

Mécanismes d'action de l'acide ursodésoxycholique

Christophe CORPECHOT

Centre de Référence des Maladies Inflammatoires des
Voies Biliaires, Hôpital Saint-Antoine, Paris



L'AFEF décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emploi. Il incombe au lecteur de vérifier les renseignements donnés par comparaison avec la littérature donnée.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.

ISBN. 978-2 7598-1918-8

© AFEF 2015

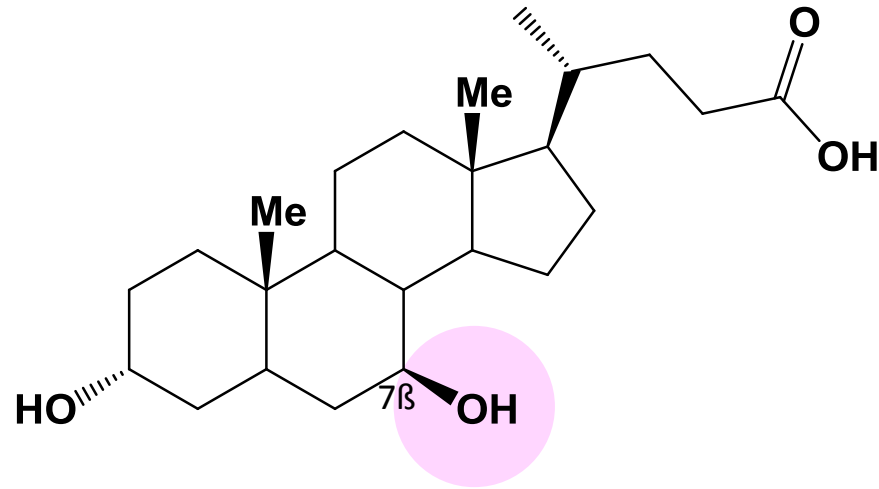
Liens d'intérêts:

Aptalis Pharma

Intercept Pharmaceuticals

Mayoly Spindler

Acide ursodésoxycholique:



- L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est un **acide biliaire tertiaire extrêmement minoritaire (1%) chez l'homme**
- Il est produit par **épipimérisation de l'acide biliaire primaire chénodésoxycholique** en 7 β sous l'action de la flore bactérienne intestinale
- Cette seule différence stérique explique ses **propriétés hydrophiles**
- **L'AUDC est une « prodrogue »**: ce sont ses dérivés conjugués à la **glycine (75%)** ou à la **taurine (25%)** qui sont pharmacologiquement actifs

Principaux mécanismes d'action de l'AUDC:

↓ **HYDROPHOBICITÉ / TOXICITÉ DU
POOL DES ACIDES BILIAIRES CIRCULANTS**

↓ **INFLAMMATION, APOPTOSE
ET FIBROSE HÉPATIQUES**

↑ **CLAIRANCE HÉPATIQUE DES ACIDES
BILIAIRES ENDOGÈNES**

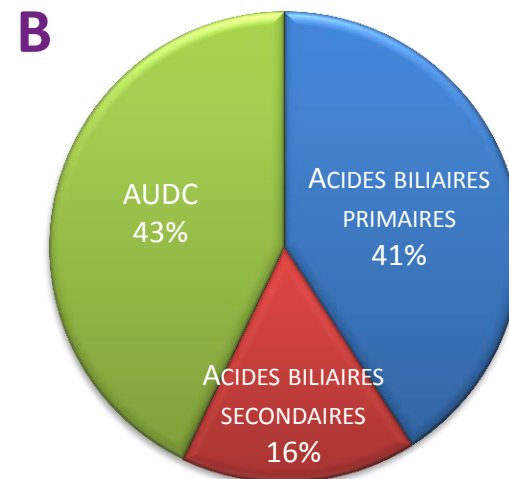
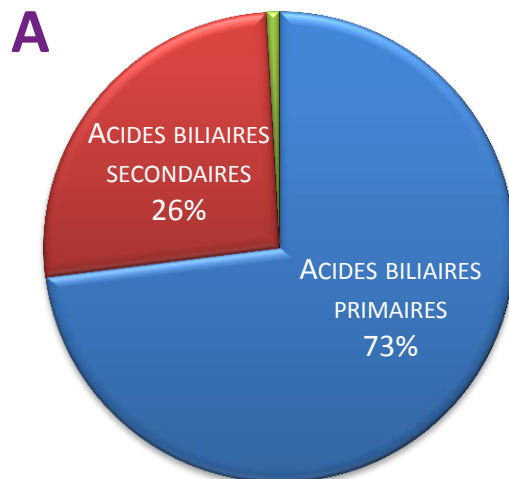
↑ **SÉCRÉTION BILIAIRE ALCALINE ET
PROTECTION DES CHOLANGIOCYTES**



**EFFETS ANTI-CHOLESTATIQUE
ANTI-INFLAMMATOIRE
ET ANTI-FIBROSANT**

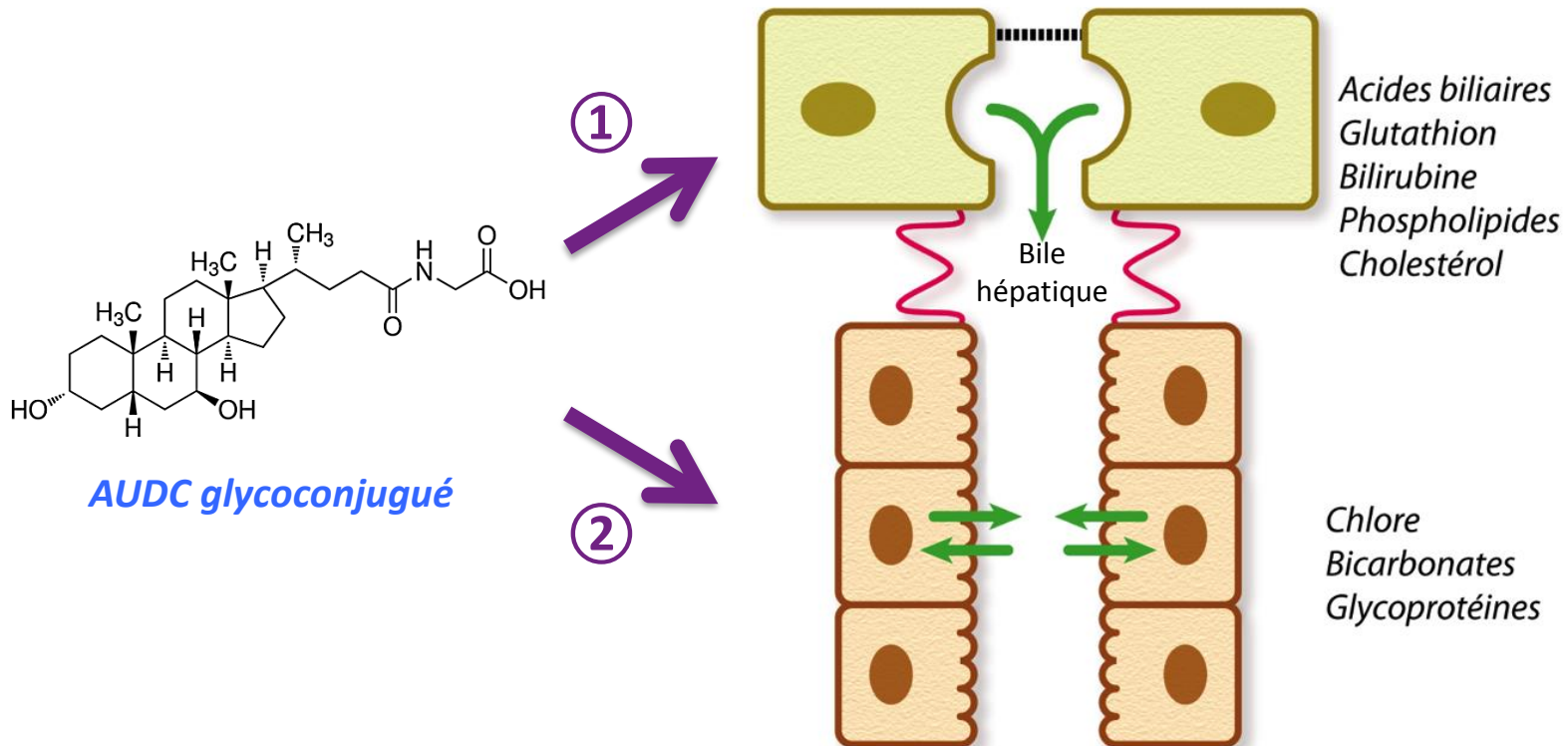
Action de l'AUDC au niveau de l'iléon:

- Une fois conjugué, l'AUDC agit comme un inhibiteur compétitif des acides biliaires endogènes au niveau du transporteur apical entérocytaire ASBT (apical sodium dependent bile acid transporter).
- Ceci contribue à l'enrichissement du pool des acides biliaires circulants en AUDC (cf. ci-dessous), à la diminution de son indice d'hydrophobicité, et à l'augmentation de la clairance fécale des acides biliaires endogènes.
- Composition du pool des acides biliaires circulants à l'état basal (A) et après 3 semaines d'AUDC à 15 mg/kg/j (B) (d'après Dilger et al. J Hepatol 2012):



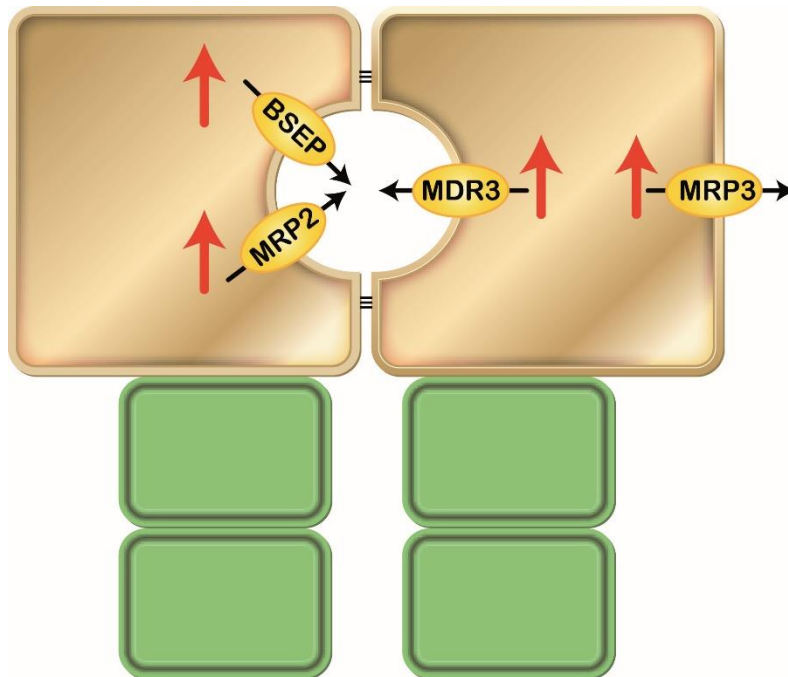
Action cholérétique de l'AUDC:

- L'AUDC stimule la sécrétion biliaire hépatocytaire, riche en acides biliaires endogènes, contribuant ainsi à leur élimination
- L'AUDC stimule également la sécrétion biliaire ductulaire, riche en ions bicarbonates, ce qui a un effet protecteur vis à vis des cholangiocytes



Action de l'AUDC au niveau de l'hépatocyte:

- A la différence de l'acide chénodésoxycholique, l'AUDC n'a pas d'effet sur le récepteur nucléaire des acides biliaires FXR (farnesoid X receptor)
- Il augmente l'insertion membranaire des transporteurs canaliculaires (BSEP, MRP2, MDR3) et sinusoidaux (MRP3) par des mécanismes post-transcriptionnels (stimulation de l'exocytose due à l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire et à l'activation de la protéine kinase C- α)



BSEP (Bile Salt Export Pump): principal transporteur canaliculaire des acides biliaires vers la bile

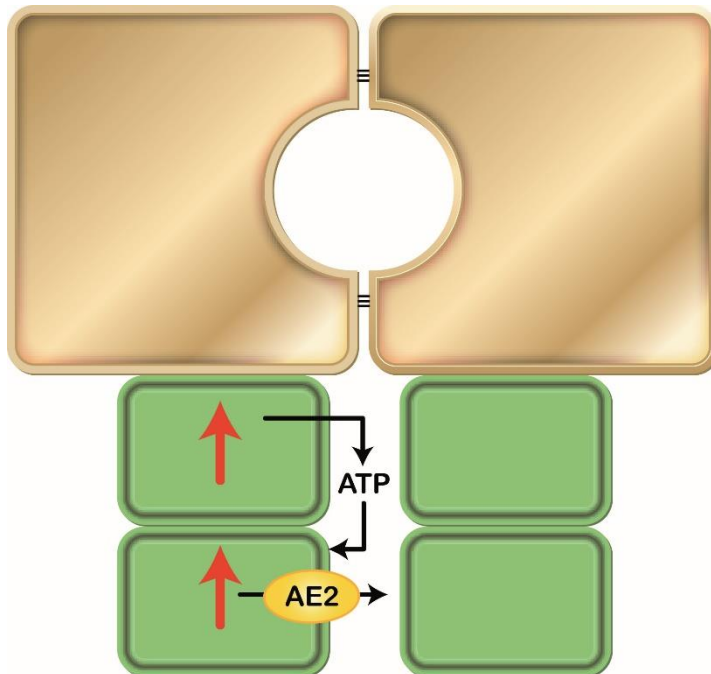
MRP2 (Multidrug Resistance-associated Protein 2): transporteur canaliculaire de la bilirubine, du glutathion et de certains acides biliaires vers la bile

MDR3 (MultiDrug Resistance protein 3): transporteur canaliculaire des phospholipides vers la bile

MRP3 (Multidrug Resistance-associated Protein 3): transporteur sinusoidal des acides biliaires vers le sang

Action de l'AUDC au niveau du cholangiocyte:

- L'AUDC augmente la sécrétion biliaire des ions bicarbonates (HCO_3^-)
- Cet effet, qui contribue à son rôle protecteur, est lié à son action sur les cholangiocytes. Les mécanismes impliqués sont une **augmentation de la sécrétion biliaire d'ATP**, une **activation des récepteurs purinergiques apicaux** et un **influx secondaire de Ca^{2+}** , qui stimule la sécrétion de chlore et, au final, celle de HCO_3^- sous l'action de l'échangeur d'anions AE2

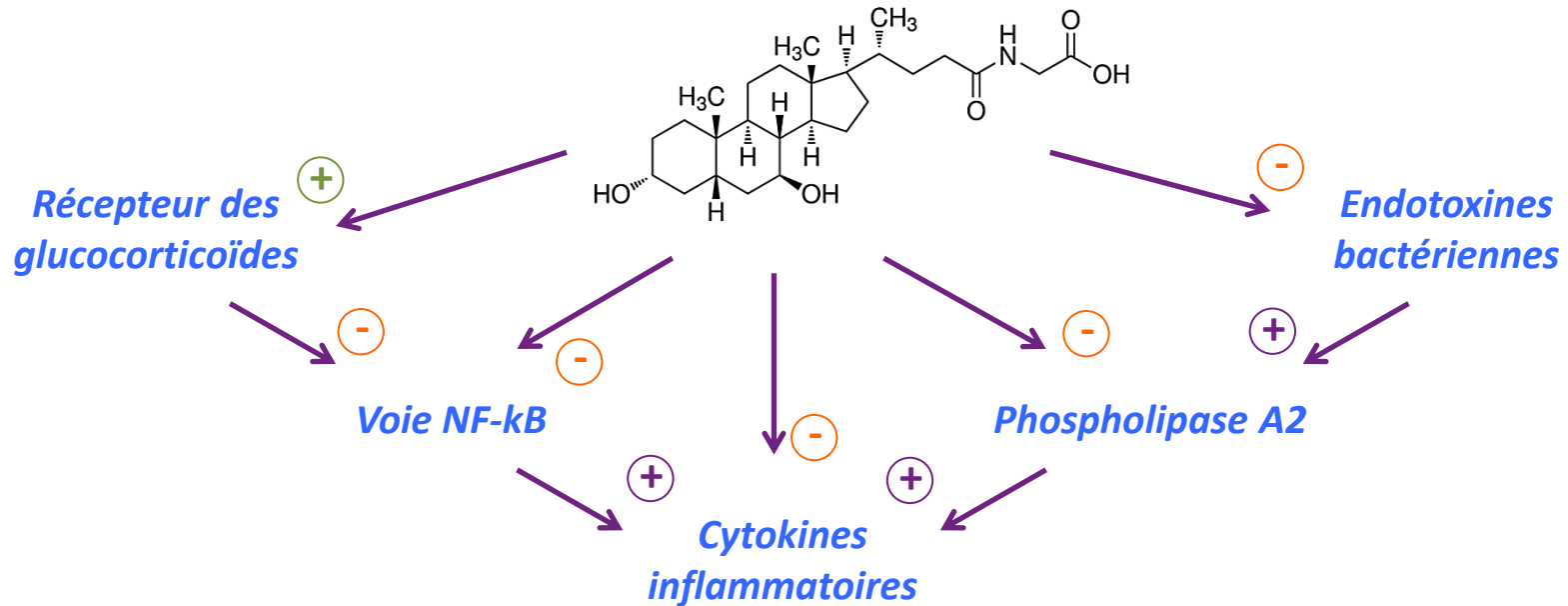


ATP (Adenosine Tri-Phosphate)

*AE2 (Anion Exchanger 2): échangeur
chlore - bicarbonate*

Action anti-inflammatoire de l'AUDC:

- L'AUDC est capable d'activer le récepteur des glucocorticoïdes et d'inhiber la voie NF-kB ainsi que l'apoptose. Il diminue l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et l'expression des cytokines inflammatoires. Il inhibe l'action de la phospholipase A2 qui joue en rôle important dans l'inflammation biliaire. Il module enfin l'immunité innée et augmente la clairance des endotoxines bactériennes d'origine intestinale

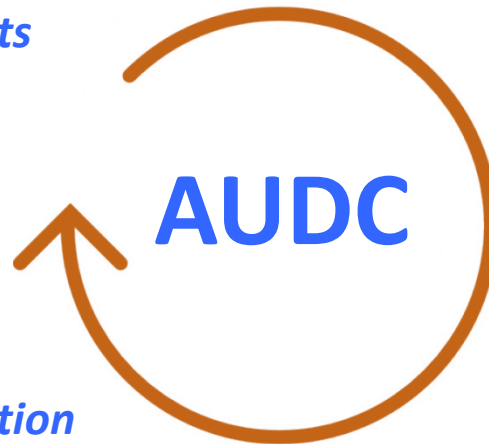


En résumé:

- L'effet thérapeutique anti-cholestatique de l'AUDC repose sur plusieurs propriétés dont les principales sont le **tamponnement des acides biliaires endogènes toxiques**, **l'amélioration de la sécrétion biliaire hépatocytaire et cholangiocytaire** et la **diminution de la réaction inflammatoire**

*Dilution et tamponnement
des acides biliaires
endogènes circulants*

*Augmentation de la
sécrétion hépatocytaire
des acides biliaires*



*Diminution de la réaction
inflammatoire et de
l'apoptose*

*Augmentation de la
sécrétion cholangiocytaire
des bicarbonates*