

Physiopathologie et implication clinique

Le rôle des cétones dans la grossesse

La grossesse entraîne de multiples modifications du métabolisme du glucose, contribuant à l'augmentation physiologique de la cétonémie et de la cétonurie. Certains facteurs peuvent exacerber la situation avec des conséquences négatives pour le fœtus et la grossesse. À quoi faut-il faire attention?

Dr méd. Sara De Giorgi^a, Dr méd. Christophe Kosinski^a, Dr méd. Hélène Legardeur^b, Olivier Le Dizes^a, Prof. Dr méd. Jardena J. Puder^b
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois; ^a Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Département de Médecine; ^b Service d'Obstétrique, Département femme-mère-enfant

Introduction

Les corps cétoniques pendant la grossesse présentent un substrat alternatif au glucose, qui fonctionne comme carburant pour garantir le métabolisme de la mère et du fœtus. Il s'agit d'un mécanisme d'adaptation fondamentale, mais une exposition plus élevée et/ou prolongée peut malheureusement amener à des conséquences délétères pour la grossesse et le bébé.

Le but de cet article est de passer en revue les différents mécanismes physiopathologiques et les effets des corps cétoniques durant la grossesse, ainsi que de proposer des applications pratiques pour la clinique.

Physiopathologie

Il existe trois sortes de corps cétoniques: l'acétoacétate (AcAc), le 3- β -hydroxybutyrate (BHB) et l'acétone. L'AcAc est produit physiologiquement suite à la dégradation des acides gras dans certaines conditions (carence en glucose, carence en insuline, jeûne prolongé, exercice), et le BHB suite à la réduction de l'AcAc dans la mitochondrie. L'acétone, connu pour cette odeur caractéristique de pomme pourrie dans l'haleine, est généré par la décarboxylation spontanée de l'AcAc. Pendant les périodes de carence en glucose, les corps cétoniques jouent un rôle clé dans la préservation de l'utilisation du glucose et la réduction de la protéolyse. On définit communément différents niveaux de cétose: une valeur $<0,6$ mmol/l montre l'absence d'élévation significative de corps céto-

niques dans le sang (par exemple en condition de jeûne), on parle de cétonémie significative en cas de valeur $>1,0$ mmol/l, et une valeur $>3,0$ mmol/l indique la présence d'une cétose grave voire même d'une acidocétose selon la répercussion sur l'équilibre acido-basique [1]. Certaines conditions, telles qu'un exercice prolongé, un régime alimentaire insuffisant pendant la grossesse ou un régime céto-gène, peuvent entraîner une augmentation des corps cétoniques. L'augmentation résulte d'une disponibilité insuffisante de glucose conduisant à une dégradation accrue des graisses en acides gras qui peuvent être oxydés dans le foie pour former les corps cétoniques.

Chez la femme enceinte, des multiples modifications au niveau du métabolisme du glucose interviennent, telles qu'une augmentation de la résistance à l'insuline, une augmentation de l'excrétion et de l'utilisation du glucose, une augmentation de la gluconéogenèse hépatique au troisième trimestre de la grossesse et une lipolyse accélérée. Ceci contribue à une augmentation physiologique de la cétonémie et de la cétonurie durant la grossesse. Cette situation peut encore être exacerbée en cas de jeûne, notamment dans le contexte de nausées ou vomissements surtout en début de grossesse, ou en cas de carence (absolue ou relative) en insuline qui entraîne une augmentation de la lipolyse. En cas de diabète gestationnel (DG), même avec un contrôle glycémique adéquat, il semblerait que les taux de corps cétoniques soient plus élevés

que chez de femmes sans DG. Les corps cétoniques passent le placenta par diffusion passive de la mère au fœtus. La concentration plasmatique des corps cétoniques chez la mère est le double de la concentration fœtale, créant un gradient de concentration qui permet le passage [1].

Epidémiologie

Pendant la grossesse, l'incidence du DG est autour de 10,9% en Suisse. Cette incidence pour tous type de diabète au niveau international est entre 6 et 25% selon les études, et il s'agit d'un DG dans 90% des cas.

Si dans certaines conditions une cétose légère est physiologique, très peu de données sont disponibles dans la littérature sur l'impact clinique d'une cétonémie élevée pendant la grossesse. En revanche, les effets délétères d'une situation extrême de décompensation acidocétosique sont connus. La distinction entre une cétose sévère et une acidocétose n'est pas bien définie, raison pour laquelle l'éviction de tous facteurs favorisants reste important.

La survenue d'une acidocétose diabétique (ACD) pendant la grossesse est variable selon la littérature, avec une incidence rapportée entre 0,5 et 10% des femmes diabétiques pendant la grossesse. L'ACD était considérée comme une complication typique du diabète de type 1 (DT1), mais actuellement des cas ont été reportés aussi chez les femmes atteintes d'un



© Kastob80 / Dreamstime

Un contrôle strict de la glycémie pendant la grossesse est essentiel.

Tableau 1: Facteurs favorisant la production de corps cétoniques

- Jeûne prolongé
- Régime alimentaire inadéquat ou cétogène
- Vomissements répétés
- Gastroparésie
- Exercice prolongé
- Diabète mal contrôlé et/ou oubli des injections
- Dysfonctionnement de la pompe à insuline
- Diabète non diagnostiqué
- Corticothérapie pour maturation pulmonaire

diabète de type 2 (DT2) ou d'un DG. Chez les femmes avec un DT1, l'absence partielle ou totale d'insuline endogène complique la physiologie de la grossesse. Durant la grossesse, il y a d'un côté un risque augmenté d'une ACD lors d'une période de jeûne («accelerated starvation») et puis un état anabolique au début et un état catabolique vers la fin de la grossesse. Ceci favorise la lipolyse et rend les patientes plus susceptibles à une acidocétose. En cas de DT2, l'augmentation de la résistance à l'insuline, chez des femmes avec déjà une résistance préexistante, mène à des besoins en insuline augmentés afin de prévenir une évolution vers l'acidocétose [2].

Même si très rares (0,8–1,1% des ACD), des cas d'acidocétose euglycémique ont été décrits chez des femmes enceintes avec un diabète pré-existant et aussi avec un DG. Les mécanismes ne sont pas toujours clairs, mais les hypothèses se basent sur la combinaison de multiples facteurs favorisant la synthèse de corps cétoniques pendant la grossesse: lipolyse accélérée, probable augmentation de l'excrétion rénale de glucose (augmentation de la filtration rénale pendant la grossesse), augmentation de l'utilisation du glucose par la mère induite par l'influence des hormones telles que l'œstrogène et la progestérone et aussi l'hémodilution pendant la grossesse. D'autres facteurs non grossesse-dépendants sont une éventuelle infection concomitante ou un jeûne prolongé, comme le Ramadan (tab. 1) [2].

Présentation clinique

Les symptômes éventuelles d'ACD ont la tendance à apparaître plus précocement, mais ne sont pas différents de ceux hors grossesse. Les patientes présentent habituellement une sensation de malaise généralisé, haleine cétonique type pomme aigre, nausée, vomissements, polyurie, polydipsie, faiblesse, tachypnée et signes de déshydratation. Des douleurs abdominales peuvent être accompagnées par des

contractions utérines. Dans des situations sévères, les patientes peuvent présenter une respiration de Kussmaul, léthargie, et signes d'atteinte du système nerveux central, tels que désorientation, obnubilation et coma dus à l'œdème cérébral [2].

Prise en charge

L'ACD est une urgence médicale et obstétricale qui nécessite une prise en charge spécialisée. Les principes de prise en charge de l'ACD sont les mêmes indépendamment de la présence d'une grossesse. Ils consistent en une hydratation intraveineuse adéquate selon la situation clinique, un traitement par insuline intraveineuse, une correction de l'acidose et troubles électrolytiques. Un monitoring strict de la mère et du fœtus est primordial compte tenu de la répercussion potentielle sur le bien être fœtal [2].

Méthodes de mesures des corps cétoniques

Il y a deux possibilités pour mesurer des corps cétoniques: par bandelettes urinaires ou en capillaire par bandelettes sanguines spécifiques. Les bandelettes urinaires (p.ex. KETO-DIABUR-TEST® 5000, Combur®, Ketostix®) mesurent surtout/uniquement l'AcAc (et un peu l'acétone), les résultats sont semi-quantitatifs selon les couleurs et vont de trace à +, ++ et +++. Les deux dernières zones réactives correspondent à une cétonurie modérée et sévère. Les bandelettes pour les mesures sanguines en capillaire mesurent le BHOB, qui sont les cétones principaux responsables de l'acidocétose diabétique. En Suisse, on peut actuellement mesurer les corps cétoniques en capillaire par des lecteurs FreeStyle Libre® 1 & 2 ainsi que par le FreeStyle Neo® de chez Abbott. Le FreeStyle Libre® 1 et le FreeStyle Neo® sont commercialisés en tant que lecteur de glycémies capillaires, ils peuvent être prescrits aisément en utilisant la position LiMA adéquate (21.02.01.00.1). Ils sont disponibles auprès des pharmacies et de certaines associations de patients comme les associations cantonales du diabète. Le FreeStyle Libre 2® en revanche est disponible uniquement via la société Abbott où il est commercialisé en tant qu'appareil de mesure de la glycémie en continu.

Peu d'études ont directement mesuré la corrélation entre les concentrations mesurées par bandelettes urinaires et le BHOB dans le sérum. Chez une cohorte de femmes avec DG, la prévalence de corps cétoniques positifs dans l'urine était beaucoup plus haute que dans le sérum (36 vs 5%, $p < 0,001$) et beaucoup de femmes avec des concentrations modérées et hautes (+ + – + + +) avaient des corps cétoniques

sériques dans la norme. L'excrétion rénale des corps cétoniques n'est pas linéaire, car ils sont absorbés et excrétés dans le rein, l'urine reste des heures dans la vessie avant son excrétion et les mesures urinaires sont aussi influencées par la déshydratation. Chez des femmes avec un DG et un bon contrôle glycémique et sans maladie particulière, on trouve une cétonurie dans 22% de cas dont 1/3 sont trouvées à d'autres moments qu'à jeun le matin. On observe d'ailleurs souvent aussi des valeurs plus élevées de corps cétoniques avant le repas du soir qu'à jeun le matin en utilisant les bandelettes sanguines en capillaires.

Compte tenu de ces variations, nous conseillons des mesures des corps cétoniques en capillaire. Chez des femmes avec un DG, la cétonémie est légèrement plus élevée que des patientes enceintes sans DG, mais la différence n'est très probablement pas cliniquement relevante.

Pendant la grossesse, chez des femmes sans diabète, les valeurs vont en général de 0,1–0,2 mmol/l. Comme hors grossesse, il est discuté d'accepter les valeurs jusqu'à <0,5–0,6 mmol/l après une nuit à jeun.

Effets sur le fœtus

Hors grossesse, les corps cétoniques sont un substrat énergétique important pour le cerveau, mais durant la grossesse l'exposition à des environnements riches en corps cétoniques peut affecter le développement neurologique du fœtus. Par contre, le seuil exact et la durée de l'exposition maximale ne sont pas clairs.

Malformations

Parmi les effets les plus étudiés nous retrouvons l'impact de la cétonémie sur le développement du tube neural. Horton et al. déjà en 1983 avaient démontré que la présence de corps cétoniques impacte négativement le développement des embryons des souris, en particulier au niveau du tube neural. Les effets étaient dose- et âge gestationnel-dépendants, avec des conséquences plus sévères chez les embryons plus jeunes. La malformation la plus fréquente retrouvée était l'inhibition ou le retard de la fermeture du tube neural.

En 2013, les images radiologiques chez des souris nouveau-nés pour lesquels la mère avait été nourrie avant et pendant la grossesse avec une diète standard versus une diète cétogène montrent un écart de développement dans différentes structures cérébrales. Le cerveau des souris de mère avec diète cétogène avait une diminution bilatérale du cortex cérébral, l'hippocampe, le corpus calleux, la fimbria, et les ventricules latéraux, mais une augmentation relative du volume de l'hypothalamus et de la medulla.

Chez l'être humain, d'autres possibles mal-

formations ont été corrélées avec la présence d'une cétonémie élevée, telles que la fente palatine, la fente labiale, des malformations du système cardiovasculaire, du système nerveux central (anencéphalie ou spina bifida) et malformations du tract digestif.

Sur le plan cardiaque, l'ACD chez les femmes enceintes induit une tachycardie fœtale suivie par des décélérations tardives et sévères du fœtus. Chez les souris, l'exposition prolongée à une cétose peut diminuer l'absorption du glucose par les cardiomyocytes avec des effets délétères sur l'utilisation cardiaque du glucose. L'augmentation du stress oxydatif associé peut aussi interférer avec le transport du glucose au niveau du placenta.

Concernant un autre organe vital, le rein, des études *in vitro* ont montré un impact des corps cétoniques au niveau de la croissance cellulaire et la production de collagène dans les cellules rénales, mais il n'y a pas d'études *in vivo* disponibles.

Différents marqueurs d'inflammation vasculaire semblent être influencés par la cétonémie, et une corrélation positive entre le taux de BOHB maternel chez des femmes entre 34–36 semaines d'aménorrhée et une polycytémie chez les nouveau-nés a été décrite [3].

Développement neurocognitif

Il y a des évidences que l'exposition du cerveau à des doses élevées de corps cétoniques pendant la vie fœtale peut avoir un impact sur le développement neurocognitif et psychomoteur

de l'enfant après la naissance. Rizzo et al. a évalué 196 enfants nés de femmes diabétiques. Les tests neurocognitifs et psychomoteurs (basé sur «Bayley Scales of Infant and Toddler Development» et «Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency») chez les enfants à l'âge de 2, 6 et 9 ans ont montré que les résultats de ces tests étaient inversement corrélés au taux de BOHB de la mère pendant la grossesse et après la naissance. Une étude similaire basé sur les résultats du «Neonatal Behavioral Assessment Scale» et «Stanford-Binet Intelligence Scale» montrait que le QI des enfants était inversement corrélé avec le taux de BOHB au 2^{ème} trimestre de grossesse des mères [3].

La figure 1 donne un aperçu des conséquences fœtales d'une acidocétose.

Complications périnatales

En 2018, Huang a monitoré 570 femmes enceintes avec un diabète, réparties en 3 groupes selon le taux de corps cétoniques urinaires (négatif: $-/\pm$, modéré: $+/\pm$, et sévère: $+++/++++$). Les différents groupes ont été comparés en prenant en considération les complications du peri-partum, il a été mis en évidence une corrélation entre la cétonurie et les décélérations récurrentes ou bradycardie fœtale («Fetal heart rate» degré III), la contamination sévère du liquide amniotique méconial et l'hémorragie post-partum. Les femmes avec la cétonurie plus élevée ont eu un travail plus long et ont plus souvent recours à une

extraction instrumentale.

Concernant le poids du bébé à la naissance, rappelons qu'un des facteurs de macrosomie, soit un poids du nouveau-né ≥ 4000 g, est lié à l'hyperinsulinisme et l'hyperglycémie pendant la grossesse. Une étude rétrospective chez 1981 femmes diabétiques avec un bébé macrosome a évalué les différents facteurs de risques comme les corps cétoniques, les lipoprotéines à hautes densité et les triglycérides. Une association avec les corps cétoniques semble probable mais les mécanismes sous-jacents entre les cétones et la macrosomie restent inconnus [3].

Prévention et éducation des patientes

L'éducation doit absolument se faire pour l'ACD: les patientes atteintes d'un diabète avant la grossesse devraient être informées et éduquées concernant le risque d'ACD, les facteurs favorisants et le type de surveillance nécessaire. En particulier, elles doivent être aidées à comprendre l'importance fondamentale de la compliance diététique, de l'activité physique, et de la surveillance stricte des valeurs glycémiques.

Elles doivent identifier les facteurs précipitants, les signes et les symptômes d'une ACD. Les patientes devraient recevoir l'éducation nécessaire au dosage des corps cétoniques capillaires, en cas d'hyperglycémie importante (>15 mmol/l), en cas de jeûne prolongé ou dans des situations à risque (gastroentérite, fièvre) et, si po-

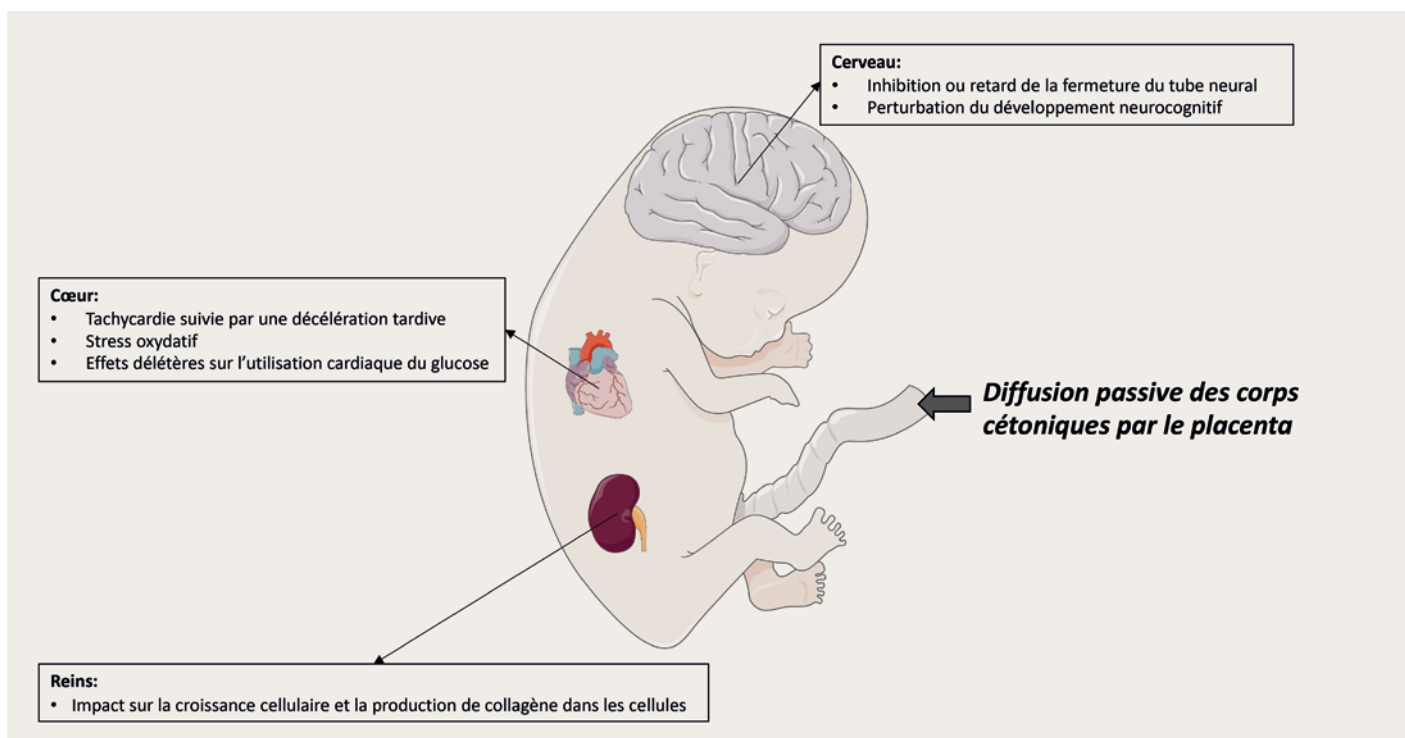


Figure 1: Conséquences fœtales d'une acidocétose [5] (la figure a été créée en utilisant des images de Servier Medical Art par Servier, qui sont sous licence Creative Commons Attribution 3.0 unported license [https://creativecommons.org/licenses/by/3.0]: https://smart.servier.com).

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15:412–26.
- 2 Dalfrà MG, Burlina S, Sartore G, Lapolla A. Ketoacidosis in diabetic pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:2889–95.
- 3 Qian M, Wu N, Li L, Yu W, Ouyang H, Liu X, et al. Effect of Elevated Ketone Body on Maternal and Infant Outcome of Pregnant Women with Abnormal Glucose Metabolism During Pregnancy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:4581–8.
- 4 Tanner HL, Dekker Nitert M, Callaway LK, Barrett HL. Ketones in Pregnancy: Why Is It Considered Necessary to Avoid Them and What Is the Evidence Behind Their Perceived Risk? *Diabetes Care.* 2021;44:280–9.
- 5 Smart.servier.com [Internet]. SERVIER MEDICAL ART [cited 2022 Aug 30]. Available from: [https:// smart.servier.com](https://smart.servier.com).

Tableau 2: Recommandations de prise en charge

Cétonémie capillaire >0,6 mmol/l sans diabète	<ul style="list-style-type: none"> • Traiter la cause • Dans 90% des cas, besoin d'augmenter les apports de glucides per os ou iv
Cétonémie capillaire >0,6 mmol/l avec diabète	Contacter médecin et vérifier acidose <ul style="list-style-type: none"> • Si acidose: traiter selon protocole de l'acidocétose • Si pas acidose: augmenter les apports en glucides et l'insuline
Nous recommandons de mesurer les cétones 1–2x/jour en présence de facteurs favorisants (plus fréquemment en cas de diabète, particulièrement si diabète type 1) et ceci idéalement par des bandelettes pour corps cétoniques en capillaire.	

sitifs, savoir qu'il faut rapidement consulter leur médecin (tab. 2).

Dans la littérature il y a peu d'études qui étudient et quantifient la quantité d'hydrates de carbone journalière recommandée chez les femmes enceintes. La plupart des recommandations se basent sur des propositions en pourcentage des apports journaliers et ainsi recommandant autour de 45% de l'apport énergétique total. En général, les sociétés savantes recommandent une consommation d'au moins 35% des glucides par rapport à l'apport énergétique total. Certaines, comme l'«International Federation of Gynecology and Obstetrics», l'«Academy of Nutrition and Dietetics» ou l'«American Diabetes Association» chiffrent le minimum des glucides journaliers recommandé à >175 g par jour. Cependant, le niveau de preuve est faible [4].

Perspectives

Compte-tenu du faible nombre d'études en lien avec les seuils pour les dosages de corps cétoniques (capillaires et urinaires) pendant la grossesse, il semble intéressant de systématiser ces mesures afin de pouvoir argumenter et enrichir la clinique. En particulier, il serait important d'avoir des réponses lors de situations qui posent question, notamment en cas de régime low-carb (<145/150 g dans la grossesse) dont on connaît le potentiel pouvoir céto-gène si la prise de glucides est <100g/jour. A l'heure actuelle, nous proposons de mesurer les cétones si la consommation de glucides est < 100g/jour, surtout si la répartition des glucides dans la journée n'est pas adéquatement distribuée et clairement en cas de prise <50g/jour. Un effet tératogène des régimes céto-gènes riches en graisses (HFKD), se caracté-

risant par une restriction en glucides <50 g/jour avec un apport ad libitum en graisses et en calories, est à considérer en vue de certains rapports de cas dans la littérature. Ainsi il reste aussi à clarifier l'impact d'une cétonémie élevée chez les fœtus humains, car les données à disposition se basent surtout sur des études in vitro ou chez les souris. En particulier il n'y pas assez de données à disposition concernant les cas particuliers de cétose sans acidose ou en cas d'acidocétose euglycémique.

L'essentiel pour la pratique

- L'augmentation modérée de la cétonémie et la cétonurie est physiologique pendant la grossesse mais elle peut être exacerbée par plusieurs facteurs favorisants qu'il convient de connaître afin d'éduquer les patientes.
- L'acidocétose diabétique reste une complication relativement rare de la grossesse, cependant, les études à disposition montrent que les conséquences sur la grossesse, sur le développement fœtal et sur l'accouchement peuvent être très sévères.
- L'acidocétose euglycémique est une entité rare mais possible en cas de grossesse, pour laquelle un dépistage actif est nécessaire.
- L'éducation des patientes diabétiques concernant les signes, les symptômes et les facteurs favorisants est fondamentale pour une prévention efficace.

Correspondance

Dr méd. Sara De Giorgi
 Consultation Diabète Gestationnel
 Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme
 Département de Médecine
 Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
 CH-1011 Lausanne
[sara.degiorgi\[a\]ehc.vd.ch](mailto:sara.degiorgi[a]ehc.vd.ch)

Remerciements

Nous remercions la Dresse Daniela Sofra, diabétologue installée à Lausanne, pour sa relecture.



Dr méd. Sara De Giorgi
 Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Département de Médecine, CHUV, Lausanne