

Apport de la génétique dans le traitement de L'hépatite C

Tarik ASSELAH

Service d'Hépatologie & INSERM U773 CRB3
Université Diderot Paris 7. Hôpital Beaujon, Clichy, France
email: tarik.asselah@bjn.aphp.fr

Résumé

La connaissance des facteurs prédictifs de réponse au traitement, est d'une importance majeure. En effet, si d'une part, la probabilité d'obtenir une réponse virologique prolongée est très élevée, le traitement optimal pourrait être prescrit en s'assurant d'une bonne observance; si d'autre part la probabilité d'obtenir une réponse virologique prolongée est très faible, le traitement (avec ses effets secondaires) pourrait être évité. Les facteurs pré-thérapeutiques prédictifs de l'efficacité du traitement sont liés au virus (génotype, charge virale) et au malade (génétique, sexe féminin, âge jeune, fibrose minime, absence d'insulino-résistance). La réponse virologique rapide (RVR), évaluée après 4 semaines a une forte valeur prédictive positive et la réponse virologique précoce (RVP) évaluée après 12 semaines, a une forte valeur prédictive négative.

Récemment, différentes équipes ont décrit des mutations ponctuelles dans la même région en amont du promoteur de l'IL-28B, associées à la réponse au traitement. Il convient d'identifier les malades ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse (malades «faciles à traiter») pour lesquels le traitement pourrait être «allégé» (durée plus courte et/ou posologie plus faible) et à l'inverse les malades ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse (malades «difficiles à traiter») pour lesquels le traitement devrait être intensifié (durée prolongée et/ou posologie plus élevée).

Points essentiels:

1 - Récemment, différentes équipes ont décrit des mutations ponctuelles dans la même région en amont du promoteur de l'IL-28B, associées à la réponse au traitement.

2 – Il convient d'identifier les malades ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse (malades «faciles à traiter») pour lesquels le traitement pourrait être «allégé» (durée plus

courte et/ou posologie plus faible) et à l'inverse les malades ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse (malades «difficiles à traiter») pour lesquels le traitement devrait être intensifié (durée prolongée et/ou posologie plus élevée).

3 - Le Telaprevir (développé par Vertex et Tibotec) et le Bocéprévir (Schering-Plough-MSD) sont des anti-protéases qui devraient être disponible en fin d'année pour les patients avec VHC de génotype 1.

4 – Actuellement, le génotypage de l'IL28B n'est pas recommandé pour décider d'un traitement, car sa valeur prédictive n'est pas assez puissante (à l'échelon individuel).

Introduction

Actuellement, dans l'hépatite chronique C, l'utilisation d'une bithérapie associant l'interféron alpha pégylé (IFN-PEG) et la ribavirine (RBV) permet d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) dans environ 55 % des cas. De nombreux travaux récents ont porté sur la prédiction précoce de la réponse, afin d'optimiser les stratégies thérapeutiques pour améliorer l'efficacité du traitement. En d'autres termes l'évaluation la plus précoce possible permet de déterminer le plus tôt possible le traitement «sur mesure» adapté à chaque patient.

Intérêt de prédire précocement la réponse au traitement

La prédiction précoce des chances de RVS est d'une importance majeure. En effet, si la probabilité d'obtenir une RVS est très élevée, le traitement optimal pourra être poursuivi avec une motivation plus forte et une meilleure observance. Si à l'inverse, la probabilité d'obtenir une RVS est très faible, le traitement (avec ses effets secondaires et son coût élevé) pourra être évité ou arrêté. Les facteurs prédictifs de l'efficacité du traitement sont liés au virus et à l'hôte (1).

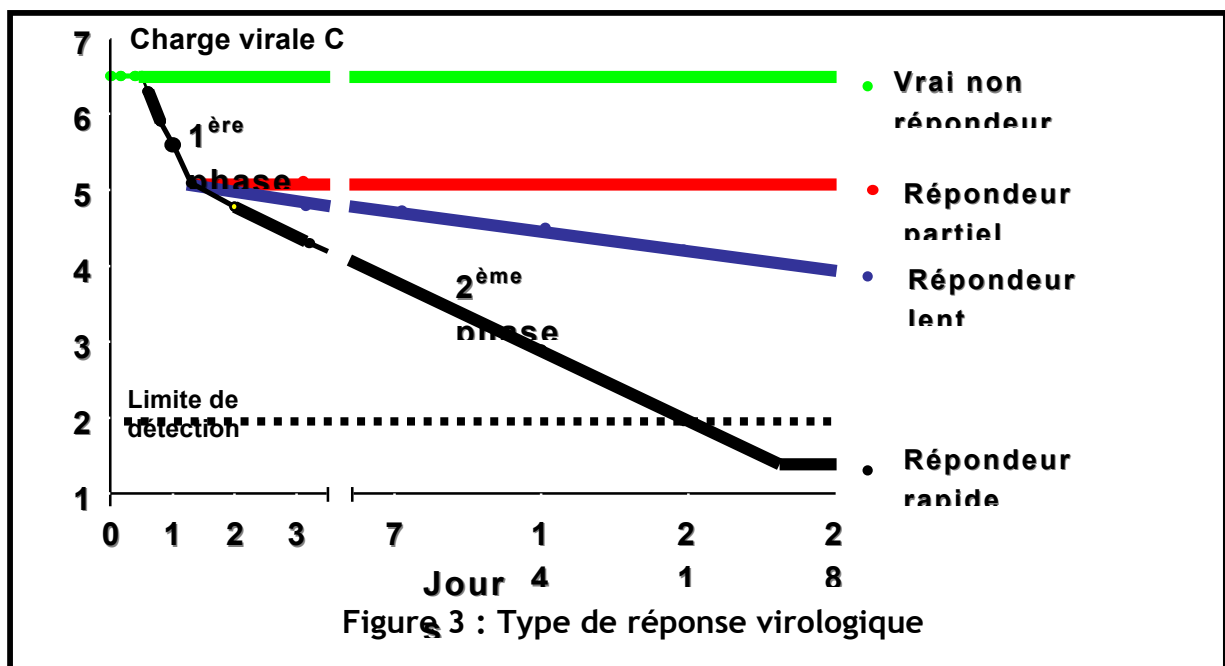
Les facteurs prédictifs de réponse

Les facteurs pré-thérapeutiques prédictifs de l'efficacité du traitement sont liés au virus (génotype non-1, charge virale faible) et au malade (génétique, sexe féminin, âge jeune et fibrose minime). L'insulino-résistance (et également l'obésité et la stéatose), plus fréquente dans l'hépatite C (2), est associée à une moins bonne réponse au traitement (3).

La cinétique virale

Des études récentes ont montré l'excellente valeur prédictive positive de la réponse virologique rapide (RVR) définie par une charge virale indétectable à quatre semaines de traitement (4-5)(Figure 1). En cas de RVR, chez des patients naïfs de génotype 1 et 4, une RVS est observée dans environ 80% des cas avec un traitement de seulement 24 semaines (7). Inversement, en l'absence de RVR, il n'est pas souhaitable de réduire la durée du traitement en raison d'un risque de rechute plus important par rapport au traitement conventionnel de 48 semaines.

Figure 2 : Cinétique virale sous traitement



Dans le futur, un traitement sur mesure fonction des caractéristiques de l'hôte : la pharmacogénomique

La pharmacogénétique est l'étude de l'influence de la variabilité génétique sur la réponse aux médicaments. On la distingue aujourd'hui de la pharmacogénomique qui, d'une manière plus vaste, étudie non pas les modifications de séquence de notre génome mais le profil d'expression de nos gènes impliqués dans la réponse aux médicaments au niveau d'une cellule, d'un tissu, d'un individu ou d'une population.

Génétique

Différentes études génomiques ont permis d'identifier des polymorphismes génétiques (SNP pour single nucleotide polymorphism) très spécifiques associés à la réponse au traitement par IFN PEG et RBV (6-9). La technique est particulièrement puissante car elle permet d'identifier spécifiquement 900 000 mutations ponctuelles sur le génome entier. Ces mutations peuvent être situées dans des régions codantes ou non codantes. Ainsi, elles n'ont pas toujours un effet direct sur l'expression et/ou l'activité du produit du gène, dans lequel elles sont localisées. De manière intéressante, depuis 2009, différentes équipes ont décrit plusieurs mutations ponctuelles dans la même région en amont du promoteur de l'IL-28B, associées à la réponse au traitement (6-9). Ces études ont corrélé ces mutations avec des phénotypes liés à la réponse au traitement et au développement de la fibrose hépatique.

Dans une population multi-ethnique, 80 % des patients portant les deux copies du variant CC ont eu une RVS (**Figure 2**)(6). L'allèle C de rs12979860, associé à la réponse au traitement, est plus fréquent dans la population caucasienne par rapport à la population d'origine africaine, pouvant expliquer pourquoi ces derniers répondent moins bien au traitement. Le gène IL28B code pour l'IFN-lambda. Les IFNs lambda comme les IFNs alpha, en se liant à différents récepteurs, activent la voie JAK/STAT (*Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*), entraînant la stimulation de très nombreux gènes (*interferon stimulated genes*) impliqués dans la réponse anti-virale (10-12) (**Figure 3**). Le mécanisme précis par lequel ce polymorphisme est associé à la réponse n'est pas actuellement élucidé. Un essai thérapeutique est en cours utilisant l'IFN lambda chez des patients ayant une hépatite chronique C (13).

Figure 2 Réponse virologique prolongée en fonction du polymorphisme rs 19979860

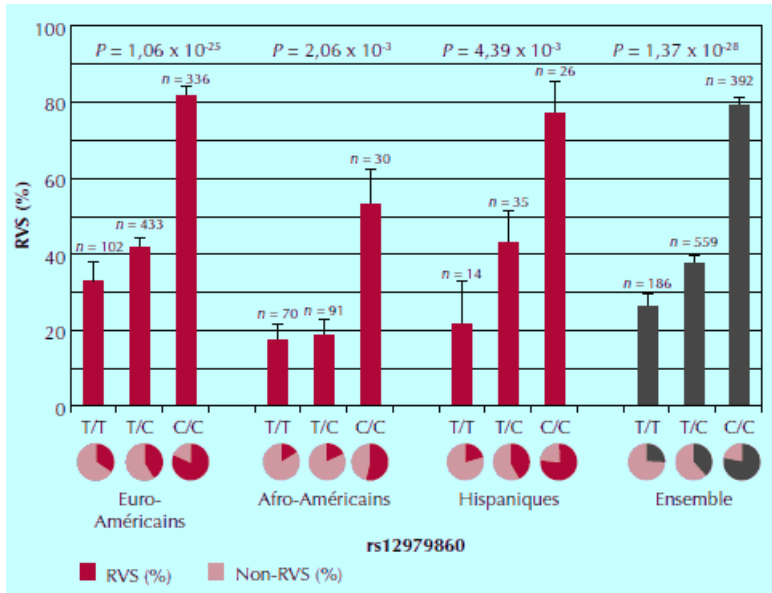
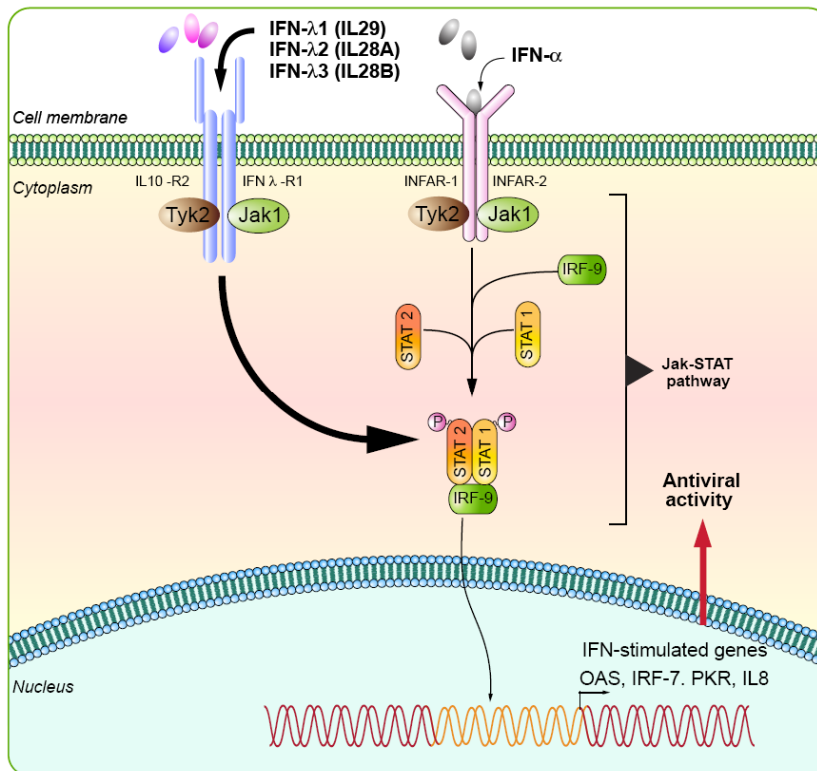


Figure 3: Voie de signalisation de l'interferon lambda



Conclusion

Un traitement sur mesure pourrait être proposé en fonction des facteurs prédictifs de réponse. La tendance actuelle est d'identifier les malades ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse (malades «faciles à traiter») pour lesquels le traitement pourrait être «allégé» (durée plus courte et/ou posologie plus faible) et à l'inverse les malades ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse (malades «difficiles à traiter») pour lesquels le traitement devrait être intensifié (durée prolongée et/ou forte dose). Deux facteurs essentiels sont mis en avant actuellement: la génétique et la cinétique virale précoce. Depuis 2009, différentes équipes ont décrit des mutations ponctuelles dans la même région en amont du promoteur de l'IL-28B, associées à la réponse au traitement. Concernant la cinétique virale, la réponse virologique rapide (4 semaines) a une forte valeur prédictive positive et la réponse virologique précoce (12 semaines) a une forte valeur prédictive négative. Il est important d'évaluer la RVR et la RVP pour optimiser la prise en charge individuelle. Avec l'arrivée des trithérapies, les facteurs prédictifs devront être réévalués, et de nouveaux algorithmes de traitement déterminés en fonction de ces facteurs et en particulier en fonction de la RVR et de la RVP.

Références

- 1 - Asselah T, Estrabaud E, Bieche I, Lapalus M, De Muynck S, Vidaud M, et al. Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. *Liver Int.* 2010 à paraître.
- 2 - Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2008;134(2):416-23.
- 3 - Romero-Gómez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128(3):636-41.
- 4 - Martinot-Peignoux M, Maylin S, Moucari R, Ripault MP, Boyer N, Cardoso AC, et al. Virological response at 4 weeks to predict outcome of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther.* 2009;14(4):501-11.
- 5 - Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology.* 2008;135(2):451-8.
- 6 - Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009 ; 461 : 391-401.
- 7 - Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of *IL28b* with response to pegylated interferon-a and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 1105-9.
- 8 - Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-a and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 1100-4.
- 9 - Asselah T, Essioux L, Marcellin P, et al. A chromosome 19 SNP (RS12979860) predicts outcome (EVR/SVR) in HCV patients treated with interferon, independent of pegylation or ribavirin. *Journal of Hepatology* 2010; EASL: A1180.
- 10 - Asselah T. Genetic polymorphism and response to treatment in chronic hepatitis C: the future of personalized medicine. *J Hepatol.* 2010;52(3):452-4.
11. Marcello T, Grakoul A, Barba-Spaeth G, et al. Interferons alpha and lambda inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 1887-98.
- 12 - Asselah T, Bièche I, Sabbagh A, Bedossa P, Moreau R, Valla D, Vidaud M, Marcellin P. Gene expression and hepatitis C virus infection. *Gut.* 2009;58(6):846-58.
13. M. Shiffman, E. Lawitz, A. Zaman, et al. PEG-IFN-lambda: antiviral activity and safety profile in a 4-week phase 1b study in relapsed genotype 1 hepatitis c infection. *J Hepatol* 2009 ; 50 : S237.