologie CMV est déjà communément proposée aux femmes enceintes au 1<sup>er</sup> trimestre, et renouvelée à chaque trimestre si négative pour les IgG et IgM (4,18,19). Dans notre centre, conjointement à la présente étude, nous avons pu estimer qu'une stratégie de dépistage systématique aurait pu permettre un diagnostic plus précoce pendant la grossesse, et réduire la morbidité néonatale à court et long terme, tout en augmentant fortement le nombre d'examen et le coût total de prise en charge (26).

## **II. Infections materno-foétales à parvovirus B19**

Les points d'appels échographiques des fœtus présentant une infection materno-foétale à PVB19 étaient, dans notre série, en grande majorité une anasarque, avec des VSM ACM augmentées, suivi de la présence d'ascite, d'une cardiomégalie ou d'un épanchement péricardique. On ne note pas de cas d'hydramnios.

Un cas a abouti à une MIU sans échographie de référence réalisée. 7 fœtus ont bénéficié d'une transfusion ou exsanguino-transfusion in utero.

L'anasarque est une conséquence grave de nombreuses fœtopathies, dont les principales causes sont non infectieuses ; cependant le PVB19 en est la première étiologie infectieuse (retrouvée dans 4 % des cas de la cohorte de Hartge et al. (27)). Elle apparaît dans la littérature comme en étant le principal facteur de mauvais pronostic, comme en témoigne la revue systématique de Bascietto et al. (28). Son incidence en cas d'infection congénitale à parvovirus B19 est pourtant faible, estimée entre 2,3 % et 4,7 % selon l'âge gestationnel à l'infection (29). Il semblerait que notre série ait permis de relever surtout les cas ayant les présentations les plus parlantes ; il est possible que des infections générant des tableaux cliniques plus subtils n'aient pas été diagnostiquées. Par ailleurs, nous n'avons pas pris en compte les éventuels cas de fausses couches tardives ou mort in utero pour lesquels le diagnostic aurait été fait sur d'autres prélèvements que du liquide amniotique.

### **III. Infections materno-fœtales à HSV**

En dernier lieu, il apparaît que sur 342 PCR HSV sur liquide amniotique, aucune n'est revenue positive. Cette donnée concorde avec la revue de la littérature faite par Fa et al. en 2019 (30), répertoriant 36 cas publiés d'infections materno-fœtales à HSV en 30 ans (dont l'un ayant été observé dans notre centre et dont la description a été publiée en 2007 (31)). Bien que soumise à un biais de publication certain, il apparaît dans cette étude que les infections congénitales à HSV ont une incidence extrêmement faible, avec dans cette cohorte des signes d'appels échographiques retrouvés dans seulement 15 cas, dont aucun n'est spécifique. Les signes les plus

évocateurs étant cutanéomuqueux, ils ne sont pas ou très difficilement accessibles en échographie anténatale. Les auteurs suggèrent donc, en dehors de tout contexte évocateur, de ne pas rechercher ce virus en premier lieu devant des anomalies échographiques, mais plutôt après élimination des autres étiologies plus fréquentes.

#### **IV. Forces et limites**

Notre étude est basée sur une cohorte relativement conséquente de 401 cas recensés, avec un avantage de centralisation sur le seul site du CHU de Lille des analyses virologiques sur liquides amniotique provenant de maternités de toute l'ancienne région Nord-Pas de Calais, permettant l'obtention d'un échantillon de population reflétant bien la réalité de ce terrain. La durée de recueil de 5 ans est suffisamment courte pour limiter le biais temporel lié aux actualisations des pratiques, et ne comprend pas la période de la pandémie de Covid-19 au cours de laquelle les confinements successifs ont pu avoir un impact sur l'épidémiologie des virus étudiés et donc l'incidence des infections materno-fœtales (notamment au CMV, dont la contamination se fait au contact des jeunes enfants).

Notre étude présente également plusieurs limites. En premier lieu, notre recueil est entaché de nombreuses données manquantes. Ceci est notamment la conséquence de l'intégration de cas ayant été pris en charge en dehors du CHU de Lille (moins de 30 % de l'effectif), rendant notre échantillon plus exhaustif à l'échelle de la région, mais moins précis. De même, nous avons retrouvé trop peu de résultats de sérologies CMV maternelles (pour seulement la moitié des cas d'infection materno-fœtale à CMV) pour pouvoir en tirer suffisamment de conclusions, notamment sur le moment de la séroconversion maternelle. En effet, la plupart ont été réalisées dans des laboratoires

de ville ou dans d'autres hôpitaux. En dernier lieu, notre recueil se basant sur une liste d'amniocentèses, nous n'avons pris en compte ni les patientes ayant refusé cet examen, ni les enfants diagnostiqués à la naissance sur des points d'appel clinique, faisant peser un biais de sélection.

## Conclusion

Nous avons effectué un retour d'expérience sur notre pratique de bilans virologiques sur liquide amniotique au sein du CHU de Lille. Il apparaît que notre panel habituel comportant les PCR CMV, PVB19 et HSV gagnerait à être remis en question, à la lumière de ces résultats et des données de la littérature les plus récentes. Ces dernières années, la médecine tend à se personnaliser, et la médecine fœtale ne fait pas exception. L'équilibre demeure difficile à trouver entre le devoir d'exhaustivité (32), poussant à multiplier les bilans, et la volonté d'un ciblage toujours plus fin, faisant sélectionner les plus pertinents : les coûts générés par la première approche sont à contrebalancer par le risque de méconnaître un diagnostic dans la seconde.

Ainsi, la culture virale ne semble pas d'un grand intérêt, de même que la recherche systématique de l'HSV. En cas d'hydramnios isolé, la pertinence du bilan viral est remise en question. La recherche du PVB19, hors contexte évocateur, a surtout sa place dans les situations d'anasarque. Celle du CMV est particulièrement pertinente en cas de RCIU et/ou d'anomalie cérébrale.

Nos présents résultats soulèvent également des questions appelant de nouvelles investigations dans le domaine des infections materno-fœtales d'origine virale. Nous pourrions réaliser une analyse plus fine de nos données IRM ; étudier l'impact d'un changement de stratégie de dépistage et de traitement des cas d'infection materno-fœtale à CMV à la lumière des récentes découvertes sur le Valaciclovir ; étudier plus précisément le devenir à long terme des enfants suivis in utero ; et enfin, nous intéresser à d'autres virus émergents.

## Références

1. Cordier AG, Nedellec S, Benachi A, Frydman R, Picone O. [Arguments for an infectious cause of IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. avr 2011;40(2):109-15.
2. Haut Conseil de Santé Publique. Prévention de l'infection à Cytomégalovirus chez la femme enceinte et le nouveau-né - Rapport HCSP. 2018.
3. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K. Primary Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection in Pregnancy. *Dtsch Arzteblatt Int*. 27 janv 2017;114(4):45-52.
4. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 12 sept 2020;396(10253):779-85.
5. Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Stirnemann J, Leruez-Ville M, Ville Y. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. oct 2021;58(4):576-81.
6. Abdel-Fattah SA, Bhat A, Illanes S, Bartha JL, Carrington D. TORCH test for fetal medicine indications: only CMV is necessary in the United Kingdom. *Prenat Diagn*. nov 2005;25(11):1028-31.
7. Halawa S, McDermott L, Donati M, Denbow M. TORCH screening in pregnancy. Where are we now? An audit of use in a tertiary level centre. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. mai 2014;34(4):309-12.
8. Fitzpatrick D, Holmes NE, Hui L. A systematic review of maternal TORCH serology as a screen for suspected fetal infection. *Prenat Diagn*. janv 2022;42(1):87-96.
9. Dabi Y, Thubert T, Fuchs F, Barjat T, Belaisch-Allart J, Ceccaldi PF; members of the CEROG committee. How is functioning the Ethical Review Board « Comité d'Ethique pour la Recherche en Obstétrique et Gynécologie » (CEROG) ? *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022 Mar 2
10. Reddy UM, Baschat AA, Zlatnik MG, Towbin JA, Harman CR, Weiner CP. Detection of viral deoxyribonucleic acid in amniotic fluid: association with fetal malformation and pregnancy abnormalities. *Fetal Diagn Ther*. juin 2005;20(3):203-7.
11. Gouarin S, Palmer P, Cointe D, Rogez S, Vabret A, Rozenberg F, et al. Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. avr 2001;21(1):47-55.
12. Carrara J, Delaveaucoupet J, Cordier AG, Vauloup-Fellous C, Senat MV, Ayoubi JM, et al. [Detailed in utero ultrasound description of 34 cases of congenital cytomegalovirus infection]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. avr 2016;45(4):397-406.
13. Pasquini L, Seravalli V, Sisti G, Battaglini C, Nepi F, Pelagalli R, et al. Prevalence of a positive TORCH and parvovirus B19 screening in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Prenat Diagn*. mars 2016;36(3):290-3.
14. Yefet E, Ben Shmuel Y, Nachum Z. The association between polyhydramnios and CMV infection - retrospective cohort study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc*

Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 20 nov 2019;1-7.

15. Fayyaz H, Rafi J. TORCH screening in polyhydramnios: an observational study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* juill 2012;25(7):1069-72.
16. Buca D, Di Mascio D, Rizzo G, Giancotti A, D'Amico A, Leombroni M, et al. Outcome of fetuses with congenital cytomegalovirus infection and normal ultrasound at diagnosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* avr 2021;57(4):551-9.
17. Di Mascio D, Rizzo G, Khalil A, D'Antonio F, The ENSO Working Group, Di Mascio D, et al. Role of fetal magnetic resonance imaging in fetuses with congenital cytomegalovirus infection: multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2023;61(1):67-73.
18. Elkan Miller T, Weisz B, Yinon Y, Weissbach T, De Castro H, Avnet H, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection Following Second and Third Trimester Maternal Infection Is Associated With Mild Childhood Adverse Outcome Not Predicted by Prenatal Imaging. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 28 mai 2021;10(5):562-8.
19. 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.* oct 2020;56(4):572-8.
20. 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.
21. Massoud M, Chollet M, Cabet S, Butin M, Mekki Y, Lina-Granade G, et al. Predicting outcome of congenital cytomegalovirus infection by differentiating and revisiting severe versus mild prenatal imaging features. *Fetal Diagn Ther.* 24 janv 2023;
22. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussi eres L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2016;215(4):462.e1-462.e10.
23. Egloff C, Sibiude J, Vauloup-Fellous C, Benachi A, Bouthry E, Biquard F, et al. New data on efficacy of valaciclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of CMV. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 28 juill 2022;
24. D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* avr 2023;61(4):436-44.
25. Fisher SA, Miller ES, Yee LM, Grobman WA, Premkumar A. Universal first-trimester cytomegalovirus screening and valaciclovir prophylaxis in pregnant persons: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* sept 2022;4(5):100676.
26. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine d'Alexandra Doguet - 21 cas d'infections materno-foetales à CMV   Jeanne de Flandre :  tait-ce évitable ? - Soutenue à la faculté de Médecine de Lille le 15 septembre 2023.
27. Hartge DR, Weichert J, Gembicki M, Krapp M. Confirmation of etiology in fetal hydrops by sonographic evaluation of fluid allocation patterns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* déc 2015;195:128-32.

28. Bascietto F, Liberati M, Murgano D, Buca D, Iacovelli A, Flacco ME, et al. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. nov 2018;52(5):569-76.
29. Crane J, Mundle W, Boucoiran I, MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. déc 2014;36(12):1107-16.
30. Fa F, Laup L, Mandelbrot L, Sibiude J, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital herpes simplex virus infection: a literature review. *Prenat Diagn*. mars 2020;40(4):408-14.
31. Dubois-Lebbe C, Houfflin-Debargé V, Dewilde A, Devisme L, Subtil D. Nonimmune hydrops fetalis due to herpes simplex virus type 1. *Prenat Diagn*. févr 2007;27(2):188-9.
32. Penner J, Hernstadt H, Burns JE, Randell P, Lyall H. Stop, think SCORTCH: rethinking the traditional 'TORCH' screen in an era of re-emerging syphilis. *Arch Dis Child*. févr 2021;106(2):117-24.

## Annexes

### Annexe 1 (pages 32 à 35) : description détaillée des cas d'infections materno-fœtales à CMV

Selon la classification de Massoud et al (21) : SS = signes sévères ; SM = signes modérés

P : Parité ; CC : corps calleux ; CV : charge virale CMV

	P	Profession	Contact avec jeune enfant	Signes échographiques					AG écho	IRM si faite	Amniocentèse		Issue
				Cérébraux	Digestifs	Cardiaques	RCIU	Annexes			Indication	CV	
1	P0	Agent d'accueil		SS : Microcéphalie SM : Ventriculomégalie	Ascite Calcifications hépatiques	/	/	Volumineux placenta	21 SA + 3J	<b>NON</b>	21 SA + 4J Signes échographiques (cérébraux et digestif)	6,27 log	IMG 23 SA + 5J
2	P1	Responsable dans un fast food	<b>OUI</b>	SS : Hypoplasie cérébelleuse et du CC ; Microcéphalie	HEI de grade 2	Cardiomégalie	< 3 <sup>e</sup> p	Oligoamnios	22 SA + 2J	<b>NON</b>	23 SA + 4J Signes échographiques (RCIU, cérébraux, digestifs et cardiaques)	8,00 log	IMG 26 SA + 3J
3	P2	Chargée de gestion	<b>OUI</b>	SS : Trouble de la giration SM : Ventriculomégalie ; Calcifications cérébrales ; Halo ventriculaire ; Ventricule latéral droit cloisonné	Calcifications hépatiques ; Hépatomégalie	Cardiomégalie	/	Placenta calcifié	27 SA + 5J	<b>NON</b>	31 SA + 3J Signes échographiques (cérébraux, digestifs et cardiaques)	7,78 log	IMG 31 SA + 3J
4	P1	Professeure de français	<b>OUI</b>	SS : Hypoplasie cérébelleuse ; Microcéphalie SM : Ventriculomégalie (hydrocéphalie)	HEI de grade 2	Cardiomégalie Epanchement péricardique	< 3 <sup>e</sup> p	/	27 SA + 6J	<b>OUI</b> Ventriculomégalie Trouble de gyration microcéphalie	29 SA + 0J Signes échographiques (RCIU, cérébraux, digestifs et cardiaques)	7,75 log	IMG 29 SA + 0J Foethpath. : atteinte multiviscérale à CMV
5	P1		<b>OUI</b>	SS : Agénésie du CC ; cervelet inhabituel ; Effet de masse sur la ligne médiane	Ascite	Cardiomégalie	/	Oligoamnios	24 SA + 0J	<b>NON</b>	25 SA + 1J Signes échographiques (cérébraux, digestifs et cardiaques)	6,91 log	IMG 25 SA + 1J Foetopath. : atteinte multiviscérale à CMV

	P	Profession	Contact avec jeune enfant	Signes échographiques					AG écho	IRM si faite	Amniocentèse		Issue
				Cérébraux	Digestifs	Cardiaques	RCIU	Annexes			Indication	CV	
6	P1		OUI	SS : Hypoplasie du CC ; Hypoplasie cérébelleuse ; Microcéphalie SM : Ventriculomégalie ; Halo ventriculaire ; cornes frontales géométriques	HEI de grade 1	/	/	/	28SA + 2J	NON	26 SA + 1J Signes échographiques (cérébraux, digestifs et cardiaques)	7,23 log	IMG 29 SA + 6J
7	P0			SS : Microcéphalie SM : Halo ventriculaire ; cornes frontales dilatées géométriques ; dilatation kystique du V3 ; œdème cérébral	Ascite HEI de grade 2	Cardiomégalie	< 3 <sup>e</sup> p	Oligoamnios Placenta épais	19SA + 5J	NON	20 SA + 6J Signes échographiques (RCIU et cérébraux)	7,41 log	IMG 20 SA + 6J Foetopath. : atteinte multiviscérale à CMV
8	P0	Sans emploi		SS : Microcéphalie SM : Halo ventriculaire ; kystes périventriculaires ; leucomalacie	/	/	< 10 <sup>e</sup> p	Oligoamnios	25SA + 6J	NON	26 SA + 1J Signes échographiques (cérébraux)	8,49 log	MIU 32 SA + 6J
9	P2	Secrétaire	OUI	SS : Microcéphalie, trouble de la gyration SM : Kystes cornes occipitales ;	/	/	< 10 <sup>e</sup> p	/	29SA + 3J	OUI 31SA + 3J Kyste sub-épendymal Trouble de gyration Microcéphalie	31 SA + 5J Signes échographiques (cérébraux, digestifs et cardiaques)	7,20 log	Naissance vivante à 38 SA + 6J Insuffisance cardiaque, détresse respiratoire : <b>Décès à J11 dans un contexte de soin palliatif</b>
10	P0			SS : Hypoplasie cérébelleuse SM : Ventriculomégalie ; calcifications cérébrales	/	/	/	/	29SA + 6J	OUI 31SA + 2J Ventriculomégalie Trouble de gyration Anomalie cérébelleuse Microcéphalie Déformation des cornes frontales	31 SA + 5J Signes échographiques (cérébraux)	8,59 log	IMG 33 SA + 2J

	P	Profession	Contact avec jeunes enfants	Signes échographiques					AG écho	IRM si faite	Amniocentèse		Issue	
				Cérébraux	Digestifs	Cardiaques	RCIU	Annexes			Indication	CV		
11	P3	Podologue		SS : Microcéphalie SM : Kystes cornes occipitales ; Halo Ventriculaire ; Image irrégulière thalamo-caudée	Calcifications hépatiques Hépatomégalie	/	/	/	25 SA + 2J	<b>NON</b>	25 SA + 5J Signes échographiques (cérébraux, digestifs et cardiaques) Séroconversion maternelle au CMV	7,80 log	IMG 26 SA + 4J Foetopath. : atteinte multiviscérale à CMV	
12	P1			SM : Kystes des cornes temporales	/	/	/	/	32 SA + 0J	<b>OUI</b> 33 SA + 0J Ventriculomégalie Kyste sub-épendymal Kystes des sillons thalamo-caudés	34 SA + 0J Signes échographiques (cérébraux)	8,77 log	IMG 34 SA + 0J Foetopath. : atteinte multiviscérale à CMV	
13	P1	Sans emploi	<b>OUI</b>	SS : Microcéphalie	/	/	/	/	26 SA + 0J	<b>NON</b>	27 SA 2J Signes échographiques (cérébraux)	5,89 log	IMG 31 SA + 6J	
14	P2		<b>OUI</b>	SM : Ventriculomégalie ; Kyste sub-épendymal	HEI de grade 2	/	/	/	38 SA + 0J	<b>OUI</b> 38SA	38 SA + 0J Signes échographiques (cérébraux)	8,78 log	Naissance vivante à 38 SA + 2J. <b>Surdité bilatérale profonde.</b> Pas d'autre séquelle.	
15	P3	Agent de logistique à l'hôpital	<b>OUI</b>	<i>Pas d'échographie de référence – Découverte CMV rétrospective à l'IMG pour RCIU sévère – Pas de donnée morphologique complémentaire</i>				< 3 <sup>e</sup> p			<b>NON</b>	27 SA + 5J Signes échographiques (RCIU)	7,32 log	IMG 28 SA + 1J Anapath. Placenta : intervillite histiocytaire

	P	Profession	Contact avec jeune enfant	Signes échographiques					AG écho	IRM si faite	Amniocentèse		Issue
				Cérébraux	Digestifs	Cardiaques	RCIU	Annexes			Indication	CV	
16	P1		OUI	/	/	/	/	/	29 SA + 1J	OUI 33 SA + 3J Pas d'anomalie	31 SA + 1J Séronconversion maternelle au CMV	7,53 log	Naissance vivante à 39 SA + 3J. <b>Hypoacousie bilatérale</b> ; nécessité pose de drains. Pas de conséquence neurologique.
17	P1	Cadre dans une banque	OUI	/	/	/	/	/	22 SA + 3J	OUI 31 SA + 4J Pas d'anomalie	31 SA + 1J Séronconversion maternelle au CMV	5,65 log	Naissance vivante à 40 SA + 4J. <b>Pas de séquelle.</b>
18	P1		OUI	SS : Microcéphalie SM : Ventriculomégalie ; Calcifications cérébrales	Hépatomégalie Splénomégalie	/	/	/	36 SA + 3J	OUI 37 SA + 2J Ventriculomégalie Kyste cornes occipitales	37 SA + 2J Signes échographiques (cérébraux et digestifs)	8,83 log	IMG 37 SA + 5J
19	P2	Femme de ménage	OUI	/	/	/	/	/	36 SA + 3J	OUI 37 SA + 2J Pas d'anomalie	36 SA + 2J Séronconversion maternelle au CMV	8,48 log	Naissance vivante à 38 SA + 0J. <b>Sévère trouble du langage.</b> <b>Pas d'autre séquelle.</b>
20	P0	Puéricultrice	OUI	SS : Microcéphalie	HEI de grade 1	/	/	/	22 SA + 4J	OUI 30 SA + 6J Kystes sub-épendymaux Kystes cornes occipitales Hypersignal substance blanche	21 SA + 4J Signes échographiques (digestifs)	6,99 log	IMG 32 SA + 5J
21	P0	Adjoint administratif		SS : Microcéphalie SM : Kystes sub-épendymaux	/	/	< 3° p	/	26 SA + 6J	<b>NON</b>	28 SA + 4J Signes échographiques (cérébraux et digestifs)	8,31 log	IMG 30 SA + 2J

	Signes sévères	Signes modérés
Atteintes cérébrales	<p>Microcéphalie*</p> <p>Hypoplasie cérébelleuse**</p> <p>Dysplasie corticale (polymicrogyrie)</p>	<p>Halo hyperéchogène périventriculaire</p> <p>Pseudokyste périventriculaire/calcification temporale/pseudokystes occipitaux</p> <p>Vasculopathie lenticulostrée</p> <p>Calcifications parenchymateuses</p>
Atteintes extra cérébrales	<p>RCIU sévère</p> <p>Anasarque</p>	<p>Hyperéchogénicité intestinale</p> <p>Ascite</p> <p>Placentomégalie</p> <p>Hépatosplénomégalie</p> <p>RCIU modéré</p>

**Annexe 2** : Classification des signes échographiques d'atteinte fœtale du CMV en fonction de la localisation et de la sévérité des lésions, d'après Massoud et al (21)

\* Suspecté en cas de périmètre crânien < 3<sup>e</sup> pc à l'imagerie anténatale

\*\* Suspecté en cas de diamètre transverse du cervelet < 3<sup>e</sup> pc à l'imagerie anténatale

**AUTEURE : Nom : Maigne**

**Prénom : Clémence**

**Date de soutenance : 3 octobre 2023 à 16h00**

**Titre de la thèse : Rentabilité diagnostique et pertinence des analyses virologiques sur liquide amniotique : retour d'expérience sur 400 amniocentèses**

**Thèse - Médecine - Lille « 2023 »**

**Cadre de classement : Thèse d'exercice de Médecine**

**DES : Gynécologie-Obstétrique**

**Mots-clés : infection materno-fœtale, CMV, Parvovirus B19, HSV, amniocentèse, imagerie fœtale, dépistage, sérologie, PCR, Interruption Médicale de Grossesse**

**Résumé :**

**Contexte – La pertinence de la recherche d'agents infectieux sur liquide amniotique est souvent remise en question selon l'épidémiologie locale et l'émergence éventuelle de nouveaux virus.**

**Objectif – Évaluer la rentabilité diagnostique des recherches virales sur liquide amniotique en fonction des données échographiques.**

**Méthode – Nous avons recueilli de 2015 à 2019 les données d'amniocentèse, d'imagerie anténatale et issues de 401 grossesses durant lesquelles une recherche de cytomégalovirus (CMV) parvovirus B19 (PVB19) et virus Herpès Simplex (HSV) a été faite sur liquide amniotique au laboratoire de virologie du CHU de Lille.**

**Résultats – Nous avons obtenu 21 cas (5,2 %) d'infections congénitales à CMV, 10 cas (2,5 %) à PVB19 et aucun cas à HSV, pour 35 cas (8,7 %) d'anomalies chromosomiques ou génétiques. Pour les fœtopathies à CMV, les signes d'appels échographiques principaux sont les lésions cérébrales (étayées par l'IRM cérébrale fœtale), digestives, cardiaques, et les retards de croissance intra utérins, avec à l'issue 23,8 % de naissances vivantes. 3 des 4 cas suivis pour séroconversion maternelle avaient des imageries normales. Les cas de fœtopathies à PVB19 présentaient plus souvent une anasarque (dans 90 % des cas), de l'ascite, une anomalie cardiaque, avec 80 % de naissances vivantes. On ne retrouve aucun hydramnios chez les fœtus infectés à ces virus.**

**Conclusion – Ces résultats remettent en question la pertinence de notre bilan infectieux sur amniocentèse : l'HSV a une incidence trop faible, et ne devrait être recherché qu'en cas de contexte évocateur. Le PVB19 se manifeste de façon spectaculaire en échographie dans notre cohorte, et pourrait être mieux ciblé. Enfin, la stratégie de recherche du CMV fait actuellement débat, et au vu des récentes découvertes à propos de sa prévention secondaire par le Valaciclovir, devrait prochainement être redéfinie.**

**Composition du Jury :**

**Présidente : Pr Véronique HOUFFLIN-DEBARGE**

**Assesseurs :**

**Pr Damien SUBTIL**

**Dr Mouna LAZREK**

**Dr Roxane GIBERT-VANSPRANGHEL**

**Dr Gurvan BOURDON**

**Directrice de thèse : Dr Roxane GIBERT-VANSPRANGHEL**