

IPAD : Infection à parvovirus B19 chez les patients adultes drépanocytaires en réanimation.

RESUME

Version N°2.0 du 25/10/2023

Investigateur Coordonnateur :

Dr Segolene Gendreau, Dr Louis-Marie Coupry, Pr Nicolas de Prost, Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil

Promoteur	MIR Mondor
Titre	Infection à parvovirus B19 chez les patients adultes drépanocytaires en réanimation
Acronyme	IPAD
Investigateur coordonnateur	Dr Ségolène Gendreau, Dr Louis-Marie Coupry, Pr Nicolas de Prost
Nombre de centres	NA (multicentrique)
Nombre de sujets prévus	NA
Rationnel	<p>Le parvovirus B19 est un virus hématotrope de transmission aérienne lors de courtes épidémies, ou éventuellement transfusionnelle. Les infections sont plus fréquentes chez les enfants et, si la majorité des cas sont asymptomatiques, la primo-infection à parvovirus B19 chez les patients immunodéprimés ou soumis à une forte régénération médullaire peut aboutir à des tableaux sévères. En effet, son tropisme pour les progéniteurs érythroïdes peut provoquer une érythroblastopénie chez les sujets avec une hémolyse chronique.</p> <p>La drépanocytose est une hémoglobinopathie congénitale caractérisée par la survenue de phénomènes vaso-occlusifs et hémolytiques. Cette hémolyse est associée à une régénération médullaire importante permettant une stabilité de l'anémie constitutionnelle observée chez ces patients. Cependant, l'infection à parvovirus B19, en bloquant la régénération à partir des progéniteurs érythroïdes, est responsable d'une érythroblastopénie aigüe bien décrite dans cette population. L'infection à parvovirus B19 peut aussi s'accompagner d'un syndrome d'activation macrophagique, d'une nécrose médullaire, ou d'une hyper-hémolyse, mais les formes graves de l'adulte sont à ce jour peu décrites.</p> <p>La virémie à parvovirus B19 semble être associée à une gravité plus importante de l'infection et peut persister chez les patients immunodéprimés. Les virémies persistantes sont responsables d'une anémie sévère pouvant nécessiter un support transfusionnel, dont le traitement pourrait comporter chez les patients immunodéprimés des perfusions d'immunoglobulines intraveineuses. Cette thérapeutique a cependant un niveau de preuve faible en particulier chez les patients porteurs d'une drépanocytose.</p>
Objectifs	Décrire les infections graves à parvovirus B19 des patients adultes atteints de drépanocytose admis en réanimation, et étudier l'effet des immunoglobulines intraveineuses sur la mortalité à 30 jours de l'admission.
Population concernée	Patients majeurs drépanocytaires présentant une infection aigüe à parvovirus B19
Calendrier prévisionnel de la recherche	Période de la recherche : 01/01/2011 au 01/12/2023 Patients inclus : 01/01/2011 au 01/12/2023 Durée de l'étude : 12 ans

<p>Critères de sélection de la population</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge \geq 15 ans - Syndrome drépanocytaire majeur (drépanocytose S/S ou hétérozygote composite S/C ou S/B-thalassémique) - Admission en réanimation - Infection aigüe à parvovirus B19 documentée lors du séjour par une sérologie positive en IgM et/ou une PCR parvovirus B19 positive dans le sang ou la moelle osseuse. <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Opposition du patient au traitement des données
<p>Critères d'évaluation</p>	<p>Critère d'évaluation principal : mortalité à 30 jours</p> <p>Critères d'évaluation secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée de support ventilatoire (invasif ou non invasif) - Durée de séjour en réanimation et à l'hôpital - Durée de réticulocytopénie
<p>Méthodologie</p>	<p>Etude multicentrique rétrospective sur données</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p>Les caractéristiques démographiques des patients seront rapportées (médiane et interquartile pour les variables quantitatives, nombre et pourcentage pour les variables catégorielles). Les analyses univariées seront réalisées avec un test du χ^2 ou de Fisher pour les variables catégorielles, ou un test de Mann-Whitney pour les variables numériques.</p> <p>Une analyse non supervisée sera réalisée par analyse factorielle de données mixtes, afin de déterminer des groupes de présentation similaire. Les variables seront présélectionnées sur leur pertinence attendue, fréquence de recueil (<10% de données manquantes) et colinéarité.</p> <p>Les patients seront regroupés selon leur statut sérologiques (IgG+ ou IgG-) si cette donnée est disponible pour tous. Le critère de jugement principal sera la mortalité à 30 jours et sera analysé avec une régression logistique pour obtenir son <i>odd ratio</i> et son intervalle de confiance à 95%.</p>

IPAD : Infection à parvovirus B19 chez les patients adultes drépanocytaires en réanimation.

PROTOCOLE DE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Version N°2.0 du 25/10/2023

Investigateurs Coordonnateurs :

Investigateur Coordonnateur (Responsable de la mise en œuvre): Pr Nicolas de Prost, Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil

Investigateurs: Dr Ségolène Gendreau, Dr Louis-Marie Coupry, Service de Médecine Intensive Réanimation ; Hôpital Henri Mondor, Créteil

RESUME NON MEDECIN

Cette étude concerne la prise en charge des infections aiguës à un virus, le parvovirus B19, connu pour provoquer des atteintes graves chez les patients drépanocytaires. En effet, ce virus se localise dans les précurseurs des globules rouges, et peut provoquer des anémies aiguës et des atteintes graves multi-organes. La prise en charge est encore discutée à ce jour. En particulier, les immunoglobulines intraveineuses sont un des traitements chez les patients immunodéprimés qui est parfois proposé dans les atteintes les plus graves.

L'objectif de notre étude est de décrire les infections aiguës à parvovirus B19 chez les patients atteints de drépanocytose, et d'étudier s'il existe un bénéfice des immunoglobulines intraveineuses dans ce contexte.

Cette étude sera réalisée à partir de données rétrospectives collectées par les médecins responsables des patients, sur un fichier excel anonymisé. Elle ne comporte aucun acte supplémentaire par rapport à la prise en charge usuelle. Il n'y a pas de risque prévisible associé à la recherche.

La saisie des données sera réalisée par le médecin investigateur. Toutes ces informations seront traitées et analysées de manière confidentielle et anonyme.

IPAD : Infection à parvovirus B19 chez les patients adultes drépanocytaires en réanimation

PROTOCOLE DE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Version N°2 du 25/10/2023

Investigateurs Coordinateurs :

Investigateur Coordinateur (Responsable de la mise en œuvre): Dr Segolene Gendreau, Dr Louis Marie

Coupry, Pr Nicolas de Prost

Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil

1. MODE DE FINANCEMENT

Aucun

2. RESEAUX IMPLIQUES

Centre de référence des Maladies Génétiques du Globule Rouge (UMGGR) et Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie (GRRROH)

3. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

Le parvovirus B19 est un virus hématotrope de transmission aérienne lors de courtes épidémies, ou éventuellement transfusionnelle (1). Les infections sont plus fréquentes chez les enfants (2) et, si la majorité des cas sont asymptomatiques, la primo-infection à parvovirus B19 chez les patients immunodéprimés ou soumis à une forte régénération médullaire peut aboutir à des tableaux sévères. En effet, son tropisme pour les progéniteurs érythroïdes peut provoquer une érythroblastopénie chez les sujets avec une hémolyse chronique (3).

La drépanocytose est une hémoglobinopathie congénitale caractérisée par la survenue de phénomènes vaso-occlusifs et hémolytiques (4). Cette hémolyse, et la fragilité des globules rouges porteurs de l'hémoglobine S, est associée à une régénération médullaire importante permettant une stabilité de l'anémie constitutionnelle observée chez ces patients. Cependant, l'infection à parvovirus B19, en bloquant la régénération à partir des progéniteurs érythroïdes, est responsable d'une érythroblastopénie aigue bien décrite dans cette population. L'infection à parvovirus B19 peut aussi s'accompagner d'une syndrome d'activation macrophagique (5), d'une nécrose médullaire (6), ou d'une hyper-hémolyse (7), mais les formes graves de l'adulte sont à ce jour peu décrites.

La virémie à parvovirus B19 semble être associée à une gravité plus importante de l'infection (8) et peut persister chez les patients immunodéprimés (2). Les virémies persistantes sont responsables d'une anémie sévère pouvant nécessiter un support transfusionnel, dont le traitement pourrait comporter chez les patients immunodéprimés des perfusions d'immunoglobulines intraveineuses (9,10). Cette thérapeutique a cependant un niveau de preuve faible en particulier chez les patients porteurs d'une drépanocytose.

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

Cette étude a donc pour objectif de décrire les infections graves à parvovirus B19 des patients adultes atteint de drépanocytose, et d'étudier l'effet des immunoglobulines intraveineuses sur la mortalité immunoglobulines intraveineuses sur la mortalité à 30 jours de l'admission.

Le critère de jugement principal sera la mortalité à 30 jours.

5. METHODE ET POPULATION

a. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique sur données, conduite au sein des services de réanimation médicale accueillant des patients drépanocytaires, entre le 01/01/2011 et le 01/12/2023.

b. Catégorie de la recherche

Il s'agit d'une étude n'impliquant pas la personne humaine (hors loi Jardé), à partir de données collectées dans le cadre du soin du patient. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective dans le cadre de la prise en charge usuelle.

c. Sources des données et centres participants

La source des données est le dossier médical. Les services concernés sont les services de réanimation accueillant des patients atteint de drépanocytose et présentant une infection aigüe à parvovirus B19.

d. Population étudiée :

Seront inclus les patients hospitalisés entre le 01/01/2011 et le 01/12/2023 présentant les critères d'inclusion suivant :

- âge \geq 15 ans
- Syndrome drépanocytaire majeur (drépanocytose S/S ou hétérozygote composite S/C ou S/ β thalassémique)
- Infection aigüe à parvovirus B19 documentée lors du séjour par une sérologie positive en IgM et/ou une PCR parvovirus B19 positive dans le sang ou la moelle osseuse.

Les critères de non-inclusion sont :

- Refus du patient du traitement des données

e. Procédure d'arrêt prématuré de collecte de données :

Les patients inclus pourront à tout moment, s'ils le désirent, s'opposer à l'utilisation de leurs données, sans avoir à justifier leur décision.

f. Traitement d'étude

Le traitement étudié sera l'administration d'immunoglobulines intraveineuses en traitement de l'infection à parvovirus B19.

6. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Cette recherche correspond à une étude observationnelle rétrospective. Il n'y a pas d'actes imposés dans le cadre de cette recherche.

a. Sources et circuit des données

Les données collectées sont des données habituellement collectées dans le cadre du soin. Elles seront recueillies de manière rétrospective sur un CRF papier anonymisé par les médecins en charge des patients des centres participants, recrutés grâce au Centre National de Référence des Maladies du Globule Rouge et au GRRR-OH. Les données seront ensuite recueillies sur un fichier Excel anonymisé par les médecins investigateurs (Dr Gendreau, Dr Coupry).

Les données cliniques recueillies seront celles prévues dans le protocole (fiche de recueil ci-jointe):

- Age, sexe, comorbidités en lien avec la drépanocytose : génotype, hémoglobine de base, plaquettes de base, rétinopathie, ostéonécrose, cardiopathie, atteinte cérébrale, priapisme, crises vaso-occlusives, syndromes thoraciques aigus, atteinte rénale, splénectomie ou asplénie fonctionnelle ; immunodépression : transplantation d'organe, cancer sous chimiothérapie, hémopathie, VIH stade SIDA, corticothérapie ou immunosuppresseurs
- Traitements de la drépanocytose : programme d'échange transfusionnel ou de saignée, supplémentation en folates, hydroxyurée
- Etude de l'épisode ayant nécessité l'admission en réanimation : date de l'admission à l'hôpital et en réanimation, crise vaso-occlusive, syndrome thoracique aigu, constantes à l'admission, température, antibiothérapie, foyer infectieux, cœur pulmonaire aigu, dysfonction cardiaque, biologie standard à l'admission
- Traitement de la crise: antalgiques, support transfusionnel, antibiothérapie
- Soins de réanimation : score IGS 2 à l'admission, supplémentation par oxygène, support par ventilation invasive et non-invasive, durée de ventilation, décubitus ventral, épuration extra-rénale, ECMO, administration de monoxyde d'azote, catécholamines administrées.
- Diagnostic de l'infection à parvovirus B19 : sérologie, PCR, complication (érythroblastopénie, hépatite, nécrose médullaire documentée ou suspectée, atteinte cardiaque, syndrome d'activation macrophagique) et traitements entrepris : antiviraux, IgIV, EPO, et date d'administration, échanges plasmatiques, cinétique des réticulocytes de l'admission jusqu'à normalisation ou sortie de réanimation.
- Evolution : statut vital à 30 jours

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 patient, formés de l'initiale du nom et du prénom, et du numéro d'inclusion.

b. Gestion des données

Les données recueillies proviennent du dossier médical des patients (dossier source) conservées sur le site investigateur. Aucune donnée nominative n'est recueillie. Les données anonymisées seront saisies dans un fichier Excel sécurisé par un mot de passe. Les documents et données de la recherche seront conservés pendant 15 ans après la fin de la recherche.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) resteront confidentielles. Les principaux identifiants clés des données sont le numéro centre et le numéro patient, propres à l'étude.

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 proviendront du dossier médical des patients. Aucune donnée nominative ne sera 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. Critères de jugement

Principal :

- Mortalité toute cause à J30.

Secondaires :

- Durée de support ventilatoire (invasif ou non invasif)
- Durée de séjour en réanimation et à l'hôpital
- Durée de réticulocytopenie

e. Analyse statistique et calcul du nombre de sujet nécessaire

Les caractéristiques démographiques des patients seront rapportées (médiane et interquartile pour les variables quantitatives, nombre et pourcentage pour les variables catégorielles). Les analyses univariées seront réalisées avec un test du χ^2 ou de Fisher pour les variables catégorielles, ou un test de Mann-Whitney pour les variables numériques. Une analyse non supervisée sera réalisée par analyse factorielle de données mixtes, afin de déterminer des groupes de présentation similaire. Les variables seront présélectionnées sur leur pertinence attendue, fréquence de recueil (<10% de données manquantes) et colinéarité. Les patients seront regroupés selon leur statut sérologiques (IgG+ ou IgG-) si cette donnée est disponible pour tous. Le critère de jugement principal sera la mortalité à 30 jours et sera analysé avec une régression logistique pour obtenir son odd ratio et son intervalle de confiance à 95%.

Les tests seront bilatéraux et une valeur de $P < 0.05$ sera considérée comme statistiquement significative. Les analyses seront réalisées sur le logiciel R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

7. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

a. Demande d'avis

Le protocole de recherche sera soumis à l'approbation de la Commission d'Ethique de la Société de Réanimation de Langue Française.

b. Modalités d'information de la population concernée

Cette étude observationnelle rétrospective multicentrique correspond à la méthodologie de référence MR-004 qui encadre le traitement de données à caractère personnel à des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine. 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. Une information générale concernant les activités de

recherche dans le centre investigateur principal (médecine intensive et réanimation, Hôpital Henri Mondor) est assurée auprès des patients hospitalisés via un livret d'accueil, renvoyant à un dispositif spécifique d'information pour chaque traitement de données sous la forme d'un site internet (<https://reamondor.aphp.fr/recherches-sur-donnees-hors-loi-jarde/>). Pour les patients des autres centres, ou inclus à une date antérieure à la remise du livret d'accueil, une fiche d'information sera remise, comportant l'information sur la nature de la recherche, leur droit à l'opposition au traitement de leurs données, et les coordonnées des médecins en charge de la recherche.

8. BALANCE BENEFICE/RISQUE :

a. Retombées attendues

Les retombées attendues de la recherche concernent l'amélioration des connaissances sur la prise en charge des patients drépanocytaires avec une infection grave à parvovirus B19 en réanimation.

b. Balance bénéfique risque

Il s'agit d'une recherche observationnelle, collectant anonymement des données. Les médecins référents des patients colligeront les données qui seront transmises de manière anonymes aux investigateurs. Il n'y a pas de risque ni de contraintes vis à vis des sujets se prêtant à la recherche. Le bénéfice attendu est une amélioration de la connaissance sur l'infection grave à parvovirus B19 chez les patients drépanocytaires. Cette connaissance permettra une amélioration des pratiques concernant leur prise en charge, afin de diminuer la mortalité de cette pathologie. L'appréciation de la « balance bénéfique/risque » de la recherche est donc très 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. LIENS D'INTERET

Nicolas de Prost déclare avoir reçu des honoraires d'Astrazeneca pour une activité de consultant et de Moderna pour la réalisation de communications scientifiques en dehors de la thématique de cette étude. Ségolène Gendreau déclare avoir reçu un financement de Pharma Dom pour participation à une convention scientifique en dehors de la thématique de cette étude. Louis-Marie Coupry ne déclare pas de lien d'intérêt.

11. BIBLIOGRAPHIE

1. Soltani S, Zakeri A, Tabibzadeh A, Zandi M, Ershadi E, Akhavan Rezayat S, et al. A literature review on the parvovirus B19 infection in sickle cell anemia and β -thalassemia patients. Trop Med Health. 2020 Dec 2;48(1):96.
2. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. N Engl J Med. 2004 Feb 5;350(6):586–97.
3. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, et al. Experimental parvoviral infection in humans. J Infect Dis. 1985 Aug;152(2):257–65.

4. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet Lond Engl*. 2010 Dec 11;376(9757):2018–31.
5. Shirono K, Tsuda H. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome in healthy adults. *Br J Haematol*. 1995 Apr;89(4):923–6.
6. Tsitsikas DA, Gallinella G, Patel S, Seligman H, Greaves P, Amos RJ. Bone marrow necrosis and fat embolism syndrome in sickle cell disease: increased susceptibility of patients with non-SS genotypes and a possible association with human parvovirus B19 infection. *Blood Rev*. 2014 Jan;28(1):23–30.
7. Patel I, Odak M, Douedi S, Alshami A, Upadhyaya VD, Hossain M, et al. Eculizumab as a Treatment for Hyper-Haemolytic and Aplastic Crisis in Sickle Cell Disease. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021;8(10):002824.
8. Makhoulf MM, Elwakil SG, Ibrahim NS. Molecular and serological assessment of parvovirus B-19 infection in Egyptian children with sickle cell disease. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2017 Oct;50(5):565–9.
9. G K, N F, J K, Dw J, Aw N, Ns Y. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med [Internet]*. 1989 Aug 24 [cited 2023 Aug 10];321(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2548098/>
10. Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F, Pestre V, Legendre C, Hermine O, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Apr;56(7):968–77.