

Cohorte ARBOVIROSES (CARBO)

Investigateur coordonnateur: Pr André CABIE

Dr Alexandre DUVIGNAUD

CHU et Université de Bordeaux

Co-animateur GT CARBO - ArboFrance

Réunion de recherche West Nile

Mercredi 24 septembre 2025

Réunion recherche WNV - 24/09/2025

Contexte

- > Face à l'évolution épidémiologique des arboviroses, il est devenu nécessaire de mettre en place de **grandes études de cohorte, prospectives et multicentriques**, afin:
 - De définir les formes sévères des arboviroses
 - D'en rechercher les facteurs prédictifs
 - De mener des études physiopathologiques

Etude CARBO : objectif principal

Décrire les facteurs:

- Démographiques,
- Cliniques,
- Biologiques,
- Virologiques,
- Immunologiques,
- Génétiques,

associés à, ou prédictif de la survenue d'une **évolution grave d'une arbovirose** (état de choc, hémorragie interne, défaillance viscérale, décès), dans une cohorte d'enfants et d'adultes atteints d'une arbovirose confirmée, pris en charge en milieu hospitalier en France (départements et régions d'outre-mer et France hexagonale)

Etude CARBO : objectifs secondaires

Décrire les facteurs:

- Démographiques,
- Cliniques,
- Biologiques,
- Virologiques,
- Immunologiques,
- Génétiques,

associés à, ou prédictif de la survenue **d'une ou plusieurs complications** spécifiques de chacune des arboviroses:

forme hémorragique (dengue hémorragique),

forme neurologique (Zika virus, West Nile virus),

forme chronique (chikungunya)

Etude CARBO

- Cohorte de patients présentant une arbovirose confirmée biologiquement:
 - RT-PCR plasmatique ou urinaire
 - Détection de l'antigène NS1 (dengue)
 - Apparition ou augmentation significative d'IgG dirigées contre un arbovirus sur un sérum prélevé précocement (au cours de la 1^{ère} semaine suivant le début des symptômes) et un autre prélevé au moins 10 jours plus tard
- Recherche impliquant la personne humaine de type 1 (RIPH1), hors produits de santé, avec collection biologique et données anonymisées associées
- Réalisée sur 8 centres (3 DFA + Bichat, Bordeaux, La Pitié Salpêtrière, Saint-Denis de la Réunion, Saint-Paul)

Etude CARBO

- Promoteur
 - CHU de Martinique
- Centre méthodologie et gestion
 - CIC Antilles Guyane, site Martinique
- Gestion des données et des collections
 - Responsabilité et usage dans chaque territoire
 - Mise en commun des données et des collections selon projet (cf. LSDengue)

Inclusion

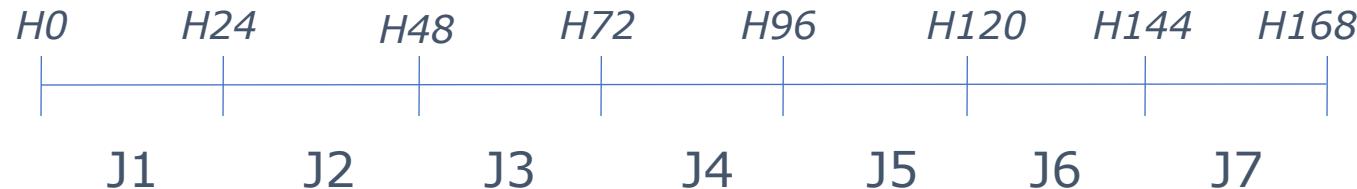
Inclusion de toutes les suspicions clinico-biologiques ou toutes les confirmations d'arboviroses adulte et enfant (inclusion dans les **7 jours** du début des symptômes et jusqu'au **21^{ième} jour** pour les formes graves) présentant:

AU MOINS 2 DES SIGNES suivants:

fièvre, céphalées, arthralgies, éruptions, myalgies, douleurs abdominales, hémorragie, thrombopénie

ou

* Pour les enfants <6 ans : signalement d'une fièvre le jour de l'inclusion accompagné éventuellement d'une douleur



Critères d'inclusion et non inclusion

Inclusion

Adulte, enfant ou nouveau né ($\geq 2.5\text{kg}$ le jour de l'inclusion)

Recours à des services hospitaliers participant à la recherche (urgences, hospitalisation complète, hospitalisation de jour, consultation externe)

Acceptation de participer à la recherche

Non inclusion

Pas de suivi possible après la première visite

Patients ou titulaire de l'autorité parentale non affiliés ou non bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale

Calendrier de suivi à partir du début des symptômes/ ADULTE

	Sélection	Suivi Commun : Arbovirose										CHIKV
N° de visite	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	T1	T2	T3	T4
Jours depuis le début des symptômes	J1 à J7 (à J21 pour formes graves)	J3 à J4	J5-J7	J8-J10	J21	S6	S12	M6	M12	M18	M24	M36
Période de l'étude	I				II				III			
Questionnaires	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Données cliniques et paracliniques	x	x	x	x	x	x	x	x	Tel	Tel	Tel	Tel
Prélèvement : Tube (Vol)												
Serothèque : 1 sec (7ml)	x			x	x	x	x	x				
Plasmathèque : 1 EDTA (7ml)	x	x	x	x	x	x	x	x				
DNAthèque : 1 EDTA (7ml)	x											
RNAthèque : 1 PAXgene (2.5ml) ou 1 EDTA (7 ml)	x											
Cellulothèque : 3 CPT (3x8=24ml) ou 2 tubes héparines (7ml)	x											
Uries	x	x	x	x	x	x	x	x				
Volume total maximum prélevé	44 ml	7ml	7ml	14ml	14ml	14ml	14ml					

Calendrier de suivi à partir du début des symptômes/ ENFANT ≤ 16 ans

			Sélection	Suivi Arbovirose				
N° visite	V0	V1	V2	V3	V4	V5-T1		
Jours depuis le début des symptômes	J1 à J7 (à J21 pour formes graves)	J3 à J4	J5 à J7	J8 à J10	J21	S12 et M6 ²		
Période de l'étude	I					II	III	
Questionnaires		x	x	x	x	x	x	x
Données cliniques et paracliniques		x	x	x	x	x	x	Tel
	Volumes de prélèvement en fonction du poids							
Condition du prélèvement	3-17kg	17-30kg	>30 kg					
Serothèque : 1 sec	1 x 500µl	1 x 2ml	1 x 7ml	x			x	
Plasmathèque : 1 EDTA	1 x 500µl	1 x 2ml	1 x 7ml	x		x*	x	
DNAthèque : 1 EDTA	1 x 500µl	1 x 2ml	1 x 7ml	x				
RNAthèque : 1 EDTA ou PAXGENE	1 x 500µl	1 x 2.5ml	1 x 2.5ml	x				
Uries				x	x		x	

* Un prélèvement unique

Les spécificités induites par la recherche

- Une information et un recueil de consentement qui augmentent le temps d'explication au moment de l'inclusion
- Des tests génétiques
- Un suivi standardisé avec le remplissage d'un cahier d'observation
- Des prélèvements constituant une collection d'échantillons biologiques
- 3 questionnaires à faire passer au patient:
 - 1 questionnaire sur l'état général (qualité de vie)
 - 2 questionnaires sur l'atteinte articulaire (MDHAQ et RAPID3) dès S12 (CHIK)

L'information et le consentement

L'information est donnée par un médecin investigateur qui :

- Présente l'étude et précise que la prise en charge du patient restera inchangée qu'il accepte ou refuse de participer à l'étude
- Remet la note d'info au participant, répond à ses questions et lui laisse le temps de réfléchir si nécessaire

**2 consentements en 2 exemplaires (général + analyses génétiques)
soit 4 exemplaires à compléter et à signer**

3 cas de figure

- o **Mineur:** note d'info adaptée à l'âge à remettre au mineur + signature du consentement par le ou les représentant(s) de l'autorité parentale
- o **Adulte:** le patient signe et complète lui-même le document
- o **Patient dans le coma (situation d'urgence):** le représentant du patient signe et complète les documents. Le patient signera dès qu'il le pourra un consentement « Poursuite d'étude »

Le e-CRF CARBO

11 Feuilles de CRF spécifiques au patient et au temps de l'étude

1. Visite inclusion
2. Examen clinique
3. Dossier de suivi
4. Cahier examens complémentaires
5. Module réanimation
6. Module suivi neurologique
7. Module comorbidité
8. Contact téléphonique M6 et M12-36
9. Fiche décès
10. Fiche sortie d'étude
11. Dossier d'évaluation

Valorisation CARBO

- Publications
 - Cabié A, Ledrans M, Abel S. Chikungunya Virus Infections. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:93-5.
 - Rozé B, Najioullah F, Fergé JL, Apetse K, Brouste Y, Césaire R, et al. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. *Euro Surveill* 2016;21:30154.
 - Rozé B, Najioullah F, Signate A, Apetse K, Brouste Y, Gourgoudou S, et al. Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016. *Euro Surveill.* 2016;21:30205.
 - Rozé B, Najioullah F, Fergé JL, Dorléans F, Apetse K, Barnay JL, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated With Zika Virus Infection in Martinique in 2016: A Prospective Study. *Clin. Infect. Dis.* 2017;65:1462-8.
 - Matusali G, Houzet L, Satie AP, Mahé D, Aubry F, Couderc T, et al. Zika virus infects human testicular tissue and germ cells. *J Clin Invest* 2018;128:1-14.
 - Lannuzel A, Fergé JL, Lobjois Q, Signate A, Rozé B, Tressières B, et al. Long-term outcome in neuroZika: When biological diagnosis matters. *Neurology* 2019;92:e2406-20.
 - Cousien A, Abel S, Monthieux A, Andronico A, Calmont I, Cervantes M, et al. Assessing Zika Virus Transmission Within Households During an Outbreak in Martinique, 2015-2016. *Am. J. Epidemiol.* 2019;188:1389-96.
 - Bertolotti A, Thioune M, Abel S, Belrose G, Calmont I, Césaire R, et al. Prevalence of chronic chikungunya and associated risks factors in the French West Indies (La Martinique): A prospective cohort study. *PLOS Negl Trop Dis* 2020;14:e0007327.
 - Carras M, Maillard O, Cousty J, Gérardin P, Boukerrou M, Raffray L, et al. Associated risk factors of severe dengue in Reunion Island: A prospective cohort study. *PLOS Negl Trop Dis* 2023;17:e0011260.
 - Ciesielski V, Cartron M, Houzet L, Kuassivi NO, Abiven H, Guillou YM, et al. [Chikungunya Virus replicates in the human testis and transiently decreases testosterone production in infected men]. *Virologie (Montrouge)* 2023;27:210-2.
 - Garcia-Van Smévoorde M, Piorkowski G, Emboulé L, Dos Santos G, Loraux C, Guyomard-Rabenirina S, et al. Phylogenetic Investigations of Dengue 2019-2021 Outbreak in Guadeloupe and Martinique Caribbean Islands. *Pathogens* 2023;12:1182.
 - Fera C, Maillard O, Joly E, Diallo K, Mavingui P, Koumar Y, et al. Descriptive and comparative analysis of mucocutaneous manifestations in patients with dengue fever: A prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2024;38:191-6.
 - Klutting R, Piorkowski G, Rousset D, Cabié A, Frumence E, Lagrave A, et al. Molecular epidemiology identifies the expansion of the DENV2 epidemic lineage from the French Caribbean Islands to French Guiana and mainland France, 2023 to 2024. *Euro Surveill* 2024;29:2400123.
 - Maillard O, Fera C, Joly E, Diallo K, Mavingui P, Diarra YM, et al. Mucocutaneous Manifestations in Patients with Dengue Fever: From the EPIDENGUE Cohort on Reunion Island. *Acta Derm Venereol* 2024;104:adv40334.
- Partenariat industrie
 - Biomérieux

Perspectives

- **Création d'un GT CARBO au sein d'ArboFrance (07/2025)**
- Ambition = renforcer l'attractivité de CARBO
 - Appropriation par les investigateurs
 - Intérêt des bailleurs et des partenaires
- Objectifs :
 - Lever les freins à la mise en œuvre :
 - Promotion
 - Partage des données et échantillons ⇔ gouvernance
 - Ergonomie du schéma et des outils d'investigation
 - Redéfinir la stratégie scientifique :
 - Cas d'usage en rapport avec les enjeux actuels et futurs
 - Projets applicatifs ⇔ recherche translationnelle et partenariats industriels