

Audition Prix de thèse**Impact de l'infection congénitale par le Cytomégalovirus humain sur la sécrétion de petites vésicules extracellulaires placentaires et conséquences sur le développement cérébral fœtal**

Mathilde Bergamelli (mathilde.bergamelli@gmail.com)

Centre Physiopathologie, Toulouse Purpan, France

L'infection congénitale par le Cytomégalovirus humain (hCMV) constitue une problématique majeure de santé publique. Dans les pays dits développés, c'est la première cause d'atteintes neurosensorielles néonatales d'origine infectieuse. L'infection par le hCMV induit des lésions placentaires et cérébrales chez le fœtus, d'intensité très variable. Les mécanismes physiopathologiques conduisant aux lésions fœtales restent toutefois peu compris. Par ailleurs, le suivi médical de cette infection en cours de grossesse est rendu complexe par le manque d'outils diagnostics et pronostics non invasifs.

La production de certains médiateurs par le placenta infecté pourrait expliquer en partie la typologie des atteintes retrouvées au niveau fœtal. Parmi ces médiateurs, les petites vésicules extracellulaires (sEV) placentaires transmettent des informations biologiques dans les compartiments maternel et fœtal. Ces nanovésicules lipidiques, chargées entre autres en protéines et miARN, présentent donc un intérêt particulier dans le cadre de l'infection congénitale par le hCMV, car elles pourraient 1/ jouer un rôle dans la transmission d'informations biologiques depuis le placenta infecté vers le fœtus et 2/ permettre, *via* leur présence dans le compartiment plasmatique maternel, de développer des biomarqueurs permettant de monitorer les grossesses positives pour le hCMV.

Au cours de ma thèse j'ai cherché à évaluer ces deux hypothèses, en combinant des modèles cellulaires trophoblastique, d'explants placentaires *ex vivo* et des prélèvements cliniques *in vivo*. Dans un premier temps, mes résultats ont montré que l'infection par le hCMV modifie la sécrétion et la composition des sEV trophoblastiques, qui présentent notamment un profil protéique théoriquement facilitateur d'infection. Par la suite, j'ai montré que ces sEV trophoblastiques modifiées par le hCMV exercent un effet proviral sur des cellules fœtales naïves de toute infection (fibroblastes et cellules souches neurales). Cet effet proviral sur le taux d'infection des cellules souches neurales naïves est également retrouvé avec des sEV issues de placenta précoce infecté *ex vivo* par le hCMV et avec des sEV issues de liquide amniotique de patientes enceintes présentant une séroconversion hCMV.

Par ailleurs, j'ai développé une collection biologique visant à prélever différents échantillons chez des patientes présentant une séroconversion hCMV en cours de grossesse. Les deux objectifs de ce biobanking sont de pouvoir valider nos résultats très fondamentaux avec des prélèvements cliniques et, d'autre part, de poser les bases permettant à terme de mettre au point un biomarqueur pronostic de suivi des grossesses positives au hCMV.

Dans son ensemble, ce travail propose que les sEV placentaires pourraient participer aux atteintes fœtales observées au cours de l'infection congénitale par le hCMV en facilitant la dissémination virale *via* une modification de leur composition induite par le virus. Par ailleurs, les sEV placentaires présentes au niveau plasmatique chez la mère pourraient être des candidats de choix dans le développement de nouveaux biomarqueurs pronostiques.