

Paris le 20 janvier 2011

Communiqué de presse

Le premier médicament contre l'hépatite fulminante mis à l'essai

L'hépatite aiguë sévère et fulminante peut avoir pour origine une cause toxique (médicaments, champignons vénéneux, facteur d'environnement) ou infectieuse (hépatites virales). Elle peut entraîner une défaillance du foie, mortelle dans certains cas faute de transplantation hépatique.

À ce jour, aucun traitement n'existe contre ces formes d'hépatite. Des chercheurs de l'Inserm et de l'Université Paris-Sud 11 au sein de l'Unité « Pathogénèse et traitement de l'hépatite fulminante et du cancer primitif du foie » ont développé une protéine recombinante médicament HIP/PAP qui agit sur le processus de régénération hépatique en protégeant les hépatocytes de la mort cellulaire et en stimulant leur prolifération. Cette protéine fait actuellement l'objet d'une évaluation chez les patients dans le cadre d'un essai clinique de phase 2, et pourrait constituer dans les prochaines années une nouvelle classe de médicaments de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë.

Les résultats publiés dans la revue *Hepatology* sont disponibles en ligne : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24087/abstract>

L'hépatite aiguë sévère et fulminante est un syndrome rare caractérisé par la destruction des cellules du foie qui sont alors incapables d'assurer leur fonction métabolique et de détoxification. Le foie est un organe singulier en ceci qu'il est le seul organe à avoir la capacité de se régénérer - et ainsi restaurer sa masse initiale - afin de compenser un dommage (hépatite) et/ou une perte tissulaire. Ce processus fondamental est à l'origine de la guérison spontanée d'un grand nombre d'hépatites aiguës. Malheureusement, lorsque, par exemple, le processus de destruction est étendu, les mécanismes de la régénération spontanée du foie sont inopérants ; la seule alternative pour éviter le décès des patients est alors la transplantation hépatique. Cependant, malgré d'indéniables progrès dans la conduite thérapeutique, la mortalité reste très élevée (de 45 à 95%).

Investie depuis de nombreuses années dans les domaines des biothérapies et des mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de la régénération du foie, l'équipe de l'Unité Inserm U785/Université Paris-Sud 11, animée par les docteurs Jamila Faivre et Christian Bréchet, étudie la capacité de la protéine HIP/PAP, une petite protéine produite naturellement par divers tissus de l'organisme, à stimuler la régénération des cellules hépatiques.

Une première série d'expériences in vitro a révélé le mode d'action de HIP/PAP dans les hépatocytes primaires. « *Quels que soient les inducteurs utilisés pour déclencher la mort des cellules hépatiques, il y a production en excès d'espèces réactives oxygénées (ROS) qui dépassent les systèmes anti-oxydants de défense des hépatocytes et conduisent à leur mort* », a constaté Jamila Faivre. « *En éliminant le radical hydroxyle très délétère pour les cellules, la protéine HIP/PAP permet la survie des cellules hépatiques, et, in fine, la régénération du foie.* »

Il est à noter que ce déséquilibre chimique entre stress oxydatif / systèmes antioxydants est aujourd'hui incriminé dans le développement de nombreuses maladies, telles que les cancers, les pathologies neurodégénératives ou cardiovasculaires, ainsi que dans des processus physiologiques comme le vieillissement.

Suite à ces premiers résultats, une étude in vivo d'évaluation de l'effet curatif de HIP/PAP a été entreprise dans un modèle murin. Des doses croissantes de protéine HIP/PAP leur ont été administrées à différents stades de la maladie. L'équipe de Jamila Faivre a observé que les souris traitées avec HIP/PAP à des stades avancés de la maladie ont présenté des taux de survie supérieurs aux souris contrôles de l'ordre de 70%.

Ces études s'accordent à montrer que la protéine HIP/PAP protège les cellules du foie de multiples agressions et stimule la régénération hépatique dans un foie nécrotico-inflammatoire, et, cela même à un stade avancé de la maladie.

L'équipe Inserm U785/Université Paris-Sud 11, en étroite collaboration avec la société de biotechnologies Alfact innovation, a entrepris la production de lots cliniques GMP à l'échelle industrielle ainsi que des études de toxicologie réglementaire précliniques et cliniques. Un essai de phase 1 mené en 2009 a conclu à la non-toxicité de la protéine chez l'homme et a permis de déterminer la pharmacocinétique du produit (biodistribution, demi-vie biologique, posologies).

En septembre 2010, un essai clinique multicentrique de phase 2 a débuté. Il prévoit l'inclusion de 60 patients atteints d'hépatite aiguë sévère ou fulminante recevant une dose d'HIP/PAP ou de placebo injectée toutes les 12 heures pendant 3 jours. Les premiers résultats devraient être rendus publics fin 2012.

En savoir plus

Source:

« Human hepatocarcinoma-intestine-pancreas/pancreatitis-associated protein cures fas-induced acute liver failure in mice by attenuating free-radical damage in injured livers »

Nicolas Moniaux (1,2), Haiyan Song (1,2), Marion Darnaud (1,2), Kévin Garbin (1,2), Michelle Gigou (1,2), Claudia Mitchell (3), Didier Samuel (1,2), Laure Jamot (4), Paul Amouyal (4), Gilles Amouyal (4), Christian Bréchet (1,2) and Jamila Faivre (1,2).

(1) Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), U785, Centre Hépatobiliaire, Villejuif, France;

(2) Université Paris-Sud 11, Faculté de Médecine, Villejuif, France;

(3) Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), U567, Institut Cochin, Université Paris Descartes, Paris, France; and

(4) Alfact Innovation, Paris, France.

HEPATOLOGY - Février 2011 (version papier).

Contacts

Jamila FAIVRE

Unité Inserm U785/Université Paris-Sud 11

Hôpital Paul Brousse - Centre Hépatobiliaire- Villejuif

Tél. : 01 45 59 60 89

E-mail : jamila.faivre@inserm.fr