

CORPS CÉTONIQUES

DEFINITION ET SYNONYMES

Les corps cétoniques comprennent le β -hydroxybutyrate (acide β -hydroxybutyrique) et l'acétoacétate (acide acétoacétique). Le β -hydroxybutyrate et l'acétoacétate sont synthétisés au niveau des mitochondries des cellules hépatiques et proviennent de la lipolyse ou des acides aminés céto-gènes (leucine). Le rapport des concentrations des deux corps cétoniques dépend du système NAD/NADH. Une concentration hépatique importante en NADH favorise la formation d'acide β -hydroxybutyrique (c'est le cas dans l'hypoxie, le jeûne, l'acidocétose diabétique ou alcoolique).

BIOPATHOLOGIE

Les corps cétoniques sont des substrats énergétiques alternatifs au glucose pour le cerveau, le système nerveux et les muscles, utilisés durant les périodes de jeûne ou au cours d'un exercice physique intense. L'acétone n'est qu'un produit de l'acétoacétate : elle se forme par décarboxylation spontanée de l'acétoacétate dans les urines ou dans les sécrétions alvéolaires. La concentration sérique totale en corps cétoniques résulte d'un équilibre entre la céto-génèse hépatique et la consommation périphérique. Elle est très faible en dehors de tout contexte pathologique.

Une concentration totale élevée en corps cétoniques est délétère car à l'origine d'une acidose métabolique (acidocétose).

INDICATIONS DU DOSAGE

Diagnostic de la cétonémie et de l'acidocétose dont les causes sont multiples : diabète, alcoolisme, stress, jeûne prolongé, maladies métaboliques (Von Gierke), troubles digestifs, acidémies de l'enfant. Ce dosage peut également permettre de confirmer une intoxication à l'isopropanol.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

De nombreux médicaments peuvent interférer avec les méthodes de dosage. Il est nécessaire de demander au

patient l'ensemble de ses traitements récents y compris la prise de vitamine C.

METHODES DE DOSAGE

Dosage des corps cétoniques totaux : la méthode la plus utilisée est la méthode de Legal sur bandelettes, à base d'ammonium et de nitroprussiate. Elle révèle uniquement la présence d'acétoacétate et d'acétone dans les liquides biologiques. Des interférences médicamenteuses peuvent provoquer des faux positifs : 8-hydroxyquinoléine, L-dopa, énalapril, D pénicillamine, et dimercaprol. La présence d'acide phénylpyruvique (phénylcétonurie) entraîne aussi des faux positifs. Des faux négatifs s'observent lors d'hypercétonémie ou d'hypercétonurie avec une prédominance de β -hydroxybutyrate.

Interprétation des résultats sur bandelette utilisant la méthode de Legal

Niveau de positivité	Concentration acétoacétate (mg/l)	Concentration acétoacétate (mmol/l)
+	100 à 300	1 à 3
++	300 à 800	3 à 8
+++	> 800	8

Pour le dosage spécifique de l'acétoacétate et du β -hydroxybutyrate, il est nécessaire de réaliser une déprotéinisation du liquide biologique (acide perchlorique 1M). Différentes méthodes de dosage sont décrites: colorimétrie, chromatographie gazeuse, électrophorèse capillaire et méthode enzymatique. La méthode enzymatique de Williamson est la plus utilisée en routine (quantification du NADH produit lorsque le β -hydroxybutyrate est converti en acétoacétate par l'hydroxybutyrate déshydrogénase).

Performance des méthodes de dosage des corps cétoniques

	Intervalle d'analyse	Limite de détection
Méthode colorimétrique Nitroprussiate / Legal	3-8 mmol/l	0,5 mmol/l
Méthode enzymatique Hydroxybutyrate / Williamson	0,02-5 mmol/l	0,01 mmol/l

VALEURS DE REFERENCE

Elles varient en fonction de l'âge, du jeûne et de la technique utilisée. Se référer aux valeurs de référence rendues par le laboratoire.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Variations physiologiques des corps cétoniques

La concentration sérique en corps cétoniques dépend de l'âge et de l'état de jeûne du patient (durant un jeûne de 15 heures, la cétonémie est multipliée par 6 et

Le rapport β -hydroxybutyrate/acétoacétate dépasse 2,5 à 3,5). Une augmentation de la cétonémie s'observe dans les situations suivantes : jeûne prolongé, exercice physique important, régime riche en graisses, déficit alimentaire lors de la grossesse ou en néonatalogie, lors de vomissements répétés, lors de fièvre chez les jeunes enfants.

Hypercétonémie pathologique

L'hypercétonémie chez un patient normalement nourri est pathologique. La concentration en corps cétoniques s'élève dans les situations suivantes : décompensation d'un diabète de type I, intoxication alcoolique, intoxication salicylée, déficit en hormone de croissance, déficit en corticostéroïdes, et certaines maladies métaboliques (déficit en acétoacétyl CoA thiolase, en succinyl CoA transférase, en pyruvate carboxylase).

Dans le cadre du diabète de type I, le suivi semi-quantitatif des corps cétoniques est suffisant, en particulier dans des situations à risque de décompensation (stress, grossesse, infections...). Le suivi de la cétonémie est préconisé avant la mise en place d'une insulinothérapie. Une élévation des concentrations sériques chez un patient diabétique ou un patient présentant une hyperglycémie persistante évoque une acidocétose diabétique qui est une urgence médicale. Dans cette situation, la concentration en β -hydroxybutyrate est élevée. D'autres paramètres biologiques et cliniques permettent de confirmer le diagnostic: réserve alcaline < 17 mmol/l, pH artériel $< 7,3$, et glycémie plasmatique $> 14,9$ mmol/l (2,5 g/l).

Sans ces signes et en particulier sans hyperglycémie, l'augmentation en β -hydroxybutyrate peut être observée en cas de fièvre chez les jeunes enfants (par déplétion des réserves glucogéniques) et d'acidocétose alcoolique par déficience hépatique.

Chez l'enfant, il est proposé un dosage spécifique de chaque corps cétonique pour le diagnostic de certaines cytopathies mitochondriales constitutionnelles et pour le suivi d'une nutrition parentérale exclusive.

Hypocétonémie dans les maladies métaboliques

L'hypocétonémie, associée à une hypoglycémie, est toujours pathologique et peut évoquer un hyperinsulinisme ou une maladie constitutionnelle des acides gras (déficit mitochondrial multiple en acyl CoA déshydrogénase, déficit en carnitine palmitoyl transférase II...).

Rapport β -hydroxybutyrate/acétoacétate dans les troubles hépatiques et les maladies métaboliques

Un rapport élevé peut évoquer un défaut d'oxydation mitochondriale. Ce rapport permet d'évaluer le succès d'une greffe de foie ou encore la gravité de l'atteinte hépatique dans les maladies chroniques du foie. Une augmentation du rapport permet d'orienter vers un déficit spécifique en pyruvate carboxylase.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Sacks D., Bruns D. et al., *Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus*, Clinical Chemistry, 2002; 48: 436-472.
- Vassault A., *Corps cétoniques*, Encyclopédie Médicale et Biologique, 2003.