

Hypercétose dans un contexte de jeûne prolongé de 26 jours

Starvation ketoacidosis during prolonged fasting of 26 days

Charles Lefevre¹

Lilian Alix²

Ronan Thibault^{3,4}

Patrick Jégo^{2,5}

Claude Bendavid^{1,4}

Caroline Moreau^{1,5}

¹ Laboratoire de biochimie-toxicologie, CHU Rennes, France

² Service de médecine interne et immunologie clinique, CHU Rennes, France

³ Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, CHU Rennes, France

⁴ Univ Rennes, Inserm, Inra, Institut NuMeCan, CHU Rennes, France

⁵ Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, IRSET (Institut de recherche en santé, environnement et travail) UMR_S 1085, Rennes, France

Résumé. La cétose est une situation métabolique associant une augmentation des concentrations sanguines et urinaires de corps cétoniques qui, lorsqu'elle est prolongée, entraîne une acidose. Cette condition est appelée acidocétose. Une cétose modérée apparaît généralement après un jeûne de quelques heures mais sa prolongation expose à une hypercétose. *Observation* : Une patiente de 25 ans s'est présentée aux urgences pour vomissements. Cette patiente effectuait un jeûne prolongé dans un cadre spirituel et avait restreint son alimentation à de simples apports hydriques et vitaminiques. Le bilan clinique et biologique était en faveur d'une acidocétose de jeûne. L'évolution était favorable grâce à une hydratation intraveineuse, une supplémentation polyionique et en micronutriments puis une reprise progressive de l'alimentation orale. *Conclusion* : Nous rapportons ici le cas d'une patiente ayant présenté une acidocétose de jeûne. En dehors des conséquences de cette acidocétose, le challenge se trouve également lors de la reprise de l'alimentation orale afin d'éviter un syndrome de renutrition inappropriée potentiellement fatal.

Mots clés : cétose, jeûne prolongé, corps cétoniques, cétonurie, cétonémie, syndrome de renutrition

Abstract. Ketosis is a metabolic situation involving an increase in blood and urine concentrations of ketones that, when prolonged, leads to acidosis. Moderate ketosis usually appears after a fast of a few hours, but its prolongation exposes to hyperketosis. *Observation*: A 25-year-old woman presented to the emergency department for coercitive vomiting. She was fasting for a long time in a spiritual setting and had a restricted diet limited to water and vitamin supplements. Clinical and biological assessment was in favour of fasting ketoacidosis. Evolution was favorable with intravenous hydration, poly-ionic and micronutrient supplementation and a gradual resumption of oral feeding. *Conclusion*: We report the case of a patient with fasting ketoacidosis. Besides consequences of this ketoacidosis, the challenge was also in resuming oral feeding in order to avoid a potentially fatal inappropriate renutrition syndrome.

Key words: ketosis, starvation, ketone bodies, ketonemia, ketonuria, refeeding syndrom

Article reçu le 26 novembre 2019, accepté le 10 avril 2020

La cétose est une situation métabolique associant une augmentation des concentrations sanguines et urinaires de corps cétoniques qui, lorsqu'elle est prolongée, entraîne une acidose. Cette condition est appelée acidocétose. Une cétose modérée apparaît généralement après un jeûne de

12 à 14 heures mais la prolongation du jeûne expose à une hypercétose. Chez un individu non diabétique, l'hypercétose est une entité rare au vu des mécanismes de régulation énergétique, mais elle peut apparaître lors d'une absence prolongée d'apports alimentaires et par conséquent d'un déficit énergétique. Nous rapportons ici le cas d'une jeune femme ayant effectué un jeûne prolongé de 26 jours, avec une hypercétose majeure et des difficultés de réalimentation.

Correspondance : L. Alix
<Lilian.alix@chu-rennes.fr>

L'observation

Une patiente de 25 ans, originaire du Cameroun, sans antécédent particulier et ne prenant aucun traitement au long cours s'est présentée aux urgences pour vomissements. Cette patiente effectuait un jeûne prolongé dans un cadre spirituel et avait restreint son alimentation depuis 26 jours à de simples apports hydriques ainsi qu'une supplémentation vitaminique et en oligo-éléments. Elle présentait depuis 72 heures des vomissements bilieux, de plus en plus fréquents, jusqu'à 10 épisodes par jour, se déclenchant désormais lors de la moindre ingestion d'aliments ou d'eau.

À l'examen clinique la patiente était apyrétique, l'hémodynamique conservée. On notait une sécheresse des muqueuses et un pli cutané modéré. L'abdomen était souple, dépressible et indolore, les bruits hydro-aériques étaient bien perçus. Le reste de l'examen clinique était sans particularité. Le poids à l'entrée dans le service était de 79 kg, l'indice de masse corporelle à 29,4 kg/m².

Sur le plan biologique, le bilan réalisé à l'admission et les jours suivants sont présentés dans le *tableau 1*. À l'admission, il était retrouvé sur la bandelette urinaire un pH à 5, une cétonurie à 3+ (entre 5 et 15 mmol/L), du sang 1+, une protéinurie 1+, des leucocytes et des nitrites négatifs. Il était donc observé une cétonurie majeure, dans un contexte d'euglycémie. À l'admission, la chlorémie était à la limite inférieure des valeurs de référence. Le bilan Redox mettait en évidence une cétonémie très importante avec des acides gras libres discrètement augmentés, en lien avec le jeûne et non avec une stéatose hépatique non alcoolique (*tableau 1*).

La stratégie thérapeutique reposait sur une hydratation intraveineuse par trois litres de glucose 5 % par jour, du sodium 4 g/L et du potassium 2 g/L, associée à une supplémentation intraveineuse polyvitaminique (notamment en thiamine), en phosphore, en magnésium et en oligo-éléments. Il n'a pas été administré d'insuline exogène afin d'éviter une hypoglycémie.

L'évolution était favorable avec une régression des nauées et des vomissements dans les 24 heures, permettant une reprise très prudente de la réalimentation *per os*. Le protocole de renutrition, élaboré par un médecin nutritionniste et une diététicienne, a consisté en une reprise très progressive de l'alimentation avec une augmentation régulière des apports répartis en trois repas : 500 kcal/j à J1, 750 kcal/j à J2, 1 000 kcal/j à J3 et J4, 1 500 kcal/j à J5 et J6 puis 1 800 kcal/j à partir de J7. Le ionogramme sanguin, la fonction rénale, le bilan hépatique, la magnésémie et la phosphorémie étaient surveillés toutes les 48 heures au cours de la première semaine. À la sortie d'hospitalisation, le ionogramme sanguin, la calcémie, la phosphorémie et la magnésémie étaient tous normalisés. La patiente avait repris près de 4 kg, principalement en lien avec la réhydratation.

Le point de vue du biologiste

La cétose de jeûne est une cause rare d'acidocétose qu'il ne faut pas négliger, surtout dans un cas de jeûne prolongé comme rapporté ici. Elle se définit par une réduction de l'apport calorique, une diminution de la glycémie, la présence d'une cétonurie et d'une élévation des corps cétoniques sanguins avec prédominance du β -hydroxybutyrate. En dehors d'un jeûne prolongé, les autres étiologies d'acidocétose sont [1-7] :

- l'acidocétose alcoolique (perturbation de la balance NADH/NAD⁺ par métabolisation de l'éthanol *via* l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénase) ;
- l'acidocétose diabétique (déficit énergétique causé par l'insulinopénie) ;
- la cétose de jeûne chez la femme enceinte et chez la femme allaitante ;
- les causes iatrogènes (acidocétose euglycémique et complication des inhibiteurs de SGLT-2 ; glucocorticoïdes, neuroleptiques par exemple) ;
- certaines maladies héréditaires du métabolisme (notamment aciduries organiques en décompensation, déficit de la cétolyse, cytopathies mitochondriales).

La *figure 1* synthétise les étiologies présentées et les mécanismes biochimiques menant à l'acidocétose.

La production de corps cétoniques, ou cétogénèse, est un processus physiologique permettant, lorsque les réserves glucidiques (glucose libre ou réserves sous forme de glycogène) sont épuisées, la production d'énergie à partir de l'oxydation des acides gras. Un jeûne prolongé va entraîner un déficit énergétique cellulaire : au bout de 24 à 72 heures, le glucose n'est plus disponible. La gluconéogenèse et l'oxydation des acides gras vont prendre le relais pour maintenir une homéostasie énergétique. Les acides gras issus de la lipolyse vont entrer dans la mitochondrie *via* la navette carnitine et subir la bêta-oxydation au sein de la matrice mitochondriale. Une succession de quatre réactions enzymatiques permet de transformer l'acyl-CoA d'un acide gras mitochondrial en acétyl-CoA et en un acyl-CoA à (n-2) carbones. L'acétyl-CoA ainsi formé va permettre la synthèse de corps cétoniques : l'acétoacétate d'une part, *via* la cétothiolase, l'HMG-CoA synthase et l'HMG-CoA lyase, et le β -hydroxybutyrate, d'autre part, par réduction de l'acétoacétate par la 3-hydroxybutyrate déshydrogénase. L'acétoacétate est également spontanément décarboxylé en acétone. Acétoacétate, β -hydroxybutyrate et acétone sont appelés par abus de langage les « corps cétoniques », produits de la cétogénèse. En cas de jeûne très prolongé, le revers de la production hépatique en quantité supraphysiologique de ces « corps cétoniques » sera l'acidocétose. En effet, l'acide acétoacétique et le β -hydroxybutyrate sont des composés carboxyliques d'acidité modérée (respectivement de pKa 4,02 et 4,41). Leur accumulation dans le

Tableau 1. Evolution des paramètres biologiques au cours de la prise en charge de la patiente.

	Paramètre (valeurs usuelles)	T0	T+12h	T+24h	T+48h	T+72h	T+120h	T+144h	T+9 jours
Gazométrie	pH (7,38-7,42)		7,40						
	pO ₂ (80-105 mmHg)		110						
	pCO ₂ (37-42 mmHg)		34						
	CO ₂ T (23-27 mmol/L)		22						
	HbO ₂ (95-97 %)		97						
	Hb totale (11,5-16,0 g/dL)		13						
	Contenu en O ₂ (20-23 mL/dL)		17,8						
	Base Excess (-3 ; 3 mmol/L)		-3,4						
Ionogramme	Sodium (136-145 mmol/L)	144		145	139	144	146	141	142
	Potassium (3,4-4,5 mmol/L)	3,2		3,0	3,1	3,5	3,3	3,4	4,1
	Chlore (98-107 mmol/L)	98		107	104	108	104	100	104
	Bicarbonates (22-31 mmol/L)			20	23	24		28	26
	Calcium (2,21-2,62 mmol/L)			2,26	2,09	2,07	2,13	2,21	2,33
	Phosphore (0,80-1,60 mmol/L)			0,78	0,65	0,84	1,72	1,26	1,05
	Magnésium (0,65-1,05 mmol/L)					0,45	0,49	0,58	0,69
	Trou anionique (8-16 mmol/L)								16,1
	Glycémie (4,1-6,0 mmol/L)	4,7		6,6	5,9	6,1		4,9	4,6
	Fonction rénale	Urée (2,8-8,1 mmol/L)	1,4		1,4	0,7	<0,5	0,7	0,8
Créatinine (45-84 µmol/L)		60		58	58	56	52	58	58
DFG (> 90 mL/min) (CKD-EPI)		123		124	124	125	129	124	124
Protéines totales (64-83 g/L)		88		69	59	57	60	61	66
CRP (< 5 mg/L)		1,8							
Fonction hépatique	Bilirubine totale (5-15 µmol/L)	10		9	10	6	5	7	5
	Bilirubine directe (0-5 µmol/L)	5		5	5	2	2	3	<2
	Bilirubine indirecte (0-10 µmol/L)	5		4	5	4	3	4	
	ASAT (0-32 UI/L)	37		20	18	16	17	17	20
	ALAT (0-34 UI/L)	32		20	19	17	17	14	19
	PAL (35-105 UI/L)	64		47	42	41	47	47	44
	GGT (7-38 UI/L)	16		13	11	12	11	12	11
	HCG (< 5 UI/L)	< 1							

Tableau 1. Evolution des paramètres biologiques au cours de la prise en charge de la patiente (*Suite*).

	Paramètre (valeurs usuelles)	T0	T+12h	T+24h	T+48h	T+72h	T+120h	T+144h	T+9 jours
Bilan Redox	Acide lactique (veineux : 0,5-2,2 mmol/L artériel : 0,5-1,6 mmol/L)		0,77						
	Acide pyruvique ($< 150 \mu\text{mol/L}$)		41						
	Lactate/pyruvate (8-24)		19						
	Glycémie (sur déprotéinisé) (3,9-6,1 mmol/L)		7,2						
	3-OH-butyrate (0-300 $\mu\text{mol/L}$)		3422						
	Acéto-acétate (0-400 $\mu\text{mol/L}$)		1436						
	3OHB + AA (0-700 $\mu\text{mol/L}$)		4858						
	3OHB / AA (à jeun : $< 2,5$; post prandial : > 1)		2,38						
	Acides gras libres (0,1-0,45 mmol/L)		0,91						
Hormonologie	TSH (0,270-4,20 $\mu\text{U/mL}$)		0,54						
	Vitamine 25 OH D (30-60 ng/mL)		9						

sang et les urines (cétonémie et cétonurie) peut entraîner une diminution des réserves alcalines. Au pH plasmatique, ces acides faibles vont s'ioniser et libérer des ions H^+ plasmatiques qui vont provoquer une acidose métabolique lorsque les mécanismes de compensation sont débordés. L'élimination rénale des corps cétoniques sous forme de sels de sodium et de sels de potassium est responsable d'une perte importante de ces deux cations. Parallèlement, l'anion chlore est réabsorbé. Cette élimination est diminuée en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle qui peut être secondaire à l'hypovolémie. L'élimination pulmonaire grâce au système tampon bicarbonate - CO_2 permet de transformer l'acide fort H^+ en présence de base faible (bicarbonate) en CO_2 volatile. L'élimination par hyperventilation atteint cependant un maximum lorsque la réserve alcaline est inférieure à 10 mEq/litre. L'acidose grave peut ensuite provoquer, en s'intensifiant, une dépression respiratoire. Elle est également responsable d'une diminution de la contractilité myocardique et d'une diminution du tonus vasculaire, avec baisse de la sensibilité aux catécholamines endogènes, entraînant finalement un collapsus cardiovasculaire.

Lors d'un jeûne prolongé, du fait de la carence d'apports protéino-énergétiques et en électrolytes, les concentrations extracellulaires et intracellulaires de potassium, phosphore (ou ions phosphate), magnésium et calcium diminuent,

en lien avec la diminution de l'énergie intracellulaire disponible pour le maintien du pompage ionique actif [8]. L'hypomagnésémie et l'hypophosphorémie observées sont communes et ne peuvent être compensées sans apports.

Une fois épuisées les réserves en glycogène, l'adaptation au jeûne passe par une phase de cétogenèse et dite « protéique » au cours de laquelle les besoins en glucose du cerveau sont couverts par la néoglucogenèse provenant essentiellement des acides aminés issus de la protéolyse musculaire (acides aminés glucoformateurs : alanine et glutamine) et du glycérol issu de la lipolyse. Cette phase a essentiellement lieu au début du jeûne avec une consommation importante de protéines. Rapidement, la cétogenèse se met en place, inhibant la protéolyse, pour épargner les protéines. Les corps cétoniques vont servir de source d'énergie pour le cerveau. Dès lors qu'un jeûne prolongé se met en place (> 10 jours environ), la néoglucogenèse, qui se fait principalement à partir de la protéolyse musculaire, reprend fortement, conduisant à une perte progressive de masse musculaire.

Progressivement, au bout de 10 à 20 jours de jeûne, les réserves en thiamine ou vitamine B1, zinc, magnésium, vitamine PP, entre autres, vont également s'épuiser. Or, ce sont des cofacteurs essentiels à de nombreuses enzymes des voies métaboliques d'oxydation du glucose, de la

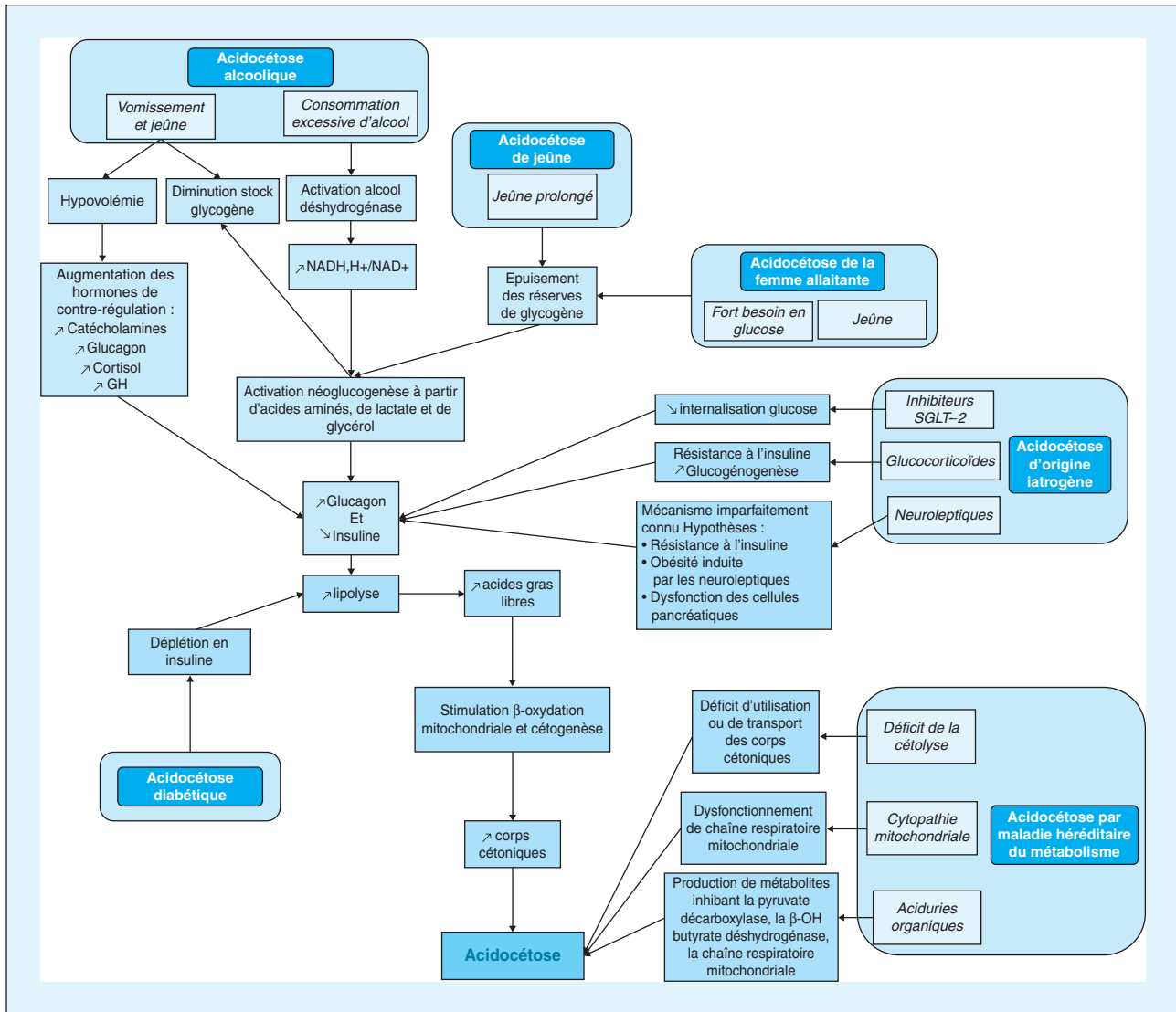


Figure 1. Mécanismes biochimiques des différentes étiologies de l'acidocétose.

protéolyse, du cycle de Krebs. L'organisme s'adapte alors à ces modifications et le jeûne peut encore être toléré plusieurs mois mais seulement s'il n'est pas absolu.

Le point de vue du clinicien

Le traitement de l'acidocétose de jeûne repose sur une hydratation hydrosodée et glucosée afin de provoquer rapidement la clairance des corps cétoniques et la correction de l'hypovolémie. L'administration d'insuline peut être envisagée mais reste controversée [9]. La reprise de l'alimentation orale doit être très progressive et la surveillance clinique et biologique du patient est essentielle

afin de prévenir le syndrome de renutrition inappropriée (SRI), pouvant se manifester par un déséquilibre électrolytique potentiellement fatal [8, 10]. En effet, lors de la renutrition, et en particulier avec l'administration de glucose, la sécrétion résultante d'insuline va stimuler le mouvement du potassium, du phosphate (par ex. la 1^{re} réaction de la glycolyse est une phosphorylation) et du magnésium depuis le compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire [8], entraînant ou aggravant une hypokaliémie, une hypophosphorémie et une hypomagnésémie. L'hypokaliémie expose le patient à un risque d'arythmie voire d'arrêt cardiaque. La déplétion chronique en phosphore peut entraîner un dysfonctionnement cellulaire global, de par son rôle dans le stockage d'énergie sous forme

d'ATP. Le magnésium étant un cofacteur de nombreuses enzymes de la phosphorylation oxydative permettant la production d'ATP, une hypomagnésémie peut être responsable d'une dysfonction cardiaque et de complications neuromusculaires [10].

En pratique pour prévenir le SRI, il est recommandé de supplémenter en potassium, phosphore, magnésium, vitamines et oligoéléments les deux jours précédant la renutrition et jusqu'à 7 à 10 jours après. Il faut démarrer avec des apports énergétiques de 10-15 kcal/kg de poids actuel/jour et de n'atteindre la cible énergétique de 25 kcal/kg/jour qu'au 7^e jour [11]. Il faut également monitorer régulièrement le ionogramme sanguin, la fonction rénale, le bilan hépatique, la magnésémie et la phosphorémie pour adapter la supplémentation si nécessaire.

En dehors de l'anamnèse, le diagnostic d'acidocétose de jeûne repose sur les paramètres biochimiques tels que : glycémie, cétonurie et cétonémie, urémie, créatininémie, électrolytes sanguins, calcul du trou anionique ou osmolalité, gaz du sang artériel. La cétonémie peut être évaluée par la réalisation de point(s) Redox (balance mitochondriale $[NAD^+]/[NADH]$), permettant de doser en plus des acides gras libres et du glucose, le lactate, le pyruvate, l'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate. La mesure directe du β -hydroxybutyrate et de l'acétoacétate plasmatiques est plus sensible et plus spécifique que la mesure des corps cétoniques urinaires.

Conclusion

Nous rapportons ici le cas d'une patiente ayant présenté une acidocétose de jeûne avec euglycémie, dont l'issue a été favorable grâce à une prise en charge adaptée, malgré une réalimentation difficile. En dehors des conséquences de cette acidocétose, le challenge se trouve également lors de la réalimentation afin d'éviter un syndrome de renutrition potentiellement fatal.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a review. *Curr Diabetes Rev* 2017; 13: 315-21.
2. Chausse JM, Paruk F, Motilall S, Soma-Pillay P, Ndaba S. Starvation ketoacidosis in pregnancy presenting as euglycaemic, high anion gap metabolic acidosis: A case report highlighting the significance of early recognition and prompt intervention. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde* 2018; 108: 636-9.
3. Sloan G, Ali A, Webster J. A rare cause of metabolic acidosis: ketoacidosis in a non-diabetic lactating woman. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017; 2017.
4. Sinha N, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. Starvation ketoacidosis: a cause of severe anion gap metabolic acidosis in pregnancy. *Case Rep Crit Care* 2014; 2014: 906283.
5. Usman A, Makmor Bakry M, Mustafa N, Rehman IU, Bukhsh A, Lee SWH, et al. Correlation of acidosis-adjusted potassium level and cardiovascular outcomes in diabetic ketoacidosis: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2019; 12: 1323-38.
6. Frise CJ, Mackillop L, Joash K, Williamson C. Starvation ketoacidosis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167: 1-7.
7. Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33.
8. Khan LUR, Ahmed J, Khan S, Macfie J. Refeeding syndrome: a literature review. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011.
9. Hammerbeck H, Holland MR. Starvation ketoacidosis: treatment pitfalls. *J Intensive Care Soc* 2017; 18: 265.
10. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008; 336: 1495-8.
11. Quilliot D, Bachmann P, Bouteloup C, Guex E, Petit A, Thibault R, et al. *Syndrôme de renutrition inappropriée*. Paris : Editions de la SFNEP, 2012, p. 73-9.