

Cétogenèse



UE3 BMCP

Items 267: Troubles de l'équilibre acido-basique
247: Diabète sucré de type 1 et de type 2 chez l'adulte et
l'enfant complications

Florence Roucher Boulez

PLAN

- **Cétogenèse**
- **Cétolyse**
- **Physiopathologie de l'acido-cétose**

Les corps cétoniques

- Issus du **catabolisme** des **AG**



Carrefour métabolique

Régulations réciproques : Insuline (adrénaline) / glucagon

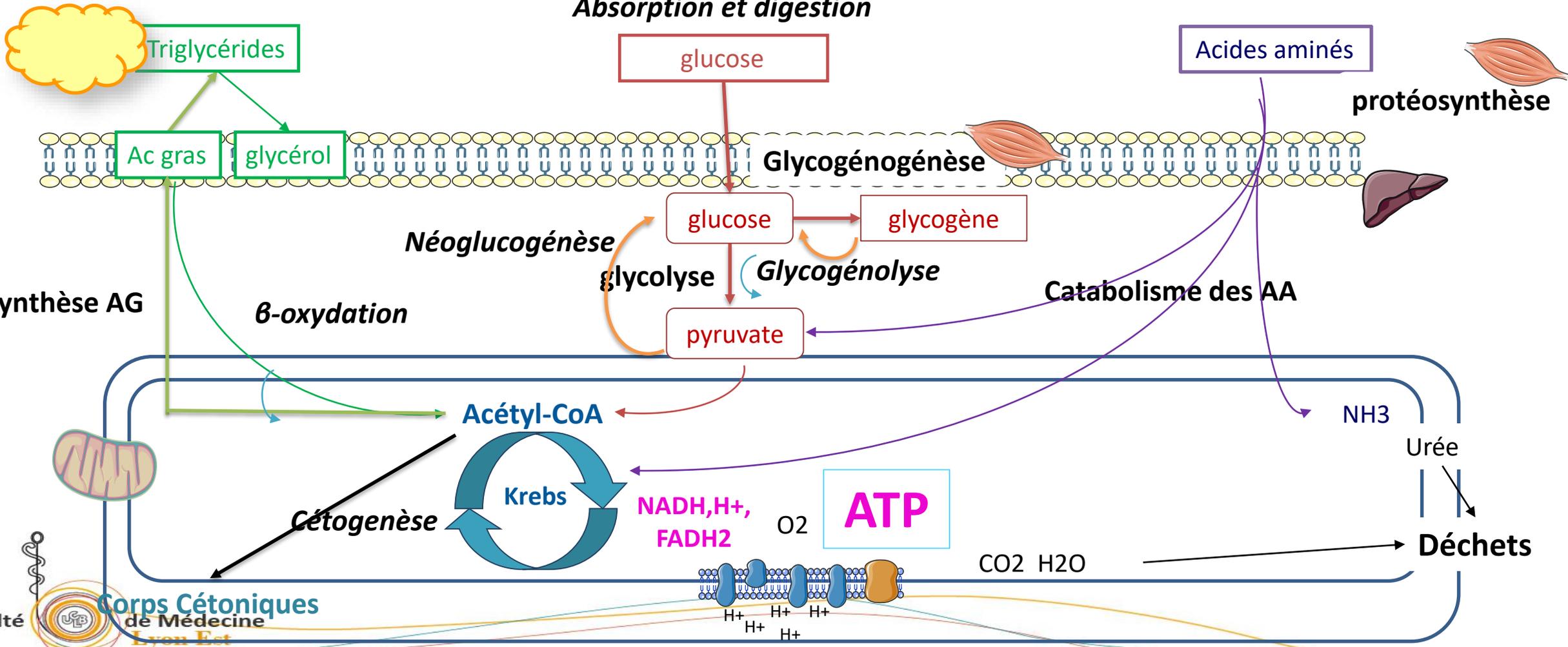
Aliments

lipides

glucides

protéines

Absorption et digestion



Les corps cétoniques

- Issus du **catabolisme** des **AG**
- **FOIE ++**
 - **Acide acéto-acétique** (= acéto-acétate)



- **Acide β -hydroxy-butyrique**



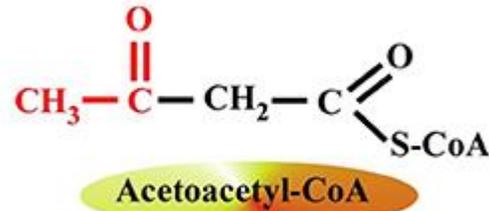
- **Acétone**



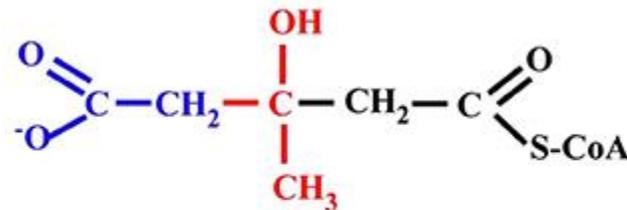
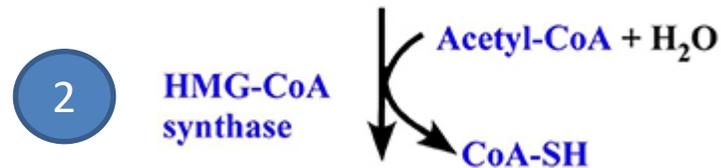
- **Mitochondries**

Formation des corps cétoniques

3



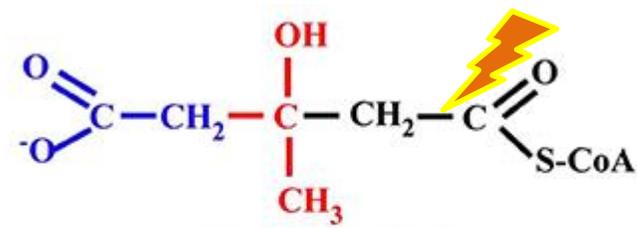
irréversible



β-Hydroxy-β-methylglutaryl-CoA
(HMG-CoA)

- À partir de l'Acétoacétyl-CoA

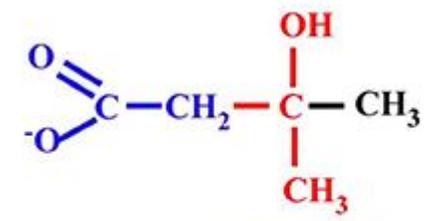
- HMG-CoA
Hydroxy-méthylglutaryl-CoA



β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)

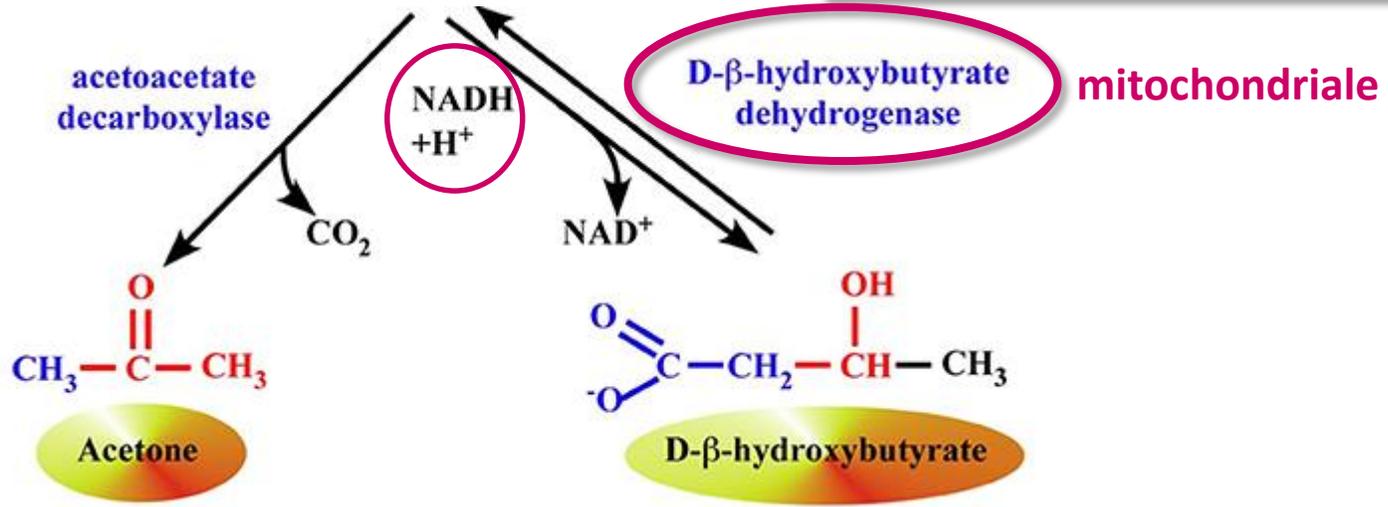
3

HMG-CoA lyase
Acetyl-CoA



Acetoacetate

L'acéto-acétate est le principal corps cétonique



Formation des corps cétoniques

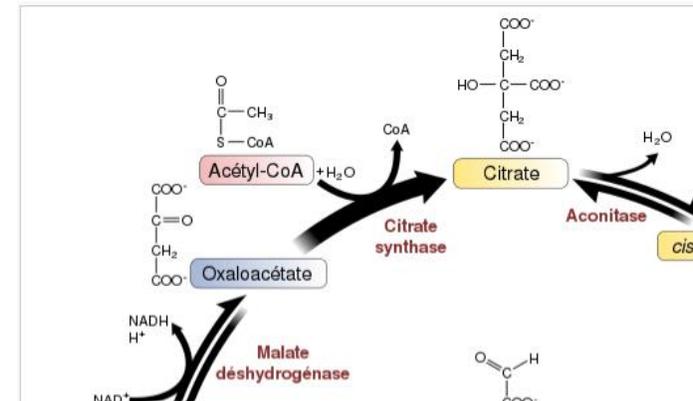
- Foie → sg, T. périphériques
- Utilisation : **Muscle cardiaque, rein ; Cerveau**
- Production accrue en cas de jeûne (id. diabète)

OA dirigé vers néoglucogénèse (PEP)

et donc indisponible pour se condenser avec l'Ac-CoA ds le cycle de Krebs

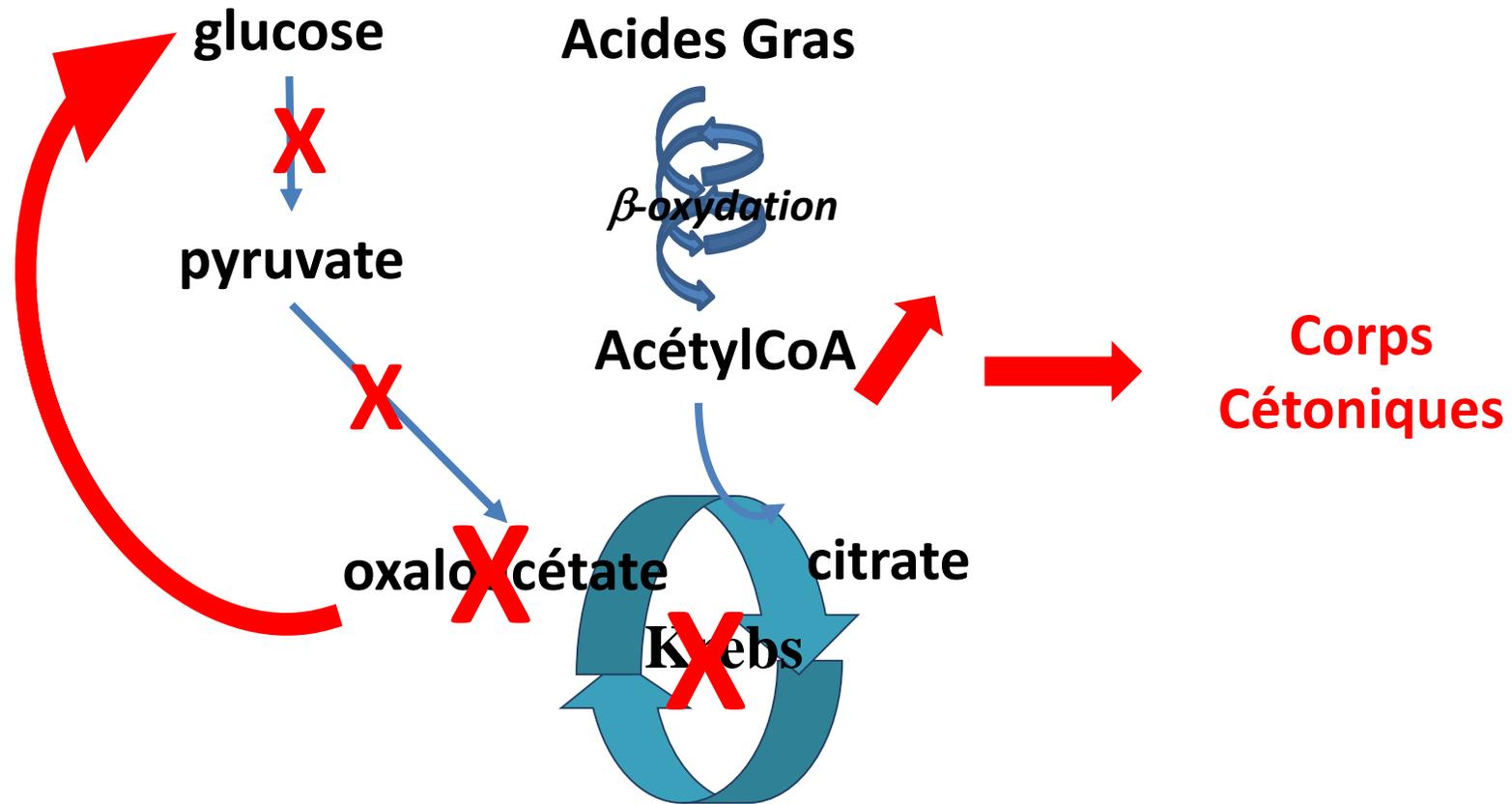
(-->citrate)

donc, l'Ac-CoA → formation CC

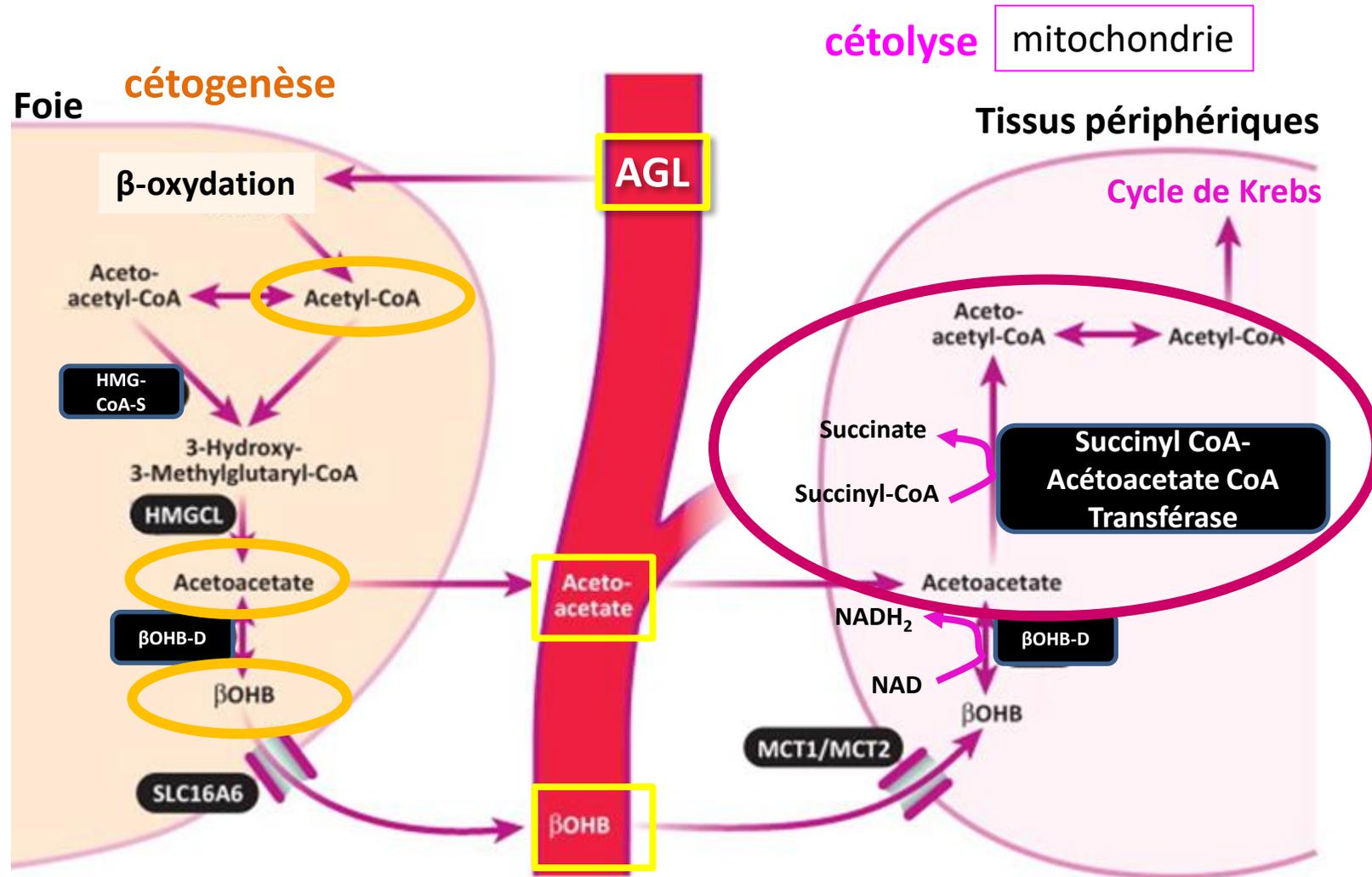


➔ [Acéto-acétate] ds sang : entraine une ↘ lipolyse

Lors du jeûne prolongé
ou dans l'acido-cétose diabétique



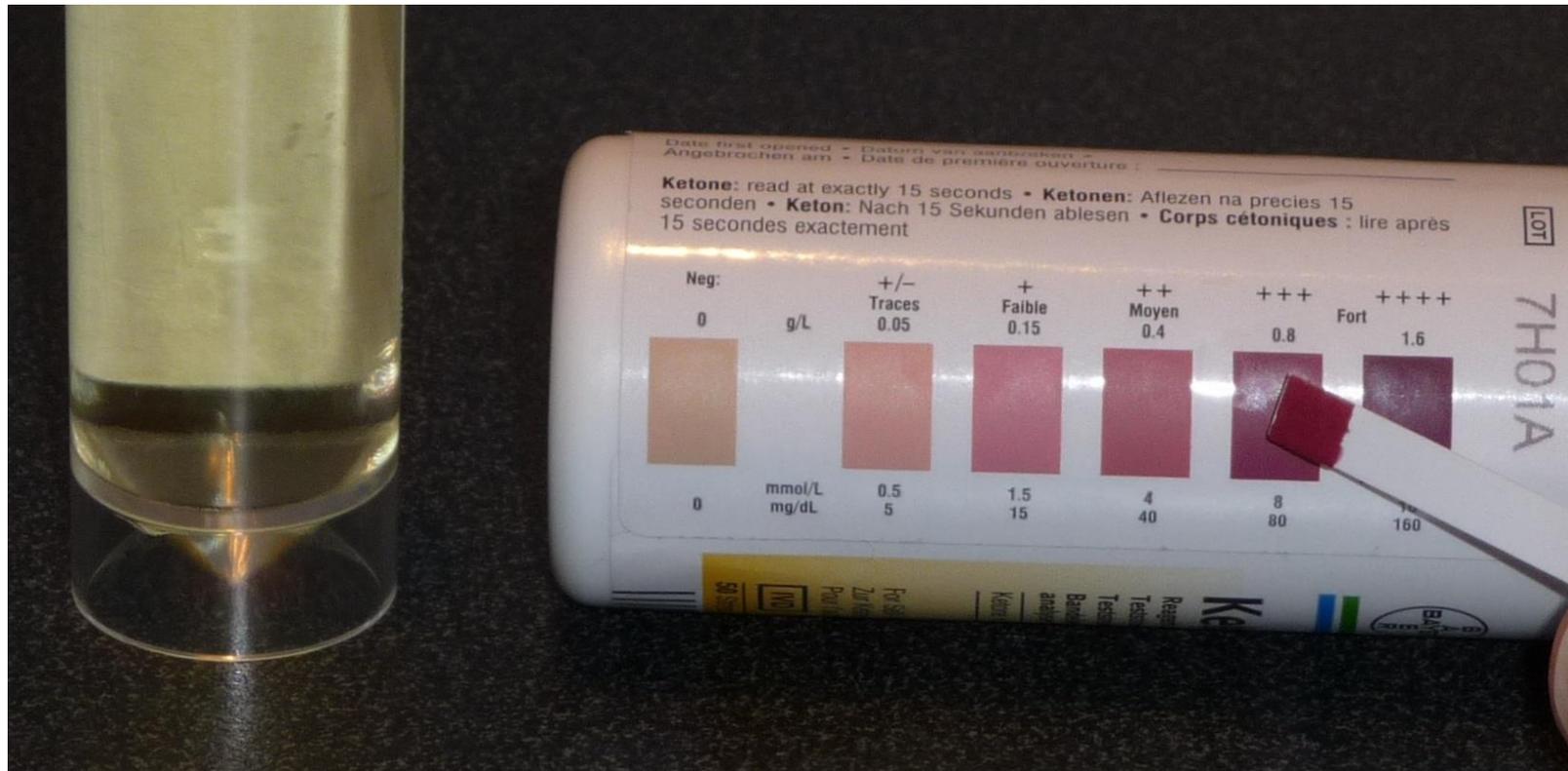
Métabolisme des corps cétoniques



Les CC peuvent être utilisés par les T. périph pour produire de l'énergie

Cétonurie

- CC dans les urines
- Détection par des **bandelettes réactives** : coloration ; semi-quantitatif ; **acide acétyl-acétique** (et acétone)



Cétonurie

- **Cétogenèse** : favorisée en cas de carence glucidique périphérique et afflux d'AGL dans le foie
- CC : entraînent **sécrétion d'Insuline = mécanisme limitatif principal de la cétonèse**
- Cétonurie positive : rechercher glycosurie et doser glycémie
 - Si glycosurie et hyperglycémie : **carence insuline**, risque d'évolution vers l'acidocétose diabétique
 - Sinon : **lipolyse accrue** par carence glucidique (jeûne, régime pauvre en glucides, exercice physique important avec apport alimentaire insuffisant)

Acido-cétose diabétique

- Baisse du pH sanguin $< 7,20$
- **En rapport avec l'↑ des CC dans le sang puis les urines**
- **Mécanisme : déficit en insuline \rightarrow \searrow pénétration Glc dans cellules**

Acido-cétose diabétique

- Hyperglycémie, glycosurie
- Perte d'eau : DEC, puis DIC (soif)
- Perte urinaire Na^+ , K^+
- Lipolyse (AGL): favorise cétose et acidose métabolique
- Perte progressive de conscience, coma
- Mortel si pas de ttt

Cas clinique - Mbsme HE

- femme de 23 ans hospitalisée pour coma calme. Hyperventilation.
- DID traité par insulinothérapie
- Toux sèche depuis 48h avec foyer de la base gauche.
- T° : 39° C. Langue sèche, globes oculaires hypotoniques, pli cutané.

Ions sang :

Na : 142 mM

K : 4,6 mM

Cl : 100 mM

HCO₃ : 8 mM

Prot. : 92 g/L

Urée : 10 mM **Créatinine** : 128 µM

Glucose : 23,9 mM

GDS :

pH : 7,14

pCO₂ :

pO₂ :

HCO₃⁻

Cas clinique - Mbsme HE

- femme de 23 ans hospitalisée pour coma calme. Hyperventilation.
- DID traité par insulinottt
- Toux sèche depuis 48h avec foyer de la base gauche.
- T° : 39° C. Langue sèche, globes oculaires hypotoniques, pli cutané.

Iono sang :

Na : 142 mM

K : 4,6 mM

Cl : 100 mM

HCO₃ : 8 mM

Na: 135-145 mmol/L

K: 3,5-4,5,mmol/L

Cl: 98-108 mmol/L

HCO₃: 23-30 mmol/L

Protéines:60-76 g/L

Prot. : 92 g/L

Urée : 10 mM **Créatinine** : 128 µM

Glucose : 23,9 mM

GDS :

pH : 7,14

pCO₂ : 12 mmHg

pO₂ : 120 mmHg

HCO₃⁻: 6 mM

Trou anionique

| | |
|------------------------|-------------------------------------|
| Na ⁺ 140 | TA 10 |
| | HCO ₃ ⁻ 24 |
| | Cl ⁻ 105 |

$$TA : (Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$$

Normal = 16 mmol/L +/- 4

= \sum anions indosés (PO₄³⁻, protéines) – \sum des cations indosés (Ca²⁺, Mg²⁺)

TA simplifiée = Na⁺ - (HCO₃⁻ + Cl⁻) NI: 12 mmol/L +/- 4

Dans acidose métabolique:

[HCO₃⁻] \searrow : la neutralité électrochimique doit être maintenue par d'autres anions.

Les anions sont produits en même temps que les H⁺ et en qté équivalente.

Le déficit est compensé par soit:

- les ions chlorures
- Par ex l'acétoacétate et le β hydroxybutyrate dans l'acidocétose diabétique
- le lactate dans l'acidose lactique
- Méthanol , éthanol ...

Cas clinique - Mbsme HE

- femme de 23 ans hospitalisée pour coma calme. Hyperventilation.
- DID traité par insulinottt
- Toux sèche depuis 48h avec foyer de la base gauche.
- T° : 39° C. Langue sèche, globes oculaires hypotoniques, pli cutané.

Iono sang :

Na : 142 mM

K : 4,6 mM

Cl : 100 mM

HCO₃ : 8 mM

Prot. : 92 g/L

Urée : 10 mM Créatinine : 128 µM

Glucose : 23,9 mM

GDS :

pH : 7,14

pCO₂ : 12 mmHg

pO₂ : 120 mmHg

HCO₃⁻ : 6 mM

Na: 135-145 mmol/L

K: 3,5-4,5,mmol/L

Cl: 98-108 mmol/L

HCO₃: 23-30 mmol/L

Protéines:60-76 g/L

Acidose

calcul **trou anionique**

$$=142 - (100+8) = 34$$

augmenté : anions cachés

→ **acidose métabolique** (acidocétosique)

avec compensation respiratoire (baisse pCO₂ par hyperventilation).

Cas clinique - Mbsme HE

- femme de 23 ans hospitalisée pour coma calme. Hyperventilation.
- DID traité par insulinottt
- Toux sèche depuis 48h avec foyer de la base gauche.
- T° : 39° C. Langue sèche, globes oculaires hypotoniques, pli cutané.

Na: 135-145 mmol/L

K: 3,5-4,5,mmol/L

Cl: 98-108 mmol/L

HCO₃: 23-30 mmol/L

Protéines:60-76 g/L

Iono sang :

Na : 142 mM

K : 4,6 mM

Cl : 100 mM

HCO₃ : 8 mM

Prot. : 92 g/L

Urée : 10 mM **Créatinine** : 128 μM

Glucose : 23,9 mM

GDS :

pH : 7,14

pCO₂ : 12 mmHg

pO₂ : 120 mmHg

HCO₃⁻: 6 mM

Osm calculée :

$$= (142+4,6) \times 2 + 10 + 24 = 327$$

augmentée

Acido-cétose diabétique

Hyperglycémie

- Carence insuline : absence d'entrée de glucose dans les cellules
- ↗ néoglucogenèse et glycogénolyse ++



- Hyperosmolarité plasmatique ++ avec TA (indosés=CC)

$2(\text{Na}+\text{K}) + \text{Glycémie} + \text{Urée}$

- D'où appel d'eau IC vers le secteur vasculaire

Acido-cétose diabétique

Céto-acidose

- **Cétose** : par lipolyse

production CC : Ac Acétyl-acétique, Ac β -OH-butyrique; rejet acétone par les voies respiratoires
CC -> vomissements + somnolence

- **Acidose** : métabolique (accumulation des acides)
 - Au début compensée par une élimination respiratoire (pH entre 7,4 et 7,2) (polypnée)
 - Puis acidose avérée (bicar = insuffisants) : pH < 7,20
- Décompensation : signes dig, resp (polypnée), signes nerveux

Cas clinique - Mbsme HE

- femme de 23 ans hospitalisée pour coma calme. Hyperventilation.
- DID traité par insulinottt
- Toux sèche depuis 48h avec foyer de la base gauche.
- T° : 39° C. Langue sèche, globes oculaires hypotoniques, pli cutané.

Na: 135-145 mmol/L

K: 3,5-4,5,mmol/L

Cl: 98-108 mmol/L

HCO₃: 23-30 mmol/L

Protéines:60-76 g/L

Iono sang :

Na : 142 mM

K : 4,6 mM

Cl : 100 mM

HCO₃ : 8 mM

Prot. : 92 g/L

Urée : 10 mM **Créatinine** : 128 μM

Glucose : 23,9 mM

GDS :

pH : 7,14

pCO₂ : 12 mmHg

pO₂ : 120 mmHg

HCO₃⁻: 6 mM

Osm calculée :

$$= (142+4,6) \times 2 + 10 + 24 = 327$$

augmentée

- passage d'eau du secteur IC vers EC : **DIC** (langue sèche)
- globes oculaires: **DEC**, liée polyurie osmotique (cétonurie + glycosurie)

Cas clinique - Mbsme HE

- femme de 23 ans hospitalisée pour coma calme. Hyperventilation.
- DID traité par insulinottt
- Toux sèche depuis 48h avec foyer de la base gauche.
- T° : 39° C. Langue sèche, globes oculaires hypotoniques, pli cutané.

Na: 135-145 mmol/L

K: 3,5-4,5,mmol/L

Cl: 98-108 mmol/L

HCO₃: 23-30 mmol/L

Protéines:60-76 g/L

Iono sang :

Na : 142 mM

K : 4,6 mM

Cl : 100 mM

HCO₃ : 8 mM

Prot. : 92 g/L

Urée : 10 mM **Créatinine** : 128 μM

Glucose : 23,9 mM

GDS :

pH : 7,14

pCO₂ : 12 mmHg

pO₂ : 120 mmHg

HCO₃⁻: 6 mM

Osm calculée :

$$= (142+4,6) \times 2 + 10 + 24 = 327$$

augmentée

- passage d'eau du secteur IC vers EC : **DIC** (langue sèche)
- globes oculaires: **DEC**, liée polyurie osmotique (cétonurie + glycosurie)
- **corps cétoniques** acides éliminés / sels potassiques : **déplétion potassique**
- quand **l'insuline** va agir (entrée du glucose + eau) : besoin en K⁺ pour compartiment IC : **risque hypokaliémie.**

Acido-cétose diabétique

Déshydratation

- Hyperglycémie → glycosurie
- → perte en eau



- Mécanismes compensateurs : Antidiurèse, soif
- Conséquence majeure : Insulinorésistance

Acido-cétose diabétique

Pertes Hydro-électrolytiques

- **Na⁺** :
 - mécanisme passif (\nearrow filtration et \searrow réabsorption)
 - \searrow capital sodé (diurèse osmotique et + si CC \rightarrow vomissement)
 - Natrémie : peut être diminuée (hypoNa de dilution) ou N cf. \nearrow (si perte d'eau > perte sel)

Natrémie = fonction de la perte d'eau par rapport à la perte en sel (augmentée si perte eau > perte de sel)

Hyperaldostéronisme secondaire

- **K⁺ : Hyperkaliémie Mais DEPLETION POTASSIQUE:**

- Acidose : activation transfert IC→EC

Sortie du pool IC de K⁺: Elévation de 0,5 mmol/L pour 0,1 unité de pH en moins [$K_c = K_m - 6 (7,40 - \text{pH}_m)$ ici $K_c = 3,7$]

Pour satisfaire electro-neutralité, le Cl⁻ n'est pas suffisant. Entrée de H⁺ en IC contre K⁺

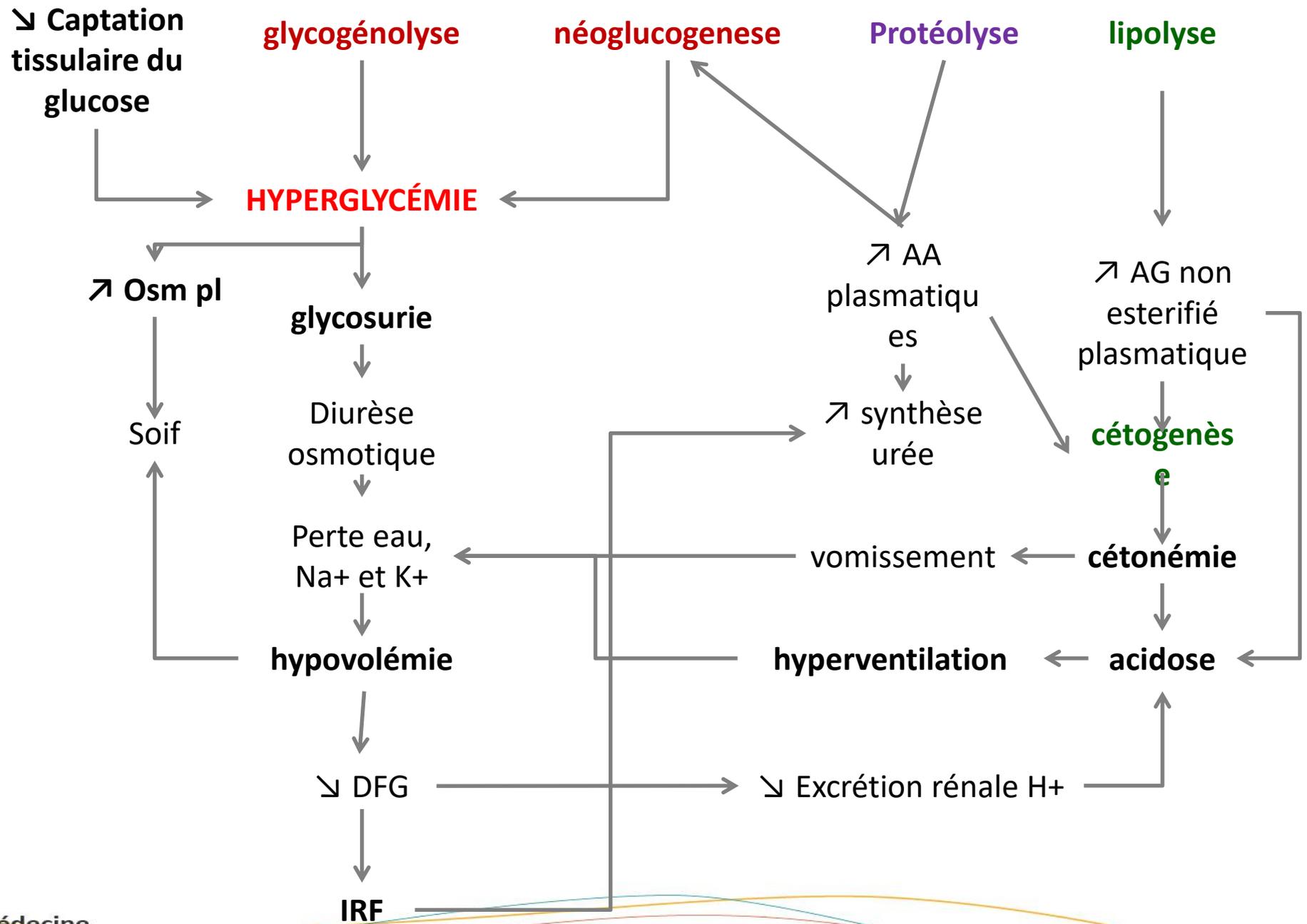
- Déficit en insuline → Hyperglycémie et diminution de l'import IC du glc et K⁺

- Mais déplétion (fuite urinaire) Hyperaldostéronisme secondaire

- cétonurie (s/f de sels Na⁺ et de K⁺) puis IRF+
- Diminution de l'excrétion rénale: élimination de H⁺
- puis IRF+
- + si vomissement

- Kaliémie élevée ou N (*attention lors du ttt par insuline*)

Signe de gravité : K⁺ initial < 4 mM



Prise en charge

- **Thérapeutique d'urgence :**
 - Remplissage avec du soluté salé isotonique
 - Insuline au pousse-seringue : 4U/h
 - Supplémentation potassique : l'insuline est hypokaliémiante par captation cellulaire
KCl 20 mM /h en perf lente puis adapter selon résultat iono
 - Perfusion de Bicarbonate si pH < 7.0
 - Glucosé uniquement quand glycémie < 11mM (2g/L)
 - Normalisation du pH, des HCO₃⁻, de la glycémie en 24H

Cétogenèse - cétolyse

Que dans le foie

acétylCoA + acétylCoA

acétoacétyl-CoA synthase



Acéto-acétyl-CoA (4C)

HMG-CoA synthase



3-hydroxy-3-méthyl glutaryl-CoA (6C)

HMG-CoA lyase

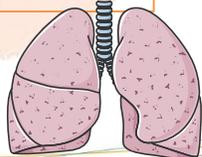


acétoacétate



acétoacétate décarboxylase

acétone



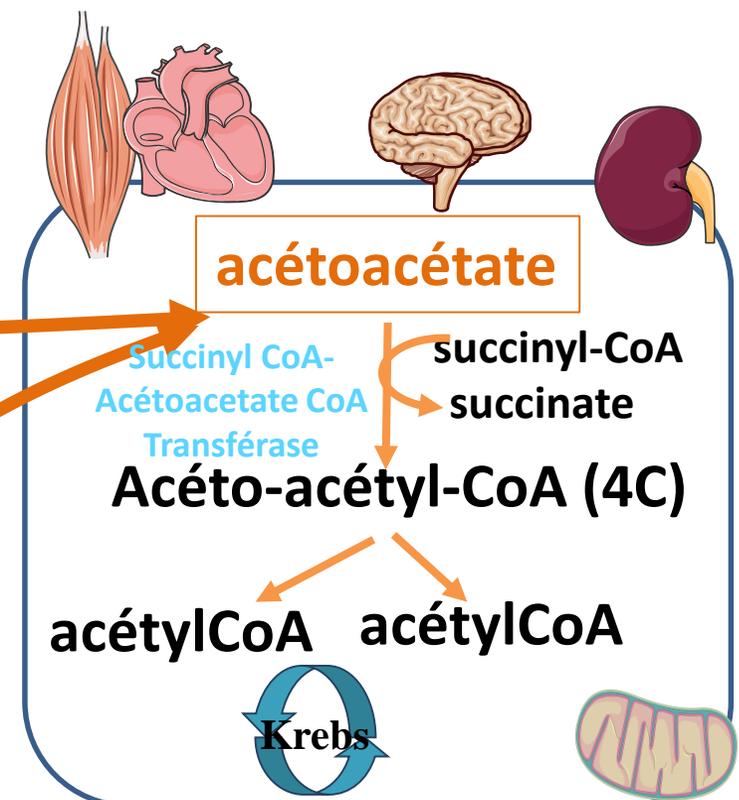
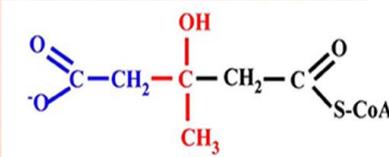
3-β-hydroxybutyrate

3-hydroxybutyrate

NAD⁺ déshydrogénase

NADH

3 Petites molécules très diffusibles dans sang et tissus périphériques



acétoacétate

Succinyl CoA-Acetoacetyl-CoA Transférase

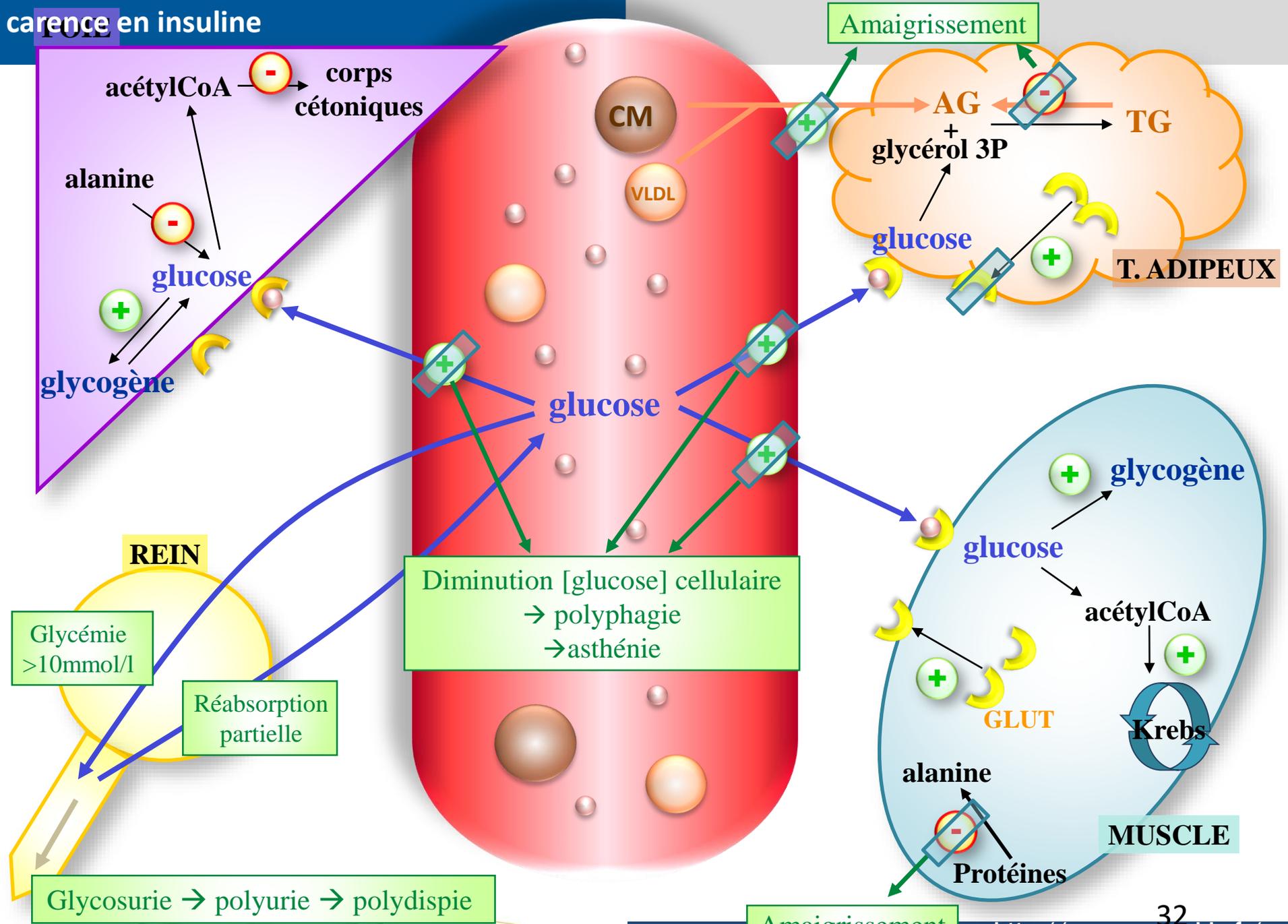
succinyl-CoA
succinate

Acéto-acétyl-CoA (4C)

acétylCoA acétylCoA



Clinique de la carence en insuline



Mécanisme du coma acido cétosique

