

HIP/PAP : un nouveau médicament contre l'hépatite fulminante

Nicolas Moniaux,^{1,2} Marion Darnaud,^{1,2} Didier Samuel,^{1,2} Laure Jamot,³ Paul Amouyal,³ Gilles Amouyal,⁴ Christian Bréchot,^{1,2} and Jamila Faivre^{1,2}

1INSERM, U785, Centre Hépatobiliaire, Villejuif, F-94800, France

2Université Paris-Sud, Faculté de Médecine, Villejuif, F-94800, France

3ALFACT Innovation, Paris, F-75001, France

L’insuffisance hépatique aiguë sévère ou fulminante est une entité rare aux étiologies multiples (toxique, virus hépatotropes) secondaire à une destruction massive et brutale du parenchyme hépatique. Elle est quelquefois associée à des complications sévères, peut évoluer vers une amélioration spontanée ou conduire au décès du patient en l’absence d’une transplantation hépatique réalisée en urgence. À ce jour, le seul traitement de référence est la N-acétylcystéine qui favorise la guérison des patients intoxiqués par l’acétaminophène administré le plus précocément possible. Il existe donc un besoin médical important pour de nouvelles molécules ciblant les insuffisances hépatocellulaires aiguës. Parmi les candidats pharmacologiques possibles, nous proposons la lectine de type C Reg3 α (ou Hepatocarcinoma-Intestine-Pancreas/Pancreatitis Associated Protein [HIP/PAP]) comme facteur de survie promouvant la régénération du foie. Nous montrons la valeur thérapeutique de HIP/PAP et son mode d’action dans un modèle murin d’hépatite létale induite par l’agoniste du récepteur de mort Fas. Nous démontrons que HIP/PAP améliore significativement la survie des animaux intoxiqués, d’une manière dose et temps dépendant, déployant une activité curative maximale lorsqu’elle ait administrée à un stade avancé de la maladie. Ce gain de survie est associé à une diminution des lésions nécrotico-inflammatoires, une moindre oxydation des biomolécules (protéines et lipides) du foie conduisant à une régénération hépatique satisfaisante. Nous montrons également que HIP/PAP favorise la survie des hépatocytes en culture primaire face un large éventail d’effecteurs de mort, et que cette protection est également liée à une activité anti-oxydante de HIP/PAP comme piégeur des espèces réactives de l’oxygène. Un essai clinique de phase 1 a conclu à l’absence de toxicité de HIP/PAP chez le volontaire sain. Il a été suivi d’un essai multicentrique de phase 2 en double aveugle contrôlée contre placebo dont l’objectif est

d'évaluer l'innocuité et l'efficacité thérapeutique de HIP/PAP chez des patients atteints d'une hépatite aiguë sévère ou fulminante. En conclusion, la protéine recombinante humaine HIP/PAP est un médicament en phase de développement prometteur qui protège les cellules du foie du stress inflammatoire et oxydatif présent au décours des hépatites aiguës et stimule la régénération hépatique.