

DOSSIER DE CANDIDATURE

APPEL A CANDIDATURE

VOLET SCIENTIFIQUE

Centres nationaux de référence

Mandature 2023-2027

Merci de vous reporter au texte de l'appel à candidature pour connaître les détails de remise de votre candidature

Centre National de Référence Herpèsvirus



**Hôpital Necker
Enfants malades
AP-HP**



**Hôpital
Pitié-Salpêtrière
AP-HP**

Sommaire

1.	NOTE DE PRESENTATION ET ENGAGEMENTS.....	5
1.1	Courrier officiel d'acte de candidature : voir annexes.....	5
1.2	Présentation synthétique :	6
1.3	Déclaration publique d'intérêt :	9
2.	DESCRIPTIF DES CAPACITES DU LABORATOIRE	9
2.1	Organisation proposée pour répondre au cahier des charges (général et spécifique).....	9
2.2	Moyens du laboratoire (et des éventuels laboratoires associés) affectés au CNR :	10
2.3	Bref descriptif des thématiques de recherche du laboratoire (et des éventuels laboratoires associés) dans le domaine d'expertise du CNR pour lequel il candidate.....	25
2.4	Capacités techniques du laboratoire (et des éventuels laboratoires associés) dans le domaine d'expertise du CNR pour lequel il candidate :	37
	Liste des techniques disponibles pour le diagnostic et l'identification des agents pathogènes et la sensibilité aux anti-infectieux	37
	Liste des techniques disponibles pour le typage, en particulier en termes de séquençage génomique	40
	Génotypes de résistance et marqueurs épidémiologiques permettant le typage des souches, l'identification de clusters et l'identification des souches transmises lors de cas groupés	40
	Autres techniques	42
	Collections de souches, antigènes ou immun-sérums de référence disponibles : description (nombre de souches notamment), conditions de stockage, conditions de mise à disposition	43
	Bases de données de séquences : description (nombre de séquences notamment), conditions de mise à disposition.....	45
3.	ACTIVITES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES	47
3.1	Expertise.....	47
	Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse période 2017-2021	52
	Techniques développées dans la période 2017-2021 au sein du CNR : brève description (principes, validation) et transfert de techniques ..	55
	Expertise de souches et de prélèvements pour d'autres laboratoires	56
3.2	Conseil aux professionnels ou aux autorités de santé	61
	Conseil aux professionnels de santé :	61
	Conseil aux autorités de santé :	63
	Guides élaborés	64
	Modalités et cibles de la diffusion des données de surveillance et des productions du CNR / Rétro-information aux partenaires.....	64
	Site internet	65
	Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...).....	66
3.3	Surveillance	66
	Surveillance nationale des cas d'Infection congénitale à CMV et néonatales à Herpes simplex.....	66
	Etat du dépistage de l'infection congénitale à CMV en France	81
	Prévalence, facteurs de risque et risque de séquelles dans l'infection congénitale à CMV.....	83
	Bilan de la surveillance de l'épidémiologie de l'infection à CMV en France et dans les DROM	84
	Epidémiologie des infections à alpha herpesvirus en France	87
	Surveillances des résistances aux antiviraux	90
	Résistance du CMV aux antiviraux.....	90
	Résistance des alphaherpesvirus aux antiviraux année 2021 et bilan 2017-2021(Laboratoire associé Pitié Salpêtrière)	106
3.4	Contribution à l'alerte.....	112
4.	LISTE DES PUBLICATIONS	113
5.	DESCRIPTION DES PROCESSUS QUALITE ET GARANTIES MISES EN ŒUVRE AU SEIN DU LABORATOIRE	138
6.	DESCRIPTION DE L'INFRASTRUCTURE INFORMATIQUE	139

7.	PROPOSITION DE PROGRAMME DE TRAVAIL QUINQUENNAL POUR LA PERIODE 2023-2027.....	140
7.1	Activités d'expertise	140
	Le réseau de partenaires et collaborations à constituer ou renforcer	140
	Les techniques de détection, d'identification et de caractérisation des agents en développement ou dont le développement est prévu	141
	Mode de constitution, de stockage et mise à disposition des collections.....	143
	Travaux d'évaluations de techniques envisagés	143
	Projets de transferts de techniques vers d'autres laboratoires.....	144
	Travaux de recherche appliquée envisagés, en lien avec les missions du CNR	144
	Possibilité de montée en charge des capacités	146
7.2	Activités de conseil, formation et information	146
	Les projets de formation envisagés.....	147
	Les modalités de diffusion de recommandations et informations aux professionnels concernés et les modalités prévues de rétro-information vers l'ensemble des partenaires du CNR (p.ex. création, développement d'un site internet dédié) ;.....	148
	Les collaborations à des expertises éventuellement prévues auprès d'instances nationales ou internationales ...	148
7.3	Contribution à la surveillance épidémiologique	148
	Les modalités de surveillance de la résistance aux anti-infectieux	149
	La contribution à la détection et à l'investigation des cas groupés ou de phénomènes inhabituels.....	149
	La contribution aux réseaux de surveillance européens et internationaux.....	149
	Les projets d'enquêtes ou études concourant à la surveillance	149
8.	Conclusion	151
	Annexe : Questionnaire de recensement en ligne des infections congénitales par le CMV :	152
	Réseau de partenaires pour la déclaration en ligne des cas d'infection congénitale à CMV (plateforme Voozanoo) au 31/12/2021	167
	Réseau de partenaires pour le recueil de déclarations et de souches pour les infections materno-fœtales en 2019 et 2020	171
	MOOC Infection congénitale à CMV	181

1. NOTE DE PRESENTATION ET ENGAGEMENTS

1.1 Courrier officiel d'acte de candidature : voir annexes

1.2 Présentation synthétique :

La mandature 2017-2021 a été marquée par plusieurs événements majeurs, dans le domaine de la santé publique mais aussi dans le domaine des Herpesvirus. L'arrivée en ATU et sur le marché de nouvelles classes d'antiviraux les anti hélicase-primase pour l'Herpes simplex et les inhibiteurs de kinase et de terminase pour le cytomegalovirus a modifié la prise en charge des patients immunodéprimés et ouvert de nouveaux défis en termes de conseil, de diagnostic et de surveillance de résistance à ces antiviraux. La fin de l'année 2019 et l'année 2020 ont été marquées par la pandémie de Covid-19 qui a monopolisé les forces de tous les laboratoires, incluant les Centres Nationaux de Référence. Cependant, la charge de travail concernant les missions de surveillance, d'aide au diagnostic et de conseil concernant les infections à Herpesvirus n'a pas diminué de manière significative. Si le confinement a eu un effet probable sur l'incidence de la varicelle, qui a clairement baissé en 2020 (source Inserm Sentinelles), le nombre d'infections congénitales à CMV déclarées n'a pas diminué, et malgré une diminution des transplantations de près de 25% en 2020, le nombre de cas d'infections à CMV résistantes aux antiviraux est resté quasi constant. Les évolutions diagnostiques et organisationnelles qui ont marqué les laboratoires de virologie pendant la pandémie ont fait évoluer les attentes des cliniciens, et ouvert largement la porte aux techniques de séquençage NGS, dont les indications épidémiologiques et pour la recherche de résistance, dans le contexte des herpes virus, doivent être précisées. Le développement des vaccins ARNs a laissé espérer de nouvelles pistes également dans notre domaine d'expertise. Le rôle du CNR en termes d'avancées thérapeutiques et diagnostiques, de conseil aux collègues biologistes et aux praticiens, est donc essentiel et nous souhaitons faire fond de l'expérience acquise lors des mandatures précédentes pour poursuivre nos missions.

Cytomégalovirus

Le Cytomégalovirus humain (CMV) est un herpèsvirus ubiquitaire endémique responsable d'infections graves chez l'immunodéprimé - transplanté, patients infectés par le VIH, patients atteints de cancers ou de lymphomes- et chez le fœtus. Essentiellement transmis au fœtus au cours de la primo-infection maternelle, il représente la première cause d'infection congénitale virale dans les pays développés, touchant 0,2 à 1,8% des naissances selon les pays. Le virus est transmis par la salive, les urines, les sécrétions génitales, les cellules mononucléées du sang et les tissus greffés. L'infection est majoritairement acquise dans la petite enfance, par l'allaitement, puis en particulier en crèche, avec un deuxième pic à l'adolescence. La séroprévalence de l'infection chez l'adulte varie de 90% à 40% selon le niveau socio-économique du pays. Si les femmes enceintes se contaminent majoritairement au près des jeunes enfants, qui peuvent excréter de grandes quantités de virus dans la salive et les urines, l'épidémiologie moléculaire de ce virus dans la population générale, sa variabilité sur les cibles vaccinales potentielles qui sont les glycoprotéines d'enveloppe est encore incomplètement explorée. Si les pathologies associées au CMV après transplantation d'organe ou greffe de cellules souches sont bien connues, son implication dans les pathologies auto-immunes, inflammatoires ou après bio-thérapies est moins documentée.

Traitements et résistances Les traitements, classiquement inhibiteurs de la polymérase virale, qui sont le ganciclovir et sa prodrogue le valganciclovir, le cidofovir et le foscarnet sont associés à une toxicité hématologique et rénale qui limite leur utilisation. Par ailleurs, les non réponses au traitement peuvent concerner près de 12% des patients transplantés dans les études prospectives françaises. Actuellement les chiffres issus de la surveillance du CNR montrent que 7% des receveurs d'organes qui font une infection à CMV développent une infection résistante et que ces chiffres sont stables. Si la non réponse peut toucher jusqu'à 13% des patients, la résistance est beaucoup moins fréquente, elle est de 1,1%. Au total un tiers des non répondants sont porteurs d'une souche résistante, et de nouvelles mutations sont découvertes chaque année. Deux nouvelles molécules ont changé le pronostic : le letermovir, dont l'AMM en prophylaxie en greffe de cellules souches a révolutionné le pronostic, diminuant de plus de 60% le taux d'infections, et le maribavir dont l'efficacité voisine de 60% sur les souches résistantes aux anti polymérase, dans la récente étude de phase III laisse espérer une vraie alternative. Cependant ces antiviraux, qui inhibent l'encapsidation et la sortie des capsides virales hors du noyau ont des cinétiques d'inhibitions différentes, une barrière génétique sans doute plus faible et sont sensibles à la non observance, comme les travaux du laboratoire CNR l'ont montré. Le laboratoire CNR a poursuivi ses missions d'accompagnement et d'aide au diagnostic, ainsi que les missions de conseil auprès de l'ANSM et des autorités de santé, pour encadrer l'utilisation des antiviraux par la surveillance des résistances, et promouvoir l'accès des patients aux nouvelles molécules. En particulier :

1) Concernant le letermovir, qui est désormais largement utilisé en prophylaxie anti CMV en greffe de moelle chez les receveurs à haut risque d'infection à CMV (CMV séropositifs), le CNR a alerté sur les facteurs de risque de résistance

(sous dosage, malabsorption, interruption thérapeutique). Il a évalué la prévalence des résistances en prophylaxie secondaire (5,5%) et recommandé le dosage du letermovir en cas de doute sur la prise ou l'absorption médicamenteuse.

2) Le laboratoire CNR a également évalué le maribavir, à la fois en pratique clinique en participant à l'étude de phase III internationale Solstice 303 chez les patients réfractaires. Et en surveillant les patients sous ATU.

3) En collaboration avec la SFGMTC la surveillance des nouvelles molécules a été mise en place avec la cohorte nationale NaViRe débutée en 2021.

Infection congénitale à CMV

La prise en charge de l'infection congénitale à CMV est entrée dans une période charnière. En effet, en 2020 les résultats d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo a démontré l'efficacité d'un traitement préventif par le valaciclovir pour diminuer de façon significative la transmission materno-fœtale du CMV chez des femmes ayant eu une primo-infection au 1^{er} trimestre de la grossesse. Les résultats de cette étude ont été confirmés par ceux d'une étude du CNR associé Necker qui retrouve la même diminution de 70% du risque de transmission verticale en comparant un groupe de femmes traitées à un groupe historique de femmes non traitées. Cette avancée pourrait révolutionner la prise en charge de la primo-infection maternelle d'autant qu'il a été montré, notamment grâce aux études épidémiologiques du CNR associé Necker, qu'en cas de primo-infection maternelles les risques de séquelles sont limités aux primo-infections survenues pendant le 1^{er} trimestre. Ces connaissances diffusent dans la communauté médicale et incitent les obstétriciens et les sages-femmes à prescrire une sérologie CMV de façon systématique au 1^{er} trimestre de la grossesse alors que les recommandations nationales émises par le HCSP en 2018, avant ces avancées scientifiques, sont de ne pas dépister cette infection. Nous sommes donc dans une situation intermédiaire où une partie des praticiens conscients d'une potentielle perte de chance pour leurs patientes pratiquent une sérologie CMV en dehors des recommandations nationales induisant une inégalité flagrante d'accès aux soins et des hésitations dans la prise en charge en raison du manque d'expérience et de l'absence de protocoles nationaux sur lesquels s'appuyer. En l'absence de ces guidelines nationales notamment concernant le traitement antiviral préventif de la transmission materno-foetale, le CNR avec son expérience unique reconnue nationalement et internationalement est un maillon essentiel pour le conseil aux praticiens. Dans ce sens, nous avons mis à disposition de nos collègues des protocoles de traitement et des logigrammes d'interprétation des sérologies sur le site du CNR. Il nous a paru essentiel de diffuser une information basée sur les preuves à destination des professionnels de santé mais aussi des usagers ; pour cela nous coordonnons la réalisation d'un MOOC impliquant toutes les équipes françaises spécialisées dans la prise en charge de cette infection. Nous sommes par ailleurs à la disposition de nos collègues par téléphone et par email pour donner ces conseils et participons à des consultations spécialisées et des téléconsultations. Nous sommes à la disposition des instances nationales pour partager notre expertise personnelle et bibliographique sur le sujet et aider à des prises de décisions notamment sur la pertinence ou non d'un dépistage systématique du CMV pendant la grossesse.

Virus herpes simplex

Les infections dues aux virus herpes simplex (HSV) sont associées à une morbidité importante chez les sujets immunocompétents aussi bien qu'immunodéprimés. Malgré l'existence depuis plus de 30 ans d'une molécule antivirale hautement efficace et quasi-atoxique, l'aciclovir, l'herpès constitue toujours un réel problème de santé publique. Les infections herpétiques sont très répandues dans la population générale adulte française : les prévalences sont de l'ordre de 67% pour le HSV -1 et 17% pour le HSV-2. Les manifestations cliniques de ces infections, lors de la primo-infection ou des réactivations, varient considérablement selon l'âge, la localisation, le type de virus, ou encore le terrain. Même chez le sujet immunocompétent on observe des formes graves liées à une forte morbidité, voire mortalité. Chez la femme enceinte, la prise en charge de l'infection herpétique reste très mal codifiée. L'herpès néonatal, généralement dû à la contamination du nouveau-né lors du passage dans la filière génitale d'une mère infectée au moment de l'accouchement, échappe encore de nos jours à toute forme de prévention dans plus de la moitié des cas. La physiopathologie des infections du système nerveux central (encéphalite, méningite) et oculaires (kératite, uvéite, rétinite) est encore très mal comprise, leur diagnostic reste difficile et leur prise en charge complexe. Dans le contexte de la réanimation, les infections pulmonaires herpétiques constituent un facteur de morbidité complémentaire. Chez les patients immunodéprimés (notamment infectés par le virus de l'immunodéficience humaine [HIV] ou recevant une greffe), des infections herpétiques cutanéomuqueuses sévères, étendues et ulcéro-nécrotiques, surviennent avec une fréquence élevée et peuvent se propager aux viscères. En termes de traitement antiviral, l'enthousiasme initialement provoqué par le grand succès de l'aciclovir doit être désormais tempéré par l'existence de résistance des HSV à cette molécule, notamment chez les patients immunodéprimés, mais aussi chez certains patients immunocompétents comme les patients traités par aciclovir au long cours pour la prévention des kératites herpétiques récidivantes. Dans ces cas d'infections résistantes ou réfractaires, il existe désormais de nouvelles molécules qui ciblent le complexe hélicase-primase viral : le pritélivir et l'aménamévir. Ce dernier bénéficie d'une autorisation d'accès compassionnel depuis décembre 2021. Les premiers résultats obtenus chez les patients traités sont très bons. Enfin, les tentatives de vaccination ont toutes échoué à ce jour.

Il est donc plus que jamais d'actualité de concentrer nos efforts de recherche vers une meilleure connaissance épidémiologique clinique et moléculaire de ces différentes formes d'infections herpétiques.

Virus de la varicelle et du zona

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est un alphaherpèsvirus très largement répandu dans la population générale. Ce virus dermatrope et neurotrope, comme les HSV, est responsable de la varicelle (primo-infection) et du zona (réactivation). Chez les individus immunodéprimés, on peut observer des formes graves. Chez la femme enceinte, la varicelle peut se compliquer d'une varicelle congénitale ou d'une varicelle néonatale. Le valaciclovir (prodrug orale de l'aciclovir) constitue la molécule antivirale de première intention pour le traitement des formes graves de varicelle et de zona. La résistance du VZV aux antiviraux survient moins fréquemment que la résistance des HSV aux antiviraux, mais elle complique tout autant la prise en charge thérapeutique des patients. Au CNR Herpèsvirus de la Pitié-Salpêtrière, sur la période 2010-2021, nous avons identifié 13 patients avec une résistance du VZV aux antiviraux parmi les 122 testés, soit une prévalence de 10,7%. A la différence du pritélivir, l'aménamévir bloque la multiplication du VZV en inhibant l'activité du complexe hélicase-primase viral : il représente donc une alternative thérapeutique en cas d'infection résistante ou réfractaire. A la différence des HSV ou du CMV, il existe des vaccins contre la varicelle (VARIVAX®, VARILRIX® ou PROQUAD®) et contre le zona (ZOSTAVAX®). Il s'agit de vaccins vivants atténués. De rares cas de réactivation de la souche vaccinale de VZV sont décrits chez des enfants ayant été vaccinés contre la varicelle. Il est donc important, en cas de suspicion, de pouvoir rapidement distinguer la souche vaccinale de la souche sauvage à partir d'un prélèvement biologique. De plus, la généralisation de la vaccination anti-varicelle, associée à l'intensification des voyages et des flux migratoires ou encore l'existence de phénomènes de recombinaison génétique virale, pourrait modifier la répartition géographique actuelle des clades de VZV. En effet, il existe à ce jour 7 clades majeurs (1 à 6 et 9) et 2 clades provisoires (VII et VIII) de VZV : les clades 1, 3 et 6 sont prédominants en Europe, Amérique du Nord et Océanie, le clade 2 au Japon et en Asie du Sud-Est, les clades 4 et 5 en Afrique et en Asie. La surveillance de l'épidémiologie moléculaire des souches de VZV peut donc s'avérer nécessaire.

Le laboratoire associé du CNR Herpèsvirus de la Pitié-Salpêtrière continuera de répondre aux différentes missions dévolues aux CNR concernant les alphaherpèsvirus HSV et VZV grâce à son expertise acquise de longue date dans la caractérisation moléculaire des souches associées à des formes graves d'infection, dans la résistance phénotypique et génotypique des HSV-1, HSV-2 et VZV aux antiviraux, dans la constitution de cohortes de patients atteints de formes graves (à l'instar de la cohorte RetroAlpha 14-18), dans l'évaluation de trousse diagnostiques et dans le conseil et l'expertise aux cliniciens et aux autorités de santé.

Autres herpesvirus

Les infections à HHV6 sont probablement souvent mal reconnues, et inversement parfois diagnostiquées à tort du fait de l'intégration virale familiale. Les laboratoires de Limoges et de la Pitié ont organisé leur collaboration en 2018 pour proposer aux laboratoires demandeurs, un panel d'analyses et une expertise dans ce domaine. La résistance au traitement par ganciclovir reste exceptionnelle mais les techniques de génotypage seront disponibles au CNR.

Les infections à EBV qu'il s'agisse de primo-infections, parfois gravissimes, de réactivations avec risque de lymphome chez les sujets immunodéprimés ou de tableaux cliniques complexes, associés ou non à la réactivation d'autres virus, posent des problèmes diagnostiques sérologiques mais aussi cliniques et la place respective des PCRs plasmatique ou sur sang total est sujet de controverses. Dans ce champ également, l'expertise du CNR, aidée du laboratoire référent de Grenoble a permis de remettre à jour la nomenclature des actes médicaux et de redéfinir, avec la HAS les contours de ces actes de Biologie.

Le CNR, bien que ces missions ne soient pas dans les missions premières du cahier des charges, s'est doté des moyens pour répondre aux questions et aux demandes de conseil. Nous continuerons à travailler avec les experts du domaine, à La Pitié salpêtrière et à Limoges pour HHV6 et aussi avec le laboratoire référent national EBV de Grenoble pour toutes nécessités d'expertise virologique concernant ces virus.

L'élargissement de l'offre du CNR en 2016 a donc permis d'associer des expertises diverses, pour mieux conseiller cliniciens et biologistes, et proposer une vision d'ensemble des Herpesvirus par le travail commun et les échanges entre ses différents laboratoires et par la diffusion d'informations au grand public via le site internet désormais accessible en

anglais, et aux spécialistes via la coordination et l'écriture de chapitres de livres et de recommandations nationales et internationales.

1.3 Déclaration publique d'intérêt :

Les déclarations publiques d'intérêt de chaque responsable de laboratoire CNR ou associé sont disponibles en ligne et sont jointes en annexe au dossier.

2. DESCRIPTIF DES CAPACITES DU LABORATOIRE

2.1 Organisation proposée pour répondre au cahier des charges (général et spécifique)

L'organisation du CNR est inchangée, avec trois laboratoires référents en France pour leurs compétences dans le domaine des herpesvirus

Les missions du CNR Herpesvirus sont orientées en priorité sur le Cytomégalo virus (CMV) et les alpha herpesvirus (HSV et VZV). La configuration proposée en 2016 ayant fait la preuve de son efficacité nous avons choisi de la reconduire sans modification. Le CNR comporte donc trois laboratoires reconnus au niveau national et international pour leurs compétences dans ce domaine : un laboratoire CNR, au CHU de Limoges, laboratoire fondateur du CNR cytomégalo virus en 2006, en pointe sur l'épidémiologie des infections à CMV et leur prise en charge notamment chez les patients immunodéprimés et leader sur la résistance aux antiviraux, et deux laboratoires associés. Le laboratoire de virologie du CHU Necker, à Paris, qui fait partie du CNR depuis sa fondation, leader dans la prise en charge des infections congénitales à CMV assume les missions plus spécifiques à l'infection congénitale à CMV. Le laboratoire du CHU Pitié Salpêtrière, Paris, a rejoint le CNR en 2016 pour assurer les missions concernant HSV et VZV a mis en place pendant le mandat précédent un réseau de surveillance des résistances des HSV et VZV aux antiviraux et une surveillance des infections neuroméningées à HSV et VZV. Ces deux bases de données viennent compléter les surveillances historiquement mises en place par le laboratoire CNR concernant les infections congénitales à CMV en collaboration avec le laboratoire associé Necker, et les résistances aux anti-CMV depuis 2006, ainsi que la surveillance des infections néonatales à Herpes simplex depuis 2012, pour répondre à l'évolution des missions du CNR en 2012. Les missions de conseil concernant les infections graves aux autres herpesvirus (Varicelle, HHV6, EBV) sont assurées par les laboratoires du CNR avec l'aide du laboratoire référent national pour EBV au CHU de Grenoble.

La mission de coordination reste assurée par le laboratoire de virologie du CHU de Limoges.

Pour des raisons d'organisation pratique territoriale et de charge de travail, les activités diagnostiques et de conseil resteront partagées entre les différents laboratoires. La liste des techniques disponibles dans les différents laboratoires est disponible sur le site du CNR et au chapitre « capacités techniques du laboratoire » du présent document.

2.2 Moyens du laboratoire (et des éventuels laboratoires associés) affectés au CNR :

Ressources humaines : curriculum vitae des responsables de laboratoire et emplois affectés au CNR pour chaque site

Laboratoire CNR Limoges

Le Pr Sophie Alain est coordonnateur du CNR Herpesvirus et responsable du laboratoire CNR Limoges et s'engage à assurer la totalité du mandat 2023-2027. Le Pr Sébastien Hantz est co-directeur du CNR Herpesvirus et l'appuiera dans ses fonctions.

CURRICULUM VITAE

Docteur Sophie ALBERTINI, épouse ALAIN :

Née le 20 septembre 1962, à Paris

Adresse professionnelle :

Service de Bactériologie-Virologie-Hygiène (Pr. MC PLOY)

Centre de Biologie et de Recherche en Santé, CHU de Limoges, 2 rue du Pr Descottes 87000 Limoges

(Téléphone : 05 55 05 67 28) e-mail : sophie.alain@unilim.fr

RPPS : 10000461912

SITUATION PROFESSIONNELLE ACTUELLE

- **Coordonnateur du CNR des Cytomégalo virus depuis 2006 puis du CNR des Herpès virus depuis 2017**
- Professeur des Universités-Praticien hospitalier (PU-PH) en bactériologie-virologie-hygiène, Faculté de Médecine de Limoges
- Co Directeur de l'UMR Inserm 1092, Université de Limoges, responsable de l'axe recherche translationnelle CMV et antiviraux et responsable de l'unité C-Lim (évaluation de molécules antivirales)

FORMATION MEDICALE

1980-1986 Etudes de Médecine, Université Paris VI, Faculté de Médecine Saint-Antoine

1986-1990 DES de Biologie médicale, Hôpitaux de Paris-Ile de France

1990 –2000 Service de Bactériologie-Virologie-Hygiène du Pr Sanson le Pors, Lariboisière Paris :

1990-1991 Attaché des Hôpitaux (six vacations)

1991-Mai 1995 Assistant des Hôpitaux, Assistant des Universités

1996 –2000 Maître de Conférence-Praticien Hospitalier

1995- 1996 Attaché des Hôpitaux (onze vacations)

2000- 2001 Mobilité au sein de la Faculté de médecine de Limoges, dans l'équipe CNRS du Pr Michel Cogné.

mars 2001 mutation au sein du laboratoire de virologie du service de Bactériologie, virologie ; Hygiène du Pr François Denis au CHU de Limoges.

FORMATION SCIENTIFIQUE

1990 Diplôme de Docteur en Médecine, Faculté Lariboisière Saint-Louis, Paris

1991 Diplôme d'Etudes Approfondies : Agents infectieux, Université Paris XI

1993 Diplôme du Cours de Virologie fondamentale de l'Institut Pasteur de Paris

1995 Doctorat d'Université : « Mécanismes de résistance du cytomégalo virus au ganciclovir : rôle des mutations du gène UL97 » Université Paris XI Mention très honorable

2003 Habilitation à Diriger les Recherches, Faculté de Médecine de Limoges

2006 et 2019 : Prime d'Encadrement Doctoral et de Recherche (PEDR)

2007 : Professeur des Universités et praticien Hospitalier, Chu de Limoges, Université de Limoges, Faculté de Médecine, CNU 4501.

2016 : Nomination à la 1ère classe

ACTIVITES DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

- Responsable (pour la virologie) de l'UF de biologie moléculaire, de l'UF de recherche clinique et de la collection biologique « Infectieux » du Centre de Ressources Biologiques du CHU de Limoges CRBioLim.
- Directeur médical de l'UF transversale de Génomique médicale du CHU de Limoges depuis sa création en 2012.

RESPONSABILITES COLLECTIVES

Locales

Responsable de la recherche pour Limoges, de la Fédération Hospitalière Universitaire de Transplantation FHU SUPPORT (Poitiers Tours, Limoges, élargie en 2021 à 8CHU) CME : Membre élu (2011-2019)

Membre du bureau de la CME (2013-2019)

Délégation à la Recherche Clinique et Innovation du CHU de Limoges expert scientifique depuis 2007 Et du GIRCI Sud-Ouest depuis 2011.

Comité d'éthique du CHU de Limoges depuis 2020

Nationales

Coordonnateur de la cohorte avec collection biologique de la FHU SUPORT (8 CHU)

Membre de la Commission scientifique pour la révision de la nomenclature des actes de biologie médicale (représentant de la Société Française de Microbiologie et du CNR Herpèsvirus)

Membre du conseil d'Administration de la RICAI/AORIC

Membre du Conseil d'Administration de la Société Française de Microbiologie, réélue en 2022

Internationales

Membre du QCMD advisory Board, (Quality Control for Molecular Biology) Expert pour les contrôles de qualité charge virale CMV et génotype de résistance CMV depuis 2011

ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT DE VIROLOGIE

- Responsable de l'enseignement de microbiologie en DFGSM3 et DFSMA2 à la Faculté de Médecine de Limoges
- DES Biologie médicale Limoges
- DIU d'Éthique, Univ Limoges

Cours sur le CMV aux :

- Master 2 génomique Univ Limoges
- Master 1 épidémiologie et Agents infectieux, Univ Limoges
- DU Transplantation pulmonaire, Marie Lannelongue
- DIU Insuffisance cardiaque avancée, Univ de Montpellier
- DIU de Médecine Interne (module femme enceinte) Univ Limoges

Et sur la vaccination

- DU d'Hygiène Univ Limoges

ACTIVITES DE RECHERCHE ET ENCADREMENT

Encadrement 2017-2022 : 2 M2 recherche 2 M2 année recherche, 1 mémoire de DESC, 5 doctorants, 1 post doctorant
Recherche clinique Investigateur principal : 3 PHRC Interrégionaux, 2 PHRC Nationaux, Une étude internationale, 2 cohortes nationales

Dans le présent mandat :

- PHRC national CrechMV NCT01704222, publié (Alain et al. PIDJ 2019)
- PHRC National OrPhaViC (NCT02067169) en cours d'analyse
- PHRCI Apithem CMV Resist analyse associée à OrPhaVic.
- Primary Investigator France du protocole International Solstice SHP303, Shire, (NCT 02931539) (Avery, Alain et al., CID 2022).
- Cohorte Navire (NCT: surveillance des infections à CMV à l'ère du Letemovir chez les receveurs de cellules souches hématopoïétiques début juillet 2020).
- Cohorte Biosupport collection biologique et données associées de la Fédération de Transplantation Tours Poitiers Limoges FHU SUPPORT, thématique Optimisation de la survie du greffon) début juin 2020

Publications dans les revues indexées dans PubMed : N° identifiant ORCID : 0000-0002-9787-1421 ; Sigaps: 1516 points

CURRICULUM VITAE

Professeur Sébastien Hantz

né le 24 mai 1975, à Belfort, nationalité française

Adresse professionnelle

Service de Bactériologie-Virologie ; Hygiène. (Pr. MC PLOY)

Centre de Biologie et de Recherche en Santé. CHU de Limoges, 2 2 rue du Pr Descottes 87042 Limoges

(Téléphone : 05 55 05 86 42) e-mail : sebastien.hantz@unilim.fr

RPPS : 10002944758

SITUATION PROFESSIONNELLE ACTUELLE

PU-PH, Faculté de Médecine de Limoges, Service de Bactériologie, virologie ; Hygiène. CHU Limoges, Directeur adjoint du CNR des Herpèsvirus depuis 2017

FORMATION MEDICALE

1994-2001 Études de Médecine

2001-2005 DES de Biologie Médicale, Université de Limoges

2005-2009 Assistant Hospitalo-Universitaire, CHU Limoges

2009-2020 Maître de Conférence-Praticien Hospitalier, CHU de Limoges

2020- Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, CHU de Limoges

FORMATION SCIENTIFIQUE

2003 DEA Virologie Médicale Paris

2005 Doctorat en Médecine, Université de Limoges

2009 Doctorat d'Université, Université de Limoges

2010 DIU de Pédagogie Médicale, Université de Limoges, Poitiers, Tours

2012 DU « Pathologies infectieuses de la femme enceinte et du nouveau-né ». Université Paris-Sud

2019 Habilitation à Diriger des Recherches, Université de Limoges

ACTIVITE DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

Responsable de l'UF de sérologie infectieuse du CHU de Limoges

RESPONSABILITES COLLECTIVES

1. Nationales :

2013-2018 : Représentants des MCU-PH de la sous-section 45.1 du CNU

Depuis 2022 : membre du groupe de travail de la SFM sur les infections congénitales

2. Locales :

Depuis 2016 : Membre du conseil de gestion de la Faculté de Médecine

Depuis 2012 : Membre de la Fédération des Greffes et des Prélèvements

Depuis 2011 : Membre de la Commission de l'Organisation de la Permanence des soins

2006-2009 et depuis 2019: Membre de la Commission Médicale d'Établissement

ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT

DFGSM3 (Limoges) : 6 heures (diagnostic microbiologique, diagnostic microbiologique, IST)

Formation ambulancier : 4 heures (vaccins)

LASS 2e année (Limoges) : 12 heures de virologie générale

Master 1 Santé publique (Limoges) : 10 heures de virologie générale

Master 1 Santé publique (Limoges) : coordination de l'UE « Epidémiologie et mécanismes de résistance au traitement des agents infectieux et parasitaires » ; 12 heures de cours (Epidémiologie des infections à HPV, Epidémiologie de la rougeole, Epidémiologie de l'infection à VIH, Résistance du VIH aux antiviraux, Epidémiologie de l'infection à CMV chez les immunodéprimés, Résistance du CMV aux antiviraux)

Master 2 ICMVAT (Tours) : Résistance des Herpesvirus aux antiviraux (3h)
Master 2 Génomique et biotechnologies (Limoges) : coordination de l'UE Génomique microbienne et environnementale, cours et TD sur le virome (6h)
DU hygiène (Limoges) : 3 h sur les IAS virales
Responsable du DE Infirmiers en Pratiques Avancées de l'Université de Limoges

ACTIVITES DE RECHERCHE ET ENCADREMENT

Encadrement : 3 thèses d'Université, 2 Master 2, 5 thèses d'exercice
Recherche fondamentale : Responsable du groupe de recherche « cibles antivirales » au sein de l'UMR 1092, « Supports moléculaires des résistances et innovations thérapeutiques »
Publications: 670 points SIGAPS, H-index 14

Emplois qui seront affectés au CNR :

Techniciens :

1 ETP Technicien CDD financé sur la MIG CNR Maladies transmissibles : sur ce poste, remplacement de G Larraud par J FIAMETTI puis par Mathieu LAFARGE fin 2018 (recrute par le CHU sur un autre poste en CDI et donc remplacé à nouveau en janvier 2022 par Guillaume Faure puis par Fatoumata Condet, qui assurera la prochaine mandature).
Il réceptionne et enregistre les échantillons et souches adressés au CNR et gère, avec l'ingénieur, les collections biologiques.
Il effectue les génotypes de résistance CMV, HSV et VZV, en Sanger, les tests Quantiféron, les avidités CMV, les PCRs TTV chez les patients transplantés, les PCR CMV demandées par les laboratoires extérieurs au CNR dans le cadre du suivi de grossesse, les PCRs HSV sur échantillons extérieurs. La recherche des HHV6 intégrés.

Ingénieurs :

1 ETP CDI financé sur les crédits MIG CNR : Melissa GOMES-MAYERAS
En charge des recherches de résistance par NGS, des tests sur carton de Guthrie, et de la réception/enregistrement dans le logiciel GLIMS des examens arrivant au CNR (sérologie, génotypage, Guthrie...) avec le technicien. Elle forme les nouveaux techniciens et les éventuels demandeurs extérieurs aux techniques du CNR. Gère les évaluations de techniques. Développe les techniques NGS. Gère la bibliothèque du CNR et l'interface avec CRBioLim. Elle remplit la base de données de résistances et réalise les bilans annuels NGS.
1 ETP CDI Ingénieur bioinformaticien : VALENTIN TILLOY depuis juillet 2016
En charge du développement des pipe-lines et de l'analyse des données de séquence et de la mise à disposition des séquences sur la GenBank. Gère la qualité des données sur la plate-forme de génomique, la formation des microbiologistes, le développement des techniques de séquençage nouvelle génération avec M Gomes et la mise en ligne et l'entretien de la base de données de résistance sur le nouveau site internet.
1,3 ETP Ingénieur de recherche clinique :
Françoise GARNIER (0,5 ETP CDI) financée par la MIG CNR depuis 2017. Bilan annuel des résistances, Surveillance des bases de données cliniques sur la résistance, enquêtes du CNR en greffe de cellules souches, et transplantation d'organe, ARC coordonnateur des cohortes du CNR OrPhaVic base gelée en 2021, QuantiCR+/TTV en cours d'exploitation, et depuis juillet 2020 de la cohorte NaViRe en cours d'inclusion (162 patients à ce jour).
Elodie RIBOT (0,8 ETP CDI) Surveillance des infections congénitales à CMV avec le laboratoire associé Necker, et des infections néonatales à HSV, gestion des bases de données nationales correspondantes et préparation des bilans annuels. Responsable des collections du CNR dans CRBioLim (entrées, cessions), responsable qualité du CNR, responsable du site internet pour les trois laboratoires.

Pour assurer l'analyse des résultats issus des bases de données et des enquêtes concourant à la surveillance pour l'ensemble du CNR, nous demandons 0,2 ETP de biostatisticiens. La personne sera recrutée sur le pool du CHU.

Personnel concourant aux activités mais non financé par les crédits CNR.

Les techniciens de sérologie participent au dépistage de l'infection congénitale à CMV mis en place sous l'égide du CNR au CHU de Limoges depuis janvier 2020 par l'aide à la réalisation des tests d'avidité extérieurs en plus de ceux réalisés dans le cadre du dépistage systématique pratiqué au CHU de Limoges et accompagné par le laboratoire CNR.
Technicien 0,5 ETP CDI financé par l'INSERM et partagé avec le CNR Toxoplasme : En 2023, N PLAUT en charge des antivirogrammes sur isolats et sur virus recombinants transfère cette technique au laboratoire CNR pour l'expertise des

mutations de résistance. Il conserve et de l'entretien des modèles ex vivo et in vivo en souris SCID pour évaluer les nouveaux antiviraux.

Doctorants : Financés par Inserm et Université de Limoges

2016-2019 Chloé JACQUET : modèles ex vivo et in vivo d'infection congénitale et tests de nouveaux antiviraux/anticorps.

2018-2021 Perrine Coste-Mazeau, gynécologue : Etude in vitro et ex-vivo de nouveaux inhibiteurs de CMV (antiviraux ou anticorps, poursuit le travail de C Jacquet.

2019-2022 Clotilde MULLER : étude fonctionnelle du complexe terminase

2022-2025 Maxime Rocher : ophtalmologiste « physiopathologie de la réactivation du CMV dans l'œil. Modèle d'infection et activité des antiviraux »

Laboratoire associé Necker

Le Dr Marianne Leruez-Ville est responsable du laboratoire associé Necker et s'engage à assurer la totalité du mandat 2022-2027. Le Dr Jacques Fourgeaud est responsable adjoint du laboratoire associé Necker, le Dr Fourgeaud est actuellement AHU, il sera nommé PHU en septembre 2023 pour une titularisation sur un poste de MCU-PH prévue en 2025.

CURRICULUM VITAE

Docteur Marianne LERUEZ-VILLE

Née le 01/11/1960

Laboratoire de Microbiologie Clinique

Hôpital Necker-Enfants-Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Tel : 01 44 49 49 61/62 Fax : 01 44 49 49 60 e-mail : marianne.leruez@aphp.fr

RPPS : 10001561272

SITUATION PROFESSIONNELLE ACTUELLE

- Cheffe de Service Laboratoire de Microbiologie clinique depuis juillet 2021
- Responsable de l'Unité de Virologie, Hôpital Necker-Enfants-malades depuis 2018
- Responsable du laboratoire associé au Centre national de Référence des Herpes virus –Thème de l'infection congénitale à CMV depuis 2006
- Praticien Hospitalier depuis 2004
- Responsable du thème « infection congénitale à CMV » depuis 2008, au sein de l'UMR 7328 « Prise en charge des anomalies congénitales et leur traitements » dirigée par le Pr Yves Ville. Institut Imagine, Université Paris Cité

FORMATION MEDICALE

1979-1985 : Etudes de Médecine, Faculté René-Descartes, UFR Cochin Port- Royal

1985-1991 : Interne des Hôpitaux de Paris. Filière Biologie Médicale

1993 -1996 : Assistante Hospitalo-Universitaire en Virologie Laboratoire de Bactériologie-Virologie, Hôpital Avicenne, UFR Bobigny

1998-1998 : Locum Specialist Registrar in Virology (Faisant Fonction d'Assistante)
Microbiology Laboratory. St George's Hospital, Londres, Grande-Bretagne

1999-2004 : Attachée Hospitalière en Virologie : Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Necker-Enfants-Malades

FORMATION SCIENTIFIQUE

- Habilitation à Diriger des Recherches. Université Paris V (2006)
- Doctorat de l'Université Paris XI mention très honorable (1998)
- DEA d'Ecologie Microbienne, Pathogénie des Micro-organismes et Agents Anti-infectieux. Paris XI et Paris V (1991-1992)
- Diplôme d'Etudes Spécialisées de Biologie Médicale (1991)
- Diplôme de Docteur en Médecine Université René Descartes, UFR Cochin Port-Royal (1991)

ACTIVITES DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

- Responsable de l'Unité de Virologie de Necker
- Responsable du laboratoire associé au CNR Herpes virus
- Responsable de la restructuration de la discipline Virologie au sein du DMU BioPhyGen regroupant tous les laboratoires du GH centre

RESPONSABILITES COLLECTIVES

- Membre élue à la CMEL GH Centre depuis 2019. Vice-Présidente commission des équipements
- Membre élue à la CME centrale de 2015 à 2019
- Trésorière du groupe d'expert Européen ECCI (European Congenital CMV Initiative) depuis 2020

ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT DE VIROLOGIE

Etudes médicales (Université de Paris)
DES de Biologie Ile de France.
Master de Biologie de la Reproduction. Université de Paris
Master des sciences et technologies Biomédicales de Diagnostic prénatal, Université de Paris
Master 2 Virologie Moléculaire et Médicale. Université Denis Diderot.

ACTIVITES DE RECHERCHE ET ENCADREMENT

-Investigatrice principale : 3 contrats ANRS (HC09, EP43, CI12217 (2001-2010), 1 contrat fondation avenir ET6-430 (2006-2008), 1 CRC Cymeaudit (2014-2017), 1 PHRC Cymepedia (2013-2020), 1 contrat Fondation de France Cyme-immune (2021-2023)
-Investigatrice responsable virologie : 7 PHRC (P2M, Micivax, Flurec, Sentivir, Copanflu, Cymeval II, CTL-anti CMV/ADV, Cymeval III, PedCovid). 1 contrat Faculté de Hanoi (CymeVie)
-Encadrement d'étudiants : 3 thèses de Doctorat d'Université, 3 thèses de Doctorat en Médecine, 10 Master 2.
- Publications dans les revues indexées dans PubMed
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=leruez-ville+or+leruez+m> : 183 citations
2344 points SIGAPS

CURRICULUM VITAE

Docteur Jacques FOURGEAUD
Laboratoire de Microbiologie Clinique
Hôpital Necker-Enfants-Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris
Tel : 01 44 49 56 11 Fax : 01 44 49 49 60 e-mail : jacques.fourgeaud@aphp.fr

PRINCIPAUX DIPLOMES

- 2020 Master 2 Biologie moléculaire et cellulaire, parcours virologie (Université de Paris Cité)
- 2020 DU Pathologies infectieuses de la femme enceinte, du fœtus et du nouveau-né (Université Paris Sud)
- 2019 Diplôme d'Etudes Spécialisées de Biologie Médicale (Université de Limoges)
- 2019 Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie (Université de Limoges)
- 2019 DU Prise en charge du VIH (Université Antilles-Guyane)

SITUATION PROFESSIONNELLE

Assistant Hospitalier Universitaire dans le laboratoire de Microbiologie Clinique (Dr Marianne Leruez-Ville) de l'Hôpital Necker Enfants Malades, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université de Paris Cité

Doctorant en thèse de virologie dirigée par le Dr Marianne Leruez-Ville au sein de l'EA 7328 Fœtus « Fédération pour l'étude et l'évaluation des thérapeutiques intra-utérine », Institut Imagine, Université de Paris Cité

ACTIVITES DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

- Responsable pour la virologie de l'activité de métagénomique clinique
- Responsable adjoint du laboratoire associé au CNR Herpes virus pour le CMV congénital

ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT DE VIROLOGIE

Etudes médicales : UE agents infectieux des étudiants en DFGSM3 de l'Université de Paris Cité pour laquelle je suis co-responsable du cours « arboviroses et virus émergents » et de 12 enseignements dirigés.

ACTIVITES DE RECHERCHE

- Investigateur coordonnateur : 1 Contrat de Recherche Clinique MetaHCN (2021)
- Publications référencées PubMed : 19 citations, 178 points SIGAPS
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=fourgeaud%20j&filter=years.2019-2022>

Principales publications :

1. First-trimester diagnosis of congenital cytomegalovirus infection after maternal primary infection in early pregnancy: feasibility study of viral genome amplification by PCR on chorionic villi obtained by CVS. Faure-Bardon V, Fourgeaud J. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Apr
2. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. Faure-Bardon V, Fourgeaud J and al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Oct
3. Impact of public health measures on the post-COVID-19 respiratory syncytial virus epidemics in France. Fourgeaud J and al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021 Aug 4
4. Performance of targeted congenital cytomegalovirus screening in newborns failing universal hearing screening: a multicenter study. Fourgeaud J et al. Pediatr Infect Dis J. 2022 Feb
5. Enterovirus meningitis in Mayotte French Comoros Island, March-June 2019. Fourgeaud J et al. J Clin Virol. 2022 Apr

Emplois qui seront affectés au CNR

- *Organigramme du laboratoire

Le personnel affecté à l'unité de Virologie de Necker-Enfants Malades est décrit dans le tableau ci-dessous.

Personnel médical		Personnel non médical	
MCU-PH	1	Cadre	0.5
PH	2	Techniciens AP-HP	11
AHU (PHU à partir de 2023)	1	Techniciens de recherche (ANRS, CNR CMV)	4
Praticienne Attachée	1	Secrétaire	1
Interne	1,5		
TOTAL	5,0	TOTAL	17

Le personnel du laboratoire est apte à réaliser les techniques nécessaires au diagnostic virologique reposant sur la culture cellulaire, la sérologie virale, les techniques d'amplification génique, le séquençage moléculaire Sanger et NGS. Les développements technologiques sont assurés par les techniciens de recherche et les étudiants en MASTER ou en thèse sous la responsabilité du personnel médical dans le cadre de l'équipe de recherche universitaire (EA7328, Imagine, Université Paris Cité). Les développements réalisés dans le cadre de cette activité de recherche rejaillissent sur l'ensemble du personnel hospitalier et sur le savoir-faire global du laboratoire.

Personnel qui sera dévolu au laboratoire CNR associé Necker (laboratoire de microbiologie Clinique) période 2022-2027

- Médecins biologistes : 0,8 ETP

Dr Marianne Leruez-Ville : Cheffe de service- Praticien Hospitalier temps plein –qui consacrera 30% de son temps au CNR et est entièrement rémunérée par l'hôpital.

Dr Jacques Fourgeaud : Assistant Hospitalo-Universitaire jusqu'en septembre 2023 ; prise de poste de Praticien Hospitalo-Universitaire en septembre 2023 qui consacrera 25% de son temps au CNR et est entièrement rémunéré par l'hôpital et l'université.

Dr Hanène Adib : Praticien Hospitalier Attaché qui a 5 vacations financées par les MIG versées à l'hôpital Necker dans le cadre du CNR.

- Techniciens : 1,5 ETP

Mme Tiffany Guillemot occupe le poste rémunéré par le budget propre du CNR ; Depuis octobre 2017, Mme Guillemot a été recrutée en CDI et est rémunérée sur les dotations MIG versées à l'hôpital Necker. Mme Guillemot consacre 100% de son temps au CNR : réalisation des PCR CMV sur Guthrie, salive et liquide amniotique, des sérologies CMV, des expertises de trousse sérologiques CMV ou de biologie moléculaire CMV, récupération et saisies des données de déclaration de cas, bibliothèque du CNR.

Techniciennes du laboratoire de Virologie qui participent au fonctionnement du CNR en réalisant des techniques en lien avec l'activité du CNR (sérologie, PCR CMV) : 0.5 ETP.

- Doctorants et étudiants en Master

Participent aux activités de recherche par la mise au point de technique et le développement de projet de recherche en lien avec le CNR.

Curriculum vitae du responsable scientifique du laboratoire associé Pitié-Salpêtrière :

Dr David BOUTOLLEAU

Né le 12 août 1972 à La Rochelle (17)

Nationalité française

COORDONNEES

Service de Virologie

Bâtiment CERVI (5^e étage)

Hôpital Pitié-Salpêtrière

83 boulevard de l'hôpital

75652 Paris cedex

david.boutolleau@aphp.fr

Téléphone : 01 42 17 72 89 / 01 42 17 74 01

Fax : 01 42 17 74 11

FONCTION ACTUELLE :

Maître de Conférences Universitaire – Praticien Hospitalier (MCU-PH) depuis 2007

AP-HP. Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Virologie, Paris

Sorbonne Université, INSERM U1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris

Responsable du CNR Herpèsvirus (laboratoire associé)

TITRES ET DIPLOMES UNIVERSITAIRES :

2017 Diplôme interuniversitaire (DIU) de Pédagogie Médicale (Université Pierre et Marie Curie)

2012 Habilitation à Diriger des Recherches (HDR) (Université Pierre et Marie Curie)

2005 Thèse de Doctorat d'Université en Virologie (Université Paris Diderot)

2001 Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) de Biologie Médicale (Université Paris Descartes)

2001 Thèse de Doctorat en Pharmacie (Université Paris Descartes)

1999 Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) de Virologie Fondamentale (Université Paris Diderot)

FONCTIONS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES :

Septembre 2007 - présent : Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier (MCU-PH)

Service de Virologie (Pr AG Marcelin) – Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)

Novembre 2006 - août 2007 : Praticien attaché temps plein

Service de Virologie (Pr JM. Hureau) - Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)

Novembre 2002 - octobre 2006 : Assistant Hospitalo-Universitaire (AHU)

Service de Microbiologie (Pr P. Nordmann) - Hôpital Bicêtre (Kremlin-Bicêtre)

Novembre 2001 - octobre 2002 : Année médaille d'Or de l'Internat de Biologie Médicale

Service de Virologie (Pr JM. Hureau) - Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)

Novembre 1999 - août 2000 : Aspirant Pharmacien - Chimiste des Armées

Service de Bactériologie - Virologie (Col Y. Muzellec) - HIA Saint-Anne (Toulon)

Novembre 1995 - octobre 2001 : Interne en Biologie Médicale - Interrégion Ile-de-France

ACTIVITE DE RECHERCHE :

Depuis 2000, mon activité de recherche a pour thématique principale les infections dues aux herpèsvirus humains, en particulier les virus herpes simplex (HSV), le virus varicelle-zona (VZV), le cytomégalovirus humain (CMV) et le 6^e herpèsvirus humain (HHV-6). Cette activité est menée selon deux axes principaux : (i) étude de l'épidémiologie, du pouvoir pathogène et de la prise en charge thérapeutique, et (ii) étude de la variabilité génétique virale et des conséquences en termes de phylogénie et d'émergence de la résistance aux antiviraux.

ACTIVITE D'ENSEIGNEMENT :

Je participe à de nombreux enseignements universitaires de virologie (niveaux DFGSM3, M1, M2, DES, DESC, DIU) au sein de Sorbonne Université et d'autres Universités.

ENCADREMENT D'ETUDIANTS :

- Thèse de doctorat en Médecine ou Pharmacie : 13

- Mémoire de DES de Biologie Médicale : 2
- Master 2 Recherche : 8
- Thèse de Doctorat d'Université : 2
- Post-Doctorat : 1
- DESC : 1

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES :

- Score SIGAPS : 1864 : Facteur h : 32
- Publications internationales avec comité de lecture : 143
- Publications nationales avec comité de lecture : 20
- Publications didactiques : 18
- Communications orales à des congrès internationaux (33) et nationaux (46)
- Communications affichées à des congrès internationaux (80) et nationaux (55)
- Communications orales sur invitations : 15
- Coordination de la 2^e édition du Traité de Virologie Médicale (Edition : Société Française de Microbiologie, 2019)

RESPONSABILITES COLLECTIVES :

2021 - présent	Membre du conseil de l'ESCV (European Society for Clinical Virology)
2018 - présent	Membre du comité éditorial du journal Antiviral Research dirigé par le Dr Mike Bray
2015 - présent	Expert scientifique du Comité Consultatif International de l'organisation QCMD (Quality Control for Molecular Diagnostics) dirigée par P. Wallace et B. Niesters
2014 - présent	Membre du Forum of Transplantation Associated Viral Infections (TAVI FORUM) dirigé par le Pr P. Ljungman et V. Miller
2022 - présent	Membre du Bureau de la Section Virologie (dirigée par le Pr V. Thibault) de la Société Française de Microbiologie (SFM)
2021- présent	Membre de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale « encéphalite infectieuse » organisée par le Pr JP. Stahl
2021- présent	Membre de l'Académie CMV en transplantation cardiaque (ACTC) présidée par le Pr E. Epailly
2015 - présent	Expert externe ponctuel auprès de l'ANSM
2020 - présent	Membre de la réunion de concertation pluridisciplinaire « Complications infectieuses des biothérapies en neurologie » (RCP NEURIM) de l'hôpital Pitié-Salpêtrière organisée par le Pr V. Martinez
2015 - présent	Membre de la réunion de concertation pluridisciplinaire « Infection et Immunodépression » (RCP 2I) de l'hôpital Pitié-Salpêtrière organisée par le Pr V. Martinez
2013 - présent	Membre de la Fédération de Transplantation d'Organes et de Tissus de l'hôpital Pitié-Salpêtrière présidée par le Pr B. Barrou
2013 - présent	Membre de la Commission des Anti-Infectieux (COMAI) de l'hôpital Pitié-Salpêtrière présidée par le Pr CE. Luyt

Emplois qui seront affectés au CNR

Biologiste médical : 0,5 ETP

Dr David BOUTOLLEAU (MCU-PH) Responsable du laboratoire associé

Technicien dédié au CNR : 1 ETP

Poste actuellement occupé par Olivier Bomme, financé par l'hôpital Pitié-Salpêtrière sur la dotation DGOS MIGAC. Fonctions : gestion de la bibliothèque du CNR, évaluation des nouvelles troupes diagnostiques de biologie moléculaire ou de sérologie, mise au point de nouvelles techniques pour le séquençage des cibles virales des nouveaux antiviraux (ex : complexe hélicase-primase des HSV-1, HSV-2 et VZV), mise au point du séquençage haut-débit pour

le diagnostic de la résistance génotypique des HSV et CMV, prise en charge des prélèvements reçus au CNR dans le cadre du programme European Varicella Zoster Identification Program (EUVZVIP) pour la caractérisation de caractère sauvage ou vaccinal de souches de VZV isolées chez des individus ayant été vaccinés contre le VZV.

Techniciens AP-HP : 2 ETP

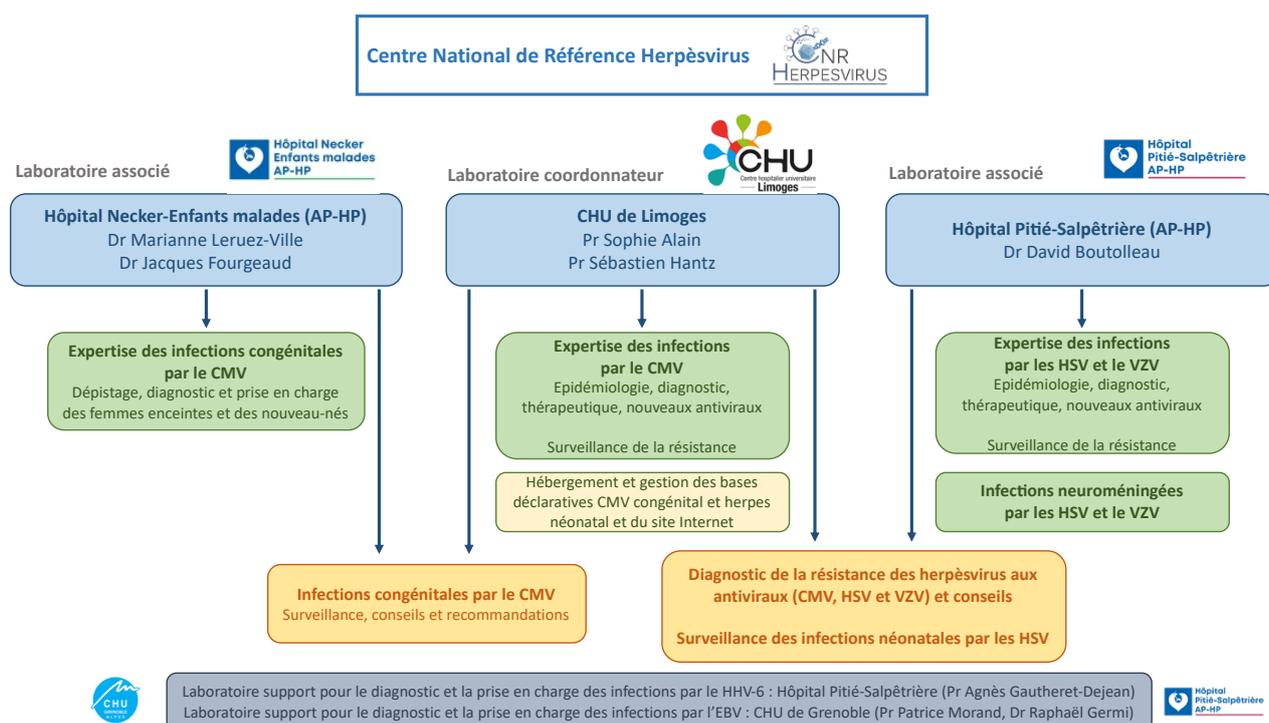
Les techniciens du laboratoire de virologie de la Pitié-Salpêtrière sont aptes à réaliser les différentes techniques de diagnostic moléculaire et sérologique des infections par les herpesvirus, ainsi que l'isolement de souches cliniques de HSV et de VZV en culture cellulaire, et la réalisation de tests phénotypiques (antivirogrammes) et génotypiques (séquençage des gènes viraux cibles) pour l'étude de la sensibilité aux antiviraux des HSV, VZV et CMV.

Pour le prochain mandat 2022-2027, afin de pouvoir assurer les nouvelles missions figurant dans le cahier des charges concernant notamment la surveillance des infections génitales herpétiques et des encéphalites herpétiques au niveau national, nous demandons un poste d'attaché de recherche clinique (ARC) temps plein (1 ETP) financé par le budget spécifique dédié au CNR Herpesvirus.

Etudiants en Master ou doctorants

Ces étudiants participent au développement de projets de recherche en lien avec les missions du CNR.

Organigramme du CNR.



Equipements et logistique :

Les plans sont présentés en annexes

Logistique

Chaque laboratoire du CNR a mis en place une logistique tenant compte de l'organisation locale. Le laboratoire CNR a mis en place un contrat de transport des échantillons avec TSE permettant l'acheminement d'échantillons vers le laboratoire CNR et le transfert d'échantillons vers les autres laboratoires associés, les laboratoires du réseau, ou dans le

cadre de cessions d'échantillons lors de partenariats scientifiques. Les fiches TSE sont disponibles sur le site du CNR. Ainsi que les fiches propres à chaque laboratoire.

Les trois laboratoires sont équipés du logiciel de laboratoire Glims pour l'enregistrement des échantillons et le retour de résultats des analyses.

Equipements de chaque laboratoire

Laboratoire CNR Limoges

Le laboratoire CNR est intégré dans le service de Bactériologie-Virologie-Hygiène du CHU de Limoges (414m² cf plans), Il est adossé pour la partie recherche à l'équipe de recherche du service labellisée UMR Inserm 1092 en 2011.

Un même bâtiment, le Centre de Biologie et de Recherche en Santé CRBS, regroupe des équipes INSERM et des laboratoires de Biologie, ainsi que l'Unité Fonctionnelle de génomique du CHU. Les locaux du laboratoire de microbiologie (bactériologie, virologie, parasitologie) intégrant ceux du Laboratoire CNR CMV et du Laboratoire associé au CNR Toxoplasmose sont ainsi regroupés, favorisant les échanges.

Ces locaux sont un laboratoire de microbiologie type P2, avec un laboratoire de niveau L3 regroupant trois laboratoires (Virologie, Biotox et mycobactéries) intégré dans le laboratoire P2 et une pièce dédiée aux CNRs Toxoplasmose et Herpesvirus.

Equipement du laboratoire utilisé dans le cadre des activités du CNR :

Sérologie :

- automates : Alinity (ABBOTT), 1 Vidas (bioMérieux), 1 Liaison XL Diasorin et un automate ETI Max Diasorin

Cultures cellulaires : 2 laboratoires (cellules non infectées et cultures virales)

- 2 postes de sécurité PSM 2
- 4 containers d'azote liquide dont un réservé à la souchothèque du CNR

Biologie moléculaire :

Secteur séparé du reste du laboratoire et organisé selon le circuit classique séparant physiquement les étapes de pré-amplification (1pièce), d'extraction d'ADN (1 laboratoire sécurisé , en dépression) et d'amplification (1pièce) et de post-amplification (2 pièces, 1 pour les électrophorèses, 1 pour le séquençage Sanger et NGS post-PCR)

Il possède :

- Des locaux d'extraction spécialisés incluant deux PSM 2, et deux automates E-Mag plus un Easy -Mag (BioMérieux) pour extraction automatisée, un broyeur « Fast-Prep » pour biopsies et un extracteur SaMag (Sacace) pour les extractions unitaires au fil de l'eau, utilisé notamment pour les génotypages de résistance sur sang total.
- 4 thermocycleurs, dont un réservé aux activités du CNR
- 4 appareils de PCR en temps réel : 2 Rotor Gene (Qiagen), et 2 CFX (Biorad) sur lesquels sont effectuées les mesures de charge virales sanguines au cours des infections à CMV, mais aussi EBV, HHV6, BKV...
- Une chaîne d'extraction-amplification Hologic destiné à la mesure des charges virales VIH, VHB, VHC et au diagnostic des infections à C. trachomatis, utilisable également comme chaîne d'extraction d'acides nucléiques.
- Une pièce supplémentaire dédiée à la préparation des librairies pour séquençage NGS avec une enceinte de protection ADN et un matériel/paillasse dédiés. Dans cette pièce se trouvent 1 préparateur de Librairies AB Library Builder (Life Technologies) depuis 2015 et un automate de préparation des séquences Ion Chef et de chargement des puces pour les séquenceurs NGS proton (Life technologies) depuis 2020. Cet automate est essentiellement utilisé pour les activités du CNR.

Espace de stockage des souches et des prélèvements du CNR : 2 pièces congélateurs et 1 local azote commun aux différents services du CBRS, sous alarme

- 2 congélateurs à -80°C réservés à la Biothèque du CNR (CRBioLIM et CNR)
- 1 congélateur à -30°C réservé à l'ADN thèque et à la sérothèque du CNR
- 2 containers d'azote liquide dont un pour cellules non infectées et un réservé à la Souchothèque du CNR

CRB : Les locaux du CRBioLim sont intégrés aux locaux du laboratoire de Virologie pour la collection du CNR. Les congélateurs du laboratoire sont sous surveillance permanente d'un système d'alarme relié à un PC. Un dédoublement des collections de souches et d'échantillons de sang total est en cours, du fait d'un stockage dédié au sous-sol du nouveau bâtiment.

Séquençage classique et NGS :

Le CNR dispose d'un accès continu à l'Unité de génomique médicale du CHU que dirige le Pr S Alain avec les deux ingénieurs E Guerin (CHU), gestion de plate-forme, Valentin Tilloy (Bioinformaticien MIG CNR) et Paco Derouault Bioinformaticien Génétique, CHU. tant pour le séquençage classique et depuis fin 2012 pour le séquençage nouvelle génération. L'équipement a évolué avec 3 nouveaux séquenceurs.

Cette unité est localisée au 2eme étage du CBRS côté CHU

PCR Digitale : 1 PCR Digitale Quant Studio Biorad (en hématologie)

Sanger :

- 1 séquenceur ABI monocapillaire dédié au typage moléculaire
- 1 séquenceur 3500 XL Dx 24 capillaires CEIVD en remplacement des 16 capillaires depuis de 2017 pour les analyses génotypiques par méthode Sanger

NGS :

- 2 séquenceurs S5 (Ion Torrent Life technologies) depuis fin 2018, mise en fonction en 2019.
- 1 mini séquenceur long range « min Ion » CNR depuis décembre 2016.
- 2 Miseq (Illumina)
- En 2022 : achat d'un séquenceur moyen-Haut débit par le CHU de Limoges Next-Seq 1000, Illumina

L'Unité Fonctionnelle de Virologie de Necker est intégrée au laboratoire de Microbiologie Clinique Le laboratoire occupe 1164 m² de pièces techniques, de bureaux et de pièces collectives. L'Unité de Virologie occupe 469 m² utiles: techniques moléculaires (en respectant les règles strictes de trois pièces séparées pour la réalisation des techniques d'amplification) et cultures virales (dont un local de type L2 en dépression avec sas). Un laboratoire de type L3 va être construit en 2023/2023. La sérologie virale est réalisée dans le Laboratoire à réponse rapide (LRR) de l'hôpital qui est situé dans les locaux du laboratoire de Biochimie et qui est doté d'une chaîne d'automatisation Abbott.

Principaux équipements

Le plateau technique inclut tout l'équipement nécessaire au fonctionnement d'un laboratoire de Virologie, à savoir :

- Hottes à flux laminaire Biohazard, incubateurs pour culture, microscopes inversés, microscopes UV, système informatique d'acquisition et stockage d'images de microscopie
- Equipement de sérologie : 2 automates Alinity i ABBOTT et LIAISON XL Diasorin, 1 Mini-Vidas BioMérieux, des incubateurs, laveurs de microplaques, spectrophotomètres
- Centrifugeuses, ultracentrifugeuses
- Thermocycleurs, matériel pour électrophorèses
- Une chaine de biologie moléculaire : 3 EMag, 2 Estream (BioMérieux) et 4 thermocycleurs 7500 (Applied Biosystem)
- Deux autres appareils d'extraction des acides nucléiques : 1 Genelead, 2 EasyMag (BioMérieux)
- Deux autres appareils de PCR en temps réel : 1 CFX96 Real Time system (BIORAD), 1 LightCycler 96 (Roche Diagnostic)
- Un AlinityM pour la biologie moléculaire Covid, hépatites et HIV
- Chambres froides, congélateurs (- 30°C et - 80°C)
- Accès continu au service de séquençage de l'Hôpital situé au niveau d'un plateau technique commun équipé
 - de séquenceurs ABI prism (16 capillaires)
 - de séquenceurs haut débit (MiSeq, Illumina)

Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière

Le laboratoire de Virologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière occupe une surface d'environ 1180 m² sur deux niveaux (cf. plans) :

- 5^e étage du bâtiment CERVI : 960 m² dédiés aux différentes activités de diagnostic moléculaire et sérologique, ainsi qu'à l'isolement viral en culture de cellules : 1 laboratoire P2 (culture cellulaire), 1 laboratoire P3 (alertes sanitaires), 1 pièce pour la sérologie, 4 pièces pour la biologie moléculaire automatisée (grandes chaînes) et manuelle/semi-automatisée (extraction / mise en plaque / amplification). Le laboratoire comprend aussi les pièces dédiées à la réception, l'enregistrement et l'aliquotage des prélèvements, ainsi que l'ensemble des bureaux des personnels médicaux et non médicaux.
- Rez-de-chaussée du bâtiment CERVI : plateforme de séquençage de 220 m² comprenant les différentes pièces spécifiquement dédiées à l'ensemble de l'activité de séquençage : préparation des mix, migration et révélation

des produits d'amplification, séquençage Sanger, séquençage haut-débit, alignement et interprétation des séquences (cf plans).

Equipements du laboratoire de Virologie utilisés dans le cadre des missions du CNR :

- PSM de type 2, étuves à CO₂, microscope inversé, microscope à fluorescence
- 1 automate de sérologie Liaison XL (DiaSorin)
- Extracteurs d'acides nucléiques : 1 EMAG et 2 easyMAG (bioMérieux), 1 MagnaPure Compact (Roche Diagnostics), 2 QIA Symphony SP (Qiagen)
- Automates de PCR en temps réel : 4 LightCycler 480 (Roche Diagnostics), 4 RotorGene Q (Qiagen), 1 ABI PRISM 7500 (Applied Biosystems), 1 CFX96 (BioRad)
- Thermocycleurs point final (séquençage) : 3 MasterCycler epgradient S (Eppendorf), 1 Peqlab (Ozyme), 3 GeneAmp PCR system 9700, 1 Thermal Cycler 2720, 1 Veriti (Applied Biosystems), 2 XT96 (VWR) et 1 MasterCycler Flexid (Eppendorf)
- Cuves à électrophorèse, lecteur de gels Bio-Print TX4 (Vilber Lourmat)
- 1 séquenceur capillaire (Sanger) ABI PRISM 3730 (Applied Biosystems)
- 1 séquenceur haut-débit GridION (Oxford nanopore technologies)
- Postes informatiques pour alignement et analyse des séquences « Sanger » et pour analyse des données de séquençage « haut-débit »
- Congélateurs -80°C (conservation des prélèvements biologiques et des souches virales)
- Réfrigérateurs +4°C et congélateurs -20°C (conservation des réactifs)

2.3 Bref descriptif des thématiques de recherche du laboratoire (et des éventuels laboratoires associés) dans le domaine d'expertise du CNR pour lequel il candidate

Les laboratoires constituant le CNR ont été choisis pour leur complémentarité et leur convergence dans les missions assignées. Chaque laboratoire a développé et poursuivra des axes de recherche clinique et fondamentale en réponse au cahier des charges. La complémentarité des laboratoires est un atout majeur pour de nouvelles collaborations au sein du CNR. Les thématiques de recherche des laboratoires entrant dans le cadre des missions du CNR sont résumées ci-dessous.

Laboratoire CNR Limoges

Depuis 2000, le CMV et plus précisément la résistance aux antiviraux et les nouvelles thérapeutiques antivirales sont un des deux axes fondateurs de notre unité de recherche « Anti-infectieux: supports moléculaires des résistances et innovations thérapeutiques » labellisée Inserm U1092, RESINFIT depuis 2012, renouvelée pour 5 ans en 2021, que S Alain codirige avec MC Ploy.

En raison des difficultés thérapeutiques majeures liées aux résistances en transplantation, du risque lié aux infections à CMV quel que soit le type d'immunosuppression et du faible nombre de molécules utilisables pour traiter les infections congénitales chez la femme enceinte, malgré les récentes publications, et chez les nouveaux-nés, en l'absence de vaccin, ces thématiques restent largement d'actualité.

Cette unité est étroitement associée avec le CNR et participe également au développement du programme de recherche de la FHU SUPPORT (Fédération universitaire et hospitalière en transplantation, pour l'axe médecine personnalisée en transplantation) Tours Poitiers Limoges, élargie à de nouveaux centres (Orléans, Rennes, Angers...) lors de son renouvellement en 2021.

L'UMR Inserm 1092 fait partie de l'Institut GEIST (Génétique, Environnement, Immunologie, Santé, Thérapeutique) de l'Université de Limoges. Elle bénéficie d'un environnement favorable avec une équipe labellisée INSERM dans un bâtiment neuf et aux normes les plus récentes, avec la proximité de plate-formes performantes et accessibles sans délais (Unité de service Inserm BISCEM, unité de génomique médicale du CHU). Et en particulier d'une animalerie sur site, avec une zone EOPS. Le bâtiment, conçu par le Pr François Denis et qui porte son nom a pour vocation de rassembler recherche et biologie clinique en un seul bâtiment et nos laboratoires de recherche sont situés sur le même étage que le laboratoire de routine qui héberge le Laboratoire CNR.

Ces activités bénéficient de la participation active de 3 cliniciens, le Pr Pierre-Yves Robert, ophtalmologiste et 2 Praticiens Hospitaliers, qui ont rejoint l'équipe en 2018 : le Dr Perrinne Coste-Mazeau, gynécologue Obstétricien, pour les travaux portant sur le CMV congénital et le Dr Clément Danthu néphrologue, DESC d'infectiologie, responsable de l'infectiologie chez les receveurs de greffe. Et de la participation à l'équipe du CIC-P du CHU de Limoges avec lequel nous collaborons pour les projets de recherche clinique.

Les travaux de recherche s'organisent autour des thématiques suivantes :

- 1) Résistance aux antiviraux actuels
- 2) Nouvelles cibles antivirales
- 3) Modèles d'évaluation des nouvelles molécules anti-CMV
- 4) Epidémiologie de l'infection à CMV en population générale et chez l'immunodéprimé dans l'optique d'un futur vaccin.

Ces axes apportent sur cette infection et son traitement un éclairage complémentaire par rapport aux travaux menés dans les autres laboratoires du CNR. Et les techniques que nous développons sont adaptées à des projets communs.

- 1) Résistance aux antiviraux actuels : comprendre l'émergence des résistances et les facteurs de risque pour mieux les prévenir. Vers une prise en charge personnalisée des patients.**

Pendant la mandature 2012-2016 nous avons mis en place deux cohortes successives de surveillances des résistances aux inhibiteurs de l'ADN polymérase, L'observatoire des résistances, puis la cohorte ORPhaViC NCT02067169, (PHRC

national) pour mieux comprendre les facteurs de risque de résistance. Le ganciclovir, cidofovir et foscarnet sont très largement utilisés mais leur utilisation est limitée par la toxicité hématologique ou néphrologique. La résistance au ganciclovir, analogue de base activé par primophosphorylation par la kinase UL97 est médiée par les mutations de UL97 ou en général plus tardivement, par les mutations de l'ADN polymérase. La résistance au cidofovir, analogue monophosphaté, ou au foscarnet analogue du pyrophosphate sont médiées par des mutations dans la polymérase UL54. Ces dernières confèrent, a minima une résistance croisée au cidofovir, et selon le domaine concerné une résistance croisée aux trois inhibiteurs. Les résistances aux antiviraux concernent tous les patients immunodéprimés ou immunotolérants au CMV dès lors qu'une répllication virale persistante est associée à l'exposition prolongée aux antiviraux. Le travail de surveillance du CNR progressivement mis en place depuis 2006 a permis de mieux connaître la fréquence des résistances et de suivre leur évolution en fonction des modifications de prise en charge des patients .

OrPhaViC : Bref rappel des résultats obtenus

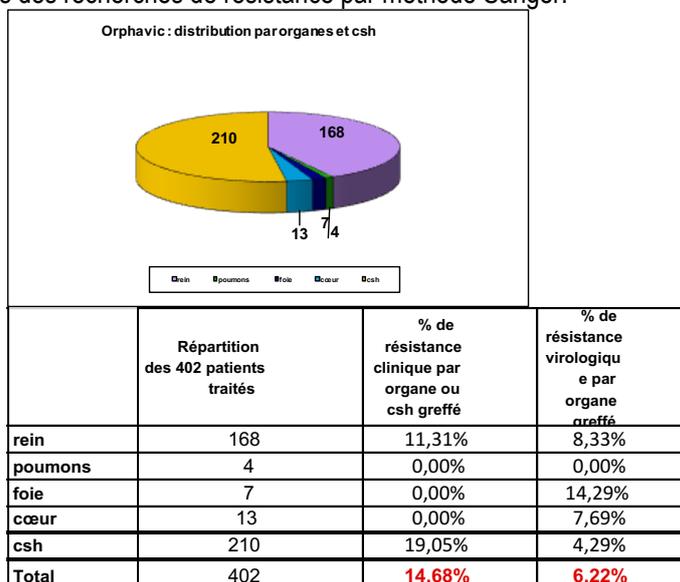
La cohorte Orphavic est clôturée depuis fin 2018. Les analyses complémentaires (dosages de ganciclovir et NGS) sont terminées et l'analyse est en cours pour déterminer :

- Le moment de la résistance en NGS
- Le rôle du sous dosage en ganciclovir. Et des modifications de traitement.

L'analyse multivariée des facteurs de risque est en cours.

Inclusions : fin des inclusions en janvier 2017 ; 402 patients inclus suivis jusqu'à 2 ans post greffe soit au 31 mai 2018.

Résultats des recherches de résistance par méthode Sanger.



Les résultats de cette cohorte prospective confirment les analyses précédentes tout en précisant la fréquence des résistances dans la population des receveurs de cellules souches allogéniques. (Ces chiffres sont proches des 3,1% retrouvés dans la cohorte 2006-2010). Chez ces patients, dans deux cas sur 3 les patients non répondeurs ne présentent pas de mutation (résistance clinique). D'autres facteurs doivent donc être pris en compte, incluant la présence d'une GVH ou une très faible reconstitution immunologique, facteurs qui seront analysés dès le gel de la base de données.

Le chiffre nul en transplantation pulmonaire est lié au faible recrutement dans la cohorte. Il contraste avec les demandes de recherche de résistance et leurs résultats ci-dessus.

En foie comme en cœur, les effectifs de patients sont faibles et doivent être interprétés avec prudence, les résultats de surveillance rapportés au nombre de greffes sont probablement moins biaisés.

Il faut noter dans cette cohorte la très faible participation des centres parisiens qui n'ont pas inclus de patients dans la cohorte à l'exception de Saint Louis (10), Beaujon (3), Bicêtre (2) et Necker (3).

Intérêt du NGS : 1) les prélèvements analysés avant traitement des épisodes d'infection à CMV ont été analysés et ne montrent aucune mutation de résistance connue. Les prélèvements ultérieurs sont tous analysés mais les résultats finaux sont en préparation et seront publiés en 2022. 2) Certaines mutations ont été retrouvées sous forme minoritaire et leur émergence n'est pas systématique. Cet argument est à prendre en compte dans l'analyse de résultats de génotypage par NGS, qui est certes séduisante mais doit être interprétée par un laboratoire expert en fonction de la technique utilisée.

L'idéal étant que ces analyses NGS soient réalisées en totalité, ou au moins soumises à relecture systématique du Laboratoire CNR avec les pipelines spécifiques que nous avons développés.

NaViRe :

Dans la suite de l'AMM du letermovir en 2019 une nouvelle cohorte a été mise en place par le laboratoire CNR (Investigateur principal S Alain) pour surveiller l'efficacité des nouveaux antiviraux en vie réelle en particulier le letermovir, en parallèle des inhibiteurs de polymérase, et identifier les modalités d'utilisation des nouvelles molécules. Cette cohorte, en partenariat avec la SFGMTC est répertoriée dans Clinical trial (NCT04690933). Les premières inclusions ont eu lieu en juillet 2020. Sont relevées les infections à CMV avec et sans letermovir, les échappements au letermovir et les charges virales TTV pour le suivi immunologique. A ce jour 150 patients sont inclus.

Nouvelles mutations détectées par le génotype de résistance et interprétation (voir surveillance des résistances)

Un travail de fond est mené par le CNR depuis 2006 sur le recueil des nouvelles mutations associées à une résistance, ou à un échappement thérapeutique, et l'expertise en bacmides CMV recombinants de l'impact des mutations sur le niveau de résistance et la capacité répliquative des souches. Cette technologie, est très spécifique à notre laboratoire et place le laboratoire CNR en position d'expert national et européen pour l'identification des mutations de résistance du CMV aux antiviraux.

Ce développement très large de l'analyse du phénotype sur virus recombinant a permis au laboratoire CNR d'ajouter à sa base de données de nombreuses mutations et de développer une expertise spécifique associant analyse de l'impact sur modèle in silico de l'ADN polymérase développé par notre bioinformaticien et du complexe terminase et analyse de l'impact sur le virus lui-même. En témoignent les publications sur la période de la mandature, associant plusieurs équipes françaises (Alain et al., 2020 ; Pourrat et al., 2021), canadienne (Piret et al. 2019) ou espagnole (Santos Bravo et al. 2020). Ces techniques vont désormais être disponibles au CNR pour réaliser en semi routine l'expertise des nouvelles mutations déclarées ou identifiées par les laboratoires du CNR.

Nouveaux biomarqueurs immunologiques en transplantation :

La mandature 2017-2022 a vu le développement de nouveaux marqueurs d'évaluation de l'état immunitaire des patients transplantés, en particulier la charge virale torquetenovirus (TTV) et le test Quantiféron CMV sont des marqueurs standardisés et commercialisés qui doivent être évalués. Le laboratoire CNR a accompagné ces développements et cherché à préciser l'intérêt et la place dans l'arsenal diagnostique de ces marqueurs, avec plusieurs études cliniques que nous rappellerons brièvement ici.

TTV et infection à CMV

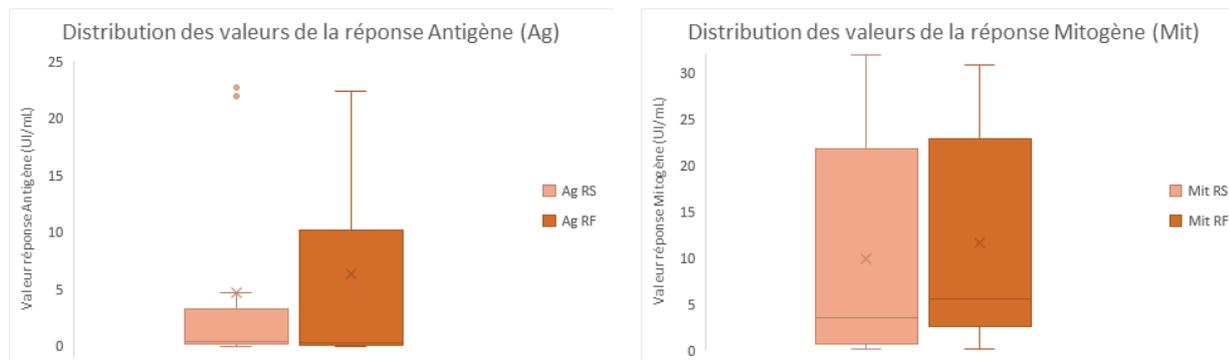
Les torquetenovirus sont des virus orphelins, de la famille des anellovirus, dont la séroprévalence est supérieure à 90%, et dont la charge virale fluctue en fonction du degré d'immunosuppression. Le laboratoire CNR de Limoges a participé à la validation clinique de la mesure de la charge virale TTV Rgene (bioMérieux) chez les patients donneurs et receveurs de reins à partir de la cohorte de transplantés rénaux de Limoges. Les résultats ont été publiés en 2018 (Kulifaj et al., J clin Virol 2018). Nous montrons que la charge virale atteint un plateau environ 75 jours après la greffe. Cette étude, la première publiée chez les greffés rénaux a également montré que la charge virale TTV à la fin du premier mois post greffe (J35) était significativement plus élevée chez les patients développant une infection virale, CMV ou autre, dans l'année post greffe ($p= 0,027$). Cette différence n'est pas retrouvée à J9 ou au plateau (J75). Ces données ont été précisées et confirmées par une équipe italienne associant receveurs de rein et de foie, et qui précise que l'augmentation précoce de charge virale de plus de 3,4 logs entre J0 et J10 post greffe est prédictive d'infection à CMV dans les 4 mois (Maggi et al., Scientific Reports 2018).

Place du Quantiféron™ CMV dans l'évaluation immunologique des patients transplantés non répondeurs aux antiviraux

Le Test Quantiféron™ est de plus en plus utilisé pour le suivi des patients transplantés. Nous avons très tôt proposé ce test pour évaluer la réponse immune chez les patients résistants afin de guider le traitement antiviral de deuxième ou troisième ligne.

Le premier bilan réalisé sur 43 patients en 2018 avait suggéré une réponse différente entre les deux populations réfractaires et résistantes notamment chez les greffés rénaux. Nous avons porté la population ayant eu un test quantiféron™ CMV dans le mois suivant ou précédant la recherche de résistance à 81 patients, 42 résistants et 39

réfractaires (non répondeurs, mais sans résistance génotypique détectée). En restreignant la population aux greffés rénaux, une différence, non significative, est observée entre le profil des patients réfractaires et celui des patients résistants, lorsque l'on confronte les valeurs de la réponse Antigène, la distribution des valeurs du groupe Réfractaire (Rf) s'étend sur des valeurs plus élevées que celle du groupes Résistant (Rs). Seule la valeur prédictive négative d'évolution favorable est élevée avec 80% à 3 mois pour les patients résistants et 80% à 6 mois pour les patients réfractaires. L'étude est en cours de recrutement supplémentaire.



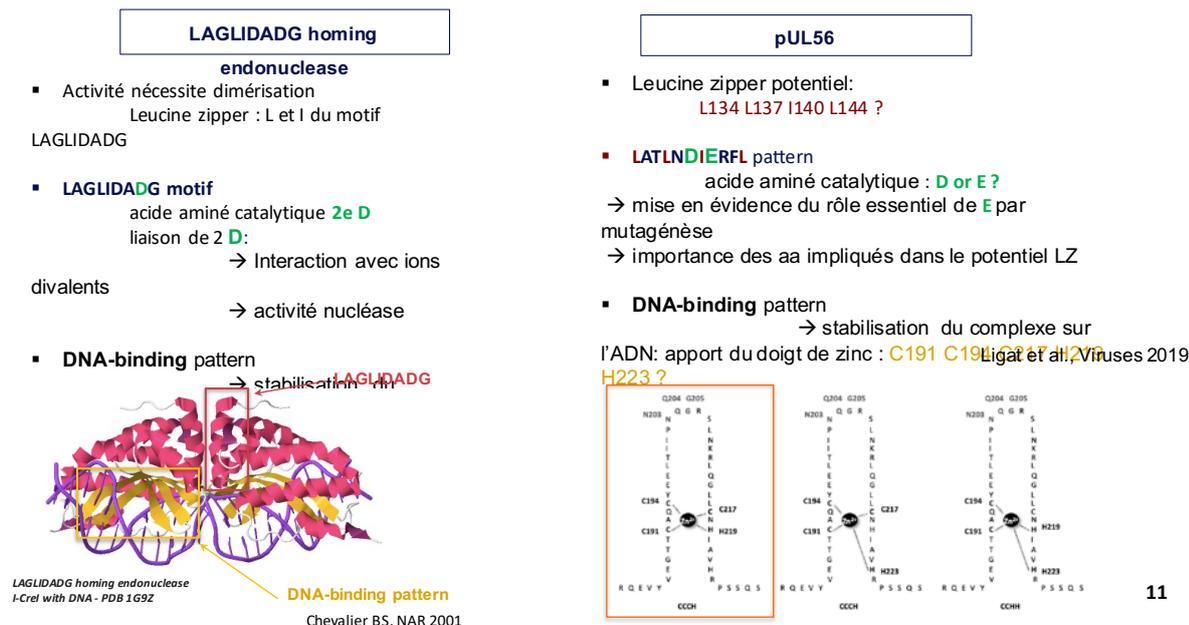
2) Nouvelles cibles antivirales

Nouvelles cibles thérapeutiques anti CMV (laboratoire CHU Limoges)

Sur l'ensemble du dernier contrat, notre équipe a poursuivi son activité de recherche sur le complexe terminase du CMV, impliqué dans l'encapsidation de l'ADN viral dans les capsides néoformées. Comme le mécanisme d'encapsidation de l'ADN viral n'est pas présent dans les cellules de mammifères, les protéines impliquées dans ce processus sont des cibles prometteuses pour la mise au point de médicaments antiviraux, efficaces et peu toxiques. Le letermovir est actuellement le seul antiviral disponible sur le marché ciblant cette étape mais son mécanisme d'action est encore mal compris et de nombreuses mutations de résistance ont déjà été décrites.

Les travaux menés par le laboratoire se sont d'abord portés sur les protéines majeures du complexe (pUL56 et pUL89) et ont fait l'objet du travail de thèse de Gaëtan Ligat. Ils ont notamment permis d'identifier un peptide minimum de pUL56 jouant un rôle clé dans son interaction avec pUL89 dans le domaine X après étude *in silico* de la structure de pUL56. La mutagenèse de BAC CMV et la technologie Alpha (analyse homogène de proximité lumineuse amplifiée, Perkin Elmer) utilisant des protéines purifiées ont ensuite validé l'implication du peptide riche en acides aminés aromatiques $^{671}\text{WMVVKYMGFF}_{680}$ situé dans l'extrémité C-terminale de pUL56 dans l'interaction pUL56-pUL89 (Ligat et al. 2017). Cette découverte a été brevetée (dépôt WO2019020480A1) auprès de l'Office international des brevets en juillet 2018 (Inventeurs : Ligat G 30%, Alain S 20%, Hantz S 20%, Couvreur A 30%). Au cours de ces travaux ont été également identifiés *in silico* un motif à doigts de zinc et un domaine présumé LAGLIDADG ($^{134}\text{LATLNDIERFL}_{144}$) suggérant que pUL56 appartient à la famille des LAGLIDADG homing endonucléases. La confirmation des acides aminés essentiels impliqués dans ces structures a été validée par la construction de virus recombinants à l'aide de la technologie des BAC (Ligat et al, 2019).

LAGLIDADG HOMING ENDONUCLEASE / pUL56



11

Figure 1: Analyse comparative des LAGLIDADG homing endonucleases et de pUL56 (Hantz S, JVF 2021)

Enfin, Une synthèse sur le fonctionnement de ce complexe a été publiée en 2018 dans FEMS Microbiology Reviews par Gaëtan Ligat et une mise à jour en français dans Médecine Sciences en 2020. (Ligat et al, 2018 ; Ligat et al, 2020).

Nous avons poursuivi ces travaux par l'étude d'une protéine accessoire du complexe terminase, pUL52 dans le cadre du travail de thèse de Clotilde Muller. Cette protéine a été préalablement décrite comme essentielle au fonctionnement du complexe mais peu de données sont disponibles sur sa structure. En utilisant un alignement des séquences de protéines homologues et par modélisation, nous avons identifié des régions conservées et des motifs fonctionnels potentiels dans la séquence de pUL52. Des virus recombinants ont été générés avec des substitutions spécifiques de sérine ou d'alanine dans ces motifs putatifs. Au sein des régions conservées, nous avons identifié des résidus essentiels à la réplication virale probablement impliqués dans des motifs de type CXXC ou doigt de zinc (Muller et al, Viruses 2021).

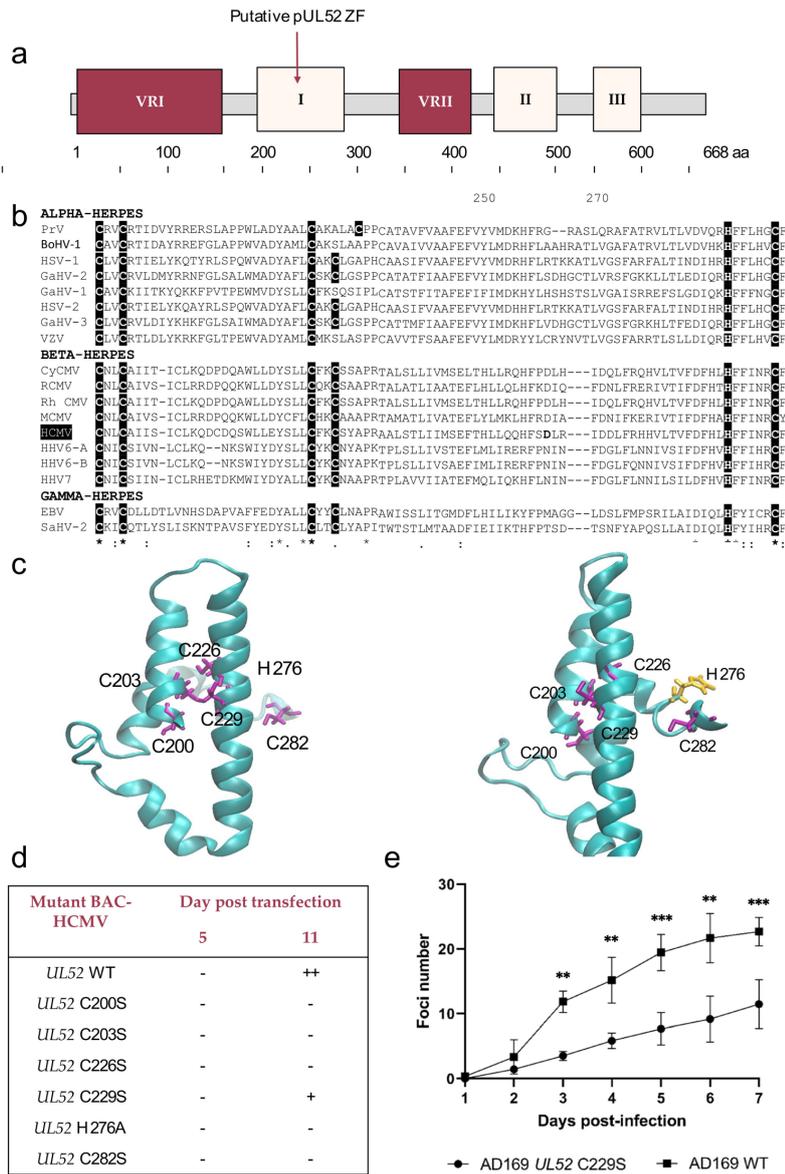


Figure 2. Identification d'un motif en doigt de zinc putatif dans la protéine pUL52 (Muller et al, Viruses, 2021)

Nous nous sommes également intéressés à la structure de la 3e protéine majeure du complexe, pUL51 pour laquelle nous avons identifié la première mutation de résistance au letermovir en pratique clinique (A95V). Par homologie avec le complexe terminase de l'HSV, nous avons mettre en évidence les potentiels domaines d'interaction de pUL56 et pUL51 permettant d'affiner le mode d'action du letermovir au sein du complexe (Muller et al, 2022 Antiv Res.in press).

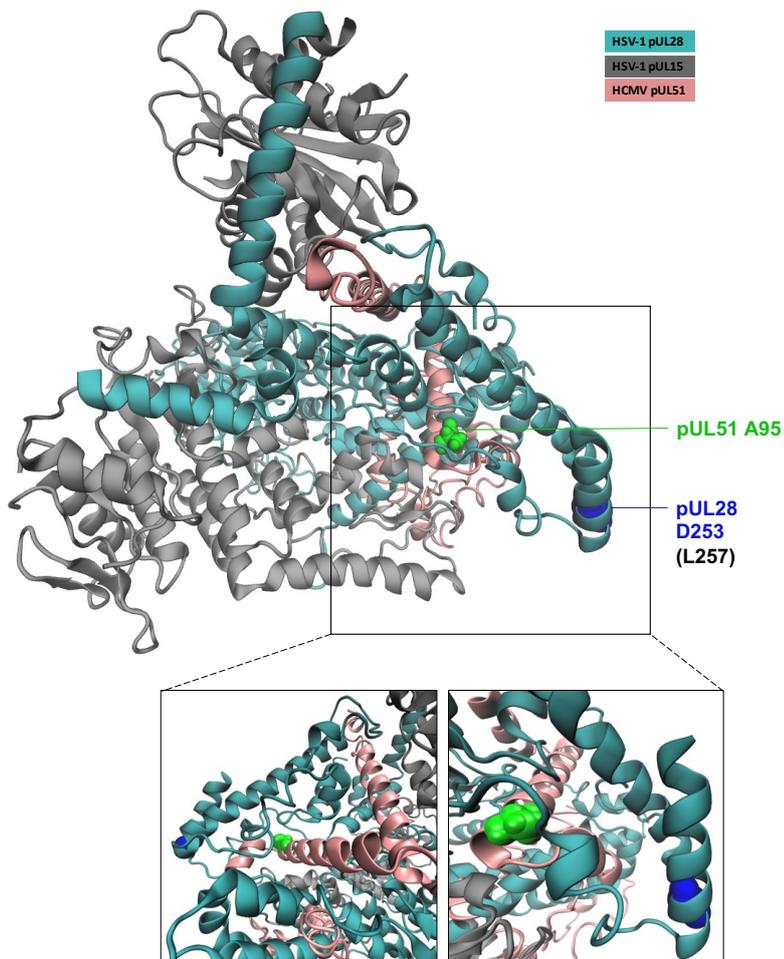


Figure 3: Structure tridimensionnelle du complexe terminase d'HSV1 avec pUL28 homologue de pUL56, pUL15, homologue de pUL89 et pUL51 portant la mutation A95V de résistance au letermovir

Une revue portant sur les mécanismes de maturation de la capside en lien avec l'étape d'encapsidation chez les alpha et beta-herpèsvirus a complété ce travail (Muller et al, Viruses 2021)

L'ensemble de ces travaux ont fait l'objet d'une communication orale invitée aux journées francophones de virologie en avril 2021 (Hantz S : Modèles des complexes enzymatiques de réplication du génome des herpesvirus : vers de nouveaux antiviraux ?)

3) Evaluation de nouveaux antiviraux dans le contexte de l'infection congénitale à CMV. Modèles *ex vivo* et *in vivo*

Les récents progrès dans la prise en charge de l'infection congénitale à CMV ont montré la nécessité de bien comprendre la réplication du CMV au niveau du placenta et de disposer de modèles fiables d'infection congénitale. Disposer de molécules plus efficaces sur le CMV que le valaciclovir (40 fois moins efficace que le ganciclovir *in vitro*) mais administrables sans toxicité pour le fœtus ou pour la femme enceinte, à des doses acceptables, permettrait d'améliorer encore le pronostic de ces infections. Des associations d'antiviraux pourraient également être envisagées. Les travaux récents du laboratoire associé Necker démontrent le caractère essentiel des modèles de premier trimestre de grossesse ; de tels modèles sont d'ailleurs applicables à d'autres infections du premier trimestre.

En 2014 nous avons validé notre premier modèle *ex vivo* d'histoculture de placenta (Morère et al., Placenta, 2014). Grâce à l'ensemble de l'équipe et un effort continu pour valider les différents modèles, nous disposons actuellement de modèles en culture cellulaire, *ex vivo* et *in vivo* permettant d'étudier les aspects immunologiques, vasculaires de l'infection à CMV et les effets des antiviraux. Et mis en place un modèle d'étude de synergie/antagonisme des associations de molécules. Nous avons dès le début privilégié l'histoculture de placenta (villosités et decidua) de premier trimestre (moment où les conséquences de l'infection fœtale sont majeures), puis développé des modèles *in vivo* d'infection placentaire sur souris SCID humanisées, un modèle d'infection oculaire en histoculture, plusieurs modèles cellulaires pour l'étude des mécanismes d'action des antiviraux directs et des cinétiques d'inhibition. L'expertise du CNR

sur ces modèles est reconnue au niveau européen et a été moteur de collaborations nationales, notamment avec l'université d'Orléans, IRCER, et internationales avec l'institut de virologie de Nuremberg en Allemagne.

- Nous avons ainsi durant la mandature 2017-2021 démontré le potentiel thérapeutique (efficacité/toxicité) de plusieurs molécules antivirales, dérivés de l'Artemisine (Jacquet et al., 2019) ou nouveaux inhibiteurs de l'ADN polymérase (Abstract IRCER) dans le cadre de l'infection congénitale en modèle d'histoculture de villosités placentaires de premier trimestre.

- En modèle cellulaire nous avons analysé le potentiel et la cytotoxicité de plusieurs inhibiteurs de l'enzyme Cox2 dont l'effet anti inflammatoire et anti CMV pourrait être intéressant dans différents contextes cliniques (Andouard et al AVT 2021).

- Et évalué le potentiel inhibiteur et de la toxicité du letermovir dans le placenta (D Andouard et P Coste-Mazeau) Les premiers résultats sur cultures cellulaires et histocultures ont été obtenus en janvier 2019 et ont été présentés au 19eme workshop CMV Avril 2019, Birmingham USA. A ce jour nous avons démontré une efficacité du letermovir pour prévenir la multiplication du CMV en Histoculture de villosités du premier trimestre de grossesse, sans toxicité significative, avec une CI50 voisine de celle obtenue par l'antivirogramme en culture cellulaire. Nous étudions actuellement le bénéfice potentiel des associations d'antiviraux. Et la cinétique d'inhibition du letermovir. La publication est en préparation.

L'étude de l'impact des anticorps, monoclonaux ou polyclonaux hyperimmuns, sur la transmission est important à la fois pour les protocoles de prévention de la transmission et pour les études vaccinales.

Malgré de premiers résultats ne montrant pas de différence significative dans les études randomisées italiennes utilisant le Cytotect CP à doses prophylactiques et espacées de trois semaines, des études allemandes plus récentes utilisant des doses plus rapprochées, administrées dès la primo infection sont en faveur d'une protection. Afin de mieux comprendre le mode d'action de ces immunoglobulines, nous avons réalisé la première étude du mécanisme d'action des immunoglobulines hyperimmunes Cytotect CP sur villosités placentaires de 1^{er} trimestre, avec trois conditions mimant i) la neutralisation du virus circulant lors de la primo-infection, ii) la prévention de la transmission au niveau du placenta et ii) le traitement curatif sur placenta infecté, et la mise en lumière (confirmant les données pharmacologiques obtenues par les équipes allemandes) de la demi vie courte de ces immunoglobulines, justifiant une administration rapprochée, pour un maximum d'efficacité (Coste-Mazeau et al. Micr. 2022).

4) Epidémiologie de l'infection à CMV

Afin de mieux accompagner les conseils donnés aux femmes enceintes d'une part, et le potentiel développement d'un vaccin, d'autre part, le laboratoire CNR a mené plusieurs études épidémiologiques en population.

A. Epidémiologie de l'excrétion du CMV en crèche.

(Etude CrechMV, PHRC National NCT01704222)

Après avoir développé une technique de génotypage par PCR-HPLC des génotypes gB, gH et gN nous avons exploré la prévalence de l'excrétion salivaire du CMV chez les jeunes enfants, source d'infection des femmes enceintes, et nous avons lancé la première étude nationale dans les crèches françaises, sur 80 crèches et 1640 enfants représentatives du territoire national (sondage en grappe). Les résultats ont été publiés pendant la mandature, en 2020. (Alain et al., PIDJ 2020). Il s'agit de la seule étude exhaustive menée sur le territoire national associant épidémiologie moléculaire des souches, étude de prévalence selon l'âge, descriptif des charges virales selon l'âge, étude des facteurs de risque d'excrétion et enquête sur le niveau d'information des parents concernant le CMV (<40% !). Fait intéressant le premier facteur de risque en analyse multivariée, était la charge de travail des personnels de crèche. Nous avons également confirmé le pic de prévalence et de charge virale de CMV salivaire chez les moins de 18mois. Permettant des recommandations d'aménagement du travail pour les femmes enceintes.

B. Séroprévalence de l'infection à cytomégalovirus en métropole et dans les départements d'outre-mer

Comparaison entre la population française et roumaine voir études épidémiologiques

Les données de séroprévalence ont été recueillies à partir de sérums de 1284 patients prélevés au CHU, 358 femmes enceintes en 2015, 371 patients de l'île de la Réunion, 3690 et 4465 résultats de sérologie issues des bases de données de Guadeloupe et de Martinique et 721 patients de Roumanie, hôpital de Bucarest).

Les résultats de cette étude confirment les données de séroprévalence sur le territoire métropolitain (moins de 35% chez les enfants, 50,9 et 51,4% chez les femmes enceintes, augmentant avec l'âge jusqu'à 70% à 85 ans) et une grande différence avec les départements d'outre-mer (>80% et la population générale roumaine, 60% avant 10 ans, et plus de 90% à partir de 10ans). Elle met en évidence la nécessité d'adapter aux départements outremer l'information donnée aux femmes enceintes afin de mieux prévenir les primo-infections chez les quelques femmes séronégatives, mais aussi les

réinfections. La différence en termes de séroprévalence et d'âge d'acquisition de l'infection en Roumanie, souligne les différences possibles entre deux pays d'Europe et la nécessité d'adapter les conseils d'hygiène aux différents contextes. Les résultats ont été communiqués en poster au 19eme Workshop CMV, Avril 2019, Birmingham USA, La publication est en cours de rédaction.

C. CMV et autisme

Nous avons participé à une étude de grande envergure recherchant les facteurs de risque d'autisme : Caractérisation au sein d'une population d'enfants autistes de facteurs associés à l'autisme par machine learning sur imagerie cérébrale et données de grossesse : mise en évidence d'un lien entre séropositivité CMV et autisme. Ce travail collaboratif a impliqué l'Université d'Aix Marseille, le service de gynécologie-obstétrique du CHU de Limoges (P Coste-Mazeau et H Caly) et les membres du laboratoire CNR de Limoges (S Hantz et S Alain). Résultats publiés dans Nature Scientific Reports, (Caly et al., SC Reports 2021).

Laboratoire associé Necker

La recherche sur le thème de l'infection congénitale à cytomégalovirus est un des thèmes majeurs du laboratoire de virologie de Necker et l'UMR 73-28 (Université Paris Cité) avec nos partenaires cliniciens. Nos projets s'articulent autour de 4 axes principaux :

1) L'acquisition de données visant à mieux connaître l'épidémiologie des infections congénitales à CMV en France

Nos travaux sur la période 2006-2022 ont permis d'acquérir les 1ères données épidémiologiques concernant l'infection congénitale à CMV en France.

- ✓ La part du CMV dans les étiologies des surdités bilatérales profondes de l'enfant à 2 ans a été estimée à 9% dans une étude réalisée entre 2008 et 2010 (Avettand-Fenoel et al, J Pediatrics, 2012).
- ✓ La prévalence de l'infection à CMV à la naissance a été estimée à 0.4% dans une étude de dépistage systématique par PCR CMV salivaire de 12000 nouveau-nés (PHRC CYMEPEDIA) (Leruez-Ville et al, CID, 2017).
- ✓ La part des infections maternelles primaires et celle des infections maternelles non -primaires dans la survenue de l'infection fœtale ont été estimées à environ 50% chacune (Leruez-Ville et al, CID, 2017).
- ✓ Les facteurs de risque de primo-infection maternelle décrits au sein de nos cohortes sont la parité et un intervalle de moins de 2 ans entre 2 grossesses. Dans ce dernier cas, le risque de faire une primo-infection au 1^{er} trimestre de la grossesse est de 10% (Leruez-Ville, CID, 2019).

2) L'amélioration des outils et des stratégies diagnostiques de l'infection maternelle et de l'infection néonatale

- ✓ Outils et stratégies du diagnostic de la primo-infection maternelle
 - Nous avons et continuons à développer une expertise sur l'interprétation des tests d'avidité commerciaux (Leruez-Ville M et al, CID, 2013 ; Sellier Y et al, JCV, 2015).
 - Nous avons comparé 2 algorithmes de dépistage de la primo-infection CMV (voir paragraphe 3.1.1)
- ✓ Stratégie du diagnostic de l'infection fœtale
 - Nous avons amélioré le parcours de soins des patientes ayant eu une primo-infection du 1er trimestre en validant la possibilité de faire le diagnostic de l'infection fœtale par PCR CMV dans le liquide amniotique dès 17 semaines. Nous avons montré dans une étude prospective que la sensibilité de ce diagnostic restait aussi bonne (95%) si l'amniocentèse était faite à partir de 17-18 semaines que plus tardivement à partir de 20-21 semaines (Faure-Bardon V et al, UOG, avril 2021).
- ✓ Outils et stratégie du diagnostic de l'infection néonatale
 - Le CNR a été le premier laboratoire en France à pratiquer le diagnostic néonatal par PCR CMV sur un écouvillon salivaire à la place d'un échantillon d'urine (Leruez-Ville et al, CID, 2017). Ceci représente une avancée importante en simplifiant ce diagnostic. Nous avons décrit les avantages et pièges éventuels de ce diagnostic. Nous avons diffusé la technique dans de nombreux autres laboratoires.

- Nous avons démontré la faisabilité du dépistage ciblé du CMV par le recueil d'un écouvillon salivaire chez les nouveau-nés ayant échoués au dépistage universel de la surdité (CRC CYME-AUDIT) (Fourgeaud J et al, Ped Infect Dis J., 2022).
- Nous avons développé dès 2006 une technique performante de PCR CMV sur sang séché des cartons de Guthrie (Vauloup-Fellous et al, JCM, 2007 ; Leruez-Ville et al, CID, 2011). Cette technique reste la référence en France et les laboratoires du CNR la pratiquent pour l'ensemble du territoire français.

3) La mise en évidence de facteurs pronostiques de l'infection congénitale à CMV

- ✓ Nous avons pu montrer sur la base de nos différentes cohortes, qu'en cas de primo-infection maternelle les séquelles à long terme ne surviennent que chez les fœtus dont la mère a été infectée au 1^{er} trimestre de la grossesse (Faure-Bardon et al, CID, 2020). La primo-infection maternelle au premier trimestre est donc un facteur pronostic majeur. Ceci révolutionne la prise en charge de cette infection pendant la grossesse en la limitant à ces cas précoces.
- ✓ L'étude CYMEPEDIA a inclus 260 nouveau-nés infectés suivis au moins 2 ans avait pour objectif principal de définir un score pronostique (clinico-biologico-radiologique) de la survenue de séquelles à long terme chez des nouveau-nés infectés. Nous avons pu montrer qu'un score néonatal très simple basé sur le dosage des plaquettes, le résultat de l'échographie trans-fontanelle et le résultat des PEA néonataux pouvait suffire pour une bonne prise en charge des enfants. En effet, les nouveau-nés qui ont des PEA normaux, une ETF normale et un taux de plaquette normal ne développent pas de séquelles à long terme. Les résultats de ces travaux sont en cours de finalisation et seront publiés avant la fin de l'année 2022.

4) La prise en charge thérapeutique de la primo-infection maternelle du 1^{er} trimestre et de l'infection congénitale à CMV in utéro

- ✓ Nous avons été la 1^{ère} équipe au monde à proposer un traitement par valaciclovir 8g/jour des fœtus infectés après une primo-infection du 1^{er} trimestre. Notre étude suggère une efficacité de ce traitement par rapport à une cohorte historique (Leruez-Ville M et al, AJOG, 2016).
- ✓ Dans la perspective de l'utilisation de nouvelles molécules anti CMV dans le contexte de l'infection materno-fœtale, nous avons démontré dans un modèle ex vivo que le Letermovir traversait le placenta permettant d'atteindre des concentrations fœtales satisfaisantes (Faure-Bardon V et al, Plos One, 2020).
- ✓ Une étude randomisée d'une équipe Israélienne a démontré l'efficacité du traitement par valaciclovir à 8g/jour pour diminuer de 70% le risque de transmission du virus au fœtus lors des primo-infections du 1^{er} trimestre. Avec ce traitement préventif que nous utilisons depuis 2019, la transmission verticale a été de 12% dans un groupe de 65 femmes enceintes traitées par du valaciclovir comparé à 29% dans un groupe historique de 65 femmes non traitées et appariées (sur l'âge gestationnel à la primo-infection et la date à la ponction de liquide amniotique) (p=0.029) (Faure-Bardon V et al, UOG, August 2021).

L'ensemble de ces travaux initiés dans le cadre du CNR Necker et en collaboration avec les cliniciens obstétriciens, pédiatres et ORL a révolutionné la prise en charge des primo-infections maternelles, permettant un traitement préventif de l'infection fœtale par un antiviral avec une diminution de 70% du risque de transmission verticale et un diagnostic précoce de l'infection fœtale dès 17 semaines d'aménorrhée. Pour la période 2022-2027, nous souhaitons faire progresser sur les connaissances concernant les infections congénitales liées aux infections maternelles non primaires et progresser sur le traitement comme développé dans la partie projet de ce document.

Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière

L'activité de recherche développée depuis de nombreuses années au sein du laboratoire associé Pitié-Salpêtrière concerne les infections par les herpèsvirus humains, et notamment les alphaherpèsvirus : HSV-1, HSV-2 et VZV. Au cours du dernier mandat, plusieurs thématiques ont été abordées :

1) Résistance aux antiviraux.

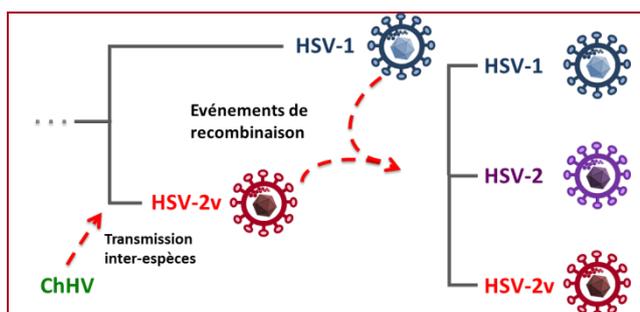
Une thématique de recherche importante du laboratoire concerne l'étude de la résistance des HSV aux antiviraux (Boutolleau and Burrell, J Glob Antimicrob Resist, 2020), et notamment la résistance du HSV-1 dans les cas de kératites herpétiques récidivantes. En collaboration avec le Pr M. Labetoulle et le Dr A. Rousseau (Service d'ophtalmologie, Hôpital Bicêtre), nous avons notamment montré que ce phénomène était fréquent chez les patients avec récurrence de leur kératite herpétique malgré une prophylaxie par valaciclovir au long cours dans l'étude prospective multicentrique KERAVID (Rousseau et al., Antivir Res, 2017). Par ailleurs, nous avons décrit les caractéristiques cliniques et virologiques des patients avec kératite herpétique récidivante due à une souche de HSV-1 résistante à l'aciclovir dans une étude rétrospective multicentrique (Rousseau et al., Am J Ophthalmol, 2022). Nous avons publié une revue sur la description et la prise en charge thérapeutique des kératites à HSV, VZV et CMV (Labetoulle et al., Ocul Surf, 2021). En collaboration avec le Dr A. Robinet-Perrin (CHU Bordeaux), nous avons détecté une mutation non répertoriée dans la thymidine kinase d'un HSV-1 isolé chez un patient souffrant de kératite herpétique récidivante et nous avons montré l'implication de cette mutation dans la résistance du HSV-1 à l'aciclovir grâce à la technologie de virus recombinant BAC (Robinet-Perrin et al., Antiviral Res, 2019). Nous avons montré, en collaboration avec le Dr C. Rodriguez (Henri Mondor, Paris), l'apport du séquençage haut-débit (Illumina) pour la détection de la résistance des HSV, du VZV et du CMV aux antiviraux chez les patients (Mercier-Darty M et al., Antivir Res, 2018 ; Mercier-Darty M et al., Antivir Res, 2019 ; Germouche et al., Antiviral Res, 2020). En collaboration avec le Dr H. Sousa (Porto, Portugal), nous avons étudié la résistance du CMV aux antiviraux chez des allogreffés de cellules souches hématopoïétiques (Campos et al., Antivir Res, 2017). Enfin, nous avons participé au premier contrôle de qualité multicentrique européen pour la résistance génotypique et phénotypique des HSV aux antiviraux (Afshar et al., J Clin Virol, 2017).

2) Identification de nouveaux antiviraux et caractérisation des nouvelles cibles virales des antiviraux.

A ce jour, l'arsenal thérapeutique anti-HSV reste très limité et la prise en charge thérapeutique des infections virales résistantes est compliquée. De nouvelles molécules à activité anti-HSV sont donc indispensables. En collaboration avec le Dr C. Deback (Hôpital Paul Brousse, Villejuif) et le Dr A. Rousseau, nous avons étudié l'activité anti-HSV in vitro de l'héparane-sulfate Carcicol® utilisé pour la régénération des cellules de la cornée (Deback et al., Antivir Ther, 2018). En collaboration avec le Pr N. Lévêque (CHU de Poitiers), nous avons mis en évidence de l'activité anti-HSV de peptides de type temporine d'origine animale (Roy et al., Viruses, 2019). Une nouvelle collaboration s'est mise en place avec le Pr N. Bourgougnon (Université Bretagne Sud) concernant l'étude de l'activité anti-HSV d'extraits d'algues marines (Pliego-Cortés et al., EPNOE, communication orale, 2021). L'aménamévir et le pritéliver sont de nouveaux antiviraux qui ciblent le complexe hélicase-primase des HSV et du VZV. L'aménamévir bénéficie d'ores et déjà d'une autorisation d'accès compassionnel. Nous avons mis au point les techniques de séquençage et étudié la variabilité génétique de ce complexe pour les HSV (UL5/UL52) et le VZV (ORF55/ORF6) (Collot et al., Antiviral Res, 2016 ; Pacreau et al., Antiviral Res, 2021).

3) Epidémiologie moléculaire.

Nous avons précédemment identifié un nouveau variant africain de HSV-2 baptisé HSV-2v (Burrell et al., J Virol, 2015). Nous avons poursuivi la caractérisation de ce nouveau virus en collaboration avec S. Calvignac-Spencer et F. Leendertz (Institut Robert Koch, Berlin). Le séquençage du génome complet de ces souches africaines HSV-2v a permis de revisiter la phylogénie des Simplexvirus. Ainsi, nous avons pu montrer que différents événements de recombinaison entre, d'une part, les souches de HSV-2 du lignage africain (correspondant au HSV-2v), qui ont pour origine l'herpèsvirus du chimpanzé (ChHV), et, d'autre part, les souches humaines de HSV-1, ont abouti à l'apparition des souches de HSV-2 actuelles réparties dans l'ensemble du monde (lignage mondial) :



Arbre phylogénétique revisité des Simplexvirus.

ChHV : herpèsvirus du chimpanzé ; HSV-1 : virus herpes simplex 1 ; HSV-2 : virus herpes simplex 2 (lignage mondial) ; HSV-2v : lignage africain de HSV-2.

Ces recombinaisons concernent plusieurs gènes viraux qui codent des protéines impliquées dans le cycle de multiplication virale : UL30 (ADN polymérase), UL29 (protéine de liaison à l'ADN simple brin), UL15 (terminase) et UL39 (ribonucléotide réductase) (Burrell et al., Mol Biol Evol, 2017). L'étude de l'origine spatiotemporelle de ce virus de lignage africain s'est

poursuivie en collaboration avec l'équipe de J. Wertheim (Université de Californie San Diego, EU) à l'aide de méthodes de datation moléculaire. La sortie d'Afrique de ce virus originel n'aurait eu lieu ni lors des premières migrations de l'Humanité à partir de la corne africaine, ni à l'époque du commerce d'esclaves à partir de l'Afrique de l'Ouest, mais plus récemment à partir de l'Afrique de l'Est (Havens et al., Nat Comm, 2022 [en révision]). L'analyse des profils transcriptomiques de ces deux lignages de HSV-2 a permis de mettre en évidence certaines différences, notamment la surexpression des protéines UL29 et UL30 par le HSV-2 de lignage mondial, qui pourraient en partie expliquer la large diffusion de ce virus par rapport à celui de lignage africain (Boizeau et al., JFV, communication affichée, 2022). Par ailleurs, nous avons étudié l'épidémiologie moléculaire des souches de VZV isolées chez les patients de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière au cours de 2018 grâce à la mise au point d'une méthode d'identification des différents clades de VZV fondée sur la caractérisation de 9 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) situés dans 3 ORF (Open Reading Frame) différentes du génome viral : ORF1 (nucléotides 508, 685 et 790), ORF22 (nucléotides 37902, 38019, 38055, 38081 et 38177) et ORF50 (nucléotide 87841) (Cheminet et al., ECCMID, communication affichée, 2021). Nous avons par ailleurs caractérisé un cas de méningite zostérienne due à une souche vaccinale de VZV chez un adolescent, en collaboration avec le Pr C. Grose (Université de l'Iowa, EU) (Ramachandran et al., Viruses, 2021).

4) CMV et rejet de greffe cardiaque.

Une grande étude rétrospective menée chez les 384 patients ayant bénéficié d'une greffe cardiaque à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière entre 2012 et 2016 a permis de montrer que les infections par le CMV n'étaient pas associées à une augmentation du risque de rejet du greffon en post-greffe (Boutolleau et al., Transpl Infect Dis, 2021).

5) Pneumopathie herpétique.

Nous avons précédemment montré que le HSV-1 était responsables de bronchopneumopathies nosocomiales chez les patients intubés et ventilés en réanimation (Luyt et al., Am J Respir Crit Care Med, 2007), conséquence de la réactivation du HSV-1 au niveau oropharyngé suivie de la colonisation descendante de l'arbre respiratoire et de l'infection du tractus respiratoire inférieur (Deback et al., J Clin Virol, 2010). Les résultats du PHRC national « Intérêt du traitement préemptif par ganciclovir ou par aciclovir chez les patients nécessitant une ventilation mécanique prolongée et ayant soit une réplication sanguine à cytomégalovirus soit une réplication oropharyngée à herpes simplex virus : Etude prospective, multicentrique, randomisée en double aveugle » (Investigateur principal : Pr L. Papazian) ont abouti à la conclusion que le traitement préemptif par aciclovir ne permettait pas d'améliorer l'évolution clinique des patients présentant une réactivation oropharyngée du HSV-1 (Luyt et al., JAMA Intern Med, 2019). Toutefois, nous avons clairement montré que ce traitement antiviral préemptif permettait bien de réduire significativement la multiplication du HSV-1 au niveau de l'oropharynx et la fréquence de survenue de bronchopneumopathies herpétiques chez ces patients (Luyt et al., JAMA Netw Open, 2021 ; Troger et al., Antivir Ther, 2022 [sous presse]).

6) Atteintes neuroméningées par les alphaherpèsvirus.

Les HSV-1, HSV-2 et VZV constituent, avec les entérovirus, les principaux agents étiologiques des méningoencéphalites virales. Toutefois, l'étiologie de près de la moitié des cas d'encéphalite d'origine infectieuse reste méconnue. Nous avons étudié l'apport des nouvelles technologies de PCR multiplex de type syndromique pour le diagnostic étiologique rapide des méningoencéphalites infectieuses (Vetter et al., Clin Microbiol Infect, 2020). En 2019, le laboratoire associé Pitié-Salpêtrière a organisé une étude rétrospective multicentrique observationnelle sur les atteintes neuroméningées dues aux alphaherpèsvirus HSV-1, HSV-2 et VZV en France sur la période 2014-2018 (étude RetroAlpha 14-18). L'objectif principal était de décrire ces atteintes du système nerveux central en termes d'épidémiologie, de présentation clinique, de caractéristiques biologiques du LCS et de prise en charge thérapeutique. L'objectif secondaire concernait la caractérisation du génome des virus impliqués dans ces infections neuroméningées afin d'identifier des facteurs viraux de neurovirulence par une approche de séquençage haut-débit. L'organisation et les résultats de cette étude sont présentés en détails dans la partie « 3 ACTIVITES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES, paragraphe Contribution à la surveillance épidémiologique ».

2.4 Capacités techniques du laboratoire (et des éventuels laboratoires associés) dans le domaine d'expertise du CNR pour lequel il candidate :

Liste des techniques disponibles pour le diagnostic et l'identification des agents pathogènes et la sensibilité aux anti-infectieux

CMV

	Laboratoire Coordonnateur	Laboratoire associé Necker	Laboratoire associé Pitié- Salpêtrière
Techniques sérologiques			
Détection des IgG	LIAISON® CMV IgG II (Dia Sorin) Architect (ABBOTT)	CMV IgG Liaison XL Diasorin	LIAISON® CMV IgG II (Dia Sorin) Architect (ABBOTT)
Mesure de l'avidité des IgG	LIAISON® XL CMV IgG II Avidity (Dia Sorin) VIDAS® CMV IgG Avidity II (bioMérieux)	CMV IgG Avidity II Liaison XL Diasorin CMV IgG Vidas BioMérieux CMV IgG avidity II Vidas BioMérieux	VIDAS® CMV IgG avidity II (BIOMERIEUX)
Détection des IgM sériques	CMV IgM Liaison XL (Dia Sorin) Alinity IgG CMV (ABBOT)	Recomline CMV IgG and CMV IgG Avidity (Diasorin) CMV IgM Liaison XL diasorin	LIAISON® CMV IgM II (Dia Sorin)
Applications	- Détermination du statut sérologique vis-à-vis du CMV - Diagnostic de primo-infection par CMV		
Tests immunologiques	Quantiferon CMV (Qiagen/Liaison DiaSorin) Mesure de la réponse immune CD8 spécifique du CMV		
Techniques de biologie moléculaire			
Mesure de la charge virale par PCR temps réel	- CMV-R gene (bioMérieux) - PCR CMV quantitative « maison » en place depuis 2005, utilisée comme deuxième technique en duplex avec PCR albumine (Wagner et al., 2011). Matrice : sang total, plasma, sérum, LCR salive, urine, liquide amniotique, biopsie de trophoblaste, carton de Guthrie	CMV R gene (bioMérieux) -PCR quantitative développée et validée dans le laboratoire depuis 2001 et utilisée en 2 ^{ème} technique si besoin ainsi que pour la PCR sur carton de Guthrie (Leruez-Ville M et al. J Clin Microbiol, 2003 ; Leruez-Ville et al. J Clin Microbiol, 2008) CMV Alinity M (Abbott) Matrice : sang total, plasma, sérum, salive, urine, liquide amniotique,	Artus® CMV QS-RGQ (QIAGEN)

		biopsie de trophoblaste, carton de Guthrie	
Applications :	-Diagnostic pré-natal de l'infection congénitale à CMV (sur échantillon de liquide amniotique ou sang fœtal) -Diagnostic néonatal de l'infection congénitale à CMV (sur échantillon de sang frais, d'urines ou de salive) -Diagnostic rétrospectif de l'infection congénitale à CMV sur échantillon de sang séché sur carte de Guthrie (Vauloup-Fellous, J Clin Microbiol, 2007 ; Leruez-Ville, CID, 2011). -Recherche et quantification du CMV par PCR dans le sang maternel avant amniocentèse - Suivi des charges virales chez les immunodéprimés		-Suivi des charges virales chez les immunodéprimés
Techniques de culture			
Applications	Isolement et identification des souches de CMV responsables d'infection congénitales à partir des urines du nouveau-né, ou du liquide amniotique		
	Isolement et identification des souches de CMV responsables d'infections chez les transplantés et antivirogramme		

HSV

Techniques	Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière	Laboratoire coordonnateur Limoges
Détection semi-quantitative des IgG HSV-1 et HSV-2 Détection semi-quantitative des IgM HSV-1 et HSV-2 Détection semi-quantitative des IgG spécifiques HSV-1 Détection semi-quantitative des IgG spécifiques HSV-2	Liaison® XL HSV-1/2 IgG (DiaSorin) Liaison® XL HSV-1/2 IgM (DiaSorin) Liaison® XL HSV-1 IgG (DiaSorin) Liaison® XL HSV-2 IgG (DiaSorin)	Liaison® XL HSV-1 IgG (DiaSorin) Liaison® XL HSV-2 IgG (DiaSorin) Liaison® XL HSV-1/2 IgG (DiaSorin) Liaison® XL HSV-1/2 IgM (DiaSorin)
Applications	- Détermination du statut sérologique vis-à-vis des HSV-1 et HSV-2 - Diagnostic de primo-infection HSV-1/HSV-2 - Diagnostic d'infection récurrente HSV-1/ HSV-2 - Diagnostic sérologique de la primo-infection maternelle /néonatale HSV - Détermination du statut sérologique vis-à-vis du VZV	
Diagnostic virologique direct : PCR, culture cellulaire		

Détection et quantification du génome des HSV-1 et HSV-2	Liaison® MDX Simplexa HSV-1/2 (DiaSorin) Liaison® MDX Simplexa VZV (DiaSorin) HSV1&2 VZV R-GENE® (BioMérieux) HSV1&2 VZV R-GENE® (BioMérieux) Technique maison (Burrel et al., J Virol methods, 2012)	Multiplex HSV 1-/2 /VZV (Altona)
Applications	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic rapide des infections à HSV sur liquide céphalo-rachidien, humeur aqueuse (HA) ou vitrée, prélèvements génitaux des femmes en salle de travail, prélèvements de nouveau-né - Diagnostic des infections actives à HSV-1 ou HSV-2 - Quantification de la charge virale HSV dans les liquides de lavage broncho-alvéolaire (LBA) : intérêt pour la prise en charge thérapeutiques des patients intubés-ventilés (Luyt et al., Am J Resp Crit Care Med, 2007) - Quantification de la charge virale HSV dans le LCR ou HA pour suivi thérapeutique 	
Isolement des souches de HSV en culture cellulaire	Isolement des souches virales en culture de cellules Vero et fibroblastes embryonnaires humains (MRC-5) et cellules Vero Typage HSV-1/2 par immunofluorescence	Isolement des souches virales en culture de fibroblastes embryonnaires humains (MRC5) et cellules Vero Typage HSV-1/2 par immunofluorescence
Applications	<ul style="list-style-type: none"> - Isolement des souches cliniques de HSV-1 et HSV-2 à partir de prélèvements biologiques positifs en PCR : prélèvements cutanéomuqueux, prélèvements génitaux, prélèvements respiratoires (LBA), liquides de ponction - Analyse phénotypique 	

a : Burrel et al., J Virol Methods, 2012

VZV

Méthode Diagnostique	Laboratoire associé Pitié salpêtrière	Laboratoire Coordonnateur Limoges
Sérologique	LIAISON® VZV IgG (DIASORIN) LIAISON® VZV IgM (DIASORIN)	LIAISON® VZV IgG (DIASORIN) LIAISON® VZV IgM (DIASORIN)
PCR qualitative (PCR en temps reel)	Simplexa® VZV Direct Kit (DIASORIN)	Multiplex HSV/VZV (Altona)
Charge virale (PCR en temps reel)	Quantification du VZV par une méthode maison ^a	
Culture cellulaire	Isolement des souches virales en culture de cellules Vero et MRC5 Antivirogramme (aciclovir et foscarnet) ^b	Isolement des souches virales en culture de cellules MRC5

Liste des techniques disponibles pour le typage, en particulier en termes de séquençage génomique

Génotypes de résistance et marqueurs épidémiologiques permettant le typage des souches, l'identification de clusters et l'identification des souches transmises lors de cas groupés

CMV

Marqueurs	Laboratoire coordonnateur	Laboratoire associé Necker-Enfants-malades	Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière
Génotype gB Génotype gH Génotype gN Génotype UL144 Analyse des microsatellites Analyse du profil UL10-11-12-13 Polymorphisme des séquences de jonction « a »	+ ^h + ^h + ^h + + +	+ + + +	
Génotypage de résistance au ganciclovir, cidofovir foscarnet (UL97-UL54) maribavir (UL97-UL27), letermovir (UL56-UL89-UL51).	Séquençage Sanger sur 3500xl Dx genetic analyzer (CEIVD) UL97, UL54 ^{a,b} UL27 ^c UL56, UL89 ^{d,e} , UL51, UL52	En cours	Séquençage Sanger sur ABI PRISM 3730 Genetic Analyzer UL97, UL54 ^f UL56 et UL89 ^g
Séquence NGS Génotype de résistance	Séquençage NGS sur Proton S5 (Life technologies) Et génome entier sur souche		GridION (Oxford Nanopore Technologies)
Génome entier à visée épidémiologique			

Méthodes publiées : a : Alain et al, Vir Meth 2004 ; b : Hantz et al., JAC 2010 ; c : Hantz et al., Antiviral Ther. 2009 ; d,e : Champier et al., Antivir Ther. 2007, Champier et al., Antivir Ther. 2008 ; f : Boutolleau et al., Antiviral Res, 2009 ; Boutolleau et al., Antiviral res, 2011 ; g : Pilorgé et al., Antiviral Res, 2014 ; h : Grosjean et al. J clin Virol. 2014. ;

HSV

Techniques	Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière	Laboratoire coordonnateur Limoges
Diagnostic de la résistance aux antiviraux		
Méthode génotypique	Séquençage Sanger sur ABI PRISM 3730 Genetic Analyzer	Séquençage Sanger sur 3500xl Dx genetic analyzer (CEIVD)
Séquençage Sanger	gènes UL23 et UL30 ^b gènes UL5 et UL52 ^c	gènes UL23 et UL30 ^b
NGS	GridION (Oxford Nanopore Technologies)	Génome entier : Proton system (Ion Torrent)
Méthode phénotypique	Détermination de la résistance à l'aciclovir et au foscarnet par méthode de réduction du nombre de plages de lyse (antivirogramme)	Détermination de la résistance à l'aciclovir et au foscarnet par méthode de réduction du nombre de plages de lyse (antivirogramme)
Applications	- Identification des souches de HSV-1 et HSV-2 responsables d'infections résistantes aux antiviraux UL23 et UL 30 pour ACV, FOS et CDV	

b : Burrel et al., Antimicrob Agents Chemother, 2010, ^cCollot et al., Antiviral Res, 2016

Ces différentes techniques diagnostiques sont évaluées par des contrôles externes de qualité dispensés par des organismes (QCMD, CTCB, ANSM) ou échangés entre laboratoires (EIL) au niveau national ou européen.

Méthodes de typage des souches

Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière	Laboratoire coordonnateur Limoges
<p>Séquençage de gènes :</p> <p>UL23 (TK) [HSV-1/2] UL30 (ADN polymérase) [HSV-1/2] UL5 (hélicase) [HSV-1/2] UL30 (primase) [HSV-1/2] UL42 (facteur de processivité) [HSV-1/2]^d US4 (gG) [HSV-2]^e US6 (gD) [HSV-2]^e UL1 (gL) [HSV-2]^e UL22 (gH) [HSV-2]^e UL27 (gB) [HSV-2]^e</p> <p>Séquençage du génome entier [HSV-1/2]^f</p> <p>Polymorphisme des microsatellites du HSV-1 et du HSV-2 (analyse de longueur de fragments)^g</p> <p>Identification du HSV-2 ancestral (HSV-2 variant : HSV-2v)^e</p>	<p>Polymorphisme des gènes (Séquençage Sanger sur 3500xl Dx genetic analyzer (CEIVD)) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ UL23 (TK) [HSV-1/2] ▪ UL30 (ADN polymérase) [HSV-1/2] <p>Séquençage du génome entier sur isolat (NGS Ion Torrent technologie)</p>

^dBurrel et al., Antiviral Res, 2012 ; ^eBurrel et al., J Virol, 2015 ; ^fBurrel et al., Mol Biol Evol, 2017 ; ^gDeback et al., J Clin Microbiol, 2009 ; Burrel et al., J Clin Microbiol, 2013 ; ^hBurrel et al., Mol Biol Evol, 2017

VZV

Méthode Diagnostique	Laboratoire associé Pitié salpêtrière	Laboratoire Coordonnateur Limoges
Résistance génotypique aux antiviraux	<p>Séquençage des ORF28 et ORF36^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ ABI PRISM 3730 Genetic Analyzer (APPLIED BIOSYSTEMS) ➔ GridION (Oxford Nanopore Technologies) 	<p>Séquençage des ORF28 et ORF36^b</p> <p>Séquençage Sanger sur 3500xl Dx genetic analyzer (CEIVD)</p>
	<p>Séquençage des ORF55 et ORF6 pour la recherche de résistance à l'aménamévir et au pritélvir (nouveaux antiviraux inhibiteurs du complexe HP)^d</p>	
Marqueurs épidémiologiques (polymorphisme génétique)	<p>Caractérisation des souches de VZV : souche vaccinale/sauvage</p> <ul style="list-style-type: none"> - PCR en temps réel différentielle ciblée sur l'ORF62 - Identification de 3 SNPs dans les ORF62 et ORF38 	<p>Différenciation souches vaccinales souches sauvages : Séquence ORF 64 RFLP-typage</p>
	<p>Génotypage des souches de VZV : identification des clades</p>	<p>Identification de souches : Séquence génome entier sur souche (Ion Proton)</p>

^aBurrel et al., J Virol Methods, 2012

^bPerrier et al., J Virol Methods, 2016

^cd'après Quinlivan et al., J Clin Microbiol, 2012

^dPacreau et al., Antiviral Res, 2021

Génotypage des autres Herpesvirus HHV6, EBV

Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière (A Gautheret-Dejean)	Laboratoire coordonnateur Limoges
<ul style="list-style-type: none">• HHV-6 : Typage des variants A et B par PCR-séquence Identification des génomes intégrés	<ul style="list-style-type: none">• HHV-6^a : Identification des génomes intégrés Recherche de résistance
Laboratoire Support EBV (P Morand, R Germe)	Laboratoire coordonnateur
EBV : Typage des variants par PCR-séquence	EBV : séquence de génome complet par capture ^b (Illumina)

^a Boutolleau et al. J clin Virol. 2006

^b Bayda N, Tilloy V et al. 2021

Autres techniques

Laboratoire CNR Limoges

Transfert des techniques de recherche vers le CNR

Les moyens mis en œuvre par l'équipe de recherche (Bacmides recombinants, modèles d'infection, évaluation de fitness ou de cinétique virale) sont disponibles sous forme d'une plate-forme, C-Lim, dédiée à l'évaluation de nouvelles molécules anti-CMV ou de procédés antiviraux physiques ou chimiques et mise en place en 2017. Ils sont donc disponibles pour les activités du laboratoire CNR. Et ont également été mis à profit pour identifier ou expertiser des antiviraux et des procédés chimiques (solutions hydroalcooliques) ou physiques (ultra-violets/Led, chauffage, matériaux de surface à propriétés antivirales) dirigés contre le SARS-CoV2 ou l'Herpes simplex.

Laboratoire associé Necker

Séquençage NGS :

Métatranscriptomique clinique pour le diagnostic des pathogènes rares (en routine)

Amplification du génome CMV entier (en cours de développement)

Génotypage des gènes cibles des anti-viraux (en cours de développement)

Collections de souches, antigènes ou immun-sérums de référence disponibles : description (nombre de souches notamment), conditions de stockage, conditions de mise à disposition

Laboratoire CNR Limoges

Les collections du CNR sont progressivement intégrées Centre de Ressources Biologiques du CHU de Limoges CRBioLim certifié NF S96-900 (N°140787/1258F) pour pouvoir être cédées ou utilisées à des fins d'évaluation ou de collaboration. Les autres échantillons sont conservés dans la collection biologique du CNR au laboratoire (N°: DC 2008_604). Les échantillons cliniques et souches issues de l'activité du laboratoire sont progressivement intégrées aux collections du CNR puis au CRBioLim. Les souches virales et les échantillons du protocole OrPhaVic et les souches isolées ou reçues pour recherches de résistance conservées au laboratoire Saint Louis sont en cours de transfert vers le CHU de Limoges. La mise à disposition se fait via le CRBioLim par création d'une sous collection et cession. (Responsable de collection S Alain et gestionnaire E RIBOT)

Le laboratoire CNR est le seul laboratoire en France qui isole sur fibroblastes et sur cellules endothéliales et entretient des souches de cytomégalovirus provenant de tous types de prélèvements et de patients. Ces souches sont conservées dans la collection du CNR et pour un certain nombre d'entre elles, sont caractérisées pour leur génome entier ou leur génotype gB, gH, gN. Ces souches peuvent être mises à disposition de laboratoires de recherche via le CRBioLim.

Biothèque transférée progressivement vers la collection du CNR au sein du CRBioLim après vérification de non opposition :

- Souches d'HSV, de VZV isolées pour typage ou reçues pour phénotype de résistance antérieures à la création du CRBioLim, qui sont progressivement intégrées à la collection du CNR
- Près de 10000 échantillons de sang totaux de patients transplantés conservés à -80°C depuis 2013

Biothèque spécifique du CNR pouvant être utilisée à des fins d'expertise et conservées dans la collection du CNR au CRBioLim

- 2000 sangs totaux CMV positif ou négatifs aliquotés et mis en collection biologique pour les évaluations de troupes de PCR.
- 2163 plasma CMV et /ou EBV positif pour évaluation des troupes de PCR
- 608 échantillons de sérum adressés pour primo-infection et dont les caractéristiques (IgG et IgM et avidité des IgG) sont connues. Ces sérums sont conservés à -20°C.
- 129 Echantillons de sérums de primo-infection ou de réactivation positifs pour la recherche d'IgM provenant de l'hôpital Charles Nicolle à Tunis reçus en 2009 caractérisés en 2010 pour les glycoprotéines d'enveloppe gB gH gN.
- 50 urines de nouveaux-nés positives pour la recherche de CMV par culture
- 1772 salives d'enfants en crèche (PHRC Crech MV) dont 663 positives en PCR CMV et 212 caractérisées pour leur génotype gB, gH et gN.
- 62 échantillons couplés de salive et de sérum prélevés sur volontaires sains, caractérisés pour la recherche du CMV salivaire et des anticorps sériques et salivaires issus du protocole ACMV.
- 1152 prélèvements spécifiques pour recherche de résistance de 2006 à 2016 caractérisés pour la séquence des gènes UL97 et UL54 dont 36 également caractérisés pour les glycoprotéines d'enveloppe gB, gH, gN.
- 3618 prélèvements issus de l'Observatoire des résistances 2006-2010
- 6139 prélèvements issus des 402 patients inclus dans ORPhaVic
- 1785 prélèvements de plasma ou de sang total issus du protocole Quantic R+

Souchothèque : Cellules infectées conservées en azote liquide. Et répertoriées au CRB CRBioLim.

Souches de référence : AD169, Towne, Toledo, Davis et Merlin (ATCC), VHLE, TB40E (don de S Chavanas, Toulouse).

Souches recombinantes HCMC Bacmids, marquées à la GFP, portant des mutations de résistance au ganciclovir, au cidofovir, ou au Foscarnet, au maribavir ou au letermovir ou des polymorphismes.

Un total de 302 isolats cliniques parmi lesquels :

- 72 souches à tropisme endothélial isolées d'urines de nouveau-né atteints d'infection congénitale à CMV provenant du CNR et de laboratoires extérieurs dont 10 caractérisées pour la séquence de leur génome entier par séquençage haut débit sur Ion Proton.
- 21 Souches à tropisme endothélial isolées de liquide amniotique ou de fœtus
- 72 souches à tropisme endothélial isolées essentiellement en 2008 de la salive d'enfants de moins de trois ans (protocole FreChMV)
- 17 souches de patients transplantés caractérisées pour leur phénotype de résistance au ganciclovir, cidofovir et foscarnet dont 6 pour leur sensibilité au maribavir

- Parmi ces souches 41 sont caractérisées pour leur génotype gB, gH et gN (21 souches d'infection congénitale à CMV), 25 pour la séquence des gènes-cible des antiviraux (UL97, UL27, UL54, UL56, UL89, UL104) et le génotype gB

Plus de 100 souches d'HSV1 et 2 et de VZV (souches de référence et isolats cliniques) disponibles pour essais antiviraux et pour tester des procédés de décontamination.

L'activité de culture cellulaire a été suspendue ou fortement ralentie en 2020 et 2021 en raison de la mobilisation des locaux pour le Covid. Elle reprend progressivement actuellement.

Laboratoire associé Necker

La biothèque du CNR de Necker est intégrée au centre de ressources Biologiques de l'Hôpital Necker Enfants malades Necker (BB-033-00065).

Biothèque du CNR constituée pendant la période 2006-2021

- Souchothèque : cellules MRC5 infectées conservées à -80°C: 250 souches (3 aliquots par souche) responsables d'infection materno-fœtale isolées de liquide amniotique ou d'urine de nouveau-nés.
- 2472 prélèvements de liquides amniotiques testés en PCR CMV dont 344 positifs. Ces prélèvements sont conservés à -80°C.
- 152 prélèvements de sang fœtal positifs conservés à -80°C.
- 270 échantillons d'urine PCR CMV positive conservés à -80°C
- 16512 échantillons salivaires obtenus de nouveau-nés et caractérisés en PCR CMV dont 886 positifs en PCR CMV. Ces prélèvements sont conservés à -80°C
- 1110 échantillons de sérum obtenus chez des femmes enceintes en primo-infection et dont les caractéristiques (IgG et IgM et avidité des IgG) sont bien répertoriées. Ces sérums sont conservés à -20°C
- 1835 échantillons de sang séché sur carton de Guthrie caractérisés en PCR CMV : dont 1019 PCR CMV négative provenant de nouveau-nés non infectés et 189 PCR CMV positive obtenus de nouveau-nés infectés par le CMV. Ces échantillons sont conservés à température ambiante. Par ailleurs, depuis 2021, nous stockons dans notre laboratoire tous les cartons de Guthrie prélevés en Ile de France les années N-2 et N-3 (soit environ 360 000 cartons de Guthrie). En effet, le Centre Régional de Diagnostic Néonatal d'Ile de France (CRDN) stocke pendant 1 an tous les cartons et ensuite au lieu de les détruire, il nous les transfère pour stockage pendant encore 2 années consécutives. Cela nous permet de répondre aux demandes de diagnostic rétrospectif plus tardives faites pour des enfants âgés de 1 à 3 ans (soit environ 25% des demandes). Cet accord a été possible car le CRDN est localisé dans le même établissement que notre laboratoire. Pour les enfants nés dans les autres régions les cartons de Guthrie ne sont stockés qu'un an.

Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière

Le laboratoire de Virologie de la Pitié-Salpêtrière conserve l'ensemble des prélèvements biologiques positifs en PCR HSV et en PCR VZV, ainsi que l'ensemble des prélèvements testés pour la recherche de résistance des HSV, du VZV, et du CMV aux antiviraux. Ces prélèvements sont conservés dans des congélateurs -80°C équipés de sondes de surveillance de la température 24h/24, 7j/7 (système Sirius). Pour la période 2017-2021, cela représente près de 10000 prélèvements, soit environ 2000 prélèvements/an : LCS, LBA, prélèvements cutanéomuqueux, prélèvements génitaux, prélèvements oculaires...

Le laboratoire de Virologie de la Pitié-Salpêtrière conserve également l'ensemble des souches de HSV-1, HSV-2 et VZV isolées en culture cellulaire à partir des prélèvements biologiques positifs en PCR de diagnostic. Pour les années 2017-2019, 750 souches virales (soit environ 250 souches/an) ont été réalisées. Ces prélèvements sont conservés dans des congélateurs -80°C équipés de sondes de surveillance de la température 24h/24, 7j/7 (système Sirius). Au début de l'année 2020, du fait de la pandémie de COVID-19 et de la ré-organisation du laboratoire P2 de virologie pour le seul traitement des prélèvements biologiques suspectés d'être positifs pour le SARS-CoV-2, et non plus pour la culture cellulaire, l'activité d'isolement des souches virales a dû être momentanément suspendue. Cette activité va reprendre en septembre 2021.

Par ailleurs, dans le cadre de l'étude RetroAlpha 14-18, menée auprès de 49 laboratoires de virologie de France métropolitaine et d'Outre-mer (réseau French HSV VZV Study Group) sur les infections neuroméningées dues aux

alphaherpèsvirus (HSV et VZV), une bibliothèque de près de 350 reliquats de prélèvements de LCS positifs en HSV ou en VZV, prélevés dans le cadre du soin médical, a pu être constituée grâce à certains laboratoires du réseau. Une étude génomique virale (séquençage de génome entier) est actuellement conduite à partir de ces LCS afin d'identifier de potentiels facteurs de neurovirulence des alphaherpèsvirus. Cette collection biologique a fait l'objet d'une déclaration de type CODECOH. (voir 3 ACTIVITES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES, paragraphe Contribution à la surveillance épidémiologique)

Bases de données de séquences : description (nombre de séquences notamment), conditions de mise à disposition.

Laboratoire CNR

Le laboratoire CNR réserve le séquençage haut débit à l'analyse de l'émergence des souches résistantes, à la vérification de l'absence de résistances, ainsi qu'à la caractérisation de génome entier du CMV sans amplification préalable (travail en cours de soumission). Le séquençage par la technologie nanopore Minlon étant moins sensible (cf détail des méthodes dans le rapport 2018) nous avons conservé la technologie Ion Torrent, et fait évoluer notre équipement vers un proton S5 plus, permettant d'analyser des fragments longs, de 700 bases. Nous avons également un accès facilité au MiSeq Illumina pour les techniques de capture. Nous réservons la technologie nanopore Minlon à la vérification d'agencement de mutations multiples et à la détection de recombinaisons.

La méthode de capture développée pour la caractérisation du génome entier du CMV, à partir des souches, ainsi que le pipeline développé par notre ingénieur V Tilloy, a été appliquée à l'EBV (cf liste des publications, Bayda N., Tilloy V. et al, Cancers, 2021). En parallèle nous avons développé le séquençage direct des souches isolées en culture (low passage) après extraction par méthode de Hirt pour les souches de CMV congénital et quelques souches d'HSV ou de VZV. Avec un pipeline pour l'analyse des gènes. Cette méthode est disponible pour des collaborations.

- Depuis 2018 nous avons séquençé 166 échantillons pour recherche de résistance CMV en NGS (gènes UL97, -54, -56,-89, -51, -52).
- Nous avons analysé par transcriptomique 13 échantillons de placenta de mère CMV-séropositive avec et sans éclampsie. Les résultats seront soumis au prochain congrès CMV congénital de l'ECCI.

Séquences Herpes virus déposées dans bases de données (depuis 2019)

- SRA : 166 échantillons (fastq : fichiers de reads NGS) d'Herpesvirus
- GenBank : 85 séquences consensus (13 issues de séquençage Sanger et 72 de NGS) d'Herpesvirus
- Nous avons ainsi mis à disposition à ce jour dans la GenBANK 35 séquences de génome entier de CMV provenant essentiellement des hôpitaux de Lyon et de Limoges.

En 2020, du fait de la monopolisation des moyens humains et techniques pour le Covid, nous avons limité les analyses NGS aux génomes entiers de CMV et à l'étude de l'émergence des résistances au letermovir ou au maribavir et certains résultats ont été publiés en 2020 (Alain et al., JAC 2020). Les séquences associées aux publications sont disponibles dans le GenBank.

Mise à disposition de pipelines

- En 2020, conformément à la vocation des plateformes NGS des CNRs de proposer leurs moyens à d'autres applications microbiologiques, nous avons mis en place un pipeline d'analyse pour le séquençage du génome du SARS-COV2 (Tilloy V. et al., plus pathogens 2021) et aidé les équipes en place à développer le séquençage ampliseq du SARS-COV2.

Ce pipeline ASPiCov était indispensable pour les analyses de prélèvements complexes mais a été largement utilisé pour les analyses des prélèvements de patients, couplé à Pangolin. Il a servi d'essai pour développer le pipeline AspiCMV actuellement en place au laboratoire CNR et qui sera rendu public en 2023.

ASPICmv est un pipeline dérivé de ASPICov utilisé pour le traitement des données NGS (Iontorrent ou Illumina) des séquences Herpesvirus (génomés entiers ou amplicons).

Le pipeline a été développé dans un environnement Nextflow associé à des outils encapsulés (conteneurs Singularity) afin d'assurer une analyse de données portable, rapide et reproductible.

Le principe est d'estimer la qualité des données, effectuer un trimming si nécessaire, réaliser un alignement, un appel de variants, un consensus et de générer un rapport récapitulatif sur chacun des échantillons du run. Chaque étape a été optimisée et est accompagnée de fichiers et figures de résultats.

Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière

L'ensemble des séquences obtenues depuis 2004 dans le cadre de la recherche de résistance du CMV (UL97, UL54, UL56, UL89), des HSV (UL23, UL30, UL5, UL52) et du VZV (ORF36, ORF28, ORF55, ORF6) aux antiviraux sont conservées au CNR dans une banque de séquences dédiée (près de 550 séquences en 2021). Toutes les séquences citées dans des publications sont déposées dans GenBank. Ces séquences peuvent être mises à disposition, notamment dans le cadre de collaboration scientifique ou de cession de souches caractérisées de la bibliothèque du CNR (ex : collaboration avec le QCMD pour la constitution des panels du contrôle de qualité HSVDR pour la résistance des HSV aux antiviraux).

3. ACTIVITES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES

3.1 Expertise

Laboratoire CNR Limoges

Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse période 2017-2021

-Evaluation des performances de la trousse de charge virale CMV Altona Real star™ CMV versus CMV R-gene® (BioMérieux) après extraction sur l'automate EasyMag (bioMérieux), sur standard Zeptometrix, panels QCMD et 37 échantillons de sang total de patients. En 2018 Nous avons finalisé l'évaluation de la trousse Altona sur 91 échantillons séquentiels de patients receveurs d'allogreffe de moelle.

Résultats :

Très bonne corrélation sur plasma : $R^2 = 0,9$, sur sang total : $R^2 = 0,8$ avec sur-quantification des valeurs basses en Rgene par méthode de Bland Altman.

Les contrôles internes n'interfèrent pas entre eux. Les deux contrôles peuvent donc être ajoutés dans un même échantillon si besoin.

La très bonne corrélation entre les trousse Realstar® Altona Diagnostics et CMV R-gene® (BioMérieux) après extraction sur l'automate EasyMag (bioMérieux) permet d'envisager, grâce à l'adoption des valeurs de CV en UI/mL, une utilisation des résultats issus de ces deux trousse dans des essais cliniques multicentriques ou pour la surveillance des patients.

De 2018 à 2020, nous avons développé et validé une PCR multiplex albumine/CMV en UI/mL pour la quantification du génome du CMV dans les prélèvements cellulaires. Cette technique amplifie en Duplex un fragment du gène UL83 du CMV et un fragment du gène codant l'Albumine. Elle permet de normaliser la quantification du CMV dans des prélèvements tels que les biopsies digestives, la moëlle osseuse ou les LBA, ou encore le placenta (cf nos modèles ex vivo et in vivo). Le résultat de l'albumine sert également de contrôle d'inhibition de quantification. Sur Extracteur E-Mag et thermocycleur CFX (Biorad) en microplaque. Les séquences des amorces et le protocole sont disponibles sur demande au laboratoire CNR (Jacquet et al. 2019). En 2020, nous avons validé l'extraction E-Mag et la corrélation entre la PCR R-Gene CMV et notre PCR Duplex sur plasma, salive urine et liquide cébrospinal (LCS). Les échantillons cliniques provenaient notamment de différents laboratoires du CNR (Necker, Limoges) et du laboratoire de Grenoble. Le seuil de détection est de 2 logs de copies de CMV (95-100%) sur tous les types de prélèvements.

Techniques développées dans la période 2017-2021 au sein du CNR : brève description (principes, validation) et transfert de techniques

2018 deuxième tentative d'automatisation des charges virales sur Guthrie.

Afin de simplifier le diagnostic rétrospectif sur carton de Guthrie, et compte tenu des difficultés rencontrées lors des essais d'automatisation en 2017 avec l'extracteurs e-Mag (BioMérieux) (cf bilan Necker), nous avons testé l'extracteur SaMag-12 (Sacace) que nous utilisons également au laboratoire pour les génotypages de résistances sur sang total en alternative à l'automate Easy mag (BioMérieux). La méthode utilisée est la méthode de Boom mais avec une silice non anfractueuse. Nous avons adapté la méthode transmise par le laboratoire associé de Necker pour utiliser, après la partie préanalytique, une extraction automatisée, suivie d'une PCR avec la trousse CMV Rgene (BioMérieux).

Les résultats ont été validés pour la répétabilité, la sensibilité, et par deux campagnes de contrôles externes de la qualité QCMD, par comparaison avec la technique manuelle préalablement publiée et utilisée à Necker, sur

-19 sangs totaux de charge virale connue issus de la collection du CNR au CRB CRBioLIM, déposés sur cartons de Guthrie (PerkinElmer 226 Sample Collection Device).

- 2 panels du QCMDs (15 cartons, 2012 et 2013)

- 6 cartons reçus en 2012 pour évaluer la stabilité de l'ADN

- 3 cartons reçus en 2018 et 2019

Résultats :

La qualité de l'extraction a été validée par quantification du gène de l'albumine selon la méthode que nous avons préalablement publiée pour la quantification du VHB dans les lymphocytes et utilisée dans tous les protocoles du CNR

(Wagner et al., 2012) avec un nombre de copies de 10^5 à 10^6 copies/ml quel que soit le résultat de la charge virale CMV.

L'automatisation avec l'automate saMag permet d'obtenir des résultats répétables jusqu'à 4 mois de conservation des cartons sur lesquels ont été déposés 50 μ L de sang total, avec un seuil de sensibilité à 3,38 log copies/mL (95%) et un coefficient de variation de entre 2.23 and 4.74% (répétabilité à J1, à J7 et à J14) et de 1.72% pour 5 log et 5.69% pour 3.82 log (reproductibilité à J1-J14-M3). Certaines charges virales en dessous de 3 log n'ont pas été détectées. L'utilisation de deux spots au lieu d'un spot pour l'extraction ne modifie pas les résultats.

Les résultats du contrôle de qualité QCMD sont conformes en termes de réponses quantitatives et qualitatives ; pour mémoire les résultats obtenus par la méthode Easy Mag avec le même protocole par ailleurs ne permettaient pas de quantifier les échantillons de QCMD titrés à moins de 4 logs. De façon intéressante, les cartons de 2012 et de 2013 ont démontré une excellente conservation à température ambiante.

Conclusion : La technique développée est donc sensible et utilisable sur cet automate.

La méthode est disponible sur demande auprès du laboratoire, et a été présentée en poster au workshop CMV 2019, (Birmingham, Alabama).

Evolution de la technique Quantiféron CMV avec validation de l'analyse sur le Liaison XL (auparavant en microplaques). Avec comme principal avantage un résultat unitaire, mais des réactifs communs avec le kit QTF tuberculose, limitant le coût. Poster présenté au CMV Workshop en 2022.

Mise en œuvre des dosages d'antiviraux et mise à disposition via le CNR :

Depuis 2016 nous réalisons en collaboration avec le service de pharmacologie du CHU les dosages de ganciclovir résiduels chez les transplantés, et nous avons développé avec cette équipe en 2017 le dosage de ganciclovir intracellulaire (Billat et al. 2015).

En 2021 ont été mis en place les dosages de letermovir qui sont désormais demandés régulièrement en cas de suspicion d'échappement thérapeutique.

Evolution des techniques de séquençage

Développement des méthodes NGS par Séquençage des genes UL56 et UL89 du CMV par technologie Proton et S5 (Ion Torrent)

Nous avons déjà développé la méthode de PCR-NGS (Ampliseq) pour UL97 et UL54 sur GS Junior (pyroséquencage) puis sur Ion Proton (technologie Ion Torrent) Nous avons implémenté progressivement le séquençage des gènes UL56, UL89 en 2018, UL52 et UL51 en 2019, composants du complexe terminase et cibles du letermovir; ainsi que UL27 (2016), protéine participant à la régulation de la kinase UL97 et deuxième site de résistance du maribavir. Ceci permettant en une seule manipulation de séquencer l'ensemble des gènes de résistance.

En 2018 nous avons développé le Séquençage de longs fragments par technologie NGS nanopore Minion (Oxford technologies) application au CMV à HSV et VZV.

La sensibilité de ces méthodes à partir d'ADN extrait par la méthode de Hirt a été évaluée en 2018 pour la détection de variants connus du gène UL54, par comparaison à la technologie Ion Torrent sur Proton. Le bruit de fond, sur les Bacmides et sur les produits de PCR est équivalent à celui du Proton soit 1,4%. Sur la mutation index portée par le Bacmide H586Y dans UL54, le pourcentage d'erreur résiduelle sur le séquençage direct du Bacmide entier est de 13%, et sur séquençage après amplification d'un mélange d'amplicons UL54 et UL97 est de 1,2%. La technologie sera donc essentiellement proposée pour la recherche de co-localisation des mutations UL54 sur un même génome ou la caractérisation de souches recombinantes, tant que la sensibilité sur génome entier n'aura pas été revalidée. A noter une puce complète est nécessaire pour un génome de CMV. Le coût reste donc élevé, de l'ordre de 400 euros par souche. L'expérience acquise avec la pandémie covid a justifié d'améliorer les performances de ces techniques qu'il faudra donc réévaluer.

En 2021 les évolutions technologiques ont essentiellement porté sur les pipelines bioinformatiques pour analyse complète ou partielle des séquences au format Ion Torrent, Minlon ou Illumina du génome CMV et la mise en fonction de la base de données d'interprétation des séquences CMV pour les génotypes de résistance.

Transfert de techniques vers d'autres laboratoires

- transfert partiel de la technologie des Bacmides au laboratoire de virologie de l'Université de Barcelone (Pr Marcos-

Angeles) avec accueil d'une doctorante de l'université de Barcelone au laboratoire, formation aux antivirogrammes et cultures virales et publication commune (Santos, JID 2021, Santos, Spectrum 2022).

- Transfert des amorces de séquençage du gène UL56 du CMV au laboratoire associé Pitié Salpêtrière
- Transfert de la technique de Guthrie vers le laboratoire de virologie de Reims
- Transfert des techniques Quantiferon CMV avec accompagnement à l'interprétation des résultats vers les laboratoires de Grenoble, Bichat, et de la technique sur Liaison XL vers le laboratoire de virologie de Montpellier.

Mission d'expertise diagnostique

CMV

Sur l'ensemble du mandat 2017-2021, le CNR a reçu des sérums pour expertise notamment dans le cas de suspicion de primo-infection maternelle à CMV.

Depuis 2017, cette activité a progressé de plus de 20% atteignant 208 sérums en 2021.

Surveillance du profil des primo-infections CMV

Ce relevé des primo-infections est basé sur les analyses de l'avidité des IgG CMV, adressées par des laboratoires de biologie médicale privés ou hospitaliers ou pour avis spécialisé, ou dans le cadre de l'activité de diagnostic de l'infection à CMV du laboratoire de virologie.

Jusqu'en 2020, nous étions régulièrement sollicités pour des formes cliniques avec une symptomatologie parfois inhabituelle mais nous avons assisté à une décroissance de ce type de demandes depuis la pandémie COVID-19. A ce jour, nous ne pouvons savoir si la COVID-19 a occulté le diagnostic des primo-infections CMV ou si le nombre de formes symptomatiques compliquées a réellement diminué.

Bilan des 5 années de suivi des prélèvements analysés au CHU de Limoges

Année	2017	2018	2019	2020	2021
Femmes enceintes	14	15	12	15	22
Hors grossesse	12	7	9	9	6

Le nombre de primo-infections détectées est relativement stable sur les 5 dernières années.

Depuis janvier 2020, un suivi régulier de la sérologie CMV a été émis en place pour les femmes suivies en gynécologie-obstétrique au CHU de Limoges. Une sérologie CMV (IgG + IgM) est réalisée au 1er, 2e, 3e trimestre et à l'accouchement. Toutes les patientes accouchant au CHU de Limoges n'ayant pas un suivi complet au CHU, les 4 prélèvements ne sont pas disponibles pour l'ensemble des patientes accouchant au CHU. L'année 2021 semble montrer une tendance à la détection de plus de primo-infections chez les femmes enceintes, ceci restant à confirmer dans les années suivantes.

Dans le cadre du dépistage mis en place au CHU de Limoges, 5875 sérologies ont été réalisées pour 2871 femmes soit en moyenne 2 prélèvements par patiente en 2020. Nous avons mis en évidence une séroprévalence du CMV de 60% dans cette population. En 2021, 6503 prélèvements de 3207 patientes, soit toujours une moyenne de 2 prélèvements par patiente ont été analysés et mettent en évidence une séroprévalence de 59,4%.

Dans le cadre du dépistage de l'infection congénitale à CMV, le screening des nouveau-nés est effectué par PCR sur urine ou salive devant tout RCIU, tout signe compatible avec une primo-infection CMV ou suite à une infection maternelle durant la grossesse

Année	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de PCR salive/urine	221	145	131	129	177
Nombre de positifs	1	1	2	6	7

L'évolution des dépistages positifs de nouveau-nés en maternité met en évidence la détection plus spécifique des nouveau-nés infectés grâce au suivi mis en place en cours de grossesse.

Nous recevons également des cartons de Guthrie (environ 5 par an)

Des échantillons pour génotype de résistance (cf surveillance)

Des échantillons pour test Quantiféron CMV (cf surveillance)

Des plasma pour dosages d'antiviraux (ganciclovir, letermovir, maribavir) (environ 40 par an)

Des souches pour antivirogramme (moins de 10 par an)

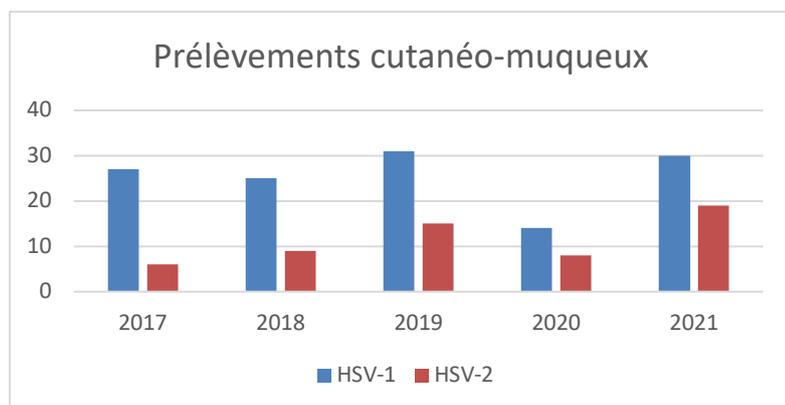
	Nombre de recherche de résistance CMV	Prélèvements mis en biothèque suite à une demande de recherche de résistance	Prélèvements mis en biothèque suite à une demande de sérologie	Total
2017	258	453	252	705
2018	231	425	198	623
2019	296	455	262	717
2020	259	455	200	655
2021	285	438	384	822
Total	1329	2226	1296	3522

HSV

Sur la période 2017-2021, on note que les demandes de PCR HSV 1 et 2 sont relativement stables avec une baisse en 2020 essentiellement des prélèvements cutané-muqueux liée vraisemblablement à la baisse du nombre de consultations pendant les périodes de confinement.

Concernant les prélèvements cutané-muqueux et les LCR qui sont les prélèvements les plus fréquents, on note une tendance à l'augmentation des cas dus à HSV-2 sur cette période qui devra être confirmée sur une extraction de données nationales.

Prélèvements de lésions cutané-muqueuses



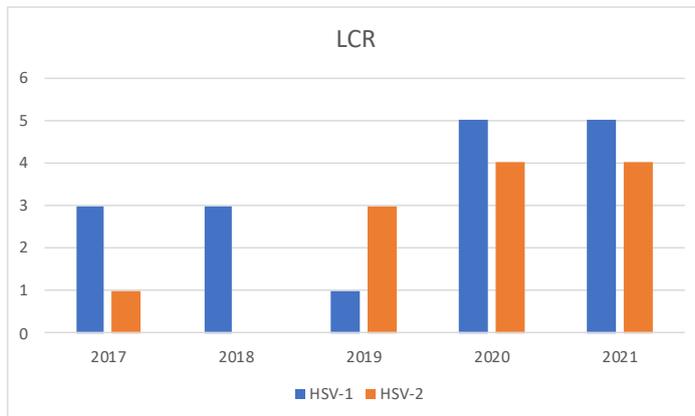
Années	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre prélèvements	146	132	164	43	150
HSV-1	27	25	31	14	30
HSV-2	6	9	15	8	19

Prélèvements nouveau-nés

Années	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre prélèvements	94	105	92	77	45
HSV-1	0	0	1	0	0
HSV-2	1	0	0	0	0

LCR

Années	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre prélèvements	611	508	494	470	697
HSV-1	3	3	1	5	5
HSV-2	1	0	3	4	4



Prélèvements ophtalmologiques

Années	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre prélèvements	142	199	204	147	222
HSV-1	7	19	13	9	12
HSV-2	0	0	0	1	0

Prélèvements respiratoires

Années	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre prélèvements	15	60	31	35	62
HSV-1	0	15	9	7	22
HSV-2	0	0	0	1	2

Sangs totaux

Années	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre prélèvements	69	83	51	98	116
HSV-1	1	4	0	0	0
HSV-2	1	0	0	0	0

Biopsies

Années	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre prélèvements	8	22	11	14	14
HSV-1	1	0	0	0	0
HSV-2	0	0	1	0	1

Laboratoire associé Necker

Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse période 2017-2021

-Evaluation des techniques d'avidité CMV

Les techniques d'avidité CMV n'ont pas évoluées pendant la mandature 2017-2021. Les trousse IgG avidité Vidas BioMérieux et Liaison Diasorin restent quasiment exclusivement les 2 seules trousse utilisées en France. Nous avons comparé les résultats obtenus avec ces deux trousse (Leruez-Ville M et al, CID, 2013 ; Sellier Y et al, JCV, 2015) ce qui avait permis de pointer certaines difficultés d'interprétation de ces tests notamment lorsque le taux des IgG est bas.

L'interprétation des index d'avidité reste donc délicate et nécessite une très bonne connaissance des tests. La formation des biologistes est impérative pour une bonne manipulation de ces tests et nous nous efforçons de passer ces messages lors des conseils d'interprétations et les différentes formations post universitaires que nous produisons.

Lors de cette mandature nous avons

- ✓ Comparer 2 algorithmes de dépistage des primo-infections maternelles au 1^{er} trimestre

L'algorithme le plus couramment utilisé en soin courant consiste à tester en 1^{ère} intention les IgG et les IgM suivi de la réalisation d'un test d'avidité des IgG lorsque les IgG et les IgM sont positives. Un autre algorithme possible est de tester les IgG en 1^{ère} intention et de réaliser un test d'avidité dans les sérums avec IgG positives.

Nous avons comparé le nombre de cas de primo-infection maternelle détecté avec chacun des algorithmes dans une population de femmes dépistées entre juin 2018 et juin 2019, entre 11 et 14 semaines. Avec le 1^{er} algorithme (IgG+IgM), nous avons mis en évidence 11 primo-infections maternelles : 6 avec avidité faible, 4 avec avidité intermédiaire, 1 avec des IgM isolées et une séroconversion dans un sérum prélevé 1 semaine plus tard. Avec le 2^{ème} algorithme, l'avidité n'a pas pu être mesurée dans 10 sérums car le taux des IgG était trop bas (< 30 UA/ml en Liaison XL), l'avidité était faible dans 6 sérums et intermédiaire dans 5 sérums. Avec ce 2^{ème} algorithme, nous avons mis en évidence une infection périconceptionnelle non vue par le 1^{er} algorithme (IgM négative) en revanche la primo-infection avec IgM isolée n'a pas été repérée par cet algorithme.

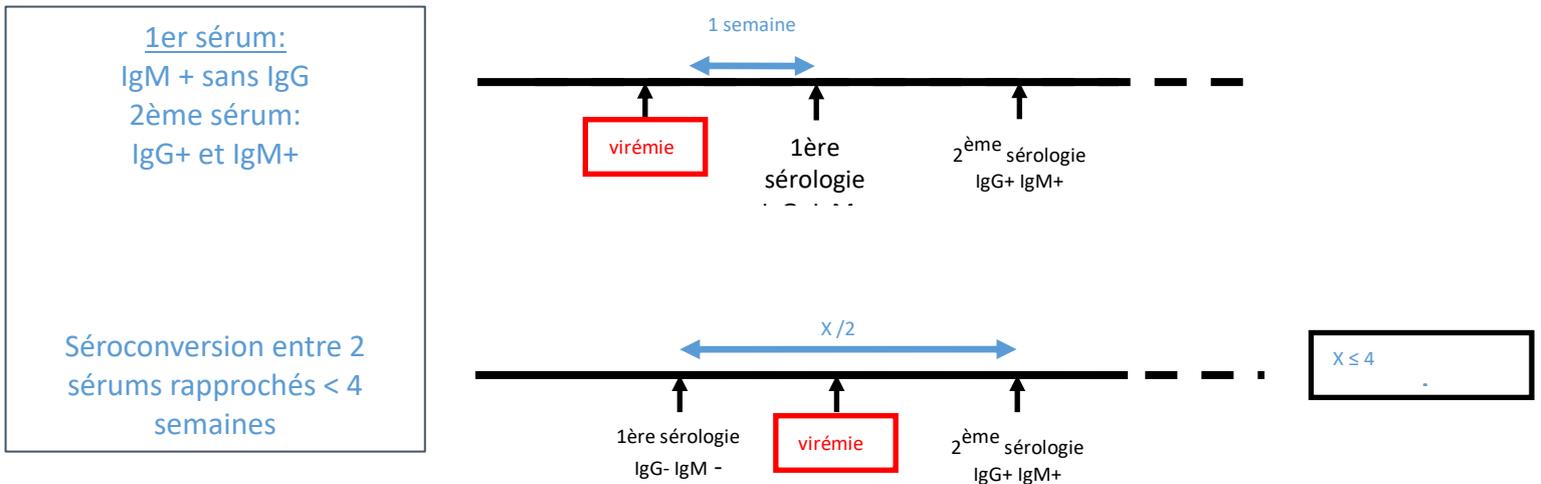
Au total, aucun des 2 algorithmes n'est parfait et ce type d'étude devrait être fait dans de plus grandes populations.

✓ Datation des primo-infections maternelles

La datation des primo-infections est importante pour 1) établir le pronostic en cas d'infection fœtale (1 trimestre versus 2ème et 3ème trimestre) 2) décider d'un traitement préventif de l'infection fœtale qui n'est indiqué qu'en cas de primo-infection maternelle du 1^{er} trimestre

La datation peut être facile à établir si on dispose de sérums séquentiels 1) un 1^{er} sérum avec des IgG négatives et des IgM positives suivi d'un sérum avec séroconversion : dans ces cas on peut dater la primo-infection à environ 1 semaine avant la date du premier sérum 2) 2 sérums espacés de 4 semaines au plus avec un 1^{er} sérum IgG et IgM négatives et un 2^{ème} sérum IgG et IgM positives, dans ces cas on peut dater la primo-infection à 2 semaines après la date du 1^{er} sérum (Figure 1).

Figure 1



Dans les autres cas, la datation est plus difficile. Nous nous sommes posé la question de savoir si la valeur de l'indice d'avidité obtenu par la trousse Vidas ou par la trousse Liaison XL pourrait aider pour une datation précise de l'infection maternelle. Les Figures 2 et 3 rapportent les résultats de l'avidité Vidas en fonction du délai entre la date de la primo-infection et la date de réalisation du test d'avidité dans 209 sérums de femmes enceintes pour lesquelles la date de la primo-infection était connue précisément (présence d'IgM sans IgG, séroconversion constaté sur 2 sérums rapprochés). On voit sur cette figure que toutes les femmes qui avaient une avidité des IgG en Vidas <0,10 avaient eu une primo-infection dans les 30 jours précédents et toutes les femmes qui avaient une avidité des IgG en Vidas entre 0,10 et 0,20 avaient eu une primo-infection dans les 42 jours précédents. En revanche, plus l'avidité augmente plus le degré d'incertitude augmente. Ainsi pour une avidité à 0,3 peut correspondre à une primo-infection survenue dans les 10 à 80 jours précédents.

Figure 2

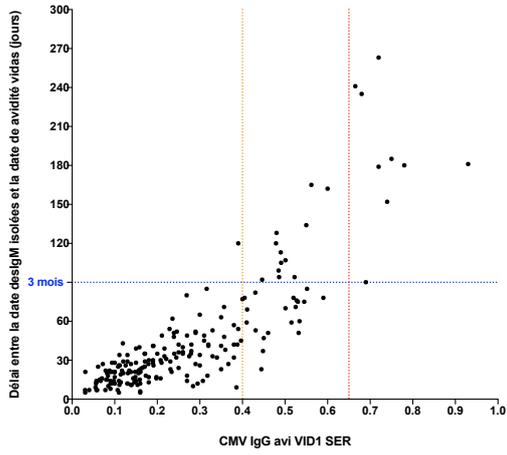
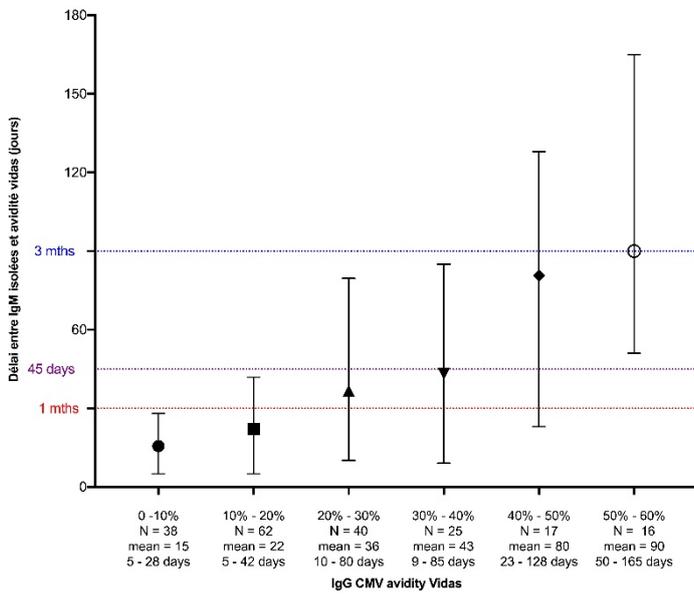


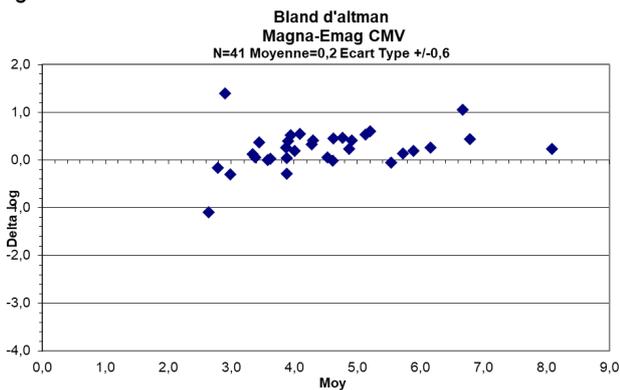
Figure 3



-Evaluations de technique d'amplification par PCR CMV

- ✓ En 2017 : Comparaison des résultats PCR CMV R-Gene entre le circuit magna Pure LC (Roche Diagnostic) /dépôt manuel et chaîne Emag/Estream (BioMérieux). Cette comparaison montrait une quantification équivalente avec les 2 circuits mise en évidence par un delta moyen de quantification de + 0.2 log dans les matrices testées (sang total, salive, liquide amniotique) (Figure 4).

Figure 4



- ✓ En 2020 : Evaluation de la trousse « Simplexa™ Congenital CMV Direct » (Diasorin).

Il s'agit d'un test de PCR temps réel réalisable sans extraction préalable sur la salive pour un résultat en 90 mn. Cette technique a donné des résultats similaires à ceux de la technique de référence du laboratoire.

Table 1

	Reference method: CMV-R Gene BioMérieux	Simplexa™ cCMV Diasorin	Concordance
Saliva in UTM - Positives	30	30	100%
Saliva in UTM - Negatives	20	20	100%

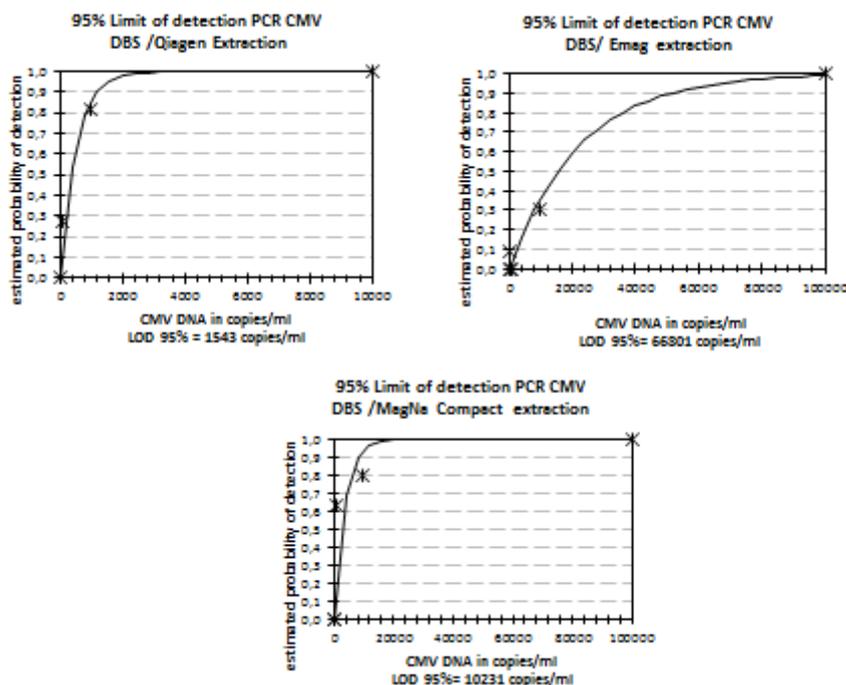
Techniques développées dans la période 2017-2021 au sein du CNR : brève description (principes, validation) et transfert de techniques

1.2.1 / Diagnostic de l'infection congénitale à CMV sur échantillon de sang séché sur carte de Guthrie (Laboratoire associé Necker-Enfants malades)

Nous avons utilisé pendant toute la période 2017-2022, la technique de PCR temps réel CMV sur carton de Guthrie telle qu'elle avait été mise au point précédemment (Vauloup-Fellous et al, JCM, 2007 ; Leruez-Ville et al, CID, 2011). La sensibilité in vitro à 95% avait été estimée à 1500 (3.17 log₁₀) copies/ml ce qui en fait un bon outil pour le diagnostic rétrospectif de l'infection congénitale chez des enfants présentant des symptômes compatibles avec une infection congénitale à CMV (surdité et/ou troubles neurologiques). Nous participons au contrôle de qualité externalisé organisé par le QCMD qui propose un panel de contrôle annuel, nos résultats ont toujours été très satisfaisants.

Durant la mandature 2017-2022, nous avons essayé de simplifier la réalisation des PCR CMV sur carton de Guthrie en automatisant la technique d'extraction. Nous avons essayé 2 techniques d'extraction une sur l'EMAg (Biomérieux) et une sur le MagnaPure Compact (Roche). Les résultats (Figure 5 ci-dessous) ont été décevants avec une limite de détection à 95% qui reste nettement meilleure pour la technique manuelle.

Figure 5



Nous recevons des demandes de PCR CMV sur cartons de Guthrie de toute la France (Ile de France, Nord, Normandie, Centre, Rhône Alpes, Midi Pyrénées, Est et Ile de la Réunion, Mayotte). Pendant la période 2017-2021 nous avons reçu 1096 demandes de PCR CMV sur Guthrie. Etant donné qu'il s'agit d'une technique délicate et longue et jusqu'à présent difficile à automatisée, il reste raisonnable de continuer à centraliser les demandes nationales sur les laboratoires CNR

1.2.2/ Diagnostic de l'infection congénitale à CMV sur échantillon salivaire (Laboratoire associé Necker-Enfants malades)

- ✓ Nous avons évalué dans la mandature 2013 et 2017 les performances de l'utilisation de la salive comme matrice de la PCR CMV pour le diagnostic néonatal de l'infection congénitale à CMV. 11967 échantillons salivaires avaient été testés le cadre du protocole CYMEPEDIA. La technique de PCR CMV salivaire avait une spécificité de 99,7% et une VPP de 55% (Leruez-Ville m et al, CID, 2017). Il y avait des faux positifs (présence d'ADN du CMV dans la salive alors que le nouveau-né n'était pas infecté). Ces faux positifs se présentent avec une charge virale faible (médiane 2,1 log₁₀ copies/ml) alors que lorsque le nouveau-né est réellement infecté la charge virale salivaire est beaucoup plus élevée (7,50 log₁₀ copies/ml en médiane). Les faux positifs du dépistage salivaire s'expliquent par une contamination par de l'ADN viral d'origine maternelle (sécrétions vaginales ou le lait maternel). Ceci implique 2 recommandations 1) Respecter des règles strictes pour effectuer le prélèvement salivaire notamment à faire à distance d'une tétée (voir ANNEXE 1) 2) contrôler tout résultat positif faible (<10⁵ copies/ml) sur un 2ème échantillon.
De 2017 à 2021, nous avons aidé les laboratoires souhaitant mettre en place cette technique (CH Rodez, CHU Marseille, CH des 4 villes, CHU Nantes, CHU Tours, CHU Nancy, CH de valence, CHU St Etienne, CH Troyes). Notre aide a consisté en 1) des recommandations pour la réalisation du prélèvement 2) des recommandations pour l'interprétation des résultats et 3) l'envoi d'échantillons positifs de notre biothèque pour l'aide à la réalisation de la validation de méthode.
- ✓ Dans le cadre de l'étude Cymepedia, nous avons suivi la cinétique des charges virales dans la salive et dans le sang de 260 enfants infectés de la naissance à 2 ans. Nous avons pu montrer que la PCR salivaire était positive chez 100% des enfants jusqu'à 6 mois de vie et qu'une charge virale néonatale <3.0 log était un facteur de bon pronostic (Fourgeaud J, J Pediatrics, 2022, soumis).

Expertise de souches et de prélèvements pour d'autres laboratoires

Nombre de souches ou prélèvements réceptionnés, identifiés et caractérisés pendant la période 2017-2021

Activités d'expertise Necker 2017-2021	Sérologie maternelle IgG, IgM et IgG avidité	Diagnostic prénatal PCR CMV liquide amniotique, sang fœtal	Diagnostic néonatal PCR CMV salivaire	Diagnostic post natal PCR CMV sang séché Guthrie
Nombre total (2017/2018/2019 /2020/2021)	1046 (244/193/233/153/223)	1203 (178/172/264/325/264)	5363 (1082/969/1159/981/1172)	1096 (281/180/229/215/191)
Provenance	Ile de France, régions Nord, (APHP, CHU, CHG, LABM)	APHP, Foch, Hôpital Américain, Amiens, Orléans	Ile de France (APHP, CHG)	Ile de France, Caen, Rouen, Brest, Rennes, Nantes, Toulouse, Grenoble, Lille, Réunion, Reims, Strasbourg, Nancy, Lyon, St Etienne, Mayotte (CHU, CHG, ORL ville, CAMPS)
Délai de rendu moyen	4 jours	2 jours	2 jours	3 semaines
Caractéristiques des cas	516 primo-infections	105 fœtus infectés après infection	181 positifs	108 positifs -49 cas de surdité

	du 1 ^{er} trimestre ou périconceptionnelle	maternelle T1 -16 IMG pour anomalies cérébrales sévères -1 IMG pour détresse maternelle -1 mort fœtale in utéro -15 enfants symptomatiques (8 avec surdité bilatérale, 7 avec surdité unilatérale, 2 avec tableaux neurologiques) -72 enfants asymptomatiques		-18 tableaux neurologiques -35 confirmations d'infection congénitale chez enfants asymptomatiques -6 non documentées
--	---	--	--	--

Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière

1. Les activités au titre de l'expertise microbiologique

- Aide au diagnostic des infections par les HSV et le VZV

Dans le cadre de son activité d'expertise, le laboratoire de Virologie de la Pitié-Salpêtrière a réalisé au cours de la période 2017-2020 les actes suivants :

- Sérologies HSV et VZV effectuées sur des sérums en provenance de laboratoires extérieurs (CHU, CH, privés) pour contrôler des résultats obtenus par une autre technique ou pour effectuer la sérologie différenciée HSV-1/ HSV-2 (environ 150 prélèvements)
- PCR HSV-1, HSV-2 ou VZV effectuées sur des prélèvements biologiques divers (LCS, cutanéomuqueux, LBA...) en provenance de laboratoires extérieurs (CHU, CH, privés), pour contrôler des résultats obtenus par une autre technique (notamment des résultats obtenus sur LCS avec le panel méningoencéphalite BioFire (BIOMERIEUX) ou parce que certains prélèvements ne sont pas pris en charge par certains laboratoires (ex : sang total) (environ 250 prélèvements)

- **Mise au point de nouvelles techniques et transferts de technologie**

Séquençage du complexe hélicase-primase des HSV et du VZV. Le complexe hélicase-primase (HP) constitue la cible d'une nouvelle classe d'antiviraux dirigés contre les HSV et le VZV : les inhibiteurs d'hélicase-primase (IHP). A ce jour, les IHP comptent deux représentants : le pritélivir (PTV), qui est actif uniquement sur les HSV, et actuellement en essai clinique de phase 3 pour le traitement des infections cutanéomuqueuses dues aux HSV résistants à l'aciclovir (ACV) chez des patients immunodéprimés, en comparaison avec le foscarnet (FOS) (NCT03073967), et l'aménamévir (AMNV) qui est actif sur les HSV et le VZV, et disponible en autorisation d'accès compassionnel en France depuis décembre 2021 sous le nom d'AMENALIEF®. Dans le cadre de la prochaine utilisation des IHP en pratique médicale et de la nécessité de rechercher d'éventuelles mutations de résistance, nous avons mis au point la technique de séquençage des gènes codant le complexe HP (UL5/UL52) des HSV-1 et HSV-2 (Collot et al., Antiviral Res, 2016) et le complexe HP (ORF55/ORF6) du VZV (Pacreau et al., Antiviral Res, 2021).

Caractère répliatif ou latent du génome HSV. Nous avons mis au point une technique de transcriptomique ciblée permettant la détection et la quantification i) des transcrits viraux associés à la phase de latence virale (LAT, latency associated transcript) et ii) de certains transcrits viraux associées à la phase lytique (ICP27, gène très précoce ; UL23, gène précoce ; UL19, gène tardif). Cette méthode a été notamment appliquée pour un patient (CHU de Poitiers) pour lequel se posait la question d'une rechute d'un premier épisode de méningoencéphalite herpétique (Catroux et al., Curr Res Transl Med, 2021).

Transfert de technologie vers d'autres laboratoires. En 2018, transfert de la technique de séquençage des gènes UL56 et UL89 pour la recherche des mutations de résistance du CMV au létermovir au laboratoire de Virologie de Nantes (Dr Céline BRESSOLLETTE-BODIN) (Pilorgé et al., Antiviral Res, 2014)

- Génotypage des souches de VZV : identification du caractère sauvage ou vaccinal

En 2018, nous avons mis en place un partenariat avec le laboratoire MSD Vaccins dans le cadre du programme européen EU VZVIP (European Varicella-Zoster Virus Identification Programme). Il s'agit de caractériser la nature sauvage ou vaccinale des VZV détectés dans les échantillons prélevés chez des sujets vaccinés ou des sujets contacts ayant développé des événements indésirables spécifiques suite à la vaccination par les vaccins VARIVAX®, ZOSTAVAX® ou PROQUAD®. La méthode d'identification se déroule en deux étapes :

- 1- Caractérisation VZV sauvage / VZV vaccinal par PCR en temps réel différentielle (selon une technique développée par le Pr J. Breuer, Londres)
- 2- Confirmation par séquençage et identification de 4 SNP (single nucleotide polymorphisms) différents dans les ORF38 et ORF62 (selon la méthode publiée par Quinlivan et al., J Clin Microbiol, 2012)

Au total, nous avons analysé 12 échantillons biologiques (LCS, cutanéomuqueux) : 8 prélèvements ont été reçus dans le cadre du programme EU VZVIP et 4 prélèvements nous ont été envoyés par des laboratoires d'autres CHU (Necker, Genève). Nous avons identifié 11 souches sauvages et une souche vaccinale. La souche vaccinale a été identifiée chez un adolescent immunocompétent de 12 ans présentant des signes de méningite sans éruption cutanée associée. Il avait été vacciné contre la varicelle aux Etats-Unis à l'âge de 2 ans (Ramachandran et al., Viruses, 2021).

- **Organisation de contrôle de qualité interlaboratoires**

En 2017 et 2018, le laboratoire de Virologie de la Pitié-Salpêtrière a organisé deux contrôles de qualité interlaboratoires : (i) un contrôle de qualité pour la détection et la quantification du génome herpesvirus (50 laboratoires participant) et (ii) pour le diagnostic de la résistance des HSV aux antiviraux par méthodes génotypiques et phénotypiques (laboratoires participant)

En 2017, le contrôle de qualité HHVBM-PSL17 avait pour objectif d'évaluer les différentes méthodes d'extraction des acides nucléiques et d'amplification génique pour la détection et la quantification du génome des HSV-1, HSV-2, VZV, et CMV dans différentes matrices biologiques : sang total, liquide de lavage broncho-alvéolaire, milieu de transport pour virus pour le Panel A, et liquide céphalorachidien pour le Panel B. La composition des panels A et B était la suivante :

PANEL A

Echantillon HHVBM-PSL	Matrice	Contenu de l'échantillon			Statut de l'échantillon ^a
		Virus	Souche ^b	Dilution ^c	
A 17-01	LBA	VZV	Oka	10 ⁻⁴	Fréquemment détecté
A 17-02	LBA	HSV-1	KOS	10 ⁻³	Fréquemment détecté
A 17-03	SGT	HSV-1	KOS	10 ⁻³	Détecté
A 17-04	SGT	HSV-2	gHSV-2	10 ⁻³	Détecté
A 17-05	MTV	VZV + HSV-1	Oka + KOS	10 ⁻³ + 10 ⁻⁴	Fréquemment détecté

HSV-1/2 : virus herpes simplex de type 1/de type 2 ; LBA : liquide de lavage broncho-alvéolaire ; MTV : milieu de transport pour virus ; SGT : sang total EDTA ; VZV : virus varicelle-zona.

^aStatut de l'échantillon : un statut est attribué à chaque échantillon en fonction de l'ensemble des résultats qualitatifs de tous les participants. Un échantillon est « fréquemment détecté » s'il est trouvé positif et correctement typé par plus de 95% des participants. Un échantillon est « détecté » s'il est trouvé positif et correctement typé par 60% à 95% des participants. Un échantillon est « rarement détecté » s'il est trouvé positif et correctement typé par moins de 65% des participants. Un échantillon est « négatif » s'il ne contient pas la cible et s'il n'est effectivement détecté par aucun des participants.

^bLes échantillons du panel ont été obtenus par dilution dans les différentes matrices biologiques de stocks des souches virales KOS (HSV-1), gHSV-2 (HSV-2), Oka (VZV).

^cFacteurs de dilution des stocks viraux dans les différentes matrices biologiques.

PANEL B

Matrice	Contenu de l'échantillon	Statut de l'échantillon ^a
---------	--------------------------	--------------------------------------

Echantillon HHVBM-PSL		Virus	Souche ^b	Dilution ^c	
B 17-01	LCS	VZV	Oka	10 ⁻⁴	Fréquemment détecté
B 17-02	LCS	HSV-2	gHSV-2	10 ⁻²	Fréquemment détecté
B 17-03	LCS	Négatif	-	-	Négatif
B 17-04	LCS	HSV-1	KOS	10 ⁻³	Fréquemment détecté
B 17-05	LCS	CMV	AD169	10 ⁻⁴	Fréquemment détecté

CMV : cytomégalovirus ; HSV-1/2 : virus herpes simplex de type 1/de type 2 ; LCS : liquide cébrospinal ; VZV : virus varicelle-zona.

^aStatut de l'échantillon : un statut est attribué à chaque échantillon en fonction de l'ensemble des résultats qualitatifs de tous les participants. Un échantillon est « fréquemment détecté » s'il est trouvé positif et correctement typé par plus de 95% des participants. Un échantillon est « détecté » s'il est trouvé positif et correctement typé par 60% à 95% des participants. Un échantillon est « rarement détecté » s'il est trouvé positif et correctement typé par moins de 65% des participants. Un échantillon est « négatif » s'il ne contient pas la cible et s'il n'est effectivement détecté par aucun des participants.

^bLes échantillons du panel ont été obtenus par dilution dans la matrice biologique LCR de stocks des souches virales KOS (HSV-1), gHSV-2 (HSV-2), Oka (VZV) et AD169 (CMV).

^cFacteurs de dilution des stocks viraux dans la matrice biologique LCR.

En 2018, le contrôle de qualité HHVBM-PSL18 avait pour objectif d'évaluer les différentes méthodes d'extraction des acides nucléiques et d'amplification génique pour la détection et la quantification du génome des HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV et HHV-6 dans des prélèvements de LCS. Au total, 50 laboratoires ont participé à ce contrôle de qualité HHVBM-PSL18. La composition de ce contrôle de qualité était la suivante :

Echantillons ^a HHVBM-PSL	Matrice	Contenus des échantillons ^b	Résultats qualitatifs des PCR (valeurs de Ct) ^c				
			HSV	VZV	CMV	EBV	HHV-6
18-01	LCS	HSV-1 (souche KOS) HHV-6B (souche MAR)	HSV-1 (31,1)	Négatif	Négatif	Négatif	HHV-6 (40,3)
18-02	LCS	VZV (souche Oka) EBV (souche clinique)	Négatif	VZV (27,1)	Négatif	EBV (32,1)	Négatif
18-03	LCS	HSV-2 (souche gHSV-2) EBV (souche clinique)	HSV-2 (25,9)	Négatif	Négatif	EBV (37,3)	Négatif
18-04	LCS	CMV (souche AD169) HHV-6B (souche MAR)	Négatif	Négatif	CMV (28,9)	Négatif	HHV-6 (35,7)

Ct : crossing threshold ; CMV : cytomégalovirus humain ; EBV : virus Epstein-Barr ; HHV-6B : herpèsvirus humain 6B ; HSV-1/2 : virus herpes simplex 1/2 ; LCS : liquide cébrospinal ; VZV : virus de la varicelle et du zona. ^a Echantillons distribués aux laboratoires participants. ^b Les échantillons du panel ont été obtenus par dilution dans la matrice biologique LCS de stocks des souches virales KOS (HSV-1), gHSV-2 (HSV-2), Oka (VZV) et AD169 (CMV). Pour l'EBV, un prélèvement de sang fortement positif en PCR EBV a été utilisé. ^c Valeurs de Ct obtenus après une extraction sur eMAG® (BIOMERIEUX) par : les techniques Artus® HSV-1/2, Artus® CMV et Artus® EBV (QIAGEN) réalisées sur la plateforme RotorGeneQ (QIAGEN) ; les techniques publiées et adaptées sur site pour VZV (Cohrs et al., J Med Virol, 2008) et HHV-6 (Gautheret-Dejean et al., J Virol Method, 2002) réalisées sur la plateforme LightCycler 480 (Roche Diagnostics).

En 2017 et 2018, les contrôles de qualité HSVR PSL17 et HSVR PSL18 avaient pour objectif d'évaluer les différentes méthodes phénotypiques (antivirogrammes) et génotypiques (séquençage) de diagnostic de la résistance des HSV aux antiviraux sur un panel de 3 souches cliniques. Quatre centres ont accepté de participer au contrôle de qualité HSV-R PSL18 : laboratoire de Virologie des Hospices Civils de Lyon, laboratoire de Virologie de l'Hôpital Saint-Louis (Paris), laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène du CHU de Limoges, laboratoire de Virologie de l'Hôpital Bichat-Claude Bernard (Paris), laboratoire de Virologie et Chimiothérapie de l'Institut REGA (Louvain, Belgique). La composition des panels était la suivante :

Echantillon EIL HSVR PSL17	Typage HSV	Patient				Sensibilité aux antiviraux	
		Sexe	Age	Lésions	Contexte clinique	ACV	FOS
N°1	HSV-1	F	8	Bouche	Déficit immunitaire combiné par déficit en DOCK8	R	S
N°2	HSV-2	H	55	Sacrum	Greffé rénal	S	S
N°3	HSV-2	H	51	Scrotum	Patient HIV + et greffé rénal	R	S

ACV : aciclovir ; F : femme ; FOS : foscarnet ; HIV : virus de l'immunodéficience humaine ; H : homme ; HSV-1/2 : virus herpes simplex 1/2.

Echantillon EIL HSVR PSL18	Typage HSV	Patient				Phénotype		Génotype	
		Sexe	Age	Lésions	Contexte clinique	ACV	FOS	TK	POL
N°1	HSV-1	F	42	Bouche	Hémopathie	S	S	+	+
N°2	HSV-1	H	52	Bouche	Grefe de CSH	R	S	+	+
N°3	HSV-2	H	50	Génital	Infection par le HIV	R	S	+	+

ACV : aciclovir ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; F : femme ; FOS : foscarnet ; HIV : virus de l'immunodéficience humaine ; H : homme ; HSV-1/2 : virus herpes simplex 1/2 ; R : résistant ; S : sensible ; TK : thymidine kinase ; POL : ADN polymérase.

En 2019, les contrôles de qualité n'ont pas été organisés du fait du lancement de l'étude RetroAlpha 14-18. En 2020 et 2021, l'organisation de ces contrôles de qualité n'a pas été possible du fait du surcroît d'activité lié à la pandémie de COVID-19.

- **Evaluation de trousse diagnostiques**

Au cours de la période 2017-2021, nous avons évalué plusieurs trousse diagnostiques :

PCR quantitatives HSV-1/2 et VZV (Vela Diagnostic)

Nous avons évalué les trousse Sentosa® HSV-1/2 et VZV PCR Test sur 40 prélèvements biologiques et contrôles de qualité du QCMD précédemment caractérisés par nos techniques de routine. L'extraction et la mise en tube a été effectuée sur l'automate Sentosa SX101 et l'amplification sur un Rotor-Gene Q (QIAGEN). Les résultats ont été analysés grâce au logiciel Sentosa SA Reporter. Les résultats de cette évaluation étaient excellents, avec une concordance de 97,5% (un seul prélèvement a donné un résultat discordant), et une bonne corrélation en termes de quantification de charges virales.

PCR triplex quantitative HSV-1/HSV-2/VZV (Eurobio)

Les mêmes prélèvements ont été utilisés en parallèle pour l'évaluation de la nouvelle trousse proposée par Eurobio pour une PCR triplex quantitative HSV-1/HSV-2/VZV. Les prélèvements ont été extraits sur l'automate EMAG (BIOMERIEUX), la mise en plaque sur l'ESTREAM (BIOMERIEUX), et l'amplification sur le CFX96 (BIORAD). Les résultats de cette évaluation étaient relativement mauvais, avec 15 résultats discordants (concordance : 62,5%), mettant en évidence un problème de sensibilité de la technique. Le laboratoire EURO BIO travaille à l'amélioration de cette PCR triplex quantitative.

Adaptation des tests Simplexa® HSV1&2 direct kit et Simplexa® VZV direct kit (DIASORIN)

Nous avons achevé l'évaluation, initiée fin 2018, de l'utilisation de 25 µL de prélèvement de LCS, au lieu des 50 µL préconisés par le fabricant, pour les PCR HSV-1/2 et VZV effectuées avec les tests Simplexa® HSV1&2 et Simplexa® VZV direct kits sur les automates LIAISON MDX. Nous avons comparé les valeurs de Ct obtenues avec les volumes de 25 µL et 50 µL pour 60 prélèvements positifs pour HSV et 60 prélèvements positifs pour VZV (72 LCS et 48 échantillons du contrôle de qualité QCMD). La concordance entre les deux volumes testés était de 100% et les moyennes des différences

de valeur de Ct (Ct [25-50]) étaient de -0,1, -0,1 et -0,2 pour HSV-1, HSV-2 et VZV, respectivement. Ces résultats permettent donc valider l'utilisation d'un volume de 25 µL de prélèvement pour la détection dans les LCS des HSV et du VZV avec les tests Simplexa® HSV1&2 et Simplexa® VZV direct kits sur les automates LIAISON MDX. Cette évaluation a été présentée au 31^e congrès ECCMID (Burrel et al., communication orale, ECCMID 2021).

Trousse Allplex™ Genital Ulcer Assay (Seegene)

Cette étude a été pilotée par le CNR IST bactériennes – LA de Cochin pour la Syphilis, dirigé par le Pr Nicolas DUPIN. Au CNR Herpèsvirus – LA de la Pitié-Salpêtrière, nous avons vérifié les résultats obtenus pour la détection des HSV par la trousse Allplex™ Genital Ulcer Assay à l'aide des techniques implémentées dans notre laboratoire. La concordance était de 97,5%. Cette évaluation a fait l'objet d'une publication (Grange P et al., J Clin Microbiol 2021).

PCR quantitatives R-GENE® HSV1&2 et VZV (BIOMERIEUX)

L'évaluation de la nouvelle trousse de PCR quantitative R-GENE® HSV1&2 et VZV (BIOMERIEUX) a concerné les 2 applications suivantes :

- Quantification du génome du HSV-1 dans 50 prélèvements de lavage broncho-alvéolaire (LBA) de patients intubés/ventilés avec expression des résultats en copies de génome viral/million de cellules (en utilisant la trousse CELL Control R-GENE®). Comparaison des résultats avec notre technique de PCR « maison » (Burrel et al., J Virol Method, 2012).
- Quantification du génome du VZV dans 60 prélèvements de natures différentes : sang total, liquide cébrospinal (LCS) et prélèvements cutanéomuqueux sur milieu de transport. Comparaison des résultats avec notre technique de PCR « maison » (Burrel et al., J Virol Method, 2012).

L'évaluation a été effectuée sur la chaîne Argène Solution (extracteur EMAG et distributeur ESTREAM) avec l'amplificateur LC480 (ROCHE DIAGNOSTICS). Les résultats de cette évaluation ont permis de montrer les très bonnes performances de cette trousse R-GENE® HSV1&2 et VZV pour l'activité diagnostique et le suivi virologique des infections par les HSV et le VZV. Cette trousse a été depuis mise en place pour l'activité diagnostique dans le laboratoire de virologie de la Pitié-Salpêtrière. Les résultats de cette évaluation ont été présentés sous forme de poster au congrès européen de virologie (ESCV) à Copenhague en avril 2019 (Boutolleau et al., communication affichées, ESCV, Copenhague, 2019).

3.2 Conseil aux professionnels ou aux autorités de santé

Conseil aux professionnels de santé :

Infection congénitale à CMV :

L'activité de conseil pour la prise en charge de l'infection congénitale à CMV est très active : les membres du CNR sont très sollicités pour :

- une aide à l'interprétation des sérologies CMV (au moins 2 nouveaux dossiers par jour).
- une aide à la prise en charge d'une primo-infection maternelle avérée ou d'une infection fœtale avérée (environ 4 nouveau cas par semaine à Necker)
- L'aide à la prise en charge des nouveaux-nés infectés

Les sollicitations viennent des collègues biologistes, obstétriciens et sage-femmes ou des patientes. Les conseils pour les collègues sont gérés par email ou téléphone. Concernant les patientes, nous les adressons au diagnostic prénatal pour des consultations en présentiel ou des téléconsultations auxquelles nous participons. Le centre de Necker a d'ailleurs mis en place une téléconsultation pour l'ensemble des CPDPN.

Nous recevons des appels téléphoniques quotidiens ou des emails de médecins, sages-femmes ou de patients (ayant trouvé nos coordonnées par internet) pour des conseils concernant l'interprétation de résultats de tests sérologiques pendant la grossesse ou dans le cadre des dons de gamètes. Il s'agit parfois de conseils pour entreprendre une grossesse après une primo-infection, de conseils sur la prise en charge de l'infection fœtale puis pédiatrique. Par ailleurs, nous conseillons aussi nos collègues biologistes sur les performances et interprétation des techniques (sérologie mais aussi PCR CMV sur salive...). Le Pr Sophie Alain, le Dr S Hantz assurent la permanence du conseil sur l'infection congénitale à CMV au laboratoire CNR, avec environ un appel ou contact par jour A Necker le Dr Leruez-Ville reçoit environ 2 à 3 appels par jour. Nous recevons par ailleurs de nombreux tubes pour expertise sérologique et diagnostics prénatal et néonatal tant à Limoges qu'à Necker. Nous avons noté une augmentation des demandes concernant la prise en charge des infections congénitales et une augmentation très importante des conseils sur les choix thérapeutiques chez les enfants

infectés. La mise en place du dépistage en janvier 2020 à Limoges a également considérablement augmenté les échanges avec les gynécologues obstétriciens publics ou privés en plus du staff hebdomadaire, et nous accompagnons les équipes dans cette démarche.

Prise en charge et traitement des infections à CMV, résistance aux antiviraux et nouvelles molécules thérapeutiques anti-CMV

- Conseil par mail ou téléphone auprès des Pr S Alain ou S Hantz qui centralisent les conseils aux cliniciens pour toute la France au laboratoire CNR de Limoges, et assurent une permanence téléphonique et par mail.
- La période de confinement puis de déconfinement a exigé une grande disponibilité pour conseiller les praticiens et les aider dans les choix thérapeutiques pour les patients difficiles à traiter ou des infections à CMV complexes notamment sous Belatacept, ou encore pour des infections à CMV hors transplantation, survenant sous biothérapies. De même toute la période des inclusions dans le protocole Solstice (traitement par maribavir des patients non répondeurs) puis le conseil aux cliniciens pour les demandes d'ATU en cas de multirésistance chez les patients immunodéprimés, notamment sur la place respectives des nouveaux antiviraux et des immunoglobulines et la surveillance de l'efficacité (plusieurs appels et mails quotidiens de l'ensemble de France métropolitaine Suisse et DOM TOM)).
- Implication forte de S Alain dans le conseil pour les molécules en ATU, indication, dosages, suivi et associations et l'obtention des nouvelles molécules pour les patients avec échange avec l'ANSM et les industriels. Notamment Cytotect CP, Maribavir, letermovir. Et dans le suivi des patients sous letermovir hors AMM.

Autres infections à CMV

- Le laboratoire CNR est également fréquemment sollicités par les médecins internistes ou généralistes pour des suspicions de CMV ou des infections à CMV ou à EBV atypiques ou persistantes. Ou encore des formes inhabituelles de primo-infection (pic d'immunoglobuline monoclonale, thrombocytopénie, thrombose mésentérique, CMV sur MICI ou après biothérapie, uvéites de l'immunocompétent...), et nous accompagnons les cliniciens dans la prise en charge de ces patients.

Infections à HSV et VZV

- Les Drs David Boutolleau et Sonia Burrel reçoivent quotidiennement 5 à 10 appels téléphoniques ou courriels pour des questions concernant le diagnostic, la prise en charge thérapeutique ou la recherche de résistance aux antiviraux des infections par les HSV, le VZV, ou le CMV.
- Le Dr David Boutolleau participe à la RCP « Immunité et Infection », organisée tous les 15 jours sur le site de la Pitié-Salpêtrière, concernant la prise en charge des infections virales opportunistes chez les patients immunodéprimés,
- et à la RCP « Complications infectieuses des biothérapies en neurologie » organisée tous les mois sur le site de la Pitié-Salpêtrière. Il participe également à la RCP nationale « encéphalite infectieuse » organisée par le Pr JP. Stahl.
- Le Pr S Alain et le Pr S Hantz reçoivent également régulièrement des appels pour des cas difficiles d'infection à HSV ou VZV ou des résistances. Ils font appel si nécessaire à leurs collègues du laboratoire associé.

Infections à autres Herpesvirus

- Globalement le laboratoire de Grenoble gère par année une 30aine de prestations de conseil sur l'EBV dont environ 5 à 10 sont envoyés par les coordonnateurs du CNR Herpesvirus, à Limoges. Les personnes qui nous contactent sont principalement des médecins cliniciens et des collègues biologistes. Concernant l'EBV, la prestation de conseil porte le plus souvent sur l'interprétation de résultats de tests sérologiques EBV ou sur la discussion autour de cas graves ou atypiques d'infection à EBV.
- Les conseils concernant les infections à HHV6 sont, si nécessaire, aiguillés vers Limoges ou la Pitié. Les demandes concernent le plus souvent des recherches d'ADN intégré ou des atteintes neurologiques.

RCP Nationales

- Le Pr S Alain le Dr Boutolleau et le Pr P Morand participent à une RCP nationale sur les encéphalites infectieuses au titre du CNR des Herpesvirus

Conseil aux autorités de santé :

Infection à CMV

- Le CNR participe au réseau ECCI (European Congenital CMV Initiative). Il s'agit d'un réseau d'experts travaillant sur l'infection congénitale à CMV et dont le but est d'accroître les connaissances du public et des professionnels de santé sur l'infection congénitale à CMV et de promouvoir la recherche sur cette thématique. Ce groupe est organisé en société hébergée par la European Society of Clinical Virology. Marianne Leruez-Ville fait partie du board en tant que trésorière. Le board se réunit une fois par mois. ECCI organise un meeting tous les 2 ans, le dernier meeting a été organisé par Marianne Leruez-Ville à Paris (Co-Présidente) (Novembre 2020).
- Participation au groupe HCSP réuni pour émettre des recommandations concernant la prise en charge de l'infection congénitale à CMV en 2018
 - Sophie Alain : membre du groupe
 - Marianne Leruez-Ville : expert audité
 Avis sur le dépistage du CMV, avis 2018, et publication : (Billette de Villemeur et al. BMJ 2020) e
- Expert auprès de l'Académie de Médecine (M Leruez, Avis sur le dépistage CMV 2019).
- Participation à un groupe « statut du CMV en AMP » Agence de BioMédecine 2022
 Experts audités (Marianne Leruez-Ville, Sophie Alain, Sébastien Hantz)
- Participation en tant qu'expert (S Alain) sur les herpes virus à la commission scientifique de la CHAB, concernant les décisions d'évolution de la nomenclature des actes médicaux et les recommandations. (durant la mandature, révision de la nomenclature concernant EBV)
- Le CNR participe à la surveillance des nouveaux antiviraux disponibles en ATU (S Alain intervient en tant qu'expert auprès de l'ANSM pour les ATU), et auprès de la HAS pour valider les indications d'AMM des anti-CMV : S Hantz (Letermovir) et Sophie Alain (Foscarnet).
- S Alain : Relecture de documents d'hygiène et sécurité INPES concernant la transmission nosocomiale des infections à VZV.
- S Alain : Relecture de la fiche de formation destinée aux pharmaciens d'officine pour le Moniteur des Pharmacies (mars 2019)
- Le CNR intervient également en tant qu'expert pour les autorités de santé d'autres pays notamment pour expertiser des dossiers de Centres de Référence (S Alain, Sciensano, 2020)
- Etudes commanditées par les autorités de santé : S Alain a été sollicitée pour travailler en collaboration avec le Dr T. Galperine, (CHU de Lille), sur le risque de transmission du CMV à partir des selles lors d'une transplantation fécale. La présence du CMV dans les selles de patients immunodéprimés présentant une infection active à CMV a été démontrée par PCR au laboratoire CNR. L'étude TransfeCMV a donc été mise en place pour étudier le pouvoir infectieux réel de ces virus et quantifier la charge virale fécale chez les donneurs de selles potentiels. Etude TransfeCMV (NCT02694484) 500 patients inclus. Etude prospective de séroprévalence et de la détection du CMV par PCR dans les selles des volontaires sains séropositifs remplissant les critères de don de selle après vérification de la sérologie CMV IgG et IgM. Etude mise en œuvre en collaboration avec le Dr T Galperine, infectiologue à Lille les CIC de Limoges et de Lille et la virologie de Lille) Après optimisation de la méthode de recueil des selles pour limiter la présence d'inhibiteurs, aucune PCR CMV n'a été identifiée comme positive dans les selles des volontaires séropositifs IgG ou IgM, ou en cours de primo infection. La culture CMV « sensible » par centrifugation de l'inoculum, n'a pas permis de montrer la présence de virus infectieux chez les volontaires porteurs d'IgM CMV. Rapport à l'ANSM en 2019. Présentation au congrès de la RICAI 2019 et Publication soumise dans CID en 2022.
- Les membres du CNR ont participé à plusieurs conférences de consensus nationales et internationales en tant qu'expert soit dans le domaine de l'infection congénitale à CMV (M Leruez, pour le consensus européen 2017,

S Alain) pour le consensus international 2017) Soit dans le domaine des résistances aux antiviraux (S Alain, consensus international 2014 puis 2018 (Kotton et al, Transplantation 2018) et revue d'avis d'experts 2021 (Transplantation, sous presse) ou de la prise en charge des infections à CMV .

Guides élaborés

- Plaquette de conseils d'Hygiène, mise à jour, sur le site du CNR et en gynécologie
- Fiche technique prélèvement salivaire pour diagnostic de l'infection congénitale chez le nouveau-né (site du CNR)
- Algorithme de prise en charge des suspicions d'infection congénitale (site du CNR)
- D Boutolleau, S Burrel, S Hantz et S Alain participent aux recommandations de prise en charge des infections ORLs à Herpèsvirus pour la Société Française d'OtoRhino Laryngologie. Recommandations publiées pour l'ensemble des virus dans un ouvrage collectif en 2021 coordonné par la Virologie par S Alain et Bruno Lina
- Les différents membres du CNR participent à la révision du prochain guide REMIC pour la microbiologie/virologie médicale
- S Hantz a coordonné un numéro spécial de la Revue Française des laboratoires sur Virus et transplantation en 2020.
- M Leruez a proposé un algorithme décisionnel de prise en charge de l'infection congénitale à CMV dans le journal international. AJOG, en 2021
- P Coste Mazeau, S Hantz et S Alain ont proposé une prise en charge des infections congénitales avec un algorithme décisionnel tenant compte des propositions de l'équipe de Necker dans les feuillets de biologie et lors d'une intervention au collège de microbiologie des Hôpitaux. En 2021

Modalités et cibles de la diffusion des données de surveillance et des productions du CNR / Rétro-information aux partenaires

- Newsletter annuelle pour le recensement des infections congénitales et pour la surveillance des infections néonatales à HSV, adressée à l'ensemble du réseau et consultable sur le site du CNR
- Nombreuses conférences invitées permettant la diffusion des données de surveillance de résistance (cf liste) et des recommandations du CNR

Le CNR Herpèsvirus – LA Pitié-Salpêtrière a organisé le vendredi 14 juin 2019 une journée scientifique d'information sur les infections par les alphaherpèsvirus (HSV et VZV). Il s'agissait de faire le point sur les dernières avancées et connaissances dans les domaines des infections pulmonaires, oculaires, neurologiques et mère/enfant par les HSV et VZV, ainsi qu'en matière de résistance des HSV et VZV aux antiviraux, de phylogénie des HSV, et de vaccination anti-VZV. Enfin, les premiers résultats de l'étude RetroAlpha 14-18 ont été présentés à cette occasion. Cette réunion a réuni 70 biologistes venant de CH et de CHU de Paris/Région parisienne et de Province. Ce type de journée est appelé à être renouvelé.

Journée scientifique d'information sur les infections par les alphaherpèsvirus : virus herpes simplex (HSV) et virus de la varicelle et du zona (VZV)

Vendredi 14 juin 2019 - Hôpital Pitié-Salpêtrière - Bâtiment d'écologie cellulaire

Organisée par le Dr David BOUTOLLEAU et le Dr Sonia BURREL

Centre National de Référence (CNR) Herpèsvirus - Laboratoire associé

Programme de la journée

9h30 - 9h45	Accueil des participants	
9h45 - 10h00	Dr David BOUTOLLEAU et Dr Sonia BURREL Service de virologie - Hôpital Pitié-Salpêtrière	Présentation de la journée
10h00 - 10h30	Pr Charles-Edouard LUYT Service de médecine intensive réanimation Hôpital Pitié-Salpêtrière	Atteintes pulmonaires par HSV et VZV
10h30 - 11h00	Dr Antoine ROUSSEAU Service d'ophtalmologie - Hôpital Bicêtre	Atteintes oculaires par HSV et VZV
11h00 - 11h30	Pause-café	
11h30 - 12h00	Pr Flore ROZENBERG Service de virologie - Hôpital Cochin	Atteintes neurologiques par HSV et VZV
12h00 - 12h30	Dr David BOUTOLLEAU Service de virologie - Hôpital Pitié-Salpêtrière	Premier bilan de l'étude nationale des infections neuroméningées par HSV et VZV
12h30 - 13h00	Dr Valérie MARTINEZ-POURCHER Service des maladies infectieuses et tropicales Hôpital Pitié-Salpêtrière	Vaccination anti-varicelle et anti-zona
13h00 - 14h15	Déjeuner	
14h15 - 14h45	Dr Marianne LERUEZ-VILLE Service de virologie - Hôpital Necker	Infections mère/enfant par HSV et VZV
14h45 - 15h15	Dr David BOUTOLLEAU et Dr Sonia BURREL Service de virologie - Hôpital Pitié-Salpêtrière	Bilan de dix années de diagnostic de la résistance des HSV et VZV aux antiviraux
15h15 - 15h45	Dr Dimitri TOPALIS Institut REGA pour la recherche médicale Université de Louvain, Belgique	Résistance des HSV et VZV aux antiviraux : aspects moléculaires et relations structure-activité
15h45 - 16h10	Dr Sonia BURREL Service de virologie - Hôpital Pitié-Salpêtrière	Histoire évolutive des virus herpes simplex (HSV)
16h10 - 16h30	Tous les participants Dr David BOUTOLLEAU et Dr Sonia BURREL Service de virologie - Hôpital Pitié-Salpêtrière	Questions diverses et conclusions
Fin de la journée		

Site internet

- Adresse du site internet : www.unilim.fr/cnr-cytomegalovirus/
- **Elargi en 2018 aux autres herpesvirus**
- Mise à jour et diffusion des évaluations techniques et des recommandations du CNR sur le site du CNR
- Diffusion de la version publique du rapport annuel
- Lien avec d'autres sites sur le sujet notamment dans le cadre de l'infection congénitale à CMV
- Diaporamas des conférences et FMCs
- Création d'une page spécifique HSV /VZV en cours

- Intégration de la base de données résistance CMV (en cours)

Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)

HSV-VZV

Boutolleau D. Le zona (Le magazine de la santé / Allô Docteurs [Drs Marina Carrère d'Encausse et Michel Cymes], France 5, 8 mai 2017)

Boutolleau D. Fièvre, antibiotiques, varicelle : comment se soigner ? (E=M6 [Mac Lesggy], M6, 14 janvier 2018)

Boutolleau D. Peut-on avoir des relations sexuelles en cas d'herpès génital ? (Le Figaro.fr Santé, 20 décembre 2019)

Boutolleau D. Bouton de fièvre : pourquoi est-il impossible de se débarrasser de son herpès labial ? (Le Figaro.fr Santé, 28 novembre 2019)

Boutolleau D. Le zona (Le magazine de la santé / Allô Docteurs [Drs Marina Carrère d'Encausse et Michel Cymes], France 5, 24 mai 2021)

Boutolleau D. Contre l'herpès, l'espoir d'un traitement à l'efficacité durable (Le Figaro.fr, 15 août 2021)

Boutolleau D. Ma vie de patient : l'herpès (France Inter, 26 septembre 2021)

3.3 Surveillance

Surveillance nationale des cas d'Infection congénitale à CMV et néonatales à Herpes simplex

Ces deux bases de données déclaratives ont été mises en place par le CNR cytomégaloivirus puis développées constamment dans la mandature 2017-2021 par le Laboratoire CNR pour mieux reconnaître le risque associé à ces deux infections.

L'herpès est une infection grave du nouveau-né, souvent méconnue car survenant sans antécédent d'herpès génital clinique, justifiant une surveillance de son incidence et de ses formes cliniques la plus exhaustive possible.

L'infection congénitale à CMV est mal reconnue en l'absence de dépistage systématique, les pratiques des centres pour la prise en charge diffèrent. Par ailleurs l'infection à CMV elle-même est souvent méconnue de s professionnels de santé. Cette base qui recueille de façon détaillée les informations sur la grossesse, les interruptions de grossesse et le devenir des enfants est à la fois un moyen de sensibiliser les praticiens, sage femmes, pédiatres et virologues, une méthode d'étude des pratiques, et un outil indispensable pour évaluer l'impact de toute future politique de dépistage ou de vaccination CMV. De la déclaration manuelle en 2006 nous avons évolué vers une déclaration en ligne et à ce jour plus de 900 cas sont intégrés à la base anonymisée, validée par la CNIL. Le logiciel VOOZANOO (Epiconcept) est déjà utilisé par d'autres CNRs et par Santé Publique France qui peut donc aisément solliciter des extractions de données. Par ailleurs une version anglaise du questionnaire peut permettre son utilisation dans d'autres pays d'Europe.

Description du réseau de partenaires :

Pour la surveillance des infections materno-fœtales (infections néonatales à HSV, infections congénitales à CMV), le réseau de partenaire est composé de 69 CPDPN/obstétriciens, 55 laboratoires, 74 pédiatres et autres spécialités (pour le suivi de l'enfant), réparties dans 43 villes recouvrant les 12 régions de la France métropolitaine et 5 départements d'outre mer.

Evolution du réseau de partenaires pour la surveillance des infections néonatales à HSV et des infections congénitales à CMV			
Année	2019	2020	2021
Laboratoires	50	52	55
CPDPN / Obstétriciens	51	54	69
Pédiatres	58	61	74

Médecins ayant un accès à la plateforme Voozano (déclaration en ligne / CMV congénital)	91	102	137
---	----	-----	-----

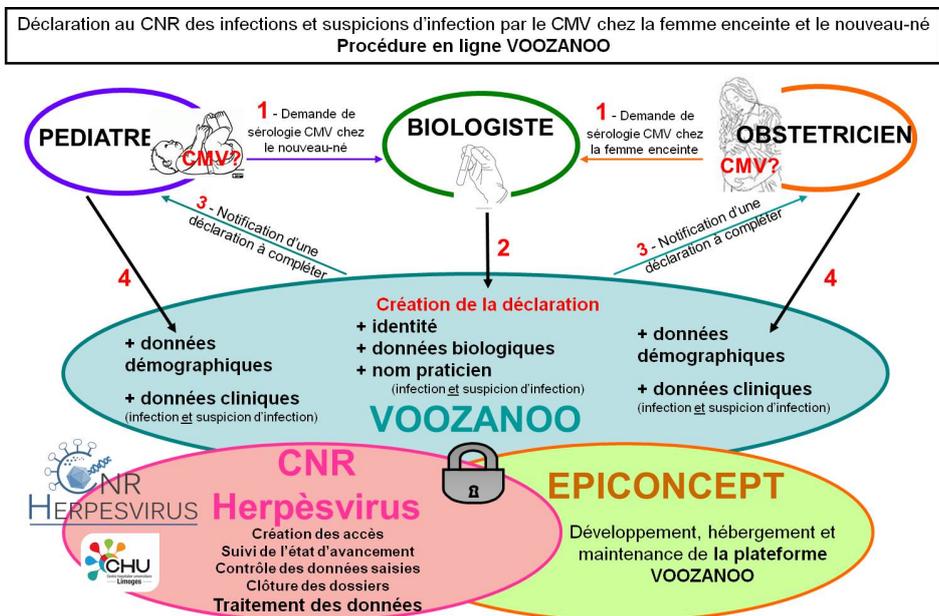
Au sein de ce réseau, 137 médecins ont un accès à la plateforme de déclaration en ligne des infections congénitales à CMV, ce qui représente 35 de plus par rapport à l'année 2020.

Cf annexe: Réseaux de surveillance : Réseau de partenaires pour le recueil de déclarations et de souches pour les infections materno-fœtales

Cf annexe : Réseaux de surveillance : Réseau de partenaires pour la déclaration en ligne des cas d'infection congénitale à CMV (plateforme Voozano)

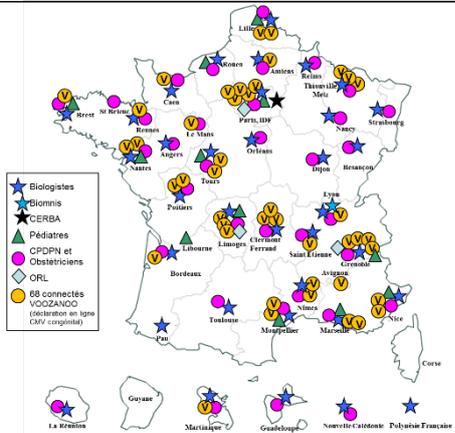
Cf site internet de « la Fédération Française des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal » : <http://www.cpdpn.fr/>

La base CMV congénitale est une base de données nationale utilisant le logiciel VOOZANO, par le laboratoire coordonnateur au CHU de Limoges. Elle est opérationnelle et autorise des développements vers des bases d'imagerie notamment échographique ou RMN permettant également aux praticiens de confronter leurs cas cliniques aux cas déjà identifiés. Cette base a reçu l'autorisation du CCTIRC et de la CNIL le 24 Novembre 2015. Le questionnaire en format texte est présenté en annexe.

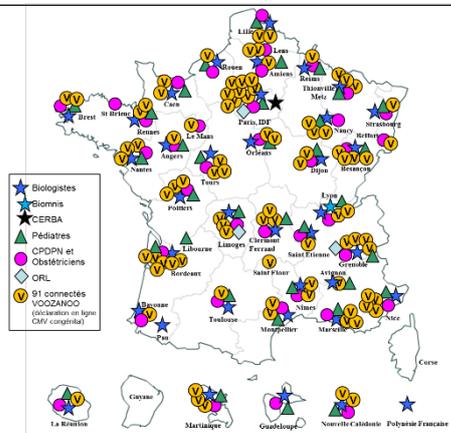


Répartition géographique du réseau de 2018 au 31 décembre 2021 :

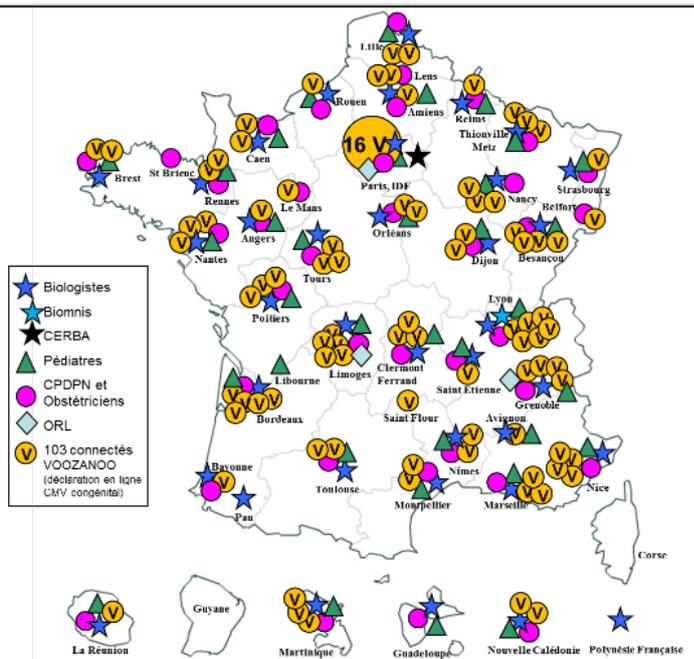
Répartition géographique du réseau de surveillance des infections materno-fœtales en 2018



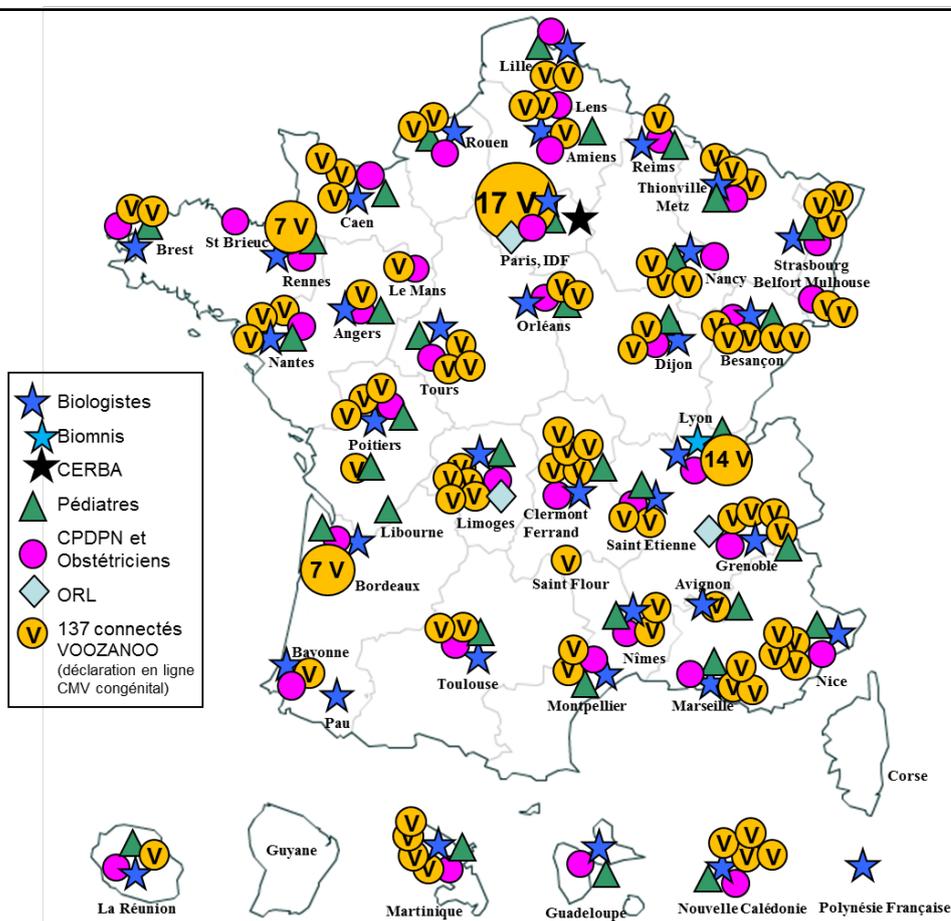
Répartition géographique du réseau de surveillance des infections materno-fœtales en 2019



Répartition géographique du réseau de surveillance des infections materno-fœtales en 2020



Répartition géographique du réseau de surveillance des infections materno-fœtales en 2021



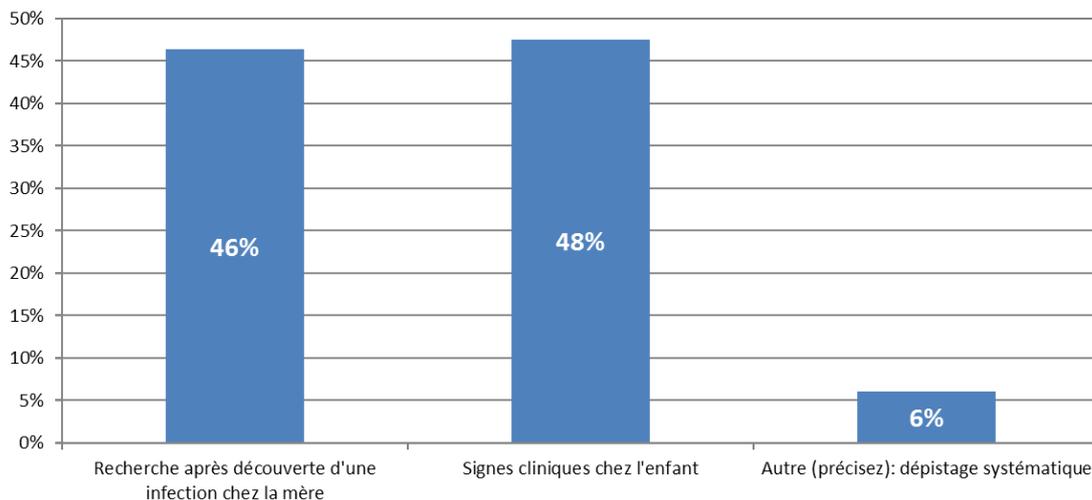
Surveillance des infections néonatales à Herpes simplex (Laboratoire CNR Limoges)

De 2017 à 2021, la fréquence se situe aux alentours de 2,2 cas d'infection néonatale à HSV déclarés pour 10000 naissances :

Nombre de cas de HSV néonatal déclarés	Nombre de naissances annuel dans les centres concernés
80	365608
Incidence	
0,022%	

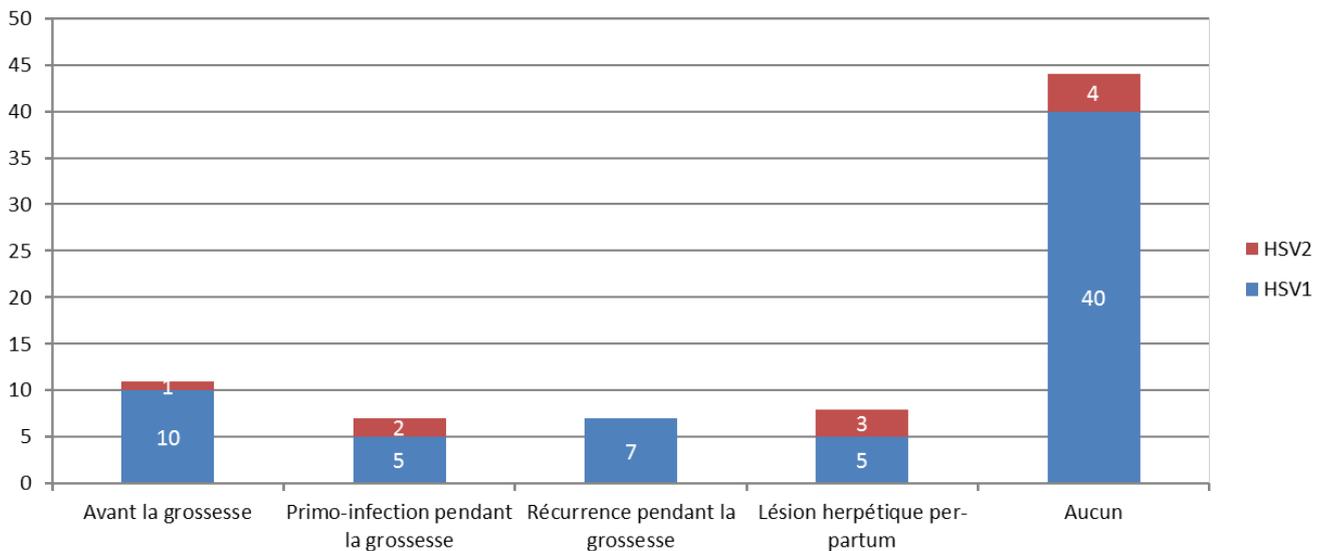
Dans 6% des cas, c'est par dépistage automatique du nouveau-né que l'infection néonatale à HSV a été découverte :

Contexte de la découverte des infections néonatales à HSV déclarés de 2017 à 2021



Dans 56% des cas, il n'y avait pas d'antécédent maternel d'herpès génital :

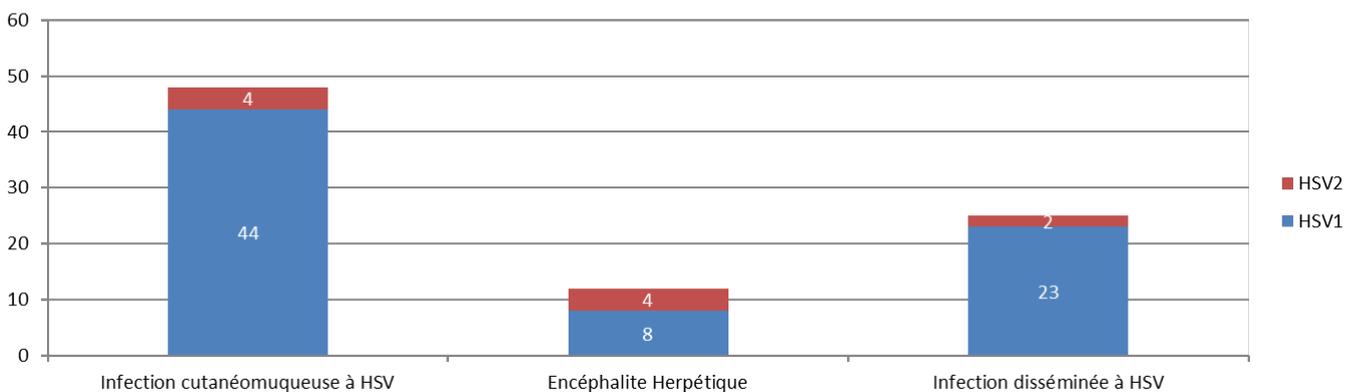
Antécédents maternels d'herpès génital et types d'infection néonatale de 2017 à 2021



Entre 2017 et 2021, ont été déclarés 48 infections cutanéomuqueuses à HSV, 12 encéphalites herpétiques et 25 infections disséminées à HSV.

88% de ces infections étaient de type HSV1.

Tableau clinique des infections néonatales à HSV déclarés entre 2017 et 2021



Exemple à partir de deux cas :

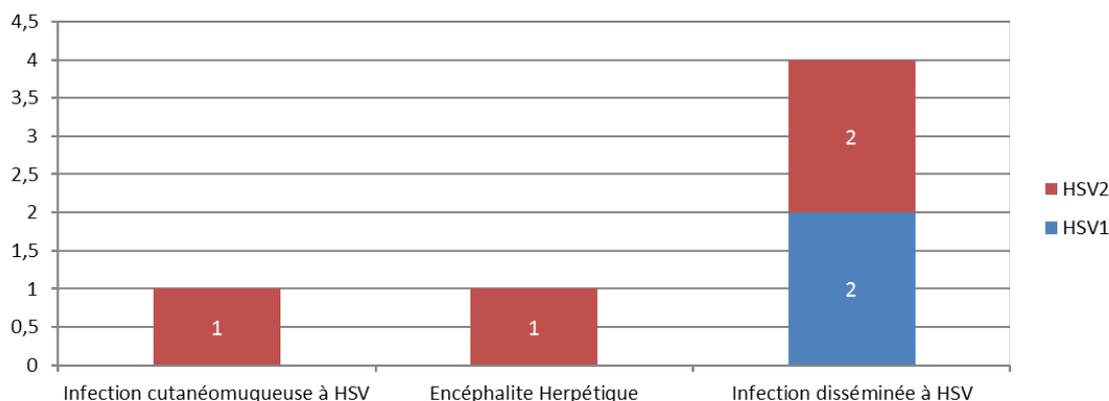
Cas du centre hospitalier de la Côte Basque : infection cutanéomuqueuse à HSV2 découverte à 2 jours de vie dans le cadre d'un dépistage systématique (échantillon oculaire positif). Antécédents maternels de récurrences herpétiques génitales. Absence de récurrence maternelle durant la grossesse mais prophylaxie par Zelitrex 1 mois avant l'accouchement. Pas de lésions maternelles a priori lors de l'accouchement, pas de prélèvement effectué chez la mère. Absence de signe clinique chez l'enfant. Traitement par pommade ophtalmique d'aciclovir. Evolution favorable. Conclusion à un probable portage herpétique simple.

Cas du CHU d'Amiens : infection disséminée à HSV1, découverte à 11 jours de vie du nourrisson, dans un contexte de difficulté alimentaire depuis J6 et d'apparition de signes cliniques. Aucun antécédent maternel d'herpès génital, mais herpès labial chez le papa au moment de la naissance. Présence du virus dans le sang, les yeux et le nez. Enfant traité par voie intraveineuse à l'aciclovir. Evolution non favorable : défaillance multiviscérale, acidose métabolique, hyperlactatémie, cytolyse hépatique majeure, thrombopénie, leucopénie, CIVD. Décès du nourrisson à J11.

Sur les 80 cas d'infection néonatale à HSV déclarés de 2017 à 2021, tous ont été traités par un antiviral (aciclovir) sauf 5 nourrissons.

6 infections ont conduit à la mort du nourrisson, soit 7.5% des cas déclarés. Il s'agissait pour 4 d'entre eux d'une infection disséminée à HSV. De même, il s'agissait pour 4 nourrissons d'une infection par HSV2 :

Infektions néonatales à HSV ayant conduit au décès du nourrisson entre 2017 et 2021



Surveillance nationale des cas d'infection congénitale à CMV (Laboratoire CNR Limoges et Laboratoire associé Necker)

Fin 2016, a été instaurée la déclaration en ligne sur la Plateforme Voozanoo™ (Epiconcept). Les données maternelles, fœtales et néonatales sont collectées directement sur ce site. La transition vers ce mode de déclaration est encourageante.

Tous les cas ont été saisis dans cette base de données, soit par les médecins, soit par le CNR Herpès Virus à partir de fiches papier, tableur Excel ou comptes rendus d'hospitalisation.

A noter, les fiches papier ont été supprimées fin 2018.

Entre 2017 et 2021 la grande majorité des cas sont déclarés en ligne. Les cas 2021 ont tous été déclarés en ligne.

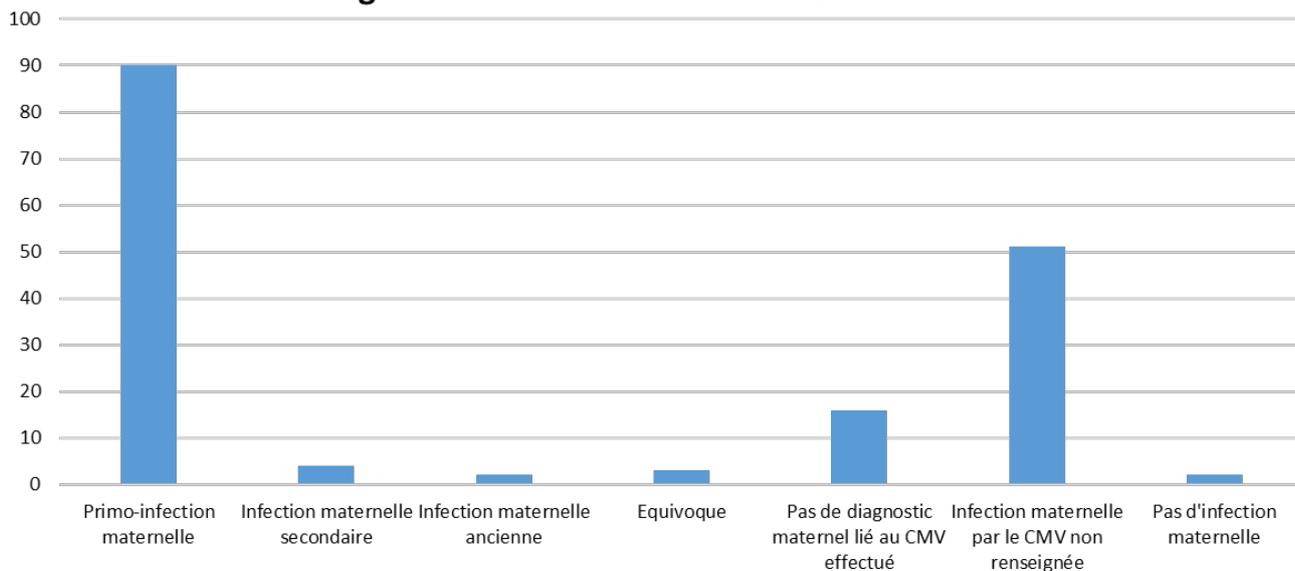
1. En 2021

En 2021, 168 fiches ont été enregistrées dans la base. Elles regroupent :

- Les infections maternelles documentées
- Les suspicions d'infection maternelle
- Les infections diagnostiquées en période anténatale
- Les suspicions d'infection en période anténatale
- Les infections des nouveau-nés
- Les suspicions d'infection des nouveau-nés

Toutes ne sont pas complètement renseignées, selon la période à laquelle de diagnostic a été posé (difficulté à récolter les données sur la grossesse au moment du diagnostic du nouveau-né, grossesses perdues de vue...) :

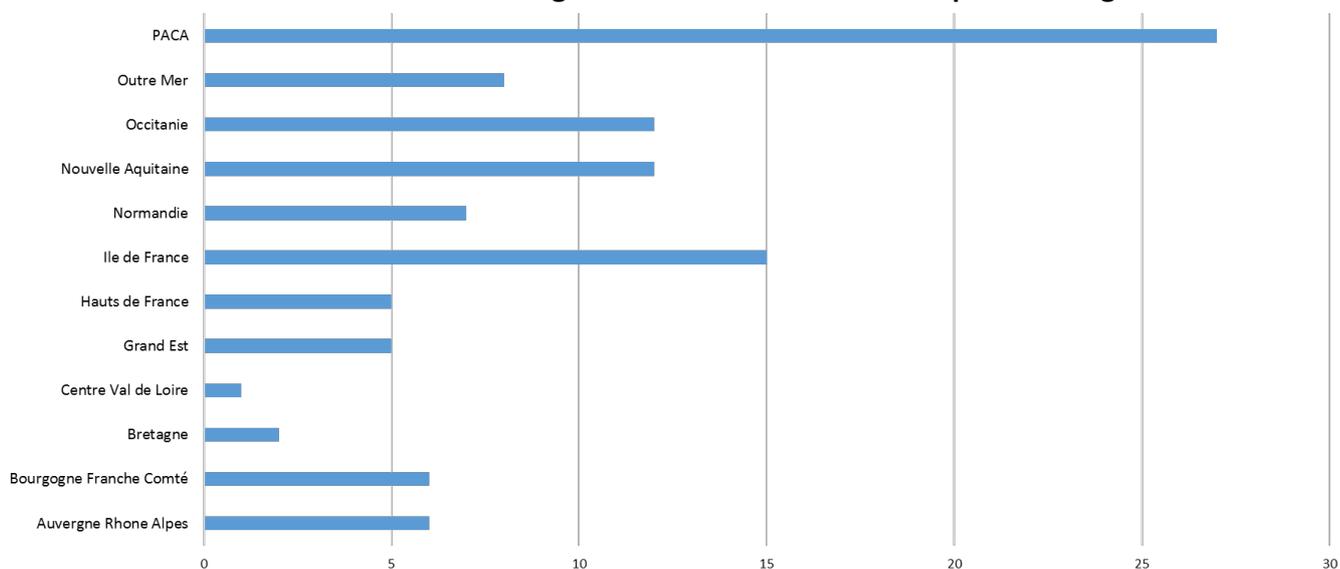
Diagnostic maternel des 168 fiches déclarées en 2021



Au total, en 2021, dans la base de données du CNR Herpès Virus, 106 infections congénitales ont été recensées soit en cours de grossesse, soit à la naissance :

La répartition des cas dans les différentes régions de France est présentée ci-dessous :

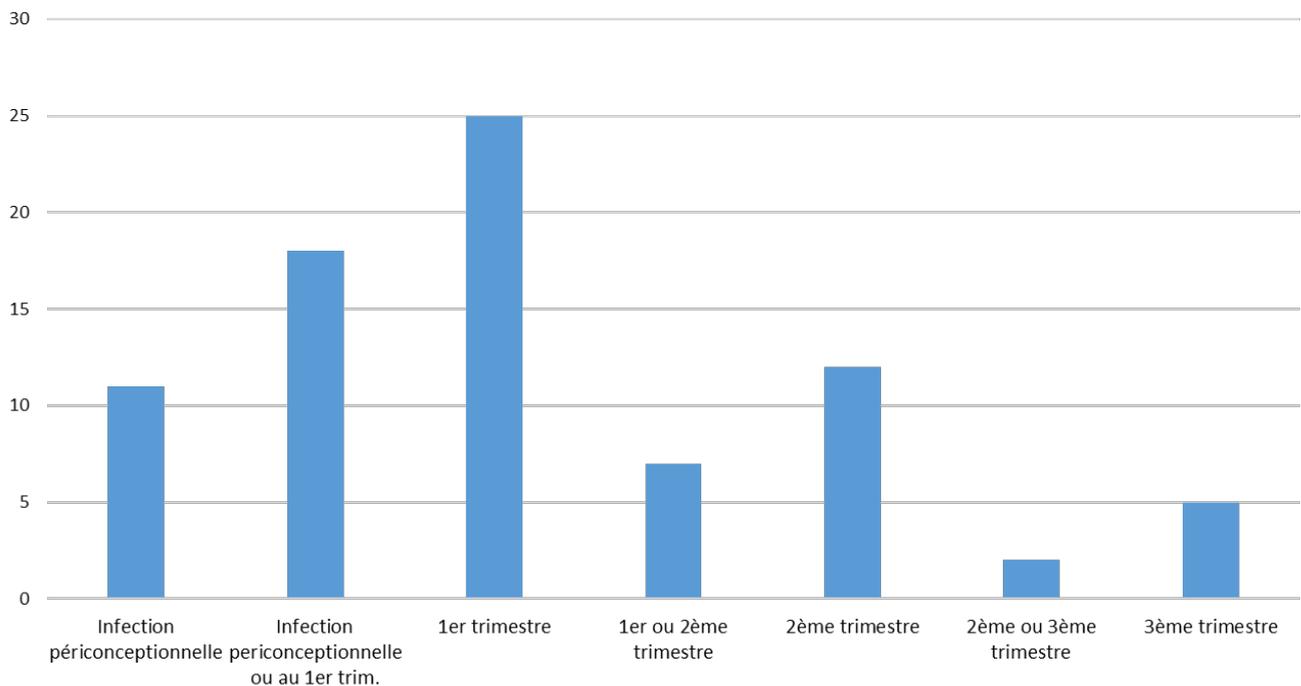
Infections congénitales déclarées en 2021: répartition régionale



1) Primo-infections maternelles en 2021

Nombre total de primo-infections maternelles par le CMV en 2021 : 90 (10 dont le trimestre de séroconversion est non documenté).

Primo-infections maternelles par le CMV en 2021: trimestre d'infection



2) Investigations anténatales en 2021

Parmi les 168 fiches déclarées, 79 ont été le sujet d'investigations anténatales.

Sur 67 échographies réalisées et renseignées, sont recensés :

- 8 cas d'anomalies abdominales (ascites (2 fois), intestin hyper échogène (4 fois), hépatomégalie (4 fois), splénomégalie (3 fois) et calcification hépatique (1 fois))
- 16 cas d'anomalies cérébrales
- 18 retards de croissance intra-utérine
- 2 cas d'anomalies du liquide amniotique (oligoamnios (2 fois))
- 5 cas d'anomalies du placenta
- 1 cas d'anomalie du thorax

14 IRM ont été effectuées et renseignées, qui retrouvent 9 cas d'anomalies cérébrales.

53 amniocentèses ont été réalisées et renseignées, pour lesquelles on retrouve :

- 38 PCR CMV positives

3 ponctions de sang fœtal ont été réalisées et renseignées, pour lesquelles on retrouve 2 PCR CMV positives.

Au total, 58 diagnostics anténataux ont conclu à une infection congénitale par le CMV : 11 après examen biologique anténatal seul, 4 après imagerie fœtale seule, 31 après les deux types d'investigation.

Par ailleurs, sur les 79 cas qui ont été sujet à des investigations anténatales, 15 ont conclu à une absence d'infection fœtale, parmi lesquels 3 cas ont été diagnostiqués à la naissance comme étant des infections congénitales.

3) Traitement antiviral pendant la grossesse en 2021

18 patientes ont été traitées pendant la grossesse par Valaciclovir. Les issues de grossesse ont été 13 naissances et 2 IMG (3 issues de grossesse sont non renseignées).

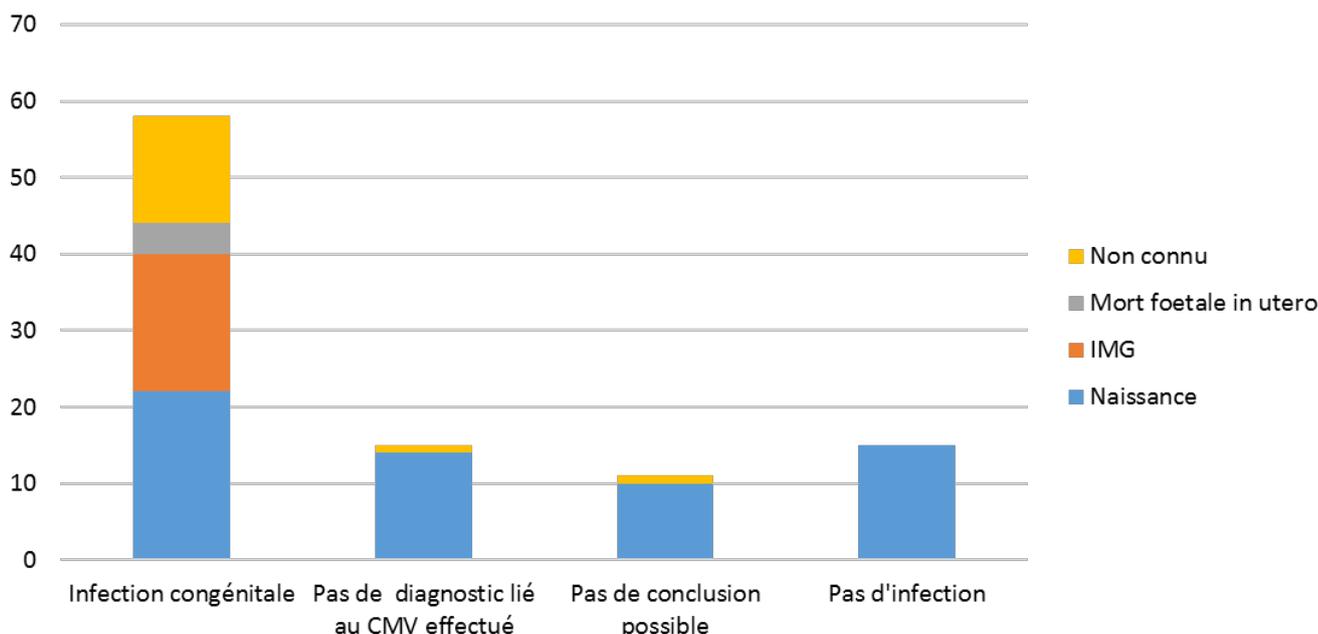
Sur les 13 naissances issues de mères traitées pendant la grossesse, 7 enfants avaient une infection congénitale, et 2 n'avaient pas d'infection.

4 enfants infectés sont nés asymptomatiques et 2 avaient une symptomatologie sévère (1 non renseigné).

4) Issue des grossesses en 2021

En 2021, sur le total des 168 déclarations, 106 naissances ont été répertoriées, ainsi que 18 interruptions médicales de grossesse (IMG), et 4 mort fœtale in utero (MFIU).

Diagnostics anténataux et issues de grossesse en 2021



5) Investigations néonatales

75 recherches d'infection congénitale à CMV à la naissance par analyses biologiques ont été recensées :

- 13 PCR CMV sur salive (10 résultats positifs)
- 48 PCR sur sang total (34 résultats positifs)
- 66 PCR CMV sur urines (56 résultats positifs)

Ce qui porte à 106 le nombre total d'infections congénitales diagnostiquées.

42 issues de primo-infection documentées, 5 issues d'infections secondaires, 2 avec des avidités équivoques, 15 sans diagnostic maternel posé et 42 non documentées.

6) Symptomatology des nouveau-nés infectés en 2021

La classification des cas est la suivante :

- infections sévères : cas associés à des signes cérébraux
- infections modérées : cas associés à des signes extra-cérébraux
- infections légères : cas associés à des signes extra-cérébraux isolés
- infections asymptomatiques
- cas non documentés

Sur les 106 infections congénitales à CMV, nous avons répertorié 18 IMG, 4 MFIU et 70 enfants nés vivants.

A la naissance :

Parmi les enfants infectés nés : 24 nouveau-nés sont symptomatiques avec signes cliniques d'infection congénitale à CMV à la naissance, 24 asymptomatiques et 22 non documentés.

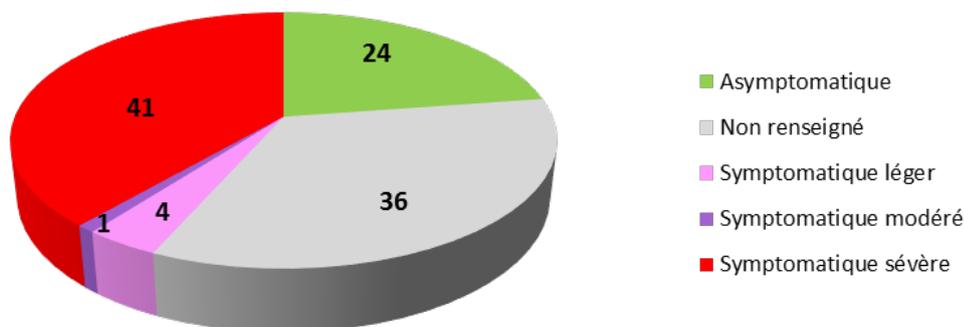
A la déclaration :

Sur ces 106 infections congénitales à CMV, 24 sont asymptomatiques, 46 sont symptomatiques (4 légers, 1 modérée, 21 sévères), et 36 sont non documentés.

Pour 42 primo infections documentées : 12 sévères, 2 légers, 8 asymptomatiques et 20 non documentés.

Pour 5 infections secondaires documentées : 1 asymptomatique et 4 sévères.

Classification des infections congénitales à CMV déclarées en 2021 (n=106)



Signes cliniques à la naissance des 24 cas symptomatiques en 2021 :

- 10 cas de surdité à la naissance (5 unilatérales, 5 bilatérales)
- 2 cas de microcéphalie
- 4 cas de RCIU
- 4 naissances prématurées
- 2 cas d'hépatosplénomégalie

Aucun cas d'infection congénitale déclaré en 2021 n'a conduit au décès du nouveau-né.

7) Traitement des 70 nouveau-nés vivants infectés en 2021

21 n'ont pas été traités

- 14 étaient asymptomatiques,
- 2 étaient symptomatiques légers
- 5 étaient symptomatiques sévères

23 nouveau-nés ont été traités par un antiviral (20 par valganciclovir, 3 par ganciclovir) :

- 6 étaient asymptomatiques,
- 2 étaient symptomatiques légers,
- 13 étaient symptomatiques sévères

26 ne sont pas documentés

2. Bilan 2017 à 2021

De 2017 à 2021, 804 fiches ont été enregistrées dans la base. Elles regroupent :

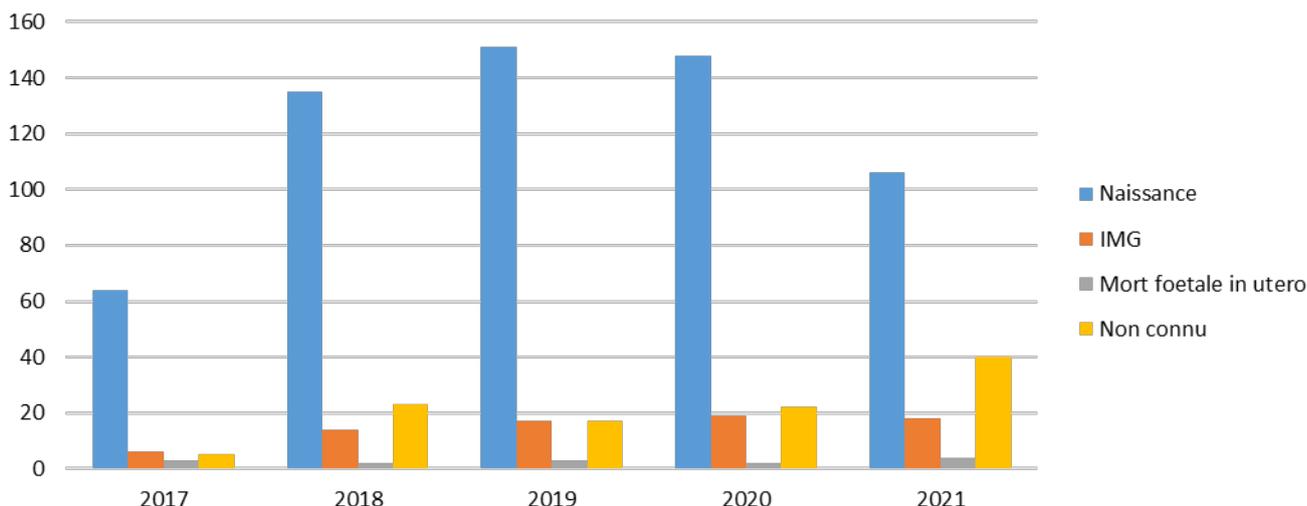
- Les infections maternelles documentées
- Les suspicions d'infection maternelle
- Les infections diagnostiquées en période anténatale

- Les suspicions d'infection en période anténatale
- Les infections des nouveau-nés
- Les suspicions d'infection des nouveau-nés

Toutes ne sont pas complètement renseignées, selon la période à laquelle le diagnostic a été posé (difficulté à récolter les données sur la grossesse au moment du diagnostic du nouveau-né, grossesses perdues de vue...).

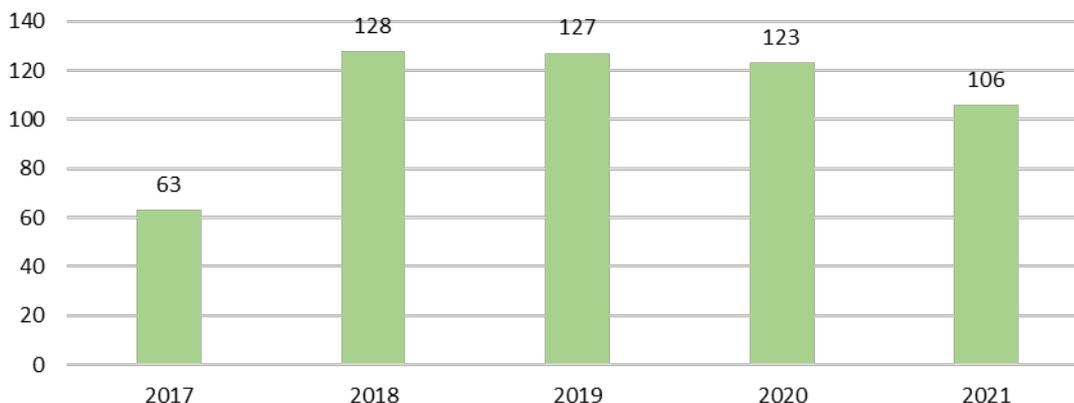
Ci-dessous les issues des grossesses des 804 fiches enregistrées dans la base entre 2017 et 2021 :

Issues des grossesses enregistrées dans la base entre 2017 et 2021



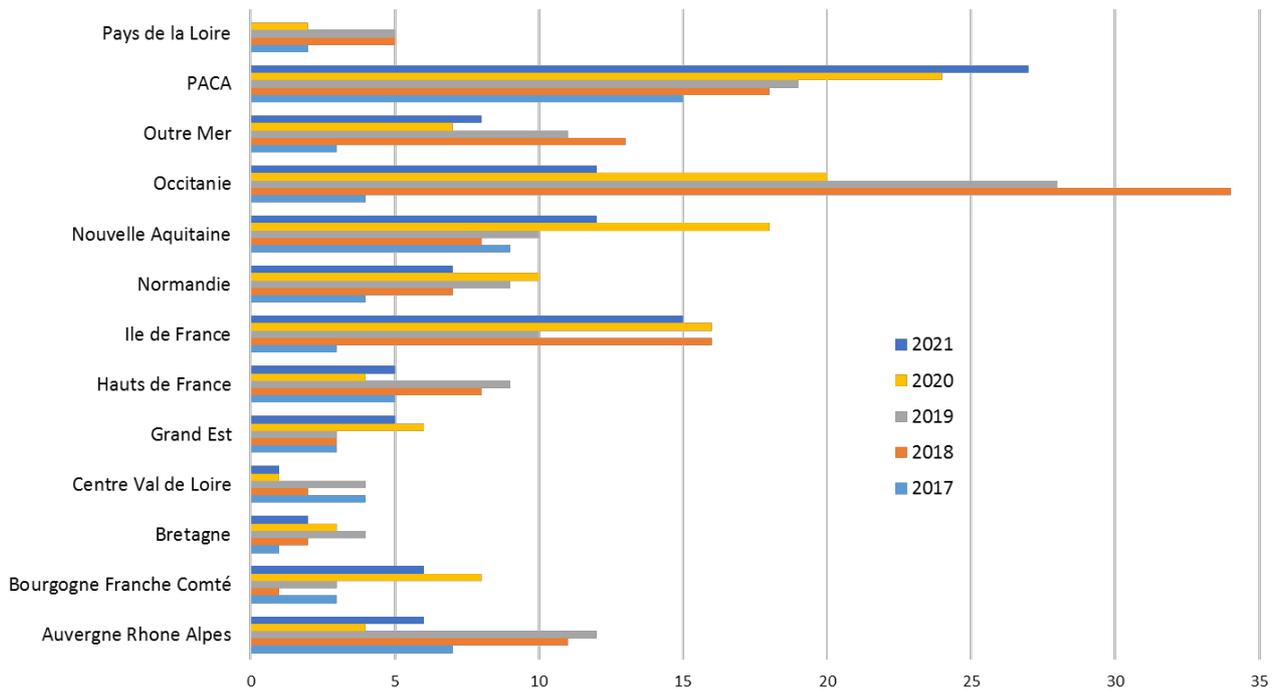
Au total, de 2017 à 2021, dans la base de données du CNR Herpès Virus, 547 infections congénitales ont été recensées soit en cours de grossesse, soit à la naissance.

Infections congénitales à CMV déclarées entre 2017 et 2021



La répartition des cas dans les différentes régions de France est présentée ci-dessous :

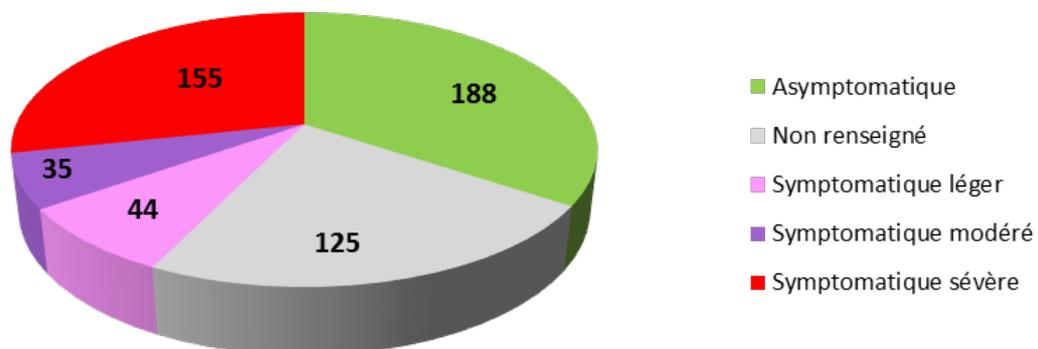
Infections congénitales déclarées de 2017 à 2021: répartition régionale



La classification des cas est la suivante :

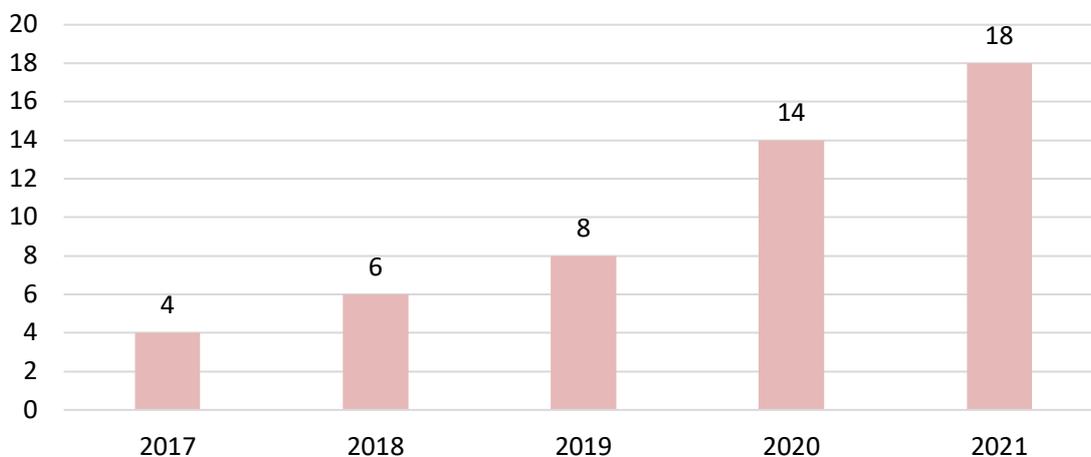
- infections sévères : cas associés à des signes cérébraux
- infections modérées : cas associés à des signes extra-cérébraux
- infections légères : cas associés à des signes extra-cérébraux isolés
- infections asymptomatiques
- cas non documentés

Classification des infections congénitales à CMV déclarées de 2017 à 2021 (n=547)



Le traitement par antiviral pendant la grossesse et à la naissance évolue depuis ces 5 dernières années :

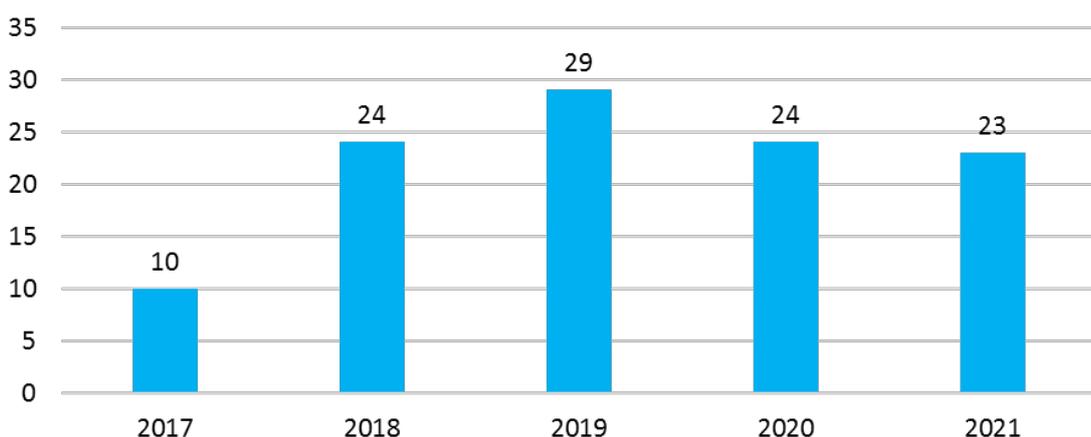
Infection maternelle par le CMV: traitement par antiviral pendant la grossesse de 2017 à 2021



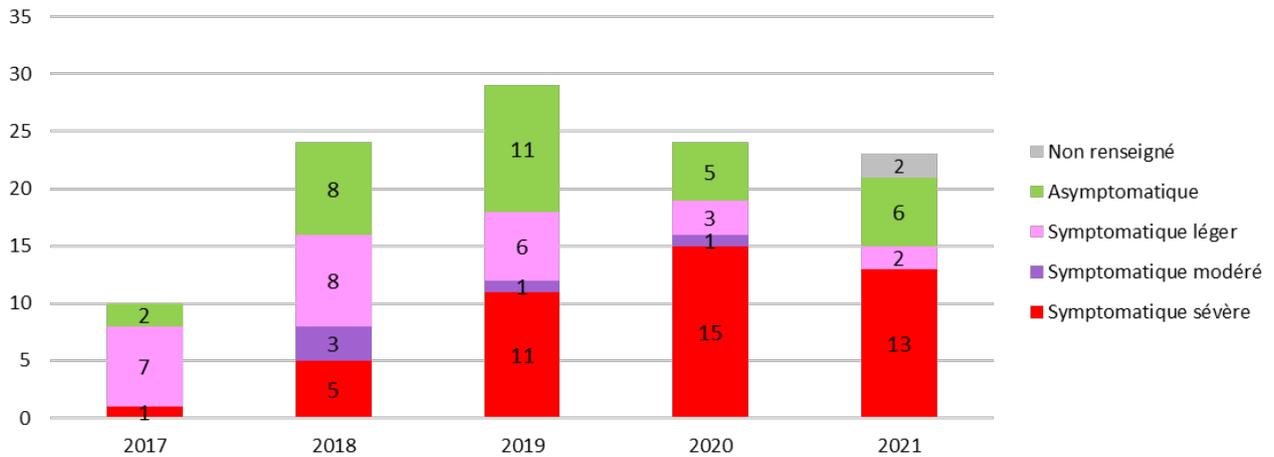
On observe une nette augmentation à partir de 2020, date de parution de l'essai randomisé.

Le traitement des nouveau-nés est stable depuis 2018, à partir des recommandations de traitement des enfants symptomatiques (Rawlinson et al., Lancet Inf Dis 2017), cependant les recommandations ne sont pas parfaitement suivies puisque les enfants asymptomatiques sont également traités. Un bilan plus détaillé sera entrepris dans la prochaine mandature.

Infection congénitale par le CMV: traitement par antiviral à la naissance de 2017 à 2021



Infection congénitale par le CMV: symptomatologie des nouveau-nés traités par antiviral de 2017 à 2021



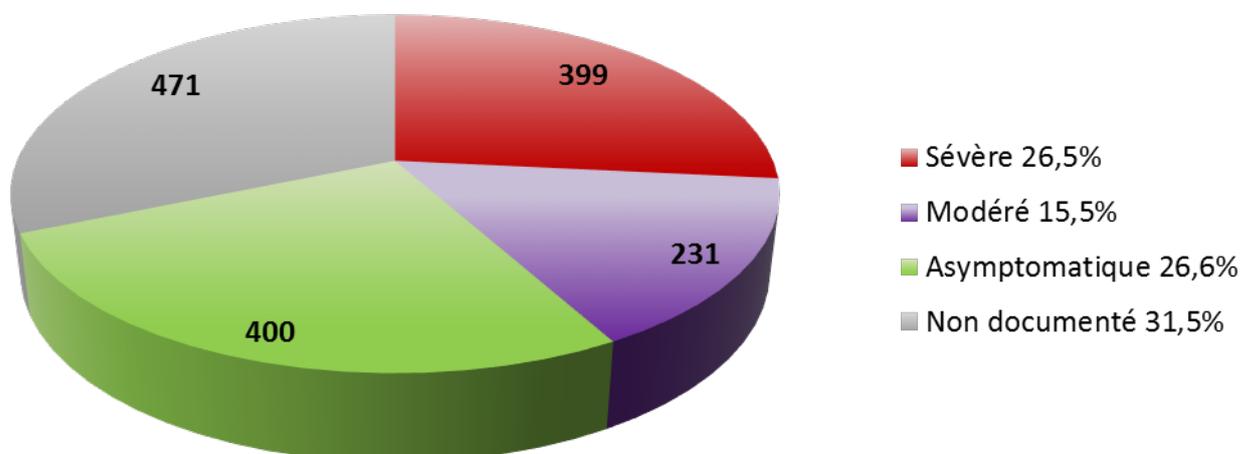
3. Bilan 2006 à 2021

De 2006 à 2021, nous avons recueilli 1501 cas d'infections congénitales à CMV :

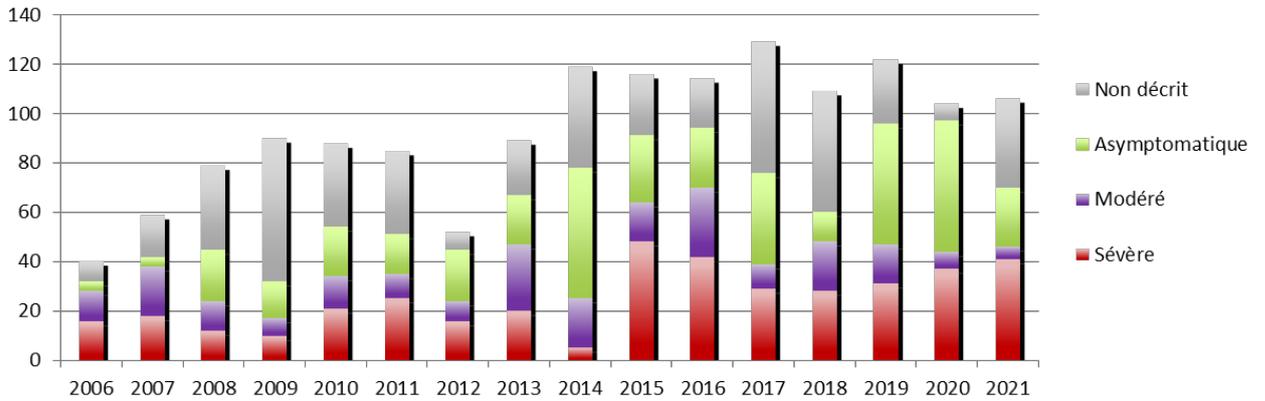
Les cas déclarés ont été classés en fonction des signes cliniques associés

- infections sévères : cas associés à des signes cérébraux
- infections modérées : cas associés à des signes extra-cérébraux
- infections asymptomatiques
- cas non documentés

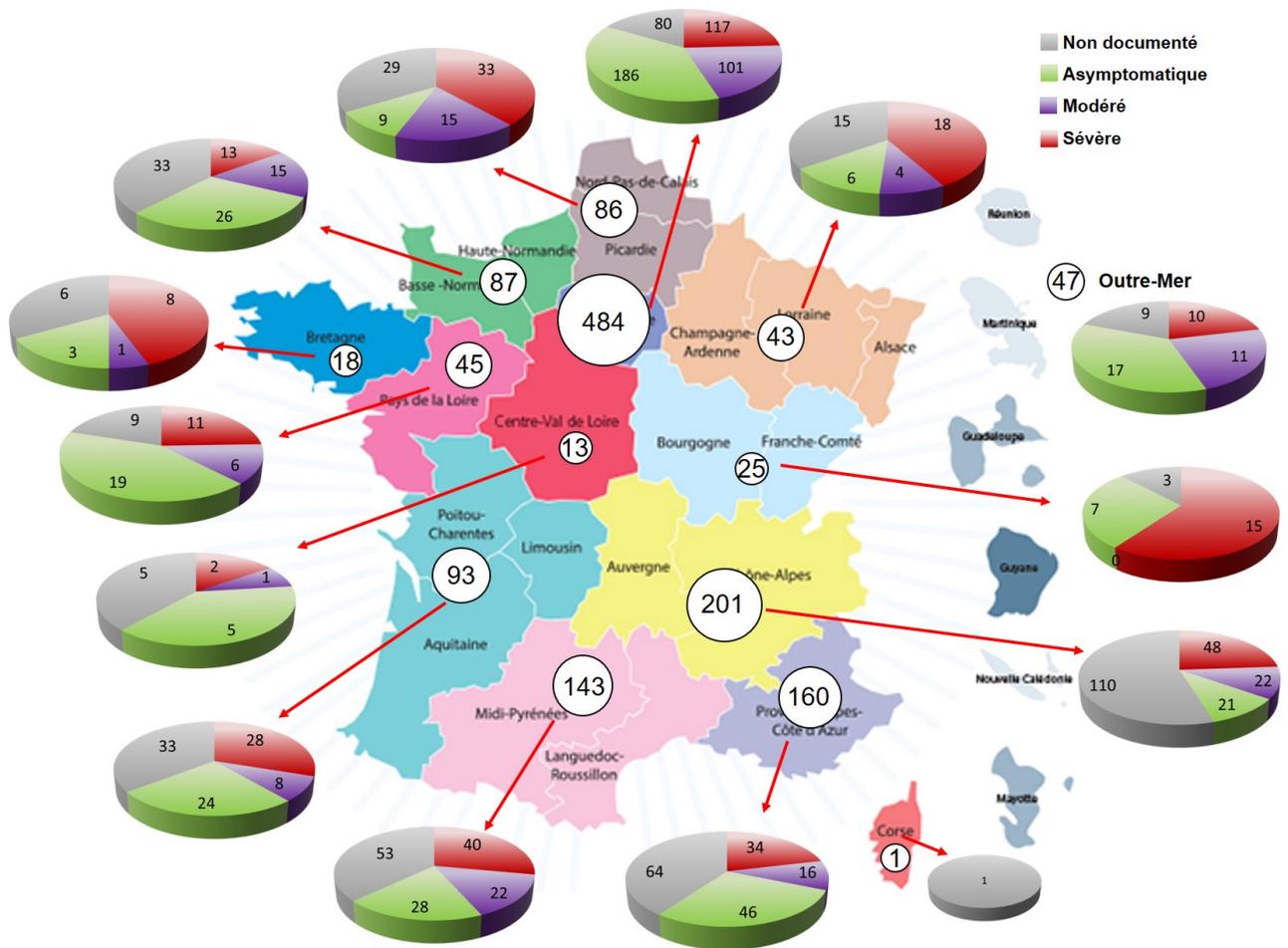
Classification des infections congénitales à CMV déclarées de 2006 à 2021 (n=1501)



Nombre de cas d'infection congénitale par le CMV déclarés depuis 2006



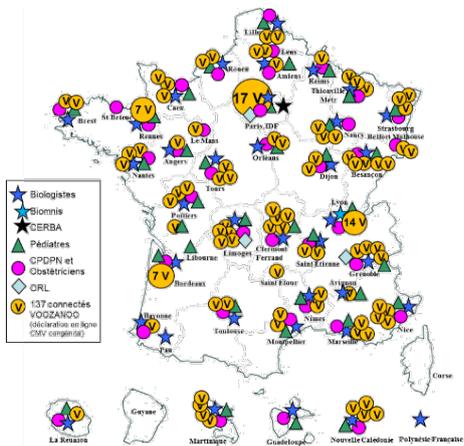
Répartition des cas déclarés d'infection congénitale à CMV sur le territoire français de 2007 à 2021



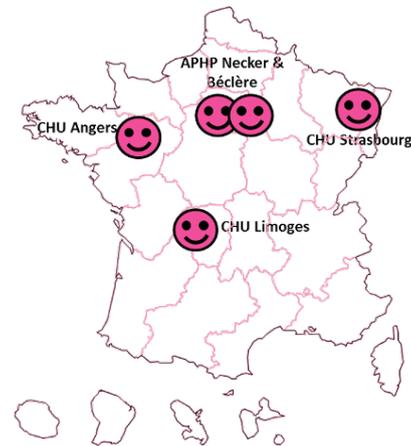
Etat du dépistage de l'infection congénitale à CMV en France

Une enquête a été menée par le Laboratoire CNR en 2020-2021 sur le dépistage de l'infection à CMV en France dont les résultats ont été présentés au congrès de Rome sur le CMV congénital : Ci-dessous le recensement des centres qui dépistent et l'impact potentiel sur la prise en charge thérapeutique des primo-infections.

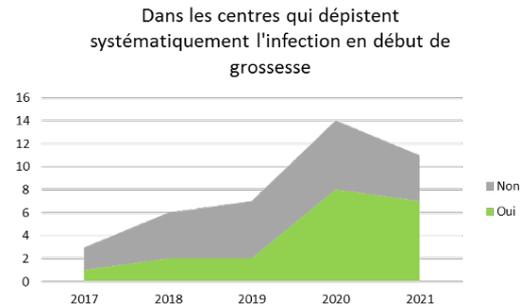
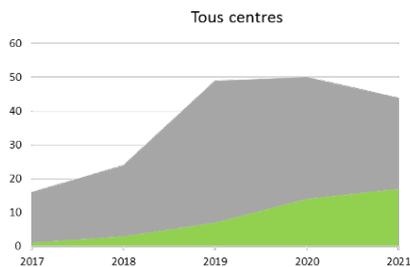
Réseau pour la déclaration



Dépistage systématique pendant la grossesse



Traitement antiviral maternel des infections de début de grossesse (périconceptionnel à 1^{er} trimestre)



On voit ici clairement la différence de prise en charge du traitement des primo-infections maternelles entre les centres qui dépistent et les centres qui ne dépistent pas. Ces résultats préliminaires doivent être complétés mais démontrent l'impact favorable du dépistage organisé, pratiqué et préconisé depuis longtemps par le laboratoire de Necker : la possibilité d'une prise en charge rassurante car encadrée et maîtrisée grâce aux options thérapeutiques en développement. Nous avons donc décidé de mettre en place, au CHU de Limoges, ce dépistage systématique depuis janvier 2020 en bénéficiant de protocoles communs et présentons à ce jour le bilan de deux années de dépistage.

Bilan de la mise en place du dépistage en Limousin depuis 2020 (Laboratoire CNR)

Poster Workshop CMV 2022

N°1.18



Implementation of a systematic screening for CMV infection during pregnancy in a French level 3 maternity hospital



P. COSTE MAZEAU [1-2-3-4], E. RIBOT [3], S. ALAIN [1-2-3], S. HANTZ [1-2-3]

^[1] Univ. Limoges, UMR 1092, Limoges, France; ^[2] INSERM, UMR 1092, Limoges, France; ^[3] National Reference center for Herpesviruses, Virology department, CHU Limoges, Limoges, France; ^[4] Gynecology and Obstetrics department, Limoges Univ. Hospital, France



INTRODUCTION

Congenital CMV infection (cCMV), is the most common cause of neonatal neurological deficit of infectious origin and the most common viral congenital infection with an estimated birth prevalence of 0.2-6% in industrialized countries and the leading cause of non-genetic hearing loss. Screening for congenital CMV infection is proposed in various countries independently of national programs, but not validated by the French Health Authorities. Since January 2020, we have implemented systematic screening for CMV during pregnancy at the Limoges Regional University Hospital in France. The main objective of our study was to evaluate the number of primary and secondary infections with and without maternofetal transmission in the screening group.

MATERIAL AND METHODS

This study was performed between 2018 and 2021 in our level 3 maternity. The proportion of primary and secondary infections and the rate of maternofetal transmission were compared before and after 2020 on a period of 18 months for each group. For screening, 4 serologies (CMV IgG/IgM) are carried out during the 3rd, 6th and 8th month of pregnancy and at delivery, during routine follow-up. Avidity measurement of IgG and CMV viral load were performed when IgM are positive. Since 2020, we propose Valaciclovir® (8g per day) for women who have seroconverted in the first trimester and an amniocentesis. In cases of negative PCR in the amniotic fluid, the treatment is stopped. If not, the treatment is continued until delivery. Neonatal screening is performed with PCR on urine or saliva.

RESULTS

	Before 2020	After 2020	p
Number of patients	849	4909	
Number of serologies	972	8904	
Sample per patient	1.1	1.8	NS
Seroprevalence (%)	53.7	55.1	0.45
Delivery (n)	3926	3746	
Maternal infection (%)	6 (0.15)	16 (0.43)	0.02
Newborns (n)	3810	3632	
Congenital infection (%)	2 (0.05)	4 (0.11)	NS

one case of false negative amniotic fluid at 18 weeks of gestation after 4 weeks of Valaciclovir® treatment, with congenital infection

two case of non-primary infection of the third trimester with congenital infection including one symptomatic newborn with serious unilateral hearing loss

Conclusion

Serological screening allows for earlier and more effective diagnosis of fetal damage and also for earlier neonatal management, which is beneficial for infected children. Maternal anxiety induced by screening remains to be assessed. Valaciclovir® treatment of primary infections cannot be implemented without cautious surveillance.

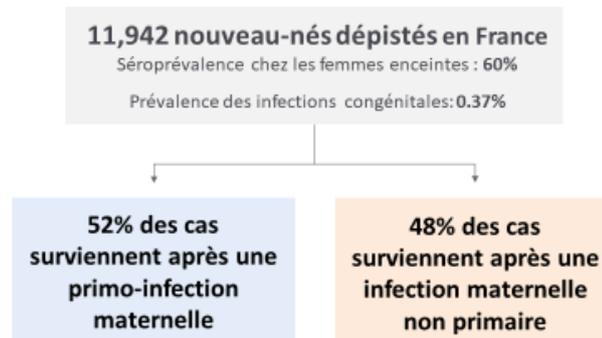
Ce premier bilan a été présenté au Workshop CMV international en avril 2022.

Prévalence, facteurs de risque et risque de séquelles dans l'infection congénitale à CMV

Laboratoire associé Necker

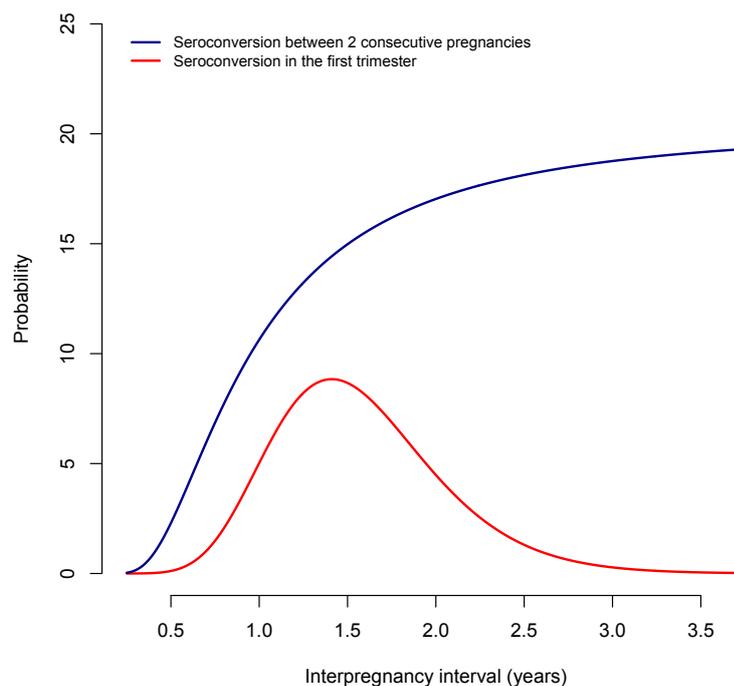
Enquête sur la prévalence de l'infection congénitale à CMV (Leruez-Ville M et al, CID, 2017) :

- ✓ La prévalence de l'infection à CMV à la naissance a été estimée à 0.4% dans une étude de dépistage systématique par PCR CMV salivaire de 12000 nouveau-nés (PHRC CYMEPEDIA)
- ✓ La part des infections maternelles primaires et celle des infections maternelles non -primaires dans la survenue de l'infection foetale ont été estimées à environ 50% chacune



Enquête sur les facteurs de risque de la primo-infection maternelle (Leruez-Ville M et al, CID, 2019)

Les facteurs de risque de primo-infection maternelle décrits au sein de nos cohortes sont la parité et un intervalle de moins de 2 ans entre 2 grossesses. Dans ce dernier cas, le risque de faire une primo-infection au 1^{er} trimestre de la grossesse est de 10%, le risque d'avoir une infection foetale et celui d'avoir des séquelles de cette infection sont augmentés par 24 et par 6 respectivement par rapport à la population générale des femmes enceintes.



Enquête sur le risque de séquelles en fonction du trimestre d'infection maternelle (Faure-Bardon V, CID, 2019)

- Ceci permet de définir un portrait robot des femmes à haut risque de primo-infection maternelle : jeune moins de 35 ans, à niveau socio-économique élevé, travaillant, séronégative à la grossesse précédente, 1^{er} enfant en crèche, Intervalle entre les grossesses de moins de 2 ans
- ✓ Nous avons pu montrer sur la base de nos différentes cohortes, qu'en cas de primo-infection maternelle les séquelles à long terme ne surviennent que chez les fœtus dont la mère a été infectée au 1^{er} trimestre de la grossesse (voir table ci-dessous). La primo-infection maternelle au premier trimestre est donc un facteur pronostic majeur. Ceci révolutionne la prise en charge de cette infection pendant la grossesse en la limitant à ces cas précoces.

	First trimester (<14 weeks) N=119	Second trimester (≥14 and <28 weeks) N=64	Third trimester (≥28 weeks) N=32	P(1)	P(2)
Neurological sequelae*	15 (12.6%)	0	0	0.008	0.042
Hearing loss **	30/108 (27.7%)	0/55 (0%)	0/29 (0%)	<.0001	0.005
Any sequelae **	35/108 (32.4%)	0/55 (0%)	0/29 (0%)	<.0001	0.002

Bilan de la surveillance de l'épidémiologie de l'infection à CMV en France et dans les DROM

Laboratoire CNR Limoges

Mise à jour des données de séroprévalence sur le territoire français

Dans cette période de réflexion sur les recommandations à établir en termes de dépistage du CMV, nous avons souhaité étudier les données disponibles concernant les Départements et Régions d'Outre-Mer (DROM). Notre objectif était de déterminer s'il existait des facteurs de risque de transmission variable en fonction des zones géographiques, en comparant la séroprévalence du CMV en région métropolitaine (Limoges) et dans les DROM (Réunion, Martinique et Guadeloupe et Nouvelle Calédonie). Dans le cadre de cette étude nous avons pu établir des collaborations plus étroites avec les laboratoires des CH et CHU d'Outre-mer afin d'améliorer le réseau de surveillance de l'infection à CMV.

Pour l'étude en métropole, nous avons repris tous les dossiers du CHU Limoges pour lesquels nous avons un résultat de sérologie CMV entre 2008 et 2017, soit 35 793 dossiers. Après avoir exclu les doublons, nous avons récupéré un échantillon de 1139 patients entre 1 et 17 ans, une population ayant eu un dépistage sérologique systématique non orienté de 1264 patients (282 donneurs de moelle, 353 en attente de greffe rénale, 393 en état de mort encéphalique et 253 volontaires sains), 2304 sérums de femmes enceintes et 3337 sérums de patients de plus de 65 ans. En parallèle, pour les DROM, nous avons eu accès à deux catégories de population de l'île de La Réunion : les résultats de 371 individus issus de la population générale Réunionnaise (cohorte CopanFlu-RU,2009) et de 2766 patients du CHU Saint-Denis de la Réunion entre janvier 2012 et décembre 2016. Pour les Antilles françaises, nous avons récupéré les résultats de 3779 patients du CHU de Pointe-à-Pitre et de 4465 patients du CHU de Martinique entre janvier 2012 et décembre 2016. Pour la Nouvelle Calédonie, nous avons pu obtenir les données de 1909 patients suivi au CH de Nouméa entre janvier 2012 et décembre 2016. Concernant les trousse, une grande majorité des résultats provenaient de données Architect, comparables avec ceux moins nombreux obtenus de 3 autres trousse.

Séroprévalence en métropole

Pour la métropole, nous avons observé une séroprévalence de l'ordre de 31 % dans la population pédiatrique, de 49 % pour la population avec dépistage sérologique systématique, de 52,6 % chez les femmes enceintes et de 67,6 % dans la population âgée. La séroprévalence globale métropolitaine s'établit à 55,3 %. Dans la population pédiatrique, nous avons un problème de représentativité de chaque catégorie d'âge du Limousin, ce qui explique quelques différences. 20 % des enfants à partir de 1 an sont séropositifs et la séroprévalence augmente progressivement durant l'enfance. Dans la population à dépistage systématique, les variations de prévalence entre sous-populations (40 % à 60 %) sont essentiellement liées à l'âge. Pour les femmes enceintes, le nombre de patientes nous a permis d'étudier l'évolution de la prévalence avec les années, sans constater de différence. Pour la population des plus de 65 ans, la croissance de la prévalence est importante d'une tranche d'âge à l'autre pour atteindre 77,9 % chez les plus de 85 ans.

Séroprévalence à La Réunion

Sur l'échantillon de 371 individus de la population générale, nous avons trouvé une séroprévalence de 89,5 %. Cet échantillon n'est pas représentatif de la population générale Réunionnaise : il manque des effectifs chez les moins de 20 ans (5,7 % vs 35 %), il présente un excès de femmes (68,5 % vs 51,5 %). Nous trouvons une différence significative entre les séroprévalences de la population générale réunionnaise et notre population « générale » limousine : 89,5 vs 55,3 % ($p < 0,0001$). Les résultats du CHU de Saint Denis de la Réunion sont très proches de ceux trouvés pour le territoire Nord-Est de l'île dans cet échantillon de population générale (81,9 % vs 82,8 %). Les patients du CHU dont l'âge est compris entre 1 et 17 ans ont une séroprévalence de 62 %. L'augmentation est très rapide pour atteindre 85-90 % à l'âge adulte et l'augmentation se poursuit jusqu'à 90-100 % après 65 ans.

Séroprévalence en Guadeloupe

Il serait nécessaire de réaliser d'autres investigations car la séroprévalence sur les données reçues s'établit à 98,5 %. 56 patients sont séronégatifs, dont 19 entre 1 et 17 ans, ce qui donne une séroprévalence de 96,7 % chez les enfants.

Séroprévalence en Martinique

Les chiffres sont beaucoup plus proches de La Réunion, avec une séroprévalence de l'ordre de 86 % d'après les données du CHU. Le chiffre moyen dans l'enfance un peu en dessous de 50 %, qui augmente au cours du temps. Chez les adultes, la séroprévalence est de 90,4 %.

Séroprévalence en Nouvelle-Calédonie

Les données sont également similaires à celles de la Martinique et de la Réunion avec une séroprévalence globale de 84,6% atteignant déjà 70,5% chez les moins de 17 ans. Chez les adultes, la séroprévalence est de 91,6% avec une discrète différence entre les moins et plus de 65 ans (respectivement 89% et 93,6%).

Conclusion

Dans notre étude sur la métropole, nous ne disposons pas de facteurs sociodémographiques en dehors du sexe et de l'âge et un contexte infectieux est possible. Les résultats concernant les femmes enceintes recoupent ceux de deux autres études plus anciennes réalisées au CHU de Clamart (Vauloup-Fellous C, et al 2009) et en Isère (Gratacap-Cavallier B, et al 1998). Pour les DROM, nous avons des différences très significatives avec la métropole. L'âge d'acquisition est vraisemblablement plus précoce partout. Pour l'île de La Réunion, il y aurait des différences de modes de vie entre les hauts et les bas du territoire. C'est une terre de brassage entre l'Asie et l'Afrique alors que les migrations de population sont plus africaines aux Antilles françaises. Les épidémiologies sont plus proches entre la Réunion, la Nouvelle-Calédonie et la Martinique qu'entre la Guadeloupe et la Martinique, sans que l'on puisse l'expliquer à ce stade. La séroprévalence très élevée en Guadeloupe ne vient pas d'une différence analytique car les sérologies ont été réalisées sur Architect Abbott comme à la Réunion et en Martinique. Il faudrait envisager une étude en population. Des questions restent en suspens sur l'origine ethnique, le niveau d'hygiène pendant l'enfance, le comportement sexuel, la fréquence et la durée d'allaitement.

Ces premières données seraient à compléter sur d'autres territoires avec d'autres spécificités ethniques (Guyane, Mayotte). Des études sont en cours de planification pour mettre ces résultats en corrélation avec l'incidence de l'infection congénitale à CMV dans ces populations, avec l'aide des centres de CPDPN et avec des études de dépistage systématique de l'infection à la naissance. Cela permettrait d'adapter la prévention, l'information et le diagnostic à chaque territoire.

Ce travail a fait l'objet d'une communication affichée au Workshop international CMV en 2019

Diversity of CMV seroprevalence in French metropole, overseas territories and Romania

S. Hantz^{1,2,3}, C. Critescu^{1,2,4}, A. Hermellin³, B. Roquebert⁵, F. Najjoulah⁶, B. Garin⁷, E. Ribot³, S. Routa⁴, S. Alain^{1,2,3}

¹Univ. Limoges, UMR 1092, Limoges, France; ²INSERM, UMR 1092, Limoges, France; ³National Reference center for Herpesviruses, Virology department, CHU Limoges, Limoges, France; ⁴Stefan S. Nicolau Institute of Virology, Bucharest, Romania; ⁵Virology Department, CHU Saint-Denis, La Réunion, France; ⁶Virology Department, CHU Fort-de-France, Martinique, France; ⁷Virology Department, CHU Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France;

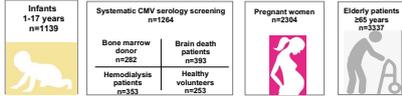
INTRODUCTION

Maternal primary CMV infection represents a higher risk for transmission and seriousness of fetal infection, but it can also occur following non-primary maternal infection. Seroprevalence studies have to be performed in countries without data such as French overseas territories or Eastern European countries to better adapt prevention strategies.

MATERIALS and METHODS

Study populations:

➢ Serological CMV status was collected from Limoges hospital database (Metropolitan France) between 2008 and 2017



➢ 358 sera of pregnant women (collected in 2015) never tested for CMV status were also analyzed (Biobank of Limoges hospital, France)

➢ Romania: 721 patients were enrolled from 2012 to 2018 (8.5% children; 85.5% between 18 and 70 years old)

➢ For Reunion Island, 2 populations were studied:

- ✓ 371 samples from general population collected for other serological studies about prevalence of bacterial pathogens in the island.
- ✓ 2766 results of CMV serology from the Saint-Denis hospital database.

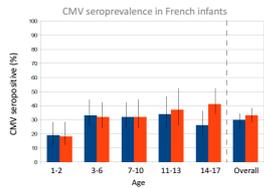


➢ For Guadeloupe and Martinique Islands, seroprevalence was studied on results from hospital databases (3690 and 4465 respectively).

Serological testing:

Tests	Principle	Populations analyzed
Architect CMV IgG, Abbott Diagnostics	CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay)	Overseas French territories + 358 sera of pregnant women in Limoges (biobank)
Enzygnost CMV IgG, Siemens Healthcare	EIA (enzyme immunoassay)	Limoges hospital database, France (before 2016)
Liaison CMV IgG, DiaSorin	CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay)	Limoges hospital database, France (after 2016)
Dia.Pro CMV IgG, Diagnostic Bioprobes SRL	EUSA (enzyme-linked immunosorbent assay)	Romania

RESULTS



Population	Mean age (min-max)	Number of patients	Number of positives	CMV seroprevalence (%)	CI 95%
Bone marrow donors	31	282	113	40.1	33.0-48.2
Healthy volunteers	35 (18-64)	235	89	37.9	30.4-46.6
Brain death patients	59 (8-90)	394	223	56.6	49.4-64.5
Hemodialysis patients	55 (16-80)	353	195	55.2	47.7-63.5
Overall		1264	620	49.1	45.3-53.1

Metropolitan France (Limoges)

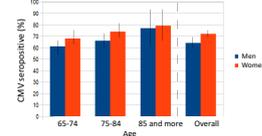


Comparison of CMV seroprevalence in 2 populations of pregnant women of the Limoges Hospital:

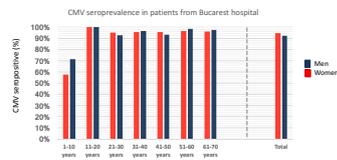
- sera collected for a biobank in 2015 = 51.4% (CI 95%, 44-59)
- serology results of Hospital database in 2015 = 50.9% (CI 95%, 44-58).

=> no significant difference (p=0.92)

CMV seroprevalence in French elderly patients (> 65 years old)



Romania



Reunion island

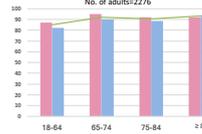
Age	Number	% positive	CI 95%
18-64	291	90.7	86.76-93.78
65-74	37	89.2	74.60-96.98
75-85	21	100	83.89-100.00
> 85	3	100	29.24-100.00
Overall	350	91.7	88.30-94.37

CMV seroprevalence in adults of general population or from database of Saint-Denis Hospital are not statistically different (p=0,3188).

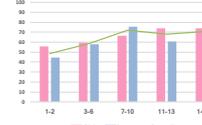
For children, CMV seroprevalence is similar in both population: 57.1% in general population vs 62.5% in Hospital database (p=0,62)

Age	Number	% positive	CI 95%
< 18	19	57.1	32.79-79.13

CMV seroprevalence in Saint-Denis Hospital: 90%



CMV seroprevalence in Saint-Denis Hospital: 62.5%



French overseas territories

Sex	Number	% positive	CI 95%
Men	2037	84.9	83.27-86.43
Women	2428	87.1	85.70-88.41
Overall	4465	86.1	85.05-87.10

Sex	Number	% positive	CI 95%
Girl	262	53.4	44.9-63.1
Boy	293	58.0	49.6-67.4
Overall	555	55.9	49.8-62.4

French West Indies

Sex	Number	% positive	CI 95%
Men	1361	98.5	97.70-99.08
Women	2329	98.4	97.80-98.87
Overall	3690	98.5	98.05-98.87

Sex	Number	% positive	CI 95%
Men	1744	89.5	87.97-90.90
Women	2166	91.2	89.93-92.36
Overall	3910	90.4	89.43-91.31

CONCLUSION

To study CMV seroprevalence in different territories where no data are available, we decided to collect CMV IgG results from hospitals databases. Analysis of sera collected from the general population in Reunion island and from pregnant women who agreed to give a sample for the Limoges hospital biobank was performed in order to compare these results with the hospitals databases results. As no statistical difference was observed between hospitals databases and general population results, these databases results can be interpreted for seroprevalence studies (no selection bias was highlighted). In France, our results confirmed those of previous studies. For overseas territories, we observed very high CMV seroprevalence in Guadeloupe (>98%), superior to that of Martinique and Reunion islands. In contrast with France, seroprevalence is very high in Romania, another European country. This diversity of CMV seroprevalences observed in our study proves that it is essential to adapt prevention strategies to each territories and not only to countries in their entirety, especially for countries with large territories or with inhabitants of varied origins.

Surveillance du profil des primo-infections

Ce relevé des primo-infections est basé sur les analyses de l'avidité des IgG CMV, adressées par des laboratoires de biologie médicale privés ou hospitaliers ou pour avis spécialisé, ou dans le cadre de l'activité de diagnostic de l'infection à CMV du laboratoire de virologie.

Jusqu'en 2020, nous étions régulièrement sollicités pour des formes cliniques avec une symptomatologie parfois inhabituelle mais nous avons assisté à une décroissance de ce type de demandes depuis la pandémie COVID-19. A ce jour, nous ne pouvons savoir si la COVID-19 a occulté le diagnostic des primo-infections CMV ou si le nombre de formes symptomatiques compliquées a réellement diminué.

Epidémiologie des infections à alpha herpesvirus en France

Epidémiologie moléculaire du VZV **Laboratoire associé Pitié Salpêtrière**

Dans le cadre de sa thèse d'Etat en Médecine, M. Cheminet a développé une méthode d'identification des différents clades de VZV basée sur l'identification de 9 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) situés dans 3 ORF différentes du génome viral : ORF1, ORF22 et ORF50. Elle a étudié l'épidémiologie moléculaire des souches de VZV isolées au cours de l'année 2018 à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Cette étude a permis de montrer que les patients avec une varicelle due au clade 5 étaient plus jeunes que ceux avec une varicelle due clades 1 et 3, ce qui semble indiquer que le clade 5 africain de VZV se transmet plus efficacement au sein de la population et infecte les individus plus tôt au cours de l'enfance. Ces résultats sont en accord avec ceux précédemment publiés par le CNR HSV VZV d'Allemagne dirigé par le Pr Andrei Sauerbrei. Ces résultats ont fait l'objet d'une présentation à la RICAI en décembre 2019 (Cheminet et al., communication affichée, RICAI 2019).

Infections du système nerveux central par les alphaherpèsvirus en France

L'étude RetroAlpha 14-18 initiée en 2019 par le CNR Herpèsvirus – LA Pitié-Salpêtrière a pour but de décrire les caractéristiques démographiques, épidémiologiques, biologiques, cliniques et thérapeutiques des patients atteints d'infections du système nerveux central (SNC) dues au HSV-1, au HSV-2 ou au VZV. De plus, une étude génomique virale, réalisée par séquençage du génome viral entier à partir des reliquats de prélèvements de LCS conservés dans certains laboratoires participants, a pour but d'identifier de potentiels facteurs de neurovirulence. Cette étude a obtenu l'avis favorable du Comité d'Ethique de la Recherche de Sorbonne Université (CER-021-013). Cette étude a été menée grâce à la mise en place d'un réseau français de surveillance des infections neurologiques dues aux HSV et au VZV : le « HSV VZV French Study Group ». Ce réseau est constitué de 49 laboratoires répartis sur l'ensemble du territoire national (47 en Métropole et 2 en Outre-Mer) : 10 CHU AP-HP, 26 CHU hors AP-HP, 10 CH, 1 HIA, 2 laboratoires privés.

Laboratoire	Biologiste	Laboratoire	Biologiste
AMIENS-PICARDIE	Patricia ZAWADZKI	EUROFINS BIOMNIS	Véronique JACOMO
	Sandrine CASTELAIN		Xavier NAUDOT
	Christine SEGARD	FOCH	Eric FARFOUR
ANGERS	Alexandra DUCANCELLE	GRAND HOPITAL DE L'EST PARISIEN	Yannick COSTA
	Hélène LE GUILLOU-GUILLEMETTE		Frédéric FAIBIS
AP-HM LA TIMONE	Céline GAZIN	GRENOBLE ALPES	Raphaële GERMI
	Christine ZANDOTTI		Julien LUPO
	Laetitia NINOVE		Patrice MORAND
AP-HP BICHAT	Nadhira FIDOUH	LA MARTINIQUE	Fatiha NAJIOULLAH
	Benoît VISSEAUX	LILLE	Mouna LAZREK
AP-HP COCHIN	Flore ROZENBERG	LIMOGES	Sébastien HANTZ
	Anne-Sophie L'HONNEUR		Sophie ALAIN
	Christophe RODRIGUEZ		Lucas DEHOVE

AP-HP HENRI MONDOR	Slim FOURATI	LONS LE SAUNIER - CH JURA SUD	Fabienne MERMET-JEANVOINE
AP-HP NECKER	Marianne BURGARD	LYON	Geneviève BILLAUD
	Hanène ABID		Florence MORFIN
	Marianne LERUEZ-VILLE		Emilie FROBERT
AP-HP PAUL BROUSSE	Anne-Marie ROQUE AFONSO	METZ-THONVILLE	Pascale PEREZ
	Claire DEBACK	MONTPELLIER	Vincent FOULONGNE
AP-HP PITIE-SALPETRIERE	David BOUTOLLEAU	NANCY	Evelyne SCHVOERER
	Sonia BURREL		Véronique VENARD
AP-HP SAINT ANTOINE	Joël GOZLAN	NANTES	Céline BRESSOLLETTE-BODIN
AP-HP SAINT LOUIS	Jérôme LE GOFF		Berthe-Marie IMBERT
AP-HP TENON	Nadia MAHJOUB	NICE	Géraldine GONFRIER
	Corinne AMIEL	NIMES	Isabelle CANNAVO
AP-HP TROUSSEAU	Marine PERRIER		Marie-Josée CARLES
HIA BEGIN	Aurélié SCHNURIGER	ORLEANS	Clémence GUILLAUME
	Yanne MICHEL		Jérôme GUINARD
BESANCON	Audrey MERENS	POITIERS	Agnès BEBY-DEFAUX
	Christine BIGAILLON		Nicolas LEVEQUE
BAYONNE - COTE BASQUE	Line PEPIN-PUGET	POLYNESIE	Stéphane LASTERE
	Quentin LEPILLER	POISSY SAINT GERMAIN	Valérie SERAZIN
BORDEAUX	David LEYSSENE		Christelle ROUILLAC - LE SCILLELLOUR
BREST	Anne-Christine JAOUEN	RENNES	Charlotte PRONIER
	Marie-Edith LAFON		Gisèle LAGATHU
	Isabelle GARRIGUE		Vincent THIBAUT
CERBA	Pascale TRIMOULET	ROUEN-NORMANDIE	Marie GUEUDIN
	Léa PILORGE		Adeline BARON
	Christopher PAYAN		Elodie Alessandri
CAEN	Sophie VALLET	SAINT-ETIENNE	Sylvie PILLET
	Stéphanie HAIM-BOUKOBZA		Bruno POZETTO
	Jean-Dominique POVEDA		Samira FAFI-KREMER
CLERMONT-FERRAND	Astrid VABRET	STRASBOURG	Morgane SOLIS
	Julia DINA		Floriane GALLAIS
	Stéphanie GOUARIN		Jacques IZOPET
DIJON BOURGOGNE	Christine ARCHIMBAUD-JALLAT	TOULOUSE	Jean-Michel MANSUY
	Cécile HENQUELL	TOURS	Julien MARLET
	Audrey MIRAND		Catherine GAUDY-GRAFFIN
	Alexis de ROUGEMONT	VERSAILLES	Stéphanie MARQUE-JUILLET

L'étude RetroAlpha 14-18 comprends 2 parties :

Partie 1 : Analyse de données épidémiologiques et clinico-biologiques

Chaque laboratoire participant a rempli un recueil de données, à partir des systèmes informatiques des laboratoires (SIL) et des dossiers cliniques numériques des patients, afin d'étudier les données suivantes :

- Activité globale de détection des alphaherpèsvirus (HSV-1, HSV-2 ou VZV) dans les prélèvements de LCS reçus au laboratoire chaque année au cours de la période d'étude
- Données démographiques minimales : sexe et âge

- Données cliniques et thérapeutiques : présence d'une immunodépression, diagnostic clinique retenu par le clinicien (méningite ou encéphalite), traitement antiviral éventuellement administré au patient (molécule antivirale, durée du traitement)
- Données biologiques : cellularité (nombre de leucocytes et d'hématies) et taux de protéines dans le LCS
- Données virologiques : virus détecté dans le LCS par PCR (HSV-1, HSV-2 ou VZV) et charge virale mesurée dans le LCS

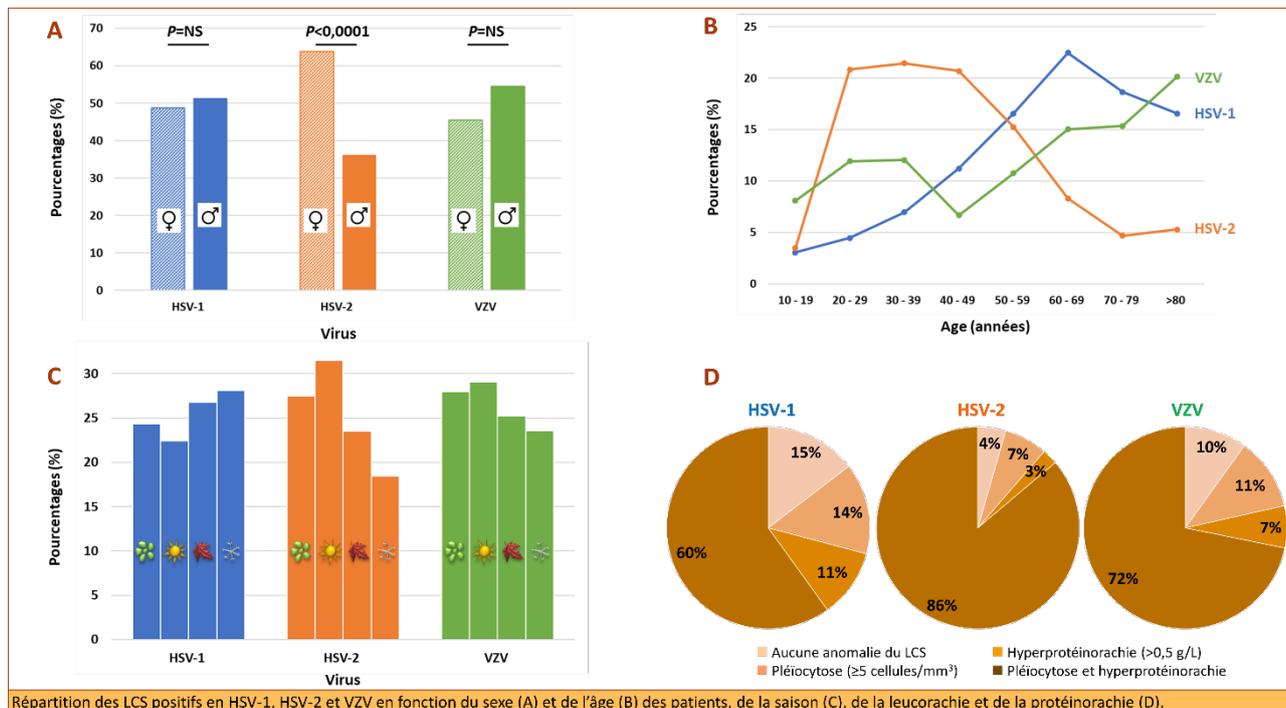
L'ensemble de ces données permettra notamment de calculer la prévalence et de décrire les principales caractéristiques des infections neuroméningées dues aux alphaherpèsvirus sur le territoire national.

Partie 2 : Séquençage des génomes des alphaherpèsvirus

Les laboratoires qui conservent dans leurs bibliothèques des reliquats des échantillons de LCS prélevés dans le cadre du soin, pour effectuer le diagnostic étiologique de la méningite ou de l'encéphalite du patient, ont eu la possibilité de nous les envoyer. Les génomes des alphaherpèsvirus contenus dans ces échantillons sont analysés sur la plateforme de caractérisation des génomes microbiens par séquençage haut-débit de l'hôpital Henri Mondor (responsable : Dr Christophe Rodriguez) afin de déterminer leur séquence complète et d'identifier de potentiels facteurs de neurovirulence.

Résultats de la partie 1 :

Au total, 181 555 patients (adolescents et adultes) ont eu un prélèvement LCS testé pour HSV-1, HSV-2 et VZV durant la période d'étude et 3842 (2,12%) avaient un résultat positif : 1237 (0,68%) pour le HSV-1, 819 (0,45%) pour le HSV-2 et 1786 (0,98%) pour le VZV. Les incidences correspondantes estimées étaient de l'ordre de 3,7 cas/million d'habitants/an pour le HSV-1, 2,5 pour le HSV-2 et 5,4 pour le VZV. Les dossiers médicaux de 3136 patients adolescents et adultes avec un résultat de PCR positif dans le LCS ont été analysés : 1573 femmes (50,3%), 1552 hommes (49,7%), âge médian de 57 ans (écart interquartile : 35,9-73,2). La majorité des patients (71,4%) n'avait pas d'immunodépression identifiée. Les fréquences de détection du HSV-1 et du VZV dans le LCS étaient similaires chez les femmes et les hommes, alors que celle du HSV-2 était significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (63,9% versus 36,1% ; $P < 0,0001$). L'âge médian des patients était significativement plus élevé pour les infections par le HSV-1 (63 ans) et le VZV (60 ans) que pour les infections par le HSV-2 (41 ans ; $P < 0,0001$). Le pic de détection virale était observé chez les patients âgés de 60 à 69 ans pour le HSV-1 et de 20 à 49 ans pour le HSV-2. Pour le VZV, on observait une courbe bimodale avec un 1^{er} pic entre 20 et 39 ans, puis un 2nd pic au-delà de 80 ans. La fréquence de détection virale dans le LCS était plus élevée en automne/hiver pour le HSV-1 et au printemps/été pour le HSV-2 et le VZV. Le HSV-1 était majoritairement responsable d'encéphalite (91,3%) et le HSV-2 de méningite (85,9%), alors que le VZV était à l'origine des deux pathologies (37,5% d'encéphalite et 50,4% de méningite). La leucorachie et la protéinorachie (médianes) étaient significativement plus élevées dans les LCS positifs pour le HSV-2 (270/mm³, 1,0g/L) que dans ceux positifs pour le HSV-1 (37/mm³, 0,68g/L) ou le VZV (78/mm³, 0,84g/L ; $P < 0,001$). De façon remarquable 14,6%, 4,4% et 9,9% des LCS positifs pour le HSV-1, le HSV-2 et le VZV, respectivement, ne présentaient ni pléiocytose (≥ 5 cellules/mm³), ni hyperprotéinorachie ($> 0,5$ g/L), ce qui remet en cause l'utilisation des critères de Reller pour la sélection des LCS qui doivent bénéficier d'une recherche d'un agent infectieux viral, notamment le HSV-1. Les diagnostics cliniques les plus fréquemment retenus étaient l'encéphalite (HSV-1 : 91,3% ; VZV : 50,4%) et la méningite (HSV-2 : 85,9% ; VZV : 37,5%). Parmi les 1833 patients pour lesquels la prise en charge thérapeutique était indiquée, 86,7% ont bénéficié d'un traitement antiviral par aciclovir et/ou valaciclovir (HSV-1 : 89,6% ; HSV-2 : 74,7% ; VZV : 89,9%). Ces résultats ont été présentés dans différents congrès (Boutolleau et al., RICAI, communication affichée, 2020 ; Boutolleau et al., RICAI, communication affichée, 2021 ; Boutolleau et al., ECCMID, communication orale, 2021).



Résultats de la partie 2 :

La caractérisation moléculaire des génomes viraux est actuellement en cours (collaboration avec le Dr C. Rodriguez, Henri Mondor, Créteil).

Surveillances des résistances aux antiviraux

Résistance du CMV aux antiviraux

(laboratoire CNR)

La résistance aux antiviraux et ses facteurs de risque notamment en transplantation reste une préoccupation majeure, et nous avons développé des programmes d'envergure, avec une surveillance nationale et des cohortes de patients mises en place successivement dans le cadre du CNR pour surveiller les résistances et en étudier les facteurs de risque. Durant la mandature 2017_2021 nous avons obtenu un recueil national au niveau du territoire français et outremer. L'exploitation définitive des données nécessite une analyse statistique approfondie qui sera effectuée en 2022.

Réseau de partenaires

Le réseau de recueil des données de résistance couvre la totalité des CHU français et deux centres en Suisse Lausanne et Genève. Le laboratoires du CNR réalisent 80% des génotypes de résistance pour la France (% Laboratoire CNR et X% Laboratoire associé Pitié). Outre les laboratoires du CNR les laboratoires de virologie des CHU Saint Louis, Paris (anciennement laboratoire associé au CNR), Nantes et Rennes réalisent les génotypes pour leurs propres hopitaux et nous transfèrent leurs données (X, Y et z% des génotypes, respectivement). Les données de Rennes ne sont disponibles que depuis 2020 mais représentent quelques cas seulement.

S'ajoutent à ce réseau les données des cohortes mises en place par le Laboratoire CNR pour une surveillance des facteurs de risque de résistance et de l'utilisation des nouveaux antiviraux (OrPhaViC, PHRC National 2012-2016) puis NaViRe (en collaboration avec la SFGMTC, en greffe de cellules souches, depuis juillet 2020). Et la surveillance des molécules en ATU par le Laboratoire CNR, pour le letermovir (2018-2019), puis pour le maribavir (en cours).

Définition de l'échantillon de souches testées et définitions utilisées pour exprimer la résistance

Les échantillons et les souches virales sont adressés au CNR soit directement, après accord téléphonique sur demande du clinicien ou du virologue, soit dans le cadre des cohortes, ou à la demande de l'ANSM, pour vérification du génotype

de résistance avant délivrance de l'ATU pour Cytotect CP®, letermovir ou maribavir. **En 2019 et 2020 aucune cohorte n'étant active les recherches de résistance relèvent des demandes spontanées ou de l'ANSM.**

Critères de recherche de résistance aux antiviraux : Persistance d'une charge virale sanguine détectable après plus de trois semaines de traitement bien conduit et/ou aggravation clinique et/ou augmentation rapide de charge virale et/ou baisse de charge virale inférieure à 0,5 logs par semaine.

A noter les critères adoptés par le groupe résistance lors de la conférence de consensus internationale de 2017 (Kotton et al., Transplantation 2018) ajoutent la notion d'exposition dans les critères pour la recherche de résistance au ganciclovir : « **Plus de six semaines d'exposition au ganciclovir et échec thérapeutique après plus de deux semaines de traitement à dose curative** ». Ceci permet, en cas d'exposition préalable par prophylaxie, de réaliser la recherche de résistance une semaine plus tôt.

Depuis 2018 une publication réalisée par un groupe d'experts internationaux propose des critères simplifiés

Table 2. Summary of the Definitions of Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease and Antiviral Drug Resistance for Use in Clinical Trials

Term	Definition
Refractory CMV infection	CMV viremia that increases ^a after at least 2 wk of appropriately dosed antiviral therapy
Probable refractory CMV infection	Persistent viral load ^b after at least 2 wk of appropriately dosed antiviral therapy
Refractory CMV end-organ disease	Worsening in signs and symptoms or progression into end-organ disease after at least 2 wk of appropriately dosed antiviral therapy
Probable refractory CMV end-organ disease	Lack of improvement in signs and symptoms after at least 2 wk of appropriately dosed antiviral drugs
Antiviral drug resistance	Viral genetic alteration that decreases susceptibility to one or more antiviral drugs ^c

Abbreviation: CMV, cytomegalovirus.

^aMore than 1 log₁₀ increase in CMV DNA levels in blood or serum and determined by log₁₀ change from the peak viral load within the first week to the peak viral load at ≥2 weeks as measured in the same laboratory with the same assay.

^bCMV viral load at the same level or higher than the peak viral load within 1 week but <1 log₁₀ increase in CMV DNA titers done in the same laboratory and with the same assay.

^cKnown examples involve genes involved in antiviral drug anabolism (eg, UL97-mediated phosphorylation of ganciclovir), the antiviral drug target (eg, UL54, UL97, UL56/89/51), or compensation for antiviral inhibition of biological function (eg, UL27).

Resistant and Refractory CMV Infection • CID 2018:XX (XX XXXX) • 3

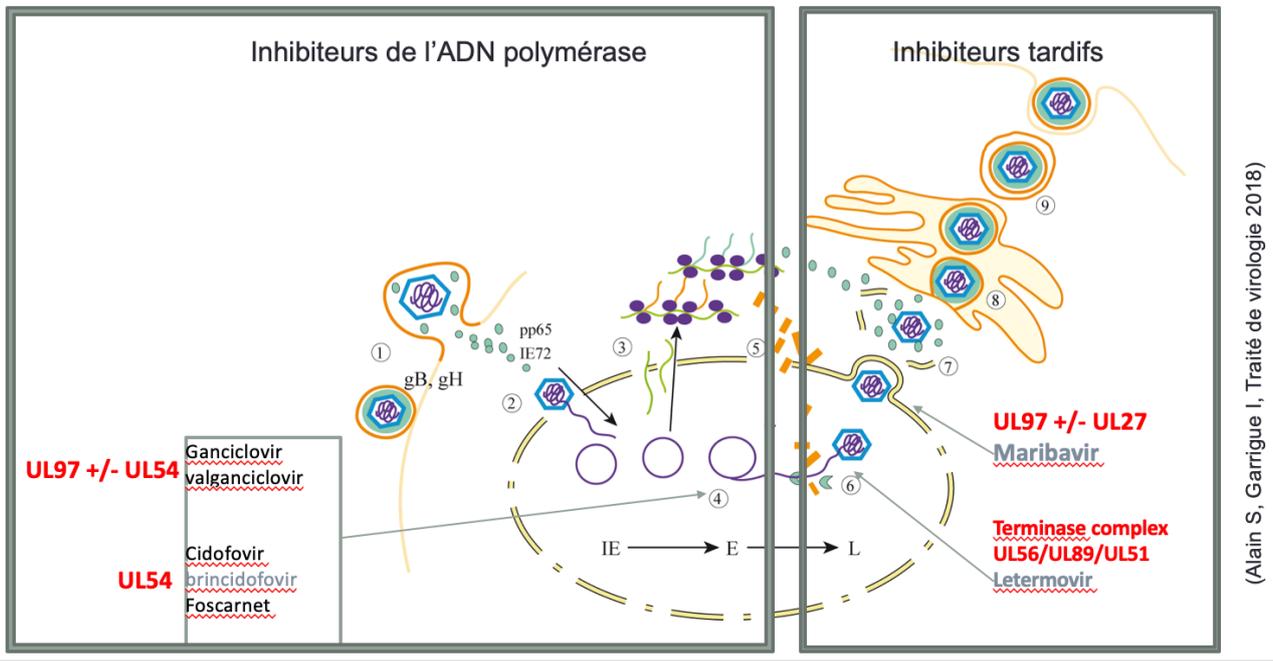
à utiliser dans tout essai clinique pour définir une infection/maladie à CMV réfractaire et résistante (Chemaly et al., CID 2018), justifiant une recherche de résistance par génotype de résistance. Ces critères raccourcissent le délai pour rechercher une résistance à 15 jours de traitement, quelle que soit l'exposition préalable. Ils sont donc à utiliser désormais. Le risque est celui de faux négatifs par prélèvement trop précoce et justifie de répéter la recherche de résistance si la première est négative. La question se pose ici de la place du NGS.

Définition de la résistance génotypique : Présence d'une mutation dont le rôle dans la résistance a été démontré soit par transfert de marqueur soit par production d'un virus recombinant portant la mutation. Les mutations sont classées selon l'augmentation de la Concentration Inhibitrice 50%(CI50) par rapport à la souche de référence testée par l'antivirogramme selon les techniques de référence du CNR (inhibition de la formation de foyers ou inhibition de la production d'ADN viral (cf rapport 2010) ou de la publication.

La liste des mutations avec leur impact sur la CI50 des souches a été revue dans le groupe résistance de la Conférence de consensus en 2017. Nous avons adapté à partir de la publication et de nos données une carte de ces mutations qui sera disponible sur le site du CNR en attendant la finalisation de la base de données interactive.

Définition de la résistance phénotypique et poids des mutations : Les mutations de résistance au ganciclovir dans UL97 sont classées en bas niveau de résistance et haut niveau de résistance selon l'augmentation de CI50 (<3 bas niveau, possibilité d'augmenter la dose de ganciclovir après dosage plasmatique ; >3 haut niveau de résistance changement de molécule antivirale conseillée.

Quels gènes pour quel antiviral ? mécanisme d'action des différents antiviraux



Recommandations du CNR pour les laboratoires du réseau :

Génotype :

- Séquençage Sanger des gènes cibles UL97+UL54 +/- UL56-89-51 dans leur totalité.
- Si le laboratoire ne réalise pas toutes ces séquences il peut en adresser une partie au laboratoire CNR.
- Nécessité d'informations cliniques sur le traitement reçu et d'une charge virale suffisante (>1000UI/mL)
- Sensibilité : 17-20%, résultats dans les 3-5 jours.
- Applicable à tout prélèvement de charge virale suffisante (associer sang et localisation si maladie à CMV)
- S'ils ne sont pas adressés au Laboratoire CNR, il est indispensable d'adresser les séquençages à des Laboratoires de référence participant à un contrôle annuel de qualité (du CNR ou du QCMD).
- Ces laboratoires s'appuient sur l'expertise du CNR (appel téléphonique ou base de données du CNR) pour l'interprétation des mutations et pour le conseil aux cliniciens en raisons de la difficultés d'interprétation liées à certaines mutations
- Envoyer les nouvelles mutations au Laboratoire CNR pour expertise et phénotypage sur bacmides recombinants.
- Déclarer les résistances aux antiviraux au Laboratoire CNR

Apport du NGS ?

- La sensibilité est élevée (2-5%) mais coûteuse et le risque d'émergence de mutants de faible fréquence reste controversé.
- Utilité de l'analyse rétrospective pour la cinétique de l'émergence précoce des mutants avec envoi au CNR des prélèvements
- Place dans le diagnostic précoce au cas par cas élargissement des indications à évaluer (cf protocole OrPhaVic).
- Nécessité de contrôles, de normalisation et de validation de la reproductibilité des résultats (cf projet du laboratoire)

Surveillance des résistances du CMV aux antiviraux pour l'année 2021

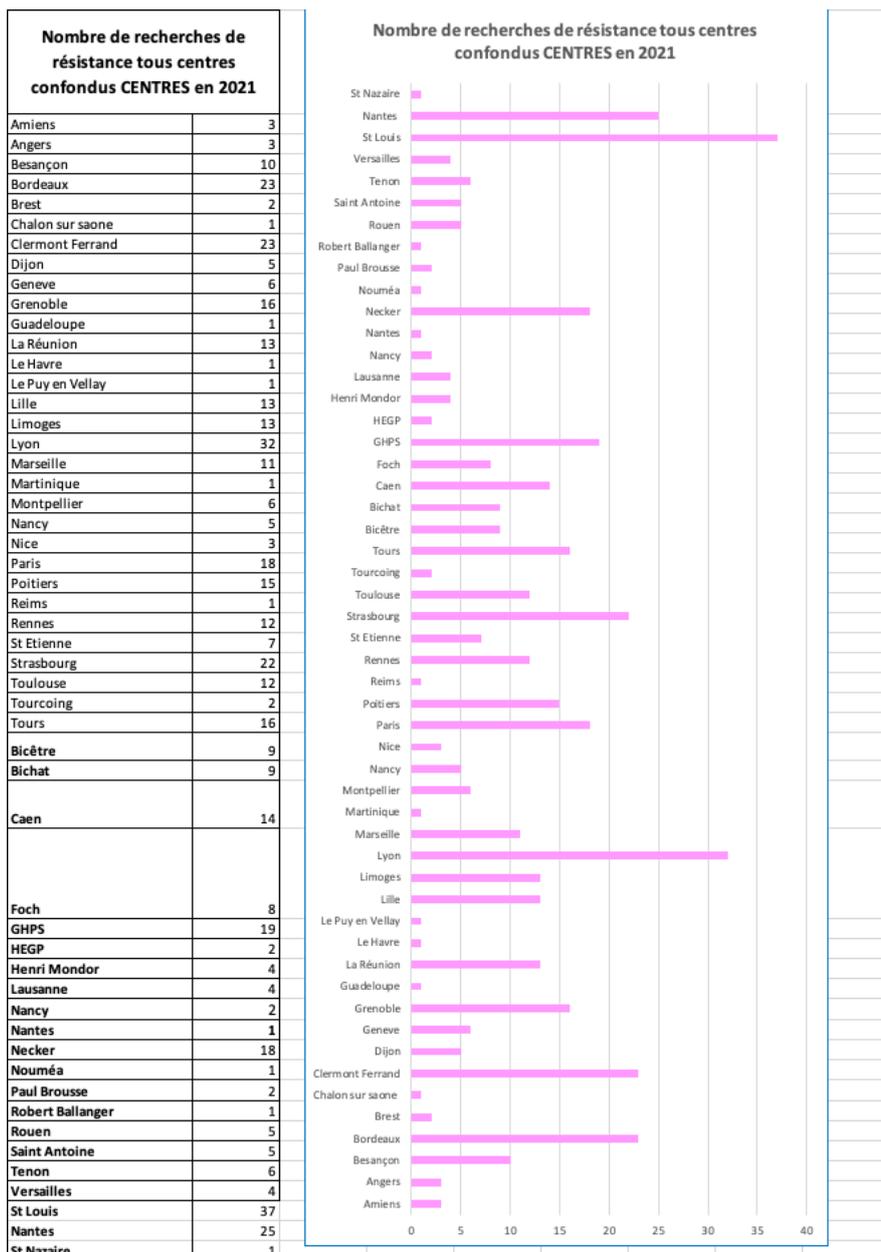
En 2021 les laboratoires du réseau ont reçu 474 demandes de génotype de résistance pour 344 patients parmi lesquels 101 étaient porteurs d'une infection à CMV résistante.

Répartition des demandes :

2021	Nombre de patients	Nombre de recherche de résistance CMV	Nombre de patients Résistants	Nombre de Résistances	Mutations sur UL97	Mutations sur UL54	Mutations sur UL27	Mutations sur UL56	Mutations sur UL89	Nombre de patients Non Résistants	nombre de quantiférons	nombre de quantiférons liés à une RR
LIMOGES	199	285	63	88	86	27	0	10	0	113	147	39
LA PITIE	86	114	20	23	20	6	0	0	0	55	0	0
SAINT LOUIS	30	37	12	12	11	5	0	0	0	14	0	0
NANTES	20	26	4	4	6	0	0	0	0	21	0	0
RENNES	9	12	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0
Total	344	474	101	129	126	38	0	10	0	203	147	39

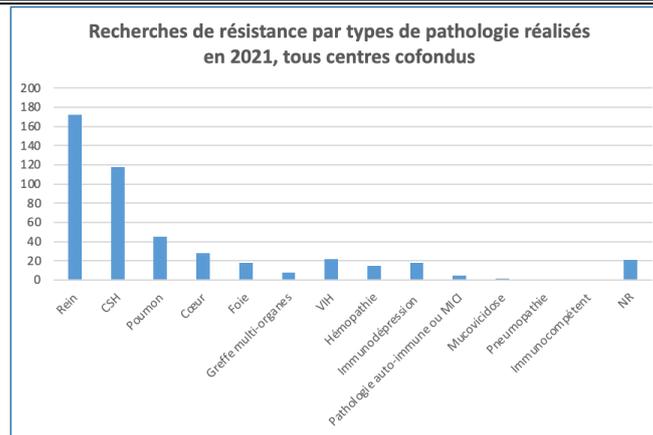
39 patients ont bénéficié d'un test quantiféron

Répartition des recherches par centre :



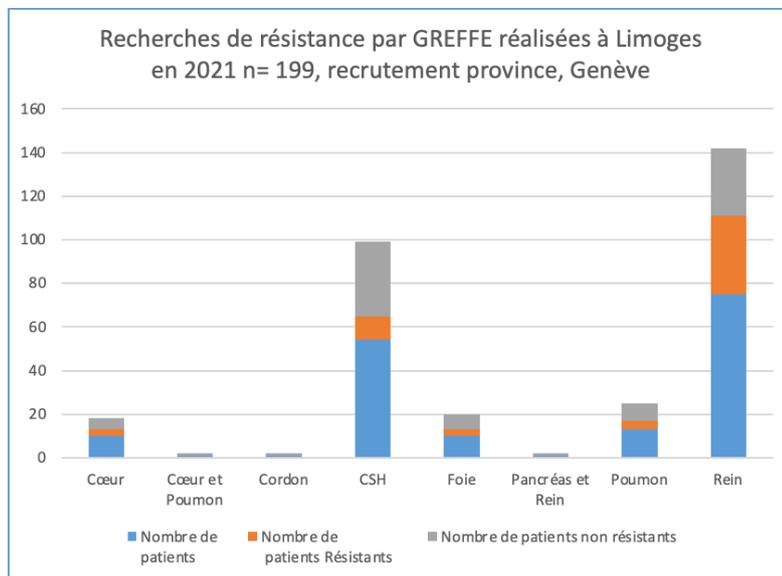
Recherches de résistances par type de pathologie :

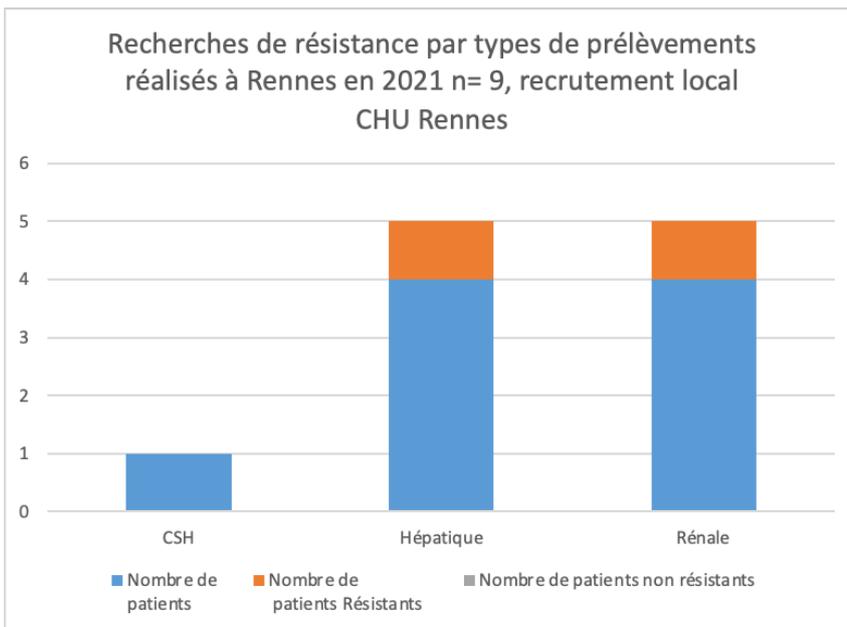
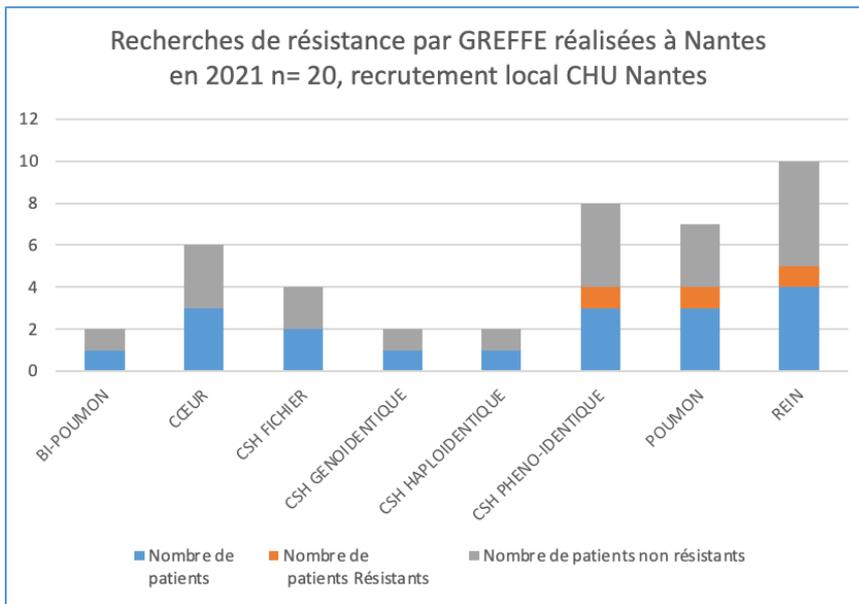
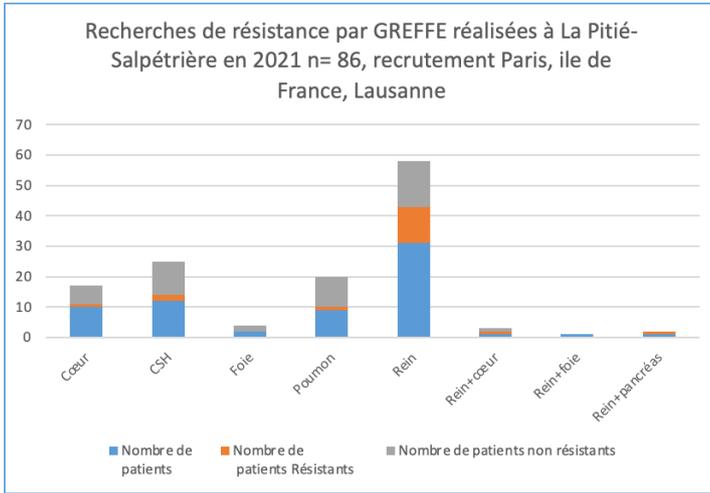
Recherches de résistance par types de pathologie réalisés en 2021, tous centres cofondus						
greffes :	Limoges	La Pitié	St Louis	Nantes	Rennes	Total
Rein	103	39	19	7	4	172
CSH	86	16	6	9	1	118
Poumon	25	16		4		45
Cœur	13	12		3		28
Foie	12	2			4	18
Grefte multi-organes	3	4		1		8
VIH	2	13	6	1		22
Hémopathie	6	3	5	1		15
Immunodépression	16	2				18
Pathologie auto-immune ou MICI	2	2	1			5
Mucoviscidose	2					2
Pneumopathie	1					1
Immunocompétent		1				1
NR	14	4			3	21
TOTAL	285	114	37	26	12	474

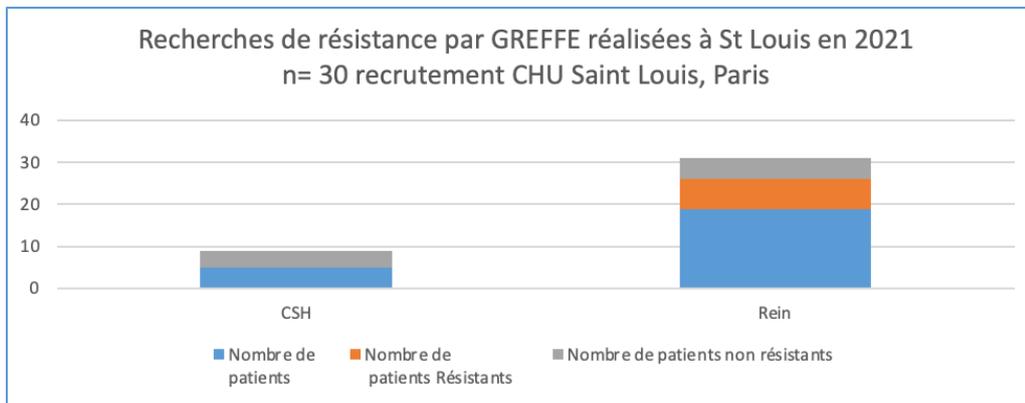


Bilan des résistances en greffe d'organe ou de CSH :

Les résultats sont classés par laboratoire ayant réalisé les analyses







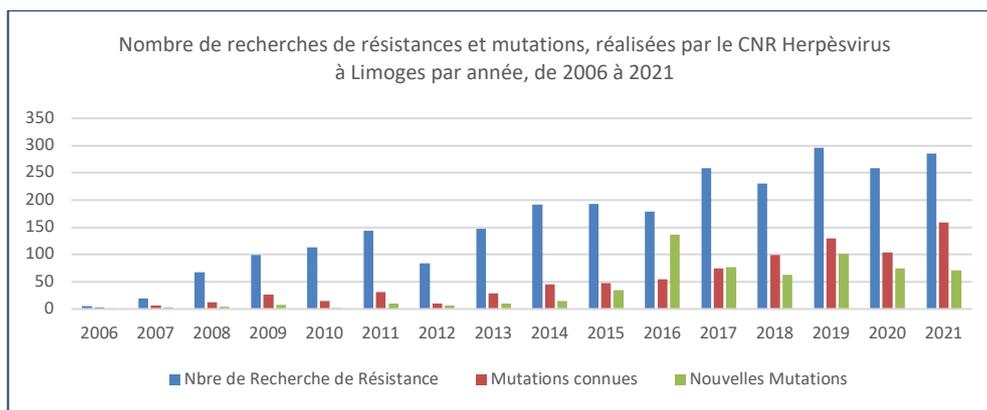
Bilan des Résistances par année et par pathologie au niveau national 2017-2021

Ce bilan a été présenté au dernier CMV Workshop en avril 2022, et à l'ECCMID en mai 2022.

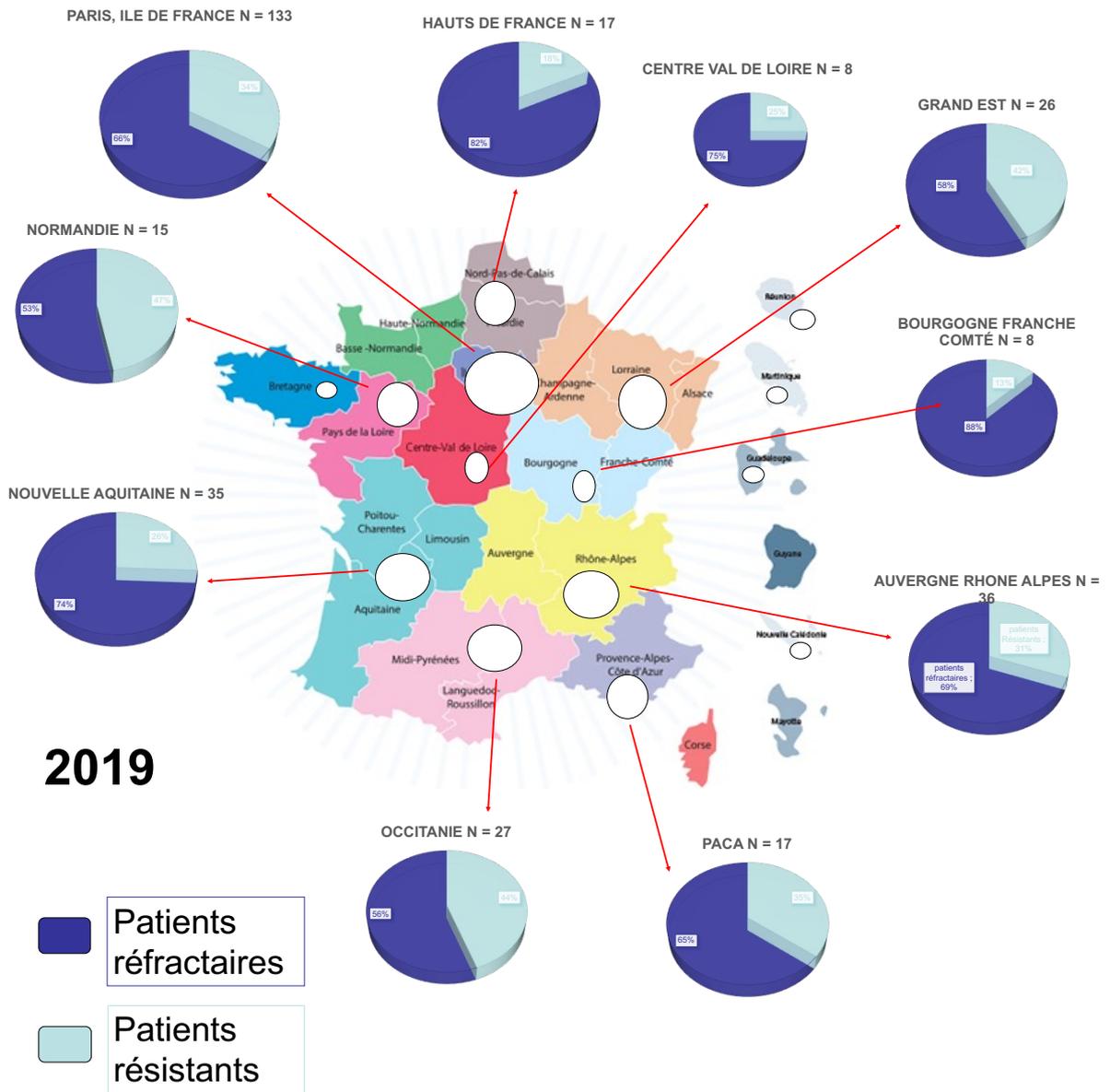
La surveillance des résistances est en place depuis 2006. Le nombre total de génotypes effectués est de 2 572 à Limoges depuis 2006.

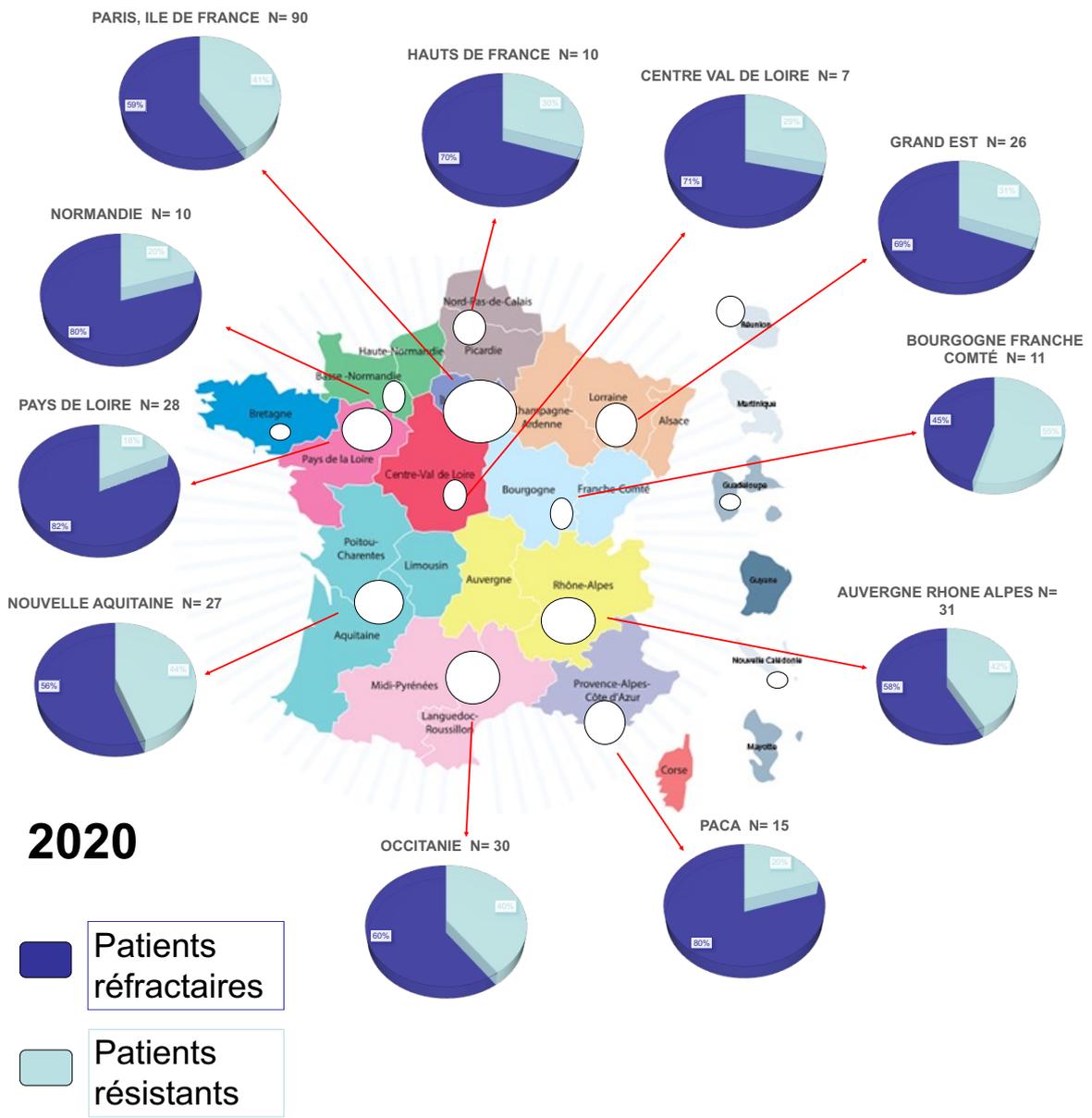
Ci-dessous l'évolution des demandes de génotypes de résistance depuis 2006 pour le site de Limoges soit 2572 génotypes de résistance. On note l'évolution croissante des demandes.

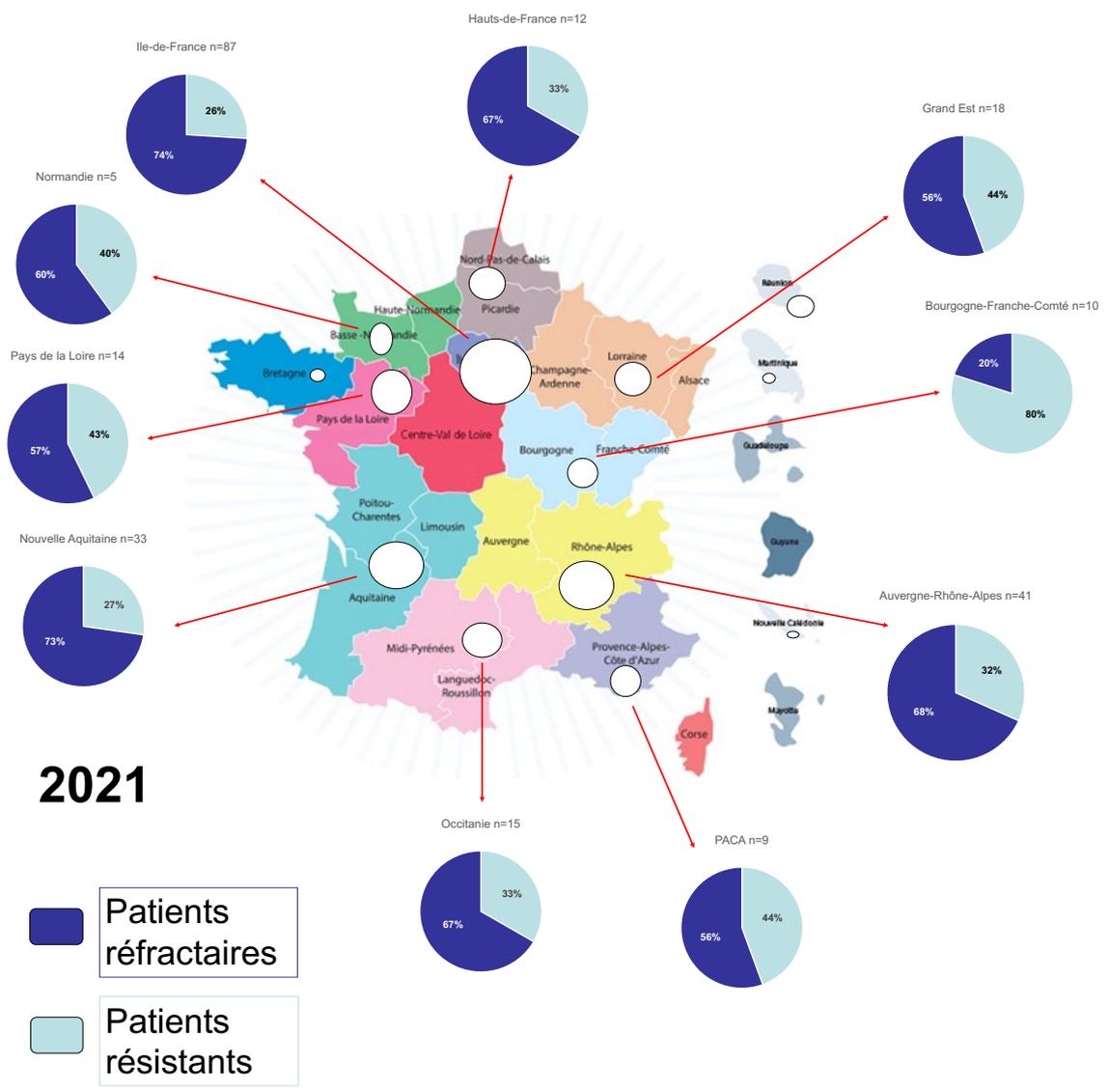
Le nombre de recherches de résistance n'a pas ou peu été impacté par la pandémie Covid 19 et les activités de surveillance du CNR ont donc été maintenues malgré le surcroit de travail lié à la pandémie.



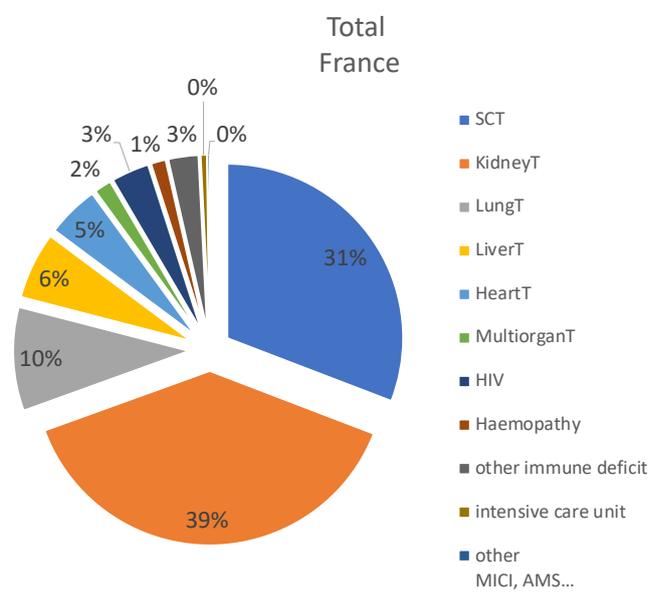
La proportion de patients résistants parmi les patients réfractaires analysée sur l'ensemble du réseau en 2019 et 2020 est stable, voisine de 30%, avec des variations selon les régions et confirme les résultats ci-dessus :



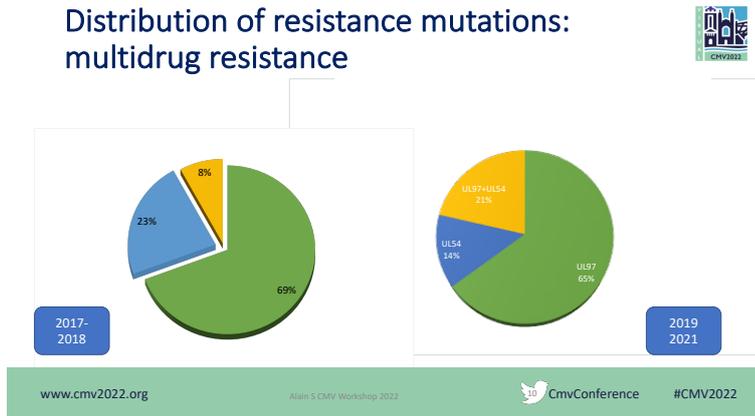




Distribution des recherches de résistance par pathologie : résultats 2010-2021 pour l'ensemble des laboratoires déclarant pendant cette période



Distribution des mutations dans les différents gènes concernés sur la période

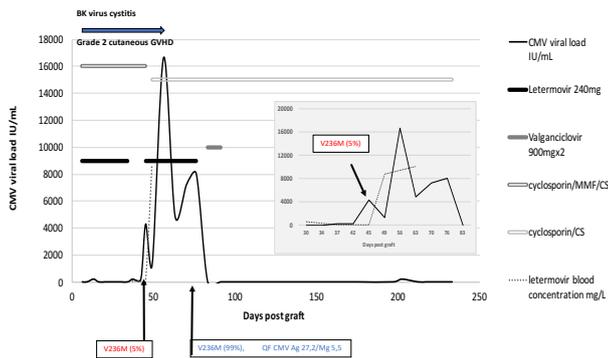


Résistance au letermovir

Le letermovir a bénéficié d'une ATU en France en prophylaxie primaire et secondaire de 2017 à 2019 pour la prévention des infections à CMV chez les patients receveurs de cellules souches hématopoiétiques à haut risque d'infection à CMV (séropositifs avant greffe et /ou avec facteurs de risque de GVH ou forte immunosuppression). Le laboratoire CNR a répertorié les non réponses et les résistances, et participé au bilan des ATU Letermovir, en prophylaxie secondaire (Robin et al . 2019) et en prophylaxie primaire (Beauvais et al.,2022). Nous avons également analysé 5 cas de non réponse au letermovir en recherchant par NGS le moment d'émergence de la résistance et les mutations présentes dans les terminases UL56 et UL89 et démontré que le risque d'échappement était associé soit à l'interruption de traitement soit à un sous dosage de letermovir dans le sang (Alain et al., JAC 2020). Ces facteurs de risque sont importants à connaître car les résistances au letermovir sont le plus souvent des résistances « absolues » supprimant toute efficacité de la molécule.

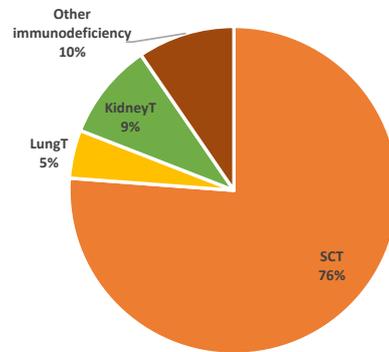
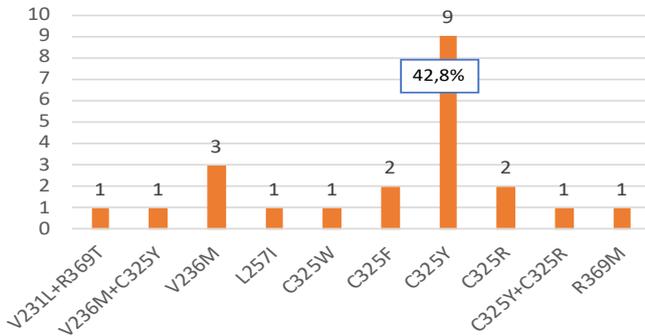
Le cas extrait de la publication et présenté ici illustre une interruption de traitement par oubli du patient suivie de l'émergence de résistance via une mutation de résistance de très haut niveau au letermovir. Le patient a été traité par valganciclovir et se porte bien. Ce cas illustre l'intérêt du letermovir qui ne présente pas de résistance croisée avec les inhibiteurs de polymérase du CMV

Patient 1 (Limoges)



Mutations:
UL56

21 patients avec une résistance
Provenant de 12 centres



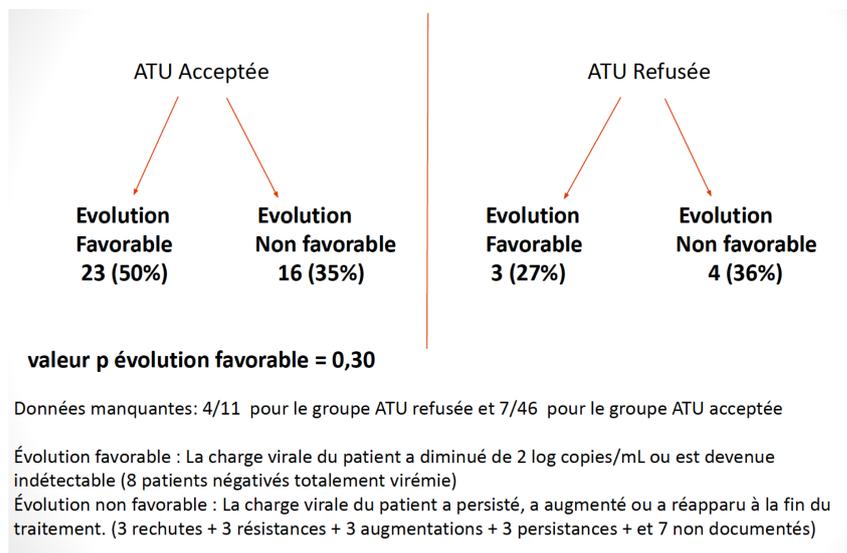
Pas de mutation dans UL89, 2 dans UL51 (P91S décrite pour la première fois en clinique et une nouvelle mutation identifiée par le CNR (Muller et al., in press: A95V))

Résistance au maribavir

Le maribavir est un inhibiteur de la kinase UL97 du CMV, peu toxique et présentant d'exceptionnelles résistances croisées, uniquement avec le ganciclovir. Depuis 2014 le maribavir a été disponible en ATU d'abord sans recommandations de doses puis, après la parution de l'étude de phase II dose ranging (Papanicolaou et al., 2017, CID) avec une dose recommandée de 400mgx2 per os. Le bilan de l'ensemble des ATU est en cours, ici figurent de premiers résultats cumulant la période 2012-2014 et 2017-2021. Il faut noter que depuis 2017 peu de demandes d'ATU sont acceptées (43 acceptées versus 114 refusées depuis 2017, 40 demandes, toutes acceptées, entre 2012 et 2014).

Seuls les premiers résultats sont disponibles sur 57 demandes analysées

Evolution des 57 demandes analysées



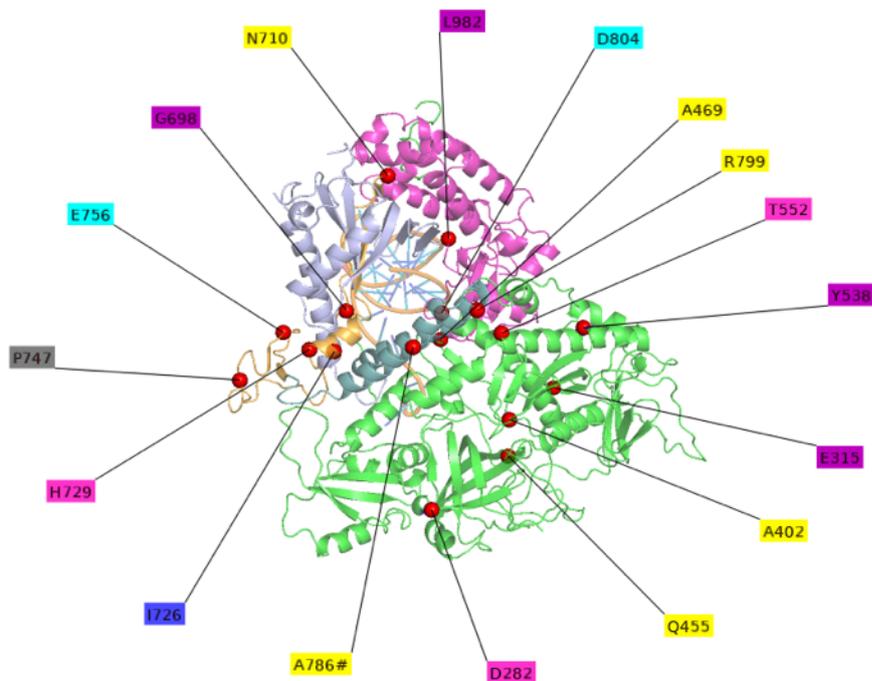
Ces résultats sont très préliminaires. Ils seront à comparer avec les résultats de l'étude de phase III randomisée chez les patients non répondeurs aux anti CMV (Solstice, ClinicalTrials.gov, NCT02931539) auquel le CNR a participé (Pr Alain PI France). Cette étude de phase III internationale dans laquelle la France a inclus 22 patients sur 350 (2eme position dans les inclusions) a clairement montré la supériorité du maribavir (400mgX2 8 semaines, per os) en traitement des infections résistantes en termes d'efficacité sur la négativation de la charge virale et en termes de toxicité (seule toxicité à déplorer la dysgueusie) les neutropénies et insuffisances rénales graves ne sont pas observées avec cette molécule. Une nouvelle ATU est en cours en France avec des critères élargis que le CNR va suivre en accord avec l'ANSM (voir projet).

Analyses de mutations nouvelles :

Les mutations suivantes ont été analysées par le Laboratoire CNR en utilisant la technologie des Bacmides HCMV recombinants : A noter la mutation C480F et la mutation F342Y sélectionnées sous ganciclovir et qui conduisent respectivement à une résistance au maribavir.

New mutations in clinical samples:	DNA Pol Inhibitors		LMV		MBV	
	UL97/GCVR	UL54	UL56	UL51	UL97/MBV R	
GCV + CDV	F342Y#	E315D	UL56 R246C***	A95V	C480F	
FOS	IS50 2,9	E381A			N510S	IS50 3
CDV		Y538C			P536T***	IS50 2,7
FOS + GCV		T552S				
FOS + GCV + CDV		H686Y				
GCV + MBV		G698V				
Others:		I726T				
No resistance or <2		H729R				
***increased fitness		P747L				
# decreased fitness		E756G				
		E756G				
		V787E				
		Q455H + D804H				
		L982M				

La localisation des mutations de la polymérase est ici montrée dans notre modèle in silico de la polymérase UL54 du CMV humain déduit de la polymérase de HSV1.



Cohortes ayant contribué à la surveillance pendant la mandature

OrPhaViC :

La cohorte Orphavic est clôturée depuis fin 2018. (voir rapport 2018) Les analyses complémentaires (dosages et NGS) sont terminées et l'analyse est en cours pour déterminer :

- Le moment de la résistance en NGS
- Le rôle du sous dosage en ganciclovir. Et des modifications de traitement.

L'analyse multivariée des facteurs de risque est en cours.

Rappel des principaux résultats de résistance (ici seuls les antipolymérase étaient disponibles chez les : la prévalence des résistance n'a pas diminué avec l'avènement de la prophylaxie universelle par valganciclovir et la résistance aux inhibiteurs de polymérase en greffe de cellules souches avait été évaluée à 1,1% des patients ayant fait une infection à CMV traitée pendant la période.

	Chicago (Lurain, 2002)	French cohort 2006-2010			French cohort 2012-2016 Orphavic (NCT02067169)			Victor Study (Boivin, 2009)
		680 pts virémiques	Resistance	Non- réponse Sans Resistance	371 pts virémiques	Resistance	Non- réponse Sans Resistance	
Rein	2.2%	448	8.04 %	6.7%	162	7.4%	16.4%	3.7%
Foie	5.6%	42	7.14%	4.8%	7	14.3%	14.3%	4.3%
Coeur	5.3%	44	2.27%	13.6%	12	0	0	5%
Poumon	15.2%	18	27.8%	27.8%	3	0	0	17.6%
Total SOT	9.5%	552	8.1%	7.8%	184	7.1%	14.1%	4.7%
CSH	/	128	3.1%	10.9%	187	1.1%	20.9%	/
Global	/	680	7%	15.6%	371	4%	17.5%	/

NaViRe :

Dans la suite de l'AMM du letermovir en 2019 Une nouvelle cohorte a été mise en place pour surveiller l'efficacité des nouveaux antiviraux en vie réelle en particulier le letermovir, en parallèle des inhibiteurs de polymérase, situer l'apport des tests de charge virale Torquetenovirus de façon prospective. Et pour identifier les modalités d'utilisation des nouvelles molécules. Cette cohorte, en partenariat avec la SFGMTC est répertoriée dans Clinical trial (NCT04690933). Les

premières inclusions ont eu lieu en juillet 2020.

BioSupport : mise en place d'une collection biologique avec cohorte de patients receveurs d'organes rein, foie dans le cadre de la FHU SUPPORT Tours Poitiers Limoges (S Alain, Investigateur Principal) ouverte à partir de juillet 2020, 150 patients inclus (voir projet)

Facteurs de risque d'infection à CMV

Quantic R+/TTV

Nous avons réalisé une charge virale TTV chez les patients greffés rénaux de l'étude Quantic R+ et montré qu'en association avec le Quantiféron CMV, ce marqueur pouvait aider à prédire la survenue d'une infection à CMV.

Poster CMV Workshop 2022 Sarah Mafi et al.

QuantiferON®-CMV assay and TTV viremia in prediction of cytomegalovirus reactivation in R+ kidney transplant recipients

Sarah MAFI^{1,2}, Françoise GARNIER-GEOFFROY³, Sébastien HANTZ^{1,2,3}, Sophie ALAIN^{1,2,3} and French CMV study group

(¹) Univ. Limoges, UMR 1092, Limoges, France; (²) INSERM, UMR 1092, Limoges, France; (³) National Reference center for Herpesviruses, Virology department, CHU Limoges, Limoges, France

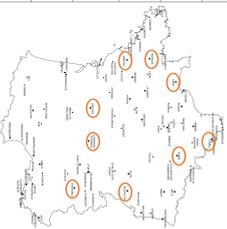
OBJECTIVES

Monitoring CMV-specific cell-mediated immunity by the QuantiferON®-CMV assay (QF) has been shown to be particularly useful in predicting the risk of CMV infection in kidney transplant recipients (KTR). TTV viremia has also been proposed as a biomarker of immune status in KTR. This study evaluates the ability of the QF and TTV viremia to predict CMV reactivation during the first year of transplantation in R+ KTR.

STUDY POPULATION

A French prospective multicenter (n=9) observational study was conducted on 64 R+ KTR between 2013 and 2017.

Baseline characteristics of the study population	
Age (years; mean ± SD)	54.4 ± 13.5
Male	42 (66%)
CMV status: D-/R+ ; D-/R+	28 (44%) ; 36 (56%)
CMV prophylaxis	44 (69%)
Duration of prophylaxis (months; ± SD)	4.3 ± 1.9



METHODS

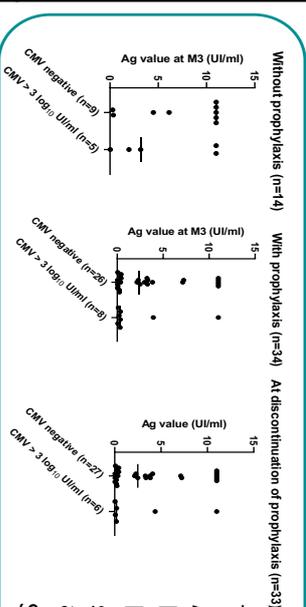
QF, TTV and CMV viral loads were performed before transplantation (J0) and from month (M) 1 to M12 after transplantation.

Quantitative values of the Ag (QF CMV T-cell specific response), Mg (QF global T-cell response) and TTV viremia were compared between CMV negative and CMV > 3 log IU/ml patients. These analyses were performed at M3 and at discontinuation of prophylaxis for each patient.

A qualitative analysis was carried out using the 0.2 IU/mL, 0.5 IU/mL and 3 log cp/ml cut-offs for Ag, Mg and TTV respectively. For markers performance evaluation, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV and NPV) were calculated.

RESULTS

27 patients developed CMV infection during follow-up and 15 of them exhibited a load > 3 log IU/ml. Mean TTV load peaked at M3 then decreased from M3 to M12. Both mean values of Ag and Mg decreased from J0 to M1.



QUANTITATIVE ANALYSIS

The median of Ag at M3 as well as the median of Ag at discontinuation of prophylaxis were notably higher in CMV-negative patients than in CMV > 3 log IU/ml patients, although statistically non-significant with Fisher's test (small numbers analyzed, few CMV infections > 3 log IU/ml)

Similar results for Mg and TTV at M3 were obtained.

QUALITATIVE ANALYSIS

Prediction of CMV infection between M2 and M12 with a non-reactive Ag (< 0.2 IU/ml) or a non-reactive Mg (< 0.5 IU/ml) or/and a TTV viremia > 3 log cp/ml at M1 :

Individual marker analysis:	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Antigen	28	81	46	67
Mitogen	30	82	50	67
TTV	67	32	36	63
Combined analysis of markers:				
Antigen + TTV	24	84	45	66
Mitogen + TTV	24	92	63	67

CONCLUSION

QF and TTV at M3 or Ag value at cessation of prophylaxis do not appear to be sufficient to predict CMV reactivation and to adapt antiviral prophylaxis in R+ KTR. They are more predictive of CMV viremia control than reactivation (NPV > NPP). TTV viremia at M1 seems to be a relevant indicator of immunosuppression in patients with CMV reactivation (sensitivity of 67%). QF in combination with TTV viremia at M1 provides greater specificities and may be useful to identify patients at lower risk of CMV reactivation.

Résistance des alphaherpesvirus aux antiviraux année 2021 et bilan 2017-2021 (Laboratoire associé Pitié Salpêtrière)

Résistance des HSV1 et HSV2 aux antiviraux en 2021

En 2021, les centres de la Pitié-Salpêtrière, Saint-Louis et Limoges ont reçu un total de 184 prélèvements biologiques provenant de 137 patients distincts pour effectuer une recherche de résistance des HSV aux antiviraux (les données pour le centre de Lyon n'étaient pas disponibles). La répartition entre les 3 centres était la suivante :

	Pitié-Salpêtrière	Limoges	Saint-Louis	Total
Nombre de patients	108	20	9	137
Nombre de prélèvements biologiques	143	24	17	184

Les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

Effectifs	
Nombre de patients	137
Nombre de prélèvements biologiques ¹	184
Sexe	
Homme	63
Femme	74
Age	
Médiane (années) [intervalle]	50 [1 – 89]
Origine géographique	
Paris / Ile-de-France	62
Province	62
Outre-mer	9
Europe	4
Immunodépression	
Aucune	54
Greffe de CSH	26
Greffe d'organe solide	8
Greffe de cornée	4
Infection par le HIV	20
Hémopathie	10
Pathologie auto-immune/Traitement immunosuppresseur	6
Autre	1
Non renseigné	8
Prélèvements biologiques	
Prélèvement cutanéomuqueux ²	116
Prélèvement oculaire ³	37
Sang	10
Biopsie	5
LCS	10
Prélèvement respiratoire	6
Traitements antiviraux	
(V)ACV	120
CDV	3
FCV	2
FOS	2
(V)ACV + CDV	1
(V)ACV + FCV	2
(V)ACV + FOS	16
(V)ACV + FOS + CDV	3
(V)ACV + FOS + IMQ	2

(V)ACV + FOS + PTV	2
(V)ACV + GCV	2
(V)ACV + GCV + FOS	1
(V)ACV + IMQ	1
(V)ACV + PTV	2
(V)ACV + TFT	2
FCV + GCV	1
Aucun	9
Non renseigné	14

¹Pour certains patients, des prélèvements itératifs et/ou effectués dans différents sites anatomiques ont été analysés ; ²Hors prélèvement de cornée ; ³Prélèvement de cornée, larmes, humeur oculaire.

CSH : cellules souches hématopoïétiques ; CDV : cidofovir ; FCV : famciclovir ; FOS : foscarnet ; GCV : ganciclovir ; HIV : virus de l'immunodéficience humaine ; IMQ : imiquimod ; LCS : liquide cébrospinal ; PTV : pritélivir ; TFT : trifluridine ; (V)ACV : (val)aciclovir.

Le bilan des recherches de résistance des HSV aux antiviraux est le suivant :

Résultat	2021
Nombre total de patients	137
Patients sans recherche de résistance ¹	26
Patients avec recherche de résistance	111
Sensibilité aux antiviraux	55 (49,5%)
Résistance aux antiviraux	56 (50,5%)
Résistance à l'ACV	52 (46,9%)
Résistance à l'ACV et au FOS	3 (2,7%)
Résistance à l'ACV, au FOS et au CDV	1 (0,9%)

¹Patients pour lesquels la demande de recherche de résistance des HSV aux antiviraux était soit non justifiée, soit non réalisable du fait de la trop faible charge virale HSV dans le prélèvement biologique reçu au laboratoire ne permettant pas d'amplifier les gènes d'intérêt.

Une résistance des HSV aux antiviraux a été identifiée chez 50,5% des patients testés en 2021. Les mutations de résistance identifiées étaient les suivantes :

Mutation résistance	2021
Résistance à l'ACV	n=52
Changement d'acide aminé dans la TK	18
Codon stop dans la TK	26
Frameshift (décalage du cadre de lecture) dans la TK	5
Changement d'acide aminé dans l'ADN polymérase	3
Résistance à l'ACV et au FOS	n=3
Changement d'acide aminé dans l'ADN polymérase	3
Résistance à l'ACV, au FOS et au CDV	n=1
Changement d'acide aminé dans l'ADN polymérase	1

Au total, 5 nouvelles mutations dans la TK et 25 nouvelles mutations dans l'ADN polymérase des HSV ont été identifiées en 2021 : leur rôle exact dans la résistance des HSV aux antiviraux reste à étudier.

A noter qu'à la Pitié-Salpêtrière, nous avons effectué la recherche de résistance du HSV au pritélivir par séquençage des gènes UL5 et UL52 codant le complexe hélicase-primase sur deux prélèvements provenant d'une patiente qui a reçu ce nouveau traitement antiviral à titre compassionnel. Aucune résistance n'a été mise en évidence.

Résistance du VZV aux antiviraux en 2021

En 2021, les centres de la Pitié-Salpêtrière et de Limoges ont reçu un total de 34 prélèvements provenant de 26 patients distincts pour effectuer une recherche de résistance du VZV aux antiviraux. La répartition entre les 3 centres était la

suivante :

	Pitié-Salpêtrière	Limoges	Total
Nombre de patients	21	5	26
Nombre de prélèvements biologiques	26	8	34

Les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

Effectifs	
Nombre de patients	26
Nombre de prélèvements biologiques ¹	34
Sexe	
Homme	9
Femme	13
Age	
Médiane (années) [intervalle]	49,5 [5 – 77]
Origine géographique	
Paris / Ile-de-France	7
Province	16
Outre-Mer	1
Europe	2
Immunodépression	
Aucune	7
Greffe de CSH	8
Greffe d'organe solide	3
Infection par le HIV	1
Hémopathie	2
Pathologie auto-immune/Traitement immunosuppresseur	2
Non renseigné	3
Prélèvements biologiques	
Prélèvement cutanéomuqueux ²	14
Prélèvement oculaire ³	12
Sang	5
LCS	3
Traitements antiviraux	
(V)ACV	25
(V)ACV + FOS	4
(V)ACV + GCV	1
(V)ACV + Ig	1
Non renseigné	3

¹Pour certains patients, des prélèvements itératifs et/ou effectués dans différents sites anatomiques ont été analysés ; ²Hors prélèvement de cornée ; ³Prélèvement de cornée, larmes, humeur oculaire.

CSH : cellules souches hématopoïétiques ; FCV : famciclovir ; FOS : foscarnet ; GCV : ganciclovir ; HIV : virus de l'immunodéficience humaine ; Ig : immunoglobulines spécifiques anti-VZV ; LCS : liquide cébrospinal ; (V)ACV : (val)aciclovir.

Le bilan des recherches de résistance du VZV aux antiviraux est le suivant :

Résultat	2021
Nombre total de patients	26
Patients sans recherche de résistance ¹	11
Patients avec recherche de résistance	15
Sensibilité aux antiviraux	15 (100 %)
Résistance aux antiviraux	0 (0%)

¹Patients pour lesquels la demande de recherche de résistance du VZV aux antiviraux était soit non justifiée, soit non réalisable du fait de la trop faible charge virale VZV dans le prélèvement biologique reçu au laboratoire ne permettant pas d'amplifier les gènes d'intérêt.

Aucune résistance du VZV aux antiviraux n'a été identifiée en 2021.

Au total, 1 nouvelle mutation dans la TK (V260M) a été identifiée en 2021 : son rôle exact dans la résistance du VZV aux antiviraux reste à étudier.

Surveillance de la résistance des HSV aux antiviraux : bilan de la période 2017-2021

Au cours de la période 2017-2022, les centres de la Pitié-Salpêtrière, Saint-Louis et Limoges ont reçu un total de 184 prélèvements biologiques provenant de 137 patients distincts pour effectuer une recherche de résistance des HSV aux antiviraux (les données pour le centre de Lyon n'étaient pas disponibles). Les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

	2017	2018	2019	2020	2021	Bilan
Effectifs						
Nombre de patients	83	103	124	121	137	568
Nombre de prélèvements biologiques ¹	112	136	161	161	184	754
Sexe						
Homme	42	49	60	59	63	273
Femme	41	54	64	62	74	295
Age						
Médiane (années) [intervalle]	53 [1 – 88]	54 [2 – 83]	56 [2 – 97]	54 [0 – 90]	50 [1 – 89]	53 [0 – 90]
Origine géographique						
Paris / Ile-de-France	42	50	54	58	62	266
Province	37	49	63	57	62	268
Outre-mer	0	1	5	2	9	17
Europe	4	3	2	4	4	17
Immunodépression						
Aucune	21	32	40	23	54	170
Greffe de CSH	18	20	24	34	26	122
Greffe d'organe solide	0	4	3	2	8	17
Greffe de cornée	0	4	3	1	4	12
Infection par le HIV	13	15	20	16	20	84
Hémopathie	5	8	4	6	10	33
Pathologie auto-immune	0	5	8	4	6	23
Cancer solide	6	0	3	3	0	12
DIP	3	2	1	2	0	8
Autre	3	3	3	2	1	12
Non renseigné	14	10	15	28	8	75
Prélèvements biologiques						
Prélèvement cutanéomuqueux ²	77	87	100	104	116	484
Prélèvement oculaire ³	15	20	37	27	37	136
Sang	6	8	14	11	10	49
Biopsie	4	9	0	4	5	22
LCS	3	3	6	6	10	28
Prélèvement respiratoire	3	3	3	9	6	24

Souche virale	4	6	1	0	0	11
Traitements antiviraux						
(V)ACV	95	112	111	113	120	551
CDV	0	0	0	0	3	3
FCV	0	1	2	1	2	6
GCV	1	1	0	0	0	2
FOS	1	2	0	5	2	10
(V)ACV + CDV	0	0	0	0	1	1
(V)ACV + FCV	1	1	1	0	2	5
(V)ACV + FOS	7	10	18	19	16	70
(V)ACV + FOS + CDV	0	0	0	0	3	3
(V)ACV + FOS + IMQ	0	0	0	0	2	2
(V)ACV + FOS + PTV	0	0	0	0	2	2
(V)ACV + GCV	2	0	4	1	2	9
(V)ACV + GCV + FOS	0	0	0	0	1	1
(V)ACV + IMQ	0	0	0	0	1	1
IMQ	0	0	0	1	0	1
(V)ACV + PTV	0	0	0	0	2	2
(V)ACV + TFT	2	1	1	0	2	6
(V)ACV + FOS + CDV	0	0	4	0	0	4
FCV + GCV	0	0	0	1	1	2
Aucun	0	1	8	0	9	18
Non renseigné	3	7	12	19	14	55

¹Pour certains patients, des prélèvements itératifs et/ou effectués dans différents sites anatomiques ont été analysés ; ²Hors prélèvement de cornée ; ³Prélèvement de cornée, larmes, humeur oculaire.

CSH : cellules souches hématopoïétiques ; CDV : cidofovir ; DIP : déficit immunitaire primitif ; FCV : famciclovir ; FOS : foscarnet ; GCV : ganciclovir ; HIV : virus de l'immunodéficience humaine ; IMQ : imiquimod ; LCS : liquide cébrospinal ; PTV : pritélivilir ; TFT : trifluridine ; (V)ACV : (val)aciclovir.

Le bilan des recherches de résistance des HSV aux antiviraux est le suivant :

Résultat	2017	2018	2019	2020	2021	Bilan
Nombre total de patients	83	103	124	121	137	568
Patients sans recherche de résistance ¹	14	15	28	27	26	110
Patients avec recherche de résistance	69	88	96	94	111	458
Sensibilité aux antiviraux	33	45	66	45	55	244 (53,4%)
Résistance aux antiviraux	36	43	30	49	56	214 (46,6%)
Résistance à l'ACV	33	40	28	46	52	199 (93,0%)
Résistance au FOS	1	0	0	1	0	2 (0,5%)
Résistance à l'ACV et au FOS	2	3	2	2	3	12 (6,0%)
Résistance à l'ACV, au FOS et au CDV	0	0	0	0	1	1 (0,5%)

¹Patients pour lesquels la demande de recherche de résistance des HSV aux antiviraux était soit non justifiée, soit non réalisable du fait de la trop faible charge virale HSV dans le prélèvement biologique reçu au laboratoire ne permettant pas d'amplifier les gènes d'intérêt.

Une résistance des HSV aux antiviraux a été identifiée chez 46,6% des patients testés entre 2017 et 2021. Les mutations de résistance identifiées étaient les suivantes :

Mutation résistance	2017	2018	2019	2020	2021	Bilan
---------------------	------	------	------	------	------	-------

Résistance à l'ACV	n=33	n=40	n=32	n=53	n=52	n=201
Changement d'acide aminé dans la TK	15	23	10	20	18	86
Codon stop dans la TK	10	9	15	23	26	83
Changement d'acide aminé + codon stop dans la TK	0	0	1	0	0	1
Frameshift (décalage du cadre de lecture) dans la TK	8	7	3	6	5	29
Changement d'acide aminé dans l'ADN polymérase	0	1	2	2	0	5
Changements d'acide aminé dans la TK et l'ADN polymérase	0	0	1	0	3	4
Résistance au FOS	n=1	n=0	n=0	n=1	n=0	n=2
Changement d'acide aminé dans l'ADN polymérase	1	0	0	1	0	2
Résistance à l'ACV et au FOS	n=2	n=2	n=2	n=1	n=3	n=10
Changement d'acide aminé dans l'ADN polymérase	1	1	1	1	3	7
Changement d'acide aminé dans la TK et dans l'ADN polymérase	1	1	1	0	0	3
Résistance à l'ACV, au FOS et au CDV	n=0	n=0	n=0	n=0	n=1	n=1
Changement d'acide aminé dans l'ADN polymérase	0	0	0	0	1	1

Surveillance de la résistance du VZV aux antiviraux : bilan de la période 2017-2021

Au cours de la période 2017-2022, les centres de la Pitié-Salpêtrière et Limoges ont reçu un total de 153 prélèvements biologiques provenant de 99 patients distincts pour effectuer une recherche de résistance des VZV aux antiviraux. Les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

	2017	2018	2019	2020	2021	Bilan
Effectifs						
Nombre de patients	18	21	22	12	26	99
Nombre de prélèvements biologiques ¹	26	27	36	30	34	153
Sexe						
Homme	12	10	9	10	9	50
Femme	6	11	13	2	13	45
Age						
Médiane (années) [intervalle]	63 [3 – 85]	53 [1 – 86]	53 [1 – 86]	71 [2 – 96]	49,5 [5 – 77]	58 [1 – 96]
Origine géographique						
Paris / Ile-de-France	13	15	12	4	7	51
Province	5	6	10	8	16	45
Outre-mer	0	0	0	0	1	1
Europe	0	0	0	0	2	2
Immunodépression						
Aucune	7	7	9	3	7	33
Greffe de CSH	2	5	2	2	8	19
Greffe d'organe solide	1	3	3	0	3	10
Infection par le HIV	0	2	2	2	1	7
Hémopathie	4	0	3	1	2	10
Pathologie auto-immune	2	1	0	0	2	5
Déficit immunitaire primitif (DIP)	0	1	1	0		2
Non renseigné	2	2	2	4	3	13
Prélèvements biologiques						
Prélèvement cutanéomuqueux ²	10	6	15	3	14	48

Prélèvement oculaire ³	10	13	18	15	12	68
Sang	6	7	3	10	5	31
Biopsie	0	0	0	1	0	1
LCS	0	1	0	0	3	4
Prélèvement respiratoire	0	0	0	1		1
Traitements antiviraux						
(V)ACV	20	19	26	12	25	102
(V)ACV + FCV	0	0	1	2	0	3
(V)ACV + FOS	4	5	5	11	4	29
(V)ACV + FOS + FCV	0	0	1	0	0	1
(V)ACV + GCV	1	0	2	0	1	4
(V)ACV + GCV + FOS	0	0	0	3	0	3
(V)ACV + Ig	0	0	0	0	1	1
Non renseigné	1	3	1	2	3	10

¹Pour certains patients, des prélèvements itératifs et/ou effectués dans différents sites anatomiques ont été analysés ; ²Hors prélèvement de cornée ; ³Prélèvement de cornée, larmes, humeur oculaire.

CSH : cellules souches hématopoïétiques ; FCV : fosciclovir ; FOS : foscarnet ; GCV : ganciclovir ; HIV : virus de l'immunodéficience humaine ; Ig : immunoglobulines spécifiques anti-VZV ; LCS : liquide cébrospinal ; (V)ACV : (val)aciclovir.

Le bilan des recherches de résistance des VZV aux antiviraux est le suivant :

Résultat	2017	2018	2019	2020	2021	Bilan
Nombre total de patients	18	21	22	12	26	99
Patients sans recherche de résistance ¹	8	9	7	9	11	44
Patients avec recherche de résistance	10	12	15	3	15	55
Sensibilité aux antiviraux	9	11	14	2	15	51 (92,7%)
Résistance aux antiviraux	1	1	1	1	0	4 (7,3%)
Résistance à l'ACV	1	1	1	1	0	4 (100%)

¹Patients pour lesquels la demande de recherche de résistance du VZV aux antiviraux était soit non justifiée, soit non réalisable du fait de la trop faible charge virale VZV dans le prélèvement biologique reçu au laboratoire ne permettant pas d'amplifier les gènes d'intérêt.

Une résistance du VZV aux antiviraux a été identifiée chez 7,3% des patients testés entre 2017 et 2021. Les mutations de résistance identifiées étaient les suivantes :

Mutation résistance	2017	2018	2019	2020	2021	Bilan
Résistance à l'ACV	n=1	n=1	n=1	n=1	n=0	n=4
Changement d'acide aminé dans la TK	0	1	0	0	0	1
Codon stop dans la TK	0	0	1	1	0	2
Frameshift (décalage du cadre de lecture) dans la TK	1	0	0	0	0	1

3.4 Contribution à l'alerte

Le Laboratoire CNR a alerté en 2019 sur le risque d'émergence de résistance au letermovir en cas d'interruption de traitement prophylactique ou curatif et sur l'intérêt des dosages de letermovir dans ce contexte. L'analyse des cas de résistance au letermovir pendant la période d'ATU et la mise en place de dosages de letermovir ont permis de montrer l'émergence de résistance précoce (détectée en Sanger et datée par NGS) dans les 3 semaines suivant la reprise du traitement après l'interruption thérapeutique, localisée uniquement sur UL56, et non sur UL89. La diffusion a été faite via

la Société Française de Greffe de Moelle (SFGMTC) lors du congrès 2020 de la SFGMTC en communication orale, et publiée ultérieurement (Alain S., Feghoul L. et al., JAC 2020).

Ceci relevant du conseil aux praticiens et restant de l'ordre du conseil thérapeutique nous n'avons pas alerté la DGS mais signalé ce point à l'ANSM, nous avons insisté sur la nécessité de disposer de prélèvements de bonne qualité au bon moment pour effectuer les dosages et sur l'importance du génotype de résistance, et attendons de statuer sur le risque réel de résistance avec l'analyse de l'ensemble des séquences des patients réfractaires au letermovir adressées au CNR dans le cadre de la future cohorte NaViRe.

4. LISTE DES PUBLICATIONS

Chapitres de livres 2011-2021 :

2013

Leruez-Ville M, Benoist G, **Ville Y**. Diagnostic et prise en charge anténatale de l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV). « Conduites pratiques en Médecine fœtale ». Elsevier-Masson, mise à jour 2013.

2014

Leruez-Ville M, **Ville Y**. Chapter 6 Prenatal Diagnosis of fetal infections. Twining's textbook of Fetal Abnormalities. Third Edition 2014. Churchill Livingstone, Elsevier.

2015

Ville Y, **Leruez-Ville M**. Chapter 32. Prenatal diagnosis of fetal Infection. Genetic Disorders Edition. 2015.

2018

- **Alain S**, V Calvez, D Descamps, F Morfin, B Visseaux Méthodes de détermination de la sensibilité aux antiviraux. *In* REMIC actualisation 2018.
- **Alain S**, C Vauloup-Fellous. Cytomégalovirus. *In* REMIC actualisation 2018
- **Morand P**, Van de Perre P, **Germi R**, **Lupo J**. Virus Epstein Barr. *In* REMIC. Actualisation. 2018
- **Gautheret-Dejean A**, Marcelin Anne-Geneviève, Rangez Roger Sylvie. Herpesvirus humains 6, 7 et 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8). *In* REMIC 2018.

2019

Le CNR Herpès virus (laboratoire de la Pitié Salpêtrière, D **Boutolleau**, S Burrel) a coordonné la rédaction du Traité de Virologie, paru en 2019, auquel les différents laboratoires du CNR ont largement contribué par la rédaction des différents chapitres concernant les herpèsvirus

- **ALAIN S**, Garrigue I. Infections à cytomégalovirus. *In* Traité de Virologie Médicale. 2^e édition, Société Française de Microbiologie (Ed) ; 2019
- Brassard J, **Hantz S**, **ALAIN S** *Anelloviridae*. Chapitre 25. *In* Traité de Virologie Médicale. 2^e édition, Société Française de Microbiologie (Ed) ; 2019.
- **Hantz S**, Doffoel-Hantz V. *Eruptions cutanées et muqueuses*. Chapitre 52. *In* Traité de Virologie Médicale. 2^e édition, Société Française de Microbiologie (Ed) ; 2019.
- Infections congénitales et périnatales **M Leruez-Ville** et Y Ville. *In* Traité de Virologie Médicale. 2^e édition, Société Française de Microbiologie (Ed) ; 2019
- **Leruez-Ville M**. Congenital infection Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice, Third Edition.
- **Burrel S**, **Boutolleau D**, Mourez T, Rodriguez C, Pillet S. Examens virologiques en pratique médicale. Chapitre 8. *In* Traité de Virologie Médicale, 2^e édition, Société Française de Microbiologie (Ed) ; 2019 : pp 121-146.
- Rozenberg F, **Boutolleau D**. Virus herpes simplex. *In* REMIC, 6^e édition, Société Française de Microbiologie (Ed) ;

2019 : pp 645-649.

- **Burrel S**, Deback C. Virus de la varicella et du zona. In REMIC, 6^e édition, Société Française de Microbiologie (Ed) ; 2019 : pp 651-654.
- **Burrel S, Boutolleau D**. Introduction aux *Herpesviridae*. Chapitre 13. In Traité de Virologie Médicale, 2^e édition, Société Française de Microbiologie (Ed) ; 2019 : pp 201-208.
- **Burrel S, Boutolleau D**. Virus herpes simplex. Chapitre 14. In Traité de Virologie Médicale, 2^e édition, Société Française de Microbiologie (Ed) ; 2019 : pp 209-224.
- **Boutolleau D**, Ducancelle A, **Burrel S**. Virus de la varicelle et du zona. Chapitre 15. In Traité de Virologie Médicale, 2^e édition, Société Française de Microbiologie (Ed) ; 2019 : pp 225-237.
- **Lupo J**, Epaulard O, **Morand P, Germe R**. Le virus d'Epstein-Barr. In Traité de virologie médicale. 2^e édition, Société Française de Microbiologie (Ed) ; 2019

2021

Le CNR (laboratoire coordonnateur Limoges, S Alain) a coordonné également la rédaction des recommandations nationales sur la prise en charge des infections virales en ORL, auxquelles les autres laboratoires du CNR ont également participé pour les chapitres herpèsvirus.

Alain S, Garrigue I. Chapitre 1 - Généralités sur les virus. In Les virus en ORL - Rapport de la Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale (SFORL), Elsevier (Ed) ; 2021 : pp3-10.

Hantz S, Lévêque S. Chapitre 2 - Traitements antiviraux. In Les virus en ORL - Rapport de la Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale (SFORL), Elsevier (Ed) ; 2021 : pp11-18.

Boutolleau D, Gallois Y, Deguine O. Chapitre 7 - Virus herpes simplex (HSV). In Les virus en ORL - Rapport de la Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale (SFORL), Elsevier (Ed) ; 2021 : pp51-56.

Aubry K, Cussinet L, **Hantz S**. Chapitre 8. Le VZV en ORL. In Les virus en ORL - Rapport de la Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale (SFORL), Elsevier (Ed) ; 2021 : pp57-64.

Gallois Y, Marianowski R, **Boutolleau D**, Deguine O. Chapitre 23 - Recommandations pour la pratique clinique : viroses et paralysie faciale. In Les virus en ORL - Rapport de la Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale (SFORL), Elsevier (Ed) ; 2021 : pp193-200.

Hantz S, Teissier N, Truy E. Chapitre 23 - Recommandations pour la pratique clinique : surdités d'origine virale. In Les virus en ORL - Rapport de la Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale (SFORL), Elsevier (Ed) ; 2021 : pp166-189.

Publications nationales 2011-2021 :

Le Pr S Hantz a coordonné la rédaction d'un numéro spécial de la Revue Francophone des Laboratoires dédiés à virus et transplantation.

Hantz S. Le contrôle des infections virales : un enjeu majeur en transplantation. Rev Francoph Lab. 2019 Sep; (515):25

Lupo J, Thiebaud-Bertrand A, Epaulard O, **Morand P, Germe R**. Virus d'Epstein-Barr et syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation. Rev Francoph Lab. 2019 Sep; (515):26-35

Hantz S, Moret L, **Alain S**. Prise en charge de l'infection à cytomégalovirus en transplantation. Rev Francoph Lab. 2019 Sep; (515):36-43

Infection à CMV/HHV6 de l'immunodéprimé

Mhiri L, Boyer B, Goudard M, Mazon MC, **Leruez-Ville M**, Slim A, **Alain S**. Large routine diversity of routine methods used for monitoring human cytomegalovirus infections in France. Pathol Biol 2011

Frange P, **Leruez-Ville M** Maribavir, brincidofovir and letermovir: Efficacy and safety of new antiviral drugs for treating cytomegalovirus infections. Med Mal Infect. 2018 Apr 9. pii: S0399-077X(17)30787-4. doi: 10.1016/j.medmal.2018.03.006.

Boutolleau D, Burrel S. Infections à cytomégalovirus humain en transplantation : diagnostic virologique et traitement antiviral. Journal des anti-infectieux 2011 ; 13 : 238-245.

Boutolleau D. Sixième et septième herpèsvirus humains (HHV-6 et HHV-7) : Profils d'infection et pouvoir pathogène chez les patients immunodéprimés. Editions Universitaires Européennes (EUE), ISBN : 978-613-1-56623-3, 2011.

Boutolleau D, Burrel S. Infections à cytomégalovirus en transplantation : manifestations cliniques, diagnostic virologique et prise en charge thérapeutique. Journal des anti-infectieux 2016 ; 18 : 70-78.

Hantz S, Alain S. Infections à cytomégalovirus. La revue du praticien. 69(3):301-306. 2019.

Infection congénitale à CMV

Avettand-Fenoel V, Magny JF, **Ville Y, Leruez-Ville M**. Utilisation des tests virologiques pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance des infections congénitales à cytomégalovirus. Arch Ped, 2013 Feb;20(2):204-8

Leruez-Ville M, Y Ville. Infection congénitale à cytomégalovirus pendant la grossesse : enjeux et prise en charge. Presse Médicale, 2014, 43 : 683-90

G Benoist, **M Leruez-Ville**, F Jacquemard, **Y Ville.** Infection à Cytomégalovirus et grossesse. Encyclopédie médico chirurgicale. Version 2016.

P Frange, **M Leruez-Ville.** Prévention et traitement de l'infection à cytomégalovirus – état des lieux et perspectives. Revue d'Hématologie Pédiatrique. 2017

Leruez-Ville M, Ville Y. Infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte. Revue française des laboratoires. N°509. Février 2019

Leruez-Ville M, Ville Y. L'épidémiologie et le diagnostic virologique de l'infection materno-fœtale à cytomégalovirus. Bull Acad Natl Med 2020 204 :126-136.

Coste Mazeau P, Alain S, Muller C, Andouard D, **Hantz S.** Etat des lieux de la prise en charge actuelle du cytomégalovirus chez la femme enceinte : du dépistage au traitement. Revue de biologie médicale. 2021 sep-oct (362)

Infections à HSV et VZV

Leruez-Ville M, Driessen M, Pichon C, Sellier Y, Charlier C. [Herpes simplex virus infections during pregnancy: epidemiology, clinical presentation and management]. Virologie (Montrouge). 2020 Oct 1;24(5):315-324. doi: 10.1684/vir.2020.0861

Burrel S, Boutolleau D. Virus herpes simplex. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-052-A-10, 2014.

Hantz S, Alain S. Infections à virus Herpes simplex. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie Maladies infectieuses. [4-295-A-10] 2015.

Boutolleau D, Burrel S. Prise en charge thérapeutique des infections à herpèsvirus : traitements actuels et futurs. Revue Francophone des Laboratoires 2016 ; 487 : 55-63.

Hantz S, Alain S. Herpès génital : du diagnostic à la prise en charge. •Revue Références en gynécologie obstétrique. 2016 ; 17 : 87-96.

Boutolleau D, Burrel S. Pouvoir pathogène et prise en charge thérapeutique des infections par les virus herpes simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2) : où en sommes-nous en 2020 ? Virologie 2020 ; 24 : 281-282.

Burrel S, Topalis D, Boutolleau D. Résistance des virus herpes simplex aux antiviraux. Virologie 2020 ; 24 : 325-342.

Boutolleau D, Burrel S. Herpès génital. Revue Francophone des Laboratoires 2021 ; 530 : 32-43.

Antiviraux et diagnostic virologique :

Duléry R, Giraud C, Beaumont JL, Bilger K, Borel C, Dhedin N, Thiebaut A, Willems E, **Alain S,** Alfandari S, Dewilde A, Jouet JP, Milpied N, Yakoub-Agha I; SFGM-TC. Conduite à tenir devant une anomalie biologique découverte lors du bilan pré-don cellules souches hématopoïétiques : sérologie IgM positive pour le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, la toxoplasmose, ou la syphilis. Pathol Biol (Paris). 2013 Aug;61(4):155-7.

Bay JO, Peffault de Latour R, Bruno B, Coiteux V, Guillaume T, Hicheri Y, Paillard C, Suarez F, Turlure P, **Alain S,** Bulabois CE, Socié G, Bauters F, Yakoub-Agha I; SFGM-TC. Prise en charge d'une réactivation/infection à CMV chez l'allogreffé et prise en charge de la réactivation EBV/syndrome lymphoprolifératif à EBV chez l'allogreffé de cellules souches hématopoïétiques. Pathol Biol (Paris). 2013 Aug;61(4):152-4.

Agut H, **Boutolleau D, Burrel S.** Diagnostic virologique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-040-A-10, 2014.

Agut H, **Burrel S,** Bonnafous P, **Boutolleau D.** Antiviraux (hors VIH et hépatites). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 5-0245, 2016.

Agut H, **Burrel S,** Bonnafous P, **Boutolleau D.** Où en est la recherche sur les antiviraux ? Revue du praticien 2016 ; 9 : 1007-1014.

Boutolleau D, Burrel S. Diagnostic virologique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-040-A-10, 2021.

Publications internationales 2011-2021 :

Laboratoire CNR de Limoges

1. Couzi L, Helou S, Bachelet T, Moreau K, Martin S, Morel D, Lafon ME, Boyer B, **Alain S,** Garrigue I, Merville P. High incidence of anticytomegalovirus drug resistance among D+R- kidney transplant recipients receiving preemptive therapy. Am J Transplant. 2012 Jan;12(1):202-9
2. **Alain S,** Dommergues MA, Jacquard AC, Caulin E, Launay O. State of the art: Could nursing mothers be vaccinated with attenuated live virus vaccine? Vaccine. 2012 Jul 13;30(33):4921-6.
3. Cotin S, Calliste CA, Mazeron MC, **Hantz S,** Duroux JL, Rawlinson WD, Ploy MC, **Alain S.** Eight flavonoids and

- their potential as inhibitors of human cytomegalovirus replication. *Antiviral Res.* 2012 Nov;96(2):181-6.
4. Quinlivan M, Sengupta N, Papaevangelou V, Sauerbrei A, Grillner L, Rousseva R, Hague R, Lutsar I, Jogi P, Leca A, Grytchol R, **Alain S**, Breuer J. Use of oral fluid to examine the molecular epidemiology of varicella zoster virus in the United Kingdom and continental Europe. *J Infect Dis.* 2013 Feb 15;207(4):588-93.
 5. Le Page AK, Jager MM, Iwasenko JM, Scott GM, **Alain S**, Rawlinson WD. Clinical aspects of cytomegalovirus antiviral resistance in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2013 Apr;56(7):1018-29.
 6. **Hantz S**, Cotin S, Borst E, Couvreur A, Salmier A, Garrigue I, Merville P, Mengelle C, Attal M, Messerle M, **Alain S**. Novel DNA polymerase mutations conferring cytomegalovirus resistance: input of BAC-recombinant phenotyping and 3D model. *Antiviral Res.* 2013 Apr;98(1):130-4.
 7. **Alain S**, Revest M, Veyer D, Essig M, Rerolles JP, Rawlinson W, Mengelle C, Huynh A, Kamar N, Garrigue I, Kaminski H, Segard C, Presne C, Mazon MC, Avettant-Fenoël V, Lecuit M, Lortholary O, Coaquette A, **Hantz S**, **Leruez-Ville M**, Ploy MC. Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers. *Transplant Proc.* 2013 May;45(4):1603-7.
 8. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013 Aug 27;96(4):333-60.
 9. Germe R, Mariette C, **Alain S**, Lupo J, Thiebaut A, Brion JP, Epaulard O, Saint Raymond C, Malvezzi P, Morand P. Success and failure of artesunate treatment in five transplant recipients with disease caused by drug-resistant cytomegalovirus. *Antiviral Res.* 2014 Jan;101:57-61.
 10. Daher Abdi Z, Prémaud A, Essig M, **Alain S**, Munteanu E, Garnier F, Le Meur Y, Marquet P, Rousseau A. Exposure to mycophenolic acid better predicts immunosuppressive efficacy than exposure to calcineurin inhibitors in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Oct;96(4):508-15.
 11. Grosjean J, Trape L, **Hantz S**, Mengelle C, Virey B, Undreiner F, Messenger V, Denis F, Marin B, **Alain S**. Human cytomegalovirus quantification in toddlers saliva from day care centers and emergency unit: a feasibility study. *J Clin Virol.* 2014 Nov;61(3):371-7.
 12. Morère L, Andouard D, Labrousse F, Saade F, Calliste CA, Cotin S, Aubard Y, Rawlinson WD, Esclaire F, **Hantz S**, Ploy MC, **Alain S**. Ex vivo model of congenital cytomegalovirus infection and new combination therapies. *Placenta.* 2015 Jan;36(1):41-7.
 13. Billat PA, Sauvage FL, Picard N, Tafzi N, **Alain S**, Essig M, Marquet P, Saint-Marcoux F. Liquid chromatography tandem mass spectrometry quantitation of intracellular concentrations of ganciclovir and its phosphorylated forms. *Anal Bioanal Chem.* 2015 May;407(12):3449-56.
 14. Littlewood KJ, Ouwens MJ, Sauboin C, Tehard B, **Alain S**, Denis F. Cost-effectiveness of routine varicella vaccination using the measles, mumps, rubella and varicella vaccine in France: an economic analysis based on a dynamic transmission model for varicella and herpes zoster. *Clin Ther.* 2015 Apr 1;37(4):830-841.e7.
 15. Ouwens MJ, Littlewood KJ, Sauboin C, Tehard B, Denis F, Boëlle PY, **Alain S**. The impact of 2-dose routine measles, mumps, rubella, and varicella vaccination in France on the epidemiology of varicella and zoster using a dynamic model with an empirical contact matrix. *Clin Ther.* 2015 Apr 1;37(4):816-829.
 16. Billat PA, Woillard JB, Essig M, Sauvage FL, Picard N, **Alain S**, Neely M, Marquet P, Saint-Marcoux F. Plasma and intracellular exposure to ganciclovir in adult renal transplant recipients: is there an association with haematological toxicity? *J Antimicrob Chemother.* 2016 Feb;71(2):484-9.
 17. Andouard D, Mazon MC, Ligat G, Couvreur A, Pouteil-Noble C, Cahen R, Yasdanpanah Y, Deering M, Viget N, **Alain S**, **Hantz S**. Contrasting effect of new HCMV pUL54 mutations on antiviral drug susceptibility: Benefits and limits of 3D analysis. *Antiviral Res.* 2016 May;129:115-119.
 18. Semenova T, Lupo J, **Alain S**, Perrin-Confort G, Grossi L, Dimier J, Epaulard O, Morand P, Germe R. Multicenter Evaluation of Whole-Blood Epstein-Barr Viral Load Standardization Using the WHO International Standard. *J Clin Microbiol.* 2016 Jul;54(7):1746-1750.
 19. Fryer JF, Heath AB, Minor PD; Collaborative Study Group. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for human cytomegalovirus for nucleic acid amplification technology. *Biologicals.* 2016 Jul;44(4):242-251.
 20. Garrigue I, Moulinas R, Recordon-Pinson P, Delacour ML, Essig M, Kaminski H, Rerolle JP, Merville P, Fleury H, **Alain S**. Contribution of next generation sequencing to early detection of cytomegalovirus UL97 emerging mutants and viral subpopulations analysis in kidney transplant recipients. *J Clin Virol.* 2016 Jul;80:74-81.
 21. Faure E, Galperine T, Cannesson O, **Alain S**, Gnemmi V, Goeminne C, Dewilde A, Béné J, Lasri M, Lessore de Sainte Foy C, Lionet A. Case report: Brincidofovir-induced reversible severe acute kidney injury in 2 solid-organ transplant for treatment of cytomegalovirus infection. *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(44):e5226.
 22. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, **Alain S**, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jun;17(6):e177-e188.

23. Vial, R.; Zandotti, C.; H, S.; Decourt, A.; Jourde-Chiche, N.; Purgus, R.; Bornet, C.; Daniel, L.; Moal, V.; Legris, T. Brincidofovir Use after Foscarnet Crystal Nephropathy in a Kidney Transplant Recipient with Multiresistant Cytomegalovirus Infection. *Case Rep Transplant* 2017, 2017, 3624146.
24. Ligat, G.; Jacquet, C.; Chou, S.; Couvreur, A.; **Alain S.**; **Hantz, S.** Identification of a Short Sequence in the HCMV Terminase PUL56 Essential for Interaction with PUL89 Subunit. *Sci Rep* 2017, 7 (1), 8796.
25. Brissot, E.; Alsuliman, T.; Gruson, B.; Hermet, E.; Tirefort, Y.; Yakoub-Agha, I.; **Alain S.** How to manage EBV reactivation and EBV-PTLD, CMV and human herpesvirus 6 reactivation and infection after allogeneic stem cell transplantation: A report of the SFGM-TC (update). *Bull Cancer* 2017, 104 (12S), S181–S187.
26. Ligat, G.; Da Re, S.; **Alain S.**; **Hantz, S.** Identification of Amino Acids Essential for Viral Replication in the HCMV Helicase-Primase Complex. *Front Microbiol* 2018, 9, 2483.
27. Scherlinger, M.; **Alain S.**; Richez, C. Monitoring of Epstein-Barr Virus (EBV)/Cytomegalovirus (CMV)/Varicella-Zoster Virus (VZV) Load in Patients Receiving Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine* 2018, 85 (2), 259–260.
28. Kulifaj, D.; Durgueil-Lariviere, B.; Meynier, F.; Munteanu, E.; Pichon, N.; Dubé, M.; Joannes, M.; Essig, M.; Hantz, S.; Barranger, C.; **Alain S.** Development of a Standardized Real Time PCR for Torque Teno Viruses (TTV) Viral Load Detection and Quantification: A New Tool for Immune Monitoring. *J Clin Virol* 2018, 105, 118–127.
29. Alsuliman, T.; Kitel, C.; Dulery, R.; Guillaume, T.; Larosa, F.; Cornillon, J.; Labussière-Wallet, H.; Médiavilla, C.; Belaiche, S.; Delage, J.; **Alain S.**; Yakoub-Agha, I. Cytotec®CP as Salvage Therapy in Patients with CMV Infection Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter Retrospective Study. *Bone Marrow Transplant* 2018, 53 (10), 1328–1335.
30. Noble, J.; Gatault, P.; Sautenet, B.; Gaudy-Graffin, C.; Beby-Defaux, A.; Thierry, A.; Essig, M.; Halimi, J.-M.; Munteanu, E.; **Alain S.**; Buchler, M. Predictive Factors of Spontaneous CMV DNAemia Clearance in Kidney Transplantation. *J Clin Virol* 2018, 99–100, 38–43.
31. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018, 102(6): 900-931.
32. Piret, J.; Schibler, M.; Pham, V. D.; **Hantz, S.**; Giannotti, F.; Masouridi-Levrat, S.; Kaiser, L.; Goyette, N.; **Alain S.**; Shi, R.; Boivin, G. Compartmentalization of a Multidrug-Resistant Cytomegalovirus UL54 Mutant in a Stem Cell Transplant Recipient with Encephalitis. *J Infect Dis* 2019, 220 (8), 1302–1306.
33. Spoulou V, **Alain S.**, Gabutti G, Giaquinto C, Liese J, Martinon-Torres F, Vesikari T. Implementing Universal Varicella Vaccination in Europe: The Path Forward. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Feb;38(2):181-188.
34. Ligat, G.; Couvreur, A.; Cazal, R.; **Alain S.**; **Hantz, S.** Highlighting of a LAGLIDADG and a Zing Finger Motifs Located in the PUL56 Sequence Crucial for HCMV Replication. *Viruses* 2019, 11 (12).
35. Ligat G, Muller C, **Alain S.**, **Hantz S.** The terminase complex, a relevant target for the treatment of HCMV infection. *Med Sci (Paris)*. 2020; 36: 367-375.
36. **Alain S.**, Feghoul L, Girault S, Lepiller Q, Frobert E, Michonneau D, Berceanu A, Ducastelle-Lepretre S, Tilloy V, Guerin E, Le Goff J, Peytavin G, **Hantz S.** Letermovir breakthroughs during the French Named Patient Programme: interest of monitoring blood concentration in clinical practice. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75: 2253-2257.
37. Kulifaj D, Tilloy V, Scaon E, Guerin E, Essig M, Pichon N, **Hantz S.**, De Bernardi A, Joannes M, Barranger C, **Alain S.** Viral metagenomics analysis of kidney donors and recipients: Torque teno virus genotyping and prevalence. *J Med Virol*. 2020.
38. Jacquet C, Marschall M, Andouard D, El Hamel C, Chianea T, Tsogoeva SB, **Hantz S.**, **Alain S.** A highly potent trimeric derivative of artesunate shows promising treatment profiles in experimental models for congenital HCMV infection in vitro and ex vivo. *Antiviral Res*. 2020; 175: 104700.
39. **Alain S.**, Garnier-Geoffroy F, Labrunie A, Montané A, Marin B, Gatet M, Grosjean J, Dufour V, Saugerat M, Postil D, **Hantz S.** Cytomegalovirus (CMV) Shedding in French Day-Care Centers: A Nationwide Study of Epidemiology, Risk Factors, Centers' Practices, and Parents' Awareness of CMV. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020; 9: 686-694.
40. Robin C, Thiebaut A, **Alain S.**, Sicre de Fontbrune F, Berceanu A, D'Aveni M, Ceballos P, Redjoul R, Nguyen-Quoc S, Bénard N, Pahlavan-Grumel G, Cordonnier C. Letermovir for Secondary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection and Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results from the French Compassionate Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26: 978-984.
41. Billette de Villemeur A, Tattevin P, Salmi LR; French Haut Conseil de la santé publique Working Group. Hygiene promotion might be better than serological screening to deal with Cytomegalovirus infection during pregnancy: a methodological appraisal and decision analysis. *BMC Infect Dis*. 2020; 20: 418.
42. Kowalik, T., Renzette, N., Gibson, L., Schleiss, M., Mussi-Pinhata, M., Yamamoto, A., Keller, M., Bollard, C., **Alain S.**, Britt, W. Pokalyuk, C. Jensen, J. Clinically relevant markers of infection revealed through population genetics: The example of cytomegalovirus infections. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Supplement 1, Vol. 101, p492-492. 1p.

43. Maertens J ; **Alain S** ; Avery R ; Murray RA ; Wu J; Ljungman P; Phase 3 Randomized, double-blind Study of Maribavir Compared with Valganciclovir for Treatment of Cytomegalovirus (CMV) Infection in Hematopoietic stem-cell Transplant (HSCT) Recipients (Study Design) Springer Nature [academic journals on nature.com] Bone Marrow Transplantation; 2020; Vol. 55; iss. SUPPL 1; pp. 500 – 500.
44. Avery RK, **Alain S**, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, Duarte RF, Florescu DF, Kamar N, Kumar D, Maertens J, Marty FM, Papanicolaou GA, Silveira FP, Witzke O, Wu J, Sundberg AK, Fournier M; SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2021
45. Ligat G, **Alain S**, **Hantz S**. Towards a Prophylactic Vaccine for the Prevention of HCMV Infection. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9: 968.
46. Muller C, **Alain S**, Gourin C, Baumert TF, Ligat G, **Hantz S**. New Insights into Human Cytomegalovirus pUL52 Structure. *Viruses*. 2021; 13: 1638.
47. Andouard D, Gueye R, **Hantz S**, Fagnère C, Liagre B, Bernardaud L, Pouget C, Duroux JL, **Alain S**. Impact of new cyclooxygenase 2 inhibitors on human cytomegalovirus replication in vitro. *Antivir Ther*. 2021; 26: 117-125.
48. Muller C, **Alain S**, Baumert TF, Ligat G, **Hantz S**. Structures and Divergent Mechanisms in Capsid Maturation and Stabilization Following Genome Packaging of Human Cytomegalovirus and Herpesviruses. *Life (Basel)*. 2021; 11: 150.
49. Caly H, Rabiei H, Coste-Mazeau P, **Hantz S**, **ALAIN S**, Eyraud JL, Chianea T, Caly C, Makowski D, Hadjikhani N, Lemonnier E, Ben-Ari Y. Machine learning analysis of pregnancy data enables early identification of a subpopulation of newborns with ASD. *Sci Rep*. 2021 ;11: 6877.
50. Santos Bravo M, Plault N, Sánchez Palomino S, Mosquera Gutierrez MM, Fernández Avilés F, Suarez Lledo M, Sabé Fernández N, Rovira M, **Alain S**, Marcos Maeso MÁ. Phenotype and Genotype Study of Novel C480F Maribavir-Ganciclovir Cross-Resistance Mutation Detected in Hematopoietic Stem Cell and Solid Organ Transplant Recipients. *J Infect Dis*. 2021; 224: 1024-1028.
51. Paccoud O, **Alain S**, Gozlan J, Jarbouli S, **Boutolleau D**, **Hantz S**, Battipaglia G, Pavaglianiti A, Duléry R, Malard F, Médiavilla C, Sestili S, Gaugler B, Meynard JL, Pacanowski J, Mohty M, Brissot E. immune restoration therapy for multidrug-resistant CMV disease in an allogeneic stem cell transplant recipient. *Curr Res Transl Med*. 2022; 70: 103329.
52. Santos Bravo M, Tilloy V, Plault N, Palomino SS, Mosquera MM, Navarro Gabriel M, Fernández Avilés F, Suárez Lledó M, Rovira M, Moreno A, Linares L, Bodro M, **Hantz S**, **Alain S**, Marcos MÁ. Assessment of UL56 Mutations before Letermovir Therapy in Refractory Cytomegalovirus Transplant Recipients. *Microbiol Spectr*. 2022; 10: e0019122.
53. Coste Mazeau P, Jacquet C, Muller C, Courant M, El Hamel C, Chianea T, **Hantz S**, **Alain S**. Potential of Anti-CMV Immunoglobulin Cytotect CP® In Vitro and Ex Vivo in a First-Trimester Placenta Model. *Microorganisms*. 2022 ; 10: 694.
54. Beauvais D, Robin C, Thiebaut A, **Alain S**, Coiteux V, Ducastelle-Lepretre S, Marçais A, Ceballos P, Xhaard A, Redjoul R, Nguyen S, Brissot E, Joris M, Turlure P, Rubio MT, Chevallier P, Bénard N, Liautard C, Yakoub-Agha I. Effective Letermovir Prophylaxis of CMV infection post allogeneic hematopoietic cell transplantation: Results from the French temporary authorization of use compassionate program. *J Clin Virol*. 2022; 148: 105106.
55. Muller C, Tilloy V, Frobert E, Feghoul L, Garrigue I, Lepiller Q, Mirand A, Sidorov I, **Hantz S**, **Alain S**. First clinical description of letermovir resistance mutation in cytomegalovirus UL51 gene and potential impact on the terminase complex structure. *Antiviral Res*, in press.

Laboratoire associé Necker

1. **Leruez-Ville M**, Vauloup-Fellous C, Couderc S, Parat S, Castel C, Avettand-Fenoel V, Guilleminot T, Greangeot-keros L, Ville Y, Grabar S, Magny JF. Prospective identification of congenital cytomegalovirus in newborns using real-time polymerase chain reaction assays in dried blood spots. *Clin Infect Dis* 2011, 52(5):575-81.
2. Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-Tardy V, Quincampoix JC, Raphaël JC, Durand MC, Sharshar T, Roussi J, Caudie C, Annane D, Rozenberg F, **Leruez-Ville M**, Gaillard JL, Gault E. Guillain-Barre Syndrome following Primary Cytomegalovirus Infection: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr;52 (7):837-44.
3. Walter-Nicolet E, Leblanc M, **Leruez-Ville M**, Hubert P, Mitanchez D. Congenital cytomegalovirus infection manifesting as neonatal persistent pulmonary hypertension: report of two cases. *Pulm Med*.2011: 293285.
4. Avettand-Fenoël V, Marlin S, Vauloup-Fellous C, Loundon N, François M, Couloigner V, Rouillon I, Drouin-Garraud V, Laccourreye L, Denoyelle F, Guilleminot T, Grabar S, **Leruez-Ville M**. Congenital cytomegalovirus is the second most frequent cause of bilateral hearing loss in French young children. *J Pediatr*. 2013, Mar;162(3):593-9
5. M Leruez-Ville, Sellier Y, Salomon LJ, Stirnemann JJ, Jacquemard F, Ville Y. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus IgM in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clin Infect Dis*, 2013, 56: 1428-1435.
6. Benoist G, **Leruez-Ville M**, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of pregnancies with

confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(4):203-14

7. **ALAIN S**, Revest M, Veyer D, Essig M, Rerolles JP, Rawlinson W, Mengelle C, Huynh A, Kamar N, Garrigue I, Kaminski H, Segard C, Presne C, Mazon MC, Avettant-Fenoël V, Lecuit M, Lortholary O, Coaquette A, **Hantz S**, **Leruez-Ville M**, Ploy MC. Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers. *Transplant Proc.* 2013 May;45(4):1603-7.
8. **Leruez-Ville M**, Ngin S, Guillemot T, Kfutwah A, Moussa S, Tran T, Nerrienet E. Detection of cytomegalovirus DNA on dried blood spots collected from infants infected with HIV: An in-house method adaptable in resource-limited settings. *J Virol Methods.* 2013, 193: 503-7.
9. Frange P, **Boutolleau D**, **Leruez-Ville M**, Touzot F, Cros G, Heritier S, Moshous D, Neven B, Fischer A, Blanche S. Temporal and spatial compartmentalization of drug-resistant cytomegalovirus (CMV) in a child with CMV meningoencephalitis: implications for sampling in molecular diagnosis. *J Clin Microbiol.* 2013 51(12):4266-9.
10. Ville Y, **Leruez-Ville M**. Managing infections in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis.* 2014 Jun, 27(3):251-7.
11. Sellier Y, T Guillemot, Ville Y, **Leruez-Ville M**. Comparison of the LIAISON® CMV IgG Avidity II and the VIDAS® CMV IgG Avidity II assays for the diagnosis of primary infection in pregnant women. *J Clin Virol.* 2015 Nov72: 46-8.
12. Desveaux C, Klein J, **Leruez-Ville M**, Ramirez-Torres A, Lacroix C, Breuil B, Froment C, Bascands JL, Schanstra JP, Ville Y. Identification of Symptomatic Fetuses Infected with Cytomegalovirus Using Amniotic Fluid Peptide Biomarkers. *PLoS Pathog.* 2016 Jan 25;12(1):e1005395.
13. **Leruez-Ville M**, J Stirnemann, Y Sellier, T Guillemot, A Dejean, JF Magny, S Couderc, F Jacquemard, Y Ville. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Apr 8. pii: S0002-9378(16)30041-2. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.052.
14. **Leruez-Ville M**. Ville Y. Optimum Treatment of Cytomegalovirus Congenital Infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016 May;14(5):479-88.
15. **Leruez-Ville M**, Ghout I, Bussièrès L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, Guillemot T, Aegerter P, Benoist G, Winer N, Picone O, Jacquemard F, Ville Y. In UTERO Treatment of Cytomegalovirus Congenital Infection with Valacyclovir in a multicentre, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Apr 13. pii: S0002-9378(16)30044-8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.003. [
16. Rolland M, Li X, Sellier Y, Martin H, Perez-Berezo T, Rauwel B, Benchoua A, Bessièrès B, Aziza J, Cenac N, Luo M, Casper C, Peschanski M, Gonzalez-Dunia D, **Leruez-Ville M**, Davrinche C, Chavanas S. PPAR γ Is Activated during Congenital Cytomegalovirus Infection and Inhibits Neurogenesis from Human Neural Stem Cells. *PLoS Pathog.* 2016 Apr 14;12(4):e1005547.
17. Bilavsky E, Pardo J, Attias J, Levy I, Magny JF, Ville Y, **Leruez-Ville M**, Amir J. Clinical Implications for Children Born with Congenital Cytomegalovirus Infection Following a Negative Amniocentesis. *Clin Infect Dis.* 2016 Jul 1;63(1):33-8.
18. Gantner P, Assoumou L, **Leruez-Ville M**, Suzan-Monti M, Costagliola D, Rouzioux C, Ghosn J. HIV-1 RNA shedding in seminal plasma correlates with detection of HIV-1 DNA in semen cells but not with CMV shedding among men who have sex with men on successful antiretroviral regimens. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Nov;71(11):3202-3205
19. **Leruez-Ville M**. Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Clinical obstetrics and Gynecology, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Jan;38:97-107
20. **Leruez-Ville M**, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussièrès L, Guillemot T, Ghout I, Ville Y. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. *Clin Infect Dis.* 2017 Aug 1;65(3):398-404
21. Devresse A, **Leruez-Ville M**, Scemla A, Avettand-Fenoel V, Morin L, Lebreton X, Tinel C, Amrouche L, Lamhaut L, Timsit MO, Zuber J, Legendre C, Anglicheau D Reduction in late onset cytomegalovirus primary disease after discontinuation of antiviral prophylaxis in kidney transplant recipients treated with de novo everolimus.. *Transpl Infect Dis.* 2018 Apr;20(2):e12846.
22. Klifa, R; Bouazza N; Moshous D; Neven B; **Leruez-Ville M**; Blanche S; Treluyer JM; Hirt D; Frange P Model of population pharmacokinetics of cidofovir in immunocompromised children with cytomegalovirus and adenovirus infection. *Antimicrob Chemother.* 2018 Sep 1;73(9):2422-2429
23. Frange P, **Leruez-Ville M**. Caution Is Required before Recommending Wide Use of Letermovir as Salvage Therapy for Cytomegalovirus Diseases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Apr 25;63(5):e00178-19.
24. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, Benard M, Piquier D, Astruc D, Patural H, Pladys P, Parat S, Guillois B, Garenne A, Bussièrès L, Guillemot T, Stirnemann J, Ghout I, Ville Y, **Leruez-Ville M**. Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2019 Oct 15;69(9):1526-1532.
25. **Leruez-Ville M**, Khalil A, Kagan KO, Donner C, Lazzarotto T, Ville Y. Antenatal screening for cytomegalovirus infection: to know the chance, the chance to know. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Oct;3(10):675-677.
26. **Leruez-Ville M**, Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Ville Y. Reply to Park et al, Muldoon et al, and Périllaud-Dubois et al. *Clin Infect Dis.* 2020 Jan 1;70(1):176-177.
27. Sellier Y, Marliot F, Bessièrès B, Stirnemann J, Encha-Razavi F, Guillemot T, Haicheur N, Pages F, Ville Y, **Leruez-**

- Ville M.** Adaptive and Innate Immune Cells in Fetal Human Cytomegalovirus-Infected Brains. *Microorganisms*. 2020 Jan 25;8(2):176.
28. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, Foulon I, Luck S, Modrow S, **Leruez-Ville M.** Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. *Front Pediatr*. 2020 Jan 31;8:13. doi: 10.3389/fped.2020.00013. eCollection 2020
 29. Faure-Bardon V, Millischer AE, Deloison B, Sonigo P, Grévent D, Salomon L, Stirnemann J, Nicloux M, Magny JF, **Leruez-Ville M,** Ville Y Refining the prognosis of fetuses infected with Cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: a single-centre retrospective study. *BJOG*. 2020 Feb;127(3):355-362.
 30. Faure Bardon V, Peytavin G, Lê MP, Guillemintot T, Elefant E, Stirnemann J, **Leruez-Ville M,** Ville Y. Placental transfer of Letermovir & Maribavir in the ex vivo human cotyledon perfusion model. New perspectives for in utero treatment of congenital cytomegalovirus infection. *PLoS One*. 2020 Apr 30;15(4):e0232140.
 31. Faure-Bardon V, Millischer AE, Deloison B, Sonigo P, Grévent D, Salomon L, Stirnemann J, Nicloux M, Magny JF, **Leruez-Ville M,** Ville Y. Authors' reply re: Refining the prognosis of fetuses infected with cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: a single-centre retrospective study. *BJOG*. 2020 Apr;127(5):647-648
 32. **Leruez-Ville M,** Ville Y Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):739-741.
 33. **Leruez-Ville M,** Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Sep;223(3):330-349. Review.
 34. **Leruez-Ville M,** Guillemintot T, Stirnemann J, Salomon LJ, Spaggiari E, Faure-Bardon V, Magny JF, Ville Y. Quantifying the Burden of Congenital Cytomegalovirus Infection With Long-term Sequelae in Subsequent Pregnancies of Women Seronegative at Their First Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2020 Oct 23;71(7):1598-1603.
 35. Chavarot N, Divard G, Scemla A, Amrouche L, Aubert O, **Leruez-Ville M,** Timsit MO, Tinel C, Zuber J, Legendre C, Anglicheau D, Sberro-Soussan R.. Increased incidence and unusual presentations of CMV disease in kidney transplant recipients after conversion to belatacept. *Am J Transplant*. 2020 Dec 6.
 36. **Leruez-Ville M,** Ville Y. Is it time for routine prenatal serological screening for congenital cytomegalovirus? *Prenat Diagn*. 2020 Dec;40(13):1671-1680. Review.
 37. **Leruez-Ville M,** Ren S, Magny JF, Jacquemard F, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, Benard M, Pinquier D, Minodier P, Astruc D, Patural H, Ugolin M, Parat S, Guillois B, Garenne A, Parodi M, Bussièrès L, Stirnemann J, Sonigo P, Millischer AE, Ville Y. Accuracy of prenatal ultrasound screening to identify fetuses infected by cytomegalovirus which will develop severe long-term sequelae. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Jan;57(1):97-104.
 38. Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Guillemintot T, Magny JF, Salomon LJ, Bernard JP, **Leruez-Ville M,** Ville Y. First-trimester diagnosis of congenital cytomegalovirus infection after maternal primary infection in early pregnancy: feasibility study of viral genome amplification by PCR on chorionic villi obtained by CVS. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Apr;57(4):568-572.
 39. Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Stirnemann J, **Leruez-Ville M,** Ville Y. Secondary prevention of congenital CMV infection with valaciclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 May 16. doi: 10.1002/uog.23685.
 40. Rolland M, Martin H, Bergamelli M, Sellier Y, Bessièrès B, Aziza J, Benchoua A, **Leruez-Ville M,** Gonzalez-Dunia D, Chavanas S. Human cytomegalovirus infection is associated with increased expression of the lissencephaly gene PFAH1B1 encoding LIS1 in neural stem cells and congenitally infected brains. *J Pathol*. 2021 May;254(1):92-102.
 41. Ville Y, **Leruez-Ville M.** Renal toxicity of high-dosage valacyclovir for secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection: a dose regimen-related issue. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Oct;58(4):637-638.
 42. Seror V, **Leruez-Ville M,** Özek A, Ville Y. Leaning towards Cytomegalovirus serological screening in pregnancy to prevent congenital infection: a cost-effectiveness perspective. *BJOG* 2022 Jan;129 (2):301-312.
 43. J Fourgeaud, C Boithias ; E Walter; E Kermorvant; S Couderc, S Parat, C Pol ; C Mousset ; L Bussièrès ; T Guillemintot ; Y Ville; L Nkam ; L Grimaldi ; M Parodi, M Leruez-Ville. Performance of targeted congenital cytomegalovirus screening in newborns failing universal hearing screening: a multicenter study. *Ped Infect Dis J* 2022 Jan 25. doi: 10.1097/INF.0000000000003474
 44. J Fourgeaud, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, Benard M, Pinquier D, Astruc D, Patural H, Pladys P, Parat S, Guillois B, Garenne A, Bussièrès L, Guillemintot T, Ville Y, **Leruez-Ville M.** Clinical value of the quantification of cytomegalovirus DNA in blood and saliva over the first 24 months of life in asymptomatic and symptomatic congenital infection. 2022 *J Pediatrics*, soumis.

Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière

1. **Boutolleau D, Burrel S,** Agut H. Genotypic characterization of human cytomegalovirus UL97 phosphotransferase natural polymorphism in the era of ganciclovir and maribavir. *Antiviral Res* 2011 ; 91 : 32-35.
2. Lévêque N, Boulagnon C, Brasselet C, Lesaffre F, **Boutolleau D,** Metz D, Fornes P, Andreoletti L. A fatal case of

- human herpesvirus 6 chronic myocarditis in an immunocompetent adult. *J Clin Virol* 2011 ; 52 : 142-145.
3. Lévêque N, van Haecke A, Renois S, **Boutolleau D**, Talmud D, Andreoletti L. Rapid virological diagnosis of central nervous system infections using a multiplex RT-PCR DNA microarray. *J Clin Microbiol* 2011 ; 49 : 3874-3879.
 4. Larsen M, Sauce D, Deback C, Arnaud L, Mathian A, Miyara M, **Boutolleau D**, Parizot C, Dorgham K, Papagno L, Appay V, Amoura Z, Gorochov G. Exhausted cytotoxic control of EBV in human lupus. *PLoS Pathog* 2011 ; 7(10) : e1002328.
 5. **Burrel S**, Aït-Arkoub Z, Agut H, **Boutolleau D**. Genotypic characterization of herpes simplex virus DNA polymerase UL42 processivity factor. *Antiviral Res* 2012 ; 93 : 199-203.
 6. Caïola D, Karras A, Flandre P, **Boutolleau D**, Scieux C, Agut H, Legendre C, Gautheret-Dejean A. Confirmation of the low clinical effect of human herpesvirus-6 and -7 infections after renal transplantation. *J Med Virol* 2012 ; 84 : 450-456.
 7. **Boutolleau D**, Canestri A, **Burrel S**, Wirden M, Seang S, Clavel-Osorio C, Marcelin AG, Katlama C, Agut H. Emergence of cytomegalovirus resistance to foscarnet in a patient receiving foscarnet salvage therapy for multidrug-resistant HIV infection. *J Clin Virol* 2012 ; 54 : 194-196.
 8. **Burrel S**, Fovet C, Brunet C, Ovaguimian L, Conan F, Kalkias L, Agut H, **Boutolleau D**. Routine use of duplex real-time PCR assays including a commercial internal control for molecular diagnosis of opportunistic DNA virus infections. *J Virol Methods* 2012 ; 185 : 136-141.
 9. **Burrel S**, Abrao E, Désiré N, Seang S, Caumes E, Agut H, **Boutolleau D**. Detection of a new variant of herpes simplex virus type 2 in HIV-1-infected individuals. *J Clin Virol* 2013 ; 57 : 267-269.
 10. Gueudry J, **Boutolleau D**, Gueudin M, **Burrel S**, Miri A, Bodaghi B, Muraine M. Acyclovir-resistant varicella-zoster keratitis in an immunocompetent patient. *J Clin Virol* 2013 ; 58 : 318-320.
 11. **Burrel S**, **Boutolleau D**, Azar G, Doan S, Deback C, Cochereau I, Agut H, Gabison E. Phenotypic and genotypic characterization of acyclovir-resistant corneal HSV-1 isolates from two immunocompetent patients with recurrent herpetic keratitis. *J Clin Virol* 2013 ; 58 : 321-324.
 12. **Burrel S**, Aït-Arkoub Z, Voujon D, Deback C, Abrao EP, Agut H, **Boutolleau D**. Molecular characterization of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) strains by analysis of microsatellite polymorphism. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51 : 3616-3623.
 13. **Burrel S**, Aimé C, Hermet C, Aït-Arkoub Z, Agut H, **Boutolleau D**. Surveillance of herpes simplex virus resistance to antivirals : a 4-year survey. *Antiviral Res* 2013 ; 100 : 365-372.
 14. Frange P, **Boutolleau D**, **Leruez-Ville M**, Touzot F, Cros G, Heritier S, Moshous D, Neven B, Fischer A, Blanche S. Temporal and spatial compartmentalization of CMV resistance mutations in an immunocompromised child with CMV meningoencephalitis: implications for sampling in molecular diagnosis. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51 : 4266-4269.
 15. Seang S, **Boutolleau D**, **Burrel S**, Regnier S, Epelboin L, Voujon D, Valantin MA, Katlama C, Agut H, Caumes E. Long-term follow-up of HIV-infected patients once diagnosed with acyclovir-resistant herpes simplex virus infection. *Int J STD AIDS* 2014 ; 25 : 676-682.
 16. **Burrel S**, Rouard C, **Boutolleau D**. Genetic analysis of herpes simplex virus type 2 UL5 helicase. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1663-1664 [Lettre à l'éditeur].
 17. Bieber T, Chosidow O, Bodsworth N, Tyring S, Hercogova J, Bloch M, Davis M, Lewis M, **Boutolleau D**, Attali P, and the LIP study Group. Efficacy and safety of acyclovir mucoadhesive buccal tablet in immunocompetent patients with labial herpes (LIP trial): a double-blind, placebo-controlled, self-initiated trial. *J Drugs Dermatol* 2014 ; 13 : 791-798.
 18. Sousa H, **Boutolleau D**, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C, Campilho F, Branca R, Campos A Jr, Baldaque I, Medeiros R. Cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: a 5-year retrospective review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014 ; 20 : 1958-1967.
 19. Pilorgé L, **Burrel S**, Aït-Arkoub Z, Agut H, **Boutolleau D**. Lack of influence of human cytomegalovirus (CMV) susceptibility to currently approved antiviral drugs on CMV terminase complex polymorphism. *Antiviral Res* 2014 ; 111 : 8-12.
 20. Frobert E, **Burrel S**, Ducastelle-Lepetre S, Billaud G, Ader F, Casalegno JS, Nave V, **Boutolleau D**, Michallet M, Lina B, Morfin F. Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir : an update from a ten-year survey in France. *Antiviral Res* 2014 ; 111 : 36-41
 21. Abrao E, **Burrel S**, Désiré N, Bonnafous P, Godet A, Caumes E, Agut H, **Boutolleau D**. Impact of HIV-1 infection on herpes simplex virus type 2 genetic variability among co-infected individuals. *J Med Virol* 2015 ; 87 : 357-365.
 22. Deback C, **Burrel S**, Varnous S, Carcelain G, Conan F, Aït-Arkoub Z, Autran B, Gandjbakhch I, Agut H, **Boutolleau D**. Management of multidrug-resistant cytomegalovirus infection in immunocompromised patients: case-report of a heart-transplant recipient and review of the literature. *Antivir Ther* 2015 ; 20 : 249-254.
 23. **Burrel S**, Désiré N, Marlet J, Dacheux L, Seang S, Caumes E, Bourhy H, Agut H, **Boutolleau D**. Genetic diversity within alphaherpesviruses : characterization of a novel variant of herpes simplex virus type 2 (HSV-2). *J Virol* 2015 ; 89 : 12273-12283.
 24. Agut H, **Burrel S**, **Boutolleau D**. Tenofovir is not the right drug for HSV-2 prevention. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 1980 [Lettre à l'éditeur].

25. Alghamdi A, Palich R, Calin R, Hussenet C, Papo M, **Boutolleau D**, Mathian A, Galanaud D, Caumes E, Katlama C, Bodaghi B, Touitou V, Martinez-Pourcher V. Atypic ocular manifestation of primary varicella zoster virus infection as the first manifestation of AIDS: a case report. *AIDS* 2016 ; 30 : 674-676.
26. Collot M, Rouard C, Brunet C, Agut H, **Boutolleau D**, **Burrel S**. High conservation of herpes simplex virus UL5/UL52 helicase-primase complex in the era of new antiviral therapies. *Antiviral Res* 2016 ; 128 : 1-6.
27. Campos AB, Ribeiro J, **Boutolleau D**, Sousa H. Human cytomegalovirus antiviral drug resistance in hematopoietic stem cell transplantation: current state of the art. *Rev Med Virol* 2016 ; 26 : 161-182.
28. Perrier M, Désiré N, Deback C, Agut H, **Boutolleau D**, **Burrel S**. Complementary assays for monitoring susceptibility of varicella-zoster virus resistance to antivirals. *J Virol Methods* 2016 ; 233 : 10-14.
29. Troché G, Marque-Juillet S, **Burrel S**, **Boutolleau D**, Bédos JP, Legriel S. Herpes simplex virus type 2: Cluster of unrelated cases in an ICU. *Am J Infect Control* 2016 ; 44 : 1178-1180.
30. Campos AB, Ribeiro J, Branca R, Campilho F, Campos Jr A, Baldaque I, **Boutolleau D**, Sousa H. Genotypic resistance of cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients from Portugal: A retrospective study. *Antiviral Res* 2017 ; 138 : 86-92.
31. **Burrel S**, **Boutolleau D**, Ryu D, Agut H, Merkel K, Leendertz FH, Calvignac-Spencer S. Ancient recombination events between human herpes simplex viruses. *Mol Biol Evol* 2017 ; 34 : 1713-1721.
32. Rousseau A, **Boutolleau D**, Titier K, Bourcier T, Chiquet C, Weber M, Colin J, M'Garrech M, Gueudin J, Bodaghi B, **Burrel S**, Agut H, Deback C, Labetoulle M. Recurrent herpetic keratitis despite antiviral prophylaxis: A virological and pharmacological study. *Antiviral Res* 2017 ; 146 : 205-212.
33. Afshar B, Bibby D, Piorkowska R, Ohemeng-Kumi N, Snoeck R, Andrei G, Morfin F, Frobert E, **Burrel S**, **Boutolleau D**, Crowley B, Mbisa J. A European multi-centre External Quality Assessment (EQA) study on phenotypic and genotypic methods used for herpes Simplex Virus (HSV) drug resistance testing. *J Clin Virol* 2017 ; 96 : 89-93.
34. Mercier-Darty M, **Boutolleau D**, Lepeule R, Rodriguez C, **Burrel S**. Utility of ultra-deep sequencing for detection of varicella-zoster virus antiviral resistance mutations. *Antiviral Res* 2018 ; 151 : 20-23.
35. Deback C, Rousseau A, Breckler M, Mollet L, **Boutolleau D**, **Burrel S**, Roque-Afonso AM, Labetoulle M. Antiviral effects of Carcicol®, an heparin sulfate biomimetic for corneal regeneration therapy, for herpes simplex virus 1 and varicella zoster virus infection. *Antivir Ther* 2018 ; 23 : 665-675.
36. Roy M, Lebeau L, Chessa C, Ladram A, Oury B, **Boutolleau D**, Bodet C, Lévêque N. Comparison of anti-viral activity of frog skin anti-microbial peptides Temporin-SHa and [K3]SHa to LL-37 and Temporin-Tb against herpes simplex virus type 1. *Viruses* 2019 ; 11 : pii E77.
37. Mercier-Darty M, **Boutolleau D**, Rodriguez C, **Burrel S**. Added value of ultra-deep sequencing (UDS) approach for detection of genotypic antiviral resistance of herpes simplex virus (HSV). *Antiviral Res* 2019 ; 168 : 128-133.
38. Robinet-Perrin A, Tumiotto C, Cornut T, Santoni A, Touboul D, Goupil-Gouyette T, Garrigue I, **Boutolleau D**, **Burrel B**. Herpetic keratitis: input of recombinant virus for the identification of novel acyclovir-resistance mutation. *Antiviral Res* 2019 ; 168 : 183-186.
39. Guermouche H, **Burrel S**, Mercier-Darty M, Kofman T, Rogier O, Pawlotsky JM, **Boutolleau D**, Rodriguez C. Characterization of the dynamics of human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs by ultra-deep sequencing. *Antiviral Res* 2020 ; 173 : 104647.
40. Vetter P, Schibler M, Herrmann JL, **Boutolleau D**. Diagnostic challenge of central nervous system infection: Extensive multiplex panels versus stepwise guided approach. *Clin Microbiol Infect* 2020 ; 26 : 706-712.
41. **Boutolleau D**, **Burrel S**. Caution is required for the interpretation of mutations in herpes simplex virus DNA polymerase for resistance to acyclovir. *J Glob Antimicrob Resist* 2020 ; 22 : 695-696.
42. Grange P, Jary A, Isnard C, **Burrel S**, **Boutolleau D**, Touati A, Bébéar C, Saule J, Martinet P, Robert JL, Moulene D, Vermersch-Langlin A, Benhaddou N, Janier M, Dupin N. Use of a multiplex PCR Assay to assess the presence of sexually transmitted microorganisms in mucocutaneous ulcerations in patients with ALAIN Suspected syphilis. *J Clin Microbiol* 2021 ; 59 : e01994-20.
43. **Boutolleau D**, Coutance G, Désiré E, Bouglé A, Bréchet N, Leprince P, Varnous S. Association between cytomegalovirus infection and allograft rejection in a large contemporary cohort of heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2021 : e13569.
44. Catroux M, Garcia M, Lévêque N, Page P, Le Moal G, **Boutolleau D**, Roblot F, **Burrel S**. Post-herpetic encephalitis cerebral abscess: viral reactivation or latency site within central nervous system? *Curr Res Transl Med* 2021 ; 69 : 103297.
45. Jary A, Teguede I, Sidibé Y, Kodio A, Dolo O, **Burrel S**, **Boutolleau D**, Beauvais-Remigereau L, Sayon S, Kampo M, Traoré FT, Sylla M, Achenbach C, Murphy R, Berçot B, Bébéar C, Calvez V, Marcelin AG, Maiga A. Prevalence of cervical HPV infection, sexually transmitted infections and associated antimicrobial resistance in women attending cervical cancer screening in Mali. *Int J Infect Dis* 2021 ; 108 : 610-616.
46. Labetoulle M, **Boutolleau D**, **Burrel S**, Haigh O, Rousseau A. Herpes simplex virus, varicella-zoster virus and cytomegalovirus keratitis: Facts for the clinicians. *Ocul Surf* 2021 (sous presse).
47. Pacreau ML, Bomme O, **Burrel S**, **Boutolleau D**. High conservation of varicella-zoster virus helicase-primase

complex, the target of the new antiviral drug amenamevir. *Antiviral Res* 2021 ; 195 : 105189.

48. Ramachandran PS, Wilson MR, Catho G, Blanchard-Rohner G, Schiess N, Cohrs RJ, **Boutolleau D**, **Burrel S**, Yoshikawa T, Wapniarski A, Heusel EH, Carpenter JE, Jackson W, Ford BA, Grose C. Meningitis caused by the live varicella vaccine virus: Metagenomic next generation sequencing, immunology exome sequencing and cytokine multiplex profiling. *Viruses* 2021 ; 13 : 2286.
49. Luyt CE, Hajaje D, **Burrel S**, Hassimiou Diallo M, HraeicALAIN S, Papazian L, **Boutolleau D**. Efficacy of acyclovir to suppress herpes simplex virus oropharyngeal reactivation in mechanically ventilated patients. *JAMA Netw Open* 2021 ; 4 : e2139825

Communications nationales

Communications orales nationales (2011-2021)

Laboratoire CNR Limoges

Cazal R, Couvreur A, Delpy G, Hantz S, Ploy Mc, Alain S. Mise en évidence d'un motif endonucléase de la terminase pUL56 du CMV indispensable à la réplication virale. Abstract 391, 33e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI), Paris, novembre 2013.

Ligat G, Jacquet C., Cazal R, Couvreur, A., Hantz S, Alain S Mise en évidence d'un motif de type LAGLIDADG de la sous unité pUL56 du complexe terminase du CMV, essentiel à la réplication virale. Journées d'animation scientifique de la FÉRI (Fédération de Recherche en Infectiologie) (Orléans, France). Octobre 2015.

Ligat G, Jacquet C, Cazal R, Couvreur A, Champier G, Alain S, Hantz S. Etude structure/fonction de pUL56, nouvelle cible du CMVH. Congrès de la Société Française de Microbiologie (Paris, France). Mars 2016.

Ligat G, Jacquet C, Chou S, Couvreur A, Alain S, Hantz S. A short sequence in the HCMV terminase pUL56, essential for interaction with pUL89, as a new antiviral target. Journée de l'institut GEIST 2017 (Génomique, Environnement, Immunité, Santé et Thérapeutiques) (Limoges, France). Poster n° 9.

Ligat G, Jacquet C, Chou S, Couvreur A, Alain S, Hantz S. A short sequence in the HCMV terminase pUL56, essential for interaction with pUL89, as a new antiviral target. Congrès Immunothérapies Anti-Infectieuse 2017 (Lyon, France). Poster n° 2.

Alain S, Jacquet C, Meroy A, and CMV rescue therapy group Potential of Anti-CMV Immunoglobulins In Transplants Patients Refractory To CMV-antiviral Treatment. Congrès Immunothérapies Anti-Infectieuse 2017 (Lyon, France) communication orale

Ligat G, Alain S, Hantz S Highlighting an ATP-binding site in helicase pUL105 crucial for HCMV replication. Journées d'animation scientifique de la FÉRI (Fédération de Recherche en Infectiologie) (Tours, France). Juillet 2017.

François C, **Munteanu E, Hantz S, Gomes M,** Escuret V, Lepiller Q, Andreoletti L, Regagnon C, Lagathu G, Dewilde A, Zandotti C, Mourez T, Solis M, Germi R, **Alain S** for the French CMV resistance Group Intérêt du Test QuantIFERON-CMV® pour la prise en charge des infections à Cytomegalovirus réfractaires aux antiviraux. 38e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 17 - 18 décembre 2018.

Alain S, Feghoul L, Girault S, Lepiller Q, Michonneau D, Berceau A, Le Goff J, **Hantz S** Mécanismes d'échappement au letermovir en prophylaxie à partir de 4 cas. 39e Réunion Interdisciplinaire en Chimiothérapie Anti-infectieuse (RICAI), 2019 (Paris, France). CO n°054.

Jacquet C, Tsogoeva S, Andouard D, El Hamel C, Chianea T, Marschall M, **Hantz S, Alain S** Efficacité prometteuse d'un dérivé trimérique de l'artésunate dans des modèles expérimentaux d'infection congénitale à CMVH in vitro et ex vivo. 39e Réunion Interdisciplinaire en Chimiothérapie Anti-infectieuse (RICAI), 2019 (Paris, France). CO n°052.

Laboratoire associé Pitié Salpetriere

Burrel S, Désiré N, Corbinais C, Perrier M, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A, Agut H, **Boutolleau D.** Variabilité génétique et résistance aux antiviraux des alpha- et des bêta-herpèsvirus humains. 1^{re} Journée Scientifique de l'Association Herpèsvirus et Pathologies Associées (HerPAs). Paris, France. 28 mars 2012.

Burrel S, Aimé C, Hermet L, Aït-Arkoub Z, Agut H, **Boutolleau D.** Surveillance of herpes simplex virus resistance to antivirals : a 4-year single-center follow-up. 32^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 22 - 23 novembre 2012.

Burrel S, Désiré N, Dacheux L, Diancourt L, Lafon ME, Abrao EP, Seang S, Caumes E, Caro V, Bourhy H, Agut H, **Boutolleau D.** Caractérisation d'un nouveau variant de virus herpes simplex de type 2 (HSV-2v). 2^e Journée Scientifique de l'Association Herpèsvirus et Pathologies Associées (HerPAs). Lille, France. 17 avril 2013.

Pilorgé L, **Burrel S,** Aït-Arkoub Z, Agut H, **Boutolleau D.** Caractérisation génotypique du complexe terminase UL56/UL89/UL104 du cytomegalovirus humain. 15^{es} Journées Francophones de Virologie (JFV). Paris, France. 18 - 19 avril 2013.

Burrel S, Désiré N, Dacheux L, Diancourt L, Lafon ME, Abrao EP, Seang S, Caumes E, Caro V, Bourhy H, Agut H, **Boutolleau D.** Identification of a novel herpes simplex virus type (HSV-2) variant. 33^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 21 - 22 novembre 2013.

Collot M, Rouard C, Brunet C, Agut H, **Boutolleau D, Burrel S.** Genotypic characterization of herpes simplex virus UL5/UL52 helicase-primase complex in the era of new antiviral therapies. 34^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie

Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 27 - 28 novembre 2014.

Burrel S, Marlet J, Désiré N, Dacheux L, Diancourt L, Seang S, Caumes E, Caro V, Bourhy H, Agut H, **Boutolleau D**. Etude de l'épidémiologie moléculaire des HSV-2 grâce aux marqueurs moléculaires de type microsatellite. 3^e Journée Scientifique de l'Association Herpèsvirus et Pathologies Associées (HerPAs). Paris, France. 5 mars 2014.

Perrier M, Désiré N, Aimé C, Hermet L, Moreau G, Le Clec'h C, Agut H, **Boutolleau D**. Caractérisation génotypique et phénotypique de la résistance du virus varicelle-zona (VZV) aux antiviraux. 34^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 27 - 28 novembre 2014.

Guermouche H, Mercier-Darty M, **Burrel S**, Rogier O, Pawlotsky JM, **Boutolleau D**, Rodriguez C. Dynamique adaptative du cytomégalovirus aux antiviraux analysée par séquençage à haut débit. 17^{es} Journées Francophones de Virologie (JFV). Paris, France. 9 - 10 avril 2015.

Labidi H, Deback C, **Burrel S**, Rousseau A, Bonin L, Reynaud C, Baudouin C, **Boutolleau D**, Labetoulle M. Kératite herpétique récidivante malgré un traitement antiviral préventif : description d'une nouvelle mutation de résistance à l'aciclovir. 121^e Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO). Paris, France. 9 - 12 mai 2015.

Burrel S, **Boutolleau D**, Ryu D, Agut H, Merkel K, Leendertz F, Calvignac-Spencer S. Evolutionary studies of herpes simplex viruses (HSV) genomes provide evidences of HSV-2/HSV-1 interspecies recombination. 36^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 12 - 13 décembre 2016.

Burrel S, Bellone R, Marlet J, **Boutolleau D**. Designing a novel method to generate recombinant herpes simplex viruses for the characterization of UL23 thymidine kinase mutations. 37^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 18 - 19 décembre 2017.

Mercier-Darty M, **Boutolleau D**, Rodriguez C, **Burrel S**. Added value of ultra-deep sequencing approach for detection of genotypic antiviral resistance of herpes simplex virus. 37^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 18 - 19 décembre 2017.

Burrel S, Roger O, Piot JC, Thévenin M, Mousnier F, Hermet L, **Boutolleau D**. Trends in herpes simplex virus resistance to antivirals over the last decade in France. 38^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 17 - 18 décembre 2018.

Boutolleau D, Roger O, Piot JC, Thévenin M, Mousnier F, Hermet L, **Burrel S**. Varicella-zoster virus resistance to antivirals: results from a 9-year survey in France. 38^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 17 - 18 décembre 2018.

Boutolleau D, Boivin M, Le Clec'h C, Hourcq I, Chicaud E, Piot JC, Hamm N, **Burrel S**. Validation des trousse Simplexa™ HSV 1 & 2 et VZV Direct à partir de faibles volumes de prélèvements biologiques. 38^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 17 - 18 décembre 2018.

Coutance G, **Boutolleau D**, Rouvier P, Nguyen L, Bouglé A, Bréchet N, Leprince P, Varnous S. EpiCMV : Epidémiologie de l'infection à CMV et de ses conséquences après transplantation cardiaque. 32^e Journées de la Pitié. Paris, France. 16 - 18 octobre 2019.

Coutance G, **Boutolleau D**, Rouvier P, Nguyen L, Bouglé A, Bréchet N, Leprince P, Varnous S. Impact des infections à CMV sur le risque de rejet d'allogreffe après transplantation cardiaque. 19^e Congrès Annuel de la Société Francophone de Transplantation (SFT). Bordeaux, France. 4 - 6 décembre 2019.

Breillat P, Mathian A, Hie M, Pineton de Chambrun M, Miyara M, Cohen Aubart F, **Boutolleau D**, Pha M, Calvez C, Haroche J, Rozenberg F, **Burrel S**, Amoura Z. La réplication du virus Epstein-Barr est fréquente lors des poussées de lupus systémique. 80^e Congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Limoges, France. 11 - 13 décembre 2019.

Boutolleau D, Gricourt G, N'Debi M, Demontant V, Rodriguez C, **Burrel S**. Etude transcriptomique hôte/virus comparative dans le cas des infections génitales par les virus herpes simplex 1 (HSV-1) et 2 (HSV-2). 16^e Congrès National de la Société Française de Microbiologie (SFM). Nantes, France. 22 - 24 septembre 2021.

Alain S, Gomez-Mayeras M, Garnier-Geoffroy F, Lafarge M, LeGoff J, Bressollette-Bodin C, **Burrel S**, **Boutolleau D**, **Hantz S**. Résistance du CMV aux antiviraux toujours d'actualité : bilan de la surveillance nationale. 41^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 13 - 14 décembre 2021.

Communications affichées nationales

Laboratoire CNR Limoges

Hantz S, Boyer B, Voisin M, **Alain S**. Détection du CMV dans la salive à l'aide de la trousse R-gene™ (BioMérieux). Abstract 393, 33^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI), Paris, novembre 2013.

Boyer B, **Hantz S**, Voisin M, **Alain S**. Comparaison de la trousse Simplexa™ CMV Kit (Focus Diagnostics) avec la trousse CMV R-gene™ (BioMérieux) pour la quantification du CMV dans différentes matrices. Abstract 394, 33^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI), Paris, novembre 2013.

Montané A, **Alain S** Epidémiologie de l'excrétion du cytomégalovirus dans la salive des enfants en crèche en France.

Société Française de Pédiatrie, Clermont-Ferrand 2013.

Nadau C, **Hantz S**, Vandaele M, Rogez S, Ploy Mc, **Alain S**. Évaluation de l'automate Alegria® (Orgentec) pour les sérologies EBV, HSV 1-2, Parvovirus B19 et rougeole. Abstract 399, 33e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI), Paris, novembre 2013.

Andouard D, Gueye R, Bernardaud L **Hantz S**, Fagnere C, **Alain S**. Etude de l'impact de nouvelles molécules inhibitrices de la cycooxygénase II sur l'infection à HCMV in vitro. Journées de la FR GEIST, Septembre 2014.

Ligat G, Couvreur A, Champier G, **Hantz S**, **Alain S**. Mise en évidence d'un motif doigt de zinc de la sous-unité pUL56 du complexe terminase du CMV essentiel à la réplication virale. 35ème Réunion de la RICA (Interdisciplinaire en Chimiothérapie Anti-infectieuse) 2015 (Paris, France). Poster n° 453.

Ligat, G., Couvreur, A., Champier, G., Hantz, S., Alain S. Identification of a metal-binding motif in the HCMV terminase protein essential for viral replication. Journée de l'institut GEIST (Génomique, Environnement, Immunité, Santé et Thérapeutiques) 2015 (Limoges, France). Poster n° 35

Ligat, G., Jacquet, C., Cazal, R., Couvreur, A., Alain S., Hantz, S. Mise en évidence de motifs essentiels à la réplication virale au sein de pUL56, protéine du complexe terminase du cytomegalovirus humain. 2^{ème} Journée Recherche Tours-Poitiers-Limoges 2016 (Limoges, France). Poster n° 64.

Andouard D, Hamilton S, Morere L, Rawlinson Wd, **Hantz S**, **ALAIN S**. Modèle ex vivo d'infection placentaire) CMVH : Efficacité des antiviraux et profils cytokiniques. Congrès de la Société Française de Microbiologie, Paris 2016 (Poster n° 13).

Hantz S, Courivaud C, **M Mayeras, Alain S**. Evaluation de l'extracteur SaMag-12 pour automatisation partielle de la PCR CMV sur DBS 38^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 17 - 18 décembre 2018.

Laboratoire associé Necker

Leruez-Ville M. « Diagnostic de l'infection congénitale à CMV sur carton de Guthrie: intérêts et limites ». XIIIème Journées francophones de Virologie 28 et 29 avril 2011.

Laboratoire associé Pitié Salpêtrière

Burrel S, Aït-Arkoub Z, Agut H, **Boutolleau D**. Etude du polymorphisme naturel et de l'implication dans la résistance aux antiviraux du facteur de processivité (UL42) de l'ADN polymérase des virus herpes simplex. 13^{es} Journées Francophones de Virologie (JFV). Paris, France. 28 - 29 avril 2011.

Burrel S, Bonnafous P, Hubacek P, Agut H, **Boutolleau D**. Resistance of herpes simplex virus to acyclovir: thymidine kinase phosphorylation activity study. 31^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 1 - 2 décembre 2011.

Boutolleau D. Variabilité génétique et résistance des herpèsvirus aux antiviraux. Journée scientifique de l'Association « Herpèsvirus et Pathologies Associées » (HerPAs). Paris. 29 avril 2012.

Burrel S, Aït-Arkoub Z, Deback C, Agut H, **Boutolleau D**. Polymorphisme génétique des microsatellites des virus herpes simplex de type 2. 14^e Journées Francophones de Virologie. Paris, France. 29 - 30 mars 2012.

Burrel S, Aït-Arkoub Z, Voujon D, Deback C, Agut H, **Boutolleau D**. Microsatellite polymorphism of herpes simplex virus type 2. 32^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 22 - 23 novembre 2012.

Burrel S, Abrao E, Désiré N, Godet A, Bonnafous P, Agut H, **Boutolleau D**. Genotypic and phenotypic characterization of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) among HIV-1-infected patients. 32^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 22 - 23 novembre 2012.

Fenaux H, **Burrel S**, Aït-Arkoub Z, Agut H, **Boutolleau D**. Sequence analysis of human cytomegalovirus US28 gene in drug-sensitive and drug-resistant viruses. 33^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 21 - 22 novembre 2013.

Collot M, **Burrel S**, Aït-Arkoub Z, Agut H, **Boutolleau D**. Genetic analysis of herpes simplex virus type 1 UL5/UL52 helicase-primase complex. 33^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 21 - 22 novembre 2013.

Bourrel AS, **Boutolleau D**, Soyon S, Peytavin G, Soulié C, **Burrel S**. Genetic impact of raltegravir long-term antiretroviral therapy on herpes simplex type 2. 35^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 14 - 15 décembre 2015.

Burrel S, Fidouh N, Frobert E, Damond F, Morfin F, **Boutolleau D**. External quality assessment for herpes simplex virus drug resistance testing: a French feasibility study. 35^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 14 - 15 décembre 2015.

Marlet J, **Boutolleau D**, Désiré N, Darty M, Rodriguez C, **Burrel S**. Ultra-deep sequencing approach to analyze viral thymidine kinase genetic diversity within a new herpes simplex type 2 variant (HSV-2v). 35^e Réunion Interdisciplinaire de

Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 14 - 15 décembre 2015.

Castain L, Agut H, **Boutolleau D**, **Burrel S**. Mise au point d'une méthode de comparaison des profils d'expression génique des virus herpes simplex de type 2 classique (HSV-2c) et variant (HSV-2v) par analyse transcriptomique. 18^{es} Journées Francophones de Virologie (JFV). Paris, France. 24 - 25 mars 2016.

Mercier-Darty M, **Boutolleau D**, Rodriguez C, **Burrel S**. Implication de mutations de la thymidine kinase des virus herpes simplex aux antiviraux par technique de séquençage haut débit. 19^{es} Journées Francophones de Virologie (JFV). Paris, France. 30 - 31 mars 2016.

Bellone R, Marlet J, **Boutolleau D**, **Burrel S**. Détection des mutations de résistance génotypique la thymidine kinase des virus herpes simplex (HSV) dans la résistance à l'aciclovir : utilisation inédite de virus recombinants dérivés de vecteurs BAC. 19^{es} Journées Francophones de Virologie (JFV). Paris, France. 30 - 31 mars 2016.

Mercier-Darty M, **Boutolleau D**, Lepeule R, Rodriguez C, **Burrel S**. A case report demonstrating the utility of next generation sequencing for detection of antiviral resistance mutations from a transplanted patient with VZV infection. 37^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 18 - 19 décembre 2017.

Coutance G, **Boutolleau D**, Rouvier P, Nguyen L, Bouglé A, Bréchet N, Leprince P, Varnous S. Cytomegalovirus infections are frequent after heart transplantation but do not increase the risk of biopsy-proven allograft rejection in the modern era. Journées Francophones de l'Insuffisance Cardiaque, des Cardiomyopathies, de l'Assistance et de la Transplantation cardiaque (JFIC-CAT). Rennes, France. 19-20 septembre 2019.

Boutolleau D, Boivin M, Le Clec'h C, Hourcq I, **Burrel S**. Evaluation de la trousse HSV1&2 VZV R-GENE® pour la détection et la quantification du génome du virus de la varicelle et du zona (VZV) dans les prélèvements biologiques. 39^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 16 - 17 décembre 2019.

Boutolleau D, Boivin M, Le Clec'h C, Hourcq I, **Burrel S**. Evaluation des trousses HSV1&2 VZV R-GENE® et CELL control R-GENE® pour la quantification du génome du virus herpes simplex 1 (HSV-1) dans les lavages bronchoalvéolaires (LBA). 39^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 16 - 17 décembre 2019.

Cheminet M, **Burrel S**, **Boutolleau D**. Epidémiologie moléculaire du virus de la varicelle et du zona (VZV). 39^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 16 - 17 décembre 2019.

Boutolleau D, Faury H, Payen M, **Burrel S**, au nom du groupe d'étude français HSV VZV. Etude nationale sur les infections neuroméningées par HSV et VZV. 40^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. On-line meeting. 14 - 15 décembre 2020.

Boutolleau D, Faury H, Payen M, **Burrel S**, au nom du groupe d'étude français HSV VZV. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des infections du système nerveux central dues aux alphaherpèsvirus en France entre 2014 et 2018 : résultats de l'étude rétrospective multicentrique RetroAlpha 14-18. 16^e Congrès National de la Société Française de Microbiologie (SFM). Nantes, France. 22 - 24 septembre 2021.

Communications internationales

Communications orales internationales (2011-2021)

Laboratoire CNR Limoges

Morère L, **Andouard D**, Labrousse F, Saade F, Calliste C, Cotin S, Aubard Y, Rawlinson WD, Esclaire F, **Hantz S**, Ploy MC, **Alain S** (2013) New Anti CMV Drugs Alone Or In Combination: Efficacy In Cell Culture And Placental Explants . European congress of virology, Lyon, France

Danthu C, **Gomes-Mayeras M**, Andouard D, **Munteanu E**, **Moulinas R**, Ligat G, **Hantz S**, Rerolle JP, **Garnier F**, EssigM, **Alain S**. Contribution of New Generation Sequencing in the CMV resistance analysis in renal transplant recipients **American Transplant Congress, Chicago 2017**.

Laboratoire associé Pitié Salpêtrière

Burrel S, Collot M, Rouard C, Brunet C, Agut H, **Boutolleau D**. Genotypic characterization of herpes simplex virus UL5/UL52 helicase-primase complex in the era of new antiviral therapies. 17th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Prague, République Tchèque. 28 septembre - 1^{er} octobre 2014.

Hubacek P, Kouba M, **Boutolleau D**, Pliskova L, Vejrazkova E, Keslova P, Sedlacek P, Cetkovsky P. CMV resistance in patients after allogenic haematopoietic stem cell transplantation. 41st Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Istanbul, Turquie. 22 - 25 mars 2015.

Bourrel AS, **Boutolleau D**, Soyon S, Peytavin G, Soulié C, **Burrel S**. Genetic impact of raltegravir long-term antiretroviral

therapy on herpes simplex type 2. 18th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Edimbourg, Royaume-Uni. 9 - 12 septembre 2015.

Mercier-Darty M, **Boutolleau D**, Rodriguez C, **Burrel S**. Added value of ultra-deep sequencing approach for detection of genotypic antiviral resistance of herpes simplex virus. 20th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Stresa, Italie. 13 - 16 septembre 2017.

Boutolleau D, Roger O, Piot JC, Thévenin M, Mousnier F, Hermet L, **Burrel S**. Emergence of varicella-zoster virus resistance to acyclovir among both immunocompromised and immunocompetent individuals. 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Amsterdam, Pays-Bas. 13 - 16 avril 2019.

Boutolleau D, **Burrel S**, on behalf of the HSV VZV FrenALAIN Study Group. Central nervous system infections caused by herpes simplex virus and varicella-zoster virus in France, 2014-2018: a nationwide retrospective study. 30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Paris, France. 18 - 21 avril 2020 (*accepté*).

Coutance G, **Boutolleau D**, Rouvier P, Nguyen L, Bouglé A, Bréchet N, Leprince P, Varnous S. Cytomegalovirus infections are frequent after heart transplantation but do not increase the risk of biopsy-proven allograft rejection in the modern era. 40th Meeting of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Montréal, Québec, Canada. 22-25 avril 2020 (*accepté*).

Havens J, Calvignac-Spencer S, **Burrel S**, **Boutolleau D**, Wertheim J. Timing HSV-2 migration out of Africa using an undetectable molecular clock. 28th International Dynamics & Evolution of Human Viruses. Online meeting. 5 - 7 mai 2021.

Boutolleau D, Faury H, Payen M, **Burrel S**, on behalf on the HSV VZV FrenALAIN Study Group. Epidemiological characteristics and laboratory findings associated with alphaherpesvirus infections of the central nervous system in France from 2014 to 2018: results from the multicenter retrospective observational cohort study RetroAlpha 14-18. 31st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Online meeting. 9 - 12 juillet 2021.

Pliogo-Cortés H, **Boutolleau D**, Bedoux G, Douzenel P, Taupin L, Marty C, Freile-Pelegrin H, Robledo D, Bourgougnon N. A potential hybrid polysaccharide from the red seaweed *Halymenia Floresii* against herpes simplex virus (HSV) type 1 and type 2 infection. 7th International Congress of the European Polysaccharide Network of Excellence (EPNOE). Nantes, France. 11 - 15 octobre 2021.

Boutolleau D, Gricourt G, N'Debi Melissa, Demontant V, Rodriguez C, **Burrel S**. Comparaison de viral and host transcriptomic profiles in patients with genital infections caused by herpes simplex viruses 1 and 2. 32nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Lisbonne, Portugal. 23 - 26 avril 2022.

Communications affichées internationales (2011-2021)

Laboratoire CNR Limoges

Alain S, Mazon Mc, **Leruez-Ville M**, Boyer B, Mhiri L, Grosjean J, Ploy Mc Results of the first French National Quality control for CMV viral load in whole blood 13th International CMV / BetaHerpesvirus Workshop, Nuremberg, May 2011.

Morère L, Saade F, Cogné N, Cotin S; **Hantz S**, Borst E, **Alain S**. Ex vivo and in vivo dynamic models of cytomegalovirus infection in placenta. 13th International CMV / BetaHerpesvirus Workshop, Nuremberg, May 2011.

Mackay Wg, Wallace Ps, **Alain S**, And Schuurman R Proficiency of laboratories in the detection and quantification of Cytomegalovirus by molecular methods. 13th International CMV / BetaHerpesvirus Workshop, Nuremberg, May 2011.

Hantz S, Cotin S, Borst E, Garrigue I, Mengelle C, Merville P, Messerle M, **Alain S**. New ganciclovir and cidofovir resistance UL54 mutations in transplant recipients from the French cohort. Abstract 10-20, 13th International CMV/BetaHerpesvirus Workshop, Nuremberg, Allemagne,

Mazon Mc, Schnepf N, **Hantz S**, **Alain S**. Sequencing cytomegalovirus DNA polymerase gene in real life. Difficulties in resistance-genotypic assay interprétation. Abstract 10-18, 13th International CMV/BetaHerpesvirus Workshop, Nuremberg, Allemagne, 2011.

Alain S, Garnier F, **Hantz S**, Grosjean J, Dufour V, Mhiri L, Boyer B, Voisin M, Tribu M, Saugeras M, Postil D, Marin B, Antona D. Cytomegalovirus in saliva and parents awareness in daycare centers in the French territory. Abstract A13, 14th International CMV/BetaHerpesvirus Workshop, San Francisco, USA, 2012.

Alain S, Mazon Mc, **Hantz S**, Couvreur A, Garnier F, Tribu M, Voisin M, Boyer B, Mengelle C, Kamar N, Garrigue I, Merville P, Gaudy C, Chambon C, Germe R, Pillet S, Fafi-Kremer S, Brossolette C, Billaud G, **Boutolleau D**, Foulongne V, Schroeffer E, Lévêque N, Minjolle S, Ducancelle A, De Wilde A, Coaquette A, For The French CMV Resistance Group. Four years prospective survey of CMV resistance in the French transplant recipients at the valganciclovir era. Abstract G12, 14th International CMV/BetaHerpesvirus Workshop, San Francisco, USA, 2012.

Alain S, Gomes M, Moulinas R, Crespy B, Munteanu E, Escuret V, Ader F, Le Pavéc J, Ljungman P, Revest M, Rerolle Jp, Mengelle C, Segard L, Mazon Mc, Essig M, **Hantz S** And the CMV Maribavir group. Bridging the gap? Benefits and emergence of resistance using maribavir as rescue therapy in European transplant recipients. 15th International CMV/beta Herpes Virus Workshop. 5th International Congenital CMV Conference. Brisbane 20-24 avril 2015.

Andouard D, **Gueye R**, **Bernardaud L**, **Hantz S**, **Fagnère C**, **Alain S**. Study Of Impact Of New Cyclooxygenase II

Inhibitors On Human Cytomegalovirus Infection *In Vitro*. In: 3rd Antiviral congress, Amsterdam, Netherlands. (Poster n°23) and In: , 3rd Antivirals Congress, 2014, Amsterdam, Pays Bas et 15th International CMV/Beta Herpes virus Workshop 5th International Congenital CMV Conference, 2015 Brisbane, Australia (Poster n°4)

Andouard D, Mazon MC, Pouteil-Noble C, Yasdanpanah H, Alain S, Hantz S. Phenotypic characterization of new HCMV pUL54 mutations. 15th International CMV/Beta Herpes virus Workshop 5th International Congenital CMV Conference, (2015) Brisbane, Australia (poster n°5)

Ligat G, Couvreur A, Champier G, Hantz S, Alain S. Identification of a metal-binding motif in the HCMV terminase protein essential for viral replication. 5^{ème} Conférence Internationale sur l'Infection Congénitale à Cytomégalovirus et 15^{ème} Workshop International sur le Cytomégalovirus et les Herpès virus (Brisbane, Australie). 2015 (Poster n° 50).

Andouard D, Hamilton S, Morère L, Rawlinson WD, Hantz S, Alain S. Impact of HCMV and antivirals on cytokine dysregulation in placental ex vivo model: a comparison between 1st and 3rd trimester. ECCI 2016 (poster 092)

Ligat G, Alain S, Hantz S. Identification of The ATP-Binding Site In The Helicase Subunit pUL105 of Human Cytomegalovirus. 6th European Congress of Virology (ECV). Hambourg 19-22 October 2016.

Agbazahou F, Roland L, Tilloy V, Guerin E, Hantz S, Alain S. Variability of gB UL55 from whole genome sequencing of congenital isolates. 6th Int. Congenital CMV Conf./16th Int. CMV/betaherpesvirus Workshop 2017 Poster B-PP-054

Alain S, Escuret V, Boissonnat P, Zandotti C, Legris T, Hantz S, Munteanu E, Gomes-Mayeras M, Mirand A, Galperine T, Leruez M, Frange P, Ducancelle A, Coaquette A, Dewilde A, Lionet A, Plantier JC, and BCV resistance study group. Brincidofovir resistance during rescue therapy in French transplant recipients 6th Int. Congenital CMV Conf./16th Int. CMV/betaherpesvirus Workshop 2017 Poster CD-PP-037

Alain S, Loum E, Leruez-Ville M, Lamblot T, Hantz S. Congenital CMV survey in general population in France 6th Int. Congenital CMV Conf./16th Int. CMV/betaherpesvirus Workshop. 2017 Poster A-PP-024

Gomes-Mayeras M, Hantz S, ALAIN S. Comparison between the Realstar® CMV PCR kit (altona Diagnostics) and CMV R-gene™ (bioMerieux) for CMV quantification follow-up in plasma and whole blood samples using IU and a single extraction. 21st Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Athènes, Grèce. 23 - 26 septembre 2018.

Alain S, Feghoul L, Girault S, Lepiller Q, Michonneau D, Berceau A, Le Goff J, Hantz S. Mechanisms of emergence of resistance to letermovir during the French ATU program. 7th international Congenital CMV conference and 17th International CMV Workshop. 07-11 April 2019

Hantz S, Cristescu C, Hermellin A, Roquebert B, Najjioullah F, Garin B, Ribot E, Ruta S, Alain S. Diversity of CMV seroprevalence in French metropole, overseas and Romania.. 7th international Congenital CMV conference and 17th International CMV Workshop. 07-11 April 2019. P2-01.

Hantz S, Courivaud C, Mayeras M, Ribot E, Alain S. Evaluation of SaMag-12 DNA extractor for partial automation of CMV PCR on DBS. 7th International Congenital CMV Conference. Birmingham. Avril 2019. P1-01.

Jacquet C, Tsoгоеva S, Andouard D, El Hamel C, Chianea T, Marschall M, Hantz S, Alain S. A highly potent trimeric derivative of artesunate shows promising profiles in experimental models for CMV congenital infection in vitro and ex vivo. 7th International Congenital CMV Conference. Birmingham. Avril 2019. P7-01.

Andouard D, Gastineau B, Plaut N, Hantz S, Alain S. Impact of letermovir in an ex vivo first-trimester placenta model. 7th International Congenital CMV Conference. Birmingham. Avril 2019. P7-02.

Laboratoire associé Necker

Avettand-Fenoel V, Vauloup-Fellous C, Marlin S, Loundon N, Couloignier V, Francois M, Guilleminot T, Grabar S, Leruez-Ville M. Congenital CMV infection as a cause of hearing loss in France. 13th International Cytomegalovirus and beta-herpesvirus Workshop. Nuremberg mai 2011.

Leruez-Ville M, Salomon LJ, Stirnemann J, Jacquemard F, Ville H. Value of IgG avidity index in the first trimester to predict fetal cytomegalovirus infection. XXIII European Congress of Perinatal Medicine. Paris 16 June 2012.

Leruez-Ville M, Salomon LJ, Stirnemann J, Jacquemard F, Ville H. Risk of fetal infection in cases with positive CMV IgM in the first trimester of pregnancy : a retrospective cohort. 14th International CMV/BethaHerpesvirus Workshop. San Francisco, October 2012, USA

Benoist G, Bussiere L, Leruez-Ville M, Jacquemard F, Aergarter P and H Ville. CYMEVAL-2: treatment of congenital CMV infection by valacyclovir. 14th International CMV/BethaHerpesvirus Workshop. San Francisco, October 2012, USA

“In UTERO Treatment of Cytomegalovirus Congenital Infection with Valacyclovir (CYMEVAL II) NCT01651585”. **M Leruez-Ville, I Ghout, L Buissières⁴, JF Magny⁵, S Couderc, F Jacquemard, H Ville.** 15th International CMV/beta Herpes Virus Workshop. 5th International Congenital CMV Conference. Brisbane 20-24 April 2015

“In UTERO Treatment of Cytomegalovirus Congenital Infection with Valacyclovir (CYMEVAL II) NCT01651585”. **M Leruez-Ville, I Ghout, L Buissières⁴, JF Magny⁵, S Couderc, F Jacquemard, H Ville.** 18th annual Meeting of European Society for clinical virology, 9th-12tALAIN September 2015, Edinburgh.

Adaptive and innate immune responses in fetal HCMV infected brains. Sellier A, F.Marliot, J.Stirnemann, N. Haicheur,

Laboratoire associé Pitié Salpêtrière

- Boutolleau D**, Canestri Ana, **Burrel S**, Wirden M, Seang S, Clavel C, Marcelin AG, Katlama C, Agut H. Emergence of cytomegalovirus resistance to foscarnet in a patient with multidrug-resistant HIV infection receiving foscarnet salvage therapy. 13th International CMV & Betaherpesvirus Workshop. Nuremberg, Allemagne. 14 - 17 mai 2011.
- Azar G, **Burrel S**, Doan S, Cochereau S, Agut H, **Boutolleau D**, Gabison E. Acyclovir-resistant corneal HSV-1 isolates two immunocompetent patients. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Floride. 1 - 5 mai 2011.
- Burrel S**, Bonnafous P, Hubacek P, Agut H, **Boutolleau D**. Resistance of herpes simplex virus to acyclovir: thymidine kinase phosphorylation activity study. 14th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Madère, Portugal. 21 - 24 septembre 2011.
- Burrel S**, Aït-Arkoub Z, Voujon D, Deback C, Agut H, **Boutolleau D**. Microsatellite polymorphism of herpes simplex virus type 2. 15th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Madrid, Espagne. 4 - 7 septembre 2012.
- Burrel S**, Aimé C, Hermet L, Aït-Arkoub Z, Agut H, **Boutolleau D**. Surveillance of herpes simplex virus resistance to antivirals : a 4-year single-center follow-up. 15th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Madrid, Espagne. 4 - 7 septembre 2012.
- Burrel S**, Abrao E, Désiré N, Godet A, Bonnafous P, Agut H, **Boutolleau D**. Genotypic and phenotypic characterization of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) among HIV-1-infected patients. 15th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Madrid, Espagne. 4 - 7 septembre 2012.
- Boutolleau D**, Pilorge L, **Burrel S**, Aït-Arkoub Z, Agut H. Genotypic characterization of human cytomegalovirus terminase. 5th European Congress of Virology. Lyon, France. 11 - 14 septembre 2013.
- Boutolleau D**, Fenaux H, **Burrel S**, Aït-Arkoub Z, Agut H. Sequence analysis of human cytomegalovirus US28 gene in drug-sensitive and drug-resistant viruses. 5th European Congress of Virology. Lyon, France. 11 - 14 septembre 2013.
- Burrel S**, Collot M, Aït-Arkoub Z, Agut H, **Boutolleau D**. Genetic analysis of herpes simplex virus type 1 UL5/UL52 helicase-primase complex. 5th European Congress of Virology. Lyon, France. 11 - 14 septembre 2013.
- Burrel S**, Désiré N, Dacheux L, Diancourt L, Lafon ME, Abrao EP, Seang S, Caumes E, Caro V, Bourhy H, Agut H, **Boutolleau D**. Identification of a novel herpes simplex virus type (HSV-2) variant. 5th European Congress of Virology. Lyon, France. 11 - 14 septembre 2013.
- Abrao E, **Burrel S**, Désiré N, Godet A, Bonnafous P, Agut H, **Boutolleau D**. Genotypic and phenotypic characterization of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) among HIV-1-infected patients. 32nd Annual Meeting of the American Society for Virology (ASV). Pennsylvanie, Etats-Unis. 20 - 24 juillet 2013.
- Burrel S**, Fenaux H, Kalkias L, Agut H, **Boutolleau D**. Lack of influence of human cytomegalovirus (HCMV) susceptibility to current antiviral drugs on HCMV-encoded US28 chemokine receptor polymorphism. 24st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Barcelone, Espagne. 10 - 13 mai 2014.
- Guermouche H, Mercier-Darty M, **Burrel S**, Kofman T, Rogier O, Pawlotsky JM, Rodriguez C, **Boutolleau D**. Characterization of the dynamics of human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs by ultra-deep sequencing. 28th International Conference on Antiviral Research (ICAR). Rome, Italie. 11 - 15 mai 2015.
- Hubacek P, Javornicka T, Chramostova P, Kouba M, **Boutolleau D**, Pliskova L, Vejrazkova E, Keslova P, Sedlacek P, Cetkovsky P. CMV resistance in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. 5th International Congenital CMV Conference and 15th International CMV & Betaherpesvirus Workshop. Brisbane, Australie. 20 - 24 avril 2015.
- Burrel S**, Fidouh N, Frobert E, Damond F, Morfin F, **Boutolleau D**. External quality assessment for herpes simplex virus drug resistance testing: a French feasibility study. 18th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Edimbourg, Royaume-Uni. 9 - 12 septembre 2015.
- Marlet J, **Boutolleau D**, Désiré N, Darty M, Rodriguez C, **Burrel S**. Ultra-deep sequencing approach to analyze viral thymidine kinase genetic diversity within a new herpes simplex type 2 variant (HSV-2v). 18th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Edimbourg, Royaume-Uni. 9 - 12 septembre 2015.
- Marlet J, Agut H, **Boutolleau D**, **Burrel S**. Molecular-beacon based helicase assay: A way to assess the role of herpes simplex virus (HSV) UL5 helicase mutations in antiviral resistance. 18th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Edimbourg, Royaume-Uni. 9 - 12 septembre 2015.
- Hubacek P, Kouba M, **Boutolleau D**, Pliskova L, Vejrazkova E, Keslova P, Sedlacek P, Cetkovsky P. CMV resistance in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. 18th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Edimbourg, Royaume-Uni. 9 - 12 septembre 2015.

Sousa H, Ribeiro J, Campos CA, Baldaque I, Pinho Vaz C, Branca R, Campilho F, Campos A Jr, **Boutolleau D**, Medeiros R. Characterization of human cytomegalovirus antiviral-resistant strains in allogeneic stem cell transplanted patients from Portugal. 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Amsterdam, Pays-Bas. 9 - 12 avril 2016.

Burrel S, Boutolleau D, Ryu D, Agut H, Merkel K, Leendertz F, Calvignac-Spencer S. Evolutionary studies of herpes simplex viruses (HSV) genomes provide evidences of HSV-2/HSV-1 interspecies recombination. 19th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Lisbonne, Portugal. 14 - 17 septembre 2016.

Deback C, Rousseau A, Breckler M, Molet L, **Boutolleau D, Burrel S**, Labetoulle M. In vitro activity of Cacicol® on herpes simplex virus 1: a new promising adjunct therapy of herpetic corneal infections. 41st Annual International Herpesvirus Workshop (IHW). Madison, Wisconsin, Etats-Unis. 23 - 27 juillet 2016.

Labetoulle M, Rousseau A, Breckler M, Molet L, **Boutolleau D, Burrel S**, Deback C. In vitro activity of Cacicol® on herpes simplex virus 1: a new promising adjunct therapy of herpetic corneal infections. 7th EuCornea Congress (European Society of Cornea and Ocular Surface Disease Specialists). Copenhagen, Danemark. 9 - 10 septembre 2016.

Mercier-Darty M, **Boutolleau D**, Rodriguez C, **Burrel S**. Herpes simplex virus: ultra-deep sequencing approach for genotypic detection of antiviral drug resistance. 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Vienne, Autriche. 22 - 25 avril 2017.

Burrel S, Boutolleau D, Ryu D, Agut H, Merkel K, Leendertz F, Calvignac-Spencer S. Ancient recombination events between human herpes simplex viruses. Annual Meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution (SMBE) 2017. Austin, Etats-Unis. 2 - 6 juillet 2017.

Boutolleau D, Bellone R, Marlet J, **Burrel S**. First ever use of recombinant viruses for the characterization of novel UL23 thymidine kinase mutations regarding herpes simplex virus type 2 resistance to acyclovir. 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (IHW). Gent, Belgique. 29 juillet - 2 août 2017.

Boutolleau D, Le Clec'h C, Hermet L, Kalkias L, Agut H, **Burrel S**. Human herpesvirus (HHV) seroprevalences with focus on herpes simplex virus (HSV): a 5-year hospital-based study. 20th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Stresa, Italie. 13 - 16 septembre 2017.

Mercier-Darty M, **Boutolleau D**, Lepeule R, Rodriguez C, **Burrel S**. A case report demonstrating the utility of next generation sequencing for detection of antiviral resistance mutations from a transplanted patient with VZV infection. 20th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Stresa, Italie. 13 - 16 septembre 2017.

Zieger J, **Burrel S**, Amiel C, **Boutolleau D**, Gozlan J, Maréchal V, Quignon F. Characterization of Epstein-Barr virus analysis of short tandem repeat polymorphism. 20th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Stresa, Italie. 13 - 16 septembre 2017.

Burrel S, Bellone R, Marlet J, **Boutolleau D**. Designing a novel method to generate recombinant herpes simplex viruses for the characterization of UL23 thymidine kinase mutations. 20th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Stresa, Italie. 13 - 16 septembre 2017.

Robinet-Perrin A, Tumiutto C, Cornut T, Santoni A, Garrigue I, **Boutolleau D, Burrel S**. Acyclovir-resistant herpetic keratitis (HK) in an immunocompetent patient. 31st International Conference on Antiviral Research (ICAR). Porto, Portugal. 11 - 15 juin 2018.

Boutolleau D, Goupil-Gouyette T, Bellone R, Marlet J, **Burrel S**. Use of recombinant herpes simplex virus strains to characterize novel UL23 thymidine kinase mutations toward resistance to acyclovir. 31st International Conference on Antiviral Research (ICAR). Porto, Portugal. 11 - 15 juin 2018.

Robinet-Perrin A, Tumiutto C, Cornut T, Santoni A, Garrigue I, **Boutolleau D, Burrel S**. Acyclovir-resistant herpetic keratitis (HK) in an immunocompetent patient. 21st Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Athènes, Grèce. 23 - 26 septembre 2018.

Boutolleau D, Goupil-Gouyette T, Bellone R, Marlet J, **Burrel S**. Recombinant phenotyping of herpes simplex virus UL23 thymidine kinase sequence variants for acyclovir resistance. 21st Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Athènes, Grèce. 23 - 26 septembre 2018.

Catroux M, Larivière A, Garcia M, Lévêque N, Le Moal G, **Boutolleau D**, Roblot G, **Burrel S**. Post-herpetic encephalitis (HE) cerebral abscess: viral reactivation or latency site within central nervous system (CNS) ? 21st Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Athènes, Grèce. 23 - 26 septembre 2018.

Burrel S, Roger O, Piot JC, Thévenin M, Mousnier F, Hermet L, **Boutolleau D**. Trends in herpes simplex virus resistance to antivirals over the last decade in France. 21st Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Athènes, Grèce. 23 - 26 septembre 2018.

Boutolleau D, Roger O, Piot JC, Thévenin M, Mousnier F, Hermet L, **Burrel S**. Varicella-zoster virus resistance to antivirals: results from a 9-year survey in France. 21st Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Athènes, Grèce. 23 - 26 septembre 2018.

Boutolleau D, Roger O, Piot JC, Thévenin M, Mousnier F, Hermet L, **Burrel S**. Emergence of varicella-zoster virus (VZV) resistance to acyclovir (ACV) in immunocompetent individuals with VZV-associated keratitis. ASM Microbe 2019. San Francisco, Etats-Unis. 20 - 24 juin 2019.

Burrel S, Le Clec'h C, Conan F, Brunet C, Moreau G, Aubry A, **Boutolleau D**, on behalf of the French HSV Study Group.

French external quality assessment (EQA) scheme for molecular detection of human herpesviruses (HHVs) in cerebrospinal fluid (CSF) sample. ASM Microbe 2019. San Francisco, Etats-Unis. 20 - 24 juin 2019.

Burrel S, N'Debi M, demontant V, Mariaggi MA, Friang C, Rodriguez C, **Boutolleau D**. Cytomegalovirus retinitis: application of a metagenomic deep sequencing approach to investigate the viral replication state and to detect drug resistance mutations. 22nd Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Copenhagen, Danemark. 11 - 14 septembre 2019.

Boutolleau D, Boivin M, Le Clec'h C, Hourcq I, **Burrel S**. Evaluation of the new HSV1&2 VZV R-GENE® and the CELL control R-GENE® kits for the quantification of herpes simplex virus 1 (HSV-1) genome in bronchoalveolar lavage (BAL) from patients with bronchopneumonitis (BPn). 22nd Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Copenhagen, Danemark. 11 - 14 septembre 2019.

Boutolleau D, Boivin M, Le Clec'h C, Hourcq I, **Burrel S**. Comparative evaluation of the new HSV1&2 VZV R-GENE® kit and a real-time PCR laboratory-developed test (LDT) for the detection and quantification of varicella-zoster virus (VZV) genome in clinical samples. 22nd Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Copenhagen, Danemark. 11 - 14 septembre 2019.

Solis M, Khiri H, Beby-Defaux A, Gallais F, **Boutolleau D**, Fafi-Kremer S. Evaluation of the new HSV1&2 VZV R-GENE® kit for HSV-1, HSV-2 and VZV load measurement. 22nd Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Copenhagen, Danemark. 11 - 14 septembre 2019.

Burrel S, Bomme O, Pertrizard O, Piot JC, Le Labousse B, Hamm N, Chicaud E, **Boutolleau D**. Validation of Simplexa™ HSV 1 & 2 Direct and Simplexa™ VZV Direct kits for HSV and VZV detection from low-volume cerebrospinal fluid samples. 30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Paris, France. 18 - 21 avril 2020 (*accepté*).

Cheminet M, **Burrel S**, **Boutolleau D**. Molecular epidemiology of varicella-zoster virus in Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France. 30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Paris, France. 18 - 21 avril 2020 (*accepté*).

Jary A, Teguede I, Sidibé H, Kodio A, Dolo O, **Burrel S**, **Boutolleau D**, Berçot B, Bébéar C, Sayon S, Kampo M, Traoré FT, Sylla M, Achenbach C, Murphy R, Calvez V, Marcelin AG, Maiga A. HPV, HIV and other sexually transmitted infection prevalence among women attending cervical cancer screening in Sikasso, Mali. 30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Paris, France. 18 - 21 avril 2020 (*accepté*).

Breillat P, Mathian A, **Burrel S**, Hié M, Fadlallah J, Pineton de Chambrun M, **Boutolleau D**, Rozenberg F, Calvez V, Amoura Z. Epstein-Barr virus blood replication increases during active systemic lupus erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2020. On-line meeting. Francfort, Allemagne. 3 - 6 juin 2020.

Luyt CE, Vidal P, **Burrel S**, Hekimian G, Brechot N, Schmidt M, Combes A, **Boutolleau D**, Robert J, Chastre J. Ventilator-associated pneumonia in patients with ALAIN SARS-CoV-2-associated acute respiratory failure requiring mechanical ventilation: a retrospective cohort study. IDWeek 2020. On-line meeting. Philadelphie, Etats-Unis. 21-25 octobre 2020.

Burrel S, Bomme O, Pertrizard O, Piot JC, Le Labousse B, Hamm N, Chicaud E, **Boutolleau D**. Validation of Simplexa™ HSV 1 & 2 Direct and Simplexa™ VZV Direct kits for HSV and VZV detection from low-volume cerebrospinal fluid samples. 31st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Online meeting. 9 - 12 juillet 2021.

Pacreau ML, Bomme O, **Burrel S**, **Boutolleau D**. High conservation of varicella-zoster helicase-primase complex, the target of the new antiviral agent amenamevir. 23rd Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Online meeting. 15 - 17 septembre 2021.

Formations médicales continues

- “The value of new tools and trusted recipes in the aetiological diagnosis of encephalitis”. **Alain S** ESCMID Post graduate Course: 3rd course on encephalitis. Grenoble 26-28 Juin 2019
- Infections mère/enfant par HSV et VZV. **Leruez-Ville M**. Journée scientifique d'information sur les infections par les alphaherpesvirus : virus herpes simples (HSV) et virus de la varicelle et du zona (VZV). Hôpital Pitié-Salpêtrière. Paris 14 Juin 2019.
- Les recommandations sur le dépistage du CMV durant la grossesse : distinguer le vrai du faux. Table ronde 20 février 2020 Webinar **Leruez-Ville M** LEN Medical Axis Santé
- Update on the diagnosis of congenital CMV infection in the neonatal period and beyond. Webinar **Leruez-Ville M**. Diasorin “congenital cytomegalovirus updates on screening and diagnostic algorithm”. 19 November 2020
- Challenges in interpreting CMV serology and prognostic markers International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. **M Leruez-Ville** ISUOG course, 17 may 2021

Conférences sur invitations :

Laboratoire CNR de Limoges

1. **Alain S.** Nouveaux anti-CMV. Journées de virologie de la Société Française de Microbiologie, Paris, novembre 2011.
2. **Hantz S.** Le CMVH en 2011 : données virologiques et épidémiologiques cliniques. Colloque SFM « Actualités sur la pathologie liée au cytomégalovirus humain ». Paris, France, 2011.
3. **Alain S.** « Nouveaux antiviraux et facteurs de non réponse au traitement » Journée SFM de Virologie Clinique. « Actualités sur la pathologie liée au cytomégalovirus humain (CMVH) », Paris, France, 30 novembre 2011.
4. **Alain S.** Atelier Transplantation Cardiaque « CMV, le point de vue du virologue ». 8 octobre 2012.
5. **Hantz S.** Virus à tropisme hématologique. XI^e session annuelle du Club des Jeunes Néphrologues. Montpellier, France, 2012.
6. **Alain S.** Echanges cliniques en transplantation. « Cytomégalovirus » résistances et alternatives thérapeutiques » et participation à la communication du Pr F Saliba : « Le paysage du CMV en France à travers l'enquête de pratique auprès des transplantateurs ». Lille, France, janvier 2013.
7. **Alain S.** Echanges Cliniques en Transplantation, « Résistance du CMV et alternatives thérapeutiques ». Lille, France, janvier 2013.
8. **Alain S.** Invited lecture - 29th Annual Meeting of ESHRE, Screening for CMV: fertility, prenatally, postnatally London, 2013.
9. **Alain S.** L'infection congénitale à Cytomégalovirus. Tulle, réseau de Périnatalité du Limousin, septembre 2013
10. **Alain S.** Club de la transplantation « La résistance aux anti CMV et les nouveaux anti-CMV ». Lille, France, 30-31 janvier 2014
11. **Alain S.** Pourquoi s'intéresser au CMV ? Congrès de Médecine Fœtale, Morzine, France, Avril 2014.
12. **Alain S.** FMC Val de Creuse S H « Vaccinations, mise à jour sur le calendrier vaccinal et les nouvelles recommandations » 14 mai 2014.
13. **Alain S.** Réunion ABBOTT « Diagnostic et suivi des maladies Infectieuses, innovations et perspectives » 5 juin 2014, Maison de la recherche Paris Atelier : Le choix de l'Architect en sérologie, retour d'expérience ».
14. **Hantz S.** Journée Centaure – 28 mars 2014, Nantes. Résistances aux traitements des infections HCMV.
15. **Alain S.** Journée de virologie de la SFM Novembre 2014 : Infections à HSV et à VZV en 2014 diagnostic et traitement. « Physiopathologie des infections à VZV » .
16. **Hantz S.** Journée de virologie de la SFM Novembre 2014 : Infections à HSV et à VZV en 2014 diagnostic et traitement. « Vaccin HSV ».
17. **Alain S.** RICAI 2014, Paris : FMC Infection congénitale à CMV.
18. **Alain S.** RICAI 2014, Paris : Résistance et nouveaux antiviraux.
19. **Alain S.** RICAI 2014, Paris : Physiopathologie des infections à VZV.
20. **Alain S.** 15th International CMV Workshop 20-25 avril 2015: " CMV transmission in day care and other at risk situations"
21. **Alain S.** Journées Francophones de virologie Avril 2015: « Nouveaux anti CMV et vaccins ».
22. **Alain S.** Laboratoire Français des Biotechnologies Réunion d'experts. 5 juin 2015. CMV enjeux et nouvelles thérapeutiques.
23. **Alain S.** Presentation of the French data base for congenital cytomegalovirus infection. European Congenital Cytomegalovirus Initiative. Venise 24-26 avril 2016.
24. **Alain S.** « Infections à CMV et greffe » 7^e Journée Scientifique de la Société Algérienne de Microbiologie Clinique (SAM|C). Constantine, 14 mai 2016.
25. **Hantz S.** Congrès de la Société Française de Microbiologie 23 avril 2016. Résistance du CMV : de l'ère des antipolymérase aux nouveaux antiviraux.
26. **Alain S.** Congrès de la Société Française de Microbiologie 23 avril 2016. Actualités sur le CMV. Physiopathologie transmission et traitements. Paris.
27. **Alain S.** CMV in Solid Organ Transplant Recipients: Clinical Clues and Evolving Approaches for Management of Resistant Disease : case report and chair session. American Transplant Congress annual meeting. 14 juin 2016, Boston, USA.
28. **Alain S.** Calibration of CMV assays; harmonising CMV viral load. Scientific working group on the standardisation of genome amplification techniques SoGAT 2016. Royal College of Physicians, London - 6-8 June 2016.
29. **Alain S.** « CMV in Day care centers and in transplant recipients, input of NGS to epidemiology and resistance ». 15 Juin 2016. University of Massachusetts Medical School, USA.
30. **Alain S.** « CMV, Résistance et nouveaux antiviraux apport du séquençage nouvelle génération ». Journées de la Fédération de Recherche en Infectiologie (FERI), Tours, 4 juillet 2016.
31. **Alain S.** « Actualités CMV : nouvelles options thérapeutiques » RICAI, Nov 2016.
32. **Alain S.** « Cytomégalovirus et immunodépression : Consensus et nouveaux enjeux », Séminaire, Université de Rouen, 9 décembre 2016.
33. **Alain S.** « Evaluation of new anti-CMV drugs with *in vitro* and *ex vivo* models, » Institut für Klinische und

- Molekulare Virologie Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 16 dec 2016.
34. **Alain S.** CMV épidémiologie et physiopathologie. 33ème journée du GPIIP. Nice 16 juin 2017.
 35. **Alain S.** « Prévention des infections maternofoetales pendant la grossesse » Deuxièmes Journées Franco-Maghrébines de Virologie : Infections virales : approches préventives, Marrakech, 18 au 20 octobre 2017
 36. **Alain S.** "NGS for CMV resistance" QCMD advisory Board, Glasgow Oct 2017.
 37. **Alain S.** « CMV épidémiologie Diagnostic et Résistances » S H, FMC cas cliniques, Réunion interdisciplinaire de Chimiothérapie Antivirale (RICAI) Decembre 2017
 38. **Alain S.** Nouveaux anti CMV. FMC cas clinique Journées de l'Institut Paoli Calmette, Marseille 6 avril 2018
 39. **Alain S.** « Epidemiology and databases in France for congenital CMV" Second ECCI (European Congenital Cytomegalovirus Initiative) Meeting. Brussels, 14 May 2018
 40. **Alain S.** « Vaccin CMV, actualités » Journées de Médecine fœtale, 1^{er} Juin 2018 Paris
 41. **Alain S.** « Vaccin CMV » Journées nationales d'Infectiologie (JNI), Nantes 14 juin 2018
 42. **Alain S.** MSA (Mutuelle sociale Agricole) December 2018 « Vaccination, Une histoire, votre histoire »
 43. **Alain S.** « Infections maternofoetales à CMV: Quelles recommandations de dépistage? » 3^{èmes} Journées Francophones de Biologie médicale Monaco, 6-8 novembre 2019
 44. **Alain S.** « CMV et grossesse, physiopathologie prise en charge, bilan du CNR » 16^{ème} Rencontre Rémoise de Diagnostic Anténatal 8 février 2019
 45. **Alain S.** « CMV nouveaux antiviraux » Journées Claude Bernard, 26 Novembre 2019, Paris
 46. **Alain S.** « CMV en hématologie » Journées francophones d'hématologie, Lyon 18 Octobre 2019
 47. **Alain S.** « Infections maternofoetales à CMV: Quoi de neuf en anténatal? » Assises de gynécologie obstétrique, Lille, 29 Novembre 2019.
 48. **Alain S.** "CMV New therapeutics" 13th lung transplant international congress, Paris March 2019
 49. **Alain S.** MSA (Mutuelle sociale Agricole) December 2019 « Vaccination où en est-on ? »
 50. **Alain S.** EHPad le Dorat, 2020 « Point sur les obligations vaccinales »
 51. **Alain S.** "What is the burden of Varicella disease in Countries without or before universal varicella vaccination (UVV)" 1st VZV international Congress cancelled in 2020 reported virtually 1st of July 2021
 52. **Hantz S -** Modèles des complexes enzymatiques de réplication du génome des herpesvirus : vers de nouveaux antiviraux ? Complexe terminase : exemple du cytomégalo virus humain. Journées de la Société Francophone de Virologie, Montpellier 26 avril 2021

Laboratoire associé Necker

Marianne Leruez-Ville :

1. « L'infection virale du liquide amniotique : c'est grave docteur ? ». 1ères Rencontres Pluridisciplinaires de Diagnostic Périnatal. Paris 2-4 Février 2011
2. « Marqueurs Biologiques viraux de pronostic » 1ères Rencontres Pluridisciplinaires de Diagnostic Périnatal. Paris 2-4 Février 2011.
3. « Diagnostic de l'infection maternelle et fœtale à cytomégalo virus. SFAPE (Société française pour l'amélioration des pratiques échographiques). Paris 19 mars 2011.
4. Infection congénitale à cytomégalo virus. FMC virus et grossesse. Hôpital de la Croix Rousse. 16 Juin 2011
5. Diagnosis and management of cytomegalovirus congenital infection. Diasorin Meeting. Turin. Italy. 21 juin 2011.
6. « Utilité des tests virologiques pour le diagnostic, pronostic et surveillance des infections congénitales à CMV ». Journées SFM 30 novembre 2011.
7. Organisation de l'Atelier « Infections fœtales » 2èmes Rencontres Pluridisciplinaires de Diagnostic Périnatal. Paris 1-3 Février 2012.
8. Sérologies virales. CPDPN American Hospital of Paris. Formation "Prévention et prise en charge des foetopathies infectieuses". 15 mai 2012.
9. New insight into CMV and EBV: a diagnosis perspective. DiaSorin Workshop. Jinan 2sd of June 2012 and Dongguan 5th June 2012, China
10. 18^{ème} colloque sur le contrôle épidémiologique des maladies infectieuses : Prévention des infections de la mère à l'enfant. Dépistage et traitement des infections à CMV chez la femme enceinte. Pasteur Paris 15 mars 2013
11. 19^{ème} Journées Francophones de Virologie : Barrière materno-fœtale et cytomégalo virus. Institut Pasteur 7 mars 2014.
12. RICA 2014 : Diagnostic de l'infection à cytomégalo virus en 2014: quantification et tests immunologiques. 17 novembre 2014
13. Journées Phocéennes d'imagerie et de médecine fœtale : Interprétation des sérologies relatives au CMV. 12 décembre 2014.
14. "Congenital cytomegalovirus infection: management and treatment". 7th April 2016. 7th ISUOG South Asia Meeting

Singapour.

15. "Therapeutic options for infected fetuses". 25th April 2016. European Congenital Cytomegalovirus Initiative Meeting. Venice, Italy.
16. Le diagnostic des infections à cytomégalovirus en 2016, 24 juin 2016, Journées Internationales de Biologie, Académie Siemens, Paris, France
17. "Prenatal diagnosis and management of congenital CMV". 19th annual Meeting of European Society for clinical virology, 14th-17thALAIN September 2016, Lisbon, Portugal
18. Postgraduate education course ESCMID. Infectious Diseases of pregnant women, fetuses and newborns. "Diagnosis and management of fetal cytomegalovirus infection". Bertinoro, Italy, -27thALAIN September 2016.
19. « Nouveautés virologiques dans l'infection congénitale à CMV: poids des infections maternelles secondaires, avantages et limites du dépistage salivaire néonatal »; Journée scientifique du réseau méditerranée de périnatalité PACA Corse Monaco. Aix en Provence. 3 février 2017.
20. « Diagnostic néonatal et post-natal : comment suspecter et/ou confirmer la responsabilité du CMV devant une surdité ? » Syndromes et ORL Pédiatrique. Journée nationale de l'AFOP. Paris 10 Mars 2017
21. « Infection congénitale à CMV : traitement prénatal. Séminaire prise en charge pré et postnatale des anomalies congénitales et leur traitement PACT ». Paris, 3 mars 2017.
22. « Interprétation des sérologies pendant la grossesse. Forum National des Médecins. **Leruez-Ville M** 13^{ème} Congrès National. Marrakech, Maroc, 15 avril 2017.
23. "Hearing loss and diagnosis of congenital CMV infection". ENT World Congress, **Leruez-Ville M** Paris, 26 Juin 2017
24. « Le cytomégalovirus: Prise en charge de l'infection péri- et post-natale ». **Leruez-Ville M** 33^{ème} journée du GPIP. Nice 16 juin 2017.
25. « Surdité et CMV: » vers un traitement précoce? **Leruez-Ville M** Congrès Société Française d'Audiologie. 20 et 30 septembre 2017.
26. "CMV and pregnancy: antiviral treatments and recommendations". **Leruez-Ville M** Société Francaise de Microbiologie Journées annuelles, Paris, 10 octobre 2017.
27. « Actualités sur l'infection congénitale à CMV » **Leruez-Ville M**. Journée du Collège national des sages-femmes de France. 6 février 2018, Charenton
28. « New frontiers in diagnosis : congenital CMV infection ». **Leruez-Ville M**. Expert Fetal Medecine Workshop. 1 march 2018. London, Grande Bretagne
29. « Interprétation des sérologies pendant la grossesse ». **Leruez-Ville M**. Salon de Gynécologie Pratique. 30 Mars 2018, Paris
30. « Diagnosis of maternal infection. **Leruez-Ville M**. Second ECCI (European Congenital Cytomegalovirus Initiative) Meeting. Brussels, 14 May 2018
31. Antiviral treatment. **M Leruez-Ville**. Congenital CMV 2019. From pregnancy to infancy: let's face it. Florence, 21-22 February **2019**
32. How to diagnose a non-primary infection? **M Leruez-Ville**. Congenital CMV 2019. From pregnancy to infancy: let's face it. Florence, 21-22 February **2019**
33. Epidémiologie et diagnostic de l'infection congénitale   CMV. **M Leruez-Ville**. Table Ronde. Journées Nationales de N onatalogie. 28-29 Mars 2019.
34. Treatment of CMV in pregnant women: is there anything effective? **M Leruez-Ville**. European pediatrics Society of Infectious Diseases. EPSID. 6-11 May 2019. Ljubljana
35. L' pid miologie et le diagnostic virologique de l'infection materno-fo tale   cytomégalovirus. **M Leruez-Ville**. S ance Thématique. Académie Nationale de Médecine. 1 octobre 2019
36. Sequelae of congenital CMV infection according to timing of maternal infection. **M Leruez-Ville**. 8th European Academy of Pediatrics Society. October 16-19, 2020
37. Antiviral treatment in pregnancy. **M Leruez-Ville**. European Congenital CMV Initiative ECCI 13-14 November 2020, Paris
38. The high-risk group. **M Leruez-Ville**. European Congenital CMV Initiative ECCI 13-14 November 2020, Paris
39. A plea for maternal primary CMV infection screening in the first trimester. **M Leruez-Ville**. Society for Maternal Fetal Medicine SFSM. Round Table. 28 January **2021**
40. Serological screening in pregnancy. **M Leruez-Ville**. 3rd World Congress on Maternal Fetal neonatal Medicine. Venice, 25-27 March 2021
41. Prevention of congenital CMV: is maternal treatment the solution? **M Leruez-Ville** European pediatrics Society of Infectious Diseases EPSID 26-28 may 2021.
42. Cymeaudit. **M Leruez-Ville**. Groupe des n onatalogiqte d' le de France. 12 octobre 2021
43. Neonatal diagnosis of CMV congenital infection: current approach and pitfalls. **M Leruez-Ville**. CMV Congress 2021, Roma 21-22 October 2021
44. The biological clock for maternal serology is ticking for prenatal screening. **M Leruez-Ville**. CMV Congress 2021,

Roma 21-22 October 2021

45. Épidémiologie de l'infection congénitale à CMV et information aux parents. **M Leruez-Ville**. 24^{èmes} Journées Scientifiques du Réseau Sécurité Naissance - Naître Ensemble La Baule 19 Novembre 2021
46. CMV et grossesse une nouvelle prise en charge thérapeutique. **M Leruez-Ville**. RICAI 2021 Paris 13-14 décembre 2021
47. Cas pratique. Prise en charge d'une primo-infection maternelle à CMV: le rôle du biologiste. **M Leruez-Ville** WEBINAR REMIC. SFM. 20 janvier 2022
48. Epidemiology of Congenital CMV. **M Leruez-Ville** World Vaccine Congress Washington 21 April 2022

Laboratoire associé Pitié Salpêtrière

▪ Conférences sur invitations (2011-2021)

Boutolleau D. Prise en charge thérapeutique des infections à cytomégalovirus (CMV) : quelles perspectives ? 34^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 27 - 28 novembre 2014.

Boutolleau D. Resistance of HSV to antivirals: French experience. QCMD International Advisory Board Meeting. Stirling, Royaume-Uni. 5 - 6 octobre 2016.

Boutolleau D. Actualités HSV et nouveaux traitements. 36^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). Paris, France. 12 - 13 décembre 2016.

Boutolleau D. Diagnostic virologique des infections à virus herpes simplex : places respectives de la sérologie et de la biologie moléculaire. 1^{res} Journées Francophones de Virologie Médicale. Bordeaux, France. 27 - 29 septembre 2017

Boutolleau D. Infections virales sexuellement transmissibles et prévention : infections herpétiques. 2^e Journées Franco-Maghrébines de Virologie. Marrakech, Maroc. 18 - 20 octobre 2017.

Boutolleau D. Prise en charge thérapeutique des infections à virus herpes simplex (HSV) : antiviraux, résistance, perspectives. Solutions innovantes QIAGEN en diagnostic moléculaire. Paris, France. 30 novembre 2017.

Boutolleau D. Experience of the National Reference Centre for Herpesviruses with the DiaSorin Simplexa solution for the diagnosis of meningoencephalitis. DiaSorin Symposium. 21st Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV). Athènes, Grèce. 23 - 26 septembre 2018.

Boutolleau D. Présentation du Centre National de Référence (CNR) Herpèsvirus. 8^e Journée Scientifique de l'association Herpèsvirus et pathologies Associées (HerPAs). Lyon, France. 27 mars 2019.

Boutolleau D. Acquisition de la résistance chez les virus herpes simplex (HSV). 16^e Congrès National de la Société Française de Microbiologie (SFM). Nantes, France. 22 - 24 septembre 2021.

Partenariats ou collaborations avec des structures ou instances nationales ou internationales

Laboratoire CNR Limoges

Le Pr Sophie Alain est expert scientifique auprès de l'organisme d'évaluation externe de la qualité QCMD (Quality Control for Molecular Diagnostics) pour la conception et l'analyse des résultats des contrôles de qualité pour la détection/quantification des génomes CMV et génotype de résistance CMV depuis 2011

S Alain a participé à plusieurs conférences de consensus nationales et internationales en tant qu'expert soit dans le domaine de l'infection congénitale à CMV (pour le consensus international Lancet ID 2017) Soit dans le domaine de la prise en charge du CMV en transpantation comme représentante française pour le groupe résistance aux antiviraux (consensus international 2014 puis 2018 (Kotton et al, Transplantation 2018) et revue d'avis d'experts 2021 (Transplantation, sous presse)

Laboratoire associé Necker

Le CNR représenté par le Dr Marianne Leruez-Ville et le Pr Sophie Alain fait partie des membres fondateurs d'un groupe multidisciplinaire d'experts Européens de l'infection congénitale à CMV : ECCI (European Congenital CMV Initiative). Marianne Leruez-Ville fait partie du bureau et est trésorière du groupe.

Ce groupe s'est donné pour objectifs principaux d'établir des recommandations européennes concernant la prise en charge de l'infection congénitale à CMV et de diffuser l'information au grand public et aux professionnels de santé. Le site du groupe est en reconstruction et sera hébergé sur le site de l'ESCV (European Society for Clinical Virology).

L'ECCI organise un congrès multidisciplinaire sur l'infection congénitale à CMV tous les 2 ans : 2016 à Venise (Dr MG Revello), 2018 à Bruxelles (Pr Arnaud Marchant), en 2020 à Paris (Dr M Leruez-Ville et Pr Y Ville), en 2022 Athènes (Pr V Papaevangelou).

Laboratoire associé Pitié Salpêtrière

Le Dr David Boutolleau est expert scientifique auprès de l'organisme d'évaluation externe de la qualité QCMD (Quality Control for Molecular Diagnostics) pour la conception et l'analyse des résultats des contrôles de qualité pour la détection/quantification des génomes des HSV et du VZV et pour la résistance génotypique des HSV aux antiviraux.

5. DESCRIPTION DES PROCESSUS QUALITE ET GARANTIES MISES EN ŒUVRE AU SEIN DU LABORATOIRE

Laboratoire CNR Limoges

Le Laboratoire de Biologie du CHU de Limoges est accrédité COFRAC à la norme 15189 depuis 2014. (N°8-2607 Rév 13). La mesure de la charge virale CMV par PCR quantitative sur sang total, la sérologie VIH sur Architect et la mesure de la charge virale VIH sur automate M2000 ont été accréditées en 2016. La portée a été étendue en 2019 à toutes les PCR herpès virus. En 2018 ont été accréditées les analyses quantitatives de charge virale du VIH, VHB, VHC et la détection des chlamydia et gonocoques par les techniques de TMA Hologic. La dernière visite a eu lieu en 2021 avec accréditation des sérologies virales sur Liaison XL (et transfert de méthode sur Alinity) et du Quantiféron™ CMV. Le laboratoire participe aux contrôles de qualité externes du QCMD (Européen) et du CTCB (Français) ce qui permet de couvrir l'ensemble des activités de virologie et du CNR (charges virales CMV, EBV, HSV, VZV, génotypes HSV, CMV sur plasma, sang total et carton de Guthrie), ainsi qu'à différents contrôles interlaboratoires (PCR HSV et génotype HSV organisés par le laboratoire associé Pitié Salpêtrière, charge virale BK virus, etc...). Par ailleurs, la plate-forme de séquençage Sanger et NGS du CHU de Limoges, à laquelle participe le CNR est également accréditée Cofrac.

La sécurité informatique est assurée par l'utilisation du réseau sécurisé du CHU, avec une sauvegarde centralisée de toutes les données sur deux serveurs distants, et la mise à disposition d'un serveur de grand volume (NAS) pour sécuriser les données de génomique (NGS) de la plate forme diagnostique de séquençage. Toutes les analyses effectuées par le laboratoire CNR sont enregistrées et gérées dans le logiciel de laboratoire GLIMS du Laboratoire de Biologie du CHU.

Les collections du CNR (responsables Sophie Alain et Elodie Ribot) sont progressivement intégrées Centre de Ressources Biologiques du CHU de Limoges CRBioLim certifié NF S96-900 (N°140787/1258F) pour pouvoir être cédées ou utilisées à des fins d'évaluation ou de collaboration. Les échantillons en attente d'intégration sont conservés dans la collection biologique du CNR au laboratoire (N°: DC 2008_604) sécurisées avec alarme au sein du Laboratoire et gérées par le logiciel Glims et le logiciel sécurisé TDBioBank.

Laboratoire associé Necker

Le laboratoire de microbiologie de Necker participe à des contrôles de qualité externe en sérologie (contrôles CTCB et RCPAQAP) et en biologie moléculaire (contrôle du QCMD pour tous les marqueurs de biologie moléculaire testés dans le laboratoire et notamment la PCR CMV sur sang total et sur DBS /carton) (N° de collection DC-2009-955).

Le laboratoire est accrédité COFRAC sur tous les marqueurs sérologiques (dont la sérologie CMV : IgG, IgM et avidité des IgG) et les marqueurs de biologie moléculaire (PCR CMV, PCR HIV, PCR virus des hépatites, PCR multiplex). Le laboratoire a fait une demande d'accréditation (ouverture de la ligne MG06) au COFRAC en mars 2021 pour les techniques en NGS. Dans le cadre de cette accréditation un audit interne est prévu en septembre 2022 pour préparer l'audit COFRAC prévu à la fin de l'année 2022

Necker : La sécurité informatique des analyses réalisées dans le cadre du CNR est prise en charge par la direction des systèmes informatiques de l'établissement. Elle a pour but d'assurer la protection du matériel, d'assurer des sauvegardes régulières, d'assurer la traçabilité de toutes les connexions et actions effectuées dans les systèmes, d'assurer la sécurisation des connexions distantes. Les moyens mis en œuvre sont : la mise en place de Fire-Wall et d'antivirus, de salles sécurisées et climatisées pour les serveurs, de sauvegardes automatisées, la traçabilité des connexions aux SGL et déconnexion automatique programmée.

Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière

Le laboratoire de Virologie de la Pitié-Salpêtrière est engagé dans une démarche qualité.

De nombreux examens virologiques sont accrédités :

- Sérologies Herpèsvirus (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV et EBV), HIV, HAV, HBV, HDV, HCV, rubéole
- Charge virale HIV plasmatique

Une extension de portée est prévue pour les charges virales HBV, HCV, CMV, EBV. Le séquençage pour le diagnostic de la résistance du HIV aux antirétroviraux est également en cours d'accréditation.

Le laboratoire de Virologie de la Pitié-Salpêtrière participe à différents programmes d'évaluation externe de la qualité (EEQ) :

- Sérologies herpèsvirus : contrôles du CTCB et de Biologie Prospective (France)
- Détection/quantification des génomes des herpèsvirus : contrôles du QCMD (Ecosse)
- Résistance génotypique du CMV et des HSV aux antiviraux : contrôles du QCMD (Ecosse)

6. DESCRIPTION DE L'INFRASTRUCTURE INFORMATIQUE

Laboratoire CNR Limoges

L'ensemble des analyses du CNR est intégrée au logiciel GLIMs et peut donc être transférée via un système de type SIDEP vers les bases de données SPF.

La base de données CMV Congénital est gérée par Epiconcept par convention avec le CHU de Limoges. Ce fournisseur a été choisi pour la base VOOZANOO, et pour sa compatibilité avec les bases de santé Publique France.

La Base de données CMV congénital gérée par le Laboratoire CNR est déclarées à la CNIL ainsi que les prélèvements associés les autres bases résistance et herpesneonatal sont anonymisées et enregistrées au CHU sur le serveur central sécurisé du CHU et suivent les recommandations RGPD. Une DPO existe au CHU comme la réglementation l'impose depuis 2018

Les Recueils de données sont encadrés par une autorisation du CPP ou du comité d'Ethique selon les cas.

Les informations associées aux collections biologiques du CNR dans le cadre du CRB CRBioLim sont protégées par anonymisation et enregistrées dans le logiciel TDBioBank.

Laboratoire associé Necker

Tous les recueils de données en lien avec les activités du CNR (études épidémiologiques, études de comparaison de trousse diagnostiques...) sont encadrées selon les cas par des autorisations d'un CPP ou celles du Comité des Recherches non CPP de Necker (CERAPHP. Centre). Une information individuelle est délivrée auprès des participants. Les données sont pseudonymisées (numéro d'inclusion 0001 à 3000 suivi des initiales). Ces données pseudonymisées sont recueillies sur des tableaux REDCAP complétés et stockés par le Dr Leruez-Ville et par Mme Guilleminot (la technicienne du CNR) au sein du bureau de leurs ordinateurs professionnels au laboratoire de Virologie de Necker.

Laboratoire associe Pitié Salpêtrière

Tous les recueils de données en lien avec les activités du CNR (études épidémiologiques, études de comparaison de trousse diagnostiques...) sont encadrées selon les cas par des autorisations d'un CPP ou celles du Comité des Recherches non CPP (CER Sorbonne Université). Une information individuelle est délivrée auprès des participants. Les données sont pseudonymisées (numéro d'inclusion 0001 à 3000 suivi des initiales). Ces données pseudonymisées sont recueillies sur des tableaux complétés et stockés par le Dr Boutolleau et par le technicien du CNR au sein du bureau de leurs ordinateurs professionnels au laboratoire de Virologie de La Pitié Salpêtrière.

7. PROPOSITION DE PROGRAMME DE TRAVAIL QUINQUENNAL POUR LA PERIODE 2023-2027

7.1 Activités d'expertise

Le réseau de partenaires et collaborations à constituer ou renforcer

Infection maternofoetale à CMV

Laboratoire CNR

L'augmentation attendue du dépistage CMV chez la femme enceinte mais aussi chez les nouveaux nés (cf HCERES 2018 implémentant le dépistage devant tout déficit auditif même unilatéral et conséquence de l'augmentation du dépistage maternel), bien qu'accompagnée par le CNR (voir formation) , justifiera très rapidement une évaluation , des pratiques mais aussi des résultats en nombre de cas et d'enfants ou de mères traitées, ainsi que le suivi des enfants traités en vie réelle. La base déclarative du CNR qui recueille les données de la mère et de l'enfant est donc un outil important pour la surveillance de ces évolution (voir bilan). Actuellement 100% des déclarations sont faites sur la base par des praticiens, des pédiatres ou des sage-femmes, ou encore par les virologistes. L'objectif est donc désormais d'atteindre une représentativité encore plus large.

Le réseau CMV congénital est en expansion, et devrait poursuivre l'intégration de nouveaux praticiens, augmenter la contribution de centres qui dépistent déjà, avec une aide à l'entrée des données dans la base par les ARCs du Laboratoire CNR. Pour ce faire une demande d'autorisation d'accès aux données patients par mise en place de conventions avec les CHU partenaires est envisagée.

La base de données CMV congénital est totalement protégée et anonymisée et peut donc être accessible pour les déclarations d'autres pays d'Europe. Une demande a d'ores et déjà été formulée par des équipes allemandes et espagnoles.

Résistance du CMV aux antiviraux

Laboratoire CNR

Le réseau couvre déjà le territoire national. Nous sommes en train de développer des collaborations avec les laboratoires notamment espagnols qui nous envoient leurs mutations à expertiser.

Evolution du réseau du fait des modifications d'organisation et de pratique des laboratoires. La crise sanitaire Covid a permis à de nombreux laboratoires de se doter de techniques de séquence Sanger et NGS dont l'utilisation sera certainement étendue à de nouveaux virus.

Le réseau doit donc évoluer dans sa forme et dans le recueil de données. Plusieurs laboratoires nous ont déjà sollicités. La base de données résistance a été adaptée à ce besoin et sera à la fois une base interrogative (recherche de mutations) et une base déclarative pour intégrer des séquences au format Fasta ou au format NGS consensus. Ce format est celui utilisé pour verser les séquences dans la banque nationale pour le SARS-Cov 2 et permettra au laboratoire CNR de jouer son rôle de laboratoire centralisateur dans la surveillance des résistances.

Le projet Aspi CMV, faisant suite à AspiCov permettra l'analyse en temps réel des séquences envoyées sur le site du CNR pour les laboratoires en exprimant le besoin, mais aussi leur intégration dans la GenBank mentionnant la propriété du laboratoire et leur indexation dans la base de séquences du CNR. Ceci augmentera très certainement la charge de travail du bioinformaticien du CNR et des biologistes.

Retour trimestriel vers les centres pour limiter la perte de données (ce qui augmente le travail des ARCs CNR).

Infections à HSV et VZV

Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière

Le laboratoire de la Pitié-Salpêtrière poursuivra ses activités d'expertise, à l'instar du mandat précédent : aide au diagnostic moléculaire et sérologique des infections par les HSV ou le VZV (en particulier réalisation de la sérologie différenciée IgG anti-HSV-1/IgG anti-HSV-2), évaluation des nouvelles troupes diagnostiques, élaboration et distribution de contrôles de qualité interlaboratoires pour le diagnostic moléculaire des infections par les herpèsvirus (notamment les

infections neuro-méningées), réalisation de la recherche de résistance génotypique (et phénotypique) des HSV, du VZV, ainsi que du CMV aux antiviraux, développement et mise en place de techniques de séquençage haut-débit pour le diagnostic de la résistance des HSV, VZV et CMV aux antiviraux, développement de nouvelles techniques pour le séquençage des gènes cibles de nouveaux antiviraux.

Laboratoire CNR

Base HSV néonatal : pas d'évolution réseau prévue car nous couvrons le territoire des maternités françaises. Son intégration dans la base Epiconcept est prévue pour le prochain mandat.

Les techniques de détection, d'identification et de caractérisation des agents en développement ou dont le développement est prévu

Infection materno-fœtale à CMV :

Laboratoire associé Necker

- ✓ Automatisation de la technique de PCR CMV sur sang séché sur buvard

Actuellement, nous utilisons une technique manuelle très fastidieuse à réaliser car nécessitant de découper la tâche de sang en fines bandelettes avec une paire de ciseaux changée entre chaque prélèvement pour éviter les contaminations. Les bandelettes sont ensuite traitées avec une solution contenant de la soude diluée puis l'ADN viral est extrait par une technique manuelle sur colonne. Cette technique n'est donc réalisable que sur des petites séries de prélèvements (environ une dizaine) et prend beaucoup de temps technicien. Les essais d'automatisation réalisés lors de la mandature précédente (extraction Emag, MagnaPure Compact) n'ont pas été satisfaisants.

Dans le cadre du nouveau mandat, nous souhaitons essayer d'autres techniques d'extraction automatisée.

- Nous allons réaliser une expertise de la technique de PCR CMV sur Guthrie avec l'automate Alinity M. Le calcul de la limite de détection à 95% sera calculée sur des buvards tests et les résultats de la détection qualitative et quantitative sera faite sur des cartons provenant de nouveau-nés infectés.
- Nous souhaitons aussi tester les performances de l'extraction sur carton de Guthrie du Gene lead, automate d'extraction dont nous disposons depuis peu dans notre laboratoire.

- ✓ Application des techniques de séquençage à haut débit pour la caractérisation des souches de CMV responsables d'infections congénitales

Nous avons développé dans notre laboratoire une technique de métatranscriptomique clinique que nous utilisons en routine pour le diagnostic des pathologies complexes pour lesquelles le diagnostic microbiologique conventionnel est en échec. Cette technique de séquençage à haut débit (NGS) est utilisée en routine dans notre laboratoire sous la responsabilité de Jacques Fourgeaud sur ses aspects virologiques.

Grâce à cette expertise, Jacques développe une technique de séquençage à haut débit du génome complet du CMV. Ce séquençage est précédé d'un enrichissement avec le kit Illumina « DNA Prep » et repose sur la capture des séquences de CMV grâce à un panel à façon (Illumina). Cette technique sera utilisée pour étudier la dynamique de la génétique virale (infection avec de multiples souches, variabilité des quasi-espèces) dans les prélèvements maternels de sang ou d'urine recueillis au moment de l'infection maternelle avec celle des prélèvements fœtaux (liquide amniotique ou sang fœtal) et celle des prélèvements néonataux.

- ✓ Application des techniques de séquençage à haut débit pour le génotypage des gènes de résistance aux antiviraux des prélèvements CMV positifs obtenus chez des fœtus ou nouveau-nés ayant été traités in utero par un antiviral

Cette technique sera développée dans le cadre de nos essais de traitement in utero et sera un outil pour la surveillance de l'émergence d'éventuelles mutations de résistance lors du traitement des fœtus ou des nouveau-nés avec les nouvelles molécules anti CMV (letermovir, maribavir).

- ✓ Validation d'un test de diagnostic précoce de l'infection fœtale par PCR CMV dans la biopsie de trophoblaste à 13 semaines

Depuis, 3 ans nous pratiquons dans le cadre d'une étude clinique (CMV-BT) une recherche de CMV par PCR sur les biopsies de villosités choriales prélevées à 13 semaines chez des patientes ayant eu une primo-infection à CMV et

demandant une recherche génétique. Ce test dont nous évaluons la sensibilité, spécificité, VPP et VPN pourrait à terme devenir un outil du diagnostic très précoce de l'infection foetale (13 semaines versus 17-18 semaines actuellement).

- ✓ Développement de tests de diagnostic non invasif de l'infection foetale à CMV

Nous avons un programme de développement de test non invasif basé sur le transcriptome maternel en partenariat avec le Pr Vaiman (Inserm, Institut Cochin) et Pr Weiner (University of Kansas) (étude BioCMV). Les premiers prélèvements sont en cours d'étude.

Laboratoire CNR Limoges

Développement d'un test de sérologie discriminative sur puce en partenariat avec un industriel pour distinguer les réinfections et les réactivations.

A ce jour la moitié des nouveaux nés infectés en France sont nés de mère séropositive avant la grossesse (cf cohortes du LA Necker)

Physiopathologie de l'infection à CMV dans le placenta et mode d'action des antiviraux et des anticorps vaccinaux ou monoclonaux/polyclonaux

- Mise en œuvre de l'analyse transcriptomique à l'échelon cellulaire (single cell) dans os modèles d'histoculture (voir projets de recherche)

Résistance du CMV aux antiviraux

Laboratoire CNR Limoges

- ✓ La mise en place de la surveillance des variants SARS-CoV2 par NGS au laboratoire a démontré la faisabilité de ces approches mais leur coût reste élevé pour les laboratoires isolés et la rapidité de réponse peut largement varier d'un laboratoire à l'autre. Nous avons réussi au laboratoire de virologie du CHU de Limoges à mettre en place un séquençage plus complexe, sur les eaux usées notamment, avec une analyse NGS en une semaine grâce au matériel dont nous disposons et nous allons implémenter ces techniques dans le projet Emereaude (eaux usées) du consortium Emergen. Dans ce contexte très favorable, où nous avons un accès facile et rapide à la plate forme de séquence du Laboratoire de Biologie, nous souhaitons poursuivre le développement des méthodes de génotypage vers du NGS à débit rapide, en optimisant nos techniques de PCR, pour augmenter leur sensibilité en conservant une haute fiabilité.

L'objectif est à terme de développer une plate-forme nationale référente de NGS pour le génotypage du CMV, grâce au plateau technique dont nous disposons (Next seq Mi Seq et Proton) pour diminuer sensiblement les coûts du séquençage (5 genes soit plus de 10kb à séquencer pour chaque prélèvement si l'on veut détecter toutes les mutations) optimiser les coûts en réactifs et donc pouvoir conserver une réponse en temps réel (3 à 5 jours) vers les cliniciens qui suivent ces patients fragiles. Nous pourrions également accompagner les autres centres et organiser des évaluations interlaboratoires. Sur cette plate-forme nous développerons également le génotypage HSV et VZV en NGS pour harmoniser nos pratiques avec nos collègues de la Pitié-Salpêtrière.

Utilisation de ces techniques :

- 1) discerner précocément en cas de blip (charge virale détectable isolée), une résistance au letermovir. En effet les blips sont nombreux (10% des patients dans la cohorte Navire à ce jour) et sont inquiétants pour les cliniciens car ils peuvent être récurrences ou des infections véritables. Une réponse montrant l'absence de mutations de résistance, avec une technique sensible et les détectant toutes sera un véritable atout pour décider de poursuivre le traitement du patient.
 - 2) Dans le cadre de la surveillance, des résistances nous devons comprendre la sélection des mutations de résistance et pouvoir suivre l'impact des mutations voisines ou associées, sur l'émergence de résistance. Elargir nos capacités de NGS est donc devenu indispensable. Le Sanger sera cependant conservé comme première technique et doublé systématiquement de NGS, tant que l'expertise ne sera pas suffisante.
- 1) La mise en œuvre du séquençage du génome complet du CMV à grande échelle à partir de prélèvements à faible charge virale est en cours de développement pour deux projets : l'identification des facteurs viraux associés à l'échappement thérapeutique. D'abord sur les prélèvements de la cohorte BioSupport, puis dans le cadre d'un projet Européen débutant en janvier 2023 dont nous sommes partenaires.
 - 2) La suite de nos travaux sur l'épidémiologie moléculaire des cibles vaccinales du CMV en population générale, en vue de l'arrivée prochaine et espérée d'un vaccin ARN. En particulier nous entreprendrons le séquençage des souches isolées de la saive des enfants de l'étude CreChMV, conservées dans cet objectif.

La capture n'ayant pas donné dans les premiers essais avec les trousse kapa sur Illumina une sensibilité suffisante (4 log /ml de sang total) nous développerons une méthode Ampliseq pour les échantillons à faible charge virale, avec une technique de Bioinformatique permettant la reconstitution de longs fragments de séquence génomique. Nous accompagnerons le développement prévu sur le site de Necker pour leurs projets et réaliserons des évaluations de méthodes interlaboratoires avec le site de Necker.

- ✓ Nous souhaitons accompagner les virologues et les cliniciens en leur fournissant en temps réel (relatif) l'expertise des mutations nouvelles rencontrées dans les différents gènes et associées à un échappement par la mise en œuvre plus fréquente et au fur et à mesure du phénotype dsur virus recombinant. Pour cela, nous intégrerons une partie de cette activité à l'activité de l'ingénieur du CNR, ce qui augmentera sa charge de travail, et certaines de ses activités de biothèque seront transférées vers les ARCs du CNR.
- ✓ Nous mettrons à disposition des différents laboratoires la charge virale TTV comme mesure de l'état immunitaire des patients
- ✓ Nous compléterons cette offre d'évaluation immunitaire des patients par l'adaptation au CNR du test ELISPOT CMV dont les performances en terme de prédiction d'infection à CMV sont plutôt meilleures en gallogreffes de cellules souches. Cette technique est encore peu développée et de nombreux centres n'y ayant pas accès nous la mettrons en place, le temps nécessaire pour aider les services à acquérir l'expertise et à la développer eux mêmes , comme nous le faisons pour le test Quantiféron CMV .
- ✓ Nous développons actuellement avec le laboratoire de pharmacologie du CHU de Limoges, le dosage du maribavir après avoir mis en place le dosage de letermovir afin de pouvoir accompagner au mieux la mise en œuvre de ces nouveaux traitements chez les patients.
- ✓ Nous poursuivons le développement du séquençage et de l'analyse des gènes-cibles de nouveaux antiviraux
- ✓ Forts de notre expérience en culture cellulaires du CMV, HSV et VZV, et des antivirogrammes, et de notre large collection de souches, nous poursuivons les évaluations de méthodes d'inhibition des herpesvirus.

Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière

- ✓ Développement et mise en place de techniques de séquençage haut-débit pour le diagnostic de la résistance des HSV, VZV et CMV aux antiviraux, développement de nouvelles techniques pour le séquençage des gènes cibles de nouveaux antiviraux.

Mode de constitution, de stockage et mise à disposition des collections

Laboratoire associé Necker

- ✓ Les prélèvements et souches de CNR sont pseudonymisés et répertoriés dans le logiciel du laboratoire puis stockés dans 2 congélateurs à -80°C, l'un situé dans le laboratoire, l'autre dans les locaux dédiés à la CRB de l'hôpital. La biothèque a fait l'objet d'une déclaration de collection biologique (N° de collection DC-2009-955).
- ✓ Pas de modification particulière mais poursuite des processus engagés pour les trois laboratoires

Travaux d'évaluations de techniques envisagés

Laboratoire CNR

- ✓ Evaluation des plate-formes de séquençage MGI versus Illumina et Nanopore Minlon pour le génotypage CMV et le séquençage de longs fragments. (Sur Bamides (sensibilité/spécificité) et sur échantillons (2023-2024) dans le cadre d'un marché national.
- ✓ Evaluation de la méthode TMA pour la mesure de la charge virale CMV dans le sang et le plasma (Hologic) en comparaison avec la PCR quantitative (Easy-Mag R gene BioMérieux) (2022-2023) . De nombreux laboratoires sont

Laboratoire associé Necker

Amélioration, surveillance et innovation des techniques diagnostiques de l'infection congénitale à CMV

- Réactovigilance sur les techniques sérologiques pour la réalisation de l'avidité des IgG CMV :
Nous continuerons la surveillance des 2 techniques de mesures de l'avidité les plus utilisées (BioMérieux, Vidas et celle de DiaSorin Liaison XL) (Leruez-Ville M, CID, 2013 ; Sellier Y, JCV, 2015)
- Développement d'une expertise pour l'interprétation des résultats d'avidité CMV obtenus par la trousse Abbott sur l'Alinity. Actuellement, à notre connaissance peu de laboratoire utilise l'avidité proposée par Abbott ; il est possible cependant que cette trousse soit plus souvent utilisée à l'avenir. Nous souhaitons faire des comparaisons de résultats à partir de notre biothèque afin de mieux connaître cette technique et de pouvoir adapter nos conseils si besoin.
- Evaluation de l'apport du Recombine CMV IgG and CMV IgG Avidity (Diasorin) qui pourra en fonction des résultats obtenus être positionné comme 3ème technique d'avidité pour les sérums présentant de IgG et IgM positives et des résultats d'avidité discordants dans les 2 autres techniques
- Evaluation des performances de la PCR CMV sur l'Alinity M (Abbott) dans les matrices salivaires et liquide amniotique. La PCR CMV sur ces matrices n'a pas le marquage CE sur l'Alinity M.

Projets de transferts de techniques vers d'autres laboratoires

Laboratoire CNR :

- transfert des résultats de validation technique pour accompagnement des laboratoires souhaitant développer la mesure de la charge virale sur les techniques validées (Hologic, PCR CMV/albumine, E-Mag Rgene BioMérieux sur les matrices peu utilisées).
- Aide à l'interprétation des génotypes de résistance et des mutations nouvelles (voir réseau, ci-dessus)

Laboratoire associé Necker :

- Transfert des résultats de validation de méthode de la PCR CMV Alinity M sur salive et liquide amniotique. En effet cet automate a été installé dans de nombreux laboratoires et le transfert de nos résultats permettra aux biologistes d'implémenter facilement ces analyses.
- Transfert avec mise en ligne d'un algorithme d'interprétation des sérologies pour faciliter la prise en charge par nos collègues notamment biologistes (voir ci-dessous, projet de formation)

Travaux de recherche appliquée envisagés, en lien avec les missions du CNR.

Infection materno-fœtale à CMV

Laboratoire associé Necker

Nous souhaitons pendant cette prochaine mandature développer les connaissances sur les infections maternelles non primaires et continuer nos travaux sur la prise en charge thérapeutique de l'infection congénitale.

- ✓ Etude CYME-IMMUNE (CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION in IMMUNE women) est une étude prospective dont l'objectif est de mieux connaître l'épidémiologie des infections maternelles non-primaires en France. Dans cette étude mono-centrique (Hôpital Necker) 3000 femmes enceintes séropositives pour le CMV seront incluses. Ces patientes sont prélevées pour une PCR CMV (sang et urine) au 1^{er} trimestre de la grossesse et à l'accouchement, pour une étude de l'immunité anti CMV (cellulaire et humorale), leur nouveau-né est testé pour le CMV (PCR salivaire). Les objectifs de cette étude sont d'estimer 1) la fréquence d'une PCR CMV positive dans les urines maternelles en fonction de données démographiques, environnementales et médicales 2) la fréquence

d'une PCR sanguine positive chez les femmes présentant une virurie positive au 1er trimestre ou à l'accouchement et chez des femmes témoins avec virurie négative 3) l'intensité de la réponse immunitaire T au 1er trimestre de la grossesse chez les femmes présentant une virurie positive au 1er trimestre ou à l'accouchement et chez des femmes témoins avec virurie négative 4) la valeur des PCR CMV urinaire, sanguine et du niveau de réponse immunitaire pour prédire la survenue d'une PCR CMV salivaire positive à la naissance. Cette étude est financée par la Fondation Carasso, l'investigatrice principale est le Dr Leruez-Ville et les inclusions vont commencer en septembre 2022 pour 2 ans.

- ✓ Etude CYMEVIE (CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN VIETNAM: PREVALENCE, MORBIDITY AND RISK FACTORS) (Dr Leruez-Ville, responsable scientifique)

Aucune donnée n'est disponible actuellement concernant les infections congénitales à CMV dans la population Vietnamiennne. Les objectifs principaux de cette étude est 1) d'estimer la prévalence et la morbidité associées de l'infection congénitale à CMV dans la population Vietnamiennne 2) d'étudier la valeur prédictive positive entre une répllication du CMV chez la mère au 1^{er} trimestre et la survenue d'une infection congénitale et des séquelles associées. Il s'agit d'une étude monocentrique au sein Hanoi Obstetrics Gynecology Hospital, Viet Nam qui va inclure 5000 femmes enceintes et leurs nouveau-nés. Un écouvillon salivaire sera prélevé dans les 3 premiers jours de vie pour réaliser la PCR CMV. Des échantillons : sang total, sérum, salive et urine seront prélevés chez la mère au 1er trimestre et au moment de l'accouchement et conservés à -20°C. Des PCR CMV quantitatives seront réalisées dans les prélèvements des mères ayant accouché d'un enfant infecté et dans ceux de 5 femmes témoins ayant accouché d'un enfant non infecté. Les cas et les témoins seront appariés par l'âge (18-25; 25-30; 30-35, >35). Les enfants infectés auront un suivi clinique et audiolgique pendant 2 ans. Cette étude financée par le ministère Vietnamienn de la santé a commencé en avril 2022 et devrait durer 3 ans.

- ✓ Etude CYMEVAL III

Dans la suite du protocole CYMEVAL II, nous présentons un essai randomisé en double aveugle comparant l'efficacité du traitement in utero par le nouvel antiviral Letermovir à celle du traitement par le valaciclovir.

La première partie de l'essai a consisté à déterminer la dose de letermovir nécessaire (240 ou 480 mg par jour) pour obtenir une concentration sanguine fœtale efficace. Cette partie de l'étude a été réalisée en 2021 chez 8 femmes ayant eu une interruption médicale de grossesse et chez qui nous avons pu étudier la pharmacologie du passage transplacentaire du letermovir au 2^{ème} trimestre. La dose retenue pour l'essai est de 240 mg/jour. Le placebo est en cours de fabrication ; les inclusions dans la 2^{ème} partie commenceront en septembre 2022.

La 2^{ème} partie de l'étude inclut des mères présentant un fœtus infecté après infection maternelle du 1^{er} trimestre. Dans le bras comparateur, les mères des fœtus infectés seront traitées par 8g/j de valaciclovir, dans l'autre bras elles seront traitées par 240 mg/jour de Letermovir. Le traitement sera instauré du diagnostic de l'infection fœtale jusqu'à la naissance ou l'interruption médicale de grossesse. L'objectif principal est d'obtenir une charge virale négative par PCR CMV dans le sang du cordon ou dans le sang néonatal.

Cet essai fait l'objet d'un financement par un PHRC (Dr Leruez-Ville, responsable scientifique).

- ✓ Necker site d'enrôlement pour la Phase III du vaccin mRNA-1647-P301 (Moderna).
Il s'agit d'une étude randomisée, en aveugle, contrôlée contre placebo pour évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin mRNA-1647 Cytomegalovirus (CMV) chez des femmes âgées de 16 à 40 ans. Le site de Necker sera le seul site de cet essai à inclure des femmes en post partum. Début des inclusions prévues pour juillet 2022.

Laboratoire CNR

Le Laboratoire de Limoges poursuivra ses travaux de recherche in vitro ex vivo et in vivo sur les modèles d'infection congénitale à CMV, avec notamment, sur les mécanismes d'action des antiviraux et des anticorps dans le placenta et sur le fitness et la physiopathologie des souches d'infection congénitale responsables ou non de symptomatologie. Pour ce faire nous utilisons notre souchothèque pour infecter les placenta, en parallèle des souches de référence. Ces modèles permettent de valider des hypothèses in vivo, mais aussi de caractériser le comportement des souches cliniques.

- ✓ La poursuite des travaux de P Coste-Mazeau sur l'évaluation du Cytotect CP afin d'identifier les modalités optimales d'administration de ces immunoglobulines hyperimmunes et notamment le délai optimal entre deux doses et la concentration optimale dans le modèle d'infection placentaire du premier trimestre.
- ✓ L'évaluation d'un nouvel inhibiteur de l'ADN polymérase du CMV administré sous forme de prodrogue et ayant montré une bonne efficacité et une faible toxicité dans les modèles placentaires d'histoculture. Sa barrière génétique, et son mécanisme d'action précis seront évalués ainsi que son index thérapeutique en modèle in vivo Ce travail est mené en collaboration avec l'équipe ICOA de l'IRCER à l'Université d'Orléans,
- ✓ L'analyse fine du mécanisme d'action du letermovir et notamment les conséquences d'une suspension thérapeutique ou d'une confrontation à une très forte charge virale L'efficacité du letermovir a déjà été démontrée dans notre modèle, mais sa faible barrière génétique peut faire craindre une émergence rapide de résistance en présence d'une forte charge virale fœtale.
- ✓ Ainsi que celle du maribavir dans les mêmes conditions.
- ✓ Nous développons également des tests de neutralisation afin d'analyser les anticorps présents dans les sérums des patientes séropositives ou vaccinées.

Etudes cliniques :

- ✓ Le site de Limoges est investigateur principal pour la France de l'Essai de Phase III du vaccin mRNA-1647-P301 (Moderna). Le laboratoire CNR est associé au CIC-P du CHU de Limoges dans le suivi de l'essai.

Résistance du CMV aux antiviraux et nouveaux antiviraux

- ✓ Nous poursuivons les travaux de caractérisation des nouvelles mutations in silico et par phénotype sur virus recombinant. Et le développement des modèles in silico des différentes protéines-cible des antiviraux.

Possibilité de montée en charge des capacités

Plusieurs atouts en cas de situation exceptionnelle :

Une plateforme de génomique à Limoges directement mobilisable

Des techniques similaires et partagées entre les différents laboratoires

Cette organisation permet de répartir très rapidement sur le territoire la montée en charge des analyses

7.2 Activités de conseil, formation et information

Laboratoire CNR de Limoges

L'organisation du conseil au clinicien et aux autorités n'est pas modifiée.

En plus de l'activité de conseil dans la prise en charge des patients transplantés qui s'est intensifié avec les nouvelles molécules nous avons repensé le site du CNR pour y intégrer plus de recommandations et de formations. Et nous avons sollicité à nouveau nos collègues du CNR pour implémenter dans ce nouveau site les informations les concernant, leurs protocoles et les recommandations notamment sur les infections congénitales, l'herpes simplex et leur prise en charge.

L'activité de conseil auprès des autorités et des collègues virologues et cliniciens augmente sensiblement. L'expérience acquise pendant la précédente mandature et la connaissance des mécanismes d'action des molécules et des barrières génétiques nous permet de conseiller et d'organiser avec les cliniciens une prise en charge personnalisée de chaque patient difficile à traiter. Nous poursuivons bien entendu cette activité de fond. Quelques expériences de téléconsultation ayant été très positives nous envisageons cette solution pour les cas complexes et pour répondre aux demandes des cliniciens.

Laboratoire associé Necker

L'activité de conseil va se dérouler comme dans la mandature précédente :

Cibles : biologistes, obstétriciens, sage-femmes, médecins généralistes, ORL, grand public

Moyens : téléphone, emails, téléconsultations

Le dépistage de la sérologie CMV au 1^{er} trimestre a été institué de façon pilote depuis 2009 à la maternité de Necker en partenariat avec le CNR. Par ailleurs, nous avons instauré depuis plusieurs années des consultations spécialisées chacune bihebdomadaire (présentielle et téléconsultation) 1) pour la prise en charge de cette infection en anténatal dans le centre de dépistage prénatal de notre établissement 2) pour la prise en charge post natale. Le CNR est partie prenante notamment en proposant une interprétation de tous les bilans sérologiques (sérologie faite sur place ou résultats sérologiques d'autres laboratoires) et des autres résultats virologiques diagnostiques et pronostiques. Un staff multidisciplinaire (obstétriciens, virologues, pédiatres, sage femmes, pédiatres, radiologues) dédié à la prise en charge des patients a lieu toutes les semaines sur un mode présentiel et en visioconférence afin de donner des conseils pour la prise en charge des cas locaux (4 à 5 cas discutés par staff) ou à ceux vus dans d'autres établissements.

Laboratoire associé Pitié Salpêtrière

Le laboratoire de la Pitié-Salpêtrière poursuivra ses activités de conseil et de formation : conseil aux cliniciens et aux biologistes pour la prise en charge des infections graves par les herpèsvirus et des infections par les herpèsvirus résistantes aux antiviraux, conseils et information sur les infections par les herpèsvirus auprès du grand public (radio, télévision, presse écrite).

Les projets de formation envisagés

Laboratoire CNR

Un Contrôle de qualité pour la PCR CMV sur liquide amniotique et sur salive et urines est prévu sur la mandature car ce type de contrôle de qualité n'est disponible chez aucun fournisseur. Le laboratoire CNR ayant déjà organisé le premier contrôle CMV sang total avec le QCMD, dispose de l'expertise nécessaire pour les réaliser. Un budget spécifique est d'ailleurs prévu dans le volet financier à cet effet.

S Hantz et Sophie Alain poursuivent les activités de formation universitaire et post universitaire (cf CV et liste de communications) et grand public

Laboratoire associé Necker

Concernant l'aide à l'interprétation des sérologies, nous travaillons au développement d'un algorithme d'interprétation des sérologies CMV chez la femme enceinte au premier trimestre de leur grossesse en partenariat avec la start up Simones. Cet algorithme basé sur l'intelligence artificielle a été construit à partir des données d'interprétation des bilans sérologiques accumulées au cours des années dans le cadre de l'activité du CNR. L'objectif est de pouvoir mettre, dans les 2 années à venir, cet algorithme en ligne à disposition des biologistes, des obstétriciens et des sage-femmes sous la forme d'une afin d'améliorer collectivement la prise en charge de cette pathologie.

Par ailleurs, nous allons continuer à participer à de nombreuses formations universitaires (étudiants en médecine, DES, DU de médecine fœtale) et post universitaires (conférences dans des colloques/conférences organisés par les sociétés savantes de microbiologie, biologistes, gynécologie-obstétriques, sage-femmes, ORL).

Laboratoire associé Pitié Salpêtrière

Le laboratoire associé Pitié-Salpêtrière, en collaboration avec le CNR Rougeole, Oreillons, Rubéole de Caen (Pr A. Vabret), va organiser un groupe de travail avec les différents laboratoires nationaux qui réalisent la mesure de la synthèse intrathécale ou intraoculaire des anticorps. A ce jour, 10 laboratoires en France ont été identifiés. Il s'agira de discuter précisément des différentes techniques sérologiques et méthodes de calcul utilisées afin, potentiellement, d'harmoniser les pratiques et de proposer un protocole au niveau national.

Les modalités de diffusion de recommandations et informations aux professionnels concernés et les modalités prévues de rétro-information vers l'ensemble des partenaires du CNR (p.ex. création, développement d'un site internet dédié)

Laboratoire CNR

Une rubrique spécifique aux recommandations sera mise en exergue sur le nouveau site internet :
<https://www.unilim.fr/cnr-herpesvirus/>

Les news letter de la base infection congénitale seront à nouveau diffusées sur le site internet ainsi qu'au réseau (arrêtées en raison de l'épidémie de covid)

Une newsletter Navire est diffusée tous les six mois

Le bilan des résistances annuel sera mis en ligne sur le site internet ainsi que des recommandations pour la prise en charge des patients porteurs d'infections réfractaires

Laboratoire associé Necker

Le site internet du CNR a été enrichi :

- *du résumé des principaux résultats des études Cymepedia et Cymeaudit qui sont terminées.
- *d'un document relatant la procédure de prise en charge d'une primo-infection maternelle du 1^{er} trimestre telle que nous la pratiquons dans le centre de Necker
- *d'un premier document cadre pour l'interprétation des sérologies

Nous avons obtenu un financement (universitaire et privé) pour l'élaboration d'un MOOC sur le thème de l'infection congénitale à CMV. Ce Mooc est en cours de réalisation par le département Pédagogie Numérique en Santé de l'université Paris Cité. Tous les membres du CNR impliqués dans cette thématique y participent (M Leruez-Ville, J Fourgeaud, T Guilleminot, S Alain et S Hantz). Ce MOOC a pour vocation de diffuser l'information aux personnels de santé mais est aussi composé d'une partie plus spécifiquement destinée au grand public (le plan du MOOC est en annexe II de ce rapport). Ce MOOC sera hébergé sur le site de l'Université Paris Cité et diffusé en ligne en accès libre. Il sera ensuite traduit en anglais et enrichi de contributions d'autres « key opinion leader » internationaux.

Les collaborations à des expertises éventuellement prévues auprès d'instances nationales ou internationales

Les membres du CNR sont considérés comme les principaux leaders d'opinion nationalement et internationalement pour Marianne Leruez-Ville sur l'infection congénitale à CMV et pour Sophie Alain sur l'infection à CMV chez les sujets transplantés.

Nous sommes des interlocuteurs légitimes auprès des instances nationales et internationales notamment pour les conseils sur le dépistage éventuel du CMV pendant la grossesse.

S Alain participe en tant qu'expert au groupe international pour les consensus de prise en charge des infections graves à CMV en transplantations, en tant qu'expert français sur la résistance du CMV et l'usage des nouveaux antiviraux.

Et aux recommandations de prise en charge des infections à CMV en greffe de moelle de la SFGMTC, avec l'apport désormais de la cohorte Navire

Elle reste expert auprès de l'ANSM pour les nouvelles molécules.

Et du QCMD, ainsi que D Boutolleau , pour les Contrôles de qualité internationaux CMV et HSV

S Hantz participe au groupe de travail de la HAS sur la prise en charge des infections à Herpes simplex depuis 2022.

7.3 Contribution à la surveillance épidémiologique

Laboratoire CNR Limoges

- Le laboratoire CNR poursuivra les actions de surveillances engagées dans les précédentes mandatures en renforçant la surveillance des infections congénitales avec une augmentation des données recueillies notamment sur le devenir des enfants infectés, et les pratiques de traitement en vie réelle.
- En élargissant la surveillance des antiviraux aux nouveaux antiviraux avec mise en place d'un registre national des résistances du CMV aux antiviraux et de leur prise en charge.
- Pour l'ensemble des enquêtes des évaluations de méthodes et l'analyse des résultats des bases de données des trois centres des compétences en biostatistiques sont indispensables. Nous avons donc demandé un soutien pour **un 0,2 ETP de statisticien, qui serait mis en commun pour les trois laboratoires**. La personne serait recrutée sur les temps partagés de personnel de l'unité de biostatistique du CHU de Limoges et pourra travailler avec les autres laboratoires en télétravail.

Laboratoire associé Necker

- Le laboratoire associé Necker va continuer sa participation au groupe ECCI (European Congenital CMV Initiative). Le Dr Marianne Leruez-Ville fait partie du bureau en tant que trésorière. Un travail est en cours pour restructurer le site interne de ce groupe avec notamment incrémentation de recommandations de prise en charge de l'infection congénitale à CMV. Le groupe va continuer à organiser des conférences européennes tous les 2 ans avec pour cible d'améliorer les connaissances sur l'infection congénitale à CMV chez les personnels de santé européens : biologistes, virologues, obstétriciens, pédiatres et ORL.

Les modalités de surveillance de la résistance aux anti-infectieux

Laboratoire CNR

- mise en place d'une registre national des résistances du CMV aux antiviraux et de leur prise en charge.
- Ouverture de la base interactive de mutations de résistance

Laboratoire associé Necker

- Application de la technique NGS pour le génotypage de résistance dans le cadre du suivi des protocoles de traitement des infections materno-foetales

La contribution à la détection et à l'investigation des cas groupés ou de phénomènes inhabituels

Le Laboratoire CNR poursuivra la diffusion d'alertes sur les résistances et les risques associés aux sous dosages. via le site internet, les communications orales en congrès et la liste mail des correspondants.

La contribution aux réseaux de surveillance européens et internationaux

Laboratoire CNR

- mise en réseau international des informations sur les résistances via le workshop CMV tous les deux ans et les groupes internationaux de consensus en transplantation, l'EBMT et l'ESOT.
- Poursuite de la contribution à l'analyse des résultats des contrôles de qualité internationaux sur les méthodes de charge virales CMV et les génotypes de résistance, permettant de générer des alertes en cas de défaut d'une ou plusieurs méthodes.
- Participation active aux congrès internationaux

Laboratoire associé Necker contribution à l'ECCI

Les projets d'enquêtes ou études concourant à la surveillance

Etudes de cohorte observationnelles (S Alain investigateur principal)

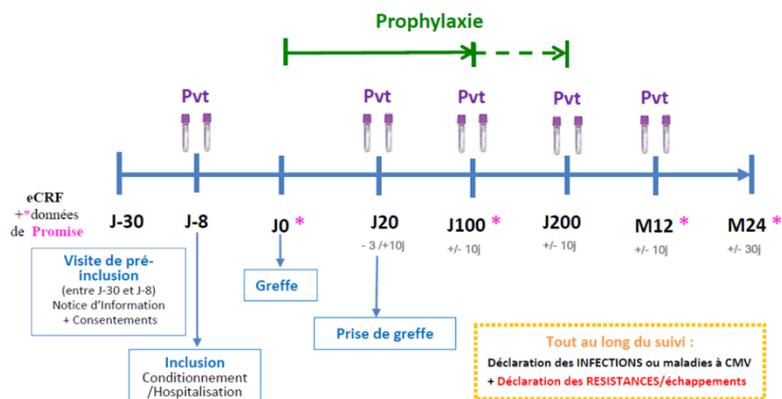
- NaViRe :

Dans la suite de l'AMM du letermovir en 2019 Une nouvelle cohorte a été mise en place pour surveiller l'efficacité des nouveaux antiviraux en vie réelle en particulier le letermovir, en parallèle des inhibiteurs de polymérase, situer l'apport des tests de charge virale Torquetenovirus de façon prospective. Et pour identifier les modalités d'utilisation des nouvelles molécules. Cette cohorte, en partenariat avec la SFGMTC est répertoriée dans Clinical trial (NCT04690933). Les premières inclusions ont eu lieu en juillet 2020. A ce jour, 152 patients (16 centres ouverts) sont inclus.

02/12/2021

2

Schéma de la Cohorte Navire :



- CIRCLE : Sous étude de NaVire ; Etude de la reconstitution immunologique détaillée (globale, innée, cellulaire et humorale adaptative) sous letermovir pendant et après traitement prophylactique, chez 50 receveurs d'allogreffe de cellules souches (Etude menée en commun avec la SFGMTC) premiers patients inclus en juin 2022.
- BioSuport : mise en place d'une collection biologique avec cohorte de patients receveurs d'organes rein, foie dans le cadre de la FHU SUPPORT Tours Poitiers Limoges (S Alain, Investigateur Principal) ouverte à partir de juillet 2020, 150 patients inclus sur 300 attendus (voir projet) Optimisation de la survie à long terme en transplantation d'organes : de la physiopathologie à la prise en charge optimisée des patients Cohorte multicentrique (Tours, Poitiers, Limoges), prospective, observationnelle, avec collection d'échantillons biologiques. Sur cette cohorte nous étudierons les facteurs viraux (CMV et TTV, et transcriptomiques potentiellement associés à la réactivation des souches de CMV).
- Poursuite de l'analyse des cas d'ATU Maribavir depuis 2016
- Analyse rétrospective des cas de résistance au letermovir.

Laboratoire Necker :

Enquête sur les facteurs de risque des infections maternelles non primaires et des infections congénitales en lien avec ce type d'infection maternelle (Etude Cyme-immune).

Laboratoire associé Pitié Salpêtrière

La surveillance épidémiologique s'effectuera au travers du réseau de laboratoires incluant les outre-mer déjà constitué pour l'étude RetroAlpha 14-18 ou la distribution des contrôles de qualité interlaboratoires : HSV VZV French Study Group.

Le laboratoire de la Pitié-Salpêtrière effectuera notamment la surveillance de la résistance des HSV et du VZV aux antiviraux, et participera avec le laboratoire de Limoges à la surveillance de la résistance du CMV aux antiviraux. De plus, le laboratoire de la Pitié-Salpêtrière continuera de participer au programme de surveillance européen VZVIP (en collaboration avec MSD Vaccins) pour l'identification du caractère sauvage ou vaccinal de souches de VZV isolées chez des individus ayant été vaccinés contre le VZV. Par ailleurs, comme cela est demandé dans le nouveau cahier des charges, le laboratoire de la Pitié-Salpêtrière effectuera le recensement des encéphalites herpétiques au niveau national. Ce recensement pourra se faire notamment en collaboration avec des réseaux de cliniciens déjà existant (Encephalitica, EnCef). Par ailleurs, le laboratoire de la Pitié-Salpêtrière souhaite initier la suite de l'étude RetroAlpha 14-18. Il s'agira d'une étude prospective concernant les facteurs Génétiques et Immunitaires des Méningites et des Encéphalites dues aux Alphaherpèsvirus (GIMEA). Cette étude sera réalisée en collaboration avec les équipes de l'Institut des maladies génétiques « Imagine » qui travaillent sur la génétique humaine des maladies infectieuses (prédisposition mendélienne et prédisposition complexe) : Jean-Laurent Casanova, Laurent Abel, Paul Bastard, Emmanuelle Jouanguy et Shen-Ying Zhang. Enfin, l'étude phylogénétique et phylogéographique des HSV sera poursuivie en collaboration avec Sébastien Calvignac-Spencer (Institut Robert Koch, Berlin, Allemagne) et Joel Wertheim (Université de Californie, San Diego, Etats-Unis).

8. Conclusion

Le CNR des Herpesvirus poursuit ses activités avec de nouveaux projets concernant notamment l'infection congénitale à CMV, la compréhension des infections graves à HSV et la compréhension des mécanismes d'émergence de résistance.

Les modalités de diagnostic et de traitement évoluent et le CNR accompagne ces changements en faisant évoluer ses techniques.

Le CNR a mis en place un réseau de conseil pouvant répondre rapidement à la plupart des questions sur les infections graves à Herpesvirus.

Dans le domaine des Herpesvirus, encore trop méconnus, informer et partager les connaissances est essentiel et les laboratoires du CNR s'y attachent avec de nouveaux enseignements notamment un MOOC dédié à l'infection congénitale à CMV et une refonte du site internet.

Si les promesses d'un vaccin CMV se confirment, ou si un vaccin HSV se profile, de nouvelles questions de surveillance épidémiologiques se poseront et l'organisation adoptée par le CNR est à même d'y répondre.

Sommaire

- Mère
- Mère: données cliniques
- Mère: données biologiques
- Mère: conclusion et traitement
- Mère: devenir de la grossesse

MERE

Numéro d'anonymat

Nom d'usage

Nom de jeune fille

Prénom

Date de naissance

Commune de résidence

Pays de naissance

Profession en lien avec des enfants de moins de 3 ans Oui, Non, Non renseigné

Précisez : Dans un centre de soins, Garde d'enfants à domicile, Crèche, Autre

Immunodépression Oui, Non, Non renseigné

Sérologie pour la toxoplasmose Oui, Non, Non renseigné

Sérologie pour le CMV effectuée avant la grossesse Oui, non, non renseigné

Contexte Durant une grossesse antérieure, En vue de la grossesse actuelle, Autre, Non renseigné

IgM recherchées Oui, Non, Non renseigné

Résultat Positif, Négatif

IgG recherchées Oui, Non, Non renseigné

Résultat Positif, Négatif

Valider cette partie

MERE: DONNEES CLINIQUES

Date de début de grossesse

Grossesse multiple Oui Non

Nombre de fœtus

Gestité

Parité

Contexte diagnostique Demande du médecin, Demande de la mère, Dépistage systématique, Pas de diagnostic, Non renseigné

Pour signes échographiques Oui, Non, Non renseigné

Merci de bien vouloir créer une fiche "Fœtus/Nouveau-né" ou de la compléter en saisissant les données requises (dans la partie "Fœtus: clinique").

Si vous n'avez pas réalisé l'échographie, merci de bien vouloir créer une fiche "Spécialistes" et d'y saisir les coordonnées de l'Obstétricien qui l'a réalisée.

Pour symptômes maternels Oui, Non, Non renseigné

Symptôme principal Fièvre, Fatigue, Myalgie, Arthralgie, Maux de tête, Pharyngite, Cytolyse, Lymphocytose, Adénopathie, Autre, Non renseigné

Valider cette partie

MERE: DONNEES BIOLOGIQUES

Sérologie pour le CMV effectuée pendant la grossesse Oui, Non, Non renseigné

-IgM recherchées Oui, Non, Non renseigné

Méthode

Date

Soit en SA

Saisir la valeur en SA calculée

Résultat

-IgG recherchées Oui, Non, Non renseigné

Méthode

Date

Soit en SA

Saisir la valeur en SA calculée

Résultat

-Avidité des IgG mesurée Oui, Non, Non renseigné

Méthode

Résultat (%)

Date

Soit en SA

Saisir la valeur en SA calculée

Analyses biomoléculaires du CMV effectuées Oui, Non, Non renseigné

-PCR sur sérum effectuée Oui, Non, Non renseigné

Date

Charge virale en UI

Unité UI/ml, Log10(UI/ml)

Interprétation

Soit en SA

Saisir la valeur en SA calculée

A défaut, charge virale en copies/ml

Unité UI/ml, Log10(UI/ml)

-PCR sur sang total effectuée Oui, Non, Non renseigné

Date

Charge virale en UI

Unité UI/ml, Log10(UI/ml)

Interprétation

Soit en SA

Saisir la valeur en SA calculée

A défaut, charge virale en copies/ml

Unité UI/ml, Log10(UI/ml)

Prélèvements maternels disponibles pour le CNR Oui, Non

-Sérum Oui, Non

Date du prélèvement 1

Date du prélèvement 2

Date du prélèvement 3

-Sang total Oui, Non

Date du prélèvement 1

Date du prélèvement 2

Date du prélèvement 3

-Souche virale Oui, Non

Date du prélèvement 1

Date du prélèvement 2

Date du prélèvement 3

-Génotype de la souche

Merci de bien vouloir saisir les coordonnées de tout nouveau spécialiste (obstétricien et/ou biologiste) en créant une fiche "spécialistes".

Valider cette partie

MERE: CONCLUSION ET TRAITEMENT

Conclusion Primo-infection maternelle, Infection maternelle secondaire, Equivoque, Infection maternelle ancienne, Pas d'infection maternelle, Pas de diagnostic maternel lié au CMV effectué, Infection maternelle par le CMV non renseignée

A quel trimestre de la grossesse Infection périconceptionnelle, Infection périconceptionnelle ou au 1^{er} trim., 1^{er} trimestre, 2^{ème} trimestre, 3^{ème} trimestre, Non renseigné

Traitement anti CMV pendant la grossesse Oui, Non, Non renseigné

Lequel Immunoglobulines, Valaciclovir, Autre, Non renseigné

Dose en mg/kg/jour

Durée initialement prévue en jours

Réponse au traitement satisfaisante Oui, Non, Non renseigné

Si Non : Décision : Arrêt, Poursuite, Changement de molécule

Durée effective du traitement

Raison du traitement Essai clinique, Engagement de la responsabilité du médecin, Non renseigné

Valider cette partie

MERE: DEVENIR DE LA GROSSESSE

Devenir de la grossesse Naissance, IMG, Mort fœtale in utero, IVG, Non connu

Si IMG :

Examen d'anatomie-pathologie réalisé : Oui, Non, Non renseigné

Si Oui : commentaires :

Terme en SA

Si l'IMG a été justifiée par des résultats d'examens chez le fœtus (imagerie, biologie), merci de remplir les parties « Fœtus : données cliniques », « Fœtus : données biologiques » et « Fœtus : conclusion ».

Si MFIU :

Examen d'anatomie-pathologie réalisé : Oui, Non, Non renseigné

Si Oui : commentaires :

Terme en SA

Si IVG :

Terme en SA

Si naissance :

Date de naissance

Terme en SA

Saisir la valeur en SA calculée

Merci de bien vouloir créer une fiche "Fœtus/Nouveau-né" et d'y saisir l'identité du nouveau-né.

Merci de bien vouloir créer une fiche "Spécialistes" et d'y saisir les coordonnées du pédiatre.

Valider cette partie

© voozanoo / epiconcept 2013

Sommaire

- Fœtus: données cliniques
- Fœtus: données biologiques
- Fœtus: conclusion
- Nouveau-né: identité
- Nouveau-né: données cliniques
- Nouveau-né: données biologiques
- Nouveau-né: conclusion
- Nouveau-né: décès

FŒTUS: DONNEES CLINIQUES

Contexte diagnostique Primo-infection chez la mère, Infection secondaire chez la mère, Découverte d'anomalies échographiques, Pas de diagnostic lié au CMV effectué, Autre, Non renseigné

Merci de bien vouloir compléter la partie "Mère".

Echographie réalisée Oui, Non, Non renseigné

Si l'échographie a été réalisée par un autre Obstétricien, merci de bien vouloir créer une fiche "Spécialistes" (accessible dans la partie "Mère") et d'y saisir ses coordonnées.

Date de la plus récente

Soit en SA

Saisir la valeur en SA calculée

1- Cerveau normal Oui, Non, Non renseigné

-Ventriculomégalie Oui, Non, Non renseigné

Taille en mm

-Kyste sub-épendymal Oui, Non, Non renseigné

Nombre

Taille en mm

-Kyste des cornes occipitales Oui, Non, Non renseigné

Cloison intraventriculaire Oui, Non, Non renseigné

Nombre

Taille en mm

-Trouble de la gyration Oui, Non, Non renseigné

-Lissencéphalie Oui, Non, Non renseigné

-Hypoplasie cérébelleuse Oui, Non, Non renseigné

Taille en mm

-Calcifications Oui, Non, Non renseigné

-Hémorragie intraventriculaire Oui, Non, Non renseigné

-Hémorragie intracérébrale Oui, Non, Non renseigné

-Agénésie du corps calleux Oui, Non, Non renseigné

-Hypoplasie du corps calleux Oui, Non, Non renseigné

-Microcéphalie (périmètre < 5ème percentile) Oui, Non, Non renseigné

-Image en candélabre Oui, Non, Non renseigné

-Halo ventriculaire hyper-échogène Oui, Non, Non renseigné

2- Abdomen normal Oui, Non, Non renseigné

- Ascites Oui, Non, Non renseigné
- Intestin hyper-échogène Oui, Non, Non renseigné
- Calcifications hépatiques Oui, Non, Non renseigné
- Hépatomégalie Oui, Non, Non renseigné

Taille en cm

- Splénomégalie Oui, Non, Non renseigné

Taille en cm

3- Liquide amniotique normal Oui, Non, Non renseigné

- Oligo-amnios Oui, Non, Non renseigné
Citerne la plus profonde en cm
- Hydramnios Oui, Non, Non renseigné
Citerne la plus profonde en cm

4- Placenta normal Oui, Non, Non renseigné

- Épaisseur au niveau de l'insertion du cordon en cm
- Calcification du placenta Oui, Non, Non renseigné

5- Thorax normal Oui, Non, Non renseigné

- Cardiomégalie Oui, Non, Non renseigné
- Épanchement pleural Oui, Non, Non renseigné
- Épanchement péricardique Oui, Non, Non renseigné

6- RCIU < 5ème percentile Oui, Non, Non renseigné

IRM réalisée Oui, Non, Non renseigné

Merci de créer une fiche "Spécialistes" (accessible dans la partie "Mère") et d'y saisir les coordonnées du radiologue qui a réalisé l'IRM.

Date

Soit en SA

Saisir la valeur en SA calculée

Cerveau normal Oui, Non, Non renseigné

- Ventriculomégalie Oui, Non, Non renseigné

Taille en mm

- Kyste sub-épendymal Oui, Non, Non renseigné

Nombre

Taille en mm

- Kyste des cornes occipitales Oui, Non, Non renseigné
Cloison intraventriculaire Oui, Non, Non renseigné
Nombre
Taille en mm
- Trouble de la gyration Oui, Non, Non renseigné
- Lissencéphalie Oui, Non, Non renseigné
- Porencéphalie Oui, Non, Non renseigné
- Schizencéphalie Oui, Non, Non renseigné
- Anomalie des signaux cérébelleux Oui, Non, Non renseigné
- Hypoplasie cérébelleuse Oui, Non, Non renseigné

Taille en mm

- Calcifications Oui, Non, Non renseigné
- Hémorragie intraventriculaire Oui, Non, Non renseigné
- Hémorragie intracérébrale Oui, Non, Non renseigné

- Agénésie du corps calleux Oui, Non, Non renseigné
- Hypoplasie du corps calleux Oui, Non, Non renseigné
- Microcéphalie (périmètre < 5ème percentile) Oui, Non, Non renseigné

Valider cette partie

FŒTUS: DONNEES BIOLOGIQUES

Amniocentèse réalisée Oui, Non, Non renseigné

Date

Soit en SA

Saisir la valeur en SA calculée

-PCR réalisée sur le liquide amniotique Oui, Non, Non renseigné

Charge virale en UI

Unité UI/ml, Log10(UI/ml)

A défaut, charge virale en copies/ml

Unité UI/ml, Log10(UI/ml)

Interprétation Positif, Négatif

-Culture réalisée sur liquide amniotique Oui, Non, Non renseigné

Résultat Positif, Négatif

Ponction de sang fœtal réalisée Oui, Non, Non renseigné

Date

Soit en SA

Saisir la valeur en SA calculée

- Numération plaquettaire réalisée sur sang fœtal : Oui, Non, Non renseigné

Résultat par mm³

-PCR réalisée sur le sang fœtal Oui, Non, Non renseigné

Charge virale en UI

Unité UI/ml, Log10(UI/ml)

A défaut, charge virale en copies/ml

Unité UI/ml, Log10(UI/ml)

Interprétation Positif, Négatif

-Culture réalisée sur le sang fœtal Oui, Non, Non renseigné

Résultat Positif, Négatif

-Virémie recherchée sur le sang fœtal Oui, Non, Non renseigné

Résultat Positif, Négatif

-Présence d'IgM recherchée sur le sang fœtal Oui, Non, Non renseigné

Résultat Positif, Négatif

Prélèvements disponibles pour le CNR Oui, Non

-Sang fœtal Oui, Non

Date du prélèvement 1

Date du prélèvement 2

Date du prélèvement 3

-Liquide amniotique Oui, Non

Date du prélèvement 1

Date du prélèvement 2

Date du prélèvement 3

-Souche virale (sang foetal) Oui, Non

Date du prélèvement 1

Date du prélèvement 2

Date du prélèvement 3

-Souche virale (liquide amniotique) Oui, Non

Date du prélèvement 1

Date du prélèvement 2

Date du prélèvement 3

-Génotype de la souche

Merci de bien vouloir créer une fiche "Spécialistes" (accessible dans la partie "mère") et d'y saisir les coordonnées de tout nouveau Biologiste ou Obstétricien en charge du dossier.

Valider cette partie

FŒTUS: CONCLUSION

Conclusion du diagnostic prénatal Infection congénitale, Pas d'infection, Pas de diagnostic lié au CMV effectué, Non renseigné

Quelle que soit la conclusion du diagnostic prénatal, merci de renseigner le diagnostic maternel (et les traitements éventuels pendant la grossesse) en remplissant la partie « Mère : conclusion », et le devenir de la grossesse en remplissant la partie «Mère : devenir de la grossesse ».

Valider cette partie

NOUVEAU-NE: IDENTITE

Numéro d'anonymat

Nom

Prénom

Date de naissance de l'enfant déclarée dans la partie "Mère"

Date de naissance

Sexe Masculin, Féminin, Non renseigné

Commune de résidence de la mère au moment de la naissance

ATTENTION:

Les pages suivantes (données clinique, biologiques, etc) seront accessibles quand les titulaires de l'autorité parentale auront donné leur consentement pour l'inclusion de leur enfant dans ce recensement.

Les pédiatres (autres spécialités éventuellement) devront effectuer cette démarche auprès des parents à l'aide des documents disponibles sur la page d'accueil.

Merci de votre compréhension.

Signature du consentement par les titulaires de l'autorité parentale pour l'inclusion de l'enfant Oui, Non, Non renseigné

Valider cette partie

NOUVEAU-NE: DONNEES CLINIQUES

Contexte du diagnostic Diagnostic prénatal d'infection par le CMV, Primo-infection maternelle, Infection maternelle secondaire, Signes cliniques à la naissance, Anomalies échographiques, Pas de diagnostic lié au CMV effectué, Autre, Non renseigné

Merci de créer une fiche "Spécialistes" (accessible dans la partie "Mère") et d'y saisir les coordonnées de l'Obstétricien en charge du dossier.

Merci de bien vouloir compléter la fiche "Mère: identité" dans la partie "Mère".

Merci de bien vouloir compléter les fiches "Fœtus" si vous avez les données.

Terme à la naissance en SA

Terme à la naissance en SA

Naissance par: Voie basse non instrumentale, Voie basse instrumentale, césarienne programmée, césarienne en urgence

Poids à la naissance en g

Taille à la naissance en cm

Périmètre crânien à la naissance en cm

APGAR à 1 minute

APGAR à 5 minutes

Signes cliniques à la naissance et jusqu'à 2 mois de vie Oui, Non, Non renseigné

-Prématurité Oui, Non, Non renseigné

-RCIU < 10ème percentile Oui, Non, Non renseigné

-Purpura Oui, Non, Non renseigné

Date de la découverte

Age du nouveau-né en jours

-Choriorétinite Oui, Non, Non renseigné

Date de la découverte

Age du nouveau-né en jours

-Microcéphalie Oui, Non, Non renseigné

-Hépatosplénomégalie Oui, Non, Non renseigné

Date de la découverte

Age du nouveau-né en jours

-Surdité Oui unilatérale, Oui bilatérale, Non, Non renseigné

Date de la découverte

Age du nouveau-né en jours

-Autres Oui, Non, Non renseigné

Précisez

Valider cette partie

NOUVEAU-NE: DONNEES BIOLOGIQUES

Signe biologiques à la naissance Oui, Non, Non renseigné

-Anémie hémolytique Oui, Non, Non renseigné

Date de la découverte

Age du nouveau-né en jours
Saisir la valeur en jours calculée

-Thrombopénie Oui, Non, Non renseigné
Date de la découverte
Age du nouveau-né en jours
Saisir la valeur en jours calculée
Résultat de la numération plaquettaire par mm³

-Hyperbilirubinémie Oui, Non, Non renseigné
Date de la découverte
Age du nouveau-né en jours
Saisir la valeur en jours calculée

- Augmentation des ALAT Oui, Non, Non renseigné
Taux sanguin des ALAT en UI/L
Date de la découverte
Age du nouveau-né en jours
Saisir la valeur en jours calculée

Recherche de CMV à la naissance Oui, Non, Non renseigné

-Urines du nouveau-né analysées Oui, Non, Non renseigné
Date
Age du nouveau-né en jours
Saisir la valeur en jours calculée

-PCR sur urines réalisée Oui, Non, Non renseigné
Charge virale en UI
Unité UI/ml, Log₁₀(UI/ml)
A défaut, charge virale en copies/ml
Unité Copies/ml, Log₁₀ (copies/ml)
Interprétation Positif, Négatif

-Culture sur urines réalisée Oui, Non, Non renseigné
Résultat Positif, Négatif

-Salive du nouveau-né analysée Oui, Non, Non renseigné
Date
Age du nouveau-né en jours
Saisir la valeur en jours calculée

-PCR sur salive réalisée Oui, Non, Non renseigné
Charge virale en UI
Unité UI/ml, Log₁₀(UI/ml)
A défaut, charge virale en copies/ml
Unité Copies/ml, Log₁₀ (copies/ml)
Interprétation Positif, Négatif

-Culture sur salive réalisée Oui, Non, Non renseigné
Résultat Positif, Négatif

-Sang du nouveau-né analysé Oui, Non, Non renseigné
Date
Age du nouveau-né en jours
Saisir la valeur en jours calculée

-PCR sur sang réalisée Oui, Non, Non renseigné
Charge virale en UI

Unité UI/ml, Log10(UI/ml)
A défaut, charge virale en copies/ml
Unité Copies/ml, Log 10 (copies/ml)
Interprétation Positif, Négatif

-Culture sur sang réalisée Oui, Non, Non renseigné
Résultat Positif, Négatif

-IgM recherchées Oui, Non, Non renseigné
Résultat Positif, Négatif

-Rétrospectif sur Guthrie réalisé Oui, Non, Non renseigné
Charge virale en UI
Unité UI/ml, Log10(UI/ml)
A défaut, charge virale en copies/ml
Unité Copies/ml, Log 10 (copies/ml)
Interprétation Positif, Négatif

Prélèvements du nouveau-né disponibles pour le CNR Oui, Non

-Urine Oui, Non
Date du prélèvement 1
Date du prélèvement 2
Date du prélèvement 3

-Salive Oui, Non
Date du prélèvement 1
Date du prélèvement 2
Date du prélèvement 3

-Sang Oui, Non
Date du prélèvement 1
Date du prélèvement 2
Date du prélèvement 3

-Souche virale (urine) Oui, Non
Date du prélèvement 1
Date du prélèvement 2
Date du prélèvement 3

-Souche virale (salive) Oui, Non
Date du prélèvement 1
Date du prélèvement 2
Date du prélèvement 3

-Souche virale (sang) Oui, Non
Date du prélèvement 1
Date du prélèvement 2
Date du prélèvement 3

-Génotype de la souche

Merci de bien vouloir saisir les coordonnées de tout nouveau spécialiste (biologiste et/ou pédiatre) en créant une fiche "spécialistes" (accessible dans la partie "mère").

Valider cette partie

NOUVEAU-NE: CONCLUSION

Diagnostic postnatal Infection congénitale, Infection acquise, Pas d'infection, Pas de diagnostic lié au CMV effectué, Non renseigné

Nouveau-né Symptomatique, Asymptomatique, Non renseigné

Traitement du nouveau-né pour le CMV Oui, Non, Non renseigné
Molécule ganciclovir, valganciclovir, Autre, Non renseigné

Dose en mg/kg/jour

Durée initialement prévue en jours

Réponse au traitement Stabilisation des symptômes, Régression des symptômes, Progression des symptômes, Non renseigné

Complication due au traitement : neutropénie $<1000/\text{mm}^3$ Oui, Non, Non renseigné

Si progression des symptômes et/ou neutropénie : Décision : Arrêt, Poursuite, Changement de molécule, Non renseigné

Durée effective du traitement en jours

L'enfant fera-t'il l'objet d'un suivi dans le cadre de son infection congénitale par le CMV? Oui, Non, Non renseigné

Si non, pour quelle raison Décès du nouveau-né, Enfant perdu de vue, Souhait des parents, Enfant asymptomatique, Autre, Non renseigné

Merci de bien vouloir saisir les coordonnées de tout nouveau spécialiste (Biologiste, Pédiatre, ORL, Neurologue, Ophtalmologue) en créant une fiche "spécialistes" (accessible dans la partie "mère").

Valider cette partie

NOUVEAU-NE: DECES

Décès de l'enfant au cours de ses deux premiers mois de vie Oui, Non, Non renseigné

Date

Age du nouveau-né en jours

Décès lié au CMV : Oui, Non, Non renseigné

Valider cette partie

© voozanoo / epiconcept 2013

Pour cette partie : autant de fiche que de visite de suivi

Sommaire

- [Enfant: identité](#)
- [Enfant: visite de suivi](#)
- [Enfant: bilan ORL](#)
- [Enfant: bilan neurologique](#)
- [Enfant: bilan ophtalmologique](#)
- [Enfant: examens complémentaires](#)
- [Enfant: décès](#)

ENFANT: IDENTITE

Pour enregistrer une nouvelle visite de suivi de l'enfant, vous devrez créer une nouvelle fiche de suivi: vous y accéderez par la partie "Fœtus/Nouveau-né", en cliquant sur le "+" de la fenêtre "Suivi de l'Enfant".

Numéro d'anonymat

Nom

Prénom

Date de naissance

Sexe Masculin, Féminin, Non renseigné

ENFANT: VISITE DE SUIVI

Pour chaque nouvelle visite de suivi de l'enfant, vous devrez créer une nouvelle fiche de suivi: vous y accéderez par la partie "Fœtus/Nouveau-né", en cliquant sur le "+" de la fenêtre "Suivi de l'Enfant".

Type de la visite ORL, neurologie, Ophtalmologie, autre, non renseigné

Date de la visite

Age de l'enfant en années

Age de l'enfant en mois

Age de l'enfant en jours

Contexte du suivi Lié à l'infection congénitale, Liée à l'infection acquise en période néonatale, Demande de la famille ou du médecin traitant pour apparition de symptômes, Autres, Non renseigné

Traitement anti CMV (passé ou en cours) Oui, Non, Non renseigné

Molécule Ganciclovir, Valganciclovir, Autre, Non renseigné

Dose en mg/kg/jour

Age de l'enfant ou du nouveau-né au début du traitement

Durée initialement prévue en jours

Durée effective du traitement en jours

Symptômes chez l'enfant ou le nouveau né ayant motivé le traitement : Surdité, Atteinte neurologique, Signes biologiques, Maladie de inclusions cytom galiques, Aucun, Non renseigné

Commentaires

Prochaine visite programm e Oui, Non, Non renseigné

Date

ENFANT: BILAN ORL

Résultat de l'examen ORL Normal, Otite séreuse unilatérale, Otite séreuse bilatérale, Otite chronique unilatérale, Otite chronique bilatérale, Non renseigné

Stade actuel du langage Aucun, Babillages, Premiers mots, Association de mots, Phrases, Non renseigné

Age d'acquisition en mois (si non acquis à la précédente visite)

Bilan orthophonique effectué Oui, Non, Non renseigné

Soutient orthophonique mis en place Oui, Non, Non renseigné

Surdité Oui, Non, Non renseigné

Méthode d'évaluation auditive utilisée Audiogramme champ libre, Audiogramme oreilles séparées, Potentiels évoqués auditifs ASSR, Non renseigné

Seuil auditif moyen de l'oreille gauche en dB

Résultat de l'audiogramme gauche Normale, Partielle asymétrique, Partielle symétrique, Absente bilatérale, Non renseigné

Seuil auditif moyen de l'oreille droite en dB

Résultat de l'audiogramme droit Normale, Partielle asymétrique, Partielle symétrique, Absente bilatérale, Non renseigné

Bilan vestibulaire effectué Oui, Non, Non renseigné

Age de tenue de tête en mois

Age de station assise en mois

Age de la marche en mois

Fonction canalaire testée Oui, Non, Non renseigné

Par test calorique Oui, Non, Non renseigné

Fonction canalaire Normale, Partielle asymétrique, Partielle symétrique, Absente bilatérale, Non renseigné par EVAR Oui, Non, Non renseigné

Fonction canalaire Normale, Partielle asymétrique, Partielle symétrique, Absente bilatérale, Non renseigné

Par HIT Oui, Non, Non renseigné

Résultat Fonction canalaire absente, Fonction canalaire présente, Non renseigné

Fonction otolithique testée Oui, Non, Non renseigné

Par OVAR Oui, Non, Non renseigné

Fonction otolithique Normale, Partielle asymétrique, Partielle symétrique, Absente bilatérale, Non renseigné

Par PEOM Oui, Non, Non renseigné

Fonction otolithique Normale, Partielle asymétrique, Partielle symétrique, Absente bilatérale, Non renseigné

Décision

Surveillance Oui, Non, Non renseigné

Précisez l'âge au prochain rendez-vous

Précisez l'âge au prochain bilan auditif

Précisez l'âge au prochain bilan vestibulaire

Rééducation orthophonique Oui, Non, Non renseigné

Précisez le nombre de séances par semaine

Prise en charge particulière (CAMSP, ...) Oui, Non, Non renseigné

Prothèse auditive Non, Oreille droite, Oreille gauche Non renseigné

Implant cochléaire Non, Oreille droite, Oreille gauche Non renseigné

Autre geste chirurgical Non, Adénoïdectomie, Pose d'aérateurs transtympaniques, Autres, Non renseigné

Autre: précisez

Mise en place d'un traitement antiviral Oui, Non, Non renseigné

Molécule Ganciclovir, Valganciclovir, Autre, Non renseigné

Dose en mg/kg/jour

Durée initialement prévue en jours

Réponse au traitement Stabilisation des symptômes, Régression des symptômes, Progression des symptômes, Non renseigné

Complication due au traitement : neutropénie <1000/mm³ Oui, Non, Non renseigné

Si progression des symptômes et/ou neutropénie : Décision : Arrêt, Poursuite, Changement de molécule, Non renseigné

Durée effective du traitement en jours

ENFANT: BILAN NEUROLOGIQUE

Maintien acquis de la position assise Oui, Non, Non renseigné

Age d'acquisition en mois (si non acquis à la précédente visite)

Marche acquise Oui, Non, Non renseigné

Conclusion du bilan neurologique Examen normal, Retard psychomoteur, autre, Non renseigné
Précisez

Mise en place d'un traitement antiviral Oui, Non, Non renseigné

Molécule Ganciclovir, Valganciclovir, Autre, Non renseigné

Dose en mg/kg/jour

Durée en jours

Réponse au traitement Stabilisation des symptômes, Régression des symptômes, Progression des symptômes, Non renseigné

Complication due au traitement : neutropénie <1000/mm³ Oui, Non, Non renseigné

Si progression des symptômes et/ou neutropénie : Décision : Arrêt, Poursuite, Changement de molécule, Non renseigné

Durée effective du traitement en jours

Commentaires

ENFANT: BILAN OPHTALMOLOGIQUE

Conclusion du bilan ophtalmologique Examen normal, Troubles visuels, Autre, Non renseigné

Mise en place d'un traitement antiviral Oui, Non, Non renseigné

Molécule Ganciclovir, Valganciclovir, Autre, Non renseigné

Dose en mg/kg/jour

Durée initialement prévue en jours

Réponse au traitement Stabilisation des symptômes, Régression des symptômes, Progression des symptômes, Non renseigné

Complication due au traitement : neutropénie <1000/mm³ Oui, Non, Non renseigné

Si progression des symptômes et/ou neutropénie : Décision : Arrêt, Poursuite, Changement de molécule, Non renseigné

Durée effective du traitement en jours

Commentaires

ENFANT: EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Examens complémentaires liés à l'infection par le CMV réalisés Oui, Non, Non renseigné

Précisez

ENFANT: DECES

Décès de l'enfant depuis sa dernière visite Oui, Non

Date

Age de l'enfant

Lié au CMV : Oui, Non, Non renseigné

© voozanoo / epiconcept 2013

Annexe : Réseaux de surveillance :

Réseau de partenaires pour la déclaration en ligne des cas d'infection congénitale à CMV (plateforme Voozanoo) au 31/12/2021

Date de création de l'accès	Centre	Spécialité	Nom	Prénom
22/11/2016	PARIS 19E ARRONDISSEMENT	Autre spécialité	Teissier	Natacha
09/12/2016	MARSEILLE	Biologie	Zandotti	Christine
19/12/2016	BORDEAUX	Biologie	Garrigue	Isabelle

10/02/2017	PARIS 12E ARRONDISSEMENT	Pédiatrie	Fétiveau	Benoît
13/02/2017	NICE	Obstétrique	Trastour	Cynthia
13/02/2017	MONTPELLIER	Biologie	Foulongne	Vincent
13/02/2017	SAINT-ETIENNE	Biologie	Pillet	Sylvie
13/02/2017	FORT-DE-FRANCE	Obstétrique	Jolivet	Eugénie
13/02/2017	NIMES	Obstétrique	Mousty	Eve
17/02/2017	AVIGNON	Biologie	Pesenti	Delphine
17/02/2017	METZ	Obstétrique	Oliéric	Marie-France
17/02/2017	METZ	Obstétrique	Welter	Eric
17/02/2017	METZ	Obstétrique	Moza	Anca
09/03/2017	GRENOBLE	Biologie	Lupo	Julien
21/03/2017	LYON 7E ARRONDISSEMENT	Biologie	Jacomo	Véronique
23/03/2017	POITIERS	Obstétrique	VEQUEAU-GOUA	Valérie
23/03/2017	CAEN	Obstétrique	BENOIST	Guillaume
23/03/2017	NIMES	Biologie	Carles	Marie-Josée
23/03/2017	PARIS 13E ARRONDISSEMENT	Biologie	BOUTOLLEAU	David
23/03/2017	BREST	Obstétrique	Saliou	Anne-Hélène
27/03/2017	TOURS	Biologie	Gaudy-Graffin	Catherine
27/03/2017	AMIENS	Biologie	Ségard	Christine
27/03/2017	LILLE	Biologie	Dewilde	Anny
30/03/2017	RENNES	Obstétrique	Le Bouar	Gwenaelle
12/05/2017	NANTES	Biologie	BRESSOLLETTE	Céline
12/05/2017	LIMOGES	Obstétrique	COSTE-MAZEAU	Perrine
09/06/2017	CLERMONT-FERRAND	Biologie	Regagnon	Christel
09/06/2017	CLERMONT-FERRAND	Obstétrique	LAURICHESSE	Hélène
09/06/2017	NANTES	Biologie	Banaszkiewicz	Nathalie
16/06/2017	PARIS 15E ARRONDISSEMENT	Biologie	Leruez	Marianne
10/07/2017	COLOMBES	Obstétrique	PICONE	Olivier
10/07/2017	VILLEJUIF	Biologie	VAULOUP-FELLOUS	Christelle
17/08/2017	POITIERS	Biologie	Beby-Defaux	Agnès
18/08/2017	AUTRES	Biologie	Vestergaard	Hanne Thang
21/09/2017	NICE	Biologie	CANNAVO	Isabelle
02/10/2017	TOURS	Obstétrique	Perrotin	Franck
03/10/2017	LATRONCHE	Obstétrique	Equy	Véronique
03/10/2017	CLERMONT-FERRAND	Obstétrique	GALLOT	Denis
05/10/2017	LATRONCHE	Autre spécialité	Troussier	Joelle
12/10/2017	MONTPELLIER	Pédiatrie	VIGUE	Marie Gabrielle
12/10/2017	LATRONCHE	Pédiatrie	Epiard	Chloé
18/01/2018	LILLE	Biologie	LAZREK	Mouna
29/01/2018	PARIS 18E ARRONDISSEMENT	Biologie	Houhou	Nadira
29/01/2018	BESANCON	Biologie	Lepiller	Quentin
29/01/2018	NANCY	Biologie	VENARD	Véronique
30/01/2018	BORDEAUX	Biologie	LAFON	Marie-Edith
02/02/2018	LIMOGES	Biologie	Gourinat	Ann-Claire
05/02/2018	NANTES	Biologie	COSTE-BUREL	Marianne
06/02/2018	NANTES	Obstétrique	LE VAILLANT	Claudine
06/02/2018	CAEN	Biologie	GOUARIN	Stéphanie
13/02/2018	RENNES	Biologie	LAGATHU	Gisèle

19/02/2018	STRASBOURG	Biologie	SOLIS	Morgane
26/02/2018	LYON 4E ARRONDISSEMENT	Obstétrique	HUISSOUD	Cyril
02/03/2018	NANCY	Obstétrique	MASIAS	Charlotte
12/03/2018	MANS	Obstétrique	CHEVE	Marie-Thérèse
13/03/2018	NICE	Pédiatrie	Marioli	Sandrine
06/04/2018	SAINT-OUEN	Biologie	VERDURME	Laura
16/04/2018	TOULOUSE	Biologie	Pasquier	Christophe
27/04/2018	PARIS 13E ARRONDISSEMENT	Pédiatrie	MILLONES GONZALES	Marco
19/06/2018	FORT-DE-FRANCE	Biologie	NAJIOULLAH	Fatiha
19/06/2018	FORT-DE-FRANCE	Pédiatrie	KETTERER-MARTINON	Sophie
23/07/2018	CLAMART	Obstétrique	BENACHI	Alexandra
07/08/2018	BESANCON	Obstétrique	MOTTET	Nicolas
16/08/2018	LIMOGES	Autre spécialité	LERAT	Justine
07/09/2018	POITIERS	Biologie	Lév ^à que	Nicolas
15/11/2018	MARSEILLE 15E ARRONDISSEMENT	Pédiatrie	Minodier	Philippe
15/11/2018	SAINT-FLOUR	Obstétrique	VLADIMIROV	Vladimir
18/12/2018	BORDEAUX	Pédiatrie	BRISAUD	Olivier
12/02/2019	BELFORT	Obstétrique	Lebeauvin	René
25/02/2019	DIJON	Biologie	AUVRAY	Chrstitelle
25/02/2019	SAINT-PIERRE	Pédiatrie	BOUMAHNI	Brahim
25/02/2019	ORLEANS	Pédiatrie	KIRECHE	Bérengère
28/02/2019	NANCY	Obstétrique	PERDRIOLE-GALET	Estelle
04/03/2019	DIJON	Obstétrique	ROUSSEAU	Thierry
05/03/2019	ORLEANS	Biologie	GUINARD	Jér ^à 'me
07/03/2019	TALENCE	Pédiatrie	Bertrand	Clotilde
14/03/2019	VERSAILLES	Biologie	Marque Juillet	Stéphanie
15/03/2019	LENS	Obstétrique	VALAT	Anne Sylvie
18/03/2019	LIMOGES	Pédiatrie	CASTELLA	Clément
19/03/2019	TOURS	Biologie	MARLET	Julien
25/03/2019	BORDEAUX	Obstétrique	COICAUD	Marianne
05/04/2019	LIMOGES	Biologie	Biologiste	test
29/04/2019	ROUEN	Biologie	BARON	Adeline
03/06/2019	NICE	Pédiatrie	MAILLOTTE	Anne-Marie
24/06/2019	BESANCON	Biologie	MOTTET	Nicolas
24/06/2019	BESANCON	Obstétrique	HENault	Sophie
28/06/2019	LYON 4E ARRONDISSEMENT	Pédiatrie	PICAUD	Jean-Charles
14/08/2019	MARSEILLE 5E ARRONDISSEMENT	Pédiatrie	GARCIA	Patricia
14/08/2019	BREST	Biologie	PILORGE	Léa
09/09/2019	LIMOGES	Biologie	biologiste	test
09/09/2019	LIMOGES	Pédiatrie	pediatre	test
09/09/2019	LIMOGES	Obstétrique	obstétricien	test
09/09/2019	LIMOGES	Autre spécialité	autre	test
05/11/2019	LIMOGES	Biologie	Ribot	Elodie
10/12/2019	LENS	Obstétrique	DEMEYERE	Mathilde
10/12/2019	BAYONNE	Obstétrique	LEVRIER	Sophie

12/12/2019	REIMS	Biologie	ANDREOLETTI	Laurent
08/01/2020	LIMOGES	Pédiatrie	Ribot	Elodie
13/01/2020	PARIS 12E ARRONDISSEMENT	Obstétrique	FRANCHINARD	Loriane
13/01/2020	PARIS 12E ARRONDISSEMENT	Obstétrique	DARRAS	Anne-Marie
13/01/2020	TOULOUSE	Pédiatrie	BENARD	Melinda
14/01/2020	LYON 1ER ARRONDISSEMENT	Biologie	DELAYER	Delphine
16/01/2020	LYON 4E ARRONDISSEMENT	Pédiatrie	LABAUNE	Jean-Marc
16/01/2020	LYON 4E ARRONDISSEMENT	Obstétrique	FICHEZ	Axel
22/01/2020	PARIS 12E ARRONDISSEMENT	Pédiatrie	KIEFFER	François
24/02/2020	MEAUX	Biologie	FAIBIS	Frederic
24/02/2020	PARIS 5E ARRONDISSEMENT	Biologie	BACHOUR	Bassel
25/01/2021	CAEN	Pédiatrie	LECORPS	Elodie
25/01/2021	LYON	Obstétrique	ATTIA	Jocelyne
25/01/2021	LYON	Obstétrique	CAILLOT-VAUDOYER	Sandrine
25/01/2021	LYON	Obstétrique	RASKIN	Fabienne
25/01/2021	LYON	Obstétrique	THONNON	Cyrielle
25/01/2021	LYON	Obstétrique	QUEIROS-DA-SILVA	Catherine
29/01/2021	RENNES	Obstétrique	CONTIN	Laurence
02/02/2021	LYON	Pédiatrie	BUTIN	Marine
15/02/2021	SAINT-ETIENNE	Biologie	BOURLET	Thomas
22/02/2021	STRASBOURG	Obstétrique	WEINGERTNER	Anne Sophie
23/02/2021	CLERMONT-FERRAND	Obstétrique	CAHIERC	Romain
02/03/2021	PARIS 10E ARRONDISSEMENT	Biologie	Schnepf	Nathalie
03/03/2021	BORDEAUX	Obstétrique	VINCIENNE	Marie
03/03/2021	ROUEN	Pédiatrie	PINQUIER	Didier
04/03/2021	TALENCE	Obstétrique	PARIS	Anne
09/03/2021	MAMOUDZOU	Pédiatrie	KARIMOVA	Saadat
09/03/2021	LIMOGES	Obstétrique	BOUISSOU	Emilie
09/03/2021	STRASBOURG	Pédiatrie	ASTRUC	Dominique
10/03/2021	RENNES	Obstétrique	CABARET-DUFOUR	Anne-Sophie
10/03/2021	RENNES	Obstétrique	BODY-BECHOU	Delphine
10/03/2021	RENNES	Pédiatrie	KELLER	Blandine
11/03/2021	RENNES	Pédiatrie	NERRE	Anne-Laure
11/03/2021	LIMOGES	Pédiatrie	RAMAHOLIMHASO	Harisoa
11/03/2021	LYON 4E ARRONDISSEMENT	Biologie	FROBERT	Emilie
16/03/2021	RENNES	Pédiatrie	LEVINE	Emmanuelle
23/03/2021	BESANCON	Pédiatrie	Schiby	Adèle
25/03/2021	FORT-DE-FRANCE	Obstétrique	GUENERET-BRU	Michele
09/04/2021	CLERMONT-FERRAND	Pédiatrie	Poirier-Cartron	Veronique
13/04/2021	LYON 7E ARRONDISSEMENT	Pédiatrie	JAMBON	Gaëlle
28/04/2021	MULHOUSE	Obstétrique	HOMATTER	Céline
05/05/2021	NIORT	Pédiatrie	CAMARD	Odile

Annexe : Réseau de surveillance :

Réseau de partenaires pour le recueil de déclarations et de souches pour les infections materno-fœtales en 2019 et 2020

Grand-Est :

NANCY:

CPDPN :

MOREL Olivier (olivier.morel@chru-nancy.fr)

PERDRIOLLE-GALLET Estelle (e.perdriolle-galet@chru-nancy.fr)

LAMBERT (l.lambert@chru-nancy.fr)

VIROLOGIE:

BERGER Sibel (s.berger@chu-nancy.fr)

SCHVOERER Evelyne (e.schvoerer@chu-nancy.fr)

VENARD Véronique (v.venard@chru-nancy.fr)

OBSTETRIQUE :

MASIAS Charlotte (c.masias@chru-nancy.fr)

PERDRIOLLE-GALLET Estelle (e.perdriolle-galet@chru-nancy.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

HAMON Isabelle (i.hamon@chru-nancy.fr)

STRASBOURG :

CPDPN :

FAVRE Romain (romain.favre@chru-strasbourg.fr)

VIROLOGIE :

FAFI-KREMER Samira (samira.fafi-kremer@chru-strasbourg.fr)

KACK KACK Wallys (wallys.kack-kack@chru-strasbourg.fr)

SOLIS Morgane (morgane.solis@chru-strasbourg.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

ASTRUC Dominique (dominique.astruc@chru-strasbourg.fr)

OBSTETRIQUE :

WEINGERTNER Anne Sophie (anne-sophie.weingertner@chru-strasbourg.fr)

MULHOUSE :

OBSTETRIQUE :

HOMATTER Céline (celine.homatter@ghrmsa.fr)

REIMS :

CPDPN :

BORY Jean-Paul (jpbory@chu-reims.fr)

VIROLOGIE :

ANDREOLLETTI Laurent (landreoletti@chu-reims.fr)

BRODARD Véronique (vbrodard@chu-reims.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

BEDNAREK WEIRAUCH Nathalie (nbednarek@chu-reims.fr)

METZ :

VIROLOGIE :

GAILLAT Jacques

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

Mercy : PINAUD Patrick (p.pinaud@chr-metz-thionville.fr)

Bel air : FELDMANN Marc (m.feldmann@chr-metz-thionville.fr)

OBSTETRIQUE :

OLIERIC Marie-France (mf.olieric@chr-metz-thionville.fr)

WELTER Eric (e.welter@chr-metz-thionville.fr)

MOZA Anca (a.moza@chr-metz-thionville.fr)

BELFORT :

OBSTETRIQUE :
LEBEAUPIN René (rene.lebeauvin@hnfc.fr)

ROUEN :
CPDPN :
DIGUET Alain (alain.diguet@chu-rouen.fr)
VERSPYCK Eric (eric.verspyck@chu-rouen.fr)
VIROLOGIE:
BARON Adeline (adeline.baron@chu-rouen.fr)
GUEUDIN Marie (marie.gueudin@chu-rouen.fr)
MOUREZ Thomas (thomas.mourez@chu-rouen.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

PINQUIER Didier (didier.pinquier@chu-rouen.fr)
CAEN :
CPDPN :
DREYFUS Michel (dreyfus-m@chu-caen.fr)
BENOIST Guillaume (benoist-gu@chu-caen.fr)
VIROLOGIE :
GOUARIN Stéphanie (gouarin-s@chu-caen.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE :
TRENTESAUX Anne-Sophie (trentesaux-as@chu-caen.fr)
[LECORPS Elodie \(lecorsps-e@chu-caen.fr\)](mailto:lecorsps-e@chu-caen.fr)

Bourgogne-Franche-Comté : DIJON :
CPDPN :
ROUSSEAU Thierry (thierry.rousseau@chu-dijon.fr)
SAGOT Paul (paul.sagot@chu-dijon.fr)
VIROLOGIE :
DE ROUGEMEONT Alexis (alexis.de-rougemont@chu-dijon.fr)
BOUR Jean-Baptiste
AUVRAY Christelle (christelle.auvray@chu-dijon.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE :
SEMAMA Denis (denis.semama@chu-dijon.fr)

BESANCON :
CPDPN :
MARTIN Alain (amartin@chu-besancon.fr)
VIROLOGIE :
HERBEIN Georges (gherbein@chu-besancon.fr)
LEPILLER Quentin (g1lepiller@chu-besancon.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE :
THIRIEZ Gerard (rea-infantile@chu-besancon.fr)
[Schiby Adèle \(aschiby@chu-besancon.fr\)](mailto:aschiby@chu-besancon.fr)
OBSTETRIQUE
MOTTET Nicolas (ncmottet@gmail.com)
HENAULT Sophie (shenault@chu-besancon.fr)

Bretagne : RENNES :
CPDPN :
LE BOUAR Gwenaëlle (Gwenaelle.Le.Bouar@chu-rennes.fr)
ODENT Sylvie (sylvie.odent@chu-rennes.fr)
VIROLOGIE :
PRONIER Charlotte (Charlotte.PRONIER@chu-rennes.fr)
LAGATHU Gisèle (Gisele.LAGATHU@chu-rennes.fr)
THIBAUT Vincent (Vincent.THIBAUT@chu-rennes.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

SAURET Anne (anne.sauret@chu-rennes.fr)
LEVINNE Emmanuel (Emmanuelle.LEVINE@chu-rennes.fr)
NERRE Anne Laure (annelaure.nerre@hospigrandouest.fr)
Keller Blandine (Blandine.KELLER@chu-rennes.fr)

OBSTETRIQUE :

CABARET-DUFOUR Anne Sophie (Anne-sophie.CABARET.DUFOUR@chu-rennes.fr)
BODY-BECHOU Delphine (delphine.body-bechou@hospigrandouest.fr)
CONTIN Laurence (SF5106@chu-rennes.fr)

BREST :

CPDPN :

SALIOU Anne-Hélène (anne-helene.saliou@chu-brest.fr)
AUDEBERT Séverine (everine.audebert@chu-brest.fr)
De VRIES Philine (philine.devries@chu-brest.fr)

VIROLOGIE :

PAYAN Christopher (christopher.payan@chu-brest.fr)
PILORGE Léa (lea.pilorge@chu-brest.fr)
VALLET Sophie (sophie.vallet@chu-brest.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE :
GAGNEUR Arnaud (arnaud.gagneur@chu-brest.fr)

SAINT BRIEUC :

CPDPN :

GREBILLE Anne-Gaëlle (anne-gaëlle.grebille@ch-stbrieuc.fr)

Centre-Val-de-Loire :

TOURS :

CPDPN :

ARLICOT Carine (C.ARLICOT@chu-tours.fr)
PERROTIN Franck (franck.perrotin@med.univ-tours.fr)

VIROLOGIE :

BARIN Francis (francis.barin@univ-tours.fr)
BATY Gaëlle (g.baty@chu-tours.fr)
BOIREAU S (s.boireau@chu-tours.fr)
GAUDY-GRAFFIN Catherine (gaudy_c@med.univ-tours.fr)
MARLET Julien (j.marlet@chu-tours.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE :
SAILLANT Dominique (d.saillant@chu-tours.fr)

ORLEANS:

CPDPN:

ABIMELECH Martine (martine.abimelech@chr-orleans.fr)
VIROLOGIE:
GUIGON Aurélie (aurelie.guigon@chr-orleans.fr)
GUINARD Jérôme (jerome.guinard@chr-orleans.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE :
WERNER Evelyne (evelyne.werner@chr-orleans.fr)
KIRECHE Bérengère (berengere.kireche@chr-orleans.fr)

Occitanie :

MONTPELLIER :

CPDPN :

FLANDRIN Anaïa (a-flandrin@chu-montpellier.fr)
VIROLOGIE :
FOULONGNE Vincent (v-foulongne@chu-montpellier.fr)
SEGONDY Michel (m-segondy@chu-montpellier.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE :
CAMBONIE Gilles (g-cambonie@chu-montpellier.fr)
VIGUÉ Marie-Gabrielle (mg-vigue@chu-montpellier.fr)

NIMES :

CPDPN :

MARES Pierre (pierre.mares@chu-nimes.fr)

MOUSTY Eve (eve.mousty@chu-nimes.fr)

VIROLOGIE:

ALLARDET-SERVENT (Annick <annick.allardet.servent@chu-nimes.fr>)

CARLES Marie José (marie.josee.carles@chu-nimes.fr)

CHARACHON Sylvie (sylvie.charachon@chu-nimes.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

TRAN Tu Anh (tu.anh.tran@chu-nimes.fr)

TOULOUSE :

CPDPN :

VAYSSIERE Christophe (christophe.vayssiere@gmail.com)

VIROLOGIE :

MANSUY Jean Michel (mansuy.jm@chu-toulouse.fr)

MENGELLE Catherine (mengelle.c@chu-toulouse.fr)

IZOPET Jacques (izopet.j@chu-toulouse.fr)

PASQUIER Christophe (pasquier.c@chu-toulouse.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

GLORIEUX Isabelle (glorieux.i@chu-toulouse.fr)

BENARD Melinda (benard.melinda@chu-toulouse.fr)

Ile-de-France :

APHP :

CPDPN :

PICONE Olivier (olivier.picone@aphp.fr)

OURY Jean-François (jean-francois.oury@rdb.aphp.fr)

MULLER Françoise (francoise.muller@rdb.aphp.fr)

VILLE Yves (yves.ville@aphp.fr)

ROTH Philippe (philippe.roth@aphp.fr)

DPN Necker Secrétariat: (dpn.necker@aphp.fr)

TSATSARIS Vassilis (vassilis.tsatsaris@cch.aphp.fr)

ANSELEM Olivia (olivia.anselem@cch.aphp.fr)

JOUANNIC Jean-Marie (jean-marie.jouannic@trs.aphp.fr)

BENIFLA Jean-Louis (jl.benifla@trs.aphp.fr)

JACQUEMARD François (jacquemard@gmail.com)

CARBILLON Lionnel (lionel.carbillon@jvr.aphp.fr)

BENACHI Alexandra (alexandra.benachi@abc.aphp.fr)

SENAT Marie-Victoire (marie-victoire.senat@bct.aphp.fr)

MAUNIER Sophie (sophie.maunier@bct.aphp.fr)

MARQUE JUILLET Stéphanie (smarquejuillet@ch-versailles.fr)

FRANCHINARD Loriane (loriane.franchinard@aphp.fr)

DARRAS Anne-Marie (anne-marie.darras@aphp.fr)

VIROLOGIE :

LERUEZ Marianne (marianne.leruez@aphp.fr)

BOUTOLLEAU David (david.boutolleau@aphp.fr)

BURREL Sonia (sonia.burrel@psl.aphp.fr)

HOUHOU Nadira (nadira.houhou@aphp.fr)

VAULOUP-FELLOUS Christelle (christelle.vauloup@aphp.fr)

ROZENBERG Flore (flore.rozenberg@cch.aphp.fr)

BOUTHRY Elise (elise.bouthry@aphp.fr)

PETIT Jean-Claude (jean-claude.petit@aphp.fr)

FAIBIS Frédéric (ffaibis@ghef.fr)

DUBOIS Claire

BACHOUR Bassel (bassel.bachour@aphp.fr)

SCHNEPF Nathalie (nathalie.schnepf@aphp.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIES :

MOULIN Florence (florence.moulin@aphp.fr)

GAJDOS Vincent (vincent.gajdos@aphp.fr)

PAREZ Nathalie (nathalie.parez@aphp.fr)

GRIMPREL Emmanuel (emmanuel.grimprel@aphp.fr)
GAUDELUS Joël (joel.gaudelus@aphp.fr)
LORROT Mathie (mathie.lorrot@aphp.fr)
AUJARD Yannick (yannick.aujard@aphp.fr)
DOMMERGUE Marie-Aliette (madommergues@wanadoo.fr)
HAU Isabelle (isabelle.hau@chicreteil.fr)
MILLONES GONZALES Marco (marco.millones-gonzales@aphp.fr)
KIEFFER François (francois.kieffer@aphp.fr)
ORL :
TESSIER Natacha (natacha.teissier@aphp.fr)

Hauts-de-France :

AMIENS :
CPDPN :
GONDRY Jean (gondry.jean@chu-amiens.fr)
VIROLOGIE :
LESUEUR Claudine (Lesueur.Claudine@chu-amiens.fr)
SEGARD Christine (segard.christine@chu-amiens.fr)
ZAWADZKI Patricia (Zawadzki.Patricia@chu-amiens.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE :
LEKE LOKOMBE Marie Louise (marie-louise.leke-lokombe@chu-amiens.fr)

LILLE :

CPDPN :
DEBARGE Véronique (veronique.debarga@chru-lille.fr)
VAAST Pascal (pascal.vaast@chru-lille.fr)
VIROLOGIE:
DEWILDE Anny (anny.dewilde@chru-lille.fr)
ENGELMANN Ilka (ilka.engelmann@chru-lille.fr)
LAZREK Mouna (mouna.lazrek@chru-lille.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE :
TRUFFERT Patrick (patrick.truffert@chru-lille.fr)

LENS:

OBSTETRIQUE
VALAT Anne Sylvie (asvalat@ch-lens.fr)
DEMEYERE Mathilde (demeyeremathilde@gmail.com)

Pays-de-la-Loire :

NANTES :
CPDPN :
WINER Norbert (norbert.winer@chu-nantes.fr)
VIROLOGIE :
BRESSOLLETTE Céline (celine.bressollette@chu-nantes.fr)
COSTE BUREL Marianne (marianne.coste@chu-nantes.fr)
IMBERT-MARCILLE Berthe Marie (berthe-marie.imbert@univ-nantes.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE :
FLAMANT Cyril (cyril.flamant@chu-nantes.fr)
GRASLEGUEN Christelle (christele.grasleguen@chu-nantes.fr)
OBSTETRIQUE :
LE VAILLANT Claudine (claudine.levaillant@chu-nantes.fr)

LE MANS :

CPDPN :
JULIEN Emmanuel (ejulien@ch-lemans.fr)
OBSTETRIQUE :
CHEVE Marie-Thérèse (mcheve@ch-lemans.fr)

ANGERS :

CPDPN :
BIQUARD Florence (fbiquard@chu-angers.fr)

VIROLOGIE:

BOUTHRY Elise (elbouthry@chu-angers.fr)
DUCANCELLE Alexandra (AIDucancelle@chu-angers.fr)
LE GUILLOU-GUILLEMETTE Hélène (heleguillou@chu-angers.fr)
LUNEL-FABIANI Françoise (FrLunel-Fabiani@chu-angers.fr)
VEILLON Pascal (paveillon@chu-angers.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE :
LEBOUCHER Bertrand (beleboucher@chu-angers.fr)

Provence-Alpes-Côte d'Azur

MARSEILLE :

CPDPN :

GUIDICELLI Béatrice (Beatrice.GUIDICELLI@ap-hm.fr)
HAUMONTE Jean-Baptiste (jeanbaptiste.haumonte@ap-hm.fr)
PHILIP Nicole (nicole.philip@ap-hm.fr)
DERCOLE Claude (claudedercolle@mail.ap-hm.fr)

VIROLOGIE :

GAZIN Céline (Celine.GAZIN@ap-hm.fr)
ZANDOTTI Christine (christine.zandotti@ap-hm.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIES :

GIRE Catherine (Catherine.gire@ap-hm.fr)
BOUBRED Farid (farid.boubred@ap-hm.fr)
MINODIER Philippe (philippe.minodier@ap-hm.fr)
GARCIA Patricia (patricia.garcia@ap-hm.fr)

NICE :

CPDPN :

PAQUIS Véronique (veronique.paquis@unice.fr)
TRASTOUR Cynthia (trastour.c@chu-nice.fr)

VIROLOGIE :

CANNAVO Isabelle (cannavo.i@chu-nice.fr)
GIORDANENGO Valérie (giordanengo.v@chu-nice.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

HAAS Hervé (haas.h@pediatrie-chulerval-nice.fr)
MARIOLI Sandrine (marioli.s@chu-nice.fr)
MAILLOTTE Anne-Marie (maillotte.am@chu-nice.fr)

Nouvelle-Aquitaine :

PAU :

VIROLOGIE :

VILLENEUVE Laurent (laurent.villeneuve@ch-pau.fr)
BOURROUILLOU Aude (aude.bourrouillou@ch-pau.fr)

BAYONNE :

VIROLOGIE :

LEYSSENE David (dleyssene@ch-cotebasque.fr)

OBSTETRIQUE:

LEVRIER Sophie (slevrier@ch-cotebasque.fr)

BORDEAUX :

CPDPN :

COATLEVEN Frédéric (frederic.coatleven@chu-bordeaux.fr)
ROQUAND-WAGNER Emilie (e.roquand-wagner@mspb.com)

OBSTETRIQUE :

COICAUD Marianne (marianne.coicaud@chu-bordeaux.fr)

PARIS Anne (a.paris@mspb.com)

VINCIENNE Marie (marie.vincienne@chu-bordeaux.fr)

VIROLOGIE :

GARRIGUE Isabelle (isabelle.garrigue@chu-bordeaux.fr)

LAFON Marie Edit (marie-edith.lafon@u-bordeaux.fr)

TRIMOULET Pascale (pascale.trimoulet@chu-bordeaux.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE:
Dr LOOT Maya (maya.loot@chu-bordeaux.fr)
BRISAUD Olivier (olivier.brissaud@chu-bordeaux.fr)
BERTRAND Clotilde (c.bertrand@mspb.com)

POITIERS:

CPDPN:

GOUA Valérie (v.goua@chu-poitiers.fr)
DUGUE MARECHAUD Martine (marechaud-dan@chu-poitiers.fr)

VIROLOGIE :

AGIUS Gérard (g.agius@chu-poitiers.fr)
BEBY-DEFAUX Agnès (agnes.begy-defaux@chu-poitiers.fr)
BOURGOIN Anne (a.bourgoin@chu-poitiers.fr)
GIRAUDEAU Gèneviève (g.giraudeau@chu-poitiers.fr)
LEVEQUE Nicolas (Nicolas.LEVEQUE@chu-poitiers.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

PARIZEL Aude (aude.parizel@chu-poitiers.fr)

NIORT :

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

CAMARD Odile (antoine.bedu@chu-limoges.fr)

LIMOGES :

CPDPN :

COSTE MAZEAU Perrine (perrine.costemazeau@chu-limoges.fr)
FIORENZA Maryse (maryse.fiorenza@chu-limoges.fr)

VIROLOGIE :

ALAIN Sophie (sophie.alain@chu-limoges.fr)
HANTZ Sébastien (sebastien.hantz@chu-limoges.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

BEDU Antoine (antoine.bedu@chu-limoges.fr)

ORL :

LERAT Justine (justine.lerat@chu-limoges.fr)

LIBOURNE :

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

NELSON Jean-René

Auvergne-Rhône-Alpes :

LYON :

CPDPN :

MASSARDIER Jérôme (jerome.massardier@chu-lyon.fr)
ATTIA Jocelyne (jocelyne.attia@chu-lyon.fr)
RUDIGOZ René (rene.rudigoz@chu-lyon.fr)
HUISSOUD Cyril (cyril.huissoud@chu-lyon.fr)
CHAMPION RASKIN Fabienne (fabienne.raskin@chu-lyon.fr)
GAUCHERAND Pascal (pascal.gaucherand@chu-lyon.fr)
DELAYER Delphine (delphine.delayer@chu-lyon.fr)

VIROLOGIE :

DOMENACH Vinca (vinca.domenach-icard@chu-lyon.fr)
ESCURET Vanessa (vanessa.escuret@chu-lyon.fr)
BILLAUD Genevieve (genevieve.billaud@chu-lyon.fr)
FROBERT Emilie (emilie.frobert@chu-lyon.fr)
MEKKI Yahia (yahia.mekki@chu-lyon.fr)
MILON Marie Paule (marie-paule.milon@chu-lyon.fr)
MORFIN-SHERPA Florence (florence.morfin-sherpa@chu-lyon.fr)
FICHEZ Axel (axel.fichez@chu-lyon.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

HME : CLARIS Olivier (olivier.claris@chu-lyon.fr)
Croix rouge : PICAUD Jean-Charles (jean-charles.picaud@chu-lyon.fr)
LABAUNE Jean-Marc (jean-marc.labaune@chu-lyon.fr)
JAMBON Gaëlle (gjambon@ch-stjoseph-stluc-lyon.fr)
BUTIN Marine (marine.butin@chu-lyon.fr)

OBSTETRIQUE :

ATTIA Jocelyne (jocelyne.attia@chu-lyon.fr)
CAILLOT-VAUDOYER Sandrine (sandrine.caillot-vaudoyer@chu-lyon.fr)
RASKIN Fabienne (fabienne.raskin@chu-lyon.fr)
THONNON Cyrielle (cyrielle.thonnon@chu-lyon.fr)
QUEIROS DA SILVA Catherine (catherine.queiros-da-silva@chu-lyon.fr)

CLERMONT-FERRAND :

CPDPN :

LAURICHESSE Hélène (helaurichesse@chu-clermontferrand.fr)
LEMERY Didier (dlemery@chu-clermontferrand.fr)

VIROLOGIE :

ARCHIMBAUD Christine (carchimbaud@chu-clermontferrand.fr)
BREBION Amélie (abrebion@chu-clermontferrand.fr)
HENQUELL Cécile (chenquell@chu-clermontferrand.fr)
MIRAND Audrey (amirand@chu-clermontferrand.fr)
REGAGNON Christelle (cregagnon@chu-clermontferrand.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

LABBE André (alabbe@chu-clermontferrand.fr)
POIRIER-CARTRON Véronique (vpoirier@chu-clermontferrand.fr)

OBSTETRIQUE :

GALLOT Denis (dgallot@chu-clermontferrand.fr)
CAHIERC Romain (rcahiere@chu-clermontferrand.fr)

GRENOBLE :

CPDPN :

JOUK Pierre-Simon (PSJouk@chu-grenoble.fr)

VIROLOGIE :

GERMI Raphaële (rgermi@chu-grenoble.fr)
LUPO Julien (JLupo@chu-grenoble.fr)
MORAND Patrice (pmorand@chu-grenoble.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

DEBILLON Thierry (tdebillon@chu-grenoble.fr)
EPIARD Chloé (cepiard@chu-grenoble.fr)

OBSTETRIQUE :

EQUY Véronique (vequy@chu-grenoble.fr)
ORL :
TROUSSIER Joelle (jtroussier@chu-grenoble.fr)

SAINT ETIENNE :
CPDPN:
PRIEUR Fabienne (fabienne.pieur@chu-st-etienne.fr)
VIROLOGIE :
PILLET Sylvie (sylvie.pillet@chu-st-etienne.fr)
POZZETTO Bruno (bruno.pozzetto@chu-st-etienne.fr)
BOURLET Thomas (thomas.bourlet@chu-st-etienne.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE:
PATURAL Hugues (hugues.patural@chu-st-etienne.fr)

AVIGNON :
VIROLOGIE:
PESENTI Delphine (pesenti.delphine@ch-avignon.fr)
PEDIATRIE NEONATOLOGIE :
MASSON Philippe (pmasson@ch-avignon.fr)

SAINT FLOUR :
OBSTETRIQUE :
VLADIMIROV Vladimir (vladimirov@ch-stflour.fr)

LABORATOIRE BIOMNIS :
VIROLOGIE :
JACOMO Véronique (veronique.jacomo@biomnis.com)

DOM-TOM :

MARTINIQUE :
CPDPN :
GUENERET Michèle (michele.gueneret@chu-fortdefrance.fr)
SCHAUB Bruno (bruno.schaub@chu-fortdefrance.fr)
OBSTETRIQUE :
JOLIVET Eugénie (eugenie.jolivet@chu-fortdefrance.fr)
VIROLOGIE :
CESAIRE Raymond (raymond.cesaire@chu-fortdefrance.fr)
NAJIOULLAH Fatiha (Fatiha.NAJIOULLAH@chu-martinique.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :
KETTERER-MARTINON Sophie (sophie.ketterer-martinon@chu-martinique.fr)

GUADELOUPE :

CPDPN :

JANKY Eustase (eustase.janky@chu-guadeloupe.fr)

VIROLOGIE :

HERMANN Cécile (cecile.hermann@chu-guadeloupe.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

Basse-Terre : SIBILLE Gérard (gerard.sibille@ch-labassetterre.fr)

LA REUNION :

CPDPN :

KAUFFMANN Edouard (edouard.kauffmann@chu-reunion.fr)

LAFFITTE Annick (annick.laffitte@chu-reunion.fr)

DORAY Bérénice (berenice.doray@chu-reunion.fr)

VIROLOGIE :

ROQUEBERT Bénédicte (benedicte.roquebert@chu-reunion.fr)

PEDIATRIE NEONATOLOGIE :

IACOBELLI Silvia (silvia.iacobelli@chu-reunion.fr)

BOUMAHNI Brahim (brahim.boumahni@chu-reunion.fr)

NOUVELLE CALEDONIE :

CPDPN :

sec.gynecoc@cht.nc

VIROLOGIE :

GOURINAT Ann-Claire (Ann-claire.gourinat@cht.nc)

PEDIATRIE :

CASTELLA Clément (clement.castella@cht.nc)

RAMAHOLIMIHASO Harisoa (harisoa.ramaholimihaso@cht.nc)

OBSTETRIQUE :

[BOUISSOU Emilie \(\[emilie.bouissou@cht.nc\]\(mailto:emilie.bouissou@cht.nc\)\)](mailto:BOUISSOU Emilie (emilie.bouissou@cht.nc)

POLYNESIE FRANCAISE :

VIROLOGIE :

LASTERE Stéphane (stephane.lastere@cht.pf)

MAYOTTE :

PEDIATRIE :

[KARIMOVA Saodat \(\[s.karimova@chmayotte.fr\]\(mailto:s.karimova@chmayotte.fr\)\)](mailto:KARIMOVA Saodat (s.karimova@chmayotte.fr)

Nouveaux au réseau en 2021

ANNEXE 2 :
MOOC Infection congénitale à CMV

Plan du cours

Partie 1 : Professionnels de santé

- [Introduction](#) (Yves Ville)
- [Chapitre 1 : Le virus, cycle de multiplication dans la cellule et dans l'organisme](#) (Référent : Marianne Leruez-Ville ; marianne.leruez@aphp.fr)
 - Le virus : classification, structure, diversité génétique (Jacques Fourgeaud)

- Tropisme cellulaire et mécanismes d'entrée (Marianne Leruez-Ville)
- Cycle de multiplication cellulaire et cibles des antiviraux (Sébastien Hantz)
- Réponse de l'hôte et échappement immunitaire : immunité et latence, (Stéphane Chavanas)
- Principaux antiviraux: modes d'action, efficacité, tolérance (Pierre Frange)
- QCM chapitre 1
- **Chapitre 2 : Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection congénitale à CMV** (Réfèrent : Marianne Leruez-Ville ; marianne.leruez@aphp.fr)
 - Épidémiologie de l'infection à CMV : séoprévalence dans le monde, en Europe et France, en fonction de l'âge (Sophie Alain)
 - Cycle du CMV dans l'organisme et modes de transmission (Jacques Fourgeaud)
 - Épidémiologie de l'infection chez la femme enceinte : prévalence, facteurs de risques (Marianne Leruez-Ville)
 - Épidémiologie de l'infection congénitale à CMV : prévalence, morbidité, mortalité (Marianne Leruez-Ville)
 - Caractéristique histologique de l'atteinte du placenta (Bettina Bessières)
 - Physiopathologie de l'atteinte auditive (Natacha Tessier)
 - Physiopathologie de l'atteinte du cerveau fœtal (Stéphane Chavanas)
 - QCM chapitre 2
- **Chapitre 3 : Prise en charge de l'infection maternelle** (réfèrent Yves Ville ; ville.yves@gmail.com)
 - Prévention de l'infection maternelle (Olivier Picone)
 - Dépistage (Valentine Faure-Bardon)
 - Aspect médico-économique du dépistage (Valérie Seror)
 - Signes cliniques de l'infection maternelle (Caroline Charlier-Woerther)
 - Outils diagnostiques : sérologie (Marianne Leruez-Ville)
 - Mises en situation : cas cliniques de sérologies à interpréter (4-5 cas : Jacques Fourgeaud, Marianne Leruez-Ville, Christelle Vauloup-Fellous)
 - Prévention de la transmission materno-fœtale : indications, mise en œuvre, efficacité, effets secondaires (Valentine Faure-Bardon)
 - Diagnostic de l'infection fœtale (Nicolas Bourgon)
 - QCM chapitre 3
- **Chapitre 4 : Prise en charge de l'infection du fœtus** (réfèrent Yves Ville ; ville.yves@gmail.com)
 - Signes échographiques (Pierre Macé)
 - Prise en charge : Bilan, pronostic (Yves Ville)
 - L'IRM du fœtus infecté par le CMV (David Grevent)
 - Mises en situation : cas cliniques (YV PM VF NB + SF)
 - Traitement du fœtus infecté: indications, modalités (Yves Ville)
 - Consultation post-natale (Valentine Faure-Bardon et Marianne Leruez-Ville)
 - QCM chapitre 4
- **Chapitre 5 : Prise en charge de l'enfant infecté** (réfèrent : Jean-François Magny ; jean-francois.magny@aphp.fr)
 - Le nouveau-né suspect d'infection congénitale : signes d'appel, bilan diagnostique et d'extension (Jean-François Magny)
 - Outils diagnostiques : PCR sang, urines, salive, Guthrie (Marianne Leruez-Ville et Tiffany Guillemot)
 - Mises en situation : cas cliniques de diagnostic néonatal et pièges à éviter (Marianne Leruez-Ville)
 - Imagerie cérébrale néonatale et pédiatrique (scanner/IRM) (David Grevent)
 - Indications thérapeutiques et suivi du traitement antiviral (Jean-François Magny)
 - Suivi et prise en charge audiophonologique : Qui ? Quels tests ? Quand ? Interprétation (Marine Parodi)
 - Appareillages et implants cochléaires : indications, résultats (Marine Parodi)
 - Atteinte vestibulaire : diagnostic, conséquence, prise en charge (Marine Parodi)
 - Atteinte ophtalmologique : quoi ? quand ? prise en charge (Romain Touze)
 - Devenir à long terme et facteurs pronostiques néonataux (Jean-François Magny)
 - Organisation du suivi / information des parents (Jean-François Magny)
 - QCM chapitre 5

Chapitre 6 : Perspectives et défis futurs (Réfèrent : Pierre Frange ; pierre.frange@aphp.fr)

- Vaccin en développement (Odile Launay)
- Quelles stratégies thérapeutiques pour le futur ? (Pierre Frange)
- Diagnostic non invasif (Nicolas Bourgon)

Partie 2 : Information grand public

Durée : 6h

Format : Jeu de rôle, mise en situation, micro-trottoir, interview, animations

1. Qu'est-ce que le CMV ?
2. Comment l'attrape-t-on (population à risque) ? Mon premier enfant a 2 ans et je souhaite arrêter ma contraception, quelles précautions prendre vis-à-vis du CMV ?
3. Comment éviter l'infection pendant la grossesse ?
4. Quelle est la période la plus à risque pour mon futur bébé ?
5. Quels sont les types de séquelles et les risques de séquelles si mon fœtus est infecté ? (% et type de handicap)
6. Quels sont les signes et les moyens de diagnostic d'une primo-infection pendant la grossesse ?
7. Quand faut-il faire une sérologie CMV ?
8. Est-ce remboursé par la sécurité sociale ?
9. Comment lire mes résultats de sérologie ?
10. Quand faire un test PCR ? A quoi sert-il et comment lire les résultats ?
11. Je suis enceinte et mon médecin me dit que le dépistage du CMV n'est pas une bonne idée, qu'en penser ?
12. Ma sérologie montre une infection, mon médecin ne connaît pas le CMV ? qui peut nous aider ?
13. Que faire en cas de sérologie évoquant une primo-infection ?
14. Que faire / quels risques en cas de sérologie évoquant une infection ancienne ? Si ma sérologie montre que j'ai eu une infection par le passé, suis-je protégée ?
15. J'ai déjà eu une infection par le passé comment savoir si je fais une réinfection/réactivation ? quels sont les risques pour mon bébé ?
16. Comment savoir si mon fœtus est infecté ?
17. Quels sont les risques de séquelles si mon fœtus est infecté ?
18. Existe-il un traitement pour les fœtus infectés ?
19. Quand et comment ce traitement est-il prescrit ?
20. Quelle est l'efficacité du traitement antiviral pendant la grossesse sur la transmission au fœtus ?
21. Existe-t-il des effets secondaires du valaciclovir pendant la grossesse ?
22. Quel est le suivi pour le fœtus s'il n'est pas infecté ?
23. Comment savoir si mon enfant est infecté à la naissance ?
24. Quels sont les signes d'une infection à CMV chez le nouveau-né ?
25. Y'a-t-il des examens particuliers à faire à la naissance pour savoir si mon bébé a été infecté ?
26. Est-ce que mon enfant est concerné par un suivi particulier ? pendant combien de temps mon enfant va-t-il être suivi ?
27. En quoi consiste le suivi de mon enfant infecté ? Pendant combien de temps ?
28. Chez quels nouveau-nés infectés par le CMV un traitement est-il indiqué ?
29. En quoi consiste le traitement du nouveau né ?
30. Puis-je allaiter mon bébé infecté par un CMV ?
31. Pendant combien de temps mon bébé va-t-il sécréter du CMV dans ses urines ?
32. Quel est le risque pour mes proches qui sont enceintes ? Que dois-je faire/ne pas faire ?
33. Mon enfant a une surdité/un handicap comment savoir si j'ai été infect e par un CMV puisque je n'ai pas eu de suivi ?
34. Quelle est la prise en charge de la surdité ?
35. Qu'est-ce qu'un implant cochléaire ? Quels sont les enfants concernés ?
36. J'ai eu une infection à CMV au début de ma précédente grossesse et j'ai préféré faire une IVG, je souhaite débuter une nouvelle grossesse, quels sont les risques vis-à-vis du CMV ? /
37. Mon précédent bébé a été infecté par un CMV, quels sont les risques vis-à-vis du CMV ?

Prélèvement salivaire



1. **Faire le prélèvement à distance d'une tétée (1 heure après)**
2. Ouvrir l'emballage stérile pour prendre l'écouvillon
3. **Vérifier qu'il n'y pas de lait dans la bouche du nouveau-né et si besoin éliminer le lait avec une compresse stérile.** Cette étape est importante car le lait maternel peut contenir du CMV et l'analyse serait alors faussée.
4. Appliquer l'écouvillon dans la face interne de la joue du nouveau-né pendant environ 20 à 30 secondes jusqu'à ce qu'il soit imbibé de salive.
5. Insérer l'écouvillon à l'intérieur du tube et le casser pour fermer le tube
6. Mettre l'étiquette du nouveau-né sur le tube

**Ecouvillon floqué
avec milieu de transport
compatible avec biologie
moléculaire**