

Intérêt de l'IRM fœtale tardive dans l'infection à CMV ?

M Brasseur-Daudruy¹, D Eurin¹, M Cassard², C Durant³, M Ferry⁴, M Chami⁵

GRRIF (Groupe de recherche en imagerie fœtale)

1 : Service d'imagerie pédiatrique et fœtale, Rouen

2 : Service de radiologie pédiatrique, hôpital Erasme

3 : Service de radiologie pédiatrique, Grenoble

4 : Centre de radiodiagnostic Rennes Sud Rive gauche, Rennes

5 : Centre de Radiodiagnostic, Cannes

Introduction

L'infection à CMV est la principale cause infectieuse de retard mental et de surdité. Actuellement, la moitié des femmes enceintes ne sont pas immunisées et 3 % de ces femmes vont faire une primo infection au cours de la grossesse¹. La transmission au fœtus est hématogène trans placentaire avec un taux de 30 % en cas primo infection et 3 % en cas de réinfection. Les conséquences en sont très différentes en fonction du terme de la grossesse.

Le dépistage systématique par sérologie est controversé, et en absence de recommandation, l'échographie anténatale représente l'unique outil de dépistage de l'infection asymptomatique. En cas de séroconversion maternelle avérée, seule l'imagerie (échographie et IRM) permet d'apporter des éléments pronostiques.

Actuellement, il n'y a pas de consensus concernant la réalisation d'une IRM et la plupart des centres réalisent une IRM systématique à 31 SA ; en fait, de nombreuses incertitudes persistent :

- Quelle est la valeur de l'IRM à 31 SA si elle est normale ? En effet, l'analyse de la substance blanche est difficile à ce terme comme en témoignent plusieurs observations récentes présentées dans le cadre du GRRIF.
- La réalisation d'une deuxième IRM « tardive » est elle alors justifiée ? Doit-elle être réalisée de manière systématique, ou bien uniquement en cas de doute à 31 SA?

Physiopathologie

Le premier organe infecté par le CMV est le placenta où le virus se réplique ; celui-ci joue le rôle de barrière contre le virus mais également de réservoir libérant le virus dans la circulation fœtale. Une fois libéré, celui-ci peut infecter la totalité des tissus fœtaux et notamment les reins (néphrite aiguë), le tube digestif (entérocolite virale), le foie (insuffisance hépatique), la rate, la moelle osseuse, et les poumons pouvant se traduire par des anomalies échographiques.

En outre, l'atteinte cérébrale représente la localisation la plus typique.

Chez l'homme, le CMV a une affinité particulière pour les neurones, les cellules endothéliales et les cellules en mitose. Il inhibe la transformation des précurseurs neuronaux en neurones et induit

une apoptose des cellules infectées, notamment au niveau de la zone germinative qui est particulièrement vulnérable².

Les conséquences sont variables selon le terme de l'infection :

- Une infection précoce (avant 24 SA) entraîne des troubles graves du développement cérébral risquant d'entraîner :
 - o Une microcéphalie par destruction des précurseurs neuro gliaux
 - o Des anomalies de giration secondaires aux troubles de la migration neuronale et de la corticogénèse : (< 18 SA : pseudo-lissencéphalie <24 SA : polymicrogyrie)
- Plus tardivement (> 24 SA), on peut observer des lésions de la substance blanche d'origine inflammatoire (gliose, leucomalacie).

Le tropisme pour les cellules endothéliales rend compte des lésions de vascularite lenticulo striées et des hémorragies par rupture des parois (cervelet).

Points d'appels échographiques

L'atteinte cérébrale est la plus typique mais il faut toutefois connaître et prendre en compte des points d'appel extra cérébraux. Ceux-ci concernent la totalité des tissus. L'un des premiers signes en fait inconstant est un placenta épais, hétérogène avec présence de calcifications⁴.

Les autres signes sont^{5 6}

- un retard de croissance intra utérin
- un anasarque ou un épanchement isolé des séreuses, secondaires à l'anémie fœtale par défaillance du foie et de la moëlle osseuse
- une hépatosplénomégalie et ascite secondaire à une insuffisance hépatique
- une hyperéchogénicité pariétale digestive secondaire à une entérocolite virale
- des gros reins hyperéchogènes différenciés plus ou moins associés à un oligoamnios par diminution de la diurèse fœtale.

L'atteinte cérébrale peut se traduire par

- une microcéphalie
- une ventriculomégalie soit passive associée à la microcéphalie, soit obstructive par blocage du foramen de Monro par une hémorragie ventriculaire ou une ventriculite avec cloisonnement intra ventriculaire (occipital ou temporal)
- des lésions cérébelleuses (hypoplasie, anomalies de giration, porencéphalie post-hémorragique)
- des lésions de vascularite des vaisseaux thalamiques avec images en « candelabre »
- la présence d'hyperéchogénités ponctiformes (calcifications) du parenchyme adjacent aux ventricules
- des kystes de germinolyse nombreux, surtout postérieurs (occipitaux)
- l'existence d'anomalies de la giration à type de polymicrogyrie particulièrement bien visibles même en échographie du fait d'un élargissement des espaces péri cérébraux en regard et de

l'habituelle rareté des sillons corticaux à ce terme à la fin du deuxième trimestre , associées à une dysplasie operculaire⁷

Corrélation pronostic/ imagerie

- Il faut clairement distinguer les stigmates d'infection fœtale de pronostic incertain (vasculopathie lenticulo striée, pseudo-kystes sous épendymaires, ventriculomégalie mineure sans anomalie de giration) des anomalies témoignant d'un trouble du développement cérébral de mauvais pronostic (anomalies de giration à type de polymicrogyrie, microcéphalie, lésions cérébrales ischémiques diffuses, avec ou sans dilatation ventriculaire).
- Malgré tout, on ne peut actuellement exclure le risque de surdité ou de retard mental lorsque l'IRM est normale

Rôle de l'IRM fœtale en cas de séroconversion CMV:

En cas de séroconversion à CMV, il n'y a actuellement aucun consensus concernant la réalisation systématique d'une IRM.

Un questionnaire a été envoyé en 2010 à tous les membres du GRRIF auquel 18 centres ont participé afin d'évaluer les pratiques concernant le CMV.

En cas de séroconversion,

- L'ensemble des centres réalisent une surveillance échographique mensuelle
- Une grande majorité (15/18) réalisent une IRM systématique à 31 SA.
 - o 1 centre adapte la date de l'IRM à la date de la séroconversion ; s'il s'agit d'une séroconversion du 1^{er} ou du 2^e trimestre, l'IRM est réalisée vers 36 SA ; s'il s'agit d'une séroconversion de la moitié du 2^e trimestre ou du 3^e trimestre, l'IRM est réalisée vers 34-35 SA
 - o 2 centres ne réalisent pas d'IRM lorsque l'échographie est normale
- Seuls 4/18 centres réalisent une deuxième IRM après 34 SA :
 - o systématique dans 2 centres
 - o uniquement lorsque l'IRM à 31 SA montre des anomalies avec un doute sur des anomalies de signal de la substance blanche dans les 2 autres centres

Limites de l'IRM cérébrale systématique à 31 SA

Il est légitime de proposer systématiquement l'IRM à 31 SA et elle-ci prend tout son intérêt lorsque l'échographie montre des signes d'infection fœtale sans atteinte cérébrale.

Quelle est la valeur d'une IRM négative à 31 SA ?

- Tout d'abord, une IRM normale n'exclue pas un risque de retard mental et de surdité
- Par ailleurs, si elle fait une analyse correcte de la biométrie et de la giration, elle ne permet pas de déterminer avec certitude si la substance blanche en est normale. En effet, plusieurs cas présentés au GRRIF pour lesquels l'IRM était « a priori » normale ou douteuse à 31 SA ont présenté un aspect évolutif des lésions avec des anomalies de la substance blanche mises en évidence plus tardivement à 34-36 SA (*cf. image*).

Intérêt de l'IRM tardive systématique ?

La réalisation de cette IRM doit être clairement justifiée car elle est anxiogène pour les parents et entraîne un surcoût important.

Concernant les anomalies de giration, l'IRM tardive n'est à priori pas justifiée car celles-ci sont bien visibles à 31 SA et difficiles à mettre en évidence tardivement en raison de l'apparition des sillons tertiaires.

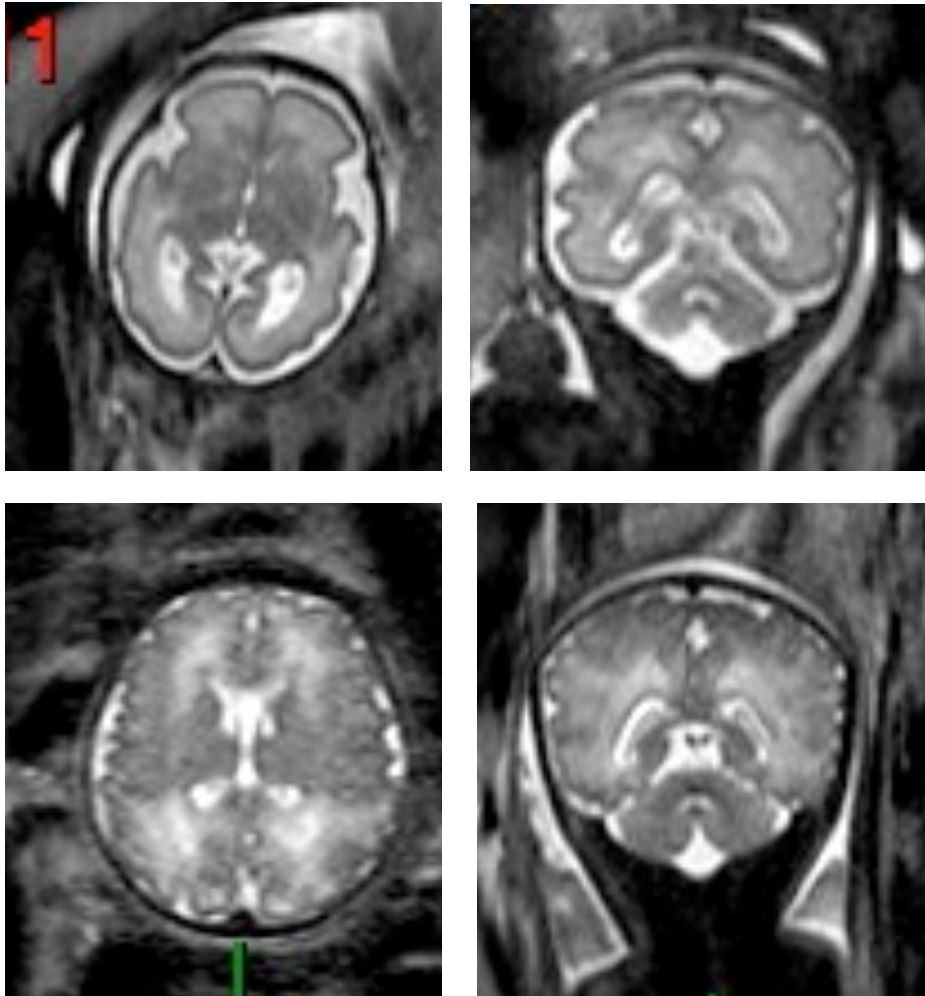
L'intérêt de cette IRM concerne principalement l'analyse de la substance blanche, souvent difficile à étudier à 31 SA en raison de l'hypersignal physiologique en T2, normal à ce terme en raison de son contenu hydrique. Toutefois, l'interprétation de ces anomalies reste délicate et subjective, même sur une IRM tardive et dépend de l'habitude du radiologue à l'aspect du signal en T2. (A ce titre, la séquence de diffusion pourrait apporter des éléments intéressants mais reste en évaluation, les coefficients de diffusion étant à priori différents en fonction des machines). C'est pourquoi certains centres réalisent une IRM tardive seulement s'il existe un doute sur des anomalies de la substance blanche sur la 1^{ère} IRM.

La réalisation d'une IRM adaptée à la date de la séroconversion lorsque celle-ci est connue est séduisante car l'on sait qu'une infection précoce entraîne une microcéphalie et des anomalies de giration (bien visibles à 31 SA) alors qu'une infection tardive entraîne des lésions de la substance blanche difficiles à mettre en évidence à 31 SA, plus faciles à étudier à 35 SA.

Il faut souligner le risque alors de mettre en évidence des anomalies aboutissant à des situations extrêmement difficiles de décision d'IMG tardives.

Conclusion

En cas d'infection à CMV, l'IRM fœtale systématique à 31 SA prend tout son intérêt lorsque l'échographie est normale. Cependant, elle ne permet pas de déterminer avec certitude la normalité de la substance blanche. L'IRM tardive (avec séquence de diffusion) pourrait être plus sensible pour rechercher ces anomalies. Son intérêt est à évaluer par une étude prospective.



Remerciements M. Cassard

IRM à 30 SA : Doute sur des anomalies de la substance blanche

IRM à 36 SA : Confirme les anomalies de la substance blanche

Bibliographie

1. Gouarin S, Palmer P, Cointe D, Rogez S, Vabret A, Rozenberg F, Denis F, Freymuth F, Lebon P, Grangeot-Keros L. Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. *J Clin Virol*. 2001 Apr; 21(1):47-55
2. Odeberg J, Wolmer N, Falci S, Westgren M, Sundström E, Seiger A, Söderberg-Nauclér C. Late human cytomegalovirus (HCMV) proteins inhibit differentiation of human neural precursor cells into astrocytes. *J Neurosci Res*. 2007 Feb 15; 85(3):583-93
3. Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Jun; 12(3):154-9
4. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis*. 2006 Oct 15; 43(8):994-1000
5. Enders G, Bäder U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn*. 2001 May; 21(5):362-77
6. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol*. 2000 Jun; 95(6 Pt 1):881-8
7. Dhombres F, Nahama-Allouche C, Gelot A, Jouannic JM, de Villemeur TB, Saint-Frison MH, le Pointe HD, Garel C. Prenatal ultrasonographic diagnosis of polymicrogyria. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Dec; 32(7):951-4
8. 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*. 2008 Aug; 28(8):753-8
9. 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*. 2008 Dec; 32(7):900-5
10. Garel C. Fetal cerebral biometry: normal parenchymal findings and ventricular size. *Eur Radiol*. 2005 Apr; 15(4):809-13
11. Guimiot F, Garel C, Fallet-Bianco C, Menez F, Khung-Savatovsky S, Oury JF, Sebag G, Delezoide AL. Contribution of diffusion-weighted imaging in the evaluation of diffuse white matter ischemic lesions in fetuses: correlations with fetopathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Jan; 29(1):110-5
12. Maligner G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Watemberg N, Kidron D, Sira LB, Lerman-Sagie T. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Jan; 24(1):28-32
13. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004 Jun 12; 363(9425):1965-76
14. Barkovich AJ (2000) Infections of the nervous system. In: *Pediatric neuroimaging*, 3rd edn. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, pp 715–770
15. Barkovich AJ, Girard N. Fetal brain infections. *Childs Nerv Syst*. 2003 Aug; 19(7-8):501-7
16. Sanchis A, Cerveró L, Bataller A, Tortajada JL, Huguet J, Crow YJ, Ali M, Higuete LJ, Martínez-Frías ML. Genetic syndromes mimic congenital infections. *J Pediatr*. 2005 May; 146(5):701-5
17. Desanges C, Lebon P, Bauman C, Vuillard E, Garel C, Cordesse A, Oury JF, Crow Y, Luton D. Elevated interferon-alpha in fetal blood in the prenatal diagnosis of Aicardi-Goutières syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2006; 21(1):153-5.