



# Le point recherche

Lettre d'information sur les progrès dans la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires | Rédigée par le Pr Raoul Poupon

## SOMMAIRE

- 1** *Congrès AASLD 2007*  
Nouvelles perspectives sur les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires
- 3** *Démangeaisons*  
Prurit : la porte est-elle ouverte pour des thérapies plus rationnelles et efficaces ?
- 3** *Acide Ursodésoxycholique*  
Urso : un rôle thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer ?
- 4** *La question de la fatigue*  
Fatigue et CBP : mythe, réalité et signification
- 5** *Modélisation*  
Un nouveau modèle expérimental de CBP
- 5** *CSP et acide urso*  
De très fortes doses d'urso au cours des cholangites sclérosantes
- 6** *HAI et acide urso*  
L'urso est efficace dans un modèle expérimental d'hépatite auto-immune

## CONTENTS

- 1** *2007 AASLD Meeting*  
New perspectives on liver and biliary inflammatory diseases
- 3** *Itching*  
Pruritus: is the door open for more effective itch therapy ?
- 3** *Ursodesoxycholic Acid*  
Urso : a role in Alzheimer's disease ?
- 4** *The fatigue question*  
Fatigue in PBC : myth, reality and signification
- 5** *Models*  
An attractive new experimental model of PBC
- 5** *PSC & Urso*  
High dose Urso is safe and effective in sclerosing cholangitis
- 6** *HAI & Urso*  
Urso protects in a model of Autoimmune Hepatitis

### *Congrès AASLD 2007*

## NOUVELLES PERSPECTIVES SUR LES MALADIES INFLAMMATOIRES DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES

Le congrès annuel de l'AASLD (Association Américaine des maladies du foie) s'est tenu à Boston (USA) du 2 au 6 novembre 2007. Plusieurs présentations ont concerné la cirrhose biliaire primitive, les cholangites sclérosantes et l'hépatite auto-immune. La conférence plénière (state-of-the-art lecture) donnée par le Professeur Raoul Poupon était intitulée : **PBC : current concepts, rational and emerging therapies** (concepts actuels, traitement rationnels et émergents). Parmi les communications scientifiques pouvant avoir un transfert de connaissances en pratique et des applications cliniques à court terme, citons les suivantes :

*suite page suivante*

### *2007 AASLD Meeting*

## NEW PERSPECTIVES ON LIVER AND BILIARY INFLAMMATORY DISEASES

The last annual meeting of the American Association for the Study of the Liver took place in Boston in 2-6 Nov, 2007. Several communications dealt with PBC, PSC and autoimmune hepatitis. The plenary conference (State-of-the-Art Lecture) was given by Prof. Raoul Poupon and was entitled "**PBC: current concepts, rational and emerging therapies**". Among the scientific communications that could have translational knowledge for practice and clinical applications in the short-term, the following are briefly summarized.

*continued next page*

### L'association albi

L'association albi est destinée aux patients atteints de « maladies biliaires inflammatoires ». Ces maladies sont en particulier la CBP (cirrhose biliaire primitive), la CSP (cholangite sclérosante primitive), l'HAI (hépatite auto-immune). Notre association permet aux malades et leur entourage de mieux comprendre ce qu'il leur arrive et d'apporter un soutien et optimisme pour la préservation de leur qualité de vie. albi souhaite également se battre pour défendre l'intérêt des adhérents au niveau français et européen. Se battre pour un diagnostic précoce de la maladie, sa meilleure prise en charge par les pouvoirs publics, les administrations, les hôpitaux, etc. L'association souhaite contribuer à la recherche afin d'améliorer les traitements et trouver les moyens de guérison de ces maladies. Cette lettre d'information s'inscrit dans ces objectifs en diffusant, tant auprès des patients que des médecins, les derniers enseignements de la recherche autour des maladies biliaires.

*albi is a patient group supporting those who suffer from Primary Biliary Cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC), auto-immune hepatitis (AIH) and other biliary and related liver diseases. Our mission is to help patients and their families cope with their living conditions, to facilitate communication between patients, administration, doctors, hospitals... and to contribute to a wider and more in-depth knowledge of these diseases. This newsletter is one of the ways to achieve these objectives, by summarizing the state of the art in research on biliary diseases for both patients and professionals.*

**albi**  
association  
pour la lutte  
contre les maladies  
inflammatoires du foie  
et des voies biliaires

*suite de la page 1*

## NOUVELLES PERSPECTIVES SUR LES MALADIES INFLAMMATOIRES DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES

### **L'exendin-4 protège les cellules biliaires de la mort par apoptose** (Marzioni *et al*).

Il s'agit d'une étude italo-américaine (Ancona, Italie et Temple, Texas-USA) dans la lignée de nombreuses études antérieures menées par ces équipes de chercheurs ayant pour but de comprendre les mécanismes de disparition des petites voies biliaires (ductopénie) afin de trouver des traitements efficaces. Avant l'introduction de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) comme traitement de la CBP, une grande partie des patients avait une maladie évolutive caractérisée par la perte irréversible des cellules biliaires. Actuellement, encore un certain nombre de patients présente ce phénomène malgré le traitement par l'AUDC.

Le Glucagon like peptide-1 (GLP-1) est une hormone fabriquée et sécrétée par les cellules endocrines du tube digestif. Le récepteur de cette hormone est présent, voire même hyperexprimé lorsqu'il existe une pathologie biliaire expérimentale. L'Exendin-4 est un agoniste (un stimulant) de ce récepteur. L'Exendin-4 est utilisé dans le traitement de certaines formes de diabète car il protège et assure la survie des cellules du pancréas responsables de la sécrétion d'insuline (l'hormone anti-diabétique). Dans leur travail, les auteurs montrent dans différents modèles expérimentaux que l'Exendin-4 protège les cellules biliaires de l'apoptose, les chercheurs détaillent en outre les mécanismes de cette propriété. Il reste maintenant à déterminer si au cours de la cirrhose biliaire primitive, l'administration de cet agoniste pourrait être efficace.

### **Urso et NorUrso : des mécanismes d'action complexes**

Tout le monde connaît l'Urso (AUDC). Le NorUrso (un Urso modifié) serait bien plus efficace que l'urso standard tout au moins dans un modèle de souris, la souris *mdr2*<sup>-/-</sup>, c'est à dire chez laquelle le gène *mdr2*, responsable de la sécrétion de phospholipides dans la bile est absent. Dans ce modèle qui reproduit les lésions du foie et des voies biliaires que l'on observe dans les cholangites sclérosantes, la cirrhose biliaire primitive et certaines formes de maladies cholestatiques de l'enfant, l'équipe de M. Trauner (Graz, Autriche) a montré que le NorUrso avait un effet presque magique. L'une des explications avancées est que le NorUrso, contrairement à l'Urso, ne pourrait se lier lors de son passage dans le foie à la taurine et la glycine. La liaison à la taurine et la glycine serait donc le mécanisme rendant compte de la moindre efficacité de l'urso. Dans un modèle expérimental particulier (la cholestase induite par l'acide lithocholique), U. Beuers (Munich, Amsterdam) *et al* montrent que la liaison à la taurine est au contraire une condition nécessaire à l'action bénéfique du Norurso. L'étude ayant été menée chez le rat et non pas la souris laisse penser que les effets du NorUrso pourraient être espèce dépendant. Je rappelle que des études démarrent chez l'homme. Il se pourrait donc que les résultats de la souris ne soient pas transposables à l'homme.

*continued from page 1*

## NEW PERSPECTIVES ON LIVER AND BILIARY INFLAMMATORY DISEASES

### **Exendin-4 prevent biliary cell death from apoptosis.**

Exendin-4 protects biliary cells from apoptosis, both in vitro and in vivo (Marzioni *et al*). This is an italo-american study from a well-known group from Ancona – Italy and Temple – Texas, USA. Despite ursodeoxycholic therapy, some patients with PBC progress towards ductopenia because of excessive biliary cell death due to apoptosis.

Glucagon like peptide-1 (GLP-1) is an hormone secreted by the endocrine cells of the digestive tract. The receptor of GLP-1 is present on biliary cells in experimental biliary injuries. Exendin-4 is currently used in the treatment of diabetes. Exendin-4 has the ability to protect beta cells of the pancreas from death thus allowing the pancreas to provide insulin, the antidiabetic hormone. In their study, the researchers from Italy and Texas showed that in several experimental models Exendin-4 is able to protect biliary cells from apoptosis. They also detailed the mechanisms involved in this effect. It remains to be determined if this agonist is efficient in PBC.

### **Urso and NorUrso: more complex than expected**

NorUrso is a modified Urso, with one carbon less, that has been shown very efficient in a mouse model of inflammatory biliary disease, the *mdr2*<sup>-/-</sup> mice lacking the gene responsible for the biliary secretion of phospholipids. One of the explanations which have been proposed is the following: NorUrso in contrast to Urso is not conjugated by the liver with taurine and glycine and thus could have more potent choleretic and antiinflammatory properties in the biliary tree. To test this hypothesis Beuers and coworkers (Amsterdam, Munich) studied and compared Urso and NorUrso in a different model of cholestasis, the model of lithocholic acid – induced cholestasis. In this model inflammation of the small bile ducts are triggered by the precipitation of lithocholic acid in the bile ducts. Unexpectedly they found that conjugation of NorUrso with taurine and glycine was mandatory for the beneficial effect of NorUrso. The experiments were performed in the rat and not in the *mdr2*<sup>-/-</sup> mice suggesting that the effects of NorUrso are species dependent. In other words, this may suggest that the previous results obtained in mice could not be transferable to man.

*Démangeaisons***PRURIT : LA PORTE EST-ELLE OUVERTE POUR DES THÉRAPIES PLUS RATIONNELLES ET EFFICACES ?**

Le prurit se définit comme une sensation désagréable au niveau de la peau qui conduit au désir de se gratter. Ce symptôme survient à chaque fois qu'il existe une agression cutanée et s'observe non seulement dans les maladies de la peau mais également dans les maladies du foie d'origine cholestatique et au cours de l'insuffisance rénale. Au cours des maladies cholestatiques, la sévérité du prurit est sans relation avec la sévérité de la maladie. La pathogénie ou les mécanismes de ce symptôme sont en grande partie inconnus ce qui explique que les traitements sont pour le moment empiriques. Le premier élément qui intervient est le facteur déclenchant du prurit, en d'autres termes l'agent qui interagit avec les terminaisons nerveuses de la peau. Les acides biliaires sont considérés comme les principaux éléments pruritogènes au cours des maladies cholestatiques. Le second facteur qui intervient est représenté par les fibres nerveuses qui conduisent la sensation à travers la moelle épinière et qui vont finalement conduire la sensation dans les régions du cerveau, le thalamus et les régions somato-sensorielles du cortex cérébral. Sun YG et Chen ZF (*Nature* 2007, 448 : 700) viennent de montrer qu'un neuropeptide appelé GRP (Gastrin-Releasing-Peptide) et son récepteur, GRPR, sont nécessaires pour que le cortex cérébral perçoive la sensation de prurit. Ce neuropeptide a précédemment été impliqué dans la suppression de l'appétit, la régulation de la réponse au stress, et dans le contrôle des conduites liées à la peur. Ces données proviennent d'expérimentations chez l'animal et plus particulièrement la souris. Il reste donc encore une fois à déterminer si ces données peuvent être transposées à l'homme. Néanmoins, connaissant maintenant les principaux acteurs mis en cause, la porte est ouverte pour le développement de traitements interférant avec le GRP et le GRPR.

*Acide Ursodésoxycholique***URSO : UN RÔLE THÉRAPEUTIQUE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER (MA) ?**

La MA est une maladie neurodégénérative caractérisée par une dégradation des facultés cognitives due à la mort des neurones de l'hippocampe et du cortex cérébral. Des études provocatives menées conjointement aux universités de Lisbonne et Minneapolis par les équipes de C Rodrigues et C Steer (*Trends in Molecular Medicine*, 2008) fournissent des arguments sérieux en faveur d'un effet bénéfique du tauroUrso, un des métabolites formés par le foie lors de la prise orale d'Urso, dans la prévention de la mort neuronale dans des modèles expérimentaux de la MA. Ces observations soulèvent plusieurs questions : L'urso est-il capable d'induire ces effets bénéfiques chez les patients traités par Urso au cours de la CBP ? L'Urso est-il capable de prévenir la dégradation des facultés cognitives ?

*Itching***PRURITUS : IS THE DOOR OPEN FOR MORE EFFECTIVE ITCH THERAPY ?**

Pruritus is defined as an unpleasant sensation arising in the skin which leads to the desire to scratch. The complaint of pruritus is commonly encountered amongst patients suffering from cholestatic disorders, renal and skin diseases. The severity of pruritus is not related to the severity of the liver injury in cholestasis. The pathogenesis of pruritus is largely unknown in cholestasis. This is at least in part explained why therapies are empirical. Three main players are involved in pruritus. The first is the pruritogen, in other words the harmful agent that interact with the nerves endings in the skin. Bile acids are suspected to be one of the pruritogens in cholestasis. The second is represented by the nerve fibers that pass through the spinal cord and reach the thalamus and ultimately the somatosensory cortex. The third player Sun YG and Chen ZF (*Nature* 2007, 448:700) show that a neuropeptide named GRP (Gastrin-Releasing Peptide) and its receptor GRPR are required for mediating the itch sensation in the spinal cord. This neuropeptide has been previously shown to be involved in the suppression of appetite, the regulation of the response to stress and in the control of fear-related behaviours. Since the new finding comes from experiments in mice it remains to determine if they are transferable to man. Nevertheless, it opens potential opportunities for future development of itch-specific target therapies.

*Ursodesoxycholic Acid***URSO : A ROLE IN ALZHEIMER'S DISEASE (AD) ?**

AD is a common disease that affects cognitive skills due the massive death of neurons in the hippocampus and cortex. Provocative studies from The Universities of Lisboa and Minneapolis directed by C Rodrigues and CJ Steer (*Trends in Molecular Medicine* 2008) provide serious evidence that tauroursodeoxycholic acid, one of the major metabolite of ursodeoxycholic acid prevents the neuronal death in AD. This data raises several questions : Does urso induce beneficial effects in the brain of patients with PBC ? Does Urso could in general prevent cognitive skill degradation ?

*La question de la fatigue***FATIGUE ET CBP : MYTHE, RÉALITÉ ET SIGNIFICATION**

De nombreux patients souffrant de maladie hépatique se plaignent de fatigue. Ce symptôme est en particulier fréquent chez les patients ayant une hépatite chronique C ou ayant une CBP. La fatigue n'est donc pas considérée comme un symptôme spécifique de la cirrhose biliaire primitive. De nombreuses études récentes ont porté sur ce sujet dans le but de mieux définir l'impact de ce symptôme sur la qualité de vie, sur ses caractéristiques et sa physiopathologie.

Dans une étude effectuée en France (*Poupon R, Hepatology, 2004, 40 : 489*), étude qui avait inclus 272 patients français avec CBP, il avait été constaté un impact majeur de la fatigue sur la qualité de vie. Il avait également été constaté que cette fatigue n'était pas corrélée à la sévérité de la CBP. Le symptôme était expliqué en grande partie par un manque d'énergie et une réaction anormale aux stress émotionnels. Enfin, dans cette étude, il avait été constaté que l'acide ursodésoxycholique était associé à une amélioration très significative des scores évaluant la fatigue, le manque d'énergie, et la réaction aux émotions. De telles constatations ont également été faites dans d'autres études menées en particulier en Europe et au Canada. D'autres études ont en outre montré que la dépression, la somnolence diurne, la diminution des performances cognitives étaient des caractéristiques associées à la fatigue au cours de la CBP.

Une étude très récente réalisée aux Etats Unis (*Selmi C, Hepatology, 2007, 46 : 1836*), incluant 1032 patients et 1041 contrôles, met en doute en partie ces résultats. En effet, cette étude indique que la qualité de vie des patients avec CBP aux Etats Unis est très bien préservée. Une des explications possibles pourrait être que les patients inclus dans l'étude américaine étaient en moyenne significativement plus jeunes que les patients inclus dans les études européennes. Quoiqu'il en soit, compte-tenu de l'observation que certains patients ont une fatigue associée à des troubles du sommeil et une somnolence diurne accrue, un essai ouvert ayant pour but de tester le Modafinil, un médicament approuvé pour le traitement de la narcolepsie (la narcolepsie est caractérisée par une hypersomnolence pathologique), a été réalisé en Angleterre (*Jones DE, Aliment Pharmacol Ther, 2007*). Cette étude montre que le Modafinil améliore très significativement la fatigue et la somnolence des patients. Notre expérience de l'hôpital Saint-Antoine confirme ces observations préliminaires.

L'équipe de l'Unité de Recherche en Neurosciences de l'Université de Montréal (*Butterworth et coll, Neurogastroenterol Motil 2008*) fournit d'autres résultats intéressants concernant la base biologique de la fatigue au cours de la CBP et de l'hépatite chronique C. En effet, ces auteurs ont constaté que certains métabolites de la progestérone, métabolites qui sont connus comme des inhibiteurs des récepteurs GABAergiques dans le cerveau sont augmentés dans le sang des patients souffrant de fatigue qu'ils aient une CBP ou une hépatite C. En revanche, les concentrations sont normales chez les patients n'ayant pas ce symptôme. De ce fait, ce résultat représente un mécanisme pathophysiologique possible pouvant expliquer la fatigue au cours des maladies chroniques du foie et supporte donc la thèse que la fatigue n'est pas un mythe mais une réalité.

*The Fatigue question***FATIGUE IN PBC : MYTH, REALITY, AND SIGNIFICATION**

Many patients having liver disease suffer from fatigue. This symptom is a very frequent complaint in patients having hepatitis C and PBC. Fatigue is therefore not considered as a specific symptom of PBC. Several recent studies have focused on this topic to better define the impact of this symptom on quality of life, its features and its pathophysiology.

In a study performed in France (*Poupon R, Hepatology, 2004, 40: 489*), including 272 PBC patients a major impact of fatigue on quality of life was observed. Fatigue was not correlated with the severity of PBC but was mainly explained by a lack of energy and abnormal reaction to emotional stress. It was also found that ursodeoxycholic therapy was associated with a marked improvement in the scores assessing the energy and reaction to emotions. Many of these aspects have been confirmed in other studies. However it is the only study having evaluated in detail the effect of Urso on this symptom. Others studies have shown that depression, increased day-time somnolence, decreased cognitive performance were significantly associated with fatigue (*Newton JL, Hepatology, 2006; 2008*).

A very recent study from USA (*Selmi C, Hepatology, 2007,46:1836*) involving 1032 patients and 1041 controls questioned in part the above data, since a major result of the survey indicates that the quality of life of patients with PBC in the United States was very well preserved. A possible explanation for the different results in USA and Europe might be related to the age of the patients who were significantly older in England and in France than in USA (52 vs 63 years-old). Based on the observation that some patients suffer from both fatigue and excessive day-time somnolence, modafinil, a drug approved for the treatment of narcolepsy (which is characterised by pathological somnolence) has been reported to improve markedly these patients (*Jones DE, Aliment Pharmacol Ther, 2007*). Our experience in St-Antoine hospital confirm this preliminary observation.

The Neuroscience Research Unit from the university of Montreal (*Butterworth and col, Neurogastroenterol Motil, 2008*) provides further interesting results regarding the biological basis of fatigue in PBC and chronic hepatitis C. Indeed they found that particular metabolites of progesterone which are inhibitors of GABA receptors in the brain are increased in the blood of patients suffering from fatigue in PBC and Hepatitis C. Thus, this result may represent an important pathophysiological mechanism of fatigue in chronic liver diseases and support the thesis that fatigue is not a myth but a reality.

*Modélisation***UN NOUVEAU MODÈLE EXPÉRIMENTAL DE CBP**

Il a souvent été proposé des modèles expérimentaux de CBP. La plupart d'entre eux ont été obtenus par manipulation génétique du système immunitaire. Aucun d'entre eux n'a apporté de preuve convaincante capable d'expliquer pourquoi la maladie ne touche que le foie et les petits canaux biliaires. Dans une étude récente de J Medina et J Prieto au Centre de Thérapie Génique et d'Hépatologie de Pampelone (Espagne) (*Gastroenterology* 2008,134 1482), les auteurs montrent qu'un modèle de souris Knock out pour le gène Ae2 développait non seulement les caractéristiques immunitaires de la cirrhose biliaire primitive (c'est à dire en particulier la présence d'anticorps anti-mitochondries) mais également une cholestase et une cholangite. Dans des travaux précédents, ces auteurs avaient découvert que ce gène et la protéine codée par ce gène avaient une activité très faible dans le foie des patients atteints de CBP. Ils avaient également montré que l'expression et l'activité de ce gène étaient en partie restaurées par l'urso chez les patients atteints de CBP. Ce gène, et la codéine codée, est présent dans les petits canaux biliaires où son rôle primordial est de participer à la formation de la sécrétion biliaire. En fait, ce gène est également présent dans les lymphocytes où son rôle est de réguler le pH intracellulaire des cellules immunitaires et possiblement l'activation et la différenciation des cellules immunitaires. Dans l'étude récente publiée, les auteurs ont réussi à élever des souris matures avec cette anomalie. Cette souris récapitule toutes les manifestations immunologiques et les caractéristiques hépatiques de la maladie humaine. Les autres montrent en outre que l'ablation du gène rend les canaux biliaires très sensibles au stress oxydatif et à la mort par apoptose. Il est intéressant de noter également (*R. Poupon, J. Hepatol* 2008) que nous avons constaté que ce gène et ses variations polymorphiques étaient associés à un impact majeur sur la sévérité de la maladie en France, données semblant donc confirmer l'importance de ce gène dans la physiopathologie de la CBP.

*CSP & Acide Ursodésoxycholique***DE TRÈS FORTES DOSES, D'URSO SONT EFFICACES ET BIEN TOLÉRÉES AU COURS DES CHOLANGITES SCLÉROSANTES PRIMITIVES (CSP).**

Dans la cirrhose biliaire primitive, la dose standard d'urso est de 15 mg/kg/jour. En revanche, au cours des cholangites sclérosantes primitives et des manifestations hépatiques de la mucoviscidose, on admet que les doses standard sont de l'ordre de 20 mg/kg/jour. Afin de compter l'efficacité de l'urso dans les CSP, les doses supérieures à 20 mg/kg/jour pourraient être nécessaires. Dans cette étude réalisée en Allemagne et en Angleterre (Cullen SN et coll, *J Hepatol* 2008, 48 : 792), les auteurs ont étudié les effets de trois doses d'urso 10 mg/kg/jour, 20 mg/kg/jour ou 30 mg/kg/jour. Trente et un patients ont été randomisés pour ces trois doses et étudiés sur une durée de deux ans. Les tests biochimiques hépatiques se sont améliorés chez tous les patients, cependant la probabilité de survie à 1-4 ans était significativement améliorée seulement chez les patients traités par les très fortes doses. Ces très fortes doses n'ont pas entraîné d'effet secondaire. Une tendance à l'amélioration de l'histologie a

*Models***AN ATTRACTIVE NEW EXPERIMENTAL MODEL OF PBC**

Several experimental models of PBC have been claimed to recapitulate the human disease. Most of them have been obtained by manipulating the immune machinery. None of them are convincing because they fail to explain the organospecificity of the disease i.e. why only the liver and the small bile ducts are affected. In a recent study from J Medina and J Prieto at the Center of Gene Therapy and Hepatology-Pamplona (Spain) (*Gastroenterology* 2008,134 1482) it is shown that mice with a disruption of the Ae2 gene develop not only the immune hallmark of PBC i.e. the presence of antimitochondrial antibodies but also cholestasis and cholangitis. In previous works these authors have discovered that the Ae2 gene product was abnormally low in the liver of PBC patients. They also found that the expression and activity of this gene is in part restored by Urso. The gene and the encoded protein is present in the small bile ducts where they are responsible for the formation of the ductal bile. The gene is also present in the lymphocytes where its role is to regulate the pH of these immune cells and possibly their activation and differentiation. In their study they succeed to obtain mature /elderly KO mice and show that these mice recapitulate all the immunologic as well liver features of human PBC. Moreover they show that the disruption of the gene make the cholangiocytes very sensitive to oxydative stress and prone to die. In a study to be published in *J Hepatol* we found that allelic variation in this gene has a major impact in the severity of PBC in France, further supporting the importance of this gene in the pathophysiology of PBC.

*PSC & Ursodesoxycholic Acid***HIGH DOSE URSO IS SAFE AND EFFECTIVE IN SCLEROSING CHOLANGITIS**

A pilot randomized study performed to determine whether high dose of Urso would lead to an improvement in outcome for PSC patients show that high dose of Urso (30 mg/Kg/day) is better than low dose(10mg/Kg/day) and standard dose (20mg/Kg/day). Serum liver tests improved in all patients, however survival probability at 1-4 years significantly improved only in the high dose group. The high dose was very safe. A trend towards stability or improvement in histology was also observed. The authors from well-known centers in Europe concluded that high dose Urso is encouraging and need further evaluation (Cullen SN et coll, *J Hepatol*, 2008, 48:792).

également été observée avec ces fortes doses. Les auteurs concluent donc que ces résultats sont très encourageants et nécessitent une évaluation à plus grande échelle compte-tenu du petit nombre de patients inclus dans cette étude (31).

### *HAI & Acide Ursodésoxycholique*

## L'URSO EST EFFICACE DANS UN MODÈLE EXPERIMENTAL D'HÉPATITE AUTOIMMUNE

Il a été rapporté que l'urso pourrait être efficace dans certaines formes d'intensité modérée d'hépatite auto-immune. En outre, ses propriétés immunosuppressives in vivo sont mal connues. Les auteurs japonais ont étudié dans cette étude les effets de l'urso dans un modèle d'hépatite auto-immune, bien établi (Eur J Pharmacol, 2008, 6 : 578). Dans ce modèle, l'urso a réduit l'importance de la nécrose hépatique et de l'inflammation et en même temps a réduit les concentrations de cytokines impliquées dans cette hépatite à savoir le Tumor Necrosis Factor et le Macrophage Inflammatory Protein 2. Dans une autre étude, ces chercheurs ont montré que l'urso protégeait le foie en induisant également les défenses contre le stress oxydatif.

### *AIH & Ursodesoxycholic Acid*

## URSO PROTECTS IN A MODEL OF AUTOIMMUNE HEPATITIS (AIH)

It remains elusive that Urso is immunosuppressive and could prevent or be curative in some forms of AIH. In a well-known model of AIH, the concavalin A-induced mouse liver injury, the Japanese researchers show that Urso reduces liver injury by limiting the production of several cytokines such as tumor necrosis factor and macrophage inflammatory protein-2 (Eur J pharmacol, 2008, 6:578). In another study (Am J physiol gastrointest Liver Physiol, 2008) the researchers show that Urso protects the liver by inducing defenses against oxidative stress via induction of the N2f pathway.



Rédigée par le Professeur Raoul Poupon pour l'association albi, en collaboration avec le Centre de Référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires

Association albi 3 rue Louis le Vau 78000 Versailles - France

Contact : Angela Leburgue Tel 08 71 24 74 04 info@albi-france.org

Centre de Référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires

Hopital Saint Antoine Service d'hépatologie  
184 rue du Faubourg Saint Antoine 75571 Paris Cedex 12 - France

Contacts : Professeur Raoul Poupon, Professeur Olivier Chazouillères & Docteur Christophe Corpechot

Secrétariat du Centre de Référence : Florence Gonthier Tel 01 49 28 28 36

Cette lettre a pour vocation d'être publiée deux fois par an.  
This newsletter is published twice a year

Pour s'abonner à cette lettre | To subscribe to this newsletter :

newsletter@albi-group.org

© 2008 Tous droits réservés

albi

association pour la lutte  
contre les maladies  
inflammatoires du foie  
et des voies biliaires