

# Acides biliaires

Les acides biliaires sont des stéroïdes à 24 carbones. Ils sont synthétisés par les hépatocytes à partir du cholestérol. Cette transformation du cholestérol en acides biliaires nécessite une série de réactions catalysées par des systèmes enzymatiques spécifiques, microsomaux ou cytoplasmiques.

Les acides biliaires principaux sont l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique, qui circulent dans la bile conjugués à la glycine et à la taurine. Chez l'homme, les acides biliaires glycoconjugués sont prédominants. En revanche, dans les cholestases, les tauroconjugués forment la majorité du pool.

Ces acides biliaires sont stockés et concentrés dans la vésicule biliaire. Après un repas, ils sont libérés puis absorbés dans l'intestin pour passer dans la circulation sanguine, transportés jusqu'au foie et enfin sécrétés à nouveau dans la bile : c'est le cycle entérohépatique.

En situation normale, la concentration en acides biliaires dans le sang représente un équilibre entre la clairance hépatique et l'absorption intestinale.

Durant ce cycle entérohépatique, les acides biliaires primaires sont métabolisés par les enzymes bactériennes de l'intestin. La modification la plus importante est la 7  $\alpha$ -déshydroxylation qui conduit à la formation des principaux acides biliaires secondaires, l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique, l'acide chénodésoxycholique étant métabolisé dans le foie en acide ursodésoxycholique. C'est ce dernier qui est retrouvé sous forme sulfatée chez la femme enceinte ayant une cholestase intrahépatique.

Dans les liquides biologiques, les acides biliaires sont, le plus souvent, sous forme de sels biliaires liés à l'ion sodium. Ce passage sous forme ionisée dépend du pK des acides biliaires. Celui-ci est très différent d'un acide à l'autre.

La concentration périphérique des acides biliaires est normalement très faible, du fait du cycle entérohépatique. Le pool est de l'ordre de 2 à 5 g. Il circule 6 à 10 fois par jour. La perte fécale représente 20 à 25 % du pool total. L'excrétion urinaire est, chez le sujet sain, de 6,4 à 11  $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$ . Les pertes fécales et urinaires sont compensées par la synthèse hépatique.

Les acides biliaires jouent un rôle physiologique très important. Ils ont un effet sur la sécrétion biliaire (effet cholérétique) et un effet sur la sécrétion des lipides dans la bile. À partir d'une certaine concentration (la concentration micellaire critique), les acides biliaires tendent à former des micelles incorporant des molécules de cho-

lestérol et de phospholipides, permettant ainsi leur solubilisation dans la bile.

Cette activité est variable dans le temps :

- l'activité des deux enzymes clés de la synthèse des acides biliaires, la 7  $\alpha$ -hydroxylase et la  $\beta$ -hydroxyméthyl-glutaryl (HMG) coenzyme-A réductase (responsable de la synthèse du cholestérol endogène), fait l'objet d'un cycle nyctéméral à maximum nocturne et minimum diurne ;
- par ailleurs, la vidange vésiculaire se produit préférentiellement dans les périodes postprandiales. En effet, l'arrivée du bol alimentaire dans le duodénum déclenche les sécrétions hormonales digestives et la contraction vésiculaire. Ainsi, pendant la nuit, la sécrétion de bile est-elle très ralentie.

Les acides biliaires augmentent l'absorption intestinale du cholestérol et régulent l'excrétion de celui-ci. Ils jouent donc un rôle direct ou indirect dans toutes les étapes du métabolisme du cholestérol. Ils permettent de maintenir un équilibre entre synthèse et absorption d'une part et dégradation et excrétion d'autre part.

Ainsi, les calculs biliaires ont pour origine un excès de cholestérol et surtout une augmentation relative du cholestérol par rapport aux acides biliaires, celui-ci ne pouvant plus être dissous dans les formations micellaires.

Actuellement, le dosage des acides biliaires totaux sériques par méthode enzymatique est relativement simple et rapide. L'utilisation de préparations enzymatiques purifiées a permis d'améliorer la spécificité du dosage ; la sensibilité des tests permet d'éviter l'extraction des acides biliaires et d'utiliser un faible volume de sérum.

Chez le sujet sain, la concentration sérique en acides biliaires totaux est inférieure à 8  $\mu\text{mol}/\text{l}$ . Cette concentration reflète la somme des deux acides biliaires primaires et des deux acides biliaires secondaires. Ces derniers représentent moins de 20 % de la concentration en acides biliaires totaux.

Une séparation des différents acides biliaires, libres et conjugués, dans la bile et dans le sérum est possible grâce à l'utilisation d'une technique par chromatographie liquide haute performance.

La détermination du taux sérique des acides biliaires totaux est considérée comme un critère de diagnostic aussi sensible que l'épreuve à la BSP. Les taux, à jeun, des acides biliaires totaux sont élevés dans les hépatites aiguës et chroniques, les hépatites alcooliques, les cirrhoses et les cholestases intrahépatiques. L'évaluation postprandiale de la concentration des acides biliaires totaux peut être appréciée comme un test de surcharge endogène. Dans les ictères posthépatitiques et les cho-

lestases intrahépatiques, le taux élevé d'acides biliaires totaux est lié à un blocage de la sécrétion.

La mesure des acides biliaires totaux est utilisée régulièrement dans le diagnostic et le suivi de la cholestase intrahépatique gravidique.

Il s'agit d'une hépatopathie spécifique de la grossesse (2/1 000 en France) qui survient durant le troisième trimestre et qui disparaît rapidement après l'accouchement.

Elle est multifactorielle, comportant probablement des éléments génétiques qui conduisent à une inhabituelle sensibilité aux hormones et aux facteurs de l'environnement. Elle se produit, en effet, lorsque le taux des estrogènes est le plus élevé. Les femmes présentant cet antécédent sont susceptibles de récidiver lors de la prise d'estrogènes ou d'estroprogestatifs.

Elle se révèle le plus souvent par un prurit, habituellement plus sévère la nuit, qui s'accompagne dans 10 à 20 % des cas seulement d'un ictère. Il n'y a pas de signes d'insuffisance hépatocellulaire, mais il existe une hypovitaminose K. Celle-ci entraîne d'importantes

hémorragies de la délivrance qui devront être compensées chez la mère par administration de vitamine K.

Cependant, les complications les plus importantes touchent le fœtus : le pronostic est réservé et la mortalité périnatale est augmentée. Une mort brutale *in utero* peut également se produire ; elle semble due à une anoxie aiguë, bien que le mécanisme ne soit pas totalement élucidé.

Cette pathologie impose donc une surveillance régulière de la mère et du fœtus avec des tests hépatiques réalisés deux fois par semaine, le dosage des acides biliaires totaux semblant le plus utile. Au cours d'une grossesse normale, le taux des acides biliaires ne varie que très peu ; au cours de la cholestase gravidique, leur augmentation peut atteindre 100 fois les valeurs usuelles. Cette augmentation peut même précéder de quelques jours les symptômes cliniques. Les transaminases sont elles aussi élevées, mais de façon moindre et plus tardivement que les acides biliaires.



Walker AL, Nelson-Piercy C, Williamson C.  
Role of bile acid measurement in pregnancy.  
Ann Clin Biochem 2002 ; 39 : 105-113.