

Looking into severe dengue : déterminants de la gravité de la dengue dans les territoires français d'outre-mer

La dengue est l'arbovirose la plus fréquente et constitue une menace importante pour la santé publique dans le monde entier. Le nombre annuel d'infection est estimée à 390 millions, dont 96 millions de cas symptomatiques. L'infection par le virus de la dengue (DENV) peut entraîner diverses manifestations allant de formes asymptomatiques à des formes plus graves de la maladie, ces dernières pouvant entraîner le décès. La dengue grave se caractérise par une fuite plasmatique importante, une hémorragie grave ou une défaillance d'un organe. La mortalité parmi les cas de dengue grave est généralement comprise entre 0 et 2 %, mais peut atteindre 10 % en cas de retard de soins. La découverte de nouveaux biomarqueurs permettant d'optimiser la prise en charge des patients est donc nécessaire et urgente. De nombreux facteurs ont été proposés comme étant associés à la dengue grave et pouvant servir de marqueurs pronostiques potentiels. Cependant, aucun d'entre eux n'a été activement utilisé pour anticiper la progression vers la dengue grave.

Les territoires français d'outre-mer répartis tout autour du globe (Amériques, océan Indien, Océanie) et tous concernés par la circulation du DENV, ont une situation exceptionnelle pour surveiller et étudier le DENV dans sa diversité génétique globale, mais aussi dans des environnements et des populations différents.

Nous faisons l'hypothèse qu'en collectant et en analysant les données cliniques, génétiques, virologiques et immunologiques de cas de dengue en Guadeloupe, Martinique, Guyane française, La Réunion, NouvelleCalédonie et Polynésie française nous pourrions identifier de nouveaux déterminants de la survenue de la dengue grave, et dont certains pourraient être utilisés pour optimiser la prise en charge des patients. Notre objectif principal est donc d'identifier de nouveaux déterminants de la dengue grave afin d'optimiser les soins des patients. Ce projet permettra de mettre en place une étude de grande ampleur avec la caractérisation complète (clinique, génétique, virologique et immunologique) de centaines de patients ayant des antécédents génétiques divers, recrutés sur une grande partie de l'aire de répartition géographique du DENV.

Pour étudier les déterminants de la dengue grave, nous nous appuierons sur la cohorte CARBO, qui inclut des enfants et des adultes consultant un centre hospitalier en France hexagonale ou dans les territoires d'outre-mer. Elle permettra la collecte et la standardisation des données cliniques, génétiques, virologiques et immunologiques des cas confirmés de dengue sur l'ensemble des territoires français. Pour favoriser l'intégration des données des patients dans une base de données partagée et pour faciliter les échanges de ressources biologiques entre les sites, nous structurerons un réseau interterritorial de partage d'échantillons et de données reliant les territoires français d'outre-mer. En utilisant les données collectées dans le cadre de ce projet, nous étudierons les associations entre les facteurs liés à l'hôte et au virus et les résultats cliniques afin de construire des modèles multivariés et d'obtenir une vision systémique des déterminants de la dengue grave : étude génétique et phylogénétique des déterminants viraux de la DS, identification des biomarqueurs viraux de la gravité de la dengue grave (protéine NS1, suivi de la réponse immunitaire et décryptage des infections antérieures à flavivirus), identification des facteurs génétiques de variation de la réponse immunitaire innée antivirale au cours de la dengue

grave, recherche de variantes génétiques rares et communes au cours de la dengue grave, caractérisation de l'association entre le métabolisme des lipides et la dengue grave, et recherche d'auto-anticorps contre les IFN de type I au cours de la dengue grave. Un point central de ce travail d'analyse sera d'identifier les facteurs pouvant être facilement appliqués comme biomarqueurs pour optimiser la prise en charge des patients, seuls ou dans le cadre d'un modèle intégré. Nous souhaitons que les ressources et la structuration établis dans le cadre de LSDengue dépassent ce cadre et fournissent une base solide pour la préparation et le contrôle des virus émergents, en particulier les arbovirus, sur les territoires français.



**PEPR D'UNE STRATEGIE NATIONALE
APPEL À PROJETS
2023**
PEPR MIE

DOCUMENT PRÉSENTATION PROJET

LSDengue

Acronyme	LSDengue		
Titre du projet en français	Déterminants de la dengue grave dans les territoires français ultramarins		
Titre du projet en anglais	Looking into severe dengue : determinants of severe dengue in French overseas territories		
Mots-clefs	Emerging and reemerging infectious diseases; epidemic preparedness; biological mechanisms; host-pathogen interactions; physiopathogenesis; biomarkers; risk factors		
Établissement porteur	CHU de Martinique, France		
Responsable du projet	Prénom, Nom, Qualité		
	André Cabié, PU-PH		
	Courriel	Téléphone	
	andre.cabie@chu-martinique.fr	+596595559613	
Durée du projet	36 mois		
Aide totale demandée (merci d'inclure les allocations de recherche)	2 082 853 €	Coût complet	4 419 565 €

Liste des unités de recherche impliquées :

Indiquer pour chaque unité de recherche le numéro RNSR (Répertoire national des structures de recherche).

Unités de recherche	Établissement de tutelle
CIC 1424 Antilles Guyane 200820137H, site Martinique	CHU de Martinique
CIC 1424 Antilles Guyane 200820137H, site Guyane	CH de Cayenne
CIC 1424 Antilles Guyane 200820137H, site Guadeloupe	CHU de Guadeloupe
CIC 1410 La Réunion 200318009S	CHU de La Réunion
UVE 200817677J	Inserm
Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie 195522890F	Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie
Institut Pasteur de Guyane 194022845X	Institut Pasteur de Guyane
PIMIT 201521693U	Université de La Réunion
Unité de génétique évolutive humaine 200718105D	Institut Pasteur
MIVEGEC 201119437J	IRD
Imagine 200724137K	Inserm

Liste des projets liés :

Le cas échéant, listes des projets financés par le PIA/France 2030 auxquels ce projet est lié (Labex, etc.) :	<i>Acronyme du(des) projet(s), préciser le type de projet</i> Aucun
Le cas échéant, autres projets auxquels ce projet est lié :	<i>Acronyme du(des) projet(s), préciser le type de projet</i> ARBOGEN CARBO, french arbovirosis cohort ARBONEURO Antilles Data Hub