

VERTICAL : un projet de recherche d'envergure pour renforcer la protection des femmes enceintes face aux virus émergents

Coordonné par Cécile Malnou à l'Institut INFINITY à Toulouse, le projet VERTICAL vise à élucider les mécanismes de transmission de la mère à l'enfant de certains virus émergents, notamment le virus Zika, en se concentrant particulièrement sur le rôle complexe du placenta.

Flavivirus et infection périnatale

Les flavivirus appartiennent à la grande famille de virus *Flaviviridae*, regroupant de nombreux agents pathogènes humains, souvent émergents. Leur caractéristique principale réside dans leur mode de transmission, assuré par des arthropodes, essentiellement des moustiques. Parmi les membres les plus connus figurent le virus de la dengue, responsable de millions d'infections chaque année, le virus de la fièvre jaune, contre lequel un vaccin efficace est disponible, ou encore le virus Zika, devenu célèbre à la suite de récentes épidémies mondiales. Sur le plan clinique, les infections aux flavivirus peuvent aussi bien être asymptomatiques que se manifester par des fièvres et des éruptions cutanées, voire évoluer vers des formes plus sévères.

Le virus Zika, identifié dans les années 1950, est resté longtemps peu médiatisé avant d'être à l'origine d'une première épidémie en 2012 en Polynésie française, suivie d'une seconde en 2016 en Amérique centrale et latine. Ces événements ont suscité un vif intérêt de la communauté scientifique et médicale à l'échelle mondiale. C'est au cours de cette dernière épidémie qu'une corrélation préoccupante a été établie entre l'infection des femmes enceintes et une hausse significative des cas de microcéphalie – un défaut majeur du développement cérébral – chez les nouveaux nés. Cette découverte a ouvert la voie à de nombreuses études destinées à comprendre les mécanismes de transmission.

Un consortium d'expertises complémentaires

Le projet VERTICAL est le fruit d'une collaboration étroite entre cinq entités de recherche, réunissant des compétences complémentaires pour relever le défi scientifique que représente la compréhension de la transmission virale transplacentaire.

1) **L'Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires (Infinity)** joue un rôle central, avec Cécile Malnou à la coordination du projet. Spécialiste reconnue des infections congénitales, elle associe une expertise approfondie en virologie placentaire à une solide expérience dans la gestion de projets collaboratifs à fort enjeu de santé publique. Son équipe apporte une contribution essentielle, grâce à ses modèles d'étude du placenta et à sa maîtrise des mécanismes de transmission verticale.

2) **L'Unité Moléculaire, Cellulaire et du Développement (MCD)** au Centre de Biologie Intégrative (CBI), représentée par Jérôme Cavaillé, s'intéresse au rôle des facteurs de l'hôte dans la transmission virale. Ses travaux portent sur une famille de micro-ARN spécifiques du placenta, appelée cluster C19MC, susceptible d'exercer une activité antivirale et de limiter la propagation du virus.



Cécile MALNOU - © David Villa CNRS

3) **L'unité Maladies Infectieuses et Vecteurs : Écologie, Génétique, Évolution et Contrôle (MIVEGEC)** à l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), avec Julien Pompon, explore l'influence d'un facteur viral clé, le sRNA (subgenomic flavivirus RNA). Ses recherches antérieures sur le virus de la dengue ont montré que cet ARN non codant, présent dans la salive du moustique, facilite l'infection au site de la piqûre.

4) **L'unité Pathogenesis and Control of Chronic and Emerging Infections (PCCIE)** à l'INSERM, dirigée par Yannick Simonin, prolonge une collaboration existante autour du virus Usutu. Ensemble, les équipes ont démontré que ce virus pouvait se répliquer dans le placenta et être transmis verticalement, aussi bien dans des modèles placentaires que chez la souris.

5) **L'entreprise NeoVirTech SAS**, fondée par Franck Gallardo, apporte son expertise technologique dans le développement d'approches antivirales. Ce partenariat vise à développer des outils permettant de suivre en temps réel l'infection des cellules placentaires et d'évaluer l'efficacité de molécules capables d'en moduler le processus.

Le projet, soutenu par l'ANRS et France 2030 pour une durée de trois ans, a officiellement démarré le 1^{er} septembre 2025.

Le cœur du projet VERTICAL

L'étude du dialogue materno-fœtal, médié par les vésicules extracellulaires (EVs), est au centre du projet VERTICAL. Ces petites vésicules lipidiques, sécrétées par la quasi-totalité des types cellulaires, présentent un intérêt particulier lorsqu'elles sont issues du placenta, jouant un rôle clé dans la communication entre la mère et le fœtus tout au long de la grossesse.

Les équipes de recherche émettent l'hypothèse que ces EVs peuvent également jouer un rôle déterminant dans le contexte d'une infection virale, en modulant à la fois la transmission du virus et la réponse immunitaire antivirale de l'hôte. Leur action serait liée aux deux types d'ARN non codants présents dans leur contenu : le sRNA et les micro-ARN placentaires du cluster C19MC. Le projet cherche à déterminer si le transport de ces ARN par les EVs conditionne leur fonction, et comment cette interaction régule la balance entre protection antivirale et transmission virale au fœtus.



Hélène Martin en train de faire de la culture cellulaire sous un PSM (ingénieure de l'équipe, INSERM)
© C. Malnou

Pour répondre à ces questions, la recherche s'articule autour de quatre axes :

- **Comprendre les spécificités** du virus Zika, capable de franchir la barrière placentaire contrairement à d'autres flavivirus.
- **Développer une approche** comparative avec le virus Usutu et le virus de la dengue.
- **Identifier les facteurs clés** véhiculés par les EVs, qu'ils soient viraux (sRNA) ou issus de l'hôte (C19MC).
- **Concevoir des stratégies** de contrôle, qui visent à inhiber la répllication virale dans le placenta et à prévenir la transmission fœtale.

Une méthodologie bien ficelée

Pour atteindre ces objectifs ambitieux, le projet VERTICAL s'appuie sur un large éventail de techniques de pointe en biologie.

→ Modèles d'étude

La recherche repose sur plusieurs modèles complémentaires. *In vitro*, des lignées cellulaires placentaires humaines sont utilisées pour étudier les différentes étapes de l'infection. *Ex vivo*, des échantillons de placentas humains, obtenus grâce à une collaboration étroite avec le CHU de Toulouse, servent à valider les observations expérimentales dans un contexte physiologique. Enfin, *in vivo*, des modèles murins sont employés pour étudier la transmission verticale et analyser les interactions complexes entre le système immunitaire maternel, le placenta et le fœtus.

→ Caractérisation

L'isolement et l'analyse des EVs requièrent des techniques spécifiques. Sécrétées dans le milieu de culture des cellules, les vésicules sont extraites par une série d'ultracentrifugations différentielles, permettant d'éliminer progressivement les débris cellulaires et les vésicules de plus grande taille. L'étape finale consiste en une ultracentrifugation à très haute vitesse, destinée à culotter les petites vésicules d'intérêt.

Une fois isolées, les EVs font l'objet de multiples analyses incluant des caractérisations physiques pour déterminer leur taille et leur concentration, des techniques biochimiques pour identifier les protéines qu'elles renferment, et une analyse génomique approfondie pour examiner en détail leur contenu en ARN. Enfin, pour étudier le rôle fonctionnel de ces ARN, des techniques avancées de modification génétique sont mises



Emma Bordes en train de lancer une réaction de biologie moléculaire au labo (assistante ingénieure recrutée via le PEPR sur le projet, INSERM)
© C. Malnou

en œuvre pour évaluer leur influence sur le processus infectieux.

→ Criblage à haut débit

Un aspect innovant du projet repose sur la collaboration avec NeoVirTech, entreprise spécialisée dans le criblage d'agents antiviraux. Grâce à ses technologies d'imagerie de pointe, elle est capable de visualiser en temps réel la répllication virale. L'objectif de ce partenariat est de développer une plateforme permettant d'observer l'infection par le virus Zika dans des cultures cellulaires, puis de l'utiliser pour évaluer l'effet des EVs issues du placenta. Cette approche offre la possibilité de tester à grande échelle l'impact des EVs et de les comparer à des molécules antivirales classiques, ouvrant la voie à de nouveaux agents thérapeutiques d'origine biologique.

Un espoir pour la santé maternelle et infantile

Le réchauffement climatique et la propagation croissante de virus émergents rendent le projet VERTICAL particulièrement pertinent. Il place au cœur de ses recherches les femmes enceintes, une population souvent exclue des essais cliniques pour des raisons éthiques.

Les retombées du projet se situent à deux niveaux. Sur le plan fondamental, il promet d'apporter des connaissances inédites sur le dialogue moléculaire entre un virus et le placenta. Sur le plan appliqué, ses découvertes pourraient conduire au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour protéger le fœtus lors d'infections maternelles, non seulement face au virus Zika, mais aussi contre d'autres pathogènes émergents susceptibles de menacer les générations futures.

En somme, VERTICAL incarne un effort de recherche essentiel pour la santé maternelle et infantile. Bien que non encore publiés, les résultats préliminaires confirment déjà le potentiel prometteur de cette approche innovante, justifiant pleinement le soutien qui lui est accordé.

Pour en savoir plus :

INFINITY
Cécile MALNOU
cecile.malnou@inserm.fr
www.infinity.inserm.fr/