

Reçu le :
26 août 2010
Accepté le :
19 décembre 2010
Disponible en ligne
22 janvier 2011

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Lésions cérébrales au cours d'une infection congénitale à cytomégalovirus

Cerebral lesions in congenital cytomegalovirus infection

M. Alison^{a,*}, M. Elmaleh-Berges^a, L. Maury^b, V. Biran^b, Y. Aujard^b, G. Sebag^a

^a Service de radiologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, AP-HP, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^b Service de réanimation et pédiatrie néonatales, hôpital Robert-Debré, AP-HP, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

1. Observation

Né d'une mère 2^e geste, 2^e pare, ce nouveau-né ne présentait pas d'antécédent particulier. La 1^{ère} grossesse avait été suivie au centre de diagnostic anténatal pour dilatation ventriculaire unilatérale modérée avec un bilan pré- et postnatal normal (ponction de liquide amniotique [PLA], imagerie par résonance magnétique [IRM] fœtale et suivi neurologique). Lors du suivi prénatal de la 2^{nde} grossesse, l'échographie de dépistage de 32 semaines d'aménorrhée (SA) avait montré un diamètre transverse du cervelet inférieur au 10^e percentile, sans autre anomalie. Un bilan complémentaire anténatal avait été refusé par les parents. Le suivi de la grossesse n'avait pas révélé d'hypertension artérielle et le taux de plaquettes maternelles était resté normal tout au long de la grossesse. La naissance avait eu lieu à terme, par voie basse, lors d'un accouchement eutocique. Le nouveau-né présentait, dès la naissance, une détresse respiratoire nécessitant la mise sous ventilation non invasive. Le poids de naissance était de 2,920 kg (30^e percentile), le périmètre céphalique était à 32,5 cm (< 5^e percentile). L'examen clinique révélait des pétéchies diffuses, une hépatosplénomégalie puis des rectorragies. Les examens biologiques mettaient en évidence une thrombopénie sévère (27 000/mm³), nécessitant plusieurs transfusions. Une IRM cérébrale était réalisée à j10 de vie (fig. 1a–i). Une IRM cérébrale d'un nouveau-né à terme normal est présentée à titre comparatif (fig. 1j–l).

2. Réponses

Les anomalies visibles sur l'IRM de ce nouveau-né à terme étaient :

- une dilatation ventriculaire modérée ;
- des anomalies de signal diffuses de la substance blanche (fig. 1a, d, g ; flèche), avec un hyposignal T₁, hypersignal T₂ marqué, correspondant à une élévation du coefficient apparent de diffusion (i). Ces anomalies prédominaient dans les pôles temporaux. La substance blanche non myélinisée du nouveau-né normal à terme apparaît physiologiquement en hypersignal T₂ (fig. 1j–l) ;
- des anomalies de la gyration avec défaut d'operculation des vallées sylviennes dont le cortex apparaît épaissi (fig. 1e–h ; flèche pointillée) avec de multiples petits sillons peu profonds et un aspect dédifférencié de la jonction substance blanche-substance grise, en rapport avec une polymicrogyrie périssylvienne. Les figures 1j, k montrent en comparaison un aspect normal de la vallée sylvienne à terme ;
- des kystes sous-épendymaires (fig. 1e ; tête de flèche) dans le sillon thalamo-caudé, en rapport avec des kystes de germinolyse ;
- un élargissement des cornes temporaux avec verticalisation des hippocampes (fig. 1h ; flèche).

L'association des anomalies de la gyration (polymicrogyrie) et des anomalies diffuses de la substance blanche doit faire évoquer le diagnostic d'infection congénitale précoce à cytomégalovirus (CMV) (avant 24 SA). La recherche de CMV par *polymerase chain reaction* (PCR) dans le sang de ce nouveau-né était positive. Rétrospectivement, l'analyse des sérologies maternelles montrait une séroconversion précoce au 1^{er} trimestre. Le fond d'œil ne montrait pas

* Auteur correspondant.
e-mail : marianne.alison@rdb.aphp.fr

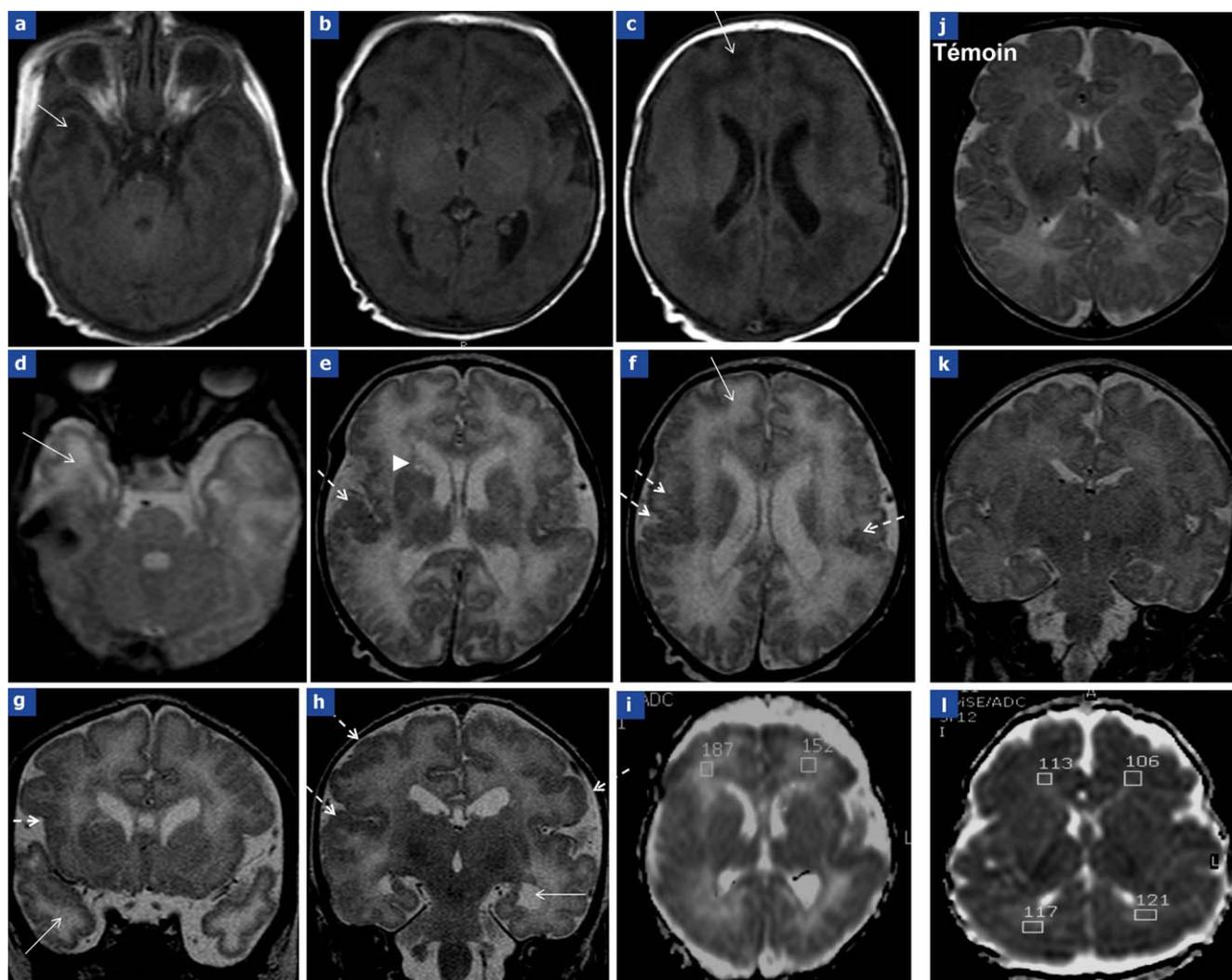


Figure 1. IRM cérébrale, séquences axiale T1 (a-c), axiale T2 (d-f), coronale T2 (g, h), cartographie du coefficient apparent de diffusion (CAD) (i). IRM cérébrale d'un nouveau-né à terme normal (témoin) : axiale T2 (j), coronale T2 (k) et cartographie CAD (l).

de chorioretinite. Ce nouveau-né présentait donc une forme symptomatique sévère d'une infection congénitale à CMV avec atteinte neurologique, pulmonaire, cutanée, digestive et hématologique. Malgré un traitement précoce par Cymévan® par voie intraveineuse, il était décédé à 1 mois, de complications respiratoires.

3. Commentaires

3.1. Infection congénitale à CMV

L'infection à CMV est la plus fréquente des infections congénitales et sa prévalence est estimée à 1 % des nouveau-nés [1]. La majorité des nouveau-nés infectés (90 %) est asymptomatique mais 10 à 15 % d'entre eux développent quand même des séquelles neurosensorielles (principalement une surdité) [1]. Parmi les 10 % des nouveau-nés symptomatiques à la nais-

sance, la moitié d'entre eux présente une forme grave pluri-viscérale, appelée la maladie des inclusions cytomégaliennes (CID) avec un taux de mortalité élevé dans les premières semaines de vie, estimé de 5 à 30 % [2]. Les autres formes symptomatiques incomplètes peuvent s'exprimer par une hypotrophie, un ictère, une hépatosplénomégalie, un purpura, ou des anomalies neurologiques (microcéphalie, convulsions, hypotonie) [2]. La majorité de ces nouveau-nés symptomatiques (90 %) présente des séquelles neurologiques (retard psychomoteur, déficit neurosensoriel) [3].

3.2. Diagnostic anténatal

La prévalence des primo-infections à CMV chez la femme enceinte est de 1,4 à 3 % dans les pays développés [3,4]. En cas de primo-infection, le taux de transmission materno-fœtale hémotogène, transplacentaire, est estimé à 30-40 % [3], alors qu'il n'est que de 1 à 2 % en cas de réactivation [3]. Le dépistage

Tableau I
Anomalies cérébrales en cas d'infection congénitale à cytomégalo­virus (CMV).

| | Signes caractéristiques | Signes non spécifiques |
|---|---|--|
| Infection précoce (phase de migration cellulaire) | Cortex : anomalies de la gyration symétriques Hypoplasie cérébelleuse | Microcéphalie, microencéphalie Calcifications Dysplasie hippocampique [7,8] |
| Infection tardive (3e trimestre) | Lésions de la substance blanche Lésions des pôles temporaux : dilatation des cornes temporaux, anomalies de signal de la substance blanche et/ou kystes périventriculaires | Dilatation ventriculaire Cloisons intraventriculaires (ventriculite) Kystes périventriculaires sous-épendymaires (germinolyse) Signe du candélabre : vaisseaux thalamostriés hyperéchogènes (vascularite) |

sérologique maternel n'est pas recommandé de façon systématique à l'heure actuelle en France (rapport de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé [Anaes] 2004), en raison de l'absence de marqueur pronostic fiable, de l'absence de traitement préventif ou curatif de l'infection et de la transmission materno­fœtale, et du fait que la plupart des fœtus infectés sont asymptomatiques à la naissance [5]. Cela explique que tous les nouveau-nés infectés symptomatiques ne soient pas diagnostiqués en anténatal. Les sérologies maternelles sont donc le plus souvent réalisées devant un syndrome grippal maternel ou des signes d'appel échographiques fœtaux (retard de croissance intra-utérin, grêle hyperéchogène, hépatosplénomégalie, oligo ou hydramnios, anasarque, anomalies neurologiques : microcéphalie, ventriculomégalie) [6].

Le CMV fait partie de la famille des herpes virus ce qui explique son tropisme cellulaire et neuro-cellulaire en particulier. Il peut entraîner des malformations ou des lésions cérébrales différentes en fonction du terme de la grossesse auquel l'infection est contractée. Une infection précoce peut se compliquer d'anomalies de la migration cellulaire : de type lissencéphalie avant 16–18 SA, ou de type polymicrogyrie pour une infection vers 18–24 SA [7]. Une atteinte plus tardive au cours du 3e trimestre donne plutôt des lésions diffuses hétérogènes de la substance blanche avec une gyration normale [7]. Comme l'infection peut persister pendant plusieurs semaines, différents types d'anomalies peuvent coexister dans les cas les plus sévères [8,9]. Ces anomalies sont détaillées dans le tableau I. Leur association est fortement évocatrice du diagnostic. Lorsqu'une séroconversion maternelle est découverte, seule la ponction de liquide amniotique avec amplification du génome viral par PCR peut confirmer le diagnostic d'infection fœtale. Elle ne doit cependant être réalisée qu'en l'absence de virémie maternelle, après 20–22 SA et au moins 6 semaines après la séroconversion (délai avant la phase de réplication du virus dans les urines fœtales) sous peine de faux négatifs [10]. En cas de séroconversion, une surveillance échographique fœtale doit être réalisée toutes les 3–4 semaines et une IRM cérébrale est réalisée vers 32 SA dans la plupart des centres de diagnostic anténatal. La sensibilité de l'IRM (92 %) est supérieure à l'échographie (38 %) pour la détection des anomalies cérébrales [1], en particulier pour le diagnostic de la microencéphalie, des

lésions corticales et des lésions de la substance blanche [1,2]. En effet, en dehors des anomalies grossières de la gyration entraînant une modification de forme des vallées sylviennes, l'échographie est souvent prise en défaut pour l'analyse fine du cortex et donc la détection d'une polymicrogyrie. Par ailleurs, les lésions de la substance blanche ne sont détectables que par l'IRM, avec parfois des difficultés liées à l'absence de myélinisation, se traduisant par un hypersignal T2 physiologique. Le diagnostic d'un hypersignal T2 pathologique est donc parfois difficile lorsque celui-ci est bilatéral, symétrique et diffus. Les mesures du coefficient apparent de diffusion (CAD) permettent alors une mesure quantitative plus objective : une élévation de le CAD peut correspondre à une anomalie de la myélinisation. L'échographie reste supérieure à l'IRM pour la recherche de calcifications et du signe du candélabre [8,11].

Pour la détection d'anomalies cérébrales fœtales, Benoist et al. [11] ont montré que l'ajout de l'IRM cérébrale fœtale à l'échographie augmentait la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) à 89 %, 93 %, 89 % et 93 % respectivement. L'augmentation de la VPP permet donc de donner un conseil parental plus fiable, mais la VPN des examens reste modeste ce qui nécessite de donner un pronostic prudent aux familles. Des échographies et une IRM normales en anténatal sont rassurantes [2] mais n'excluent pas la possibilité d'une atteinte neurologique [6].

3.3. Pronostic des lésions cérébrales

Benoist et al. ont montré que les anomalies échographiques, en particulier cérébrales, étaient associées à un mauvais pronostic [3]. Doneda et al. ont montré que l'IRM cérébrale était plus sensible (83 %) que l'échographie (33 %) pour prédire les formes symptomatiques [1]. La VPP de l'imagerie pour prédire les formes symptomatiques reste cependant faible : 36 % pour l'IRM et 29 % pour l'échographie [1], ce qui peut s'expliquer par les faibles effectifs (n = 38 dans leur étude) et le suivi relativement court des patients qui peuvent révéler des séquelles neurosensorielles à moyen ou long terme. Dans cette étude, la VPN de l'imagerie était estimée à 94 % pour l'IRM et 83 % pour l'échographie [1], mais reposant sur un faible effectif et l'absence de suivi prolongé.

| | | |
|--|-----------------------|--|
| INFECTION CONGEBITALE A CMV et anomalie SNC | | |
| <16-18 SA | <18-24SA | > 24SA |
| Lisencéphalie | Polymicrogyrie | An. de la subst. blanche et grise |
| | | Microcéphalie |

La microcéphalie est un facteur de risque reconnu de retard mental [8]. Pour Doneda et al. [1], les anomalies de la gyration sont fortement associées à l'épilepsie, sans pouvoir prédire l'âge de début des crises. L'hypoplasie cérébelleuse est souvent associée à la microcéphalie, aux anomalies de la gyration et à des séquelles neurologiques [1]. Le pronostic des lésions isolées des pôles temporaux est variable, le suivi des enfants pouvant être normal ou présenter une surdité neurosensorielle [1]. L'hyperéchogéné­cité des vaisseaux thalamostriés (signe du candélabre) isolée est de bon pronostic [3].

4. Conclusion

Une infection congénitale à CMV précoce dans la grossesse peut entraîner une microcéphalie avec des anomalies de la gyration de type polymicrogyrie. L'association à des kystes sous-épendymaires et à des anomalies de la substance blanche est fortement évocatrice du diagnostic.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Doneda C, Parazzini C, Righini A, et al. Early cerebral lesions in cytomegalovirus infection: prenatal MR imaging. *Radiology* 2010;255:613–21.
- [2] Picone O, Simon I, Benachi A, et al. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2008;28:753–8.
- [3] Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, et al. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG* 2008;115:823–9.
- [4] Gouarin S, Palmer P, Cointe D, et al. Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. *J Clin Virol* 2001;21:47–55.
- [5] Anaes. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalo­virus chez la femme enceinte en France. 2004. Site internet : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/CMV_synth.pdf. Page web consultée le 3 décembre 2010.
- [6] Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:380–7.
- [7] Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:703–15.
- [8] de Vries LS, Gunardi H, Barth PG, et al. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 2004;35:113–9.
- [9] Barkovich AJ, Girard N. Fetal brain infections. *Childs Nerv Syst* 2003;19:501–7.
- [10] Yinon Y, Farine D, Yudin MH, et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:348–54.
- [11] Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, et al. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:900–5.