

# HÉPATITE C : LES NOUVEAUX FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AU TRAITEMENT

Dr Lawrence Serfaty

Service d'Hépatologie & INSERM U\_893

Hôpital Saint-Antoine

A côté des facteurs prédictifs classiques liés au virus (génotype et charge virale) ou à l'hôte (fibrose, métabolique), d'autres facteurs de réponse, en particulier génétiques, ont récemment été identifiés chez les patients VHC traités par interféron pégylé et ribavirine (bithérapie pégylée).

Différentes études génomiques ont permis d'identifier des polymorphismes génétiques (SNP pour single nucleotide polymorphism) très spécifiques associés à la réponse au traitement par bithérapie pégylée (1-4). 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 (1-4). Ces études ont corrélé ces mutations avec des phénotypes liés à la réponse au traitement et au développement de la fibrose hépatique (1-4). Dans une population multi-ethnique, 80 % des patients portant les deux copies du variant CC ont eu une réponse virologique soutenue (RVS) (1). 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 (1). 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 (5-6). 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 (7).

Il est maintenant établi que la survenue précoce d'une anémie est prédictive de la RVS, reflétant probablement des concentrations sériques plus élevées en ribavirine (8). Une étude a montré que les concentrations en ribavirine dès le premier jour de traitement étaient prédictives de la réponse virologique (9). Un essai thérapeutique

évaluant l'adaptation de la posologie de ribavirine en fonction de sa concentration est en cours. Les études génomiques ont également permis d'identifier un polymorphisme sur le gène codant pour l'inosine triphosphatase (ITPA) associé à la survenue précoce d'une anémie sous bithérapie pégylée (10). Chez les patients, environ 1/3 ont un déficit en ITPase et sont ainsi protégés contre l'anémie et ont moins de réduction de dose en ribavirine. Cependant, ce polymorphisme n'était pas associé à un taux plus élevé de SVR.

Le profil lipidique des patients est également associé à la réponse virologique. Les études *in vitro* ont suggéré que le cycle du VHC est fortement lié au métabolisme des lipoprotéines (11). Des niveaux élevés en cholestérol total, LDL cholestérol et triglycéride sont associés de façon indépendantes à une meilleure RVS (12). Il a été montré *in vitro* que certaines statines pouvaient inhiber la réplication du VHC et il a été montré rétrospectivement que l'utilisation de statines était associée à une augmentation significative de la RVS (13).

Certaines vitamines pourraient également jouer un rôle. Une étude récente indique que des concentrations basses en vitamine D, fréquente chez des patients VHC, est associée à une hépatopathie plus sévère et à une meilleure réponse virologique au traitement (14). Ces résultats s'expliquent probablement en partie par les propriétés immunomodulatrice de la vitamine D. Une étude pilote indique que la supplémentation en vitamine D améliore la réponse à la bithérapie pégylée (15). Un essai évaluant un traitement adjuvant par vitamine D chez les patients non répondeurs à la bithérapie pégylée doit débuter très prochainement en France. Une carence en vitamine B12 semble également être associée à une moins bonne réponse, les études *in vitro* ayant montré un effet inhibiteur de la vitamine B12 sur la réplication du VHC (16).

En conclusion, les facteurs génétiques, comme le polymorphisme de l'IL28B, vont probablement être dans un avenir proche un outil indispensable pour un traitement à la carte. Ils pourraient permettre 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). Il pourrait être également possible d'ajuster le traitement anti viral sur d'autres facteurs prédictifs comme l'augmentation des doses de ribavirine chez les patients sans anémie, voire un traitement adjuvant par statines, vitamine D ou vitamine B12.

## Références

- 1 - Ge D, Fellay J, Thompson AJ, *et al.* Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009 ; 461 : 391-401.
- 2 - Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, *et al.* Genome-wide association of *IL28b* with response to pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 1105-9.
- 3 - Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, *et al.* *IL28B* is associated with response to chronic hepatitis C interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 1100-4.
- 4 - 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.
- 5 - Asselah T. Genetic polymorphism and response to treatment in chronic hepatitis C: the future of personalized medicine. *J Hepatol.* 2010;52(3):452-4.
6. 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.
7. 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.
8. Sulkowski MS, Shiffman ML, *et al.* Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology* 2010;139:1602-11
9. Loustaud-Ratti V, Alain S, Rousseau A, *et al.* Ribavirin exposure after the first dose is predictive of sustained virological response in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008;47:1453-61
- 10 . Ochi H, Maekawa T, Abe H, *et al.* ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy--a genome-wide study of Japanese HCV virus patients. *Gastroenterology* 2010;139:1190-7.

11. Andre P, Perlemuter G, Budkowska A, et al. Hepatitis C virus particles and lipoprotein metabolism. *Semin Liver Dis* 2005; 25:93-104.
12. Ramcharran D, Wahed AS, Conjeevaram HS, et al. Associations between serum lipids and hepatitis C antiviral treatment efficacy. *Hepatology* 2010;52:854-63
13. Harrison SA, Rossaro L, Hu KQ, et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology* 2010;52:864-74.
14. Petta S, Cammà C, Scazzone C, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;51:1158-67.
15. Bitetto D, Fabris C, Fornasiere E, et al. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C.

*Transpl Int.* 2010 (in press)

16. Rosenberg P, Hagen K. Serum B12 levels predict response to treatment with interferon and ribavirin in patients with chronic HCV infection. *J Viral Hepat.* 2010 (in press)