

METABOLISME DES CORPS CÉTONIQUES

Les corps cétoniques sont des métabolites physiologiques synthétisés par les cellules hépatiques lors du jeûne cellulaire. Ils sont exportés vers les principaux tissus périphériques (muscle, cœur...) pour fournir de l'énergie.

Les corps dit « *cétoniques* » ou « *acides cétoniques* » sont au nombre de trois :

Acide acéto-acétique **CH₃—CO—CH₂—COOH**

Acide β-hydroxy-butyrique **CH₃—CHOH—CH₂—COOH**

Acétone **CH₃—CO—CH₃**

Leur nomenclature a toujours été source de difficultés puisque deux seulement sont des cétones (acétone et acide β-hydroxy-butyrique), deux sont des acides (Acide acéto-acétique, acide β-hydroxy-butyrique).

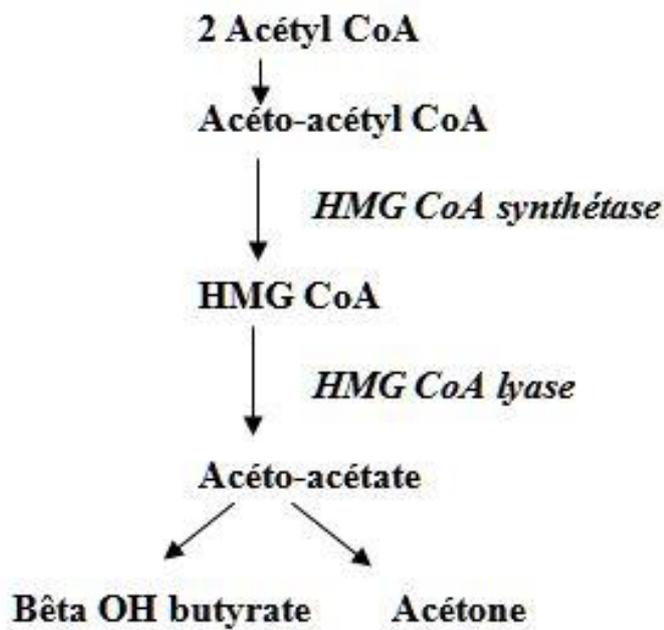
Ils sont tous les trois solubles dans l'eau, et diffusent rapidement à travers les membranes cellulaires sans avoir besoin d'utiliser un transporteur.

= 1 CETOGENESE

La cétogénèse est strictement hépatique, elle est localisée dans la mitochondrie, à proximité de la chaîne de bêta oxydation.

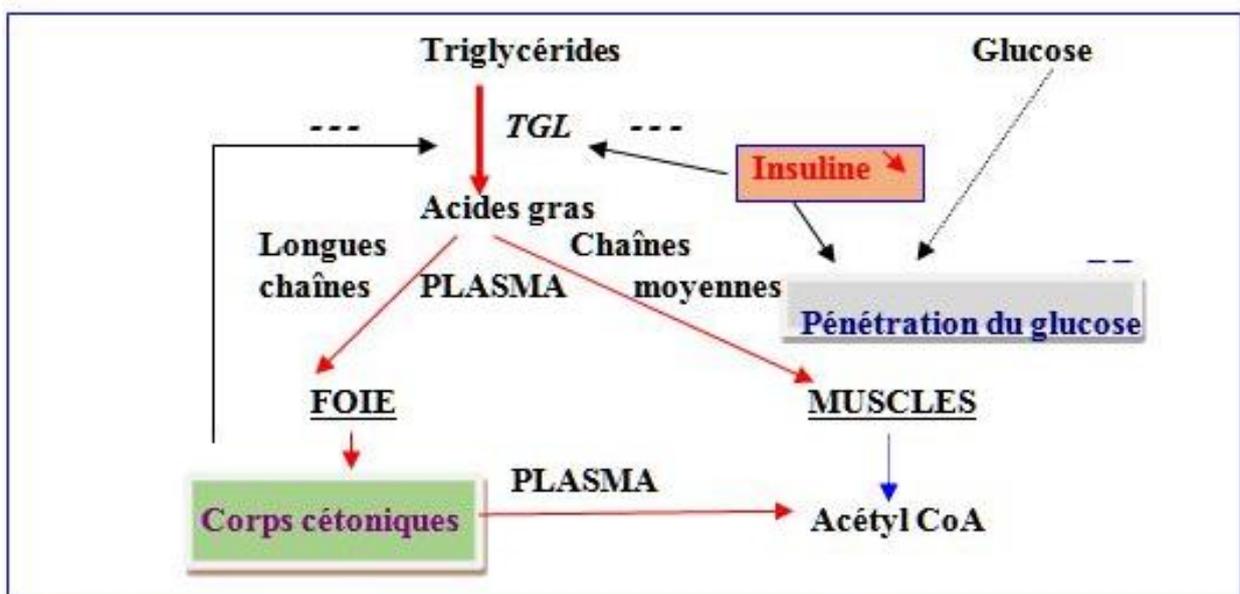
Deux molécules d'acétyl-CoA sont condensées en acéto-acétyl-CoA grâce à une *β-cétothiolase*. Une troisième molécule d'acétyl-CoA s'unit ensuite à l'acéto-acétyl-CoA pour former le β-hydroxy-β-méthyl-glutaryl-CoA ou HMG-CoA, sous l'action d'une enzyme *l'HMG-CoA-synthétase* (L'HMG-CoA est un précurseur commun dans la biosynthèse du cholestérol et des corps cétoniques).

Les Acétyl CoA peuvent avoir pour origine les acides gras, mais également le catabolisme des acides aminés dit « *cétogènes* ». Chez l'homme, deux acides aminés sont exclusivement cétoformateurs la leucine et la lysine, quatre acides aminés sont à la fois cétoformateurs et glucoformateurs : *l'isoleucine, la phénylalanine, le tryptophane et la tyrosine*.



= 2 METABOLISME

Une fois synthétisés, les corps cétoniques passent dans la circulation et sont facilement captés par les cellules périphériques. Dans la mitochondrie, ils se transforment en acétyl CoA et fournissent ainsi de l'énergie à la cellule.



Utilisation des acides cétoniques lors d'une acidocétose, au repos ; L'acétone, particulièrement volatil, est éliminé par voie pulmonaire.

2-1 Mise en route

La céto-genèse se met en place quand les cellules périphériques insulino-dépendantes commencent à manquer de substrat hydrocarboné du fait de l'effondrement de l'insuline (jeûne, diabète), ou d'une hypoglycémie sévère (jeûne prolongé).

La diminution de l'insuline plasmatique qui caractérise ces états métaboliques, favorise l'hydrolyse des triglycérides adipocytaires.

Les acides gras à chaîne moyenne sont préférentiellement captés par les muscles. Les acides gras à grande chaînes sont préférentiellement captés par le foie, et transformés en corps cétoniques qui sont relargués dans la circulation. La grande solubilité de ces substances permet d'améliorer rapidement l'énergétique des tissus périphériques insulino-dépendants.

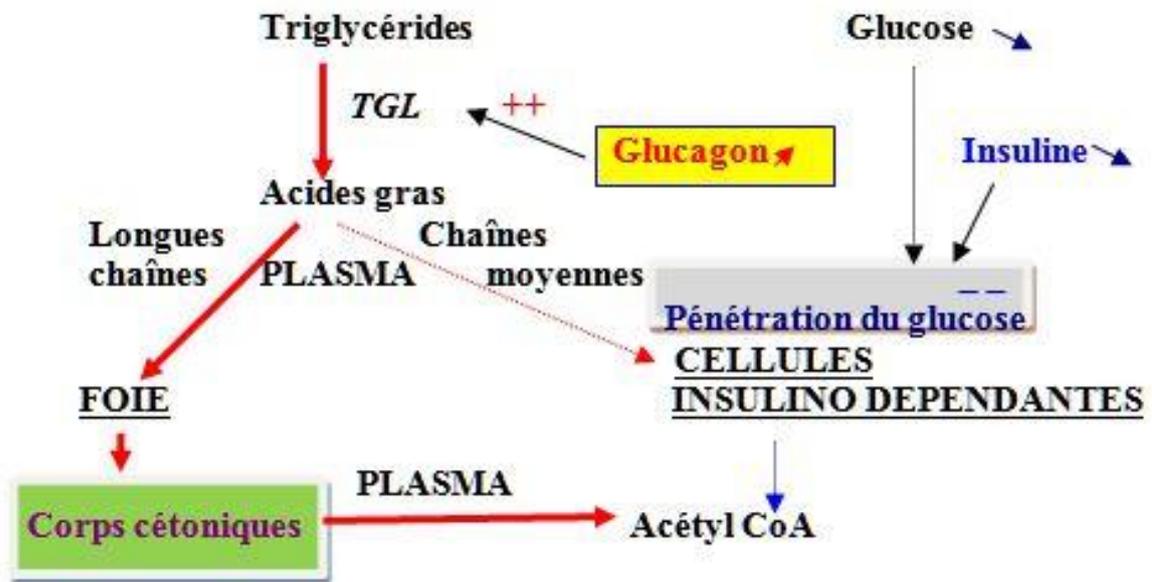
En complément de leur effet d'épargne du glucose, les corps cétoniques interviennent de deux manières pour freiner l'hydrolyse des triglycérides :

- = Par une action directe au niveau de la *triglycéride lipase adipocytaire*
- = Par stimulation de la sécrétion d'insuline ;

Trois situations métaboliques peuvent être distinguées :

2.1.1 Jeûne

La céto-genèse s'installe vers la sixième heure du jeûne quand la glucagonémie est élevée et l'insulinémie effondrée. Cet équilibre hormonal est à l'origine d'une lipolyse adipocytaire intense. Le glucose plasmatique ne peut entrer dans les cellules musculaires insulino-dépendantes, faute d'insuline ou d'activité (permissivité passive réduite). Cet état se trouve aggravé quand la glycémie plasmatique baisse par épuisement des réserves glycogéniques hépatiques. Dans ces conditions, les corps cétoniques permettent d'apporter de l'énergie aux cellules insulino-dépendante comme précurseurs de l'Acétyl CoA.



Une partie des corps cétoniques sont perdus dans l'air expiré (acétone) et dans les urines pour lutter contre l'acidose métabolique qui en résulte.

C'est la seule situation où l'on maigrit en rejetant des produits du catabolisme lipidique dans l'air et dans les urines.

Le jeûne provoque également un catabolisme protéique (protéines circulantes et musculaires). Cinq des acides aminés libérés sont susceptibles de participer à la synthèse des corps cétoniques.

NB : Tous jeûnes, qu'il soit volontaire dans le cadre d'une restriction pondérale ou involontaire en période de disette, provoque donc une perte de poids portant sur les masses grasses mais aussi les structures protéiques de l'organisme.

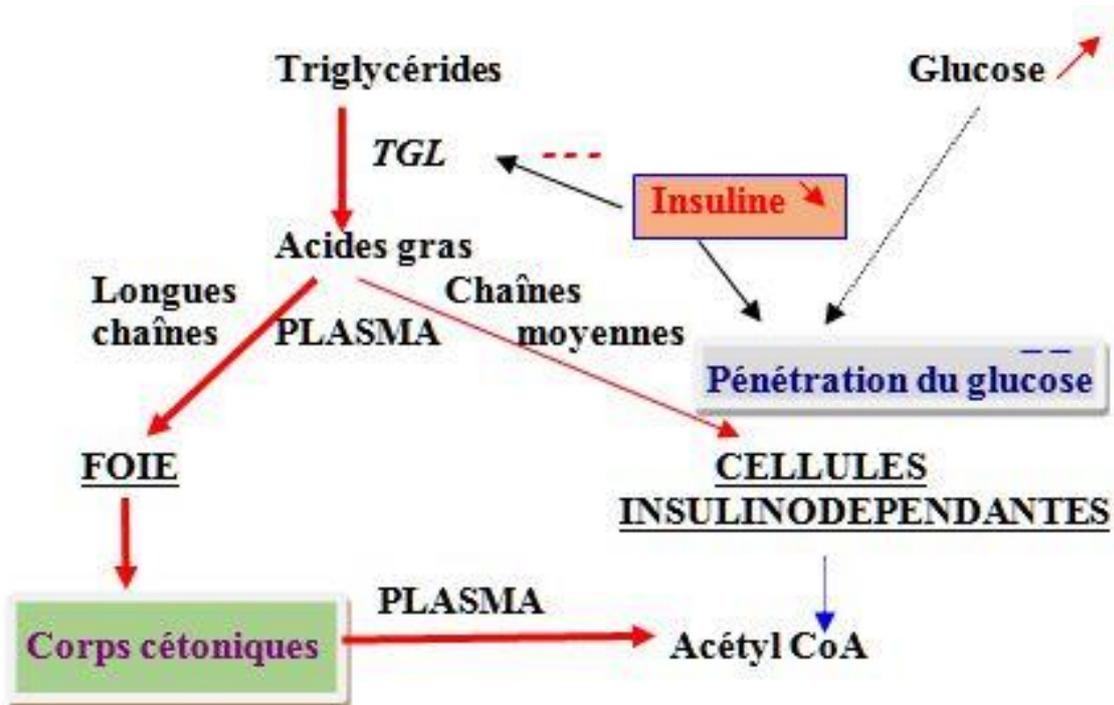
2.1.2 Diabète

Dans le cas du diabète, le taux d'insuline plasmatique est effondré, provoquant une accumulation de glucose dans le sang. Le manque d'insuline présente deux effets :

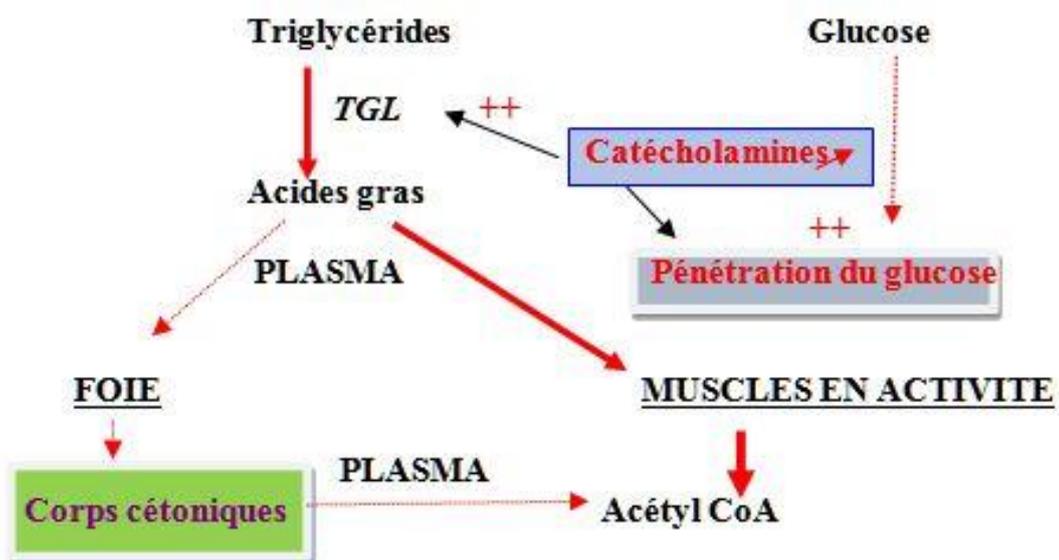
- = La désinhibition de la *triglycéride lipase adipocytaire*, ce qui favorise l'hydrolyse des triglycérides,

- = L'impossibilité de faire pénétrer le glucose dans les cellules insulino-dépendantes, responsable de l'hyperglycémie.

La production de corps cétoniques peut être telle, qu'une acidocétose importante s'installe.



Normalement l'exercice physique ne génère pas de corps cétoniques (les acides gras sont directement captés par les muscles en activité). Ces derniers n'apparaissent que dans les exercices extrêmes, quand la néoglucogenèse et la glycogénolyse se trouvent dans l'incapacité de maintenir une glycémie normale, c'est-à-dire à l'extrême limite d'un exercice prolongé et épuisant. Ils précèdent de peu la mort par hypoglycémie irréversible ;



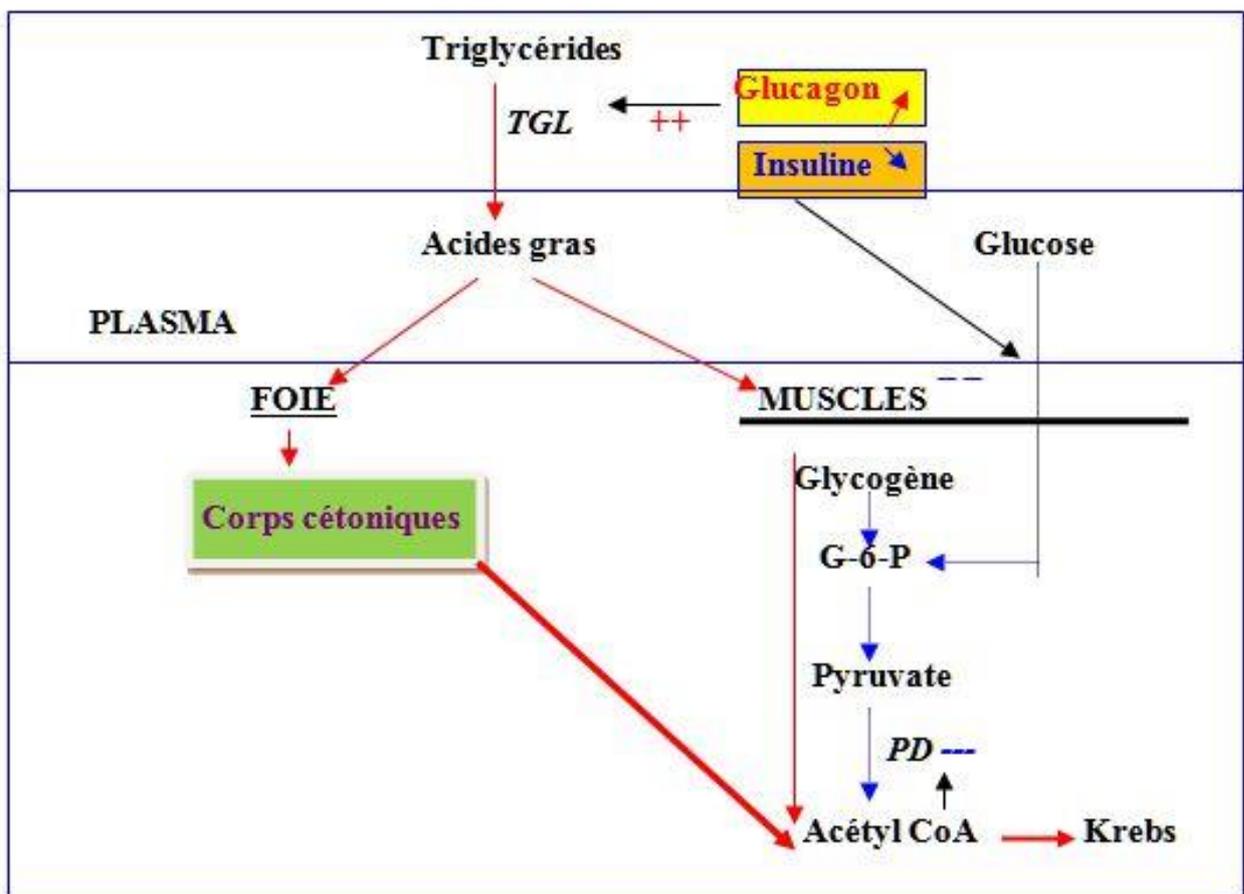
2-2 Interactions

2.2.1 Pancréatique

Chez le sujet sain, l'augmentation des corps cétoniques plasmatiques stimule sensiblement la sécrétion d'insuline. Cette stimulation a pour principal effet de freiner la lipolyse adipocytaire. La concentration d'insuline reste cependant assez peu élevée pour freiner la néoglucogénèse.

2.2.2 Cellules insulinoindépendantes

Dans ces cellules, l'arrivée massive d'acides gras et de corps cétoniques inhibe la pyruvate déshydrogénase, épargnant le pyruvate issu de la glycolyse. L'utilisation de corps cétoniques par ces cellules permet d'apporter un minimum de substrats énergétiques et limite, dans la cellule musculaire, le catabolisme du glycogène.



2.2.3 Cérébrale

Le cerveau s'adapte à cette situation après un délai assez long de 12 heures en augmentant sa concentration cellulaire en *acéto-acétate déshydrogénase* (régulation de synthèse).

2.2.4 Adipocytes

La diminution de l'insuline plasmatique qui caractérise ces états métaboliques favorise donc la libération des acides gras adipocytaires. D'abord très active, la *triglycéride lipase adipocytaire* se trouve inhibée par les corps cétoniques et l'augmentation de l'insulinémie. Pendant l'exercice, la *triglycéride lipase adipocytaire* est très fortement stimulée.

2.2.5 Cardiaque

Les corps cétoniques sont une source importante d'énergie pour les cellules cardiaques.

2.2.6 Système acido-basique

L'acidocétose s'accompagne d'une polypnée responsable d'une alcalinisation respiratoire destinée à lutter contre l'acidose métabolique. Ce type de respiration ample et à quatre temps (dite respiration de Kussmaul) est significative de l'acidocétose. Elle peut s'accompagner de vomissements, d'une tendance à l'hypothermie, d'un risque de coma et d'une haleine à l'odeur de pomme de reinette (expiration d'acétone, le plus volatile des trois).

= 3 DOSAGE

En cas d'acidocétose, on peut évaluer le taux d'acétone dans les urines (« acétonurie » ou « cétonurie ») avec des bandelettes réactives. Les corps « cétoniques » sont décelés en pratique médicale grâce à des réactions plus ou moins spécifiques dont les plus connues sont les réactions de Legal ou de Rothera pour l'acétone et l'acide acéto-acétique, la réaction de Gerhard pour l'acide acéto-acétique.

La cétonémie normale est de 20 à 50 mg/l et la cétonurie inférieure à 1 milligramme par 24 heures.

CONCLUSION

Les corps cétoniques, au même titre que l'acide lactique, jouent un rôle fondamental de protection cellulaire lorsque les conditions locales menacent la survie des cellules ou de l'organisme tout entier.

L'acide lactique permet de déplacer le problème local d'acidose vers le foie et le rein. **Les corps cétoniques favorisent la survie des cellules en apportant localement des substrats énergétiques.**

Dans les deux cas, il s'agit de substances acides qui seront éliminées en partie dans les urines pour maintenir l'équilibre acido-basique.

La lactacidurie, comme la cétonurie constituent une perte non négligeable d'ATP potentiels (17 ATP pour le lactate, 15 à 30 ATP pour les corps cétoniques). La survie locale est à ce prix !