

Impact des polymorphismes de l' IL-28B sur la réponse à la bithérapie pegylée au cours de l'hépatite chronique C dans une population tunisienne

Genome-wide association of IL-28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C in a Tunisian population

Sondes Bizid1, Riadh Bouali1, Amani Ouedrani2, Ali Mrabet3, Hatem Ben Abdallah1, Ezzeddine Ghazouani2, Nabil Abdelli1.

1- Service de gastro-entérologie - hôpital militaire de Tunis / faculté de médecine de Tunis

2- Service d'immunologie-hôpital militaire de Tunis / Faculté de pharmacie de Monastir

3- Centre Militaire d'Hygiène et de Protection de l'environnement / Faculté de médecine de Tunis.

RÉSUMÉ

Prérequis : Un impact majeur de plusieurs polymorphismes de l'interleukine (IL)-28B sur la réponse au traitement de l'hépatite chronique C (HCC) par bithérapie peg-interféron alpha et ribavirine a été récemment rapporté. Le but de ce travail était d'établir l'impact de deux polymorphismes de l'IL28B : rs12979860 (CC, CT ou TT) et rs8099917 (TT, TG ou GG) sur la réponse virale soutenue (RVS) à la bithérapie pégylée chez des patients tunisiens traités pour une HCC.

Méthodes: Etude prospective menée au service de Gastroentérologie de l'Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis en collaboration avec le service d'Immunologie, le Centre Militaire de Transfusion Sanguine et le laboratoire de Biochimie de l'Hôpital d'Enfants de Tunis sur une période d'une année incluant 154 sujets dont 74 patients atteints d'HCC et traités par bithérapie pégylée et 2a suivis au service de Gastroentérologie de l'HMPIT, et 80 donneurs sains de sang sélectionnés parmi les donneurs du CMTS. Les patients ont été génotypés en CC, CT ou TT au niveau du site du polymorphisme rs12979860 et TT, TG ou GG au niveau du site du polymorphisme rs8099917.

Résultats: 154 sujets dont 80 témoins sains (sexe ratio=1 ; âge moyen : 40,35 ±10,15 ans) et 74 patients traités pour une HCC (39 hommes et 35 femmes ; âge moyen 51,7± 9,4 ans) ont été inclus. Parmi les 74 patients traités pour une HCC, 67 patients avaient un VHC de génotype 1 (90,5%). 35,6% des patients étaient de génotype CC sur le site du polymorphisme rs12979860 et 69,1% étaient de génotype TT sur le site du polymorphisme rs8099917. L'allèle C à l'état homozygote a été retrouvé chez 50% des témoins contre 35,6% des malades (p=0,08). La RVS des patients ayant un virus de génotype 1 et une fibrose sévère (score Métavir ≥ F3) était de 75% en cas de génotype CC contre 17% en cas de génotype non-CC. L'allèle protecteur C était associé à une fibrose peu sévère (p=0,01 OR= 3,67 IC95% [1,13 - 10,22]). En analyse multivariée, le génotype CC était le seul facteur prédictif indépendant de RVS (p=0,006 (OR=10,63)). L'étude des polymorphismes rs8099917 n'avait révélé aucune association significative entre le génotype TT et la RVR (p=0,51), la sévérité de la fibrose (p=0,197) et la RVS (p=0,42).

Conclusion: Dans le traitement de l'hépatite chronique C chez les patients naïfs, le polymorphisme CC de l'IL-28B au niveau du site rs12979860 était associé à une RVS plus importante. Il permet de prédire les résultats du traitement.

Mots-clés

Hépatite chronique C, Thérapeutique, Interleukine -28B

SUMMARY

Background: A polymorphism upstream of interleukin (IL)-28B was recently identified to be associated with a 2-fold difference in sustained virologic response (SVR) to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy in a large cohort of treatment-naive, adherent patients with chronic hepatitis C (CHC) virus genotype 1 (HCV-1) infection.

Aim: We sought to confirm the polymorphism's clinical relevance by intention-to-treat analysis evaluating on-treatment virologic response and SVR.

Methods: We perform a prospective study in gastroenterology unit of tunis' military hospital in collaboration with immunology unit, military center of blood transfusion and laboratory of biochemistry of childrens' hospital of Tunis. HCV patients were genotyped as CC, CT or TT at the polymorphic site rs12979860 and TT, TG or GG at the polymorphic site rs8099917. Viral kinetics and rates of rapid virologic response (RVR, week 4) and SVR were compared by IL-28B type in a tunisian population.

Results: 154 patients including 80 healthy blood donors (sexratio: 1, mean age: 40.35 ±10.15 years) and 74 patients treated for CHC (39 men and 35 women; mean age = 51.7± 9.4 years) were enrolled. 35.6% of patients were genotyped as CC at the polymorphic site rs12979860 and 69.1% as TT at the polymorphic site rs8099917. The CC IL-28B type at rs12979860 was associated with a greater likelihood of SVR (77% vs 31.9%; p<0.001; OR: 7.11 [2.37-21.35]) compared with CT and TT. The CC IL-28B type at rs12979860 wasn't associated with improved of rapid virologic response (RVR). In a multivariate logistic regression model, the rs12979860 CC genotype predicted SVR (p<0.001; OR: 7.11 IC95% [2.37-21.35]). The TT IL-28B type at rs 8099917 wasn't associated with improved RVR and SVR compared with TG and GG.

Conclusion: In treatment-naive HCV patients treated with pegylated interferon and ribavirin, a polymorphism upstream CC at the site rs12979860 of IL-28B is associated with increased sustained virologic response and effectively predicts treatment outcome.

Key- words

Chronic hepatitis C, Treatment, Interleukine -28B

L'infection liée au virus de l'hépatite C (VHC) est un problème majeur de santé publique qui concerne 0,7 % de la population tunisienne (1) et représente la deuxième cause de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (2).

L'existence de variations inter-ethniques dans la réponse à la bithérapie pégylée, a suggéré l'implication de facteurs génétiques liés à l'hôte. Cependant, l'identification des variations génétiques pouvant expliquer ces constatations n'a été apportée que récemment avec de larges études d'associations pangénomiques ou Genome-Wide Association Studies (GWAS). Un impact majeur de plusieurs polymorphismes situés sur le chromosome 19 à proximité du gène IL28-B sur la réponse au traitement par bithérapiepeg-interféron alpha(peg-IFN α) et ribavirine (RBV) a été rapporté pour la première fois en 2009 (3).

Le but de ce travail était d'établir l'impact de deux polymorphismes de l'IL28-B : rs12979860 (CC, CT ou TT) et rs8099917 (TT, TG ou GG) sur la réponse virale soutenue (RVS) à la bithérapie pégylée chez des patients tunisiens traités pour une hépatite chronique C (HCC).

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude menée à l'Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis (HMPIT) en collaboration avec le Centre Militaire de Transfusion Sanguine (CMTS) et le Laboratoire de Biochimie de l'Hôpital d'Enfants de Tunis.

Nous avons recruté, sur une période d'une année, 154 sujets dont 74 patients atteints d'HCC et traités par bithérapie pégylée α 2a suivis au service de Gastroentérologie de l'HMPIT, et 80 donneurs sains de sang sélectionnés parmi les donneurs du CMTS. Tous les patients ont donné leur consentement pour participer au génotypage des polymorphismes de l'IL28-B.

Ont été exclus de cette étude les patients non naïfs pour le traitement, les patients ayant reçu moins de 80% de la dose de peg-IFN α 2a et de RBV en fin de traitement et les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou VIH.

Tous les patients ont reçu une bithérapie pégylée, aux doses de 180 μ g/semaine de peg-IFN α -2a associé à la RBV dont les doses étaient fonction du génotype du virus et du poids du patient: 1000mg/J si le poids est <75kg, 1200mg/J si le poids est >75 kg en cas de génotype 1 ou 4 et 800mg/J indépendamment du poids du patient pour les génotypes 2 et 3. La durée de traitement était de 24 semaines pour les génotypes 2-3 et de 48 semaines en cas de génotype 1. Le traitement était prolongé à 72 semaines chez certains patients de génotype viral 1 et ayant une réponse virologique lente. Les renseignements cliniques ainsi que les éléments de suivi du traitement ont été recueillis à partir du dossier clinique du patient. Le génotype du virus, la CV pré-thérapeutique et le stade de fibrose hépatique ont également été recueillis. Le stade de la fibrose a été évalué soit par la biopsie hépatique, examen de référence, soit par le Fibrotest-Actitest. Le génotypage des deux polymorphismes rs12979860 et rs8099917 a été réalisé par la technique PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism). L'extraction d'ADN à partir de la suspension lymphocytaire a été réalisée à l'aide du kit commercialisé QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Germany) selon les recommandations du fabricant. La recherche des facteurs prédictifs de la réponse au traitement a été effectuée dans un premier temps par une étude

univariée puis une analyse multivariée en régression logistique afin d'identifier les facteurs de risque liés de façon indépendante à la RVS. L'analyse multivariée a permis de calculer des OR ajustés, mesurant le rôle propre de chaque facteur. Le traitement statistique des données a été réalisé par le logiciel SPSS 17.0.

RÉSULTATS

Nous avons inclus 154 sujets dont 80 témoins sains, d'âge moyen 40,35 \pm 10,15 ans et de sexe ratio 1 et de 74 patients traités pour une HCC dont 39 hommes et 35 femmes, d'âge moyen 51,71 \pm 9,4 ans. Les caractéristiques cliniques, biologiques et virologiques des patients ayant une HCC sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1: Caractéristiques cliniques, biologiques et virologiques des patients traités pour HCC (n=74)

Caractéristiques

Cliniques		
Sexe (H/F)		39/35 (1,11)
Age moyen (ans)		51,9 \pm 9,4
IMC		26,7 \pm 4,2
Diabète		21,9%
HTA		15,1%
Dyslipidémie		8,2%
Biologiques		
CT (mmol/L)		4,07 \pm 1,18
TG (mmol/L)		1,30 \pm 0,50
ASAT (N)		2,44 \pm 5,2
ALAT (N)		2,6 \pm 6,3
GGT		1,5 \pm 1,44
Virologiques		
Charge virale moyenne (log UI)		6,041 \pm 0,9376
Génotype viral		
1 (1a/1b)		n=67 (n=7/n=60)
2		n=7
Fibrose		
F<2 / F=2		n=3 / n=29
F=3 / F=4		n=14 / n=26
NP		n=2

H : homme; F : femme; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; CT : cholestérol ; TG : triglycéride; ASAT: aspartate amino-transférase; ALAT: alanine amino-transférase; GGT: gamma-glutamyl transférase; F: fibrose; NP : non précisé.

35% de nos patients avaient un polymorphisme CC du génotype rs12979860 et 69,1% avaient un polymorphisme TT du génotype rs8099917.

Distributions génotypiques et fréquences alléliques dans la population étudiée

L'étude comparative des distributions génotypiques et des fréquences alléliques du polymorphisme rs12979860 entre les deux groupes rapportée dans le tableau 2, a révélé une différence à la limite de la significativité dans la prévalence du génotype CC. En effet l'allèle C à l'état homozygote a été retrouvé chez 50% des témoins contre 35,6% des malades. En revanche, l'étude du polymorphisme rs8099917 n'a révélée aucune association significative.

Tableau 2 : Distributions génotypiques et fréquences alléliques comparées entre les deux groupes.

rs12979860						
	HCC (n=73)		cTémoins (n=72)		p	
	n	%	n	%		
CC	26	35,6%	36	50%	0,08	
CT + TT	47	64,4%	36	50%		
C	50	68,7%	38	52,7%		0,103
T	23	31,3%	34	47,3%		

rs8099917						
	HCC (n=68)		Témoins (n=64)		p	
	n	%	n	%		
TT	47	69,1%	51	79,7%	0,165	
TG + GG	21	30,9%	13	20,3%		
T	61	89,8%	57	89,8%		0,149
G	7	10,2%	7	10,2%		

HCC : hépatite chronique C

Etude des facteurs de réponse au traitement

Une réponse virologique précoce (RVP) définie par un ARN viral C indétectable à 12 semaines de traitement était observée chez 45 patients de génotype 1 (67,2%). Quatorze patients (18,9%) étaient non répondeurs au traitement et 23 patients étaient rechuteurs (31,1%). Il s'agissait dans tous les cas de patients de génotype 1. Une réponse virologique soutenue (RVS) était observée chez 37 patients (50%; génotype 1 : 44,8% et génotype 2 : 100%) (Tab 3). Les facteurs connus de prédiction de la réponse au traitement ont été testés comme rapporté dans le tableau 4. L'âge \leq à 55 ans, le génotype non 1 du virus, la réponse virologique rapide (RVR) définie par un ARN viral C indétectable à 4 semaines de traitement et le faible stade de la fibrose hépatique étaient significativement associés en analyse univariée à la RVS.

Tableau 3 : Réponses virologiques au traitement

	Effectif n=74 (%)
Réponse virologique rapide (RVR)	n=19
Réponse virologique précoce (RVP)	n=45
Réponse virologique lente (RVL)	n=10
Non réponse virologique	n=14 (19%)
Rechute	n=23 (31%)
Réponse virologique soutenue (RVS)	n=37 (50%)

Polymorphismes de l'IL-28B et RVS (Tab 5 et 6)

L'étude comparative de la réponse au traitement en fonction du génotype rs12979860 avait révélé qu'une homozygotie de l'allèle C s'accompagnait d'un meilleur taux de RVS comparée aux hétérozygotes CT et aux homozygotes TT ($p < 0,001$; OR : 7,11 [2,37-21,35]).

La RVS des patients connus mauvais répondeurs au traitement (virus de génotype 1 et fibrose sévère \geq F3) était de 75% en cas de

génotype CC contre 17% en cas de génotype non-CC.

Cependant, l'étude du génotype rs8099917 comme facteur de prédiction de la réponse au traitement n'avait révélé aucune association significative ($p=0,42$).

Tableau 4 : Etude des facteurs connus de bonne réponse au traitement (RVS)(Analyse univariée)

Caractéristiques	RVS (n=37)	p	OR
Facteurs liés à l'hôte			
Sexe féminin	50%	0,794	
Age (\leq 55 ans)	61,9%	0,006	4,06 [1,45 – 11,37]
IMC (\leq 27 kg/m ²)	55,9%	0,339	
Diabète	37,5%	0,313	
Dyslipidémie	33,3%	0,435	
Facteurs liés au virus			
Génotype non 1	100%	0,001	10,57 [1,24 - 89,50]
CV pré-thérapeutique ($<$ 5,6 log)	36,7%	0,084	
RVR	78,9%	0,011	4,79 [1,35 – 16,95]
Facteurs liés à la maladie			
Fibrose modérée (\leq F2)	67,9%	0,001	5,48 [1,86 – 16,12]

Tableau 5 : Génotype rs12979860 et RVS, cinétique virale et degré d'atteinte hépatique

	rs12979860			
	RVS +	RVS -	p	OR
CC	20 (77%)	6 (23%)	$<$ 0,001	7,11 [2,37-21,35]
CT - TT	15 (31,9%)	32 (68,1%)		
	RVR +	RVR -	p	
CC	10 (45,5%)	12 (54,5%)	0,08	
CT-TT	9 (24,3%)	28 (75,7%)		
	\leq F2	$>$ F2	p	
CC	16 (51,6%)	9 (22,5%)	0,01	
CT - TT	15 (49,4%)	31 (77,5%)		
			OR	
CC			3,67 [1,3 - 10,22]	
CT - TT				

RVS: réponse virologique soutenue; RVR; réponse virologique rapide; OR: odds ratio; F: fibrose

Polymorphisme de l'IL-28B et cinétique virale (Tab 5 et 6)

L'étude des cinétiques virales en fonction du génotype rs12979860 avait montré qu'une RVR était obtenue chez 45,5% des malades de génotype CC contre 24,3% des malades CT et TT. La différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,08$). Ainsi, environ 52,6% des malades ayant une RVR étaient de génotype CC contre seulement 9% de génotype TT. En cas de RVR, les chances de RVS étaient de 79% indépendamment du génotype de l'IL28-B (90% CC et 66% CT ou TT) ($p=0,011$; OR : 4,79 [1,35-16,95]). En l'absence de RVR, la RVS était obtenue chez 75% des patients CC contre 28,6% des patients CT ou TT, $p=0,05$; OR : 5 [0,9-25]). Le polymorphisme rs8099917 ne semblait pas interférer de manière significative sur la cinétique virale. Polymorphisme de l'IL-28B et fibrose hépatique (Tab 5 et 6)

Les patients avec fibrose non sévère (score Métavir \leq F2) avaient plus fréquemment le génotype CC de l'rs12979860 (51,6%) que les patients avec fibrose sévère (22,5%) ($p=0,01$; OR : 3,67 [1,3-10,22]). L'étude

des polymorphismes rs8099917 n'avait révélé aucune association significative entre le génotype TT et la sévérité de la fibrose ($p=0,197$). Analyse multivariée des facteurs prédictifs de RVS (Tab 7)
Le polymorphisme CC de l'IL-28B était le seul facteur prédictif indépendant de RVS ($p=0,006$ (OR=10,63)).

Tableau 6 : Génotype rs8099917 et RVS, cinétique virale et degré d'atteinte hépatique

	RVS +	RVS -	p
TT	24 (51,1%)	23 (48,9%)	0,42
GT - GG	12 (57,1%)	9 (42,9%)	
	RVR +	RVR -	p
TT	12 (31,6%)	26 (68,4%)	0,51
TG- GG	6 (35,3%)	11 (64,7%)	
	≤ F2	> F2	p
TT	23 (50%)	23 (50%)	0,197
TG-GG	7 (35%)	13 (65%)	

RVS: réponse virologique soutenue; RVS: réponse virologique soutenue; RVR; réponse virologique rapide

Tableau 7 : Etude multivariée des facteurs prédictifs de RVS

Facteurs	p	OR
Age jeune	0,06	
RVR	0,5	
Degré de fibrose	0,5	
Génotype du virus	0,09	10,63
Polymorphisme CC de l'IL-28B	0,006	

RVS: réponse virologique soutenue; OR: odds ratio; RVR: réponse virologique rapide; IL: interleukine

DISCUSSION

La réponse à la bithérapie peg-IFN- α et RBV dépend d'un ensemble de facteurs prédictifs liés au virus et au patient (4). Des facteurs pharmacologiques notamment l'adhérence au traitement ont également un impact sur la qualité de la réponse.

Dans notre série, on a objectivé 5 facteurs prédictifs en analyse univariée de RVS à savoir l'âge inférieur à 55 ans, le génotype non 1, la fibrose modérée F2, la RVR et le polymorphisme CC du génotype rs12979860 de l'IL-28B. Le polymorphisme CC de l'IL-28B était le seul facteur prédictif indépendant de RVS ($p=0,006$ (OR=10,63)).

Un ou plusieurs polymorphismes situés sur le chromosome 19 à proximité du gène codant pour l'IL-28B, également dénommé interféron sont associés de façon très significative à des taux très différents de réponse au traitement antiviral (bithérapie pégylée)(3). 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). Dans le premier travail mené aux États-Unis, une homozygotie de l'allèle C en position rs12979860 s'accompagnait d'un meilleur taux de guérison virologique après traitement comparé aux hétérozygotes C/T ou aux homozygotes T/T, quelle que soit l'origine ancestrale des patients infectés par un VHC de génotype1 (80%vs25%) (3). Chez les caucasiens, 69% des porteurs du génotype CC accomplissaient une RVS contre 33%des hétérozygotes CT et 27% des homozygotes TT (3). Plusieurs autres travaux ont confirmé ces résultats sur des cohortes australienne(7), japonaise (8), européenne (9) objectivant le même polymorphisme IL-28B, ou d'autres polymorphismes situés dans la même région et contribuant autant aux chances de RVS.

A notre connaissance, ce travail est le premier à rechercher cette association dans une population nord-africaine. Nous avons noté que le génotype rs12979860CC prédisait une RVS plus fréquente (77%) en comparaison avec les génotypes CT et TT (31,9%) ($p<0,001$; OR=7,11 IC95% [2,37-21,35]). Dans l'étude de Ge D et al (3), ce polymorphisme favorable était plus fréquent chez les sujets américains d'origine asiatique (rs12979860 C/T=0,92/0,08) ou européenne (0,76/0,24) que chez ceux d'origine africaine (0,40/0,60), ce qui pourrait expliquer les différences d'efficacité virologique observées sous traitement au sein de ces populations. Dans notre population (groupe témoin), la fréquence de l'allèle C (0,5/0,5) s'est révélée intermédiaire entre celle des sujets européens et celle d'Afrique sub-saharienne. Chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3, le rôle de ce polymorphisme est moins net. Une seule étude rapporte que le polymorphisme de l'IL-28B (rs12979860 CC) est associé à une réponse virologique soutenue uniquement chez les patients qui n'ont pas de réponse virologique rapide (10). D'autres études soutiennent son intérêt chez les patients de génotype 3 (11).

Un autre polymorphisme du gène de l'IL-28B retrouvé sur ce même chromosome 19(rs8099917 T/G) à environ 8 kb en amont du gène IL28-B (7,8) était retrouvé avec un odds ratio important chez les sujets caucasiens infectés par un VHC de génotype1.

L'allèle minoritaire G serait associé à la progression vers la chronicité de l'infection VHC et à l'échec du traitement en particulier chez les patients infectés par un génotype 1 ou 4 (12). Chez les asiatique, l'allèle G est l'allèle majoritaire, il était associé à la RVS (8). Ces résultats étaient exactement opposés à ceux décrits chez les caucasiens. Les variations importantes des fréquences alléliques du SNP rs8099917 entre les populations à travers le monde pourraient expliquer la grande variabilité de son pouvoir prédictif. Dans notre population, les fréquences alléliques étaient, comme pour le polymorphisme rs12979860, intermédiaires (79,7% / 20,3%) entre les européens et les africains. En revanche aucune association significative entre ce polymorphisme et la qualité de réponse au traitement n'avait été retrouvée.

L'étude des cinétiques virales en fonction du génotype rs12979860 indiquait qu'une RVR était obtenue chez 45,5% des malades de génotype CC contre 24,3%des malades CT ou TT sans différence statistiquement significative ($p=0,08$). 52,6% des malades ayant une RVR étaient de génotype CC contre seulement 9% de génotype TT. Nos résultats étaient concordants avec ceux de Thompson et al ayant rapporté une RVR chez 30% des malades CC contre 5% des malades CT ou TT (13).

Le polymorphisme rs12979860 semble avoir un impact sur le

développement de la fibrose hépatique. Le génotype CC était significativement associé à une fibrose peu sévère. L'étude de Falletti et al. (14) décrit une plus forte prévalence du génotype TT chez les patients avec fibrose sévère (Métavir \geq F3).

La sous-représentation de l'allèle minoritaire C de rs12979860 chez les porteurs chroniques du VHC par rapport à la population générale a fait suggérer que cet allèle favorisait la clairance spontanée du virus. D'ailleurs dans notre population, une différence à la limite de la significativité ($p=0,08$) a été retrouvée en comparant la fréquence du génotype rs12979860 CC parmi les témoins et les malades. L'hypothèse de l'implication des polymorphismes de l'IL-28B dans la clairance spontanée du VHC a été confirmée par l'étude allemande de suivi de la cohorte contaminée par le lot d'immunoglobulines. Une clairance virale spontanée était obtenue chez 64,2% des patientes de génotype rs12979860 CC (OR 2,63 [IC95%:1,8-3,9]) (15). L'intérêt de réaliser le polymorphisme rs12979860 (et non pas rs8099917) avant de démarrer un traitement antiviral pour préciser ses chances de succès semble net.

Deux études de phase III ont évalué les facteurs prédictifs de l'efficacité d'une trithérapie en comparaison avec une bithérapie. Le télaprevir a été associé au peg-IFN- α 2a et à la RBV (essai ADVANCE) (16), et le bocoprevir au peg-IFN- α 2b et à la RBV (essai SPRINT 2) (17). Le polymorphisme du gène IL-28B a été déterminé comme facteur prédictif de réponse. Dans l'étude ADVANCE, les pourcentages de RVS étaient respectivement de 90% chez les malades CC, 71% chez les CT et 73% chez les TT. Le gain thérapeutique obtenu par la trithérapie était de 50 % chez les malades CT et TT et de 26 % chez les malades CC. Dans l'étude SPRINT-2, les pourcentages de RVS étaient de 80% chez les malades CC, 71% chez les CT et 59% chez les TT. Le gain thérapeutique lié à la trithérapie était observé uniquement chez les malades CT (41%) et TT (32%), mais pas chez les malades CC (2%) (18).

En présence de facteurs de mauvaise réponse au traitement en cas de virus de génotype 1 (IL-28B non-CC, fibrose F3-F4), les chances de succès sont doublées par la trithérapie, qui devient préférable à une bithérapie. Dans notre série, le taux de RVS dans cette population était de 17% contre 75% chez les patients de génotype CC. Ceci est

un argument fort pour recommander la pratique systématique du polymorphisme de l'IL 28B en Tunisie chez les patients ayant un virus de génotype 1 et une fibrose avancée. Vu le coût de la trithérapie, nous proposons de la réserver à l'indication première intention aux patients de génotype non-CC et de prescrire la bithérapie pegylée aux patients de génotype CC. Dans les études pivotales SPRINT et ADVANCE (16,17), en présence de facteurs de bonne réponse (IL-28B CC et fibrose minime), le bénéfice apporté par la trithérapie paraît plus faible (telaprevir) ou absent (bocoprevir) et une bithérapie semble suffisante.

CONCLUSION

L'implication des polymorphismes de l'IL28B dans la prédiction de la réponse au traitement par bithérapie peg-IFN- α et RBV est actuellement bien établie à l'échelle mondiale avec des variations inter-ethniques notables. Nous avons pu démontrer, dans ce travail, que la prévalence des polymorphismes rs12979860 et rs8099917 de l'IL-28B dans une population tunisienne est intermédiaire entre celles des populations d'origine Caucasienne et d'Afrique sub-saharienne. Par ailleurs, l'étude comparative de la réponse au traitement en fonction du génotype rs12979860 a révélé qu'une homozygotie de l'allèle C s'accompagnait d'un meilleur taux de RVS comparée aux hétérozygotes CT ou aux homozygotes TT. De plus, l'allèle protecteur C semblait être associé à une atteinte hépatique modérée. En revanche, l'étude du polymorphisme rs8099917 n'a révélée aucune association significative contrairement à d'autres populations particulièrement d'origine asiatique.

Du point de vue pratique, il apparaît net qu'à l'ère des anti-viraux de dernière génération (anti-protéases et anti-polymérase), non encore disponibles en ce début d'année 2015 en Tunisie, la détermination du génotype rs12979860 chez les patients tunisiens mauvais répondeurs (génotype 1 avec fibrose avancée) pourra aider à distinguer les patients avec de meilleures chances de réponse à la bithérapie pegylée et à individualiser les patients d'emblée candidats à la trithérapie afin de réduire les dépenses de santé.

Références

1. Debbeche R, Said Y, Ben Temime H, El Jery K, Bouzaïdi S, Salem M, Najjar T. Epidemiology hepatitis C in Tunisia. *Tun Med* 2013 ;91:86-91
2. Triki H. Épidémiologie des virus des hépatites B, C et Delta dans la population générale et les cirrhoses hépatiques en Tunisie. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1994;71 :403-6.
3. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment induced viral clearance. *Nature* 2009 ; 461:391-401.
4. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634-5.
5. Asselah T. Genetic polymorphism and response to treatment in chronic hepatitis C: the future of personalized medicine. *J Hepatol*. 2010;52:452-4.
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. 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.
8. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genomewide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-9.
9. Fischer J, Böhm S, Scholz M, Müller T, Witt H, George J et al. Combined effects of different interleukin-28B gene variants on the outcome of dual combination therapy in chronic hepatitis C virus type 1 infection. *Hepatology*. 2012;55:1700-10.
10. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, Shianna KV, Mottola L, Petruzzellis D, Bacca D, et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response.

- Gastroenterology. 2010;139:821-827.
11. Mangia A, Mottola L, Santoro R. Interleukin 28B polymorphisms as predictor of response in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *World J Gastroenterol.* 21, 2013; 19(47): 8924-8928.
 12. Rauch A, Kotalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010;138:1338-45.
 13. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:120-9.
 14. Falletti E, Bitetto D, Fabris C, Cussigh A, Fornasiere E, Cmet S et al. Role of interleukin 28B rs12979860 C/T polymorphism on the histological outcome of chronic hepatitis C: relationship with gender and viral genotype. *J Clin Immunol.* 2011;31:891-9
 15. Tillmann HL, Thompson A, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke H, et al. IL28B polymorphism is associated with jaundice during acute HCV infection and is a strong predictor for spontaneous clearance in the prospective German anti-D cohort. *J Hepatol* 2010;52:S56.
 16. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
 17. Poordad F, Mc Cone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
 18. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC et al. IL28B polymorphisms predicts virological response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir combination therapy. *J Hepatol* 2011;54:S6.