

# Traitements de l'hépatite C : rôle de la génétique du patient dans l'échec du traitement par sofosbuvir

## Résumé

Malgré les faibles taux d'échec du sofosbuvir dans les essais cliniques pivots (2 à 4 %), cet essai en situation réelle montre un taux d'échec plus élevé, à 9,5 %. L'étude a également révélé que pour les patients présentant certaines variantes génétiques de CES1, qui codent pour une enzyme nécessaire à l'activation du sofosbuvir, le taux d'échec du sofosbuvir est plus de cinq fois supérieur. En outre, une variante génétique qui augmente la signalisation de l'interféron lambda – un élément important de la réponse immunitaire au virus – fait plus que doubler le risque d'échec du sofosbuvir.

## Conséquences

En se basant sur la génétique, il est possible d'identifier au préalable les patients qui présentent un risque élevé d'échec du traitement par sofosbuvir.

Pouvoir prédire quels patients sont peu susceptibles de répondre à ce médicament coûteux permettrait de réaliser des économies et de faire en sorte que les patients en question reçoivent plus tôt un traitement plus efficace, avant l'échec du traitement par sofosbuvir.



**Auteurs : Équipe SEARCH & PREVENT du Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments (RIEM) des IRSC**

Renseignements :  
Dr Bruce Carleton  
[bcarleton@popi.ubc.ca](mailto:bcarleton@popi.ubc.ca)

## Quelle est la situation actuelle?

- Au Canada, 12 447 cas de virus de l'hépatite C (VHC) ont été rapportés en 2018, ce qui représente un taux de 33,6 pour 100 000 personnes et une augmentation de 13 % depuis 2014.
- Si elle n'est pas traitée, l'infection par l'hépatite C peut entraîner des complications au niveau du foie, comme le cancer, qui ont causé environ 400 000 décès dans le monde en 2015.
- Le sofosbuvir est considéré comme un médicament clé pour éradiquer le virus, avec des taux de guérison proches de 100 % dans les essais cliniques pivots, mais ce traitement échoue encore chez jusqu'à 10 % des patients dans le monde réel.
- On suppose généralement que l'échec du traitement est dû à des polymorphismes viraux résistants aux antiviraux ou à des facteurs de risque cliniques comme une maladie hépatique à un stade avancé.
- Par contre, les facteurs de risque viraux et cliniques ne sont pas suffisants pour permettre de prédire chez qui échouera le traitement.

## Quel était le but de l'étude?

- Examiner dans quelle mesure les facteurs génétiques propres au patient aident à prédire l'échec du traitement par sofosbuvir chez les patients canadiens atteints d'hépatite C chronique.

## Comment l'étude a-t-elle été menée?

- Des patients qui ont reçu un traitement antiviral à base de sofosbuvir contre l'hépatite C ont été recrutés dans des centres de surveillance des effets indésirables des médicaments à travers le Canada qui font partie de l'équipe SEARCH & PREVENT du Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments (RIEM) des IRSC.
- Un total de 359 patients ont été recrutés dans plusieurs cliniques spécialisées dans le traitement du VHC dans trois provinces (Colombie-Britannique, Alberta et Ontario).
- Des échantillons d'ADN des patients ont été examinés pour détecter quelque 700 000 variantes génétiques sur l'ensemble du génome, les analyses étant axées sur les facteurs génétiques chez les patients susceptibles de réduire leur exposition au médicament ou de moduler leur réponse immunitaire aux infections virales.

## Qu'a révélé l'étude?

- Dans cette cohorte du monde réel, représentant des patients et des stratégies thérapeutiques plus hétérogènes que dans les essais cliniques, 34 patients sur 359 traités avec le sofosbuvir (soit 9,5 %) ont connu un échec thérapeutique, en regard de 2 à 4 % dans les essais cliniques pivots publiés.
- Des variantes génétiques de CES1, qui code pour une enzyme nécessaire à la production du métabolite actif du sofosbuvir, multiplie par **plus de cinq** le taux d'échec du sofosbuvir chez les patients d'ascendance européenne.
- Une variante génétique qui augmente la signalisation de l'interféron lambda par l'activation de l'IFNL4 fait plus que doubler le risque d'échec des traitements à base de sofosbuvir.
- Les facteurs génétiques propres au patient qui permettent de prédire l'échec du traitement à base de sofosbuvir constituent un **outil puissant** pour guider le choix d'un traitement qui sera efficace.

LOUCKS, CM. et coll. « Patient-specific genetic factors predict treatment failure in sofosbuvir-treated patients with chronic hepatitis C ». *Liver Int.* Février 2022. PMID : [35107877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35107877/)

Cette recherche a été financée par le Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments des IRSC et réalisée par des chercheurs affiliés aux établissements suivants :



THE UNIVERSITY  
OF BRITISH COLUMBIA

