

## **LA CETOGENESE**

*Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI*

### **PLAN**

#### **INTRODUCTION**

#### **LA FORMATION DES CORPS CETONIQUES**

- I- Formation de l'acide acéto-acétique**
- II- Formation des autres corps cétoniques**

#### **LE DEVENIR DES CORPS CETONIQUES**

- I- Catabolisme**
- II- Elimination**

#### **REGULATION DE LA CETOGENESE :**

- I- Facteurs métaboliques**
- II- Facteurs hormonaux**
- III- Le glucose**

#### **LA CETOGENESE PHYSIOLOGIQUE**

- I- La cétogénèse normale**
- II- Les hypercétogénèses physiologiques**

#### **LES HYPERCETOGENESES PATHOLOGIQUES ET LEURS CONSEQUENCES :**

- I- Les causes**
- II- Les conséquences**

# LA CETOGENESE

*Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI*

## INTRODUCTION :

- Les corps cétoniques sont des composés synthétisés de façon normale lors du catabolisme lipidique. Ils sont au nombre de 3 : Ac. acéto-acétique, Ac.  $\beta$ Hydroxy-butyrrique et acétone. L'histoire de leur genèse est la suivante :
- Lorsque le glucose fait défaut, l'organisme dégrade les triglycérides (TG) en glycérol et acides gras (AG), pour fournir du combustible. La dégradation des AG par la  $\beta$ oxydation fournit l'Acétyl CoA. Ce dernier ne peut malheureusement pas pénétrer dans le cycle de Krebs, à cause du manque d'Ac. oxaloacétique converti en glucose pour le cerveau.
- C'est ainsi que le foie transforme les molécules d'Acétyl CoA accumulées en corps cétoniques, libérées dans le sang et utilisées à des fins énergétiques par d'autres tissus.
- Bien que la cétogenèse soit un processus métabolique normal, son exagération lorsque les conditions sont extrêmes, peuvent causer des troubles graves.

## FORMATION DES CORPS CETONIQUES : à lieu et dans le foie

### I- Formation de l'Ac. Acéto-acétique :

#### A- Première voie :

- Condensation de 2 Acétyl CoA en présence de  $\beta$ cétotliolase conduit à : L'Acéto-acétyl CoA, qui, grâce à une Désacyclase, donne l'Ac. Acéto-acétique et du coenzyme A.

#### B- Deuxième voie :

- Elle serait la plus importante : l'Acéto-Acétyl CoA se condense avec une nouvelle molécule d'Acétyl CoA pour former :  $\beta$ hydroxy-méthyl-glutaryl CoA = HMG CoA, grâce à une HMG CoA synthétase.
- L' HMG CoA se scinde en Ac. acéto-acétique et Acétyl CoA grâce à HMG CoA lyase.

#### C- Troisième voie :

- Elle ferait intervenir l'Ac. succinique comme accepteur de CoA  
Acéto-acétyl CoA + Ac. succinique  $\rightarrow$  Ac. acéto-acétique + succinyl CoA.

### II- Formation des autres corps cétoniques : à partir de l'Ac. acéto-acétique.

- L'acide  $\beta$  Hydroxybutyrrique : par la réduction grâce à une enzyme à NAD<sup>+</sup>.
- L'acétone : par décarboxylation de l'Ac. acéto-acétique.

Ainsi, le précurseur immédiat de la cétogenèse est l'Acétyl CoA qui provient essentiellement du catabolisme lipidique, et plus précisément de la dégradation des AG grâce au mécanisme de la  $\beta$ oxydation de Knoop.

## LE DEVENIR DES CORPS CETONIQUES :

- Les CC produits par le foie passent dans la circulation générale pour être utilisés par les autres tissus, leur concentration sanguine normale est = 20 à 50 mg/l soit 0.5 meq/l.
- Il semble qu'il y'ait 2 fois d'Ac.  $\beta$  Hydroxybutyrrique que d' l'Ac. acéto-acétique, et que l'acétone est négligeable.
- Leur pK étant < 4, ils sont entièrement ionisés et se comportent comme des acides forts.

### I- Catabolisme des CC :

- Les CC ne sont pas des métabolites terminaux, ils vont être utilisés à des fins énergétiques.
- Leur catabolisme a lieu essentiellement dans les muscles, mais ils peuvent être utilisés par le foie lui

même. Le myocarde les consomme préférentiellement.

- Cette utilisation musculaire est proportionnelle à leur concentration et indépendante de l'insuline.
- Ainsi : \* l'Ac. acéto-acétique est activé en Acéto-acétyl CoA par une Thiophorase en présence de succinyl CoA.
  - \* puis l'Acéto-acétyl CoA est scindé en 2 Acétyl CoA par une  $\beta$  cétothiolase.
  - \* Ces derniers entrent dans le cycle de Krebs.

## **II- Elimination :**

- Urinaire : en cas d'excès de CC circulants, il existe une élimination urinaire malgré une forte réabsorption tubulaire.
- Pulmonaire : faible.

## **REGULATION DE LA CETOGENESE :**

- La cétogénèse est augmentée lorsqu'il y'a une diminution de l'utilisation des glucides avec augmentation de celle des AG.

### **I- Facteurs métaboliques :**

**A- Utilisation exagérée des AGL :** l'augmentation des AG au niveau du foie favorise la cétogénèse par 2 mécanismes :

#### **1- Modification du potentiel d'oxydo-réduction :**

- L'augmentation de la teneur en NADH avec augmentation du rapport NADH/NAD, entraîne une diminution des réactions catalysées par les enzymes NAD dépendantes, et en particulier diminution de la formation de l'Oxaloacétate à partir du Malate. Ce qui empêche l'Acétyl CoA d'entrer dans le cycle de Krebs.

#### **2- Inhibitions enzymatiques directes :**

- La citrate synthétase empêche la condensation de l'Acétyl CoA sur l'Oxaloacétate. La diminution du citrate diminue la sortie des A.CoA de la mitochondrie, ce qui limite la lipogénèse.
- Ces inhibiteurs enzymatiques bloquent l'utilisation de l'A.CoA dans le cycle de Krebs et la lipogénèse, orientant l'acétate vers la formation intra mitochondriale de CC.
- Régulation de la dégradation des AGL : dépend du taux de malonyl CoA, qui conditionne la pénétration intra mitochondriale des AGL, et leur oxydation en A.CoA (Knoop).

### **B- Diminution de l'utilisation des glucides :**

- La carence en glucides entraîne une cétogénèse par 2 mécanismes :
  - \* blocage du cycle de Krebs : par diminution de la formation d'Oxaloacétate.
  - \* inhibition de la lipogénèse : par diminution de : - l'ATP formée par la voie Embden Mayerhuff.
    - NADH (shunt des Pentases).

### **C- Ces 2 situations s'observent en cas de :**

- Alimentation riche en AG à longue chaîne.
- Jeune glucidique.

### **D- Facteurs métaboliques freinateurs :**

- Fructose, Glycérol et Propionate : diminuent la cétogénèse en dérivant le CoA et l'ATP vers la formation de : fructose-1-phosphate, Glycérophosphate et propionyl CoA.

## **II- Facteurs hormonaux :**

**A- Cétogénèses :** en augmentant l'utilisation des AG et/ou diminuant celle du glucose.

- = hormones lipolytiques : \* catécholamines et glucagon : libérés par la mise en jeu du sympathique, activent la lipase, AMPc dépendante qui libère les AG à partir des TG.

- \* cortisol, thyroxine : effet permissif sur la lipolyse.
- \* hormones anti hypophysaires : GH et ACTH.

## **B- Anti-cétogènes :**

- L'insuline essentiellement :
  - \* elle augmente l'utilisation hépatique du glucose et augmente la pénétration intracellulaire du glucose et son utilisation au niveau des tissus périphériques.
  - \* elle diminue la lipolyse et augmente la lipogénèse, en favorisant l'entrée des AGL dans les adipocytes et en favorisant la synthèse des TG.
  - \* elle diminue donc la cétogénèse hépatique.
  - \* sa libération dépend en partie du taux des CC, ce qui constitue un mécanisme régulateur.
- Autres anti-cétogènes : PGE1, ADH, Ocytocine.

## **C- Le glucose :**

- Anti-cétogène au niveau du tissu adipeux, car métabolisé en glycérophosphate, permettant la réesterification des AGL en TG, mais au niveau hépatique n'est pas anti-cétogène.

## **LA CETOGENESE PHYSIOLOGIQUE :**

### **I- La cétogénèse normale :** faible :

- Le rapport insuline/glucagon est élevé.
- Les AGL participent à la synthèse des TG car le malonyl CoA est élevé :
  - \* l'A.CoA incorporé dans les lipides
  - \* ou dégradé dans le cycle de Krebs.

### **II- Les hypercétogénèses physiologiques :**

- En cas d'alimentation riche en graisses et pauvres en glucides :
  - \* L'inhibition de l'Acétyl carboxylase par les AGL → diminution de la lipogénèse.
  - \* La diminution du malonyl CoA favorise l'oxydation des AG dans les mitochondries :
    - l'A.CoA n'entre plus dans le cycle de Krebs.
    - la cétogénèse est augmentée.
- En cas de jeûne glucidique :
  - \* Le rapport insuline/glucagon est bas.
  - \* Les AG libérés en grandes quantités et la diminution de la concentration en malonyl CoA les oriente vers la dégradation intra-mitochondriale :
    - l'A.CoA : s'incorpore dans les corps cétoniques, étant donné la faible activité du cycle de Krebs et la diminution de lipogénèse.
    - les CC utilisés à des fins énergétiques.

## **LES HYPERCETOGENESES PATHOLOGIQUES ET LEURS CONSEQUENCES :**

### **I- Les causes :**

- Diabète insulino-prive : diminution utilisation du glucose, lipolyse.
- Hypercétonémies sans carence insulinaire :
  - \* diabète rénal : carence en glucose.
  - \* vomissements cétonémiques de l'enfant.
  - \* certains glycolyses : avec immobilisation des liquides en excès.

### **II- Les conséquences :**

- Acidose métabolique : les CC ionisés se comportent comme des Ac. forts.
- Déplétion sodée et potassique : l'élimination des CC entraîne Na<sup>+</sup> avec déshydratation et K<sup>+</sup>.
- Hyperuricémie : due à une inhibition de sécrétion de l'Ac. urique par les CC.

- Réduction de la consommation d'O<sub>2</sub> par le tissu cérébral :
  - \* Sous l'effet de l'acide.
  - \* Œdème cérébral.
- Néoglucogénèse : accompagne toujours la carence glucidique.

### **CONCLUSION :**

- La cétogénèse est une issue normale du catabolisme lipidique à partir des A.CoA excédentaires, bien que peu intense à l'état normal.
- Le catabolisme glucidique au contraire ne fournit pas d'Acétates excédentaires, car une partie de l'Ac. pyruvique est utilisée pour entretenir le cycle de Krebs en fournissant l'Oxalo-acétate accepteur d'A.CoA.
- L'absence d'un tel processus dans la voie lipidique laisse la voie ouverte à la cétogénèse.
- L'acidocétose Diabétique est une belle illustration des hypercétogénèses et leur physiopathologie.

\*\*