

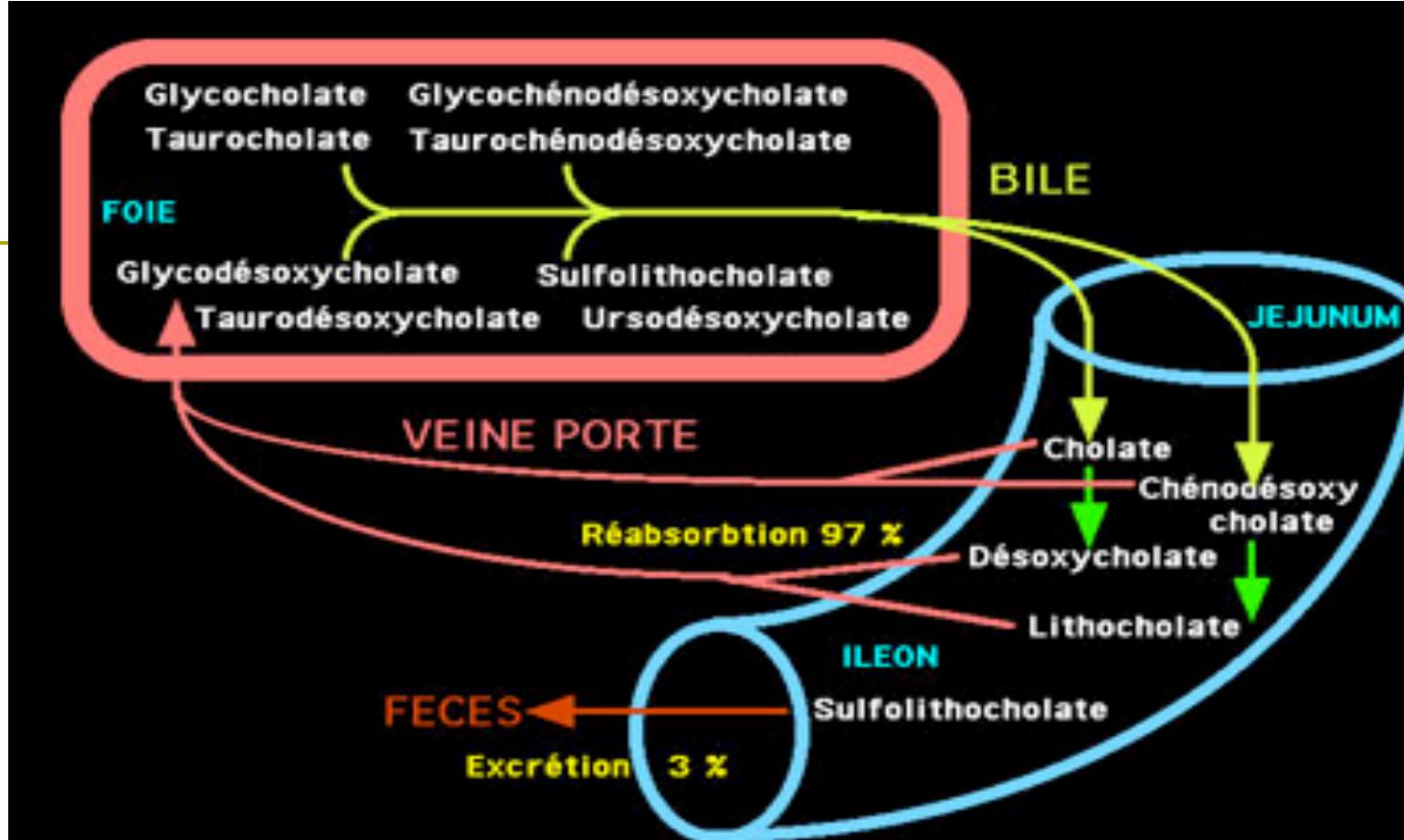
Acide ursodésoxycholique



Mécanismes d'action
Indications

Maya Nourani

Séminaire DES 2/12/2005



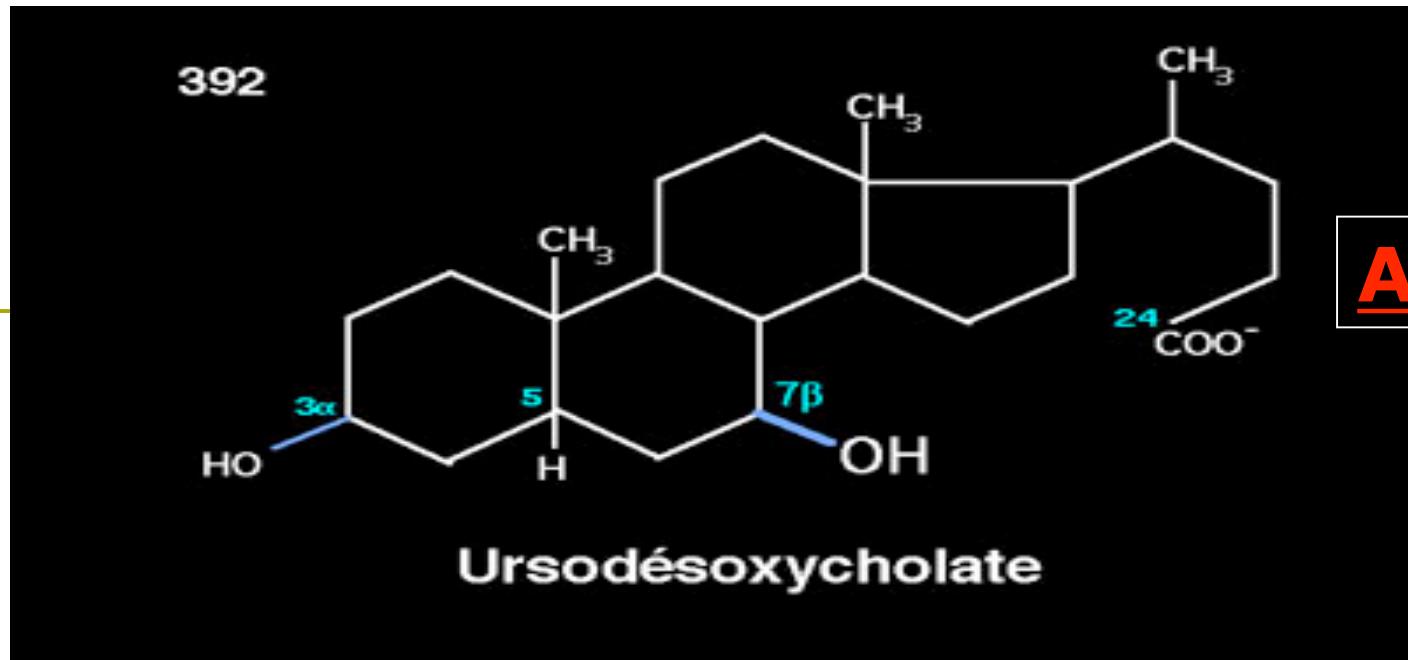
Pool AB = 4 à 6 g circulant entre l'intestin et le foie

AB Iaires: A Cholique et A Chenodeoxycholique

Transport actif au niveau iléon terminal

AB II : A desoxycholique et A lithocholique

AB III : AUDC = 4% des AB



AUDC

Acide 3a – 7b dihydroxy-5b cholanoïque

ABIII formé dans le colon par épimérisation bactérienne du groupe hydroxyle en position 7 de l'acide chénodésoxycholique.

AUDC = 4% pool AB

Propriété hydrophile par l'orientation bêta du groupe hydroxyle

AUDC

Absorption intestinale

Circulation portale

Captation actif au niveau membrane sinusoïdale de l'hépatocyte (transporteurs spécifiques: NTCP, OATP)

Conjugaison à la taurine ou glycine

Sécrétion biliaire (BSEP)

Cycle entéro-hépatique (ASBT au niveau de l'iléon terminal)

Capacité d'extraction hépatique au premier passage=60%

Demi-vie= 3 à 5j

AUDC à 13 -15 mg/Kg/j pour enrichissement biliaire=40%

Elimination dans les selles

AUDC: Historique

Ours+++ (tradition chinoise: poudre de bile de l'ours noir)

1927: Forme chimique de l'AUDC est identifié par Shoda

1960: Synthèse et commercialisation au Japon

1975: Makino : dissolution des calculs biliaires

1985: Action sur la lithiasse biliaire dans l'hépatite chronique C

1987: Poupon: propriétés anti-cholestastique CBP++

1991: premier essai randomisé contrôlé dans la CBP

2002: rôle dans la carcinogenèse colique

Notions récentes

Existence de récepteurs hépatocytaires nucléaires

Toxicité des Acides Biliaires

- Modèles expérimentaux :
 - prolifération ductulaire, ballonisation ± nécrose hépatocytaire, inflammation portale, fibrose extensive
- Palmer, Arch Intern Med 1972*
- Toxicité dépendante de :
 - concentration
 - Hydrophobie (LCA > DCA > CDCA > CA > UDCA)
 - Conjugaison
- Action détergente sur les lipides membranaires
 - Rôle in vivo ? (nécessité de concentrations très élevées)
 - ➔ mécanismes « non détergents »

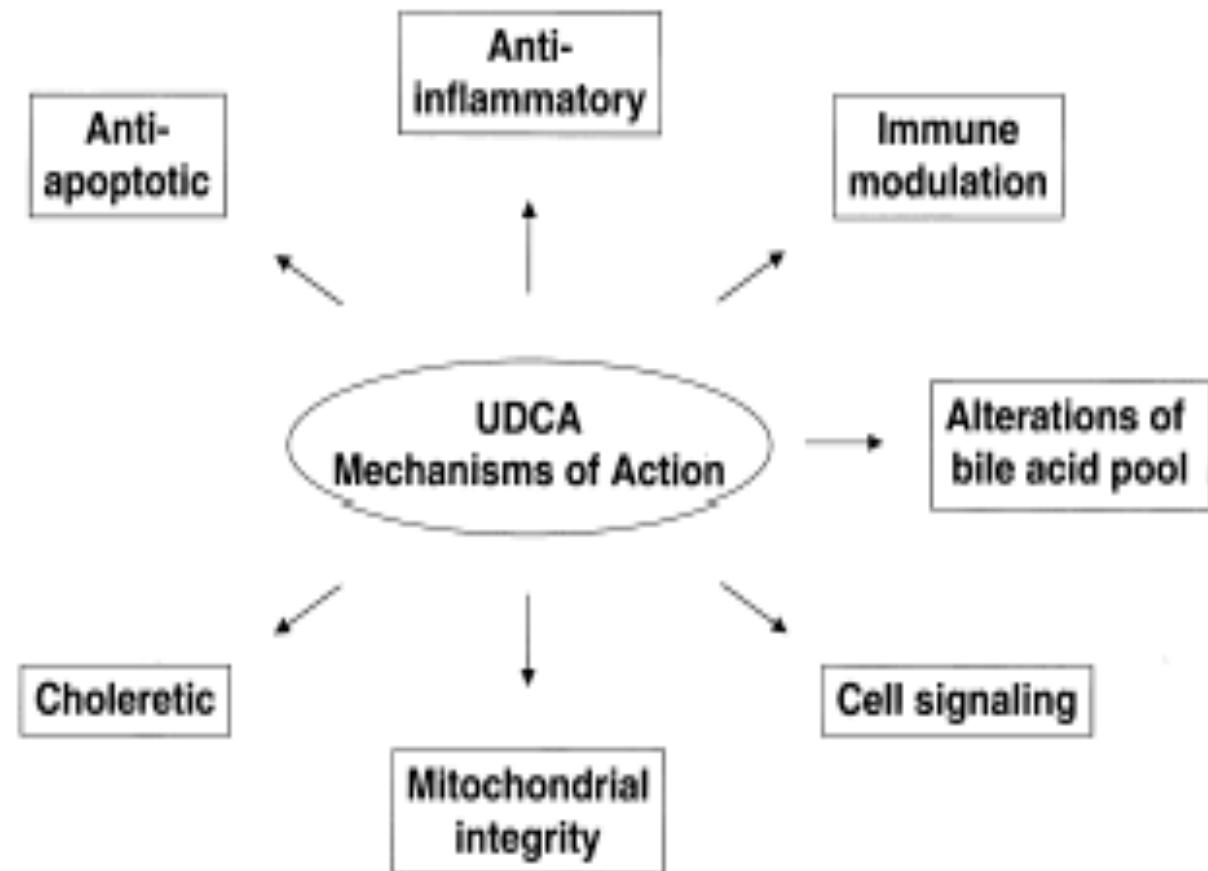
Mécanismes d'action de l'AUDC

Premières recherches

- Pool
- Immunomodulation

Nouvelles recherches

- Antiapoptose
- Sécrétion biliaire



1-Cytotoxicité des AB / Cytoprotection de l'AUDC

- AB: Hydrophobes = toxiques pour les membranes cellulaires
 - In vitro:
AUDC inhibe les effets des AB endogènes
- Souris mdr2 (cholangite chronique par l'abs trp canaliculaires PLP)
L'AUDC prévient ces lésions

Agression immunitaire

Cholestase

Toxicité

Accumulation
d'acides biliaires

AUDC

—

—

1- Stimulation de la sécrétion biliaire

L'AUDC +

- expression des transporteurs
- Ciblage + Insertion canaliculaire

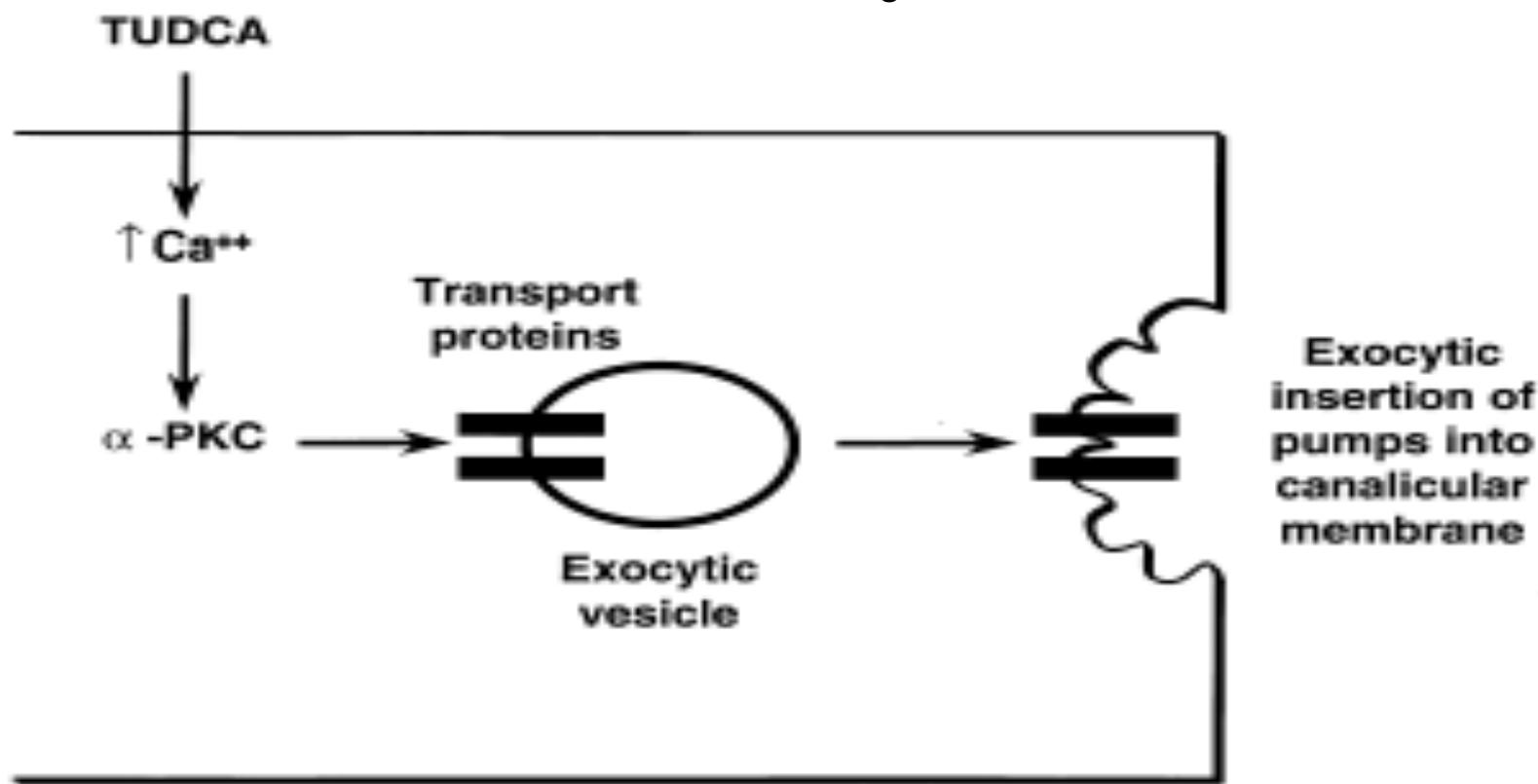
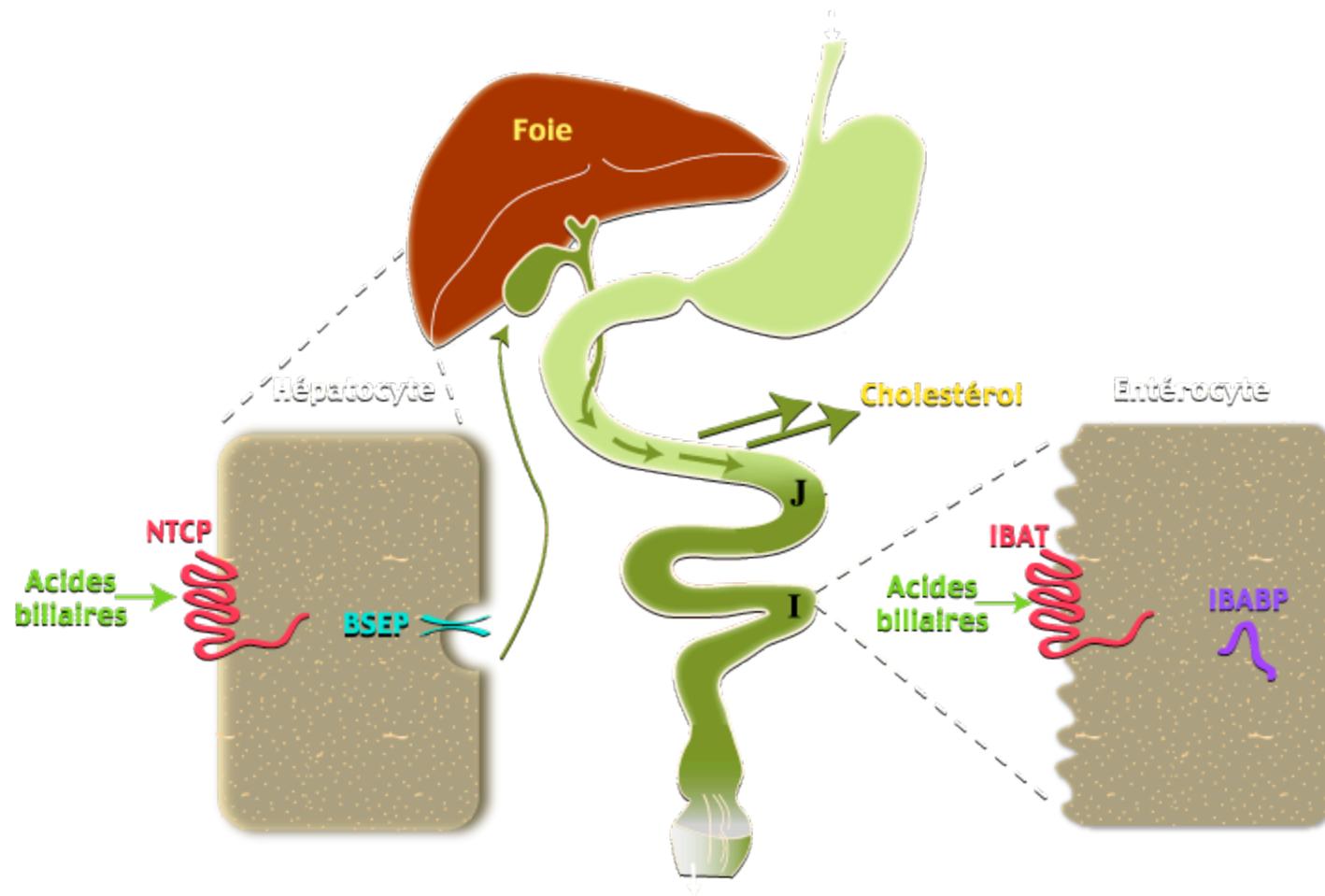


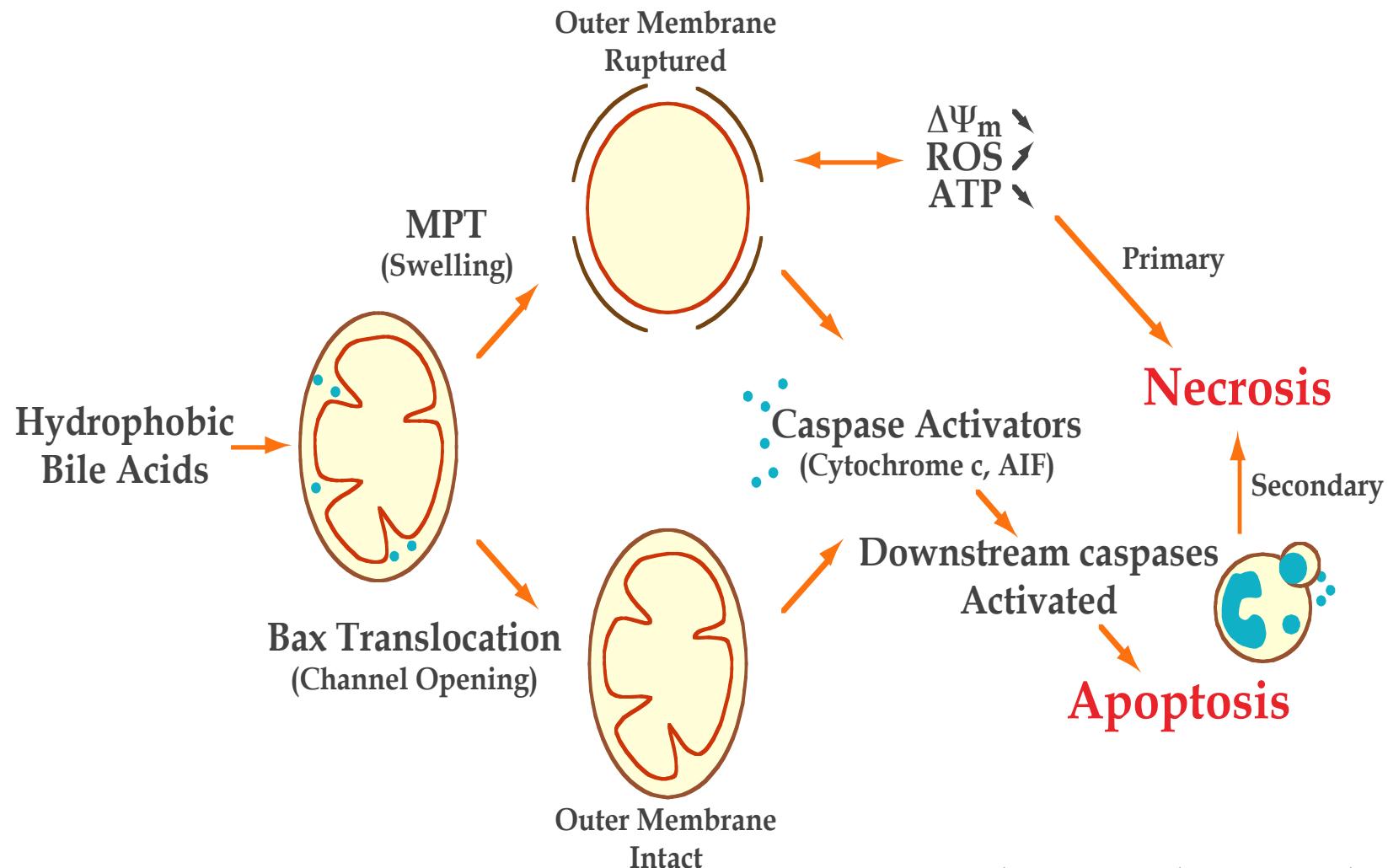
Fig. 3. Effect of TUDCA on exocytic insertion of transport proteins into the canalicular domain of hepatocytes. TUDCA increases the intracellular Ca^{2+} [$(\text{Ca}^{2+})_i$] by mobilizing intracellular stores and promoting influx of extracellular Ca^{2+} . The elevated $(\text{Ca}^{2+})_i$ causes exocytic insertion of vesicles bearing transport proteins into the canalicular domain



2- Effet Hépatoprotecteur de l'AUDC

- Effet « stabilisant de membrane »
 - stabilisation de la structure tridimensionnelle
 - signification clinique ?
- Effet anti-oxydant : ↑ expression de systèmes de protection antiradicalaire
- **Effet anti-apoptotique +++**
 - Démontré dans différents modèles d'hépatotoxicité (acides biliaires, alcool, TGFβ, Fas) *Rodrigues et al, J Clin Invest, 1998*
 - Mécanismes :
 - Voie Bax
 - Prévention du MPT

Voies Mitochondrielles de la Toxicité des Acides biliaires



Rodrigues et al, J Hepatol 2000

Cytoprotection de l'UDCA

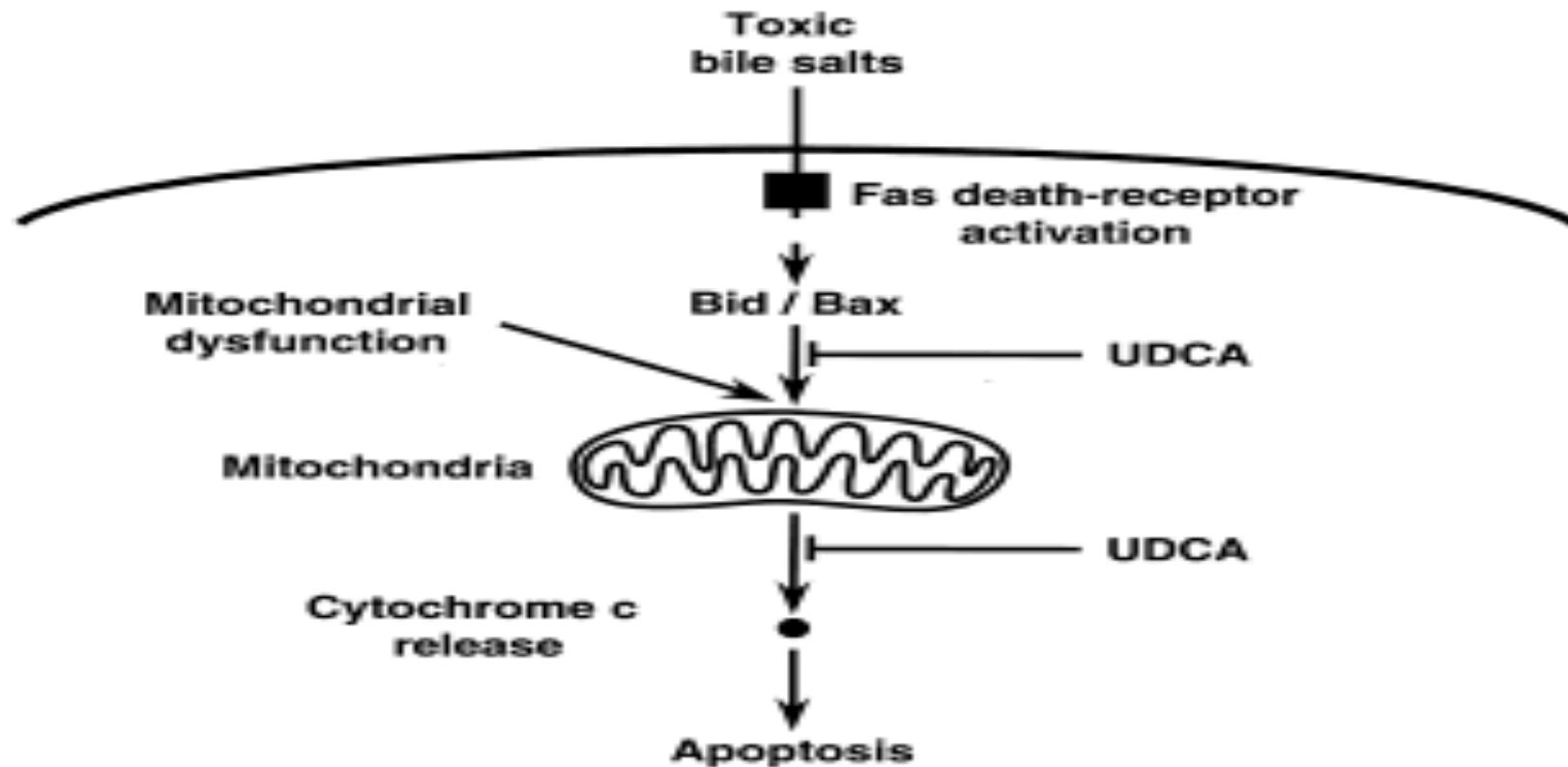
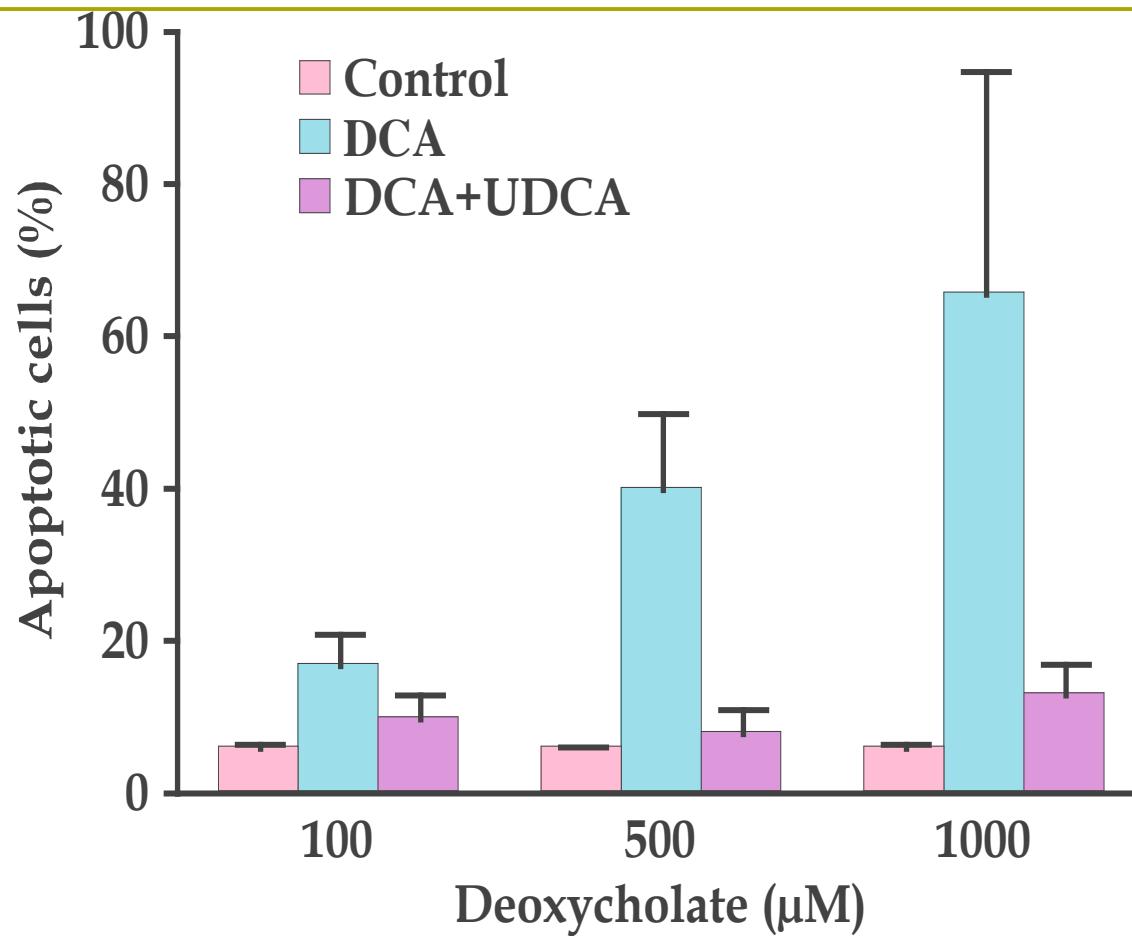


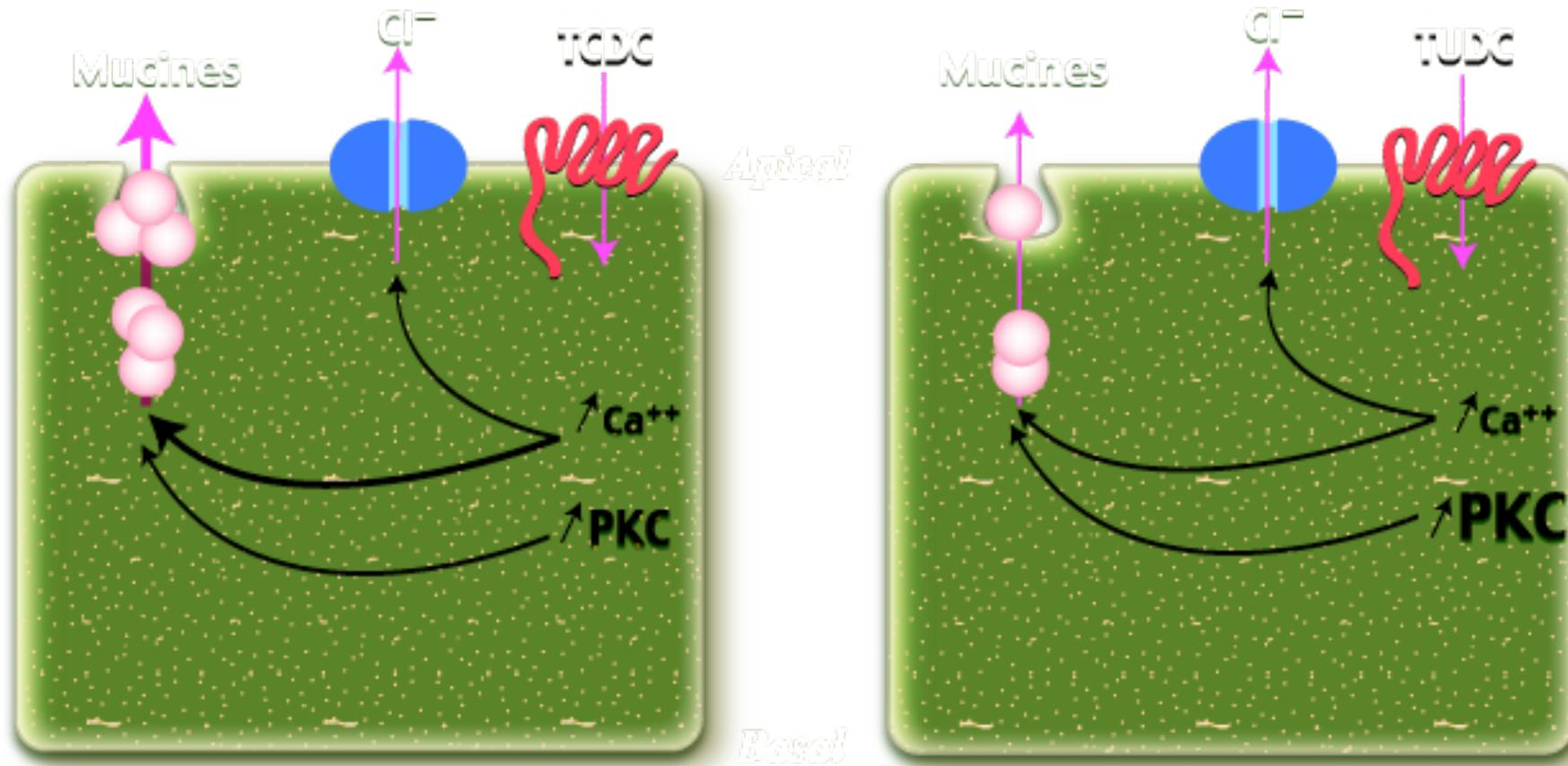
Fig. 4. Induction of hepatocyte-apoptosis by toxic bile salts via the Fas death-receptor. The bile salt-induced hepatocyte apoptosis entails activation of the Fas death-receptor and subsequent activation of caspase 8 followed by activation of Bid which leads to mitochondrial dysfunction

UDCA Blocks Bile Salt-Mediated Apoptosis



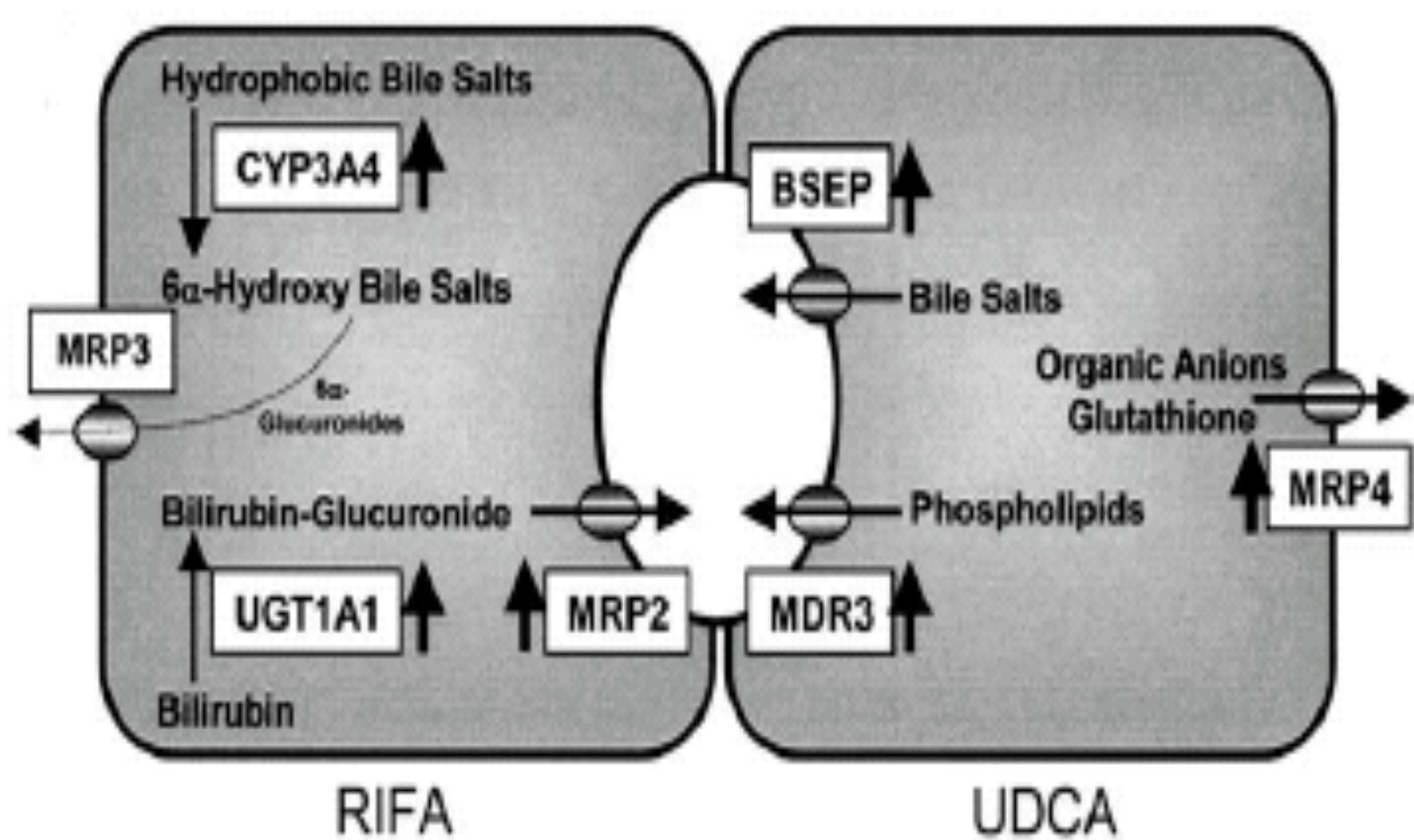
Rodrigues et al, J Clin Invest 1998

Régulation de la sécrétion épithéliale biliaire



Hepatology 2001;33:496

AUDC, Rifampicine et Transports Hépatobiliaires



(Marschall et al, Gastroenterology 2005)

4-Effet anti-inflammatoire

Cholestase:

Augmentation de l'expression aberrante des molécules HLA classe I et II

HLA I : cytotoxicité des lymphocytes T++

- AUDC inhibe l'expression HLA I et II
(par diminution de la cholestase)

- AUDC diminue l'activité PLP A2, NO synthétase inducible et NF-KappaB

Indications

- Efficacité certaine
- CBP
- Cholestase gravidique
- Lithiase de cholestérol par mutation du gène MDR3

1- Cirrhose biliaire primitive

- Traitement de première ligne
- AMM en France: 1994
- Efficacité démontrée
- Dose = 13-15mg/kg/j
- Peu d'effets secondaires

Cirrhose biliaire primitive

- Amélioration ou normalisation des tests hépatiques (1)
- Diminution de la progression histologique
(stade précoce après 4 ans de traitement : **76%** (AUDC) contre **29%** (placebo) (2)
- Augmentation de la survie sans transplantation hépatique (3)
- Survie = population contrôle (même âge et sexe) si traitement à un stade précoce

(1) Poupon, NEJM 1991

(2) Corpechot, Hepatology 2000

(3) Poupon, Hepatology 1997

2- Cholestase gravidique

- Efficacité sur le prurit et les anomalies bio
- Grossesse à terme
- Diminution de la souffrance fœtale

3- Lithiase de cholestérol par mutation du gène MDR3

Utilisation justifiée

-  Cholangite sclérosante primitive
-  Mucoviscidose
-  Cholestases familiales progressives
-  Maladie du greffon contre l'hôte
-  NPT, médicaments cholestatiques
-  Atrésie des voies biliaires

1- Cholangite sclérosante primitive

Les essais contrôlés randomisés

AUDC= 13 -15mg/kg/j

- Amélioration biologique
- Pas d'effet sur la progression de la maladie

Mitchelle, Gastroenterology 2001

- Ralentissement de la progression histologique
- Amélioration de la survie
- Dose = 20 à 30 mg/Kg/j

1- Cholangite sclérosante primitive

Dose recommandée = 20mg/kg/j

Causes d'échec:

- Défaut d'alcalinisation de la bile= diminution de l'absorption de l'AUDC
- Sténoses des gros canaux biliaires

Association drainage instrumental + TM

2- Mucoviscidose

- Amélioration biologique et histologique
- Forte dose (malabsortption AUDC II insuffisance pancréatique)

3- Cholestases familiales progressives

4- Maladie du greffon contre l'hôte: greffe allogénique de moelle osseuse++

5- NPT, médicaments

Incertaines

- Cholestase récurrente bénigne
- HAA
- NASH
- Hépatite C

AUDC et Carcinogenèse colique

AUDC :

- Inhibe l'hyperexpression Cox2 (/ - No synthétase et NF-KappaB)
- Intervient indirectement sur l'EGFr

AUDC et Carcinogenèse colique

Serfaty, Hepatology 2003

- Taille des adénomes est plus petite
- Risque de récidive à 3 ans est plus faible
(7% vs 28% p<0,05)

Pardi, Gastroenterology 2003

- Diminution de la prévalence de la dysplasie colique dans RCH + CSP traitée par AUDC

Conclusion (1)

AUDC = mécanismes d'action nombreux..

- anti-apoptotique et sécrétion biliaire++

AUDC = indications reconnues

- CBP
- Cholestase gravidique, mucoviscidose
- CSP en pratique

Conclusion (2)

AUDC:

Action réelle sur la cholestase

Seul médicament disponible

Avenir:

Dérivés de l'AUDC encore plus hydrophiles