

ACIDES BILIAIRES

DEFINITION

Le terme « acides biliaires » désigne différents stéroïdes synthétisés par les hépatocytes à partir du cholestérol via la formation de précurseurs : acides di et trihydroxycoprostaniques. On distingue des acides biliaires primitifs, produits dans les peroxysomes des hépatocytes, et des acides biliaires secondaires, produits dans le tube digestif par les bactéries. Les sels biliaires sont les sels sodiques ou potassiques de ces acides.

Acides biliaires	Molécules	Remarques
Primitifs	acide cholique acide chénodésoxycholique	Synthèse : entérocytes Stockage : vésicule biliaire
Secondaires	acide désocycholique acide lithocholique	Synthèse : bactérienne à partir des acides biliaires primitifs Stockage : vésicule biliaire
	Acide ursodésoxycholique	Synthèse : entérocytes à partir de l'acide lithocholique ou molécule exogène utilisée comme médicament Stockage : vésicule biliaire

BIOPATHOLOGIE

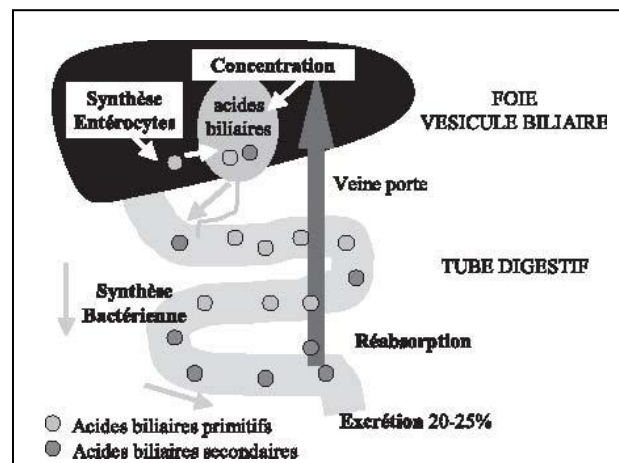
■ CYCLE ENTEROHEPATIQUE DES ACIDES BILIAIRES

Les hépatocytes synthétisent les acides biliaires primitifs grâce à deux enzymes clefs : la cholestérol-7hydroxylase et la stérol-27hydroxylase. Les acides biliaires sont conjugués avec la taurine et la glycine, puis sécrétés dans la vésicule biliaire. La synthèse est de l'ordre de 1,2 mmol/jour.

Les acides biliaires sont stockés au niveau de la vésicule biliaire et relargués dans l'intestin au moment de la digestion. Ils peuvent être soit réabsorbés, soit excrétés (perte fécale estimée à 20-25 %), soit métabolisés par les bactéries intestinales. Ce métabolisme bactérien aboutit à des acides biliaires secondaires.

Les acides biliaires réabsorbés sont captés par le foie via la veine porte et, de nouveau, stockés et concentrés dans la vésicule biliaire. Le cycle se répète 6 à 10 fois par jour en fonction des habitudes alimentaires du patient. Le pool total d'acides biliaires (acides primaires et secondaires) est de 2 à 5 g.

La concentration sanguine en acides biliaires résulte de la balance entre leur clairance hépatique et leur réabsorption intestinale.



■ RÔLE DES ACIDES BILIAIRES

Les acides biliaires ont un rôle hépatique, biliaire et intestinal. Au niveau du foie, ils participent à la formation de la bile et sont les résidus du catabolisme du cholestérol.

Au niveau de la bile, ils permettent la solubilisation du cholestérol et des phospholipides (80 % acides biliaires, 15 % lécithine, 5 % cholestérol), empêchant la formation de calculs biliaires. Les calculs biliaires sont, pour environ 80 % d'entre eux, composés de cholestérol, et, pour 20 %, pigmentaires. La concentration en acides biliaires et en phospholipides doit être au moins 15 fois celle du cholestérol dans une bile normale. Toute altération des proportions dans la bile favorise la formation de calculs. La vésicule biliaire concentre les acides biliaires à des concentrations de 1 à 1000 fois la concentration sérique. Toute altération du stockage de la bile se traduit par une augmentation des concentrations sanguines, puis urinaires (à partir de 50 µmol/l) en acides biliaires. Les acides biliaires circulants peuvent provoquer une sensation prurigineuse à des concentrations importantes. Les acides biliaires ont aussi un effet cholérétique favorisant la sécrétion biliaire.

Enfin, au niveau intestinal, ils participent à la digestion et à l'absorption des graisses. La structure stéroïdienne hydroxylée des acides biliaires leur confère une fonction détergente sur les graisses alimentaires. Ils facilitent ainsi la digestion des triglycérides par la lipase-colipase pancréatique.

INDICATIONS DU DOSAGE

- Exploration fonctionnelle du foie :
 - marqueurs de cholestase hépatique (le dosage sérique des acides biliaires est un marqueur précoce de cholestase extra ou intrahépatique) ;
 - exploration d'un ictère ;
 - exploration d'une insuffisance hépato-cellulaire.

- Exploration d'un shunt porto-systémique : anomalie vasculaire congénitale ou suivi d'un shunt thérapeutique lors d'une cirrhose hépatique.
- Exploration d'une lithiase biliaire suite à une colique hépatique ou à une complication associée (pancréatite aiguë).
- Exploration d'un prurit inexpliqué.
- Diagnostic et suivi d'une cholestase chez la femme enceinte (toxicité des acides biliaires sur le système nerveux central du fœtus).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

- Sensation de prurit ?
- Présence d'une diarrhée chronique ?
- Nutrition parentérale ?
- Grossesse ?
- Maladie de Crohn ?
- Prise d'acide ursodéoxy-cholique (en cas de traitement par Délursan®, Ursolvan®, Ursodiol®, le prélèvement doit être effectué avant la prise suivante) ?
- Prise de médicaments hépatotoxiques ? Prise d'estrogènes ? De clofibrate (il augmente le risque de lithiase en diminuant l'excrétion d'acides biliaires) ?

METHODES DE DOSAGE

Les méthodes de dosages dépendent du type de prélèvement et des acides biliaires recherchés.

Méthode de dosage	Nature des acides biliaires recherchés	Type de prélèvement
Enzymatique	Acides biliaires totaux non conjugués	Sérum
Chromatographie liquide haute performance	Acides biliaires glycoconjugués et tauroconjugués Acide ursodésoxycholique	Sérum et bile
Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse	Tous les acides biliaires Acide ursodésoxycholique	Sérum, bile, selles, urines

La méthode enzymatique ne dose que les acides biliaires trihydroxylés et non conjugués. Elle utilise une enzyme bactérienne : la 3-alpha hydroxystéroïde déshydrogénase couplée à une détection spectrophotométrique du NADH formé (par le nitrobleu de tétrazolium transformé en formazan, lecture à 540 nm).

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) est la meilleure méthode pour séparer les différents acides biliaires conjugués. Plusieurs méthodes de détection peuvent être appliquées : électrochimie, absorption UV, enzymatique, fluorescence. Le manque de sensibilité des techniques de détection limite l'application de cette méthode sur les acides biliaires libres dans le sang.

La chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-SM) est la méthode de référence car elle permet de doser la plupart des formes d'acides biliaires : libres et conjuguées ainsi que les précurseurs des acides biliaires primitifs. Cette technique est particulièrement intéressante pour la détection des acides biliaires libres dans les selles. Elle est utilisée pour le diagnostic d'anomalies constitutionnelles ou acquises du métabolisme des acides biliaires.

VALEURS DE REFERENCE

A titre indicatif : la concentration sérique en acides biliaires totaux est inférieure à 6 $\mu\text{mol/l}$ en dehors d'un contexte pathologique.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

La concentration sérique en acides biliaires est indépendante du nyctémère. Elle augmente à la suite des repas.

La grossesse et la nutrition parentérale totale entraînent chez l'adulte une augmentation en acides biliaires sanguins. La cholestase gravidique s'accompagne d'une augmentation de la concentration sérique en acides biliaires et en ALAT avec une concentration en gamma-GT normale.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

L'augmentation des concentrations sériques en acides biliaires est un marqueur précoce de cholestase.

Les étiologies peuvent être extra ou intra-hépatiques. Les causes extra-hépatiques correspondent à un blocage mécanique de la libération biliaire : soit par malformation des voies biliaires, soit par obstacle s'appliquant sur ces voies (lithiase, tumeur, pancréatite). Les causes intra-hépatiques sont le résultat d'atteintes du métabolisme des acides biliaires au niveau des hépatocytes (anomalies génétiques, infiltration hépatique, toxiques hépatotropes...). Les étiologies varient en fonction de l'âge du patient.

	ENFANT		ADULTE	
	Maladies	Acides biliaires	Maladies	Acides biliaires
extrahépatique	• Atrésie du système biliaire • Obstacle biliaire (lithiase/boue)	+++	• Lithiase • Pancréatite • Tumeurs biliaires/pancréas • Cholestase gravidique	++ à +++
intra hépatique	• Maladies génétiques : - syndrome d'Alagille - déficit en alpha1 antitrypsine - mucoviscidose - cholestases familiales de Byler • Cholangites sclérosantes • Hépatites infectieuses néonatales	+ à +++	• Cirrhose biliaire primitive • Cholangite sclérosante • Sarcoidose • Hépatotoxiques • Insuffisance hépatique	+ à +++

Les cholestases extrahépatiques chez l'enfant sont des urgences chirurgicales avec une augmentation intense des acides biliaires circulants. Les cholestases intra hépatiques sont associées à d'autres signes biologiques et cliniques. Par exemple, le syndrome d'Alagille comporte une hypercholestérolémie allant jusqu'à 30 mmol/l. Dans la cirrhose biliaire primitive, la cholestase s'accompagne d'anticorps anti-mitochondrie. L'augmentation en acides biliaires est variable. Chez l'adulte, l'infiltration hépatique et la défaillance de la fonction hépatocytaire expliquent de nombreuses cholestases (médicaments, toxiques, sarcoidose, hépatite, cirrhose alcoolique...). Dans ce cas, des acides biliaires conjugués sont retrouvés dans les urines.

Le dosage des précurseurs des acides biliaires est important pour le diagnostic de certaines maladies héréditaires : syndrome de Zellweger, adrénoleucodystrophie néonatale, maladie de Refsum infantile, déficit isolé en enzyme bifonctionnelle, déficit isolé en thiolase peroxysomique, déficit isolé en trihydroxy-coprostanoyl-CoA oxydase. Ces affections associent en général signes neurologiques et dysmorphie faciale avec le plus souvent accumulation dans le sang d'acides gras à très longue chaîne dont le catabolisme est essentiellement peroxysomique.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Street J.M., Trafford D.J. *et al*, *The quantitative estimation of bile acids and their conjugates*. In: human biological fluids, J. Lipid Res., May 1983; 24:491-511.
- Dreyfus M., Baldauf J.J., Ritter J., *Prurit de la grossesse*, J Gynecol Obstet Biol Reprod, Paris, 1994; 23:807-12.
- Myara A., *Acides biliaires*. In : Encyclopédie médicobiologique, Elsevier Edition, édition 2003.
- P. Kamoun, J.P. Fréjaville, *Guide des examens de laboratoire*, Flammarion Ed. 2002; p 668-669.