

**Hépatite herpétique en réanimation : étude de cohorte
rétrospective, multicentrique, observationnelle – Etude ALIVE-
HSV**

**PROTOCOLE DE RECHERCHE N’IMPLIQUANT PAS LA
PERSONNE HUMAINE**

Version N°1.0 du 21/10/21

Investigateur Coordonnateur (Responsable de la mise en œuvre) :

Prénom NOM : Thomas FRAPARD

Service : Médecine Intensive et Réanimation

Hôpital : CHU Henri Mondor

Coordonnées : t.frapard@gmail.com

Responsable scientifique : Pr Nicolas DE PROST

Service : Médecine Intensive et Réanimation

Hôpital : CHU Henri Mondor

1. RESUME

Titre		Hépatite herpétique en réanimation : étude de cohorte rétrospective, multicentrique, observationnelle
Titre court / acronyme		Acute Liver Failure Due to HSV – ALIVE-HSV
Equipe(s) projet	Nombre d'équipes associées à l'étude, recherche ou évaluation :	
	Nom, titre et fonction du responsable de l'équipe coordinatrice :	Thomas FRAPARD, interne en médecine intensive et réanimation – Service de Médecine Intensive et Réanimation, Hôpital Henri Mondor
Contexte de l'étude, recherche ou évaluation		<p>Une hépatite aigue sévère est une conséquence rare et grave d'une agression hépatique dont les causes peuvent être variées. Son évolution peut conduire à une hépatite fulminante voir à une défaillance multi-viscérale fatale en l'absence de transplantation hépatique. Parmi ses causes, l'une des moins rapportées dans la littérature médicale est l'infection par les virus <i>Herpes Virus Simplex</i> (HSV). Cette étiologie est classiquement à évoquer en cas d'insuffisance hépatique fébrile, en présence d'une immunodépression et de signes cutanés. Biologiquement, l'élévation des transaminases est marquée et le pronostic est sombre avec une mortalité allant jusqu'à 60%.</p> <p>Cependant, ces données reposent sur des séries de cas de faible effectif. Un retard diagnostique était fréquemment rapporté, avec seulement 30% (n=6/20) des patients qui recevaient un traitement antiviral par aciclovir. Ainsi, dans ce contexte de pathologie sévère, peu étudiée, disposant d'un traitement étiologique qui est peu utilisé, faute de diagnostic posé, il semble intéressant de mieux phénotyper ces patients.</p> <p>L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques clinico-biologiques et le pronostic de patients admis en réanimation ou unité de soins continus pour une hépatite aigue sévère et une infection à HSV prouvée.</p>
Objectifs principal et secondaires		<ul style="list-style-type: none"> - Décrire les caractéristiques clinico-biologiques des hépatites aiguës sévères associées à HSV - Rapporter le pronostic de ces patients (transplantation hépatique, mortalité hospitalière)

	- Mettre en évidence les facteurs associés au pronostic (comorbidités, défaillances d'organes, retard diagnostique et thérapeutique)
Préciser en quelques lignes la justification d'intérêt public de l'étude, la recherche ou l'évaluation	L'étude des caractéristiques cliniques des patients admis pour une hépatite aigüe sévère à HSV permettra de mieux identifier les facteurs de risque d'évolution vers une hépatite fulminante, les facteurs pronostiques de décès et les éléments diagnostiques de cette pathologie, en connaître les déterminants et éventuellement améliorer sa prise en charge thérapeutique.
Type d'étude (cohorte rétrospective, cas témoin...)	Etude de cohorte rétrospective multicentrique observationnelle sur données. Recherche non interventionnelle hors Loi Jardé
Population concernée (critères d'inclusion et de non inclusion)	<u>Critères d'inclusion :</u> -Age \geq 18 ans -Hépatite aigüe sévère définie par : TP < 50% ET évoluant depuis moins de 12 semaines ET sans notion de maladie chronique du foie sous-jacente -Infection par HSV prouvée (PCR positive dans le sang ou sur ponction-biopsie hépatique) <u>Critères de non inclusion :</u> -Patient ou famille ayant exprimé une opposition au recueil des données du dossier médical
Taille de la population d'étude	N/A
Origine des données de santé (source(s) utilisées)	Dossier médical et compte-rendu d'hospitalisation
Mode de recueil des données à caractère personnel (papier, électronique...) et lieu d'hébergement de la base de données	Les données des patients seront recueillies par les investigateurs des centres participants à partir du dossier médical et/ou des comptes-rendus d'hospitalisation des patients et colligées dans un cahier d'observation informatisé, anonymisé envoyé par l'investigateur principal. La base de données sera complétée par l'investigateur principal, informatisée, sécurisée par un mot de passe, hébergée sur un ordinateur sécurisé sur le site de l'investigateur coordonnateur.
Méthode	Les données quantitatives seront exprimées en moyenne (écart type) ou médiane (interquartile) selon leur distribution normale ou non. Les données quantitatives seront comparées par un test de Student ou un test non paramétrique de Mann-Whitney selon que la distribution de la variable soit normale ou pas. Les données qualitatives seront comparées par un test du Chi-2 ou un test exact de Fisher. Les tests seront bilatéraux et une valeur de P < 0.05 sera considérée comme statistiquement significative.

Circuit des données à caractère personnel et modalité de protection de leur confidentialité	Cahier de recueil de données anonymisé sous format papier, rempli à partir du compte-rendu d'hospitalisation et du dossier médical par les co-investigateurs de chaque centre. Base de données informatique, sécurisée par un mot de passe, hébergée sur un ordinateur sécurisé sur le site de l'investigateur coordinateur : Service de Médecine Intensive et Réanimation – Hôpital Henri Mondor, Créteil.
Principales variables et méthode d'analyse des données	Les variables recueillies seront les caractéristiques démographiques des patients, les principales comorbidités (cancer solide ou hématologique, traitement immunosuppresseur, allogreffe ou autogreffe de cellules souches hématopoïétiques,...), la sévérité de l'insuffisance hépatique, les éléments diagnostiques de l'infection à HSV, les caractéristiques clinico-biologiques (fièvre, atteinte cutanée, bilan hépatique), le traitement antiviral (et le délai avant initiation), l'évolution vers une hépatite fulminante, le recours à la transplantation, les scores IGS II et SOFA à l'admission en réanimation, la nécessité de recours à une intubation oro-trachéale et la nécessité d'épuration extra-rénale pendant le séjour. Mortalité à J28, en réanimation, hospitalière.
Calendrier et organisation de l'étude, recherche ou évaluation	Recueil rétrospectif des données sur une période de 10 ans.

2. LIENS : CONFLITS D'INTERET

Aucun

3. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

Une hépatite aigüe sévère est une conséquence rare et grave d'une agression hépatique dont les causes peuvent être variées. Elle est définie par une coagulopathie (TP < 50%) évoluant depuis moins de 12 semaines, en l'absence d'une pathologie hépatique sous-jacente. [1,2] Son évolution peut conduire à une hépatite fulminante (hépatite aigüe sévère associée à une encéphalopathie) voire à une défaillance multi-viscérale fatale en l'absence de transplantation hépatique. Parmi ses causes, l'une des moins décrites est l'infection par les virus *Herpes Virus Simplex* (HSV).

Cette étiologie est à évoquer en cas d'insuffisance hépatique fébrile, chez un patient immunodéprimé ou une femme enceinte, et un rash cutané est parfois associé. Biologiquement, l'élévation des transaminases est marquée (la valeur médiane des ASAT était de 7792 UI/L

contre 1730 à 2900 UI/L pour les autres causes d'HF dans la série de Little et al.) et le pronostic est particulièrement sombre avec une mortalité allant jusqu'à 60% (contre 19 à 36% pour les autres causes d'HF).

Un retard diagnostique était fréquemment rapporté dans la série de cas la plus récemment publiée, avec seulement 30% (n=6/20) des patients qui recevaient un traitement antiviral par aciclovir. [3] De même, une étude portant sur la rentabilité diagnostique de la recherche de virus hépatotropes par *New Generation Sequencing* (NGS) dans une cohorte rétrospective de 204 HF de diagnostic indéterminé retrouvait 4 cas d'infections par HSV1 non diagnostiqués lors de la prise en charge. [4] Le recours à la transplantation était important, de 25% dans la série de Little et al. Dans une autre série, 50% (2/4) des patients étaient transplantés et développaient une forme disséminée d'infection à HSV au décours malgré un traitement par aciclovir. [5]

Les données actuellement disponibles proviennent cependant de séries de cas de faible effectif. [3–9] Ainsi, dans ce contexte de pathologie sévère, peu étudiée, disposant d'un traitement étiologique qui est peu utilisé faute de diagnostic posé il semble intéressant de mieux phénotyper ces patients.

L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques clinico-biologiques et le pronostic de patients admis en réanimation ou unité de soins continus pour une hépatite aigue sévère et une infection à HSV prouvée.

4. OBJECTIFS DE L'ETUDE ET CRITERES D'EVALUATION

a. Principal :

1.1.1. Objectif

Déterminer le pronostic des hépatites aiguës sévères à HSV admises en réanimation

1.1.2. Critères d'évaluation

Mortalité hospitalière et recours à la transplantation hépatique

b. Secondaires :

1.1.3. Objectifs

- Décrire les caractéristiques clinico-biologiques des hépatites aiguës sévères associées à HSV
- Identifier les facteurs associés au pronostic (comorbidités, défaillances d'organes, retard diagnostique et thérapeutique)

1.1.4. Critères d'évaluation

- Caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques à l'admission en réanimation
- Variables disponibles dans les 24 1^{ères} heures de l'admission, associées au décès hospitalier et au recours à la transplantation hépatique

5. METHODE ET POPULATION

a. Type d'étude

Etude de cohorte observationnelle rétrospective multicentrique incluant les patients éligibles admis de manière consécutive dans les centres participants sur une période de 15 ans.

b. Catégorie de la recherche

Recherche non interventionnelle sur données (hors Loi Jardé)

c. Justification de la qualification

Le recueil des données analysées se fera à partir de la réutilisation secondaire des données à partir de dossiers médicaux sans que de nouvelles informations ou examens ne soient recueillies auprès des participants. Nous utiliserons un cahier d'observation préalablement établi.

d. Sources des données et centres participants

La source des données est le dossier médical. Un cahier d'observation papier sera mis à disposition des co-investigateurs de chaque centre pour recueillir les données ne pouvant être retrouvées dans le compte rendu d'hospitalisation.

Les cahiers d'observation seront anonymisés et n'y figureront que les initiales du patient avec le code du centre et le numéro d'inclusion.

Les centres participants seront sélectionnés s'ils se conforment aux lois et règlements en matière d'information des patients ou de leurs proches, et en particulier avoir informé les patients de leur droit d'opposition et d'avoir fourni les coordonnées où contacter le responsable du traitement des données quelques soit le support (livret d'accueil, support collectif).

La base de données qui sera constituée fera l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté.

e. Population étudiée

Critères d'inclusion :

- Age \geq 18 ans

- Hépatite aiguë sévère définie par : TP < 50% ET évoluant depuis moins de 12 semaines ET sans pathologie hépatique sous-jacente
- Infection par HSV prouvée (PCR positive dans le sang ou sur ponction biopsie hépatique)

Critères de non inclusion :

- Patient ou famille ayant exprimé un refus de conservation ou d'utilisation des données médicales

f. Retombées attendues

L'étude des caractéristiques cliniques des patients admis pour une hépatite aiguë sévère en lien avec une infection par HSV permettra de mieux identifier les facteurs de risque, les facteurs pronostiques et les éléments diagnostiques de cette pathologie pour mieux en connaître les déterminants et améliorer la prise en charge thérapeutique.

g. Balance bénéfico-risque

S'agissant d'une étude rétrospective n'impliquant pas la personne humaine, il n'existe pas de risque de cette recherche.

6. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

a. Chronologie de l'étude

Nous prévoyons d'inclure les patients admis sur une période de 15 ans (du 01/01/2006 au 31/12/2021).

b. Aspects statistiques

Les données quantitatives seront exprimées en moyenne (écart type) ou médiane (interquartile) selon leur distribution normale ou non. Les données quantitatives seront comparées par un test de Student ou un test non paramétrique de Mann-Whitney selon que la distribution de la variable soit normale ou pas. Les données qualitatives seront comparées par un test du Chi-2 ou un test exact de Fisher. Les facteurs associés à la survie à J28 seront analysés en régression logistique uni- et multivariée.

Les tests seront bilatéraux et une valeur de $P < 0.05$ sera considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique sera réalisée à l'aide des logiciels SPSS Base 18 (SPSS Inc, Chicago, IL) et R 2.10.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

7. GESTION DES DONNEES

a. Sources et circuit des données

Les données seront recueillies à partir des dossiers de patients. Un cahier d'observation papier sera transmis aux co-investigateurs désignés au sein de l'étude, qui se chargeront de sélectionner les patients au sein de leur centre et de compléter les données du cahier d'observation de manière anonyme qui seront au décours envoyé à l'investigateur principal.

Les données seront ensuite colligées par l'investigateur principal dans une base de données informatique sécurisée par un mot de passe, sur l'ordinateur professionnel, institutionnel de l'investigateur principal également protégé par un mot de passe. Celle-ci sera totalement anonymisée et aucune donnée nominative ne sera recueillie. Les principaux identifiants clés des données sont le numéro centre et le numéro patient.

b. Conservation des documents et des données

Les documents et données de la recherche seront conservés pendant 15 ans après la fin de la recherche.

c. CNIL

La recherche répond à la méthodologie de référence MR-004, qui encadre les traitements de données à caractère personnel à des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine. Les données recueillies proviennent du dossier médical des patients. Aucune donnée nominative n'est recueillie. Aucune donnée ne sera issue de bases de données préexistantes.

Le projet sera enregistré dans le registre interne RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données).

d. Nature des données recueillies

Les données recueillies seront les suivantes :

1. Données démographiques et antécédents médicaux :
 - a. Age, genre, taille, poids, IMC (kg/m^2)

- b. Antécédents médicaux : diabète, HTA, cardiopathie, insuffisance respiratoire chronique ou BPCO, insuffisance rénale chronique, cirrhose, immunodépression
 - c. Si immunodépression préciser type : greffé d'organe solide, corticothérapie, VIH
 - d. Traitements avant hospitalisation : AINS, corticothérapie, prophylaxie anti HSV
2. Caractéristiques cliniques à l'admission et pendant le séjour en réanimation :
- a. IGS2 à l'entrée en réanimation
 - b. Score SOFA à l'entrée en réanimation
 - c. Nécessité de catécholamines (dose maximale et durée)
 - d. Nécessité de ventilation mécanique (durée)
 - e. Nécessité d'épuration extra-rénale pendant le séjour
 - f. Durée d'hospitalisation en réanimation et durée d'hospitalisation globale
 - g. Survie à J28, survie en sortie de réanimation, survie en sortie d'hospitalisation
3. Caractéristiques en lien avec l'hépatite fulminante :
- a. Score MELD et TP à l'admission
 - b. Nadir du TP
 - c. Bilan étiologique biologique (ag Hbs, PCR Hbs, PCR VHE, PCR VHA, IgG, IgA, IgM, FAN, anti tissus, dosage paracétamol)
 - d. Recours à la biopsie hépatique et résultat
 - e. Evolution vers une hépatite fulminante (apparition d'une encéphalopathie)
 - f. Recours à la transplantation
4. Caractéristiques en lien avec l'infection HSV
- a. Délai des symptômes avant hospitalisation
 - b. Signes cliniques au diagnostic : température à l'admission (et T° maximale), signes cutanés (rash, vésicules)
 - c. Autres atteintes d'organe : Neurologique, trachéo-bronchique, myocardique, autre
 - d. Diagnostic : PCR sang, PCR tissu
 - e. Antiviral : délai entre premiers symptômes et première administration d'aciclovir. Dosage.
5. Données biologiques :
- a. INR, TP et facteur V à l'entrée en réanimation et au nadir
 - b. Créatinine et urée à l'entrée en réanimation
 - c. Hémoglobine, Globules Blancs et Plaquettes à l'entrée en réanimation

- d. ASAT, ALAT, Bilirubine à l'entrée en réanimation et au pic
- e. Lactate à l'entrée en réanimation

e. Confidentialité des données

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au porteur de projet par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) resteront confidentielles. Seule la première lettre du nom du sujet et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

8. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

a. Demande d'avis

Le protocole de recherche est soumis à l'évaluation du comité d'éthique de la Société de Réanimation de Langue Française.

b. Modalités d'information de la population concernée

Il s'agit d'une étude épidémiologique non interventionnelle sur données. Les centres retenus seront ceux chez qui une information des patients ou de leurs proches est faite sur l'utilisation de leurs données cliniques à des fins d'études scientifiques et de publications.

c. Mode de financement

Aucun.

d. Demande d'avis au Comité d'éthique et balance bénéfico-risque

Un avis éthique est sollicité auprès de la Commission d'Ethique de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF). Il s'agit d'une étude purement observationnelle, n'impliquant pas la personne humaine au sens où elle ne relève pas de la loi Jardé, pour laquelle la balance bénéfico-risque de la participation des patients est favorable.

9. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats. L'ordre des auteurs sera fonction de la contribution effective à la recherche. Il sera fait mention des

professionnels de santé ayant contribué à l'élaboration des données cliniques utilisées ou leurs représentants dans les publications scientifiques qui découleront de l'étude.

10. CONFLIT D'INTERET

Le Dr Thomas Frapard (investigateur coordinateur) et le Pr Nicolas de Prost (responsable scientifique) n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

11. BIBLIOGRAPHIE

1. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet*. 2019;394:869–81.
2. Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2013;369:2525–34.
3. Little L, Rule J, Peng L, Gottfried M, Lee WM, Acute Liver Failure Study Group. Herpes Simplex Virus-Associated Acute Liver Failure Often Goes Unrecognized. *Hepatology*. 2019;69:917–9.
4. Somasekar S, Lee D, Rule J, Naccache SN, Stone M, Busch MP, et al. Viral Surveillance in Serum Samples From Patients With Acute Liver Failure By Metagenomic Next-Generation Sequencing. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1477–85.
5. Levitsky J, Duddempudi AT, Lakeman FD, Whitley RJ, Luby JP, Lee WM, et al. Detection and diagnosis of herpes simplex virus infection in adults with acute liver failure. *Liver Transpl*. 2008;14:1498–504.
6. Ichai P, Roque Afonso AM, Sebah M, Gonzalez ME, Codés L, Azoulay D, et al. Herpes simplex virus-associated acute liver failure: a difficult diagnosis with a poor prognosis. *Liver Transpl*. 2005;11:1550–5.
7. Ahmed A, Granillo A, Burns E, Glassner K, Naseem N, Force C, et al. Herpes Simplex Virus-2 Hepatitis: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Med*. 2020;2020:8613840.
8. Kaufman B, Gandhi SA, Louie E, Rizzi R, Illei P. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997;24:334–8.
9. Chaudhary D, Ahmed S, Liu N, Marsano-Obando L. Acute Liver Failure from Herpes Simplex Virus in an Immunocompetent Patient Due to Direct Inoculation of the Peritoneum. *ACG Case Rep J*. 2017;4:e23.

12. RESUME NON MEDECIN

Une hépatite aigue sévère est une conséquence rare et grave d'une agression du foie dont les causes peuvent être variées. Elle est définie par une altération récente (moins de 12 semaines) des fonctions du foie (évaluées par sa capacité à produire les protéines permettant au sang de coaguler) en l'absence de maladie chronique du foie connue. Son évolution peut conduire à une hépatite fulminante (hépatite aigue sévère associée à un coma) voire à une défaillance de tous les organes, fatale en l'absence de transplantation hépatique.

Parmi ses causes, l'une des moins décrites est l'infection par les virus *Herpes Virus Simplex* (HSV).

Cette infection est à évoquer en cas d'hépatite aigue associée à une fièvre chez un patient immunodéprimé ou une femme enceinte, et une éruption cutanée est parfois associée.

Le pronostic est particulièrement sombre avec une mortalité allant jusqu'à 60% (contre 19 à 36% pour les autres causes d'hépatite fulminante).

Un retard diagnostique était fréquemment rapporté dans la série de cas la plus récemment publiée, avec seulement 30% (n=6/20) des patients qui recevaient un traitement antiviral adapté.

Les données actuellement disponibles proviennent cependant de séries de cas de faible effectif. Ainsi, dans ce contexte de pathologie sévère, peu étudiée, disposant d'un traitement efficace qui est peu utilisé faute de diagnostic posé il semble intéressant de mieux étudier ces patients.

L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques et le pronostic de patients admis en réanimation ou unité de soins continus pour une hépatite aigue sévère et une infection à HSV prouvée.