

être le gène responsable du syndrome de Beckwith-Wiedemann. Il est tout aussi plausible d'attribuer un rôle à H19, qui pourrait être un modérateur de la croissance ; on pourrait, surtout, accorder de l'intérêt au déséquilibre du fonctionnement de ces deux gènes, qui pourrait être à l'origine d'anomalies, même si, à l'évidence, elles ne seraient pas les mêmes que celles de la souris. Reste à prouver que, chez l'homme, ces gènes sont soumis à empreinte parentale. S'il semble difficile de détecter avec certitude un doublement de l'expression de l'Igf2, il devrait être possible de mettre en évidence une absence de production de H19. Ce gène, chez la souris, reste exprimé dans le muscle adulte. Chez l'homme, il se peut que se maintienne une expression résiduelle dans d'autres tissus plus facilement accessibles. Bien entendu, même si ces spéculations s'avéraient exactes, elles n'apporteraient pas la preuve du mécanisme d'action de la disomie uniparentale dans la genèse du syndrome. Ce n'en serait pas moins un bon point de départ pour sa compréhension.

J.C. D.

1. Bartolomei MS, Zemel S, Tilghman SM. Parental imprinting of the mouse H19 gene. *Nature* 1991 ; 351 : 153-5.
2. Brannan CI, Dees EC, Ingram RS, Tilghman SM. The product of the H19 gene may function as an RNA. *Mol Cell Biol* 1990 ; 10 : 28-36.
3. DeChiara TM, Robertson EJ, Efstratiadis A. Parental imprinting of the mouse Insulin-like growth factor II gene. *Cell* 1991 ; 64 : 849-59.
4. Ferguson-Smith AC, Cattanach BM, Barton SC, Beechey CV, Surani MA. Embryological and molecular investigations of parental imprinting on mouse chromosome 7. *Nature* 1991 ; 351 : 667-70.
5. Henry I, Bonaiti-Pellié, Chehensse V, et al. Uniparental paternal disomy in a genetic cancer-predisposing syndrome. *Nature* 1991 ; 351 : 665-7.
6. Little M, Van Heyningen V, Hastie N. Dads and disomy and disease. *Nature* 1991 ; 351 : 609-10.

■■■ L'acide ursodésoxycholique dans la cirrhose biliaire primitive : affirmation d'un acquis thérapeutique. La plupart des médicaments essayés dans le traitement de la cirrhose biliaire primitive\* l'ont été pour leur action immunosuppressive. Le plus efficace semble être la ciclosporine. En 1987, l'acide ursodésoxycholique fut proposé comme une nouvelle approche thérapeutique [1], fondée sur l'hypothèse que les lésions hépatiques y étaient le résultat de l'accumulation intracellulaire d'acides biliaires potentiellement toxiques, et que l'acide ursodésoxycholique — acide biliaire hydrophile dépourvu de cytotoxicité *in vitro* et *in vivo* chez l'homme — pourrait réduire, en administration prolongée, la réabsorption des acides biliaires endogènes et modifier la composition de leur pool. Des résultats d'études non contrôlées et des résultats préliminaires d'une étude contrôlée publiés par R.E. Poupon, R. Poupon *et al.* (Inserm U. 21, Villejuif, et service d'hépatologie, hôpital Saint-Antoine, Paris) semblaient confirmer l'hypothèse initiale [2]. La récente publication des résultats complets de cette étude prospective contrôlée et multicentrique (19 centres cliniques en France, un au Canada) — sur 146 cas de cirrhose biliaire primitive — démontre que l'acide ursodésoxycholique est efficace, sur une période de trois ans, au triple plan clinique, biologique et anatomique [3]. Cliniquement, la proportion de malades ayant, à trois ans, une maladie évolutive ne diminue de manière significative que dans le groupe traité ; le prurit y est significativement (bien que de quelques % seulement) moins fréquent, et son intensité, si gênante pour les malades, est notée comme très atténuée. Biologiquement, les signes de cholestase diminuent de façon marquante dans le groupe traité, notamment le taux moyen des phosphatases alcalines (divisé par 2), et celui de la  $\gamma$ -glutamyl transférase (divisé par 4), de même que diminue significativement le titre des anticorps anti-mitochondries et le score de ris-

que (de la Mayo Clinic), index prédictif de survie au cours de la maladie. Histologiquement, le score mesurant la sévérité des lésions ne s'améliore vraiment que dans le groupe traité, l'amélioration concernant la rareté des canaux biliaires, l'inflammation portale et péri-portale à cellules mononucléées, le degré de prolifération ductulaire, l'intensité de la cholestase, de la nécrose hépatocytaire, mais non celle de la fibrose. Les effets secondaires de l'acide ursodésoxycholique se sont limités, chez un seul malade, à l'aggravation du prurit, obligeant à l'arrêt du traitement. Ce travail montre clairement que l'acide ursodésoxycholique est efficace, et dépourvu d'effet secondaire, dans la cirrhose biliaire primitive. Il s'impose donc, actuellement, comme le traitement de choix de cette affection, au moins dans les conditions de cette étude : c'est-à-dire cirrhoses biliaires primitives symptomatiques mais de sévérité modérée ou moyenne, l'efficacité de l'acide biliaire étant probablement corrélée positivement au niveau résiduel de la circulation entéro-hépatique des sels biliaires. Le mécanisme d'action de l'acide ursodésoxycholique pourrait donc impliquer une inhibition de l'absorption iléale d'acides biliaires endogènes hépatotoxiques, et peut-être aussi un effet sur le système immunitaire hépatique : il diminue l'expression des antigènes HLA de classe I dans les cellules des canaux biliaires et pourrait ainsi réduire la cible désignée des cellules T cytotoxiques.

\* La cirrhose biliaire primitive est une affection probablement auto-immune caractérisée par une destruction des petites voies biliaires interlobulaires avec cholestase intrahépatique et altérations hépatocytaires secondaires.

- [1. Poupon R, *et al.* *Lancet* 1987 ; 1 : 834-6.]
- [2. Poupon RE, *et al.* *Hepatology* 1990 ; 11 : 16-21.]
- [3. Poupon RE, *et al.* *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1548-54.]

S  
E  
T  
T  
E  
M  
B  
R  
E  
1  
9  
9  
1