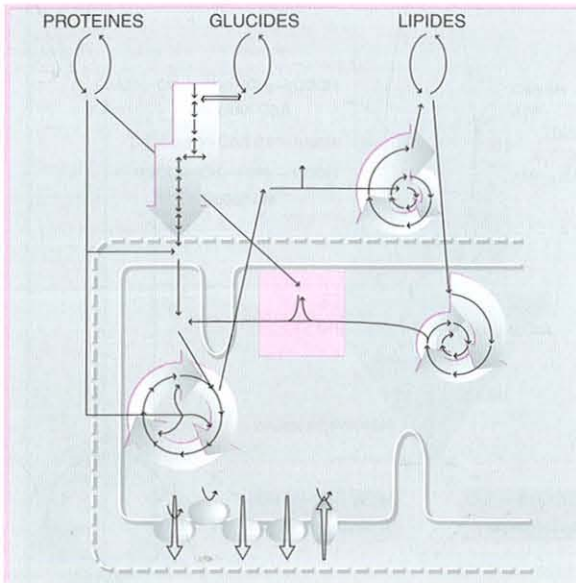
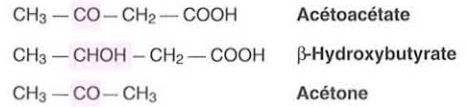


# 14. LE METABOLISME DES CORPS CETONIQUES



## 14.1 QU'EST-CE ?

- Les corps cétoniques sont au nombre de 3 :



Les corps cétoniques sont à la fois bien et mal nommés : *bien nommés* car ils ont une même origine " acétyl-CoA ", ils dérivent l'un de l'autre et ils ont une même finalité de substrats énergétiques ; et *mal nommés* car d'une part le β-hydroxybutyrate n'est pas une cétone et d'autre part le sang contient d'autres cétones qui ne sont pas des corps cétoniques, e.g. le pyruvate, le fructose...

- Le métabolisme des corps cétoniques comprend :

- leur **synthèse à partir de l'acétyl-CoA** (ou **cétogénèse**) issu de la β-oxydation des acides gras et et du catabolisme d'acides aminés dits, pour cette raison, cétoformateurs (syn. : cétogénés) ;
- leur **catabolisme en acétyl-CoA** (ou **cétolyse**) qui entre dans le cycle de l'acide citrique.

Les **enzymes** de la cétogénèse et de la cétolyse sont **mitochondriaux**.

## 14.2 POURQUOI ?

Considérée jusqu'au milieu des années 60 comme une " pouvelle métabolique ", la cétogénèse est en réalité importante car elle résout une " hénaurme " contradiction :

- Le glucose est, à des degrés divers, le substrat énergétique de toutes les cellules, de celles qui sont glucodépendantes (cerveau et globules rouges) jusqu'à celles qui ne le brûlent que peu (foie).
- Mais plus de 95 % des réserves énergétiques de l'organisme sont sous forme lipidique.
- Or l'organisme humain est incapable de convertir, *via* l'acétyl-CoA, les acides gras en glucose (la néoglucogénèse à partir des lipides n'est possible que chez les Végétaux grâce au cycle du glyoxylate).

Normalement les besoins énergétiques de l'organisme sont couverts par le glucose et les acides gras. Mais **quand le glucose vient à manquer aux cellules** ? Il y a bien le glucose produit par

la néoglucogenèse, mais il est épargné pour les tissus glucodépendants. Il y a bien les acides gras, mais tous les tissus n'y ont pas accès (e.g. le cerveau). Alors ? **L'apport énergétique est complété par les corps cétoniques** qui ont le **double avantage** d'être d'**origine lipidique** et d'avoir la **facilité d'emploi énergétique** du glucose : petites molécules hydrosolubles, diffusant facilement et rapidement à travers les biomembranes.

### 14.3 OÙ et QUAND ?

- La **cétogenèse** a lieu exclusivement dans le **foie**, tandis que la **cétolyse** a lieu dans des **tissus extra-hépatiques**, comme le **myocarde**, les **muscles**, le **cerveau** ou le **cortex rénal**.

Les globules rouges, dépourvus de mitochondries, ne peuvent évidemment pas consommer les corps cétoniques.

- **Normalement**, la **cétogenèse** est **faible**. Mais dans certaines circonstances nutritionnelles (le **jeûne** et son état de privation glucidique par exemple) ou pathologiques (le **diabète sucré non équilibré**, véritable " jeûne cellulaire ", le glucose n'entrant plus dans les cellules par défaut d'insuline), la **cétogenèse** est **importante**, **aux dépens des acides gras et des acides aminés cétoformateurs** (mais **jamais des glucides**, puisque les corps cétoniques pallient leur manque).

L'augmentation de la synthèse des corps cétoniques entraîne une **cétose** qui peut être telle qu'elle provoque une acidose (les corps cétoniques, sauf l'acétone, sont des acides carboxyliques), dite **acidocétose**.

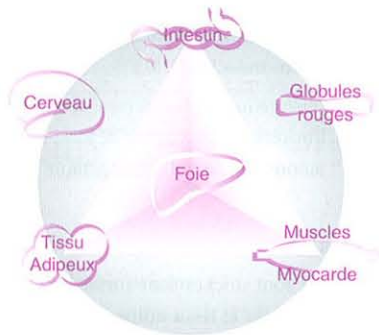
### 14.4 COMMENT ?

Planche 14-1. Le métabolisme des corps cétoniques

Planche 14-2. La régulation de la kétogenèse

## Annexe I.

# INTEGRATION METABOLIQUE TISSULAIRE

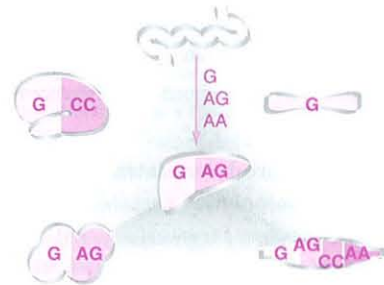


Comment le réseau complexe des réactions du métabolisme fonctionne-t-il pour satisfaire aux besoins énergétiques de l'ensemble de l'organisme ? Cette question est étudiée ici à propos de cinq tissus différents, chacun pouvant, à un titre qui lui est propre, être considéré comme une " place forte métabolique " de l'organisme : l'intestin, le foie, le tissu adipeux, les muscles et le myocarde, le cerveau et les globules rouges.

## LE "CAHIER DES CHARGES "ENERGETIQUE

**Les exigences énergétiques cellulaires sont variables d'un tissu à l'autre.**

Dans la figure ci-dessous, les indications sont de nature qualitative et non quantitative.



### ● Le cerveau

– Le cerveau ne consomme que du glucose : il est **gluco-dépendant**.

+ Il " brûle " près de 150 g de **glucose** par jour, soit le dixième de sa " cylindrée " (1500 cm<sup>3</sup>), soit encore l'équivalent de 30 morceaux de sucre. Au repos, cette consommation correspond à plus de la moitié du glucose consommé par l'ensemble de l'organisme (le cerveau ne fait pourtant que 2 % du poids corporel). A quoi sert toute cette énergie ? La plus grande part est utilisée pour faire fonctionner la ( $Na^+$   $K^+$ ) *ATPase* qui entretient le potentiel de membrane indispensable à la transmission de l'influx nerveux. Et cela, que vous soyez nobélisable ou que votre Q.I. rase les pâquerettes. Ou, en d'autres mots, que vous ayez un cerveau, une cervelle ou un cervelas...

+ Le cerveau n'a pas accès aux acides gras qui, liés dans le sang à l'albumine, ne peuvent traverser la barrière entre le sang et le cerveau.

- A défaut, lors du **jeûne**, le cerveau peut se "contenter" de **corps cétoniques**.

D'autres tissus sont gluco-dépendants : les **globules rouges** et les globules blancs, la médullaire rénale, la rétine... Les globules rouges, dépourvus de mitochondries (paradoxe du globule rouge : ces "sacs" d'hémoglobine qui transportent l'oxygène ne "respirent" pas !), tirent de la glycolyse anaérobie toute l'énergie dont ils ont besoin.

#### ● Le foie

- En **période post-prandiale**, le foie utilise d'abord le **glucose** d'origine alimentaire.

- Sinon, il consomme de préférence des **acides gras**.

#### ● Les muscles

- En **période post-prandiale**, les muscles utilisent d'abord le **glucose** d'origine alimentaire.

- "En routine", ils consomment de préférence des **acides gras**.

- Cependant,

+ lors d'un **exercice de forte intensité et de courte durée**, ils n'utilisent que le **glucose** ;

Seul le glucose, *via* la glycolyse, peut produire de l'énergie en **anaérobiose**. Le lactate produit est repris par le cycle des Cori ou utilisé à fin énergétique par le coeur et les muscles épargnés par l'exercice (en aérobie).

+ lors du **jeûne**, ils utilisent les **corps cétoniques**, voire des **acides aminés**, épargnant le glucose pour les tissus gluco-dépendants.

● Le **myocarde**, plus que les muscles squelettiques, "**fait feu de tout bois**" : glucose, et, surtout, acides gras ; le cas échéant, corps cétoniques pour lesquels il a un faible, et lactate.

#### ● Le tissu adipeux

- En **période post-prandiale**, le tissu adipeux utilise d'abord le glucose d'origine alimentaire.

- Sinon, il consomme de préférence des **acides gras**.

## LES "ENTREPOTS" ENERGETIQUES

La **qualité** et la **quantité** des réserves énergétiques sont variables d'un tissu à l'autre.



#### ● Le glucose

- Le glucose est stocké sous forme de **glycogène** dans le **foie** (150 g) et dans les **muscles** (300 g).

- Les **réserves** énergétiques glucidiques, sous forme de glycogène, sont très **limitées** : le glycogène hépatique confère à l'organisme une "autonomie de vol" énergétique de 24 heures.

#### ● Les acides gras

- Les acides gras sont stockés sous forme de **triglycérides** dans le foie et surtout dans le **tissu adipeux** (plus de 10 % du poids corporel, soit, chez un homme de 70 kg, près de 8 kg), et à un bien moindre degré dans les muscles.

- Les **capacités de réserve** énergétique lipidique sont donc quasiment **illimitées** (de la femme-brindille au sumotori).

+ Au total, plus de 95% des réserves énergétiques de l'organisme sont sous forme lipidique.

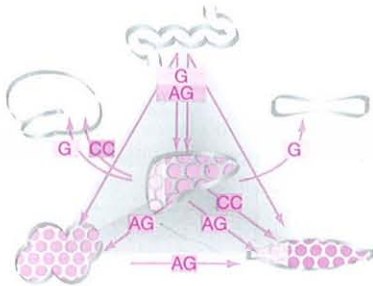
+ **Pourquoi** les acides gras, sous forme de triglycérides, sont-ils la **forme privilégiée** de réserve énergétique ? Parce qu'ils sont plus **réduits** que les glucides et parce qu'ils sont **anhydres**. Les 7 kg d'acides gras stockés sous forme de triglycérides (8 kg, le kg restant étant du glycérol) dans le tissu adipeux d'un homme de 70 kg équivalent énergétiquement à 42 kg de glycogène (hydraté). Si ce stock énergétique était sous forme glucidique, le poids corporel de l'homme serait augmenté de 35 kg (42 - 7), soit de 50%. Celui d'un oiseau le serait dans la même proportion. Il y a fort à parier qu'au départ des grandes migrations, alourdis par les réserves constituées (il n'y a pas de ravitaillement en vol), les oiseaux s'écraseraient en bout de piste. Par contre, l'amidon ne gêne pas la pomme de terre, qui ne quitte son champ que pour sauter à la poêle.

● Les **acides aminés**

- Les protéines musculaires ne constituent pas, d'un point de vue énergétique, un stock d'acides aminés : elles sont dévolues à la contraction.
- Cependant, lors du **jeûne** prolongé, la **protéolyse musculaire** produit des **acides aminés** qui sont utilisés à fin énergétique.

LA "GRANDE DISTRIBUTION" ENERGETIQUE

Les grands axes d'acheminement des substrats énergétiques sont tracés en fonction du cahier des charges des tissus et de la localisation des entrepôts énergétiques dans l'organisme.



● Le **glucose** a une double origine :

- **alimentaire**
  - et **métabolique** :
    - + glycogénolyse hépatique et musculaire, mais seul le glucose issu de la **glycogénolyse hépatique** est exporté ;
    - + **néoglucogenèse hépatique** (à partir de précurseurs non glucidiques).
- Le foie, "glucostat" de l'organisme, distribue le glucose aux tissus consommateurs.

● Les **acides gras** ont une double origine :

- **alimentaire**
- **métabolique** :
  - + ils sont **libérés des triglycérides** (sous forme desquels ils sont stockés) du **foie** et surtout du **tissu adipeux** à destination des tissus consommateurs ;
  - + ils sont **synthétisés de novo à partir des glucides**, via l'acétyl-CoA, dans le **foie** et surtout dans le **tissu adipeux**.

De plus, ils sont à l'origine, via l'acétyl-CoA, de la synthèse des corps cétoniques (**cétogenèse hépatique**), "SAMU énergétique" qui intervient en cas de "panne" de glucose.

LE METABOLISME "EN SITUATION"

On peut caricaturalement distinguer 3 situations particulières :

- la **période post-prandiale** (ou *filling* des anglo-saxons) : ce sont les 4 heures qui suivent la prise d'un repas ;
- la **période de jeûne** (ou *fasting*, des mêmes) :
  - + jeûne **physiologique** (ou **période inter-prandiale**) : moins de 12 heures ;
  - + jeûne **non physiologique** :
    - **court** : moins d'une semaine,
    - **long** : au delà d'une semaine,
- la **période d'activité musculaire**, (*flight or fight*, lutter ou fuir).

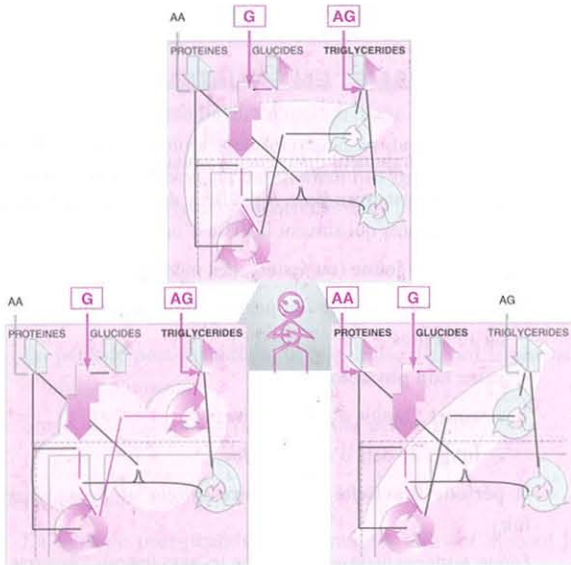
*Fillin*, *fasting* et *flight or fight* ont sur les mots français l'avantage rhétorique, donc mnémotechnique, de jouer de la paronomase.

Toute adaptation métabolique à l'une ou l'autre des deux dernières situations respecte le "cahier des charges" énergétique : en particulier, le glucose est réservé aux tissus gluco-dépendants, tandis que les autres carburants énergétiques (acides gras et corps cétoniques) sont proposés aux tissus moins exigeants quant à la nature du substrat énergétique.

Planche I-1. Le métabolisme en situation

## Planche I-1. Le métabolisme en situation

### En période postprandiale



L' " arrivage " d'origine alimentaire de glucose, d'acides gras et d'acides aminés entraîne, grâce à l'**augmentation du rapport insuline/glucagon** (l'insuline est sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas endocrine en réponse à l'augmentation de la glycémie, le glucagon par les cellules  $\alpha$  en réponse à la diminution de la glycémie) :

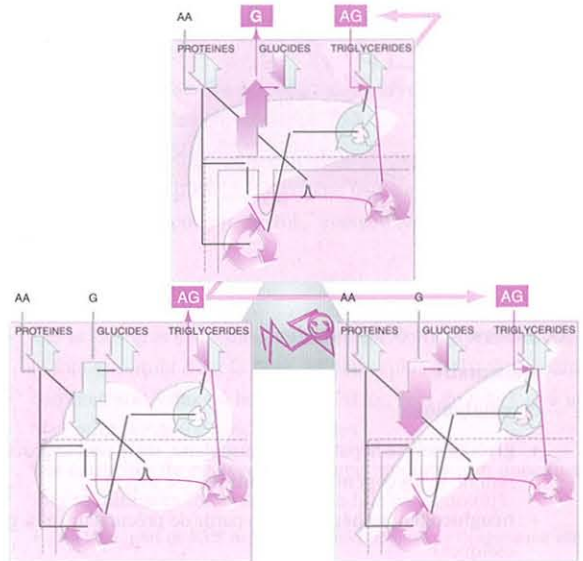
- l'**utilisation du glucose** comme substrat énergétique par la plupart des tissus ;
- la mise en marche des **anabolismes** :
  - + **glycogénogenèse** dans le **foie** et les **muscles** (à partir du glucose),
  - + **lipogenèse** dans le foie et le **tissu adipeux**, et à un moindre degré dans les muscles (à partir des acides gras),
  - + **synthèse des protéines** dans les **muscles** (à partir des acides aminés).

### En période de jeûne (de la fringale à l'anorexie mystique)

L'apport alimentaire des nutriments à valeur énergétique étant interrompu, l'organisme doit trouver en lui-même ses propres ressources énergétiques. L'adaptation métabolique découle directement de la **diminution de l'approvisionnement en glucose et acides gras** et indirectement de la **diminution du rapport insuline/glucagon**. Elle respecte 2 priorités : réserver le glucose aux tissus gluco-dépendants et préserver (autant que possible) les protéines musculaires.

Quand vous avez la dalle, il vous faut des jambes pour vous casser acheter un casse-dalle !

#### ● Jeûne physiologique



Le niveau normal de la glycémie est maintenu grâce :

- à la **glycogénolyse hépatique**
- et à la **néoglucogenèse hépatique** (en particulier à partir du **glycérol** issu de la lipolyse du tissu adipeux).

De plus, les tissus qui peuvent " se passer " de glucose (les **muscles** et le **myocarde**, une fois que la **glycogénolyse** a épuisé leur propre stock de glycogène, le foie et le tissu adipeux) consomment, à la place, des acides gras issus de la **lipolyse du tissu adipeux** (lipolyse produisant également le glycérol qui est substrat de la néoglucogenèse).

## Planche I-1. Le métabolisme en situation

### ● Jeûne non physiologique court

- La **glycogénolyse hépatique** s'épuise très vite, faute de glycogène.
- Les 2 mécanismes adaptatifs ci-dessus s'amplifient :
  - + la **lipolyse du tissu adipeux** ;
  - + et la **néoglucogenèse hépatique** à partir du **glycérol** et, maintenant, des **acides aminés** produits par la **protéolyse musculaire**.
- La **cétogenèse hépatique** se met en marche, à partir des **acides gras d'origine lipolytique** (et des acides aminés céto-gènes), les corps cétoniques couvrant une part croissante des besoins énergétiques du cerveau, des muscles, et surtout du myocarde.

Après 3 jours de jeûne, le 1/3 des besoins énergétiques du cerveau sont assurés par les corps cétoniques.

- La **protéolyse musculaire** (déclenchée par le cortisol) produit des acides aminés (en particulier alanine et glutamine) qui, pour une grande part sont substrats de la néoglucogenèse, et pour le reste entrent dans le catabolisme énergétique.

### ● Jeûne non physiologique long

L'exagération de la protéolyse musculaire aboutirait à une fonte musculaire telle qu'elle compromettrait la survie de l'organisme.

- La **protéolyse musculaire diminue** :
  - + le capital protéique est mieux préservé ;
  - + la néoglucogenèse ralentit, qui, d'hépatique seulement devient à la fois hépatique et rénale, le **glucose** produit étant réservé à l'usage des tissus strictement gluco-dépendants (**globules rouges**).
- La **cétogenèse hépatique se poursuit**, au profit du **cerveau** qui consomme de plus en plus de **corps cétoniques**.

Après 30 jours de jeûne, les 2/3 des besoins énergétiques du cerveau sont assurés par les corps cétoniques.

- La **lipolyse du tissu adipeux s'accroît**, presque tous les **tissus** étant à présent au **régime lipidique strict**.

La durée de survie d'une personne qui jeûne dépend donc plus de ses réserves lipidiques que de ses "réserves" protéiniques, *i.e.* de sa masse grasse que de sa masse musculaire.

