

## ANRS HD EP 01 HEPDELTA

(Informations destinées aux chercheurs)

### Cohorte nationale du suivi des patients ayant une co-infection par les virus des hépatites B et Delta

Rubriques	Contenu
<i>En bref</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Investigateur coordonnateur : Pr Fabien Zoulim</li> <li>- Co-investigateur coordonnateur : Dr Hélène FONTAINE</li> <li>- Investigateur coordonnateur délégué : Dr Miroslava Subic-Levrero</li> </ul> <p>Structure/équipes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CIC Inserm 1414 - CHU de Rennes</li> <li>- Aix Marseille Université (SESSTIM)</li> <li>- Inserm U1259 au CHU de Tours</li> <li>- Inserm UMR1137 à Paris</li> <li>- Hôpital Avicenne à Bobigny</li> <li>- Hôpital Universitaire de Fribourg en Allemagne ( Klinik für Innere Medizin II)</li> </ul> <p>Dates de démarrage/Date de Fin d'étude : 02/2020/30 juin 2028</p> <p>Nombre de participant : 800</p> <p>Statut : <i>En cours</i></p> <p>Pathologie : <i>VHB/VHC/VIH</i></p> <p>Promotion et financement : <i>ANRS MIE</i></p>
<i>Le projet (250 mots max)</i>	<p>Il s'agit d'un observatoire des patients infectés par le VHD, qu'ils soient ou non traités, suivis dans les centres français.</p> <p>L'histoire naturelle des patients infectés par le VHD est mal connue. Il est classiquement convenu que l'hépatite virale Delta est la plus sévère des hépatites virales. Cependant, ces travaux sont anciens, souvent réalisés dans des populations particulières (patients asiatiques, patients américains...). L'histoire naturelle des patients VHD pris en charge en France n'est pas connue.</p> <p>Les patients atteints d'hépatite B-Delta ont des historiques médicaux complexes du fait de la sévérité de la maladie hépatique et des comorbidités associées. D'autre part, il est possible que certains patients ne développent jamais de maladie hépatique sévère. Cette cohorte permettra alors de rechercher des facteurs associés à l'aggravation de la maladie hépatique. De nombreux nouveaux traitements sont ou vont être disponibles pour ces patients. Ceux-ci vont donc pouvoir recevoir divers schémas thérapeutiques allant par exemple d'un traitement au long cours en monothérapie à un traitement combiné à durée limitée ou une succession de plusieurs lignes de traitement. Les effets indésirables de ces traitements seront bien sûr collectés. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement pourront aussi être recherchés. Ces données de vraie vie seront importantes pour donner des informations permettant de guider les adaptations thérapeutiques.</p> <p>Il est à rappeler que cette cohorte initialement appelée « Buledelta », avait pour objectif principal l'évaluer de l'efficacité d'un traitement par bulevirtide en soin courant chez des patients co-infectés VHB/VHD. L'évaluation de l'efficacité était basée sur la réponse thérapeutique, définie par une diminution de l'ARN Delta d'au moins 2 log<sub>10</sub>. La cohorte ANRS HD EP01 BuleDelta a été évaluée par le Comité d'évaluation des cohortes de l'ANRS MIE le 25 novembre 2021. Ce comité a émis des recommandations concernant la dénomination de celle-ci, ainsi que son périmètre scientifique. En accord avec le Conseil Scientifique de l'étude, le Promoteur a validé le changement de nom de la cohorte, et la modification des objectifs, critères de jugement et critères de sélection</p>
<i>Références des Publications</i>	<p>« Treatment with Bulevirtide in HIV infected patients with chronic hepatitis Delta. ANRS HD EP01 BULEDELTA &amp; compassionate cohort »</p> <p><b>DOI:</b><a href="https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101057">https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101057</a> - <b>JHEP Reports</b></p>

	<p>« Effect of Peg-IFN on the viral kinetics of HDV infected patients treated with bulevirtide »  <b>DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101070">https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101070</a> - JHEP Reports</b></p>
<i>Type d'étude</i>	<i>Cohorte nationale, prospective et rétrospective, multicentrique.</i>
<i>Objectifs principaux</i>	L'objectif principal de cette cohorte est d'étudier l'histoire naturelle des patients infectés par le VHD en fonction des différentes modalités de prise en charge.
<i>Objectifs secondaires</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer la réponse virologique VHD</li> <li>• Evaluer la réponse virologique VHB</li> <li>• Evaluer la réponse hépatique</li> <li>• Evaluer la réponse clinique</li> <li>• Evaluer la tolérance au traitement, chez les patients traités</li> <li>• Evaluer la qualité de vie, la situation socio-économique, les comportements et les symptômes ressentis ainsi que l'observance thérapeutique le cas échéant</li> </ul>
<i>Objectifs ancillaires et exploratoires</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer la réponse immunologique lors d'un traitement par bulevirtide (sous-étude immunologique)</li> <li>• Evaluer la cinétique du taux d'editing sous bulevirtide (sous-étude virologique)</li> <li>• Analyser le vécu, les besoins et les barrières pendant le traitement chez les patients immigrés traités par bulevirtide (sous-étude qualitative)</li> <li>• Analyser la dynamique virale sous traitement par bulevirtide et l'implication pour l'optimisation des traitements anti-VHD (sous-étude Cinétique virale)</li> <li>• Analyser les anticorps anti-preS1 induits par le traitement bulevirtide chez les patients atteints d'hépatite Delta chronique (sous-étude AntiPréS1)</li> </ul>

Sommaire

A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

B – Modalités d'accès à la collection

- Principaux critères d'inclusion**
- Patient adulte ( $\geq 18$  ans),
  - Ayant une infection, par le virus de l'hépatite Delta (sérologie positive)
  - Ayant donné son consentement libre, éclairé et écrit, co-signé par l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen réalisé dans le cadre de la recherche) (article L1122-1-1 du Code de la Santé Publique)
  - Etant affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (article L1121-11 du Code de la Santé Publique) ou de l'Aide Médicale d'Etat (AME)

Principaux critères de non inclusion Spécifiques à la Recherche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personne participant à une autre recherche comprenant une période d'exclusion toujours en cours à l'inclusion</li> <li>• Patient vulnérable (mineurs, personnes sous tutelle ou curatelle, ou privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative)</li> <li>• Personne avec difficulté de suivi, selon l'avis de l'investigateur</li> </ul>
Critère de jugement principal :	Il s'agit d'une cohorte dans laquelle de nombreux événements seront étudiés. Les objectifs étant multiples, il n'a pas été défini de critère principal de jugement.
Critère(s) de jugement secondaire(s) :	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Critères virologiques du VHD</li> <li>• Critères virologiques VHB</li> <li>• Critères hépatiques</li> <li>• Critères cliniques</li> <li>• Tolérance</li> <li>• Qualité de vie, situation socio-économique, comportements, symptômes ressentis et observance thérapeutique</li> </ul>
Modalités du suivi	Les patients sont suivis à Semaine 4, Semaine 8, Semaine 12 puis toutes les 12 semaines jusqu'à la fin du suivi prévu le 30/12/2027

Liste des Etudes ancillaires

Titre du projet	Analyse des réponses des lymphocytes T CD8+ spécifiques du VHB et du VHD chez les patients atteints de VHBc/VHD (pendant et après le traitement)
Résumé du projet	<p>L'objectif de cette sous-étude est d'analyser l'évolution de la fonction et du phénotype des réponses cellulaires CD8+ spécifiques du VHB et du VHD chez les patients atteints d'hépatite B et D chronique, pendant et après le traitement par monothérapie bulevirtide ou combinaison bulevirtide et interféron. La modification des réponses cellulaires CD8+ T spécifiques du VHB et du VHD au cours d'une infection chronique est bien établie avec en particulier un phénotype « exhausted » et une altération des fonctions effectrices de ces CD8+. Cependant, les capacités de restauration de ces réponses après l'élimination de l'antigène ne sont pas bien connues.</p> <p>D'après les récentes analyses réalisées au cours de l'infection chronique à VHC, il est possible d'émettre l'hypothèse selon laquelle le traitement par bulevirtide seul pourrait entraîner une restauration partielle du rôle des cellules T CD8+ spécifiques du VHD et le traitement par bulevirtide et interféron, une restauration des réponses immunitaires spécifiques au VHB en cas de</p>

	séroconversion AgHBs. Nous supposons également que la restauration partielle des fonctions immunitaires des cellules CD8+ T spécifiques du VHB et du VHD peut contribuer à prévenir la rechute virale, répondant ainsi aux critères d'une guérison fonctionnelle. Cette sous-étude est une occasion unique de mieux comprendre l'impact dynamique des concentrations d'antigènes et de la réplication virale sur les cellules CD8+ spécifiques du VHB et du VHD chez les patients traités par bulevirtide en monothérapie ou en bithérapie en association avec l'interféron
Dates de début de réalisation du projet	Février 2022
Destinataires des données en France	NA
Destinataire des données à l'étranger	Laboratoire d'immunologie hépatique de l'université de Fribourg (Allemagne)
Identité et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE
Transfert de données et/ou échantillons	Transfert des données des centres d'inclusion (France) vers le Laboratoire d'immunologie hépatique de l'université de Fribourg (Allemagne)
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans
Catégorie de données	Données de santé

Titre du projet	Dynamique virale sous traitement par bulevirtide: implication pour l'optimisation des traitements anti-VHD
Résumé du projet	<p>L'effet du bulevirtide (BLV) sur la dynamique virale du VHD est mal connu du fait de la complexité de la dynamique naturelle du VHD et au manque de données disponibles sur de larges échantillons. Dans ce projet nous proposons d'appliquer les outils de la modélisation mathématique développé dans le cadre du VHC pour explorer certaines questions essentielles pour l'utilisation du BLV dans de plus larges populations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Quelle est l'efficacité antivirale du BLV dans le blocage de l'infection de nouvelles cellules in vivo?</li> <li>•Quels sont les facteurs associés à une meilleure réponse virologique au traitement ?</li> <li>•Peut-on définir des algorithmes de prédiction de la réponse au traitement basés sur la réponse virologique précoce?</li> <li>•Peut-on optimiser la durée de traitement à partir de la réponse virologique précoce?</li> </ul>
Dates de début de réalisation du projet	Février 2022
Destinataires des données en France	Unité Inserm - UMR1137
Destinataire des données à l'étranger	NA
Identité et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE
Transfert de données et/ou échantillons	Transfert des données du CIC Inserm 1414 - CHU de Rennes vers l' Unité Inserm - UMR1137
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans
Catégorie de données	Données de santé

Titre du projet	Evaluation du taux d'Editing du VHD en fonction de la réponse au traitement par Bulevertide
Résumé du projet	<p>Le virus de l'hépatite delta (VHD) est un petit virus à ARN défectif, satellite de l'hépatite B (VHB), qui a besoin des protéines d'enveloppe du VHB pour former ses propres virions. Le génome du VHD possède un seul cadre de lecture ouvert (ORF) codant, situé sur un intermédiaire de réplication, l'antigénome, qui code pour deux protéines, la petite protéine ou p24 et la grande protéine ou p27.</p> <p>P27 est produite à la suite d'un processus d'editing de l'antigénome qui modifie le codon ambre/stop de l'ARNm de p24 en codon tryptophane, permettant la synthèse de p27 par l'ajout de 19 (ou 20) acides aminés C-terminaux.</p> <p>Les deux protéines delta jouent des rôles différents dans le cycle cellulaire viral : p24 active la réplication du génome, tandis que p27 bloque la réplication et favorise la morphogenèse et la propagation des virions. P27 est également impliquée dans la pathogénicité du VHD. Cette protéine est capable d'augmenter l'activation de nombreux facteurs de transcription (notamment STAT-3 ou NF-kappa B) impliqués dans l'inflammation, la fibrose hépatique, le stress oxydant, la cancérogenèse, ...</p> <p>Nous avons récemment montré que le taux d'editing était différent selon le génotype de la souche HDV infectante, notamment le HDV-5 qui montrait le plus fort taux d'editing.</p> <p>De façon intéressante, dans une récente grande étude clinique, nous avons également montré que les patients infectés par des souches de génotype HDV-5 étaient plus à risque de développer une cirrhose que ceux infectés par d'autres génotypes comme le HDV-1. Nous avons émis l'hypothèse que cette observation pouvait être en rapport avec les taux élevés d'editing de l'HDV-5. Aussi, nous formulons l'hypothèse que la quantification du taux d'editing pourrait constituer un marqueur prédictif de l'évolution de l'hépatopathie Delta</p>
Dates de début de réalisation du projet	Mai 2022
Destinataires des données en France	Laboratoire de Microbiologie Clinique- Hôpital Avicenne
Destinataire des données à l'étranger	NA
Identité et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE
Transfert de données et/ou échantillons	Transfert des échantillon de la biothèque ANRS MIE du CHU de Bordeaux vers le laboratoire de Microbiologie Clinique- Hôpital Avicenne (Base de données du CNR des hépatites B, C et Delta,)
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans
Catégorie de données	Données de santé

Titre du projet	Dosage et analyse fonctionnelle des anticorps anti-preS1 induits par le traitement Bulevirtide chez les patients atteints d'hépatite Delta chronique.
Résumé du projet	L'étude vise à rechercher la présence et la fonction des anticorps anti-preS1 induits par le traitement Bulevirtide (BLV) chez les patients souffrant d'une hépatite Delta. Le BLV est un peptide synthétique dont la séquence en

	<p>aminoacides est identique à celle du domaine preS1 des protéines d'enveloppe HBV, qui détermine le caractère infectieux du HBV et du HDV. Le traitement BLV peut donc induire chez les patients la production d'anticorps anti-preS1 qui pourraient :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) neutraliser l'infectiosité des virions HDV, au bénéfice du traitement.</li> <li>2) neutraliser le BLV, au détriment du traitement.</li> </ol> <p>Dans ce contexte, il convient de documenter la présence d'anticorps anti-preS1 chez les patients traités par BLV et de pratiquer une analyse fonctionnelle de ces anticorps dans un modèle d'infection in vitro pour une interprétation plus complète des effets du BLV in vivo.</p> <p>Les objectifs spécifiques sont :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) mesurer le niveau, et documenter la cinétique, des anticorps anti-preS1 chez les patients traités par BLV.</li> <li>2) faire une caractérisation fonctionnelle des anti-preS1 en mesurant leur capacité à neutraliser l'infection HDV in vitro, en présence et absence de BLV, pour refléter les phases de traitement et post-traitement, respectivement</li> </ol>
Dates de début de réalisation du projet	Juin 2023
Destinataires des données en France	INSERM U1259, Université de Tours
Destinataire des données à l'étranger	NA
Identité et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE
Transfert de données et/ou échantillons	Transfert des données du CIC Inserm 1414 - CHU de Rennes vers INSERM U1259, Université de Tours et transfert des échantillons de la bibliothèque ANRS MIE de CHU de Bordeaux vers INSERM U1259, Université de Tours
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans
Catégorie de données	Données de santé

Titre du projet	L'hépatite B-Delta chez les personnes immigrées. Vécus, besoins et barrières pendant le traitement : une approche qualitative
Résumé du projet	L'étude vise à mieux comprendre le vécu, les représentations et les obstacles à l'accès aux soins des personnes immigrées en France porteuses de l'hépatite B-delta. Cette étude permet de mettre en évidence les besoins et les barrières à une prise en charge efficace de la population immigrée infectée par le VHB Delta, ainsi que d'explorer les possibles mesures et interventions pour surmonter ces barrières
Dates de début de réalisation du projet	Juin 2023
Destinataires des données en France	UMR 1252 - SESSTIM
Destinataire des données à l'étranger	NA
Identité et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE
Transfert de données et/ou échantillons	Transfert des données du CIC Inserm 1414 - CHU de Rennes vers UMR 1252 - SESSTIM
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans

Catégorie de données	Données de santé et données socio-démographique
----------------------	---

Données et des échantillons collectés	Biothèques	Plasma
	Données	Clinique, biologique, radiologique, Socio-démographique

**B – Modalités d'accès à la collection**

- 1- soumission du projet : **via le formulaire de demande d'échantillons du site web**
  - 2- évaluation du projet : **comité scientifique ou experts indépendants**
  - 3- Mise à disposition de la collection : **décision finale direction ANRS MIE ou conseil scientifique**
- Adresse e-mail de contact pour la soumission de votre projet : **biobanque@anrs.fr**