

Les variants alléliques de l'interleukine IL28B prédisent le résultat du traitement antiviral de l'hépatite C

■ Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est une des causes mondiales les plus importantes d'atteinte hépatique chronique, pouvant résulter en une cirrhose, un carcinome hépatocellulaire, voire une transplantation hépatique. Le traitement standard actuel de l'infection chronique par VHC consiste en une bithérapie de 24 ou 48 semaines par interféron alpha pégylé (PEG-IFN) et Ribavirin (RBV). Le traitement vise l'obtention d'une Réponse Virologique Soutenue (RVS), définie comme l'absence de l'ARN du virus dans le sérum 24 semaines après la fin du traitement. La réponse au traitement est variable, car les caractéristiques du virus (charge virale, génotype, variants) ainsi que celles de l'hôte (âge, sexe, état de la fibrose hépatique, compliance) influencent le succès thérapeutique. Environ 50% des patients traités répondent au traitement.

Le génotype viral est le facteur le plus déterminant pour la réponse au traitement: Chez les patients infectés par le virus de génotype 1 on obtient une RVS seulement dans 40% des cas après 48 semaines de traitement par PEG-IFN et RBV. A l'inverse, les patients avec des génotypes 2, 3 ou 4 ont un taux de RVS de respectivement 90%, 80% et 60% après seulement 24 semaines de traitement PEG-IFN/RBV.

Une négativation de la virémie déjà après 4 semaines (réponse virale rapide (RVR)) est fortement prédictive d'une RVS, alors que l'incapacité de réduire les niveaux d'ARN viral d'au moins 2 log₁₀ UI/ml en 12 semaines de traitement prédit un échec et nécessite l'arrêt ou le remplacement de la bithérapie par une trithérapie.

■ Les variants alléliques de l'interleukine IL28B prédisent l'efficacité du traitement antiviral ainsi que la clairance naturelle du VHC

Deux polymorphismes nucléotidiques simples (SNP), rs12979860 et rs8099917, situés à proximité du gène codant pour l'IL28B interféron-λ-3 (IFN-λ-3) sont associés à une RVS plus probable chez les patients atteints de VHC de génotype 1 traités par bithérapie PEG-IFNα/RBV ainsi qu'à une meilleure clairance naturelle du VHC.

Ces polymorphismes IL28B confèrent également une meilleure probabilité de RVS chez les patients HCV de génotype 2 ou 3, spécialement chez ceux n'ayant pourtant pas démontré de réponse virale rapide.

Les trithérapies (PEG-IFN/RBV/AAVD) avec Agents AntiViraux Directs (AAVD) peuvent être proposées particulièrement aux non-répondeurs à une bithérapie. Le SNP rs8099917 prédit une réponse favorable à une trithérapie avec Telaprevir, particulièrement en cas de retraitement.

Finalement, le génotype d'IL28B se révèle d'importance dans les cas de coinfection HIV/HCV, les patients homozygotes pour l'allèle favorable montrant des taux de RVS deux fois supérieurs aux autres.

■ Intérêt clinique pour le traitement de l'hépatite C chronique

Le génotypage de IL28B, associé aux paramètres cliniques, permet un traitement optimal personnalisé et prédit la réponse avant la mise en route du traitement (voir tableau ci-contre).

Host IL28B genotype (rs12979860)		
T/T	C/T	C/C
<i>Other important pretreatment factors</i>		
Genotype 1	Viral genotype	Genotypes 2 and 3
> 600,000	Viral load (IU/ml)	< 600,000
African American (AA)	Race	Non-AA
F3 and F4	Fibrosis (METAVIR grade)	F0 and F1
Male	Gender	Female
> 40	Age (years)	< 40
Less likely to respond	←————→	More likely to respond

Paul J. Clark et al. Am J Gastroenterol. 2011



Si IL28B est favorable :

- Les patients porteurs d'un HCV génotype 1 sans réponse virale rapide (RVR), ont 65% de chance de guérison.
- Les patients ont une meilleure probabilité de répondre à une bithérapie : compliance plus facile, moins d'effets secondaires, moindres coûts.
- Une durée de traitement plus courte pourrait être envisagée, surtout en trithérapie avec un AAVD associé.

Si IL28B est non-favorable :

- Ces patients potentiellement difficiles à traiter avec la bithérapie sont sujets à de meilleurs taux de RVS en trithérapie avec des agents antiviraux directs comme des anti-protéases (PEG-IFN α /RBV/AAVD).

■ **Avantages**

Compte tenu du coût élevé du traitement et des effets indésirables significatifs, qui conduisent à l'arrêt de la thérapie de l'hépatite C chez 10-15% des patients traités, l'identification pré-thérapeutique d'IL28B comme facteur prédictif de réponse au traitement PEG-IFN α /RBV est utile pour évaluer la probabilité d'une réponse virologique soutenue ainsi que pour l'adaptation et le choix du traitement.

Résultats rapides en 2 jours ouvrables.

■ **Prélèvements & matériel**

1 tube EDTA (1 x 2.5 ml)

■ **Technique**

Extraction d'ADN génomique à partir de sang complet, puis PCR allèle spécifique et courbe de fusion.

■ **Tarif**

CHF 180,- (Pos. 3349.00)

■ **Références sur demande**

Paul J., Clark et al.: IL28B Genomic-Based Treatment Paradigms for Patients With Chronic Hepatitis C Infection: The Future of Personalized HCV Therapies
Am J Gastroenterol. 2011 106(1):38-45

■ **Informations**

Dr ès Sc. nat. Frédéric Guerry Tél 021 321 40 36
FAMH en génétique médicale Fax 021 321 40 50