

**UNIVERSITE DE NANTES**

**FACULTE DE PHARMACIE**

---

**ANNEE 2003**

**N°**

**THESE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

**HUGO MÉAS**

Né le 2 mars 1977 à Nantes.

*Présentée et soutenue publiquement le 21 mai 2003.*

**L-carnitine : Simple complément alimentaire ou médicament ?  
De son importance biochimique à son potentiel thérapeutique.**

**Président :**

**M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie**

**Membres du Jury :**

**M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie, directeur de thèse.**

**Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférence de Pharmacologie Générale.**

**M. Fabrice ROLAND, Pharmacien adjoint.**

**A l'intention de Monsieur le professeur A. PINEAU, professeur de toxicologie et doyen de la faculté de pharmacie de Nantes,**

*pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*

**A l'intention de Monsieur le professeur J-M. BARD, professeur de biochimie à la faculté de pharmacie de Nantes,**

*pour avoir fait une exception en acceptant d'être mon directeur de thèse et de m'avoir dirigé tout au long de ce travail. Pour vos compétences, votre gentillesse, vos précieux conseils et le temps passé à corriger ce travail, trouvez ici l'expression de toute ma reconnaissance.*

**A l'intention de Madame C. BOBIN-DUBIGEON, maître de conférence de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Nantes,**

*pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, recevez le témoignage de ma profonde gratitude.*

**A l'intention de Monsieur F. ROLAND, docteur en pharmacie,**

*pour avoir proposé avec enthousiasme d'être membre du jury et de juger ce travail, pour ton amitié sincère. Reçoit mes sincères remerciements.*

*Je tiens également à remercier le Docteur BERTHELOT , médecin au CHU d'Angers, pour son accueil chaleureux et pour m'avoir fourni ses travaux sur la carnitine.*

*Merci au Docteur LAVIANNE, directeur médical du laboratoire Sigma-Tau France, pour les documents envoyés.*

**A mes parents,**

*pour votre affection, votre amour et le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mes études. Pour m'avoir permis de réaliser ces études dans les meilleures conditions, je tiens tout particulièrement à vous exprimer le témoignage de ma gratitude.*

**A Julie,**

*pour ton amour infaillible, ta patience, ton soutien et tes encouragements tout au long de ces études pharmaceutiques, pour le bonheur que nous allons partager en accueillant notre premier enfant, trouve ici le témoignage de l'amour que je te porte.*

**A mes frères et sœurs,**

*pour votre soutien et votre amour, recevez l'expression de toute ma reconnaissance.*

**A ma famille et ma grand-mère que j'adore**

**A mes amis d'enfance et ceux rencontrés lors de mes études pharmaceutiques,**

*pour les bons moments passés ensemble et pour ceux à venir.*

<i>INTRODUCTION</i> .....	1
Première Partie: <u>Biochimie et fonctions de la carnitine</u> .....	3
<u>I- Historique</u> : .....	4
<u>II- Métabolisme de la carnitine</u> : .....	5
1- Apports exogènes : .....	5
a- Absorption : .....	7
b- Elimination et régulation : .....	7
2- Biosynthèse : .....	8
a- Etape n°1 : .....	10
b- Etape n°2 : .....	10
c- Etape n°3 : .....	11
d- Etape n°4 : .....	12
e- Etape n°5 : .....	12
<u>III- Rappels sur la <math>\beta</math>-oxydation</u> : .....	16
1- La $\beta$ -oxydation : .....	16
2- La chaîne respiratoire mitochondriale : .....	19
3- Bilan énergétique de la $\beta$ -oxydation : .....	20
4- Fonctions de la carnitine dans le transport des acides gras : .....	20
a- Acyl-CoA synthétase : .....	21
b- Les carnitine acyltransférases : .....	22
c- Carnitine/Acyl-carnitine translocase : .....	25
<u>IV- Fonctions de la carnitine</u> : .....	25
1- Transport des acides gras : .....	25
2- Rôle détoxifiant : .....	26
3- Rôle régulateur : .....	27
4- Rôle d'élimination des xénobiotiques : .....	27
5- Rôles divers : .....	28
<u>V- Dosage de la carnitine</u> : .....	28
1- Principe : .....	28
2- Etape pré-analytique : .....	29
a- Prélèvement sanguin : .....	29
b- Prélèvement d'urine : .....	29
c- Méthodes d'analyse : .....	29
d- Indications : .....	30
e- Valeurs normales : .....	30

Deuxième partie:Les déficits primaires et secondaires en carnitine..... 32

I- Déficit primaire : ..... 33

- 1- Déficit primaire systémique : ..... 33
  - a- Etiologie : ..... 33
  - b- Signes cliniques : ..... 35
- 2- Déficit primaire myopathique : ..... 36
  - a- Etiologie : ..... 36
  - b- Signes cliniques : ..... 36
  - c- Diagnostic biologique : ..... 36

II- Déficit secondaires : ..... 37

- 1- Etiologies : ..... 37
- 2- Les maladies métaboliques d'origine génétique : ..... 39
  - a- Signes cliniques : ..... 39
  - b- Déficience en Carnitine Palmitoyltransferase II (CPT II): ..... 41
  - c- Déficit en chaîne moyenne acyl-CoA déshydrogénase (MCAD) : ..... 42
  - d- Déficit en chaîne longue acyl-CoA déshydrogénase (LCAD) : ..... 42
- 3- Déficits secondaires à une pathologie acquise : ..... 43
- 4- Situations iatrogènes acquises : ..... 44
  - a- L'hémodialyse chronique : ..... 44
  - b- Régime des enfants phénylcétonuriques : ..... 46
  - c- Déficits dus à l'élimination des xénobiotiques : ..... 46

III- Traitement des déficits en carnitine : ..... 50

- 1- Essais cliniques menés par Sigma-Tau [54] : ..... 50
- 2- Indications thérapeutiques [Vidal] : ..... 51
- 3- Posologie et dose d'administration : ..... 51
- 4- Effets indésirables : ..... 51
- 5- Utilisation pratique : ..... 52

Troisième partie:Les autres utilisations cliniques potentielles de la carnitine ..... 53

Introduction : ..... 54

I- Intérêts de la carnitine chez le patient porteur du virus du sida : ... 54

- 1- Rappels sur la maladie : ..... 54
- 2- Les traitements antirétroviraux et leurs effets secondaires : ..... 55
  - a- Mécanisme d'action : ..... 55
  - b- Causes des déficits secondaires en carnitine chez les patients traités : ..... 57
- 3- Ce que peut apporter la carnitine : ..... 58

<u>II- Intérêts de la carnitine dans les maladies neurodégénératives et la sénilité :</u> .....	59
<u>1- Maladie d'Alzheimer et sénilité :</u> .....	59
<u>2- Maladie de Parkinson :</u> .....	61
<u>III- Intérêts de la carnitine en cardiologie :</u> .....	61
<u>1- Généralités :</u> .....	61
<u>2- Utilisation de la carnitine en cas d'infarctus du myocarde :</u> .....	62
<u>3- Utilisation de la carnitine dans les situations d'ischémie :</u> .....	63
<u>IV- Rôle de la carnitine dans la prévention de la cardiotoxicité de la doxorubicine :</u> .....	64
<u>V- Intérêts de la carnitine dans l'asthénospermie idiopathique :</u> .....	65
<u>VI- Divers :</u> .....	65
<u>Quatrième partie:La carnitine doit-elle être considérée comme un complément alimentaire ?</u> .....	67
<u>Introduction :</u> .....	68
<u>I- Les compléments alimentaires :</u> .....	68
<u>1- Définition :</u> .....	68
<u>2- L'étiquetage des compléments alimentaires :</u> .....	69
<u>II- La carnitine comme complément alimentaire chez le sportif : .....</u>	70
<u>1- Effets de l'exercice physique sur le métabolisme de la carnitine :</u> .....	70
<u>2- Supplémentation en carnitine chez l'homme sain soumis à un exercice musculaire :</u> .....	71
<i>CONCLUSION</i> .....	75
<i>Bibliographie</i> .....	77

## TABLE DES ILLUSTRATIONS :

<a href="#">Tableau I: Teneur moyenne en carnitine de quelques aliments.....</a>	6
<a href="#">Tableau II: Influence du sexe sur la concentration en carnitine dans les milieux biologiques usuels.....</a>	30
<a href="#">Tableau III: Taux de carnitine dans différents tissus humains.....</a>	30
<a href="#">Tableau IV: Signes cliniques du déficit primaire systémique.....</a>	35
<a href="#">Tableau V: Signes cliniques du déficit primaire myopathique.....</a>	36
<a href="#">Tableau VI: Les principales causes des déficits secondaires en carnitine.....</a>	38
<a href="#">Tableau VII: Les principaux signes cliniques liés au désordre métabolique de l'oxydation des acides gras.....</a>	40
<a href="#">Tableau VIII: Perte en carnitine libre après dialyse.....</a>	45
<a href="#">Tableau IX: Pourcentage de survie en fonction du traitement.....</a>	48
<a href="#">Tableau XI: Liste des inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase.....</a>	55
<a href="#">Tableau XII: Effets bénéfiques de la carnitine au niveau cardio-vasculaire.....</a>	62

<b>Figure 1</b> : <a href="#">Schéma de la synthèse endogène de carnitine</a> .....	9
<b>Figure 2</b> : <a href="#">1ère étape de la biosynthèse de carnitine</a> .....	10
<b>Figure 3</b> : <a href="#">2ème étape de la biosynthèse de carnitine</a> .....	10
<b>Figure 4</b> : <a href="#">3ème étape de la biosynthèse de carnitine</a> .....	11
<b>Figure 5</b> : <a href="#">4ème étape de la biosynthèse de carnitine</a> .....	12
<b>Figure 6</b> : <a href="#">5ème étape de la biosynthèse de carnitine</a> .....	12
<b>Figure 7</b> : <a href="#">Mécanismes d'échanges tissulaires de la carnitine et de ses précurseurs</a> .....	14
<b>Figure 8</b> : <a href="#">Schéma de la <math>\beta</math>-oxydation des acides gras</a> .....	17
<b>Figure 9</b> : <a href="#">Schéma de la chaîne respiratoire mitochondriale</a> .....	19
<b>Figure 10</b> : <a href="#">Le système carnitine</a> .....	21
<b>Figure 11</b> : <a href="#">Fonctionnement des carnitine palmitoyltransferases</a> .....	23
<b>Figure 12</b> : <a href="#">rôle des carnitine acétyltransferases</a> .....	24
<b>Figure 13</b> : <a href="#">Mécanismes de phosphorylation intracellulaire et d'inhibition de l'ADN polymérase mitochondriale par les INRT [55]</a> .....	56
<b>Figure 14</b> : <a href="#">Catabolisme glucidique normal et vers l'acide lactique [56]</a> .....	57
<b>Figure 15</b> : <a href="#">L'acétyl-carnitine comme donneur de groupement acétyl pour la synthèse d'acétylcholine</a> .....	60

## Introduction

---

A la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, l'examen de différents types de cellules au microscope permit de détecter la présence constante de petites granules. Ces organites intracellulaires furent appelés mitochondrie. Depuis les années 1950, on sait que les mitochondries sont les centrales énergétiques de la cellule, et il est souvent admis qu'elles proviennent de bactéries incorporées dans des cellules primitives il y a environ un milliard et demi d'années.

Les progrès biochimiques ont montré qu'une petite molécule, la carnitine, assure à l'intérieur des mitochondries le transport des acides gras vers le cytoplasme où ils sont métabolisés. Celle-ci est donc considérée indirectement comme indispensable au bon fonctionnement du métabolisme énergétique lipidique de l'organisme notamment au niveau du cœur. Elle est à la fois biosynthétisée par l'organisme et aussi présente naturellement dans certains aliments.

Après un rappel sur la  $\beta$ -oxydation des acides gras et les fonctions biochimiques de la carnitine, nous étudierons les déficits primaires et secondaires en carnitine. En effet, lors de maladies génétiques ou dans des conditions acquises, la concentration cellulaire en ce composé, malgré un apport alimentaire normal, ne permet pas de couvrir les besoins nécessaires de l'organisme. Nous verrons qu'une supplémentation est alors indispensable voire vitale pour les patients atteints. Loin de ces considérations thérapeutiques, nous reviendrons sur son utilisation comme complément alimentaire notamment dans le domaine sportif. Son rôle de transporteur des acides gras pour produire de l'énergie l'a fait utiliser comme brûleur de graisses ou « aide ergogène » jusqu'en 1993, date à laquelle le secrétariat d'état à la consommation a mis fin aux fausses allégations la concernant. Enfin, nous montrerons que ce rappel à l'ordre de 1993 a permis de s'orienter vers des axes de recherche plus censés en s'appuyant sur de nombreux essais cliniques prouvant que la carnitine a un intérêt et un avenir thérapeutique prometteur notamment dans les domaines de la cardiologie, de la neurologie et chez les patients porteurs du virus du sida.

**Première Partie :**

---

**Biochimie et fonctions de la carnitine**

## I- Historique :

La L-carnitine (acide 3-hydroxy 4-N-triméthyl-amino-butyrique) est une amine quaternaire dérivée de l'acide  $\gamma$ -hydroxy-beta-butyrique que l'on retrouve à l'état naturel dans l'organisme et qui est apparentée aux acides L-aminés.

Cette petite molécule (PM : 162) fut découverte en 1905 dans l'extrait de muscle (d'où son nom), presque simultanément par Gulewitsch et Krimberg, qui l'ont appelée carnitine, et par Kutscher, qui lui a donné le nom de novaïne. En 1908 Krimberg a démontré que ces deux molécules étaient identiques.[1]

Cependant l'importance biologique de cet acide aminé ne devint évidente que dans les années quarante quand il fut prouvé qu'elle était un facteur de croissance essentielle du ver de farine *Tenebrio molitor* [2]. Comme sa structure n'était pas connue, ce facteur de croissance fut nommé vitamine BT.

En 1952, on a découvert que la vitamine BT était la L-carnitine.

Puis il fut établi que la larve de *Tenebrio molitor* était incapable d'utiliser ses importantes réserves lipidiques lorsque, après avoir été carencée en L-carnitine, elle était soumise à un jeûne prolongé [2].

Une vingtaine d'années plus tard, en 1973, Engel et Angelini ont décrit le cas d'une jeune femme de 19 ans souffrant de myopathie avec surcharge lipidique due à un déficit musculaire en carnitine [3]. Deux ans plus tard, en 1975, Karpati et ses collègues ont relaté le premier cas de déficit généralisé, « systémique » en carnitine chez un enfant de 11 ans. Celui-ci avait eu plusieurs épisodes d'encéphalopathie hépatique ressemblant à un syndrome de Reye et des concentrations en carnitine dans le sérum très basses.[2]

Etant donné le rôle de la carnitine dans la croissance du nourrisson et que la majorité des déficits en carnitine, surtout systémiques, ont été observés chez des enfants ou nourrissons, Scholte proposa de rebaptiser la carnitine vitamine BB.

On parlait donc à ce moment là de déficit « systémique » ou de déficit « musculaire » en carnitine. De nombreux cas furent décrits par la suite mais aucun déficit dans la biosynthèse de la carnitine n'a été mis en évidence. Ces cas furent réétudiés ultérieurement, et la majorité d'entre eux ont été reconnus comme étant secondaires à un trouble de la  $\beta$ -oxydation des acides gras, alors inconnu au moment de l'étude initiale.

La découverte au cours des années 80 des nombreux troubles de la  $\beta$ -oxydation, et la compréhension du rôle de la carnitine dans le métabolisme intermédiaire a donné à cette molécule une certaine importance [2]. Ceci a permis de revoir complètement la classification des différents types de déficits en carnitine. Ils sont aujourd'hui divisés en déficits primaires et déficits secondaires qui sont de loin les plus fréquents.

## **II- Métabolisme de la carnitine :**

Le pool de L-carnitine de l'organisme est de 100 mmol (soit environ 20gr) pour un adulte de poids moyen de 70 kg [4]. La biosynthèse de carnitine et les mécanismes rénaux de conservation permettent d'assurer le maintien de ce pool et la couverture des besoins du corps humain. Elle n'est donc pas considérée comme un nutriment indispensable, d'autant plus que des sujets soumis à des régimes pauvres en carnitine présentent une concentration plasmatique normale en ce composé.

Cependant, Angelini et al pensent qu'un apport quotidien supplémentaire de 8 à 11 mg est nécessaire [4].

La carnitine présente dans l'organisme a donc deux origines :

- l'une exogène par apport alimentaire
- l'autre endogène par biosynthèse.

### **1- Apports exogènes :**

Le statut en carnitine diffère d'un individu à l'autre par rapport à son sexe et son âge, mais l'apport exogène quotidien, suivant le type de régime alimentaire, intervient pour environ 75% dans la quantité totale de carnitine disponible dans l'organisme. [2]

**Tableau I: Teneur moyenne en carnitine de quelques aliments [5]**

Produits laitiers		Produits carnés	
lait entier	20,4	bœuf steak	596
beurre	3,1	bœuf	582
fromages	23,2	blanc de poulet	24,3
fromage blanc	7,0	poissons	34,6
glaces	23,0	porc	172
Légumes		bacon	145
haricots verts	0,019	Pain et céréales	
petit pois	0,037	pain complet	2,26
asperges	0,020	pain blanc	0,912
brocoli frais	0,023	riz	0,090
cuit	0,011	pâtes	0,780
carottes fraîches	0,041	corn flakes	0,078
cuites	0,039	Boissons	
pommes de terre	0,080	café	0,009
laitue	0,007	jus d'oranges	0,012
Fruits		jus de tomates	0,030
pommes	0,0002	jus de raisins	0,093
bananes	0,0056	jus de pamplemousses	ND
fraises	ND	Coca-Cola	ND
pêches	0,0060	Autres	
poires	0,0107	œufs	0,075
		beurre de cacahuètes	0,516

Les valeurs sont exprimées en  $\mu\text{mol}/100\text{g}$  (produits solides) et en  $\mu\text{mol}/100\text{ml}$  (produits liquides) de carnitine totale,  $1\mu\text{mol}=0.161\text{mg}$ . ND= non détectable.

La L-carnitine est présente sous forme libre dans de nombreux aliments, ceux d'origine animale en contenant plus que ceux d'origine végétale.

La principale source est représentée par les produits carnés puisque les muscles des mammifères possèdent 90% du stock en carnitine. Par exemple pour 100gr : il y a environ 200mg de carnitine dans la viande de mouton, 80mg dans la viande de veau et pour le bœuf de 2 à 67 mg. [6]

Les laitages sont la deuxième source diététique en carnitine, car par définition produit à base de lait de mammifères riche en ce composé pour son rôle nourricier.

Le lait est l'apport principal de carnitine chez les nourrissons non sevrés chez qui la biosynthèse est très limitée comme nous le verrons.

Les fruits, légumes et céréales n'en possèdent par contre que de faibles proportions, à l'exception peut-être du pain, car les végétaux n'utilisent pas ou peu la carnitine dans leur biochimie.

Enfin, il faut observer qu'une trop forte cuisson des aliments dégrade généralement la carnitine en produits inactifs.

Nous notons donc que l'apport alimentaire majeur se fait pour l'essentiel par les viandes rouges grasses comme le mouton et en partie par les produits laitiers.

C'est ainsi que les lacto-ovo-végétariens et végétariens ont des taux inférieurs à la moyenne de 20 à 30% chez les enfants (chez qui la biosynthèse est peu développée) et de 12,5 à 15,4% chez les adultes. [7]

### **a- Absorption :**

Rebouche et Chenard ont calculé à partir de l'absorption de carnitine marquée, que 42 à 95% sont disponibles dans le régime. [4]

La L-carnitine de l'alimentation est absorbée au niveau du grêle (duodénum, iléon) grâce à deux mécanismes distincts permettant un transport rapide à travers la muqueuse intestinale :

- un cotransport spécifique membranaire actif sodium dépendant avec une vitesse maximum de diffusion de 27,4mmol/ml de liquide intracellulaire/min. [8]
- une diffusion passive lors des fortes concentrations intraluminales. [4]

Cette carnitine de la lumière intestinale traverse la membrane de la bordure en brosse des entérocytes où elle subit une estérification en acetyl-carnitine pour environ 50%.

La carnitine libre et acetylée est ensuite acheminée par le système de la veine porte jusqu'au foie, avant de se retrouver libérée lentement dans la circulation plasmatique systémique.

Ces systèmes de transport sont très efficaces car moins de 1% de la carnitine exogène se retrouve dans les fèces [4]. Une dégradation par la flore intestinale de la carnitine est possible mais infime. En effet, certains micro-organismes dégraderaient la carnitine, ce qui aboutirait à la formation de métylcholine. Une autre réaction en présence d'ATP donnerait de l'acétate de bétaine.

### **b- Elimination et régulation :**

Seule une faible partie de la carnitine alimentaire est dégradée par la flore intestinale. L'excrétion urinaire représente la voie majeure d'élimination de la carnitine. Celle-ci est éliminée sous sa forme libre ou estérifiée à raison de 100 à 300µmoles/j, soit 15 à 50mg [2].

Environ 90% de la carnitine filtrée dans les glomérules rénaux est réabsorbée au niveau des tubules proximaux. La capacité maximale de réabsorption a été évaluée à  $7,4 \pm 0,44 \mu\text{mol} / \text{dL}$  de filtrat glomérulaire. [8]

La carnitine libre est préférentiellement réabsorbée contre une sécrétion facilitée sous forme d'acétyl-carnitine. Ceci se vérifie par le ratio acétyl-carnitine/carnitine qui est supérieur à celui du plasma.

L'excrétion d'acétyl-carnitine permet l'élimination des acides organiques à chaînes courtes ou moyennes en excès (acidémie propionique, méthylmalonique...).

L'acétylation de la carnitine se produit dans les mitochondries des cellules corticales des tubules.

Le rein joue donc un rôle fondamental dans l'homéostasie du pool de carnitine. Ainsi un apport alimentaire insuffisant dû à un régime végétarien s'accompagnera d'une diminution de 50 à 2,4 mg/j de son excrétion urinaire [6]. De même, une déplétion systémique en carnitine, diminue la sécrétion urinaire.

Le phénomène inverse se produit lors de carnitinémie élevée ou de régime riche en lipides et faible en carbohydrates. Un jeûne prolongé d'au moins 36 heures entraînera une baisse de consommation de l'énergie provenant de la glycolyse au profit de l'utilisation de l'énergie issue de la  $\beta$ -oxydation avec des taux plasmatiques augmentés en acyl et acétyl-carnitine et des taux diminués en carnitine libre. Ceci a pour conséquence une augmentation de l'excrétion urinaire des acyl-carnitine.

On constate aussi que certaines hormones augmentent l'élimination rénale de carnitine. Ainsi, en cas d'hyperthyroïdie, il y a une excrétion supérieure à la normale en parallèle à une lipolyse augmentée.

Enfin, l'adrénocorticotrophine (ACTH) en relation avec le stress élève la concentration plasmatique en carnitine en même temps qu'elle augmente son excrétion. [6]

## **2- Biosynthèse :**

Une majeure partie de notre pool de carnitine est donc fournie par l'alimentation. Cependant, les apports alimentaires varient d'un individu à l'autre et d'un jour à l'autre.

L'organisme peut compenser le manque d'apport par une biosynthèse complexe qui intervient pour environ 25% de la quantité totale de carnitine dans le corps humain [2]. On l'estime à  $1,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$  [7] basée sur des conditions strictes sans apport exogène provenant

des viandes, à savoir chez des sujets adultes ayant subi un régime végétarien. Cette valeur est donnée en fait par le taux d'excrétion urinaire de la carnitine sur 24 heures qui peut-être une méthode fiable, indirecte, d'approximation de la quantité quotidienne biosynthétisée (soit 100µmol/j).

Il apparaît que l'organisme fabrique uniquement la quantité nécessaire pour satisfaire ses besoins. [9]

Cette biosynthèse s'effectue en cinq étapes dans le foie, les reins, les muscles squelettiques, le cœur, le cerveau et peut-être dans les testicules. [2]

Quatre enzymes essentiels interviennent : la *6-N-triméthyllysine hydroxylase*, la *3-hydroxy-6-N-triméthyllysine aldolase*, l'*aldéhyde déshydrogénase* et la *4-butyrobétaine hydroxylase*.

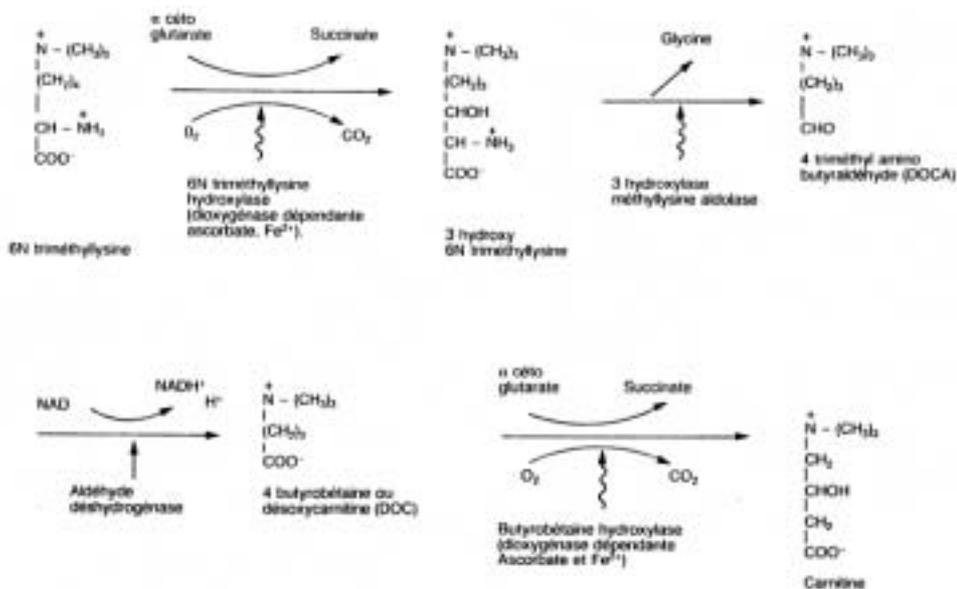
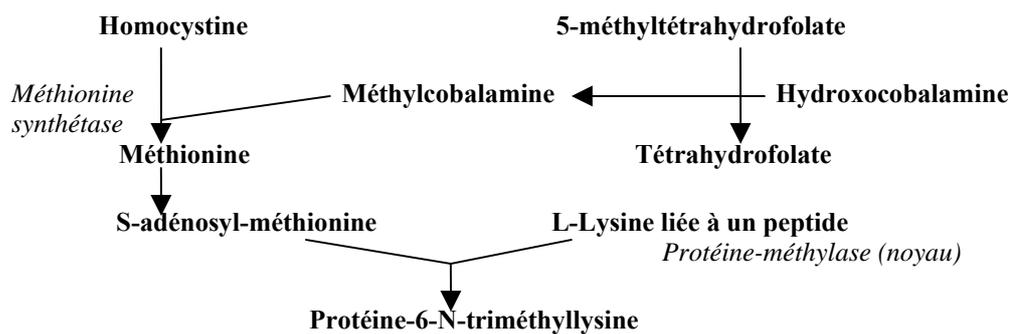


Figure 1: Schéma de la synthèse endogène de carnitine [4]

### a- Etape n°1 :



**Figure 2: 1ère étape de la biosynthèse de carnitine**

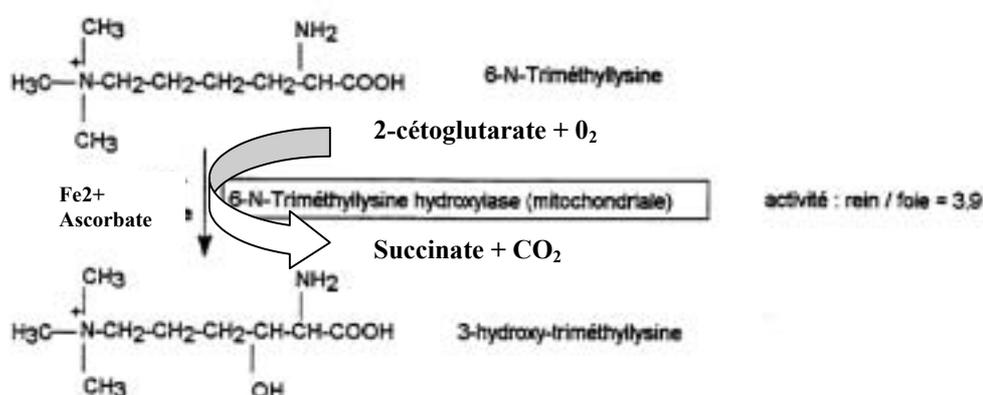
La L-carnitine est synthétisée à partir de deux acides aminés indispensables : la lysine et la méthionine. La méthylation de résidus lysyles par une protéine méthylase donne la protéine-6-N-triméthyllysine. L'apport de groupements méthyles se fait par la S-adénosyl-L-méthionine.

La lysine peut être liée à une protéine ou être libre. Mais cette méthylation se déroule essentiellement dans les muscles squelettiques, car les groupements lysyles nécessaires se retrouvent pour leur majorité intégrés à des protéines du muscle : myosine, calmoduline, cytochrome c ou histones.

La méthylation a lieu dans le noyau, la protéolyse s'effectuant dans les lysosomes. La synthèse se poursuit ensuite dans la mitochondrie puis dans le cytoplasme.

La 6-N-triméthyllysine ne semble pas être un facteur limitant de la biosynthèse de carnitine [4], puisque son apport exogène n'élève que modérément sa production et augmente très peu son excrétion urinaire.[7]

### b- Etape n°2 :



**Figure 3: 2ème étape de la biosynthèse de carnitine**

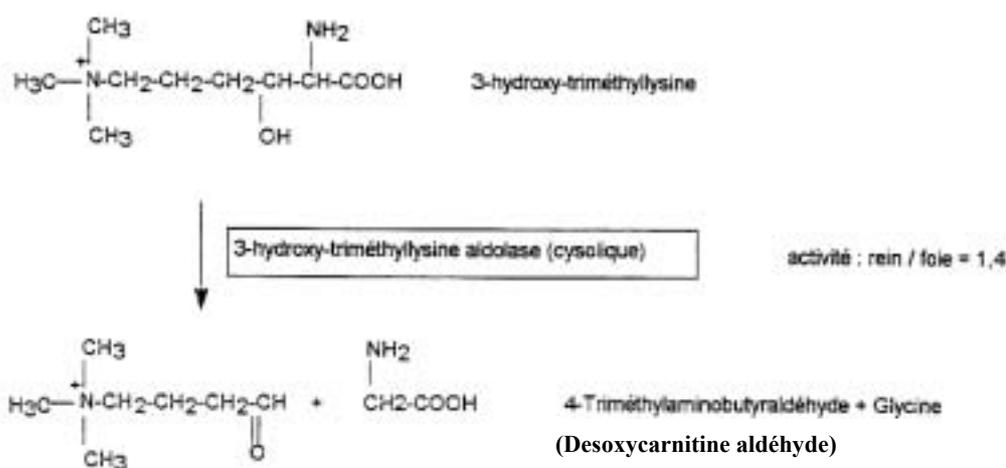
Cette étape incorpore un groupement hydroxyle en  $\beta$  du carboxyle pour obtenir la  $\beta$ -hydroxy-6-N-triméthyllysine. Ceci nécessite l'action d'une méthyllysine-3-hydroxylase non soluble, localisée uniquement dans les mitochondries des organes impliqués dans la biosynthèse.

L'activité maximale se retrouve dans les reins où elle atteint 4 fois celle des autres organes [10]. L'ion calcium serait indispensable à l'activité enzymatique.

Des substrats sont essentiels pour cette réaction comme le 2- $\alpha$ -cétoglutarate et l'oxygène. Les cofacteurs primordiaux sont le fer ( $\text{Fe}^{2+}$ ) et la vitamine C qui joue ici le rôle d'agent réducteur [11]. Sa participation à l'activité semble être requise, car on observe chez des cochons d'Inde atteints de scorbut une diminution des concentrations en carnitine dans les muscles squelettiques et cardiaques ainsi que dans le foie et les reins.

Cependant, une déficience alimentaire chez l'homme n'affecterait pas de manière significative la synthèse de carnitine, elle deviendrait même inhibitrice de celle-ci à des concentrations trop élevées. [11]

### c- Etape n°3 :



**Figure 4: 3ème étape de la biosynthèse de carnitine**

Cette réaction fait intervenir la 3-hydroxy-6-N-triméthyllysine-aldolase qui est une enzyme cytosolique, et va conduire à la formation de desoxycarnitine aldéhyde (ou  $\gamma$ -butyrobétaïne aldéhyde) avec libération de glycine. Un seul cofacteur est indispensable, c'est la vitamine B6. En effet, sans cette vitamine on observe une réduction de 60 à 80% de la synthèse de carnitine dans le foie chez le rat [12].

#### d- Etape n°4 : Déshydrogénation

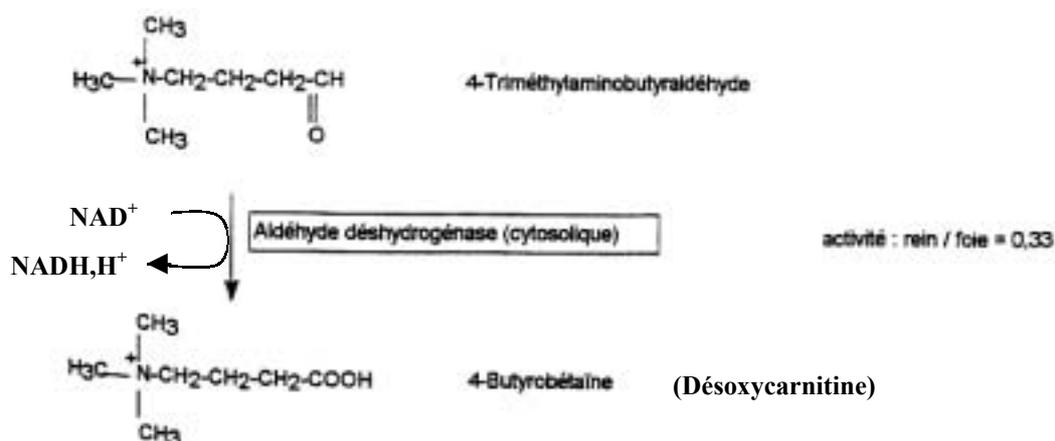


Figure 5: 4ème étape de la biosynthèse de carnitine

Cette étape aboutit à l'oxydation de la fonction aldéhyde en une fonction carboxylique donnant ainsi la desoxycarnitine, plus souvent dénommée  $\gamma$ -butyrobétaïne. L'aldéhyde déshydrogénase se trouve dans le cytosol, elle est surtout active au niveau du foie et des reins [13]. Un co-substrat est nécessaire, c'est le  $\text{NAD}^+$  qui agit comme agent oxydant.

#### e- Etape n°5 : 2ème hydroxylation

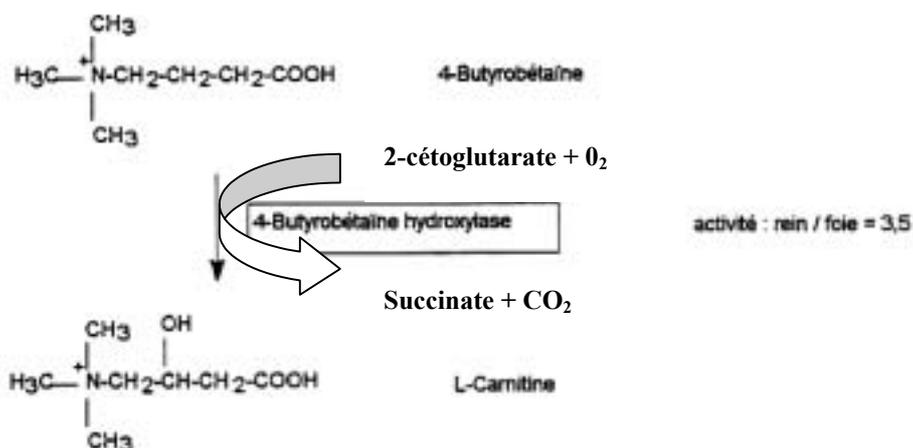


Figure 6: 5ème étape de la biosynthèse de carnitine

L'ultime étape est la plus importante de la biosynthèse de la L-carnitine. Elle permet l'hydroxylation stéréo sélective de la desoxycarnitine, introduisant la configuration lévogyre physiologiquement active de la carnitine.

La  $\gamma$ -butyrobétaïne hydroxylase est l'enzyme responsable de cette réaction, elle nécessite les mêmes cofacteurs que pour la triméthyllysine hydroxylase (étape n°2) mais sa localisation est cytoplasmique.

Trois isoformes de la  $\gamma$ -butyrobétaïne hydroxylase ont été déterminées chez l'homme à partir de cellules rénales, leur activité enzymatique restant très similaire. [14]

Cet enzyme contrairement aux autres impliqués dans la biosynthèse est présente uniquement dans le foie, les reins et un peu dans le cerveau, voire les testicules [4]. Le foie et les reins restent néanmoins les organes prédominants et primordiaux pour la biosynthèse de L-carnitine. Ceci est paradoxal et étrange puisque le cœur et les muscles squelettiques qui sont les deux tissus les plus consommateurs de carnitine ne sont pas capables d'en assurer la synthèse complète. Par conséquent, le foie et les reins assurent la quasi-totalité de la conversion de la désoxycarnitine et sont donc considérés comme uniques organes fournisseurs de carnitine. Les reins semblent être les plus aptes à produire la carnitine, puisque l'activité enzymatique de la  $\gamma$ -butyrobétaïne y est 3,5 fois plus importante que dans le foie [15].

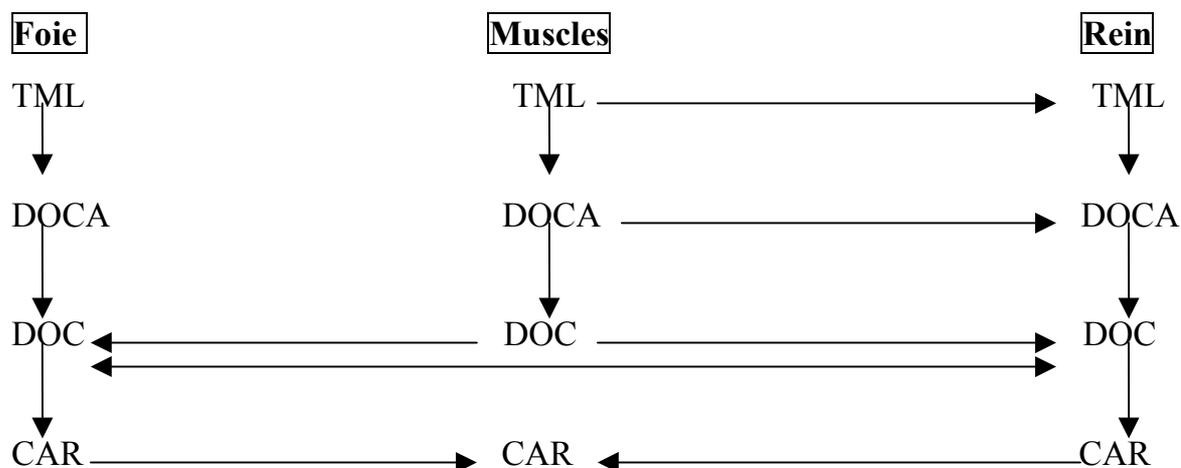
Des mécanismes d'adaptation existent pour palier la réduction d'activité lors d'insuffisances ou d'atteintes rénales [15,16] qui pourraient logiquement entraîner une dépression de cette synthèse. En effet, l'insuffisance ou le dysfonctionnement en  $\gamma$ -butyrobétaïne hydroxylase est le facteur essentiel limitant la biosynthèse de L-carnitine, son activité étant proportionnelle à la quantité de substrat. Ainsi, une supplémentation en précurseur ( $\gamma$ -butyrobétaïne) augmente l'excrétion urinaire de carnitine [7].

L'activité de cet enzyme est âge dépendante, il est quasi inactif chez le prématuré alors que, chez le nouveau-né et les enfants de 2 ans et demi, son fonctionnement représente respectivement 12% et 30% de la moyenne des adultes. Il atteint son activité maximale à 15 ans [12]. Ceci explique les cas de déficits systémiques en L-carnitine retrouvés chez les nourrissons incapables d'assurer et de couvrir à eux seuls les besoins journaliers, et la nécessité d'une supplémentation apportée par le lait maternel.

## **TRANSPORT**

Les premières étapes de la synthèse peuvent être réalisées dans le foie et les reins mais aussi dans de nombreux tissus notamment le tissu musculaire. Par contre, la conversion de la désoxycarnitine en carnitine ne peut avoir lieu que dans le foie et les reins (et un peu dans le cerveau) . L'inadéquation entre les lieux de synthèse et d'utilisation nécessite la mise en œuvre d'échanges inter organes pour la TML (triméthyllysine), DOCA (desoxycarnitine aldéhyde) et DOC (desoxycarnitine). La desoxycarnitine et la carnitine sont les deux

molécules majoritaires participant à ces mécanismes d'échanges tissulaires. Ceux-ci sont résumés dans le schéma suivant : [17]



TML :Triméthyllysine, DOCA :Desoxycarnitine aldéhyde, DOC :Desoxycarnitine, CAR :Carnitine

**Figure 7: Mécanismes d'échanges tissulaires de la carnitine et de ses précurseurs.**

Ces précurseurs de la carnitine empruntent la voie plasmatique pour être acheminés aux organes cibles, mais celle-ci est également utilisée pour la carnitine biosynthétisée ou d'origine exogène.

Toutefois, le plasma n'est qu'une voie d'accès pour ces composés. Le stockage se fait dans les tissus où la concentration en carnitine est 20 à 100 fois supérieure à celle du plasma. La mise en jeu de mécanismes de transports membranaires permettant ces échanges est alors nécessaire [4].

### Le muscle :

La concentration en carnitine dans le muscle squelettique et cardiaque est 20 à 40 fois supérieure au plasma. Cette différence implique nécessairement un mécanisme de transport particulier contre ce gradient. Il semblerait que celui-ci ne soit pas entièrement actif comme nous pourrions le supposer. En effet, le transport de L-carnitine dans le muscle n'est que partiellement empêché par des inhibiteurs de la phosphorylation oxydative et de la glycolyse faisant intervenir l'ATP. [23]

Les travaux de Mollstad [18] sur des membranes de cellules cardiaques de rat ont mis en évidence que le transport est basé sur un mécanisme d'échange. Celui-ci est dépendant de la température et nécessite la présence et l'intégrité des groupements thiols de la membrane. L'affinité de ce transporteur pour la carnitine est plus important dans les muscles rouges dont le contenu en mitochondries et enzymes oxydatifs est élevé.

Cette translocase qui se trouve au niveau du sarcolemme fonctionne de manière bidirectionnelle en échangeant de la carnitine contre de la désoxycarnitine. Cet échange s'effectue dans les proportions de un contre un opérant favorablement dans le sens d'entrée de carnitine pour la sortie de désoxycarnitine. Le muscle étant un grand consommateur de carnitine et ne pouvant pas la produire à partir de son précurseur, il semble normal que la translocase fonctionne dans ce sens.

### Le foie :

Le foie joue un rôle unique dans l'homéostasie de la carnitine. Il est capable d'accumuler celle provenant de l'alimentation et arrivant par la veine porte aussi bien que la désoxycarnitine qu'il synthétise ou reçoit des autres organes. Cependant il y a une préférence et une facilité d'entrée au niveau des transporteurs membranaires pour la DOC. En effet, une étude comparative a permis de confirmer l'existence d'un transporteur commun pour ces deux substrats. [13]

Il n'existe aucune stéréospécificité de démontrer dans ce mécanisme entre la D ou L-carnitine. In vitro, les concentrations en DOC atteignent des taux 100 fois plus élevés que dans le milieu environnant contre 10 pour la carnitine. Ces différences de concentration restent proches de la réalité in vivo. [13]

La biochimie de la carnitine explique ces différences. Le foie est l'organe de production de carnitine à partir de la DOC en majorité importée des muscles. L'entrée d'une molécule de DOC entraînant la sortie d'une molécule de carnitine.

Le glucagon augmente l'entrée de carnitine dans le foie alors que l'insuline s'y oppose.

### Les reins :

La carnitine filtrée par les reins est réabsorbée au niveau des tubules proximaux et libérée dans la circulation sanguine. Ceci permet sa captation par les muscles. Ce mécanisme de réabsorption d'après une expérience menée sur des membranes de cellules corticales de reins et de la bordure en brosse de rat met en évidence un transport sodium dépendant [15,19]. Celui-ci est indispensable dans l'homéostasie et ne semble pas posséder de stéréospécificité pour la D ou L-carnitine. [13]

Une déficience ou anomalie de ce transporteur membranaire entraîne une déplétion systémique en carnitine qui a été découverte chez une jeune fille. [15]

### **III- Rappels sur la $\beta$ -oxydation :**

#### ***1- La $\beta$ -oxydation :***

Les acides gras naturels issus de l'hydrolyse des triglycérides contiennent un nombre pair d'atomes de carbone, ce qui tient à leur mode de synthèse impliquant des chaînons dicarbonés. Après une activation sous forme d'acyl-CoA, les acides gras sont transportés dans la matrice mitochondriale via un système carnitine dépendant. Ces acyl-CoA subissent alors 4 réactions biochimiques catalysées par des enzymes. Au terme de ces réactions, ils sont amputés à partir de l'extrémité carboxylique d'un chaînon dicarboné. Celui-ci est alors associé au coenzyme A pour former de l'acétyl-CoA. Ce processus d'amputation récurrente des acides gras est désigné sous le nom de  $\beta$ -oxydation [20]. Ce cycle de réduction se poursuit autant de fois que nécessaire pour obtenir la plus petite unité, l'acétyle. Le nombre de cycle effectué est défini par la longueur de la chaîne carbonée divisée par deux (ex : 8 cycles pour un acides gras en C16). La succession des cycles est comparable à une hélice et par conséquent est dénommé « Hélice de Lynen » .

Les étapes du cycle sont résumées dans le schéma suivant : [21]

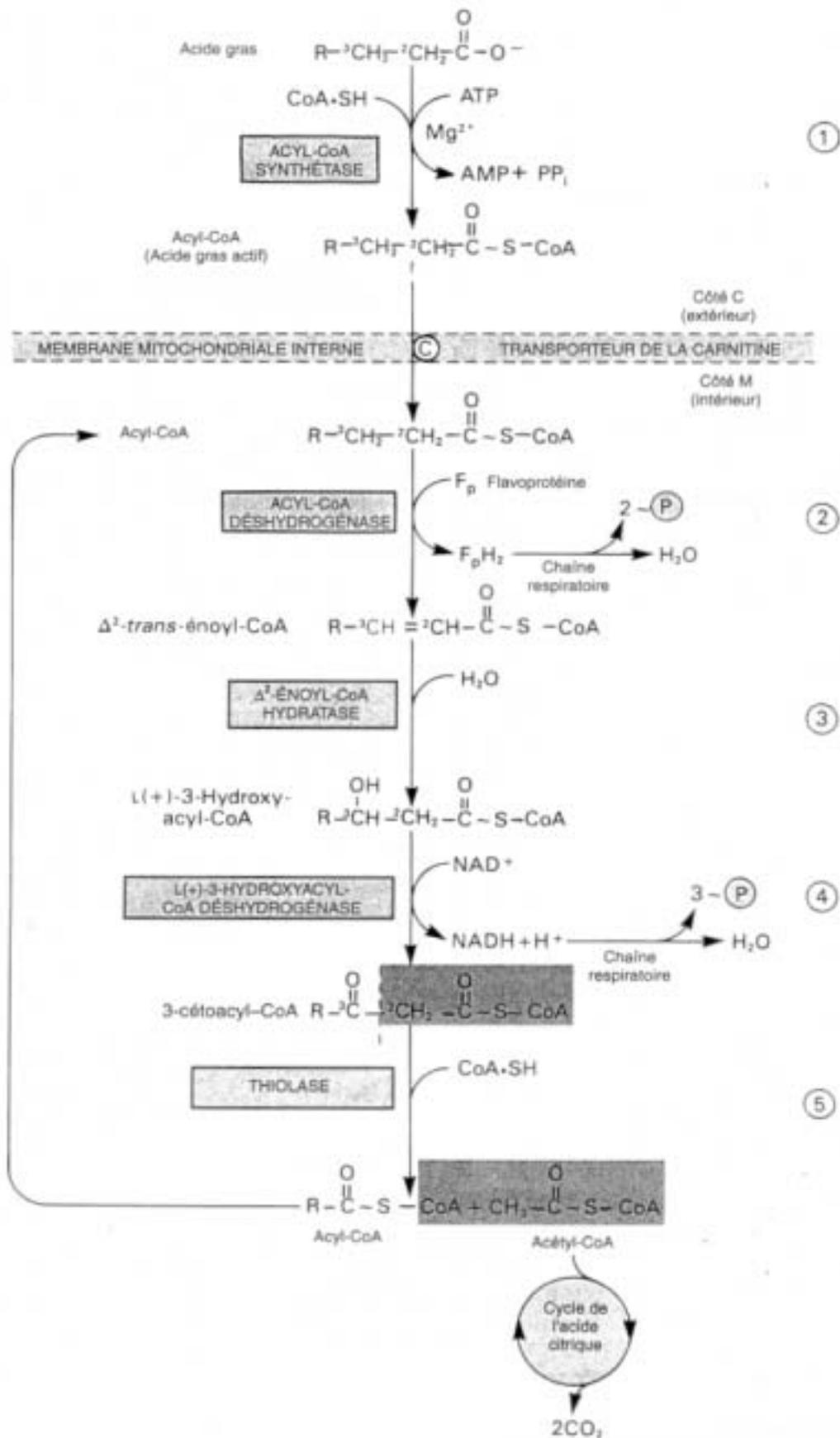


Figure 8: Schéma de la β-oxidation des acides gras.

### 1<sup>ère</sup> étape : Acyl-CoA déshydrogénase

Cette étape introduit une double liaison au niveau des carbones  $\alpha$  et  $\beta$  du carbonyle par une déshydrogénation. Les deux atomes d'hydrogène sont récupérés pour la réduction du FAD en FADH<sub>2</sub> intervenant ensuite dans la chaîne respiratoire mitochondriale pour donner deux molécules d'ATP.

On dénombre 3 types différents de déshydrogénases qui ont une spécificité de substrat dépendant de la longueur de la chaîne carbonée de l'acyl-CoA.

On distingue : -la LCAD (Long Chain Acyl-CoA Deshydrogenase) pour les acyl-CoA à chaînes longues C8 à C18.

-la MCAD (Medium Chain Acyl-CoA Deshydrogenase) pour les acyl-CoA à chaînes moyennes C4 à C12.

-la SCAD (Short Chain Acyl-CoA Deshydrogenase) pour les acyl-CoA à chaînes courtes C4 à C6.

Il y a un chevauchement entre les différentes activités suivant la teneur en atomes de carbone de l'acide gras de départ.

Pour les enzymes suivants, il y a une spécificité pour les acyl-CoA à chaînes longues et une pour les chaînes courtes.

### 2<sup>ème</sup> étape : 2-enoyl-CoA-hydratase

Cette enzyme permet l'hydroxylation de la double liaison de manière stéréosélective pour former un dérivé lévogyre du 3-hydroxy-acyl-CoA [18].

### 3<sup>ème</sup> étape : 3-hydroxy-acyl-CoA deshydrogenase

On peut également distinguer 2 types de deshydrogenases dont la spécificité est moins prononcée en fonction de la longueur des chaînes carbonées : la LCAD et la SCAD (Long and Short Chain Acyl-CoA Deshydrogenase) [2].

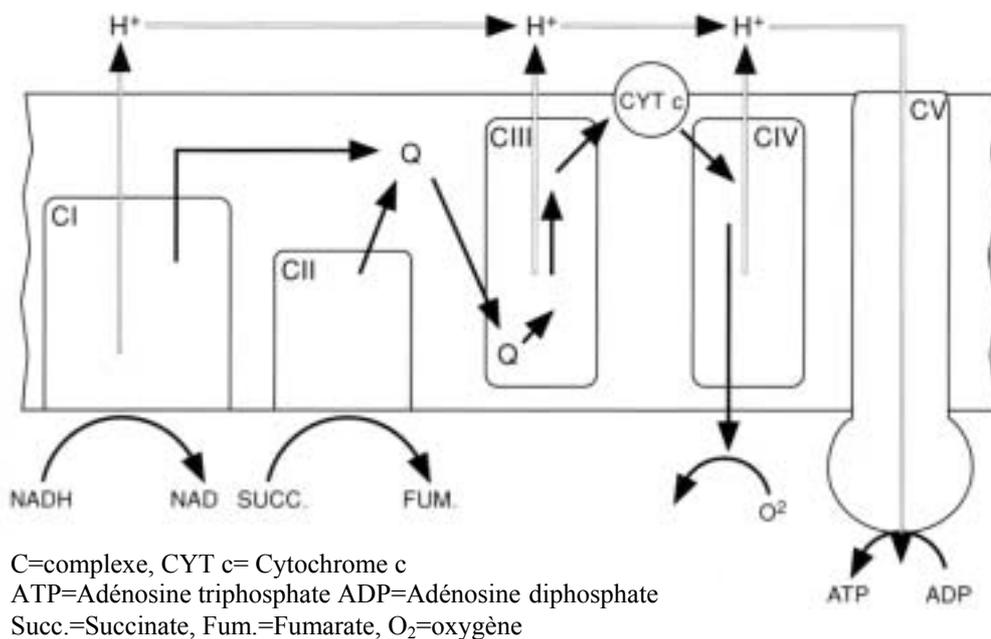
Ces deux enzymes et la réaction sont biochimiquement spécifiques à l'isomère (L)- du 3-hydroxyacyl-CoA. Ils permettent l'oxydation de la fonction hydroxyle en position  $\beta$  du carbonyle en une fonction cétone. Les 2 atomes d'hydrogène sont récupérés pour la réduction du NAD en NADH, H<sup>+</sup>, réintégrant grâce au complexe I la chaîne respiratoire mitochondriale qui formera en finalité trois molécules d'ATP.

#### 4<sup>ème</sup> étape: 3-ceto-acyl-CoA acetyl transferase ou Thiolase

Le but des étapes précédentes de la  $\beta$ -oxydation est de fragiliser la liaison  $[C_{\beta}-C_{\alpha}]$  trop énergétique pour être clivée. La thiolase permet d'assurer la réaction du  $\beta$ -ceto-acyl-CoA avec une molécule de coenzyme libre (CoASH) aboutissant à une coupure entre les carbones et donnant les deux fragments acétyl-CoA et acyl-CoA de départ raccourci de deux carbones. Cette réaction est appelée thiolase par analogie à l'hydrolyse, car le clivage est réalisé par le groupement thiol du CoA [18].

Le résultat de cette  $\beta$ -oxydation des acides gras est la production d'acétyl-CoA. Dans le foie, cet acétyl-CoA sert essentiellement à la synthèse des corps cétoniques qui sont une source énergétique importante dans certaines conditions (notamment au cours du jeûne) . Dans les autres tissus, l'acétyl-CoA est complètement oxydé en  $CO_2+H_2O$  via le cycle de Krebs. Ceci produit une énergie considérable par formation de molécules d'ATP via la chaîne respiratoire mitochondriale.

### **2- La chaîne respiratoire mitochondriale :**



**Figure 9: Schéma de la chaîne respiratoire mitochondriale.**

Les séquences de la chaîne respiratoire et ses complexes, ainsi que les transporteurs d'électrons se situent sur la face matricielle ou dans la membrane interne mitochondriale. Chaque complexe libère 2 protons et les électrons sont récupérés par les transporteurs qui sont l'ETF (Electron Transferring Flavoprotein) et les cytochromes B,C et A. Ceux-ci permettent le transfert des électrons de la chaîne respiratoire à l'oxygène au final.

### **3- Bilan énergétique de la $\beta$ -oxydation :**

Une molécule de  $\text{FADH}_2$  et de  $\text{NADH,H}^+$  sont produites à chaque cycle de la  $\beta$ -oxydation. Il y a aussi libération d'une molécule d'acétyl-CoA et de l'acyl-CoA de départ écourté de 2 carbones. [20]



Dans la chaîne respiratoire, le transport des électrons du  $\text{FADH}_2$  et du  $\text{NADH}$  conduit à la synthèse de 5 molécules d'ATP.

L'acétyl-CoA formé lors de la  $\beta$ -oxydation peut être oxydé en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  par le cycle de Krebs, ce qui donne naissance à 12 molécules d'ATP.

Ex : L'acide palmitique (C16) qui est l'acide gras le plus utilisé dans la  $\beta$ -oxydation subit 7 spires de l'hélice de Lynen pour donner un bilan total suivant :



L'oxydation complète de l'acide palmitique produit donc 129 molécules d'ATP, 2 molécules étant nécessaires à l'activation de l'acide palmitique en palmitoyl-CoA.

### **4- Fonctions de la carnitine dans le transport des acides gras :**

Les acides gras à chaîne longue sont les substrats pour la  $\beta$ -oxydation donnant lieu à de nombreuses molécules d'acétyl-CoA riches en énergie. Cependant, cette  $\beta$ -oxydation s'effectue uniquement à l'intérieur des mitochondries et non dans le cytoplasme des cellules. Or, les acides gras libres ne peuvent traverser la membrane interne mitochondriale. Ils doivent être dans un premier temps activés, puis véhiculés par le « système carnitine » dans la matrice mitochondriale.

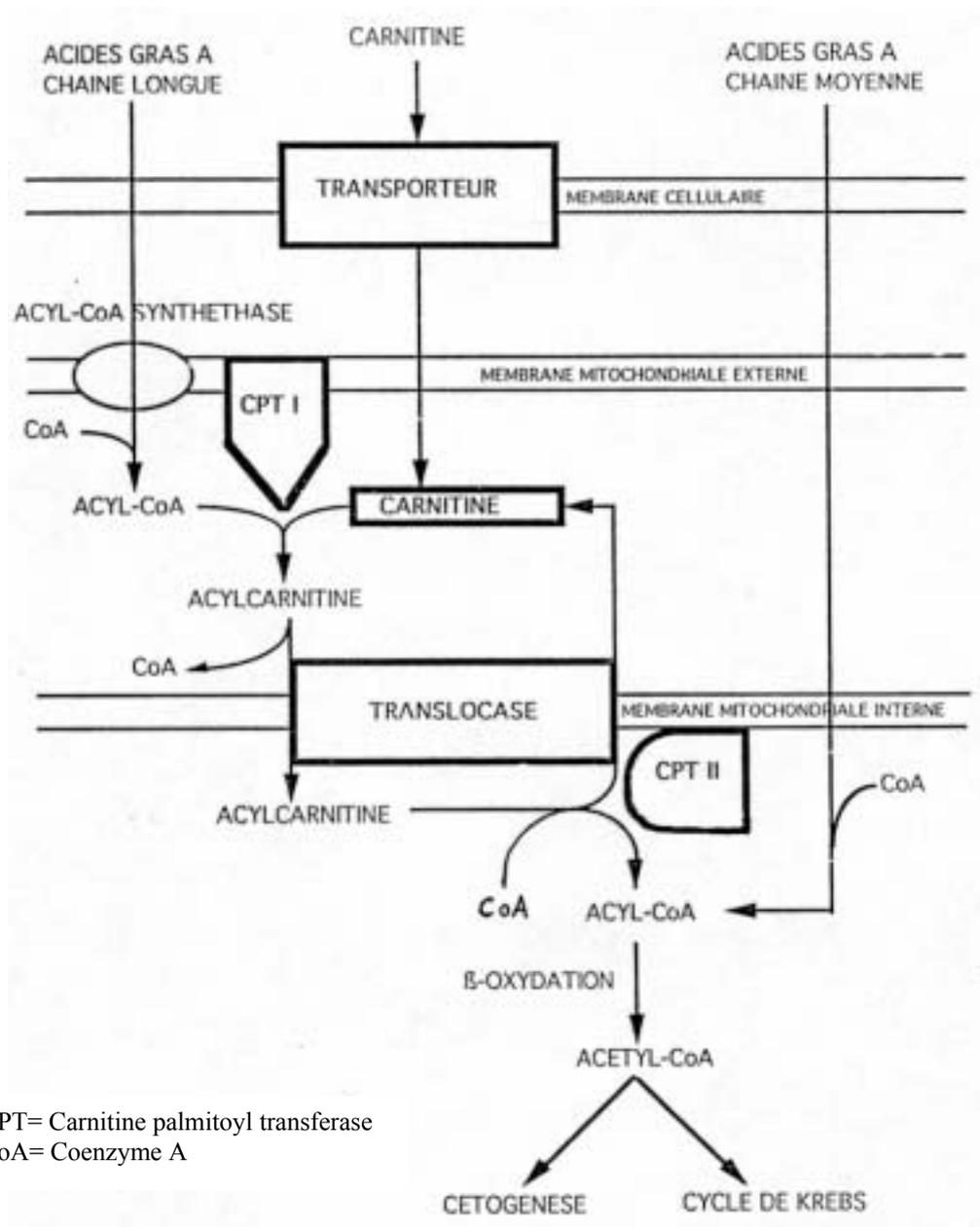
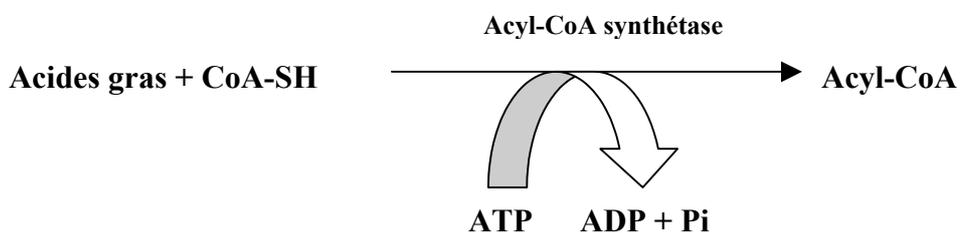


Figure 10: Le système carnitine

### a- Acyl-CoA synthétase :

Après son entrée dans la cellule, l'acide gras à chaîne longue est d'abord activé en acyl-CoA sous l'action d'une acyl-CoA synthétase située dans la membrane externe de la mitochondrie. [2]



L'acyl-CoA se trouve alors dans l'espace inter-membranaire. La membrane mitochondriale interne étant imperméable à ces acides gras activés, ceux-ci sont pris en charge par le « système carnitine » comprenant :

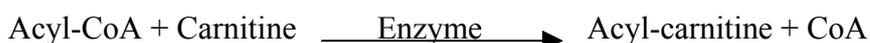
- les transporteurs membranaires de la carnitine
- les carnitine palmitoyltransferases (CPT I et II) et autres carnitine acyltransferases
- la carnitine acylcarnitine translocase

### **b- Les carnitine acyltransferases :**

Les acyl-CoA dans l'espace inter-mitochondrial doivent subir une estérification avec la carnitine pour pouvoir franchir la membrane interne. Cette fixation sur la L-carnitine s'effectue grâce à des acyl-transferases spécifiques à la longueur des chaînes des acides gras activés et à leur localisation [22].

Substrat	Enzyme (localisation)
Groupe acyl à chaîne courte	Carnitine acétyltransferase ou CAT(Mitochondrie/Peroxisomes)
Groupe acyl à chaîne moyenne	Carnitine octanoyltransferase ou COT (Peroxisomes)
Groupe acyl à chaîne longue	Carnitine palmitoyltransferase ou CPT (Mitochondrie)

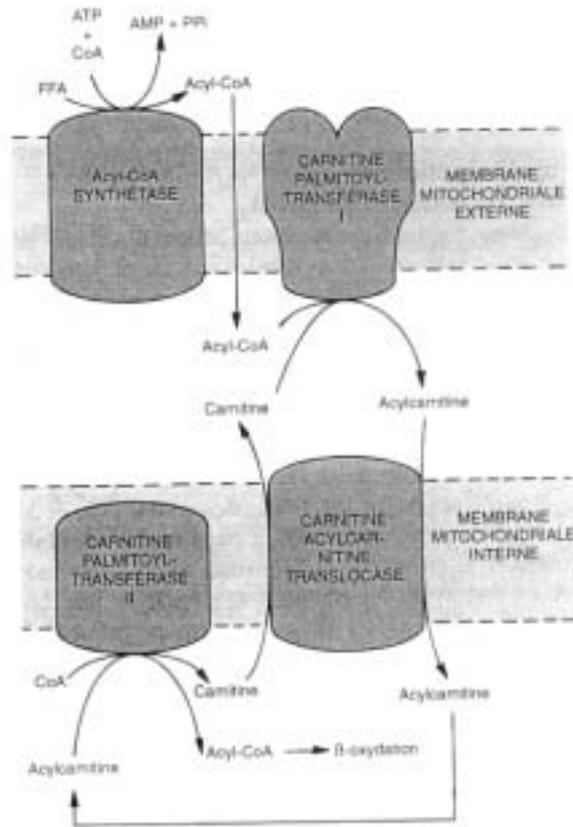
La plus communément retrouvée est la carnitine palmitoyltransferase (CPT).



#### ➤ Les carnitine palmitoyltransferases :

Il faut distinguer deux types de CPT en fonction de leur localisation.

Sur la face interne de la membrane mitochondriale externe siège la CPT I qui permet la transesterification de l'acyl-CoA à chaîne longue en acyl-carnitine. C'est le seul enzyme capable de réguler l'entrée des acides gras dans la mitochondrie [23]. La CPT I est inhibée par le malonyl-CoA et les intermédiaires de synthèse des acides gras, et activée pendant la période de jeûne, lors de l'hypothyroïdie, du diabète et de l'exercice physique. L'acyl-carnitine pénètre ensuite dans la matrice mitochondriale grâce à une translocase en échange de la sortie de carnitine (cf. schéma suivant [21]).



**Figure 11: Fonctionnement des carnitine palmitoyltransferases.**

La CPT II située sur la face interne de la membrane mitochondriale interne va catalyser la réaction inverse de celle de la CPT I. L'acyl-CoA libéré sera directement utilisable par la  $\beta$ -oxydation [19]. La carnitine retourne dans l'espace intermembranaire via la translocase.

➤ La carnitine octanoyltransferase :

Elle se situe au niveau des peroxysomes de la cellule. Son activité maximale est retrouvée pour les acides gras de chaînes moyennes (C6 à C10) [24]. En effet, les peroxysomes interviennent dans une forme modifiée de la  $\beta$ -oxydation pour les acides gras à très longue chaîne (C20 à C22) [21].

Ceux-ci peuvent entrer dans cet organe indépendamment du système de transport membranaire avec la carnitine [4,11]. Cependant la séquence de la  $\beta$ -oxydation est incomplète et se termine au niveau de l'octanoate (C8). Cet octanoyl-CoA doit être estérifié à la carnitine pour pouvoir quitter le peroxysome, cette opération s'effectue grâce à l'octanoyltransferase. L'octanoylcarnitine ainsi formée sortira du peroxysome et entrera dans la matrice mitochondriale pour y subir le reste des 4 cycles nécessaires à son oxydation complète [2].

➤ La carnitine acétyltransferase :

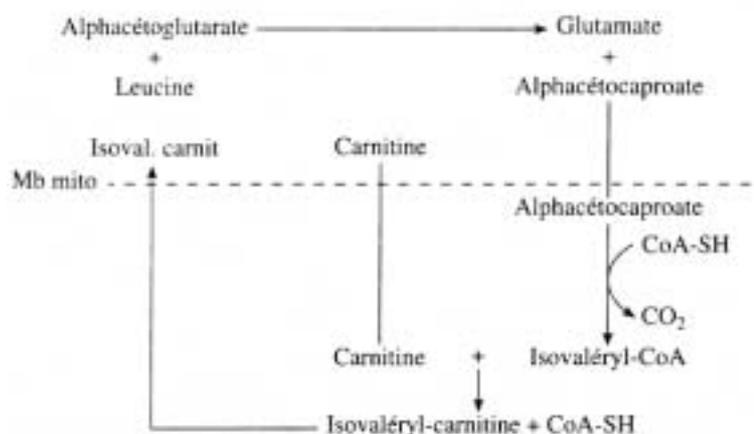
Elle est localisée dans les organites cellulaires où se réalise la  $\beta$ -oxydation. C'est pourquoi il existe deux types d'acétyltransferase différents : [19]

-Un type peroxysomal qui, comme la carnitine octanoyltransferase, prendra en charge l'acétate résultant de l'oxydation partielle des acides gras à chaîne longue. L'acetylcarnitine formé est transporté vers les mitochondries.

-Un type qui se situe sur la face interne de la matrice mitochondriale. Il permettra la sortie vers le cytosol de l'excédent en acetyl-CoA formé par la  $\beta$ -oxydation et non utilisé par le cycle de Krebs. Cet échange favorise la régulation du taux d'acetyl-CoA, du CoA libre et de la carnitine intra-mitochondriale.

L'acheminement vers le cytoplasme de l'acetyl-carnitine et sa recombinaison sous forme d'acetyl-CoA sera utile à de nombreuses réactions biochimiques dans le foie et d'autres organes. D'autre part, avec le fructose et le lactate, l'acetyl-carnitine est une source importante de « carburant » pour le sperme, nécessaire à la mobilité des spermatozoïdes [21].

➤ Carnitine acyltransferase des chaînes ramifiées :



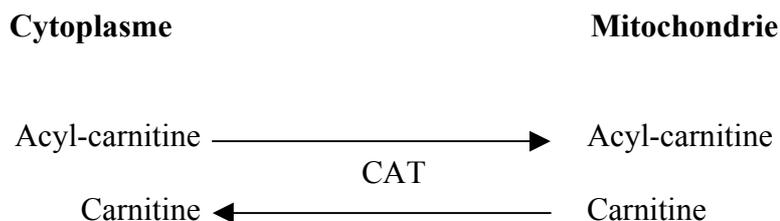
**Figure 12: rôle des carnitine acétyltransferases**

Ces carnitine acétyltransferases seraient indispensables dans le catabolisme des acides aminés à chaînes ramifiées (leucine, isoleucine et valine) et dans le métabolisme du muscle squelettique. Dans le cas de la leucine, le catabolisme cytosolique et intra-mitochondrial donne de l'isovaleryl-CoA qui doit être transporté hors de la mitochondrie par le système carnitine et éliminée de l'organisme sous forme d'isovaleryl-carnitine [25]. L'accumulation d'isovaleryl-carnitine conduirait à une acidose.

### **c- Carnitine/Acyl-carnitine translocase :**

Cette enzyme se trouve dans la membrane interne mitochondriale et forme un complexe avec la CPT I et CPT II constituant le système de transport inter-membranaire des acyl-carnitine de l'espace inter-mitochondriale vers la matrice. Cette entrée d'acyl-carnitine se fait en échange d'une sortie de carnitine libre dans les proportions de 1 /1 [23].

Cette particularité fait que même lors de l'accélération des échanges, le pool de carnitine intra-mitochondriale reste inchangé.



## **IV- Fonctions de la carnitine :**

### **1- Transport des acides gras :**

La carnitine est le transporteur exclusif des acides gras à longues chaînes dans la mitochondrie. Après activation en acyl-CoA par une acyl-CoA synthétase, les acides gras sont liés à la carnitine par la CPT I. Ils franchissent la membrane mitochondriale interne pour atteindre la matrice grâce à une translocase qui agit comme un antiport. La CPT II reforme l'acyl-CoA et la carnitine libre qui sortira via la translocase en échange de l'entrée d'une nouvelle molécule d'acyl-carnitine. L'acyl-CoA entrera par la suite dans le cycle de la  $\beta$ -oxydation.

La carnitine est également impliquée dans le transport intracellulaire des produits d'acyl-CoA de chaînes moyennes issus de la  $\beta$ -oxydation partielle peroxysomiale des acides gras à très longues chaînes. Elle intervient comme navette assurant le lien entre le peroxysome et la mitochondrie où s'effectuera le reste de l'oxydation de l'acyl-CoA [2]. La carnitine est donc un acteur fondamental dans la  $\beta$ -oxydation des acides gras à chaînes longues.

Elle est par conséquent considérée indirectement comme une molécule indispensable au bon fonctionnement du métabolisme énergétique lipidique de l'organisme, intervenant essentiellement :

- lors d'un jeûne ( au niveau hépatique)
- lors d'un effort physique prolongé (au niveau du muscle)
- et comme source d'énergie préférentielle au niveau du cœur et du cerveau [1,2].

## **2- Rôle détoxifiant :**

La carnitine joue un rôle régulateur du taux en acétyl-CoA mitochondriale issu pour la grande partie de la  $\beta$ -oxydation. Les acétyl-CoA sont utilisés par la mitochondrie comme substrats pour le cycle de Krebs, mais un excès par rapport au besoin entraîne l'inhibition enzymatique de la pyruvate déshydrogénase [4]. Cet excès freine donc l'utilisation du glucose comme source d'énergie et activerait la pyruvate carboxylase mitochondriale hépatique, donnant l'oxaloacétate précurseur de la voie de la gluconéogenèse [12].

En permettant l'élimination hors de la mitochondrie de cet excès en acétyl-CoA sous forme d'acétyl-carnitine, la carnitine régule le rapport Acétyl-CoA/CoA libre et permet la conservation du coenzyme-A nécessaire au bon fonctionnement de nombreuses réactions intra-mitochondriales.

La carnitine sert aussi de « navette » aux acyl-CoA (à courtes et moyennes chaînes) en excès ou ayant subi une  $\beta$ -oxydation incomplète du fait de troubles du métabolisme des acides gras. Ils seront transportés sous la forme d'acyl-carnitine hors de la mitochondrie, et excrétés ensuite dans les urines.

Ces acyl-CoA en surplus ont un rôle néfaste pour l'organisme puisqu'ils exercent une action détergente sur les membranes plasmiques et inhibent de nombreuses enzymes mitochondriales, ce qui entraîne une accumulation de triglycérides et un dysfonctionnement mitochondrial [4]. La carnitine, en évitant cette action détergente, a donc un rôle sur la stabilité des membranes mitochondriales. De plus l'élimination d'acyl-carnitine permettra une meilleure disponibilité du CoA libre intramitochondrial.

Enfin, la carnitine stimule l'oxydation des acides aminés à chaînes ramifiées et joue un rôle épurateur en acceptant l'excès des groupes acylés résultant d'une oxydation déficiente.

Toutes ces situations dans lesquelles la carnitine joue un rôle fondamental entraînent sa déplétion par une consommation excessive.

### **3- Rôle régulateur :**

#### Rôle régulateur du rapport acyl-CoA/CoA libre :

Dans le paragraphe précédent, nous avons dit que la carnitine permettait la régulation des concentrations intracellulaires en acétyl-CoA et en CoA libre par un double transport à l'intérieur et à l'extérieur de la mitochondrie et grâce à la transformation réversible des acetyl-carnitine en acetyl-CoA et des acyl-carnitine en acyl-CoA.

Ceci conduit à la formation d'un pool de CoA libre qui est disponible pour former à nouveau de l'acetyl-CoA, apportant ainsi au cycle de Krebs un des substrats essentiels pour la production d'énergie sous forme d'ATP.

#### Contrôle de la céto-genèse et de l'épargne glucidique :

La carnitine favorise l'utilisation des lipides lors de la  $\beta$ -oxydation en assurant l'entrée des acides gras à longues chaînes dans la mitochondrie. Ceci augmente la formation et l'utilisation des corps cétoniques et permet ainsi l'épargne glucidique. En effet, la carnitine intervient indirectement dans le mécanisme de céto-genèse hépatique puisque l'acetyl-CoA se condense en aceto-acetyl-CoA sous l'action d'une  $\beta$ -céthiolase. Celui-ci est le précurseur des corps cétoniques comme l'acétone et l'acide  $\beta$ -hydroxybutyrique qui sont les substrats énergétiques utilisés par le cœur, le cerveau et les muscles squelettiques.

Cette relation étroite entre le métabolisme des lipides et des glucides permet le maintien au niveau cellulaire d'un apport énergétique suffisant (glucose, acides gras, corps cétoniques). Une anomalie du catabolisme des acides gras en situation de pénurie de glucose (jeûne...) entraîne un déficit énergétique et un blocage de la néoglycogénèse [21].

### **4- Rôle d'élimination des xénobiotiques :**

La carnitine peut capter et éliminer des groupements acyls provenant de xénobiotiques [4]. Les xénobiotiques en cause les plus connus sont des anti-convulsivants dont l'acide valproïque (Depakine®) qui est converti en valproyl-CoA puis éliminé dans les urines sous forme de valproyl-carnitine. Un déficit en carnitine augmente donc la potentialité de ces anticonvulsivants et leurs effets indésirables, un de ceux-ci étant la perte accrue de carnitine pour les éliminer.

## **5- Rôles divers :**

La carnitine est impliquée dans la régulation du glucose sanguin. Les acides gras à longues chaînes qui sont transportés par la carnitine et la CPT I dans la mitochondrie, stimulent la sécrétion d'insuline par un effet direct sur le pancréas [26].

La carnitine est peut-être un des facteurs régulant la sécrétion d'insuline par un bon fonctionnement des cellules des îlots de Langerhans.

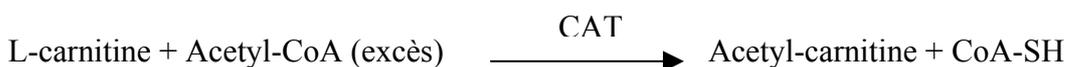
La carnitine potentialise les effets des glucocorticoïdes et de la thyroxine sur la synthèse de dipalmoyl-phosphatidyl-choline, principal composant du surfactant dont la déficience joue un rôle dans le syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né [4].

L'acétyl-carnitine a une structure proche de l'acétyl-choline. Elle potentialiserait la transmission cholinergique et augmenterait le taux sanguin de  $\beta$ -endorphine, puis plus tardivement celui de cortisol [4].

## **V- Dosage de la carnitine :**

### **1- Principe :**

Le principe du dosage de la carnitine est basé sur la réaction suivante catalysée par la carnitine acetyl transfère (CAT) : [22,27]



La réaction facilement réversible est rendue unidirectionnelle par la neutralisation du coenzyme A avec le réactif d'Ellman (DTNB) pour la méthode spectrophotométrique ou avec le N-ethylmaléimide pour la méthode radio-isotopique. Cette réaction ne permet que le dosage de la carnitine libre.

Pour le dosage de la carnitine acylée, une hydrolyse alcaline préalable est nécessaire pour libérer la carnitine. Après hydrolyse alcaline, on obtient un dosage de la carnitine totale correspondant à la somme de la carnitine libre et acylée.

## **2- Etape pré-analytique :**

### **a- Prélèvement sanguin :**

Le prélèvement veineux (environ 3ml) est réalisé le matin après une nuit de jeûne de 12 heures, ou lorsqu'il s'agit d'un nourrisson, le plus éloigné possible de la prise du biberon. Il s'effectue au pli du coude et est recueilli sur héparine sèche. Ce prélèvement peut être transmis immédiatement au laboratoire ou acheminé congelé. En cas de congélation, le plasma aura été préalablement centrifugé puis décanté.

### **b- Prélèvement d'urine :**

Le dosage de la carnitine urinaire s'effectue généralement sur un échantillon de la première miction matinale correspondant à la totalité des urines de la nuit ou des urines de 24 heures. L'échantillon est alors transmis immédiatement tel quel au laboratoire ou congelé. Le respect de ces conditions est important pour apprécier la fraction de carnitine acylée qui pourrait s'hydrolyser spontanément. L'hydrolyse spontanée de la fraction acylée est dépendante des conditions de température et de pH.

### **c- Méthodes d'analyse :**

La méthode de référence permet la détermination simultanée de la carnitine libre et des dérivés acylés en utilisant le spectromètre de masse en tandem associée à la dilution isotopique [27]. Cette procédure est rapide, sensible et ne requiert qu'un petit échantillon de sang (<100µl) [28].

La méthode la plus sensible est la méthode radio-isotopique avec le [1-14C]acetyl-CoA comme substrat radioactif. Il y a formation de [1-14C]acetyl-carnitine dont on compte la radioactivité après isolement. Cette méthode n'est pas utilisée fréquemment car il n'y a pas de réactifs prêts à l'emploi dans le commerce et il faut respecter de nombreuses normes pour la manipulation des produits radioactifs.

La méthode spectrophotométrique automatisée est précise et appropriée à des dosages spécifiques de la L-carnitine dans les liquides biologiques. On fait réagir le CoA-SH formé avec le réactif d'Ellman pour donner un composé qui absorbe à 412nm.

Enfin, les procédures par HPLC (chromatographie liquide haute performance) semblent être les plus utilisées à l'heure actuelle pour la séparation et la quantification des différentes fractions d'acyl-carnitine.

#### d- Indications :

Le dosage de la carnitine est prescrit pour :

- la recherche du déficit systémique congénital en carnitine dans le cadre d'une cardiomyopathie,
- la recherche d'un déficit secondaire dû à une carence d'apport ou à une fuite excessive,
- le suivi thérapeutique de patients avec aciduries organiques (aciduries propionique, méthylmalonique, isovalérique, glutarique) recevant une supplémentation en L-carnitine.

#### e- Valeurs normales :

Les tableaux suivants présentent les taux de carnitine normaux dans différents tissus humains. Un déficit en carnitine est reconnu lorsque le taux de carnitine plasmatique chute en dessous des concentrations de  $20\mu\text{mol/l}$  [29].

**Tableau II: Influence du sexe sur la concentration en carnitine dans les milieux biologiques usuels [30]**

Carnitine	Hommes		Femmes	
	Totale	Libre	Totale	Libre
Plasma ( $\mu\text{mol/l}$ )	$47,0\pm 6,7$	$41,3\pm 4,9$	$42,7\pm 10,3$	$36,7\pm 8,3$
Muscle (nmol/mg/PNC)	$20,6\pm 6,7$	$16,5\pm 6,3$	$17,9\pm 5,0$	$14,9\pm 5,2$

(Moyenne  $\pm$  écart-type)

**Tableau III: Taux de carnitine dans différents tissus humains [29,31]**

Tissus	Taux de carnitine (nmol/g poids sec) (Mini-Maxi)	Concentration totale en carnitine	Dimension (% poids corporel)	Quantité totale en carnitine par compartiment
Liquide extra-cellulaire	-	$40\mu\text{mol/l}$	18	$0,5\text{mmol}$
Muscles squelettiques	1140-3950	$4,2\text{mol/kg}$	43	$126,4\text{mmol}$
Myocarde	610-1300	-	-	-
Reins	330-600	$0,50\text{mol/kg}$	0,5	$0,2\text{mmol}$
Foie	500-1000	$0,94\text{mol/kg}$	2	$1,3\text{mmol}$
Cerveau	500-1000	-	-	-

La concentration de carnitine dans le plasma dépend donc de l'âge et du sexe [28]. Chez un prématuré les taux avoisinent les 15 $\mu$ mol/l alors que chez le nouveau-né la normale est à environ 20 $\mu$ mol/l. Cette concentration augmente durant les premières années de la vie pour atteindre 40 $\mu$ mol/l à la puberté pour les deux sexes. De la puberté à l'âge adulte, la concentration en carnitine dans le plasma chez l'homme augmente et se stabilise à un niveau qui est significativement supérieur à celui de la femme (cf. tableau 2). Ceci suggère que les hormones sexuelles ont un rôle dans la régulation de la concentration plasmatique en carnitine [28].

La concentration en carnitine libre et totale diminue d'environ 15% en fin de cycle menstruel et tout au long du cycle en cas de prise de contraceptifs. De même elle diminue progressivement au cours de la grossesse pour atteindre 50% de la valeur initiale au moment de l'accouchement [27].

La concentration en carnitine chez le sujet sain évolue également en fonction de la durée du jeûne. Le taux en carnitine totale augmente pour atteindre un maximum après 15 à 18 heures de jeûne, puis retourne à la normale. Le taux en carnitine libre diminue progressivement alors que la carnitine acylée augmente pour atteindre 50 à 60% de la concentration en carnitine totale après 24 heures de jeûne.

Des variations physiopathologiques que nous évoquerons par la suite modifient également le taux de carnitine.

## **Deuxième Partie :**

---

### **Les déficits primaires et secondaires en carnitine**

## **INTRODUCTION :**

Les fonctions et actions sur le métabolisme lipidique de la carnitine ont été présentées dans la première partie. Nous allons maintenant étudier les étiologies, signes cliniques et diagnostics des déficits en carnitine.

Aujourd'hui, deux types de déficits sont reconnus ; un déficit primaire ou du transport membranaire en carnitine et un déficit secondaire associé à des situations pathologiques diverses. Ceux-ci sont établis lorsque le taux de carnitine plasmatique est inférieur à  $20\mu\text{mol/l}$ .

### **I- Déficit primaire :**

Le déficit primaire en carnitine est caractérisé par une diminution des taux de carnitine intracellulaires qui altère l'oxydation des acides gras et qui n'est pas associée à une autre pathologie systémique susceptible de diminuer ce taux. Tous les autres déficits en carnitine sont appelés déficits secondaires [32].

Un certain nombre de cas ont prêté à controverse dans leur classification. Un consensus est maintenant établi pour définir les caractéristiques du déficit primaire [33] :

- Le désordre métabolique est directement lié à un taux plasmatique ou tissulaire en carnitine trop faible, voire même les deux.
- L'oxydation des acides gras est altérée en raison du déficit en carnitine.
- Le désordre métabolique est corrigé lorsque les taux de carnitine ont été restaurés.
- Il n'y a pas défaut dans la  $\beta$ -oxydation mitochondriale.

L'absence d'une acidurie dicarboxylique caractérisant un défaut de la  $\beta$ -oxydation des acides gras est primordiale pour orienter le diagnostic vers un déficit primaire qui se manifeste et existe sous deux formes : systémique et musculaire (ou myopathique).

#### **1- Déficit primaire systémique :**

##### **a- Etiologie :**

Initialement, il a été proposé que le déficit primaire en carnitine soit le résultat d'une déficience de la biosynthèse [33]. Les raisons de ce déficit auraient pu aussi inclure une dégradation accrue, une altération ou anomalie du transport membranaire pouvant affecter l'apport ou la perte en carnitine. Cependant, jusqu'à aujourd'hui, aucun cas de déficience de la biosynthèse ou de dégradation exagérée n'ont été signalés.

Des études menées par Rebouche & Engel et quelques autres investigateurs ont montré que le déficit primaire devait être désormais reconnu comme étant un trouble du transport de la carnitine à travers les membranes des cellules tissulaires [33]. Cette carence est liée exactement à un défaut du transport membranaire sodium dépendant (cf. 1<sup>ère</sup> partie IIa).

Ce déficit primaire est particulièrement bien mis en évidence chez les malades dans les fibroblastes en culture, car ceux-ci sont incapables de concentrer la carnitine *in vitro* [2]. Les parents des malades concentrant la carnitine de façon intermédiaire entre les patients et des sujets témoins, ceci a permis de conclure à une transmission autosomique récessive pour cette maladie [2]. En 1998, un groupe japonais de Akita a localisé en utilisant les marqueurs du Généthon, sur le bras long du chromosome 5 (5q33.1), la mutation du gène responsable de cette maladie [29].

En fait, ce dysfonctionnement peut toucher l'ensemble des tissus de l'organisme. Ainsi, une excrétion urinaire anormale signe une défaillance du système de transport des cellules rénales impliqué dans la réabsorption de la carnitine. Des taux musculaires n'augmentant que faiblement lors d'une supplémentation en carnitine reflètent une altération du transport membranaire musculaire voire une anomalie du système d'absorption intestinale si les taux restent faibles malgré une augmentation de posologie [32]. Par contre le foie ne semble pas exprimer ce transporteur [2], il possède un système de transport particulier favorisant l'influx.

Le déficit primaire apparaît dans la petite enfance, en moyenne vers 2 ans avec des fluctuations entre 1 mois et 7 ans. Il est très rare puisque le premier cas a été décrit en 1975 chez un enfant de 11 ans, et en 1993 soit 18 ans plus tard, seulement 20 cas étaient recensés dans le monde [2].

## b- Signes cliniques :

**Tableau IV: Signes cliniques du déficit primaire systémique [2,34]**

<b>Signes neurologiques</b>
Encéphalopathie, coma hypocétotique et hypoglycémique, crises convulsives pouvant conduire à la mort du nouveau-né surtout si des facteurs alimentaires viennent aggraver l'affection.
<b>Signes hépatiques</b>
Hépatomégalie, insuffisance hépato-cellulaire, hypoglycémie sans cétose, stéatose, hyperammoniémie, transaminases modérément élevées.
<b>Signes musculaires</b>
Myopathie avec hypotonie et temps de réaction allongé ou fatigue progressive des muscles proximaux. Amyotrophie.
<b>Signes cardiaques</b>
Cardiomyopathie sévère progressive avec surcharge lipidique entraînant une défaillance cardiaque irréversible avec l'âge si aucun traitement n'est instauré dès le plus jeune âge.

Ces manifestations aiguës apparaissent le plus souvent au cours de maladies infectieuses respiratoires récidivantes ou au cours d'un jeûne (les situations d'augmentation du catabolisme), elles peuvent aboutir à un tableau clinique semblable au syndrome de Reye ou à la mort subite du nourrisson [34]. Le syndrome de Reye regroupe un ensemble de manifestations aiguës hépatiques (stéatose, encéphalopathie hépatique...).

Chez les enfants, le déficit en carnitine freine ou abolit la production de corps cétoniques par le foie. Le cerveau en absence de corps cétoniques va consommer du glucose, ce qui précipite l'hypoglycémie. De plus, les métabolites accumulés en amont du système enzymatique ont un rôle toxique pour le système nerveux, le myocarde et l'ensemble des organes, ce qui explique l'ensemble de la présentation clinique [2].

## **2- Déficit primaire myopathique :**

### **a- Etiologie :**

Contrairement au déficit primaire systémique, seul le système de transport musculaire de la carnitine est affecté. Le premier cas a été décrit en 1973 par Engel & Angelini chez une jeune fille de 19 ans. Dans cette pathologie, il semblerait que lors de la myogénèse, le système de transport de faible affinité de la carnitine n'ait pas laissé la place à un système de transport spécifique différencié. Ce système ne s'exprime donc pas à l'âge adulte. De plus, les myoblastes mis en culture des patients atteints par ce déficit présentent un efflux de carnitine anormalement élevé accentuant l'effondrement des taux musculaires.

### **b- Signes cliniques :**

**Tableau V: Signes cliniques du déficit primaire myopathique [2]**

<b>Signes musculaires</b>
Fatigabilité et faiblesse progressive musculaire avec amyotrophie prédominant aux racines des membres et pouvant atteindre les muscles respiratoires. Myopathie de type Duchenne ou Becker avec surcharge lipidique.

Les manifestations cliniques sont essentiellement musculaires puisque les autres tissus ne sont généralement pas affectés par ce déficit (une cardiomyopathie est possible). Les symptômes se manifestent dans la seconde enfance voire même à l'âge adulte (vers 30 ans) et sont dus à un déficit d'origine congénitale, de transmission autosomale récessive.

### **c- Diagnostic biologique :**

Les taux musculaires en carnitine sont effondrés ( 5 à 25% de la concentration normale), mais les taux myocardiques, hépatiques, urinaires et plasmatiques restent normaux. Une élévation des enzymes musculaires (CPK et aldolase) est observée.

Les biopsies musculaires révèlent de nombreuses inclusions de gouttelettes lipidiques au niveau des fibres de type I et des altérations fréquentes de la membrane mitochondriale. Cette surcharge lipidique est rarement dépistée lors des biopsies musculaires effectuées dans l'enfance, ce qui justifie la pathologie évolutive de ce déficit.

## **II- Déficits secondaires :**

### **1- Etiologies :**

Les déficits secondaires en carnitine sont nettement plus répandus que les déficits primaires et sont associés à de nombreuses situations pathologiques acquises ou d'origine iatrogène provoquant indirectement une déplétion des stocks tissulaires ou sériques en carnitine.

Par ailleurs, lorsque l'apport alimentaire en carnitine est insuffisant (régime végétarien, nutrition parentérale ou régime des enfants phénylcétonuriques) et que la biosynthèse ne peut suffire à couvrir les besoins quotidiens, un déficit secondaire peut survenir.

Les principales étiologies susceptibles de provoquer un déficit secondaire sont évoquées dans le tableau suivant [2, 34] :

**Tableau VI: Les principales causes des déficits secondaires en carnitine.**

<b>1- Dans les maladies métaboliques d'origine génétique.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Excès d'estérification de la carnitine dû à l'accumulation d'acyl-CoA : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCAD)</li> <li>• Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne (MCAD)</li> <li>• Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne courte (SCAD)</li> <li>• Aciduries organiques</li> <li>• Déficit multiple en déshydrogénases</li> <li>• Déficits de la chaîne respiratoire (complexe I en particulier)</li> </ul> </li> <li>➤ Synthèse déficiente : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit en 5,10 méthylènetétrahydrofolate réductase</li> <li>• Déficit en ornithine transcarbamylase</li> </ul> </li> <li>➤ Augmentation de la perte rénale due au rôle détoxifiant de la carnitine : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cystinose</li> <li>• Syndrome de Lowe</li> <li>• Déficit en complexe de la chaîne respiratoire (cytochrome C oxydase)</li> </ul> </li> </ul>
<b>2- Déficits secondaires à une pathologie acquise.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Inadéquation de l'apport de carnitine : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Régime végétarien</li> <li>• Nutrition parentérale prolongée</li> <li>• Malabsorption</li> <li>• Alimentation à base de lait de soja (lait infantile)</li> <li>• Carences foliques et carences en vitamine B12</li> </ul> </li> <li>➤ Inadéquation de la synthèse de carnitine : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrhose et autres atteintes hépatiques</li> <li>• Insuffisance rénale chronique</li> <li>• Nouveau-nés prématurés</li> </ul> </li> <li>➤ Diminution des réserves tissulaires en carnitine : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grossesse</li> <li>• Prématurité</li> <li>• Retard de croissance intra-utérin</li> <li>• Enfant né d'une mère carnitine déficiente</li> </ul> </li> <li>➤ Augmentation de la perte rénale : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de Fanconi</li> <li>• Tubulopathies acquises</li> </ul> </li> </ul>
<b>3- Causes iatrogènes.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Déperdition accrue : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatine</li> <li>• Hémodialyse chronique</li> </ul> </li> <li>➤ Déficit d'apport : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Régime des enfants phénylcétonuriques</li> </ul> </li> <li>➤ Augmentation de l'estérification et de l'élimination rénale : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement par valproate ou autres principes actifs (synthèse anormale par insuffisance hépatique pour le valproate)</li> </ul> </li> </ul>

## **2- Les maladies métaboliques d'origine génétique :**

Les acides gras sont la première source d'énergie durant un jeûne prolongé, un défaut de leur utilisation conduit donc à une série de perturbations. Pour des tissus comme pour le muscle squelettique et le foie, d'autres sources d'énergie sont disponibles. Mais lorsque les corps cétoniques ne sont pas synthétisés, la seule source d'énergie restant à disposition du cerveau est le glucose. Sa consommation provoque rapidement une hypoglycémie qui peut plonger le sujet dans un coma profond [29].

Le déficit secondaire en carnitine n'est en fait qu'un phénomène associé résultant généralement d'un dérèglement métabolique. La défaillance de l'oxydation mitochondriale des acides gras activés (acyl-CoA) en est une des causes les plus fréquentes et représentatives, celle-ci se subdivise en deux origines [32] :

- le dysfonctionnement du système de transport et de navette des acyl-CoA par le cycle de la carnitine.
- l'altération du système enzymatique de la  $\beta$ -oxydation représentée par l'hélice de Lynen.(cf. 1<sup>ère</sup> partie III1)

### **a- Signes cliniques :**

Les déficits secondaires à une erreur innée du métabolisme sont les plus fréquents : dans tous les déficits intra mitochondriaux de la  $\beta$ -oxydation des acides gras (en dehors du déficit en CPT I), se produit une accumulation d'acyl-CoA, dont certains sont toxiques pour le cerveau ou le myocarde [2]. La toxicité est liée à l'effet détergent des acyl-CoA à chaînes longues sur la structure de la mitochondrie et à une inhibition d'enzymes essentielles par manque de CoA libre (cf. ; partie 1, IV-2).

Les acyl-CoA accumulés dans la matrice mitochondriale sont tamponnés par la carnitine sous forme d'acyl-carnitine (acyl-CoA+carnitine  $\longrightarrow$  acyl-carnitine+CoA). Ces acyl-carnitine sont ensuite excrétés en grande quantité par les reins dans les urines. Après un certain temps, cette excrétion dépasse l'apport alimentaire et la biosynthèse en carnitine, la balance en carnitine devient négative avec une déplétion en carnitine dans les tissus.

Le déficit secondaire se définit par un rapport acylcarnitine/carnitine libre supérieur à 0,4 et une concentration en carnitine sérique libre basse.

L'énumération des différentes origines des désordres métaboliques d'origine génétique ainsi que les principaux signes cliniques associés sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau VII: Les principaux signes cliniques liés au désordre métabolique de l'oxydation des acides gras [32].**

origine du désordre	encéphalopathies	signes cardiaques	myopathie	myoglobulinurie	hypoglycémie, hypocétose	dépletion en carnitine	acides dicarboxyliques
<b>transport intramembranaire des acides gras</b>							
transporteur carnitine	+	+++	+	-	+	+++	-
CPT I	+++	-	-	-	+++	-	-
Translocase	+++	+++	++	-	+++	+++	-
CPT II (infantile)	++	++	±	-	++	+++	-
CPT II (adulte)	-	-	±	+++	-	±	-
<b>β-oxydation</b>							
SCAD	+	-	+	-	±	++	+++
MCAD	+++	-	±	-	+++	+++	+++
LCAD	+++	++	+	±	+++	+++	+++
ETF	+++	±	±	-	+++	+++	+++
Riboflavine	+++	±	±	-	+++	+++	+++
SCHD	+++	++	++	++	+++	+++	+++
LCHD	+++	++	++	±	+++	+++	+++

± : < 25% des cas / + : 25-50% / ++ : 50-75% / +++ : > 75% des cas

SCAD, MCAD et LCAD : Short-, Medium- et Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase

ETF : Electron -Transfer Flavoprotein / SCHD et LCHD : Short et Long Chain β-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase

Malgré toutes les étiologies possibles d'un trouble métabolique de l'oxydation des acides gras entraînant un déficit secondaire en carnitine, seules quelques-unes d'entre elles sont fréquentes et ont pu être observées et suivies avec suffisamment de recul ; à savoir une altération de l'expression des enzymes suivantes :

- Carnitine Palmitoyltransferase II (CPT II)
- Chaîne moyenne acyl-CoA Déshydrogénase (MCAD)
- Chaîne longue acyl-CoA Déshydrogénase (LCAD)

## **b- Déficience en Carnitine Palmitoyltransferase II (CPT II)**

**[34,35] :**

La CPT II est l'enzyme qui contribue au transfert des acides gras du cytoplasme vers la mitochondrie où ils sont oxydés ; elle est localisée dans la membrane mitochondriale interne. Les déficits en CPT II sont une anomalie héréditaire de l'oxydation mitochondriale des acides gras à chaînes longues. Cette anomalie décrite en 1973 par Di Mauro se transmet sur le mode autosomique récessif, le gène étant situé en 1p32, et touche plus l'homme que la femme [35].

Deux formes de déficit enzymatique existent : une forme infantile néonatale et une forme adulte.

- La forme « hépatocardiomusculaire » est la plus sévère, elle correspond à une activité enzymatique inférieure à 10% de la normale dans les muscles, le foie et les fibroblastes [2]. Elle survient le plus souvent dans la période néonatale et se caractérise par des épisodes d'encéphalopathies aiguës métaboliques, d'arythmies et dysplasie rénale, des accès d'hypoglycémie avec hypocétonémie déclenchés par le jeûne, une myolyse périphérique et des troubles paroxystiques du rythme cardiaque. Son issue est le plus souvent fatale (mort subite du nourrisson). Une vingtaine de cas ont été rapportés. Les taux tissulaires et plasmatiques en carnitine sont effondrés tandis que le rapport acyl-carnitine/carnitine est très élevé. Un diagnostic prénatal peut-être proposé aux familles présentant un cas de ce déficit.
- La forme « musculaire », la plus anciennement décrite, touche l'adolescent et le jeune adulte. Elle est beaucoup moins sévère car l'activité enzymatique est supérieure à 25% de la normale [2]. Elle se manifeste par des accès de rhabdomyolyse déclenchés par l'exercice physique prolongé, surtout s'il est fourni à jeun et dans le froid, ou après un repas riche en lipides. Il apparaît des myalgies et parfois des crampes touchant le groupe musculaire concerné par l'effort accompli. La diminution de la force musculaire peut conduire jusqu'à une insuffisance respiratoire. Dans les heures qui suivent l'effort apparaît une myoglobinurie dont la gravité peut aller jusqu'à l'installation d'une insuffisance rénale aiguë anurique. L'évolution de la crise se fait le plus souvent vers la guérison spontanée et complète en quelques heures à quelques jours. Plus d'une centaine de cas a été rapportée à ce jour. La carnitine sérique est le plus souvent proche de la normale.

Le diagnostic de cette maladie repose sur le dosage de l'activité enzymatique sur lymphocytes circulants ou sur fibroblastes.

### **c- Déficit en chaîne moyenne acyl-CoA déshydrogénase (MCAD) :**

Le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne (MCAD, 1<sup>ère</sup> étape de la  $\beta$ -oxydation) est la cause majeure d'un déficit secondaire en carnitine. Il a été découvert en 1983 par Stanley *et al* [33]. C'est semble-t-il, la plus fréquente des erreurs innées du métabolisme, elle toucherait 1/10000 enfants [2].

Les patients manifestent des épisodes répétitifs d'encéphalopathie hépatique hypoglycémique et hypocétosique qui caractérisent l'apparition d'un pseudosyndrome de Reye. Curieusement, pour un déficit d'égale importance, certains enfants resteront asymptomatiques alors que d'autres feront une mort subite. Le tableau clinique grave serait lié à un facteur déclenchant : jeûne anormal, épisodes infectieux...

Les taux de carnitine plasmatiques et urinaires sont effondrés, la présence dans les urines de l'enfant d'acides dicarboxyliques et en majorité d'octanoyl-carnitine signe le diagnostic de cette maladie. Actuellement, le diagnostic peut être établi à la naissance par étude de l'ADN sur la carte de Guthrie (on retrouve dans 90% des cas la même mutation dans le gène de la MCAD à l'état homozygote) [2].

### **d- Déficit en chaîne longue acyl-CoA déshydrogénase (LCAD) : [32]**

Une vingtaine de cas ont été décrits dans la littérature, le tableau clinique possédant une très grande similitude avec celui d'un déficit en MCAD. Cependant, les symptômes peuvent être de survenue plus précoce (avant 6 mois) et beaucoup plus sévère, notamment les épisodes hypoglycémiques, hypocétosiques. La grande différence est la présence de cardiomyopathie hypertrophique et d'épisodes de myalgies avec myoglobinurie qui sont absents dans le déficit en MCAD.

L'activité de la LCAD est inférieure à 10% des valeurs biologiques normales [22], et l'on retrouve des acides dicarboxyliques dans les urines (C12-C14).

### **3- Déficits secondaires à une pathologie acquise :**

➤ Inadéquation de la synthèse de carnitine :

La carnitine étant produite par les reins et le foie, une insuffisance hépatique et/ou rénale (cirrhose, insuffisance rénale...) peut conduire à un déficit secondaire [33].

De même, le prématuré ayant un système enzymatique immature, il ne peut synthétiser sa carnitine. De plus, ses réserves sont faibles, ce qui l'expose à un déficit secondaire.

➤ Inadéquation de l'apport :

Aucun cas de déficit secondaire n'a été décrit chez les végétariens, cependant un garçon de 11 ans a décompensé son déficit chronique en carnitine lorsqu'il est devenu végétarien [2].

Une carence en biotine (vitamine H ou B8), très rare, ou en vitamine B12 peut conduire à un déficit secondaire [6], comme un déficit en flavoprotéine : ubiquinone oxydoréductase.

Il faudra faire attention à l'apport de carnitine chez les patients pour lesquels on a recours à la nutrition parentérale totale surtout si ce sont des prématurés. En effet, le métabolisme des émulsions lipidiques injectables constituées de triglycérides à chaînes longues nécessite leur pénétration mitochondriale, qui dépend de la carnitine [36]. Lors d'une alimentation par nutrition parentérale totale, les taux plasmatiques de carnitine chutent dès le cinquième jour, ceux du muscle et du foie après 15 jours [37].

Un prématuré alimenté par voie parentérale avec de l'huile de soja ou qui reçoit du lait de soja ne contenant pas de carnitine peut rapidement développer un déficit secondaire [2]. Des déficits systémiques ont été décrits chez des nourrissons nourris de façon prolongée par du lait de soja. Ceci explique le fait que tous les laits à base de soja soient supplémentés avec de la L-carnitine, ainsi que tous les laits de substitution en cas de diarrhée.

➤ Réserves insuffisantes :

Une fois de plus le prématuré est exposé à un déficit car il n'a pas eu le temps d'accumuler de la carnitine comme un nouveau-né à terme (au cours du dernier trimestre, la vitesse de stockage de la carnitine est de 2mg/j). Un enfant né d'une mère déficiente en carnitine et allaité par elle serait aussi menacé par un déficit secondaire [2].

➤ Fuites urinaires :

Toutes les tubulopathies acquises sont à l'origine d'une perte importante de carnitine par les reins.

## **4- Situations iatrogènes acquises :**

### **a- L'hémodialyse chronique :**

L'hémodialyse est le traitement majeur de l'insuffisance rénale aiguë et chronique. D'ailleurs, le traitement de l'insuffisance rénale chronique (IRC) par hémodialyse est définitif à moins qu'une greffe rénale puisse être pratiquée.

C'est une méthode d'épuration du sang au moyen d'un « rein artificiel », elle permet d'éliminer les déchets du sang qui sont normalement excrétés dans l'urine (urée, créatinine...) et de corriger un déséquilibre hydroélectrolytique éventuel (taux anormal de sodium, potassium, pH anormal...). Les échanges entre le sang et un plasma normal (dialysat) qui récupère les déchets s'effectuent à travers une membrane semi-perméable. Mais, les séances de dialyse (trois par semaine en moyenne) peuvent entraîner une perte très importante de carnitine dans le dialysat par fuite à travers la membrane. De plus, les réserves de carnitine ne peuvent être renouvelées rapidement car le rein qui est avec le foie l'organe clef de la biosynthèse ne fonctionne plus normalement. Enfin, les apports exogènes sont insuffisants car pour éviter l'accumulation d'une quantité trop importante de déchets les insuffisants rénaux consomment peu de viandes rouges et de liquide dont le lait. Ceci peut aboutir à un déficit secondaire en carnitine.

Une séance d'hémodialyse peut provoquer des chutes impressionnantes des taux plasmatiques pouvant atteindre 79% des taux avant dialyse [38]. L'homéostasie de la carnitine, suite à la séance et à l'altération de la fonction rénale, se trouve sérieusement compromise. La chute de la carnitinémie entraîne des symptômes post-dialyse tels qu'une myopathie avec surcharge lipidique et une intolérance musculaire à l'effort (crampes, myalgies...) [2,4]. A long terme, des cardiomyopathies avec des possibilités de dysfonctionnement du métabolisme de la  $\beta$ -oxydation peuvent survenir.

Tous ces signes musculaires sont essentiellement dus à un déséquilibre du ratio acyl-carnitine/carnitine libre qui est nettement augmenté lors des atteintes rénales. Ce phénomène est accentué par les séances de dialyse se traduisant par une perte en carnitine libre [39].

Le tableau suivant nous montre que des patients souffrant de pyélonéphrite ont des taux de carnitine semblable à ceux d'individus sains avant dialyse, mais que ceux-ci sont réduits à environ 60% après la séance. Alhomida a aussi prouvé que les taux de carnitine libre et de carnitine totale s'effondraient significativement plus chez un sujet souffrant de pyélonéphrite par rapport à un sujet sain subissant lui aussi une séance d'hémodialyse[39].

**Tableau VIII: Perte en carnitine libre après dialyse [40].**

Sexe	avant dialyse (nmol/l)	après dialyse (nmol/l)	perte (%)
Hommes (n=13)	44,1±5,1	16,8±3,9	61,90
Femmes (n=7)	39,0±5,7	15,2±1,4	61,03
<b>Groupe témoin</b>			
Hommes (n=10)	44,0±6,1		
Femmes (n=17)	38,5±9,3		

(Moyenne ± écart-type)

Ces résultats expliquent pourquoi on a voulu supplémenter les patients dialysés, de nombreuses études ayant été menées sur le sujet.

Un apport en carnitine après chaque dialyse augmenterait le métabolisme lipidique [38], réduirait la fatigue et préserverait la capacité d'effort chez le dialysé [41].

D'autre part, les hémodialysés au long cours sont souvent anémiés et ont une morbidité et une mortalité plus élevées que la normale à cause des complications infectieuses liées à une diminution des défenses immunitaires [42]. L'anémie est traitée par administration d'érythropoïétine (EPO). Des études démontrent que l'administration de 500mg par jour de carnitine peut réduire l'anémie chez les personnes ne répondant pas bien au traitement par EPO [43]. On peut réduire les doses utilisées chez les bons répondeurs de 5.500 à 3.500 U par semaine quand 15mg/kg de carnitine sont injectés après chaque séance (ceci ne se vérifie pas chez l'enfant). De plus, une supplémentation permet d'élever le niveau de protéines totales et d'albumine, ce qui est un bon facteur de survie [38], l'hypoalbuminémie étant un marqueur important de la mortalité chez l'insuffisant rénal.

Les données encourageantes de ces études, la faible toxicité de la carnitine et les alternatives restreintes de traitement font qu'elle est aujourd'hui utilisée fréquemment pour palier aux symptômes post-dialyse. Néanmoins, aucune indication spécifique n'a été approuvée et certains chercheurs pensent encore qu'elle n'améliore pas la qualité de vie des patients traités [45].

## **b- Régime des enfants phénylcétonuriques :**

La phénylcétonurie est une maladie héréditaire qui se caractérise par une accumulation dans l'organisme d'un acide aminé : la phénylalanine. Elle conduit à une dépigmentation de la peau et à une atteinte neurologique dès les premiers mois de la vie, c'est pourquoi son dépistage est obligatoire chez le nouveau-né entre le 4<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour après la naissance (Test de Guthrie). Si le test est positif, un régime alimentaire particulier, pauvre en phénylalanine (contenu dans les protéines animales), permet d'éviter l'apparition des manifestations cliniques de la maladie.

Ainsi, certains enfants phénylcétonuriques soumis à un régime sans viande et sans lait, peuvent développer un déficit secondaire en carnitine par insuffisance d'apport [2]. Ceci s'explique aussi par le fait que les compléments alimentaires utilisés font l'objet d'une réglementation rigoureuse imposant des teneurs limites en carnitine (100mg/kg de mélange nutritionnel). La surveillance des taux de carnitine de ces enfants doit donc être régulière [2].

## **c- Déficits dus à l'élimination des xénobiotiques :**

### **➤ Valproate et anticonvulsivants :**

L'acide valproïque (Depakine®, Depakine Chrono®) est un des antiépileptiques majeurs utilisés dans le traitement des épilepsies généralisées. C'est aussi un des métabolites du valpromide (Depamide®), normothymique utilisé en psychiatrie.

L'acide valproïque et ses dérivés métaboliques peuvent être hépatotoxiques et une intoxication aiguë provoque au niveau métabolique : - une hyperammoniémie  
- une hypocarnitinémie  
- une acidose lactique [46].

Il présente une analogie structurale avec les acides gras avec lesquels il entre en compétition lors de son transport, métabolisme et élimination. La métabolisation de l'acide valproïque est essentiellement hépatique et du fait de sa configuration spatiale proche de celle des acides gras, le transport à l'intérieur de la mitochondrie nécessite le couplage à la carnitine. Après avoir subi la  $\beta$ -oxydation, l'acide valproïque est transporté hors de la mitochondrie et est éliminé dans les urines sous forme de valproyl-carnitine. Cette excrétion urinaire entraîne un déficit secondaire progressif en carnitine lors des traitements au long cours qui par ailleurs augmentent la clairance rénale de l'acyl-carnitine et diminuent la réabsorption rénale de carnitine [46].

L'acide valproïque est aussi chimiquement proche de l'acide-4-penténoïque, un analogue de l'hypoglycine, connu pour inhiber la  $\beta$ -oxydation [33]. L'inhibition de l'oxydation des acides gras va entraîner une diminution de la cétogenèse, une acidurie organique dicarboxylique, une diminution de la carnitine circulante par détoxication exagérée d'acyl-CoA, une diminution du CoA et de l'acetyl-CoA et une hyperglycémie.

Par ailleurs, le déficit en carnitine ne permet plus d'assurer une métabolisation normale de l'acide valproïque par transport à l'intérieur de la mitochondrie. Celui-ci subit alors une oméga-oxydation microsomale aboutissant à des dérivés hépatotoxiques dont l'acide-2-n-propyl-4-penténoïque. D'autre part le valproyl-CoA s'accumule dans les hépatocytes et est aussi hépatotoxique.

Enfin, l'acide valproïque lui-même inhibe la biosynthèse de carnitine en diminuant le taux d'alpha-cétobutyrate, cofacteur de la butyrobétaine hydroxylase (cf. synthèse de la carnitine) [46].

Le déficit en carnitine est donc multifactoriel lors d'un traitement au long cours par acide valproïque. Depuis la découverte de cette toxicité, d'autres anticonvulsivants ont été étudiés pour analyser leurs capacités à réduire les taux plasmatiques en carnitine, la plupart d'entre eux étant souvent utilisés en association.

Castro-Gago *et al* [47] ont montré que quel que soit l'antiépileptique utilisé (carbamazépine, phénobarbital, acide valproïque), il y avait une diminution du taux de carnitine par rapport aux taux avant traitement. Ce déficit est plus marqué chez les patients recevant de l'acide valproïque. Chez environ 1/3 des patients traités par cette molécule, le déficit en carnitine a été observé douze mois après le début du traitement. Campistol *et al* [48] notent qu'environ 21% des patients traités par d'autres anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) développent un déficit secondaire.

Enfin, un traitement associant l'acide valproïque à la phénytoïne (Dihydantol®) et à la carbamazépine (Tégretol®) favorise la production d'acide-2-n-propyl-4-penténoïque hépatotoxique [46].

La majorité des intoxications aiguës au valproate de sodium ont une évolution favorable bien qu'un collège d'experts mentionne qu'1 enfant sur 800 avant l'âge de deux ans décède du fait de l'hépatotoxicité de la molécule [49]. C'est la population la plus touchée du fait de son régime alimentaire et de sa synthèse immature en carnitine. De ce fait, la question d'une supplémentation préventive systématique en carnitine pour chaque patient traité ne fait pas l'unanimité.

En 1996, le « Pediatric Neurology Advisory Committee » recommanda vivement la carnitine pour les enfants susceptibles de développer un déficit secondaire [49]. Si l'utilisation et l'efficacité de la carnitine en prophylaxie de l'hépatotoxicité n'est pas reconnue par tous et demande des études sérieuses, il n'y a pas de controverse quant à l'utilité de la carnitine en cas d'intoxication aiguë avec encéphalopathie hépatique. Bohan *et al* ont en effet montré d'après une étude rétrospective sur 134 patients que la L-carnitine avait un grand intérêt dans les encéphalopathies hépatiques liées à l'acide valproïque.

**Tableau IX: Pourcentage de survie en fonction du traitement [50].**

Traitement	nombre de patients	survivants	Pourcentage de survie (%)
pas de L-carnitine	50	5	10
L-carnitine per os	42	20	48
L-carnitine I.V	21	14	<b>67</b>
L-carnitine entérale	21	6	29

Ces résultats montrent qu'il faut administrer de la L-carnitine sous sa forme injectable (intraveineuse) chez les patients souffrant d'une encéphalopathie hépatique liée au valproate de sodium.

➤ **Cisplatine :**

Le cisplatine est un agent alkylant dérivé du platine utilisé dans le traitement de nombreux cancers. C'est un agent majeur de la chimiothérapie des tumeurs solides. On l'utilise par voie intraveineuse en cures de 5 jours toutes les 3 à 6 semaines. Cet anticancéreux provoque une augmentation de l'excrétion urinaire de carnitine (facteur 10) sans doute liée à l'inhibition de sa réabsorption par les tubules proximaux des néphrons. L'étude suisse montre un retour des taux de carnitine à la normale une semaine après l'arrêt du traitement. Les patients relativement bien portants et bien alimentés supportent cette perte lors des cycles de chimiothérapie alors que les patients affaiblis (et ayant souvent un dégoût pour la viande rouge) peuvent développer un déficit secondaire en carnitine lors de cycles répétés [51].

➤ **Les antibiotiques :**

Les principaux antibiotiques susceptibles d'entraîner une baisse provisoire des taux plasmatiques de carnitine possèdent soit une fonction chimique proche de la carnitine soit un bio-précurseur contenant de l'acide pivalique.

Les antibiotiques à base d'acide pivalique : pivampicilline (Proampi®)

Pivmécillinam chlorhydrate (Selexid®)

L'hydrolyse de ces pro-drogues libère la molécule active d'antibiotique et l'acide pivalique éliminé par l'organisme sous forme de pivaloyl-carnitine dans les urines. La déplétion en carnitine survient dès les premiers jours de traitement [2].

Le pivmécillinam est un antibiotique utilisé dans les infections urinaires, en particulier chez la femme enceinte dans les pays nordiques, la plupart des autres classes d'antibiotiques étant contre indiquées chez elles. Les pays scandinaves avaient restreint l'utilisation de cet antibiotique au cours de la grossesse de peur que la déplétion en carnitine entraîne un risque pour le bon développement du fœtus [52]. Depuis une étude sur 414 femmes enceintes ayant eu au moins un traitement par pivmecillinam a permis d'affirmer que les nouveau-nés de mères traitées ne couraient aucun risque supplémentaire par rapport aux autres enfants[52]. Par contre, la progéniture allaitée par des rats femelles traitées par du pivalate de sodium a des taux plasmatiques, hépatiques et cardiaques diminués en carnitine. Par précaution, il faudrait donc éviter d'utiliser cet antibiotique chez la femme qui allaite.

Les céphalosporines ont une action inhibitrice sur la réabsorption tubulaire rénale de la carnitine et des acyl-carnitine entraînant une fuite urinaire anormale. Ceci peut provoquer un déficit secondaire en carnitine, d'autant plus que les céphalosporines utilisent le même transport actif que la carnitine et qu'elles rendent impossible le stockage de carnitine pendant le traitement [53].

➤ **Divers :**

De nombreuses autres molécules sont mises en cause, notamment celles qui sont hépatotoxiques. On retiendra que la pyriméthamine (Malocide®) et la sulfadiazine (Adiazine®) utilisées en cas de toxoplasmose augmentent l'excrétion urinaire de carnitine ce qui peut provoquer un déficit secondaire chez des personnes déjà fragilisées (sidéens...) [53]. L'acide benzoïque qui est un conservateur entraîne lui une déplétion car il est éliminé dans les urines sous forme de benzoyl-carnitine.

### **III- Traitement des déficits en carnitine :**

Le traitement des déficits en carnitine repose exclusivement sur la L-carnitine commercialisé en France sous le nom de Levocarnil®. Cette spécialité existe sous deux formes : une forme buvable dosée à 1gr/10ml et une forme injectable dosée à 1gr/5ml.

#### **1- Essais cliniques menés par Sigma-Tau [54] :**

Les études ont été réalisées en ouvert étant donné le faible nombre de cas et la sévérité des atteintes qui interdit pour des raisons d'éthique d'administrer un placebo. 43 malades (24 du sexe masculin et 19 de sexe féminin) ont pris part aux trois différentes études réalisées et intitulées :

- Effets sur des enfants dans les maladies héréditaires du métabolisme des acides gras et des acides organiques.
- Effets sur des malades présentant un déficit systémique ou musculaire.
- Effets de la carnitine solution buvable chez des malades présentant un déficit primaire en carnitine.

Les patients âgés entre 1 et 49 ans ont reçu une dose moyenne de 50 à 75 mg/kg/jour (adultes) et 75 à 100 mg/kg/jour (enfants) en 2 à 4 prises quotidiennes sous forme de solution buvable. L'étude a été menée sur 3 à 4 mois. Les malades atteints de leucinose ont servi comme groupe témoin car aucune amélioration clinique n'avait été observée. Les pathologies traitées lors de ces essais cliniques étaient les suivantes :

- 17 déficits systémiques en carnitine
- 13 déficits musculaires en carnitine
- 8 déficits secondaires aux aciduries organiques
- 1 déficit secondaire à un trouble de la  $\beta$ -oxydation
- 4 leucinose

Pour 7 patients le traitement a été vital avec un effet bénéfique spectaculaire qualifié de « Life Saving » notamment au niveau des troubles cardiaques (cardiomyopathies).

21 patients ont vu une amélioration spectaculaire : 8 ayant un déficit systémique, 7 un déficit musculaire et 6 un déficit secondaire.

Pour 8 patients l'amélioration n'est que modérée : 4 ayant un déficit systémique et 4 un déficit musculaire.

Il y a eu deux échecs dont un est lié au décès du patient et l'autre lié seulement à l'amélioration des douleurs musculaires.

Dans l'ensemble, les améliorations sont associées à une régularisation des taux plasmatiques et musculaires en carnitine dans les déficits primaires systémiques et secondaires. Cependant, dans les déficits primaires myopathiques les taux ne reviennent pas aux valeurs normales. Les myopathies et asthénies disparaissent et les fonctions cardiaques se régularisent, les épisodes d'encéphalopathies deviennent de moins en moins fréquents.

L'administration orale est généralement bien tolérée hormis quelques épisodes de diarrhées observés avec des doses importantes et réversibles lors de la diminution de posologie. L'administration intraveineuse n'a été employée que dans les traitements d'urgence ou en cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale.

## **2- Indications thérapeutiques [Vidal] :**

D'après les essais cliniques menés lors du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), les indications thérapeutiques suivantes ont été reconnues :

- Déficit primaires systémiques ou myopathiques en carnitine
- Déficit secondaires aux aciduries organiques
- Déficit secondaires à un trouble de la  $\beta$ -oxydation des acides gras.

## **3- Posologie et dose d'administration :**

- Lévocarnil® solution buvable :

Enfants : 75 à 100mg/kg/jour

Adultes : 50 à 75 mg/kg/jour

Boire dilué dans de l'eau sucrée en deux à quatre prises par jour.

- Lévocarnil® solution injectable :

La dose est de 25 à 75 mg/kg/jour à administrer par voie intraveineuse lente ou en intramusculaire.

## **4- Effets indésirables :**

Les effets indésirables les plus rencontrés sont une diarrhée à forte dose disparaissant lors de la réduction de posologie ; des gastralgies, nausées, douleurs abdominales et une odeur particulière (poisson) du sujet traité.

## **5- Utilisation pratique :**

L'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S) reconnaît le statut de médicament orphelin à la carnitine pour le traitement des pathologies à évolution fatale issues des déficits primaires en carnitine. Le traitement fonctionne très bien et les effets sont spectaculaires, il doit être continué à vie par le patient.

Dans les déficits musculaires, les résultats sont plus mitigés. Certains cas ont répondu à la prednisone seule ou en association à la L-carnitine, la prednisone favorisant l'entrée de carnitine dans les cellules [2].

Les déficits secondaires dans les maladies métaboliques d'origine génétique répondent plus ou moins bien au traitement, la L-carnitine doit être associée à des mesures diététiques modifiant l'apport de certains acides gras en fonction du bloc métabolique.

Les déficits secondaires à des pathologies acquises ou liés à la iatrogénie répondent en général bien à une supplémentation par carnitine. Certains auteurs insistent pour que la carnitine soit beaucoup plus utilisée qu'à l'heure actuelle. Ainsi, en ce qui concerne le déficit en carnitine des femmes enceintes, J.P Harpey va jusqu'à dire que la supplémentation (3gr/jour) devrait être faite de la même façon que pour les carences martiale et folique [2].

Mais des essais cliniques rigoureux sur des populations importantes de malades manquent pour convaincre les derniers septiques.

### **Troisième Partie :**

---

## **Les autres utilisations cliniques potentielles de la carnitine**

## **INTRODUCTION :**

Il est indéniable que la carnitine doit être utilisée lors de déficits primaires et dans la majorité des déficits secondaires. La meilleure compréhension par les scientifiques de son rôle biochimique et de ses divers impacts sur le métabolisme a ouvert la voie à de nombreuses recherches thérapeutiques. De nombreux articles scientifiques sont publiés tous les mois et rapportent les éventuels bienfaits de la carnitine dans de nombreuses pathologies. Nous faisons ici le point sur les autres utilisations potentielles de la carnitine.

## **I- Intérêts de la carnitine chez le patient porteur du virus du sida :**

### ***1- Rappels sur la maladie :***

Les premières manifestations diagnostiquées de sida (syndrome d'immunodéficience humaine acquise) remontent à 1981. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S), le nombre de séropositifs et de malades du sida confondus s'élève à 42 millions en 2002.

En effet, on considère que les manifestations cliniques de l'infection par le virus d'immunodéficience humaine (V.I.H 1 et V.I.H 2) sont très variées, allant de la primo-infection au stade sida avéré. Quinze jours à trois mois après la contamination par le virus, le premier signe clinique est la primo-infection qui prend l'aspect d'une mononucléose infectieuse quand elle survient, avec production d'anticorps anti-VIH, les médecins parlent alors de patients séropositifs. Le malade entre ensuite dans une phase asymptomatique de durée variable (en moyenne de 7 à 11 ans) pendant laquelle le virus se multiplie. Le VIH détruit certains globules blancs, les lymphocytes T<sub>4</sub> (ou CD<sub>4</sub>) qui constituent la base de l'immunité anti-infectieuse. Cette destruction provoque donc une déficience du système immunitaire.

Les infectiologues classent les patients en fonction du taux de CD<sub>4</sub> par millilitres de sang et du développement d'une des formes majeures de la maladie en trois catégories : A, B, et C. Différents symptômes apparaissent au fur et à mesure de l'aggravation du déficit immunitaire jusqu'à l'évolution vers le stade sida.

A :asymptomatique. B : Symptomatique sans critères de la catégorie C (infections opportunistes...). C :stade sida.

A l'heure actuelle, les cliniciens commencent à traiter les personnes infectées par antirétroviraux en fonction de critères cliniques et biologiques (taux de CD<sub>4</sub>, nombre de

copies de virus par millilitres) afin de freiner l'évolution vers le stade sida déclaré, ou pour restaurer une immunité satisfaisante avec une quantité de virus minimale dans le sang.

Des traitements préventifs ou curatifs des conséquences du déficit immunitaire (infection opportuniste, tumeurs...) sont associés.

## **2- Les traitements antirétroviraux et leurs effets secondaires :**

### **a- Mécanisme d'action :**

Le VIH appartient à la famille des Rétrovirus, il comporte donc un enzyme, la transcriptase inverse, qui va lui permettre d'effectuer à partir de son A.R.N (Acide ribonucléique) une copie d'A.D.N (Acide désoxyribonucléique) qui va s'intégrer dans le génome de la cellule hôte qu'est le lymphocyte T<sub>4</sub>. Ceci permet la fabrication des différentes pièces nécessaires à la constitution de nouveaux virus sous forme d'A.R.N viral et de protéines. Les premiers médicaments mis au point ont été les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (I.N.R.T) qui empêchent l'intégration du génome viral dans des cellules non encore infectées.

**Tableau X: Liste des inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase.**

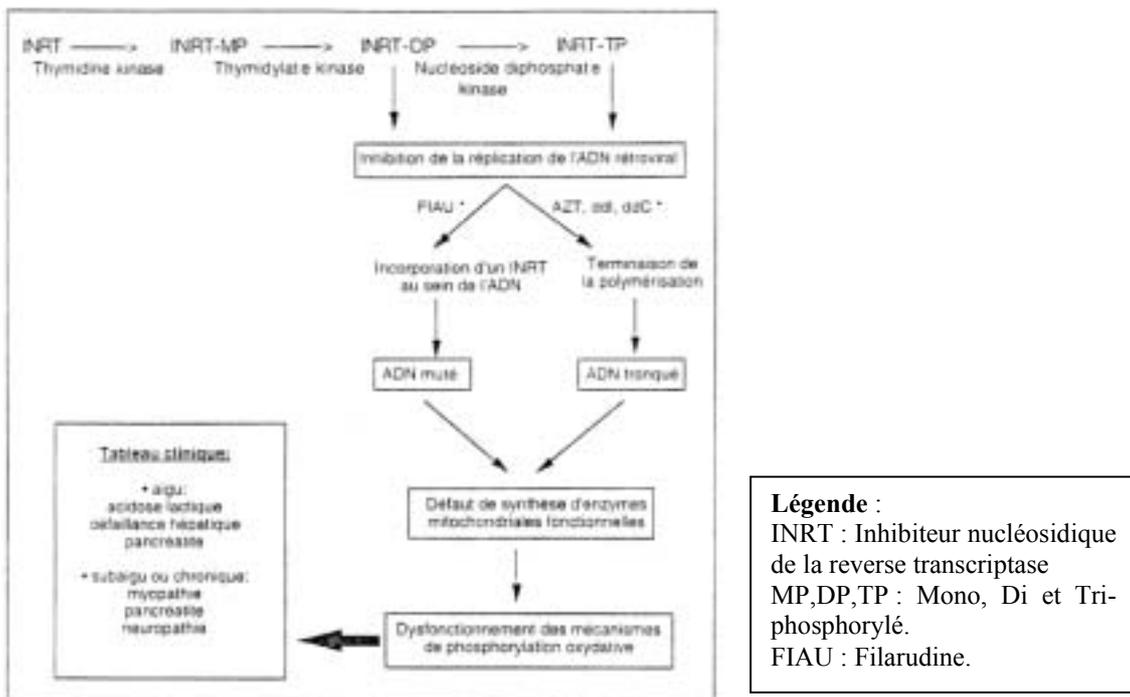
<b>Dénomination commune internationale</b>	<b>Nom commercial</b>
Zidovudine (AZT)	Retrovir®
Didanosine (ddI)	Videx®
Zalcitabine (ddC)	Hivid®
Lamivudine (3TC)	Epivir®
Stavudine (d4T)	Zerit®
Abacavir (ABV)	Ziagen®
AZT+3TC	Combivir®
AZT+3TC+ABV	Trizivir®

La dernière étape de la fabrication des nouveaux virus, c'est à dire l'assemblage de l'A.R.N viral et des protéines est sous le contrôle d'un autre enzyme clé, la protéase. C'est le site d'action des médicaments mis au point à partir de 1994, les antiprotéases, pour lutter contre les mutations du virus qui lui permettent de résister aux inhibiteurs de la transcriptase inverse. Les antiprotéases agissent donc sur la protéine du VIH pour empêcher la production de virus infectieux par des cellules déjà infectées. L'association de ces deux familles de médicaments a donné naissance à la « trithérapie » en 1996, celle-ci a permis d'augmenter l'espérance de vie chez les porteurs du virus.

Malheureusement, ces antirétroviraux ne sont pas dénués d'effets indésirables parmi lesquels on distingue les atteintes mitochondriales. Ces cytopathies mitochondriales expliqueraient pour la majorité des chercheurs les cas de neuropathies, lipodystrophies et le tableau d'acidose lactique que l'on retrouve chez certains patients traités.

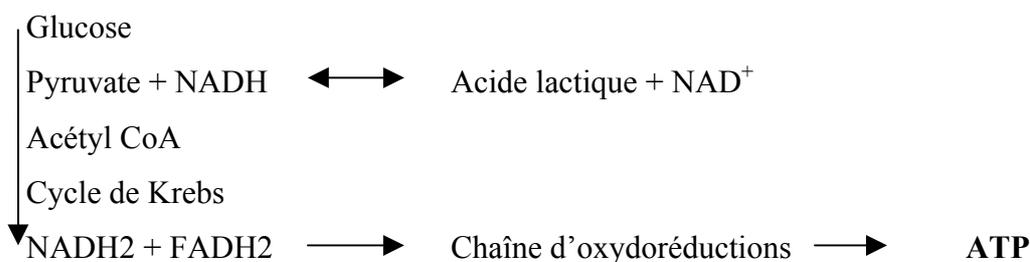
En effet, les analogues nucléosidiques inhibent non seulement la transcriptase inverse du VIH, mais aussi l'A.D.N polymérase- $\gamma$ -mitochondriale impliquée dans la réparation de l'A.D.N nucléaire et dans la réplication de l'A.D.N mitochondrial. Des études *in vitro* ont classé les analogues nucléosidiques en fonction de leur puissance d'inhibition de l'A.D.N polymérase- $\gamma$ -mitochondriale : AZT > ddi > d4T > ddC, la 3TC ayant une toxicité quasi nulle [55].

La réplication des mitochondries s'effectuant à un rythme plus rapide que celle du noyau, celle-ci est donc plus sensible à la toxicité des médicaments. Il y a synthèse de molécules d'A.D.N mitochondriales mutées ou tronquées, ceci entraîne une réduction de la synthèse des enzymes mitochondriales de la chaîne respiratoire codés par ce génome et donc un déficit énergétique (ATP), un excès de production de radicaux libres qui conduira à l'apoptose (mort cellulaire) des cellules atteintes.



**Figure 13: Mécanismes de phosphorylation intracellulaire et d'inhibition de l'ADN polymérase mitochondriale par les INRT [55].**

Les tissus concernés dépendent de l'INRT utilisé, l'AZT provoquant des myopathies mitochondriales alors que ddI et d4T peuvent induire des pancréatites et que les neuropathies sont associées à la ddI, au d4T et à la ddC [56]. La forme ultime de ces cytopathies mitochondriales est le tableau d'acidose lactique (incidence de 1,3 pour 1000 personnes-années [55]) correspondant à une déviation du catabolisme glucidique vers l'acide lactique par obstruction de la voie du cycle de Krebs du fait de l'altération des capacités d'oxydo-réduction des mitochondries.



**Figure 14: Catabolisme glucidique normal et vers l'acide lactique [56].**

De plus, les INRT perturbent la  $\beta$ -oxydation des acides gras, entraînant une accumulation des acides gras à longues chaînes dans le foie, une augmentation de la glycolyse et une production en excès d'acide lactique [55].

Un autre effet indésirable, la lipodystrophie, qui est une modification de la répartition des graisses avec une lipoatrophie au niveau du visage et des membres et une surcharge adipeuse tronculaire, survient chez 60 à 70% des patients après deux ans de traitement. Les médecins ont longtemps incriminé les antiprotéases seuls, mais il semble aujourd'hui que la lipoatrophie serait due, au moins en partie, à une apoptose adipocytaire par toxicité mitochondriale des INRT.

### **b- Causes des déficits secondaires en carnitine chez les patients traités :**

Il est aujourd'hui bien établi que les patients séropositifs traités par antirétroviraux présentent des déficits secondaires en carnitine. D'une part à cause du traitement par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, mais aussi en raison des traitements associés comme les antibiotiques (céphalosporines, pénicillines), les antiparasitaires (sulfadiazine, pyriméthamine) et des troubles digestifs qu'ils présentent (diarrhée, malabsorption...) [53].

### **3- Ce que peut apporter la carnitine :**

Le Docteur Berthelot du Centre Hospitalier Régional d'Angers a mené une étude sur l'utilité d'une supplémentation en carnitine chez le patient sidéen traité par INRT [53]. 20% de ses patients présentaient des déficits importants en carnitine et ce d'autant plus qu'ils étaient à un stade avancé de la maladie avec une prise en charge thérapeutique longue. Il a comparé un groupe témoin de 6 personnes qui n'ont pas reçu de Levocarnil® à un groupe supplémenté et a retrouvé ce que démontrait déjà de nombreuses études :

- une augmentation du taux de CD<sub>4</sub> sous Levocarnil®
- une augmentation importante de la carnitinémie.

On connaît depuis 1993 les raisons de cette augmentation du taux de CD<sub>4</sub>. Une brève étude clinique [57] a consisté à administrer 6gr/jour de carnitine pendant 14 jours à des patients traités par zidovudine. Les chercheurs ont constaté à l'issue de ces deux semaines une augmentation du nombre de CD<sub>4</sub>, une réduction des marqueurs de l'apoptose (TNF- $\alpha$ , céramide et  $\beta_2$ -microglobuline) et une diminution des triglycérides sanguins. La  $\beta_2$ -microglobuline est aussi un marqueur de l'évolution de la maladie.

Une étude identique sur 4 mois a été menée avec des patients ne recevant pas d'antirétroviraux [58], des résultats similaires ont été trouvés avec un nombre de copies de virus stable. L'adjonction de carnitine est donc très positive au niveau du système immunitaire du patient séropositif sans doute grâce à ses propriétés antiradicalaires. Il manque cependant un suivi sur le long terme avec des résultats positifs et publiés pour rendre la carnitine incontournable.

D'autre part, on sait également que les patients traités par analogues nucléosidiques qui développent des neuropathies périphériques présentent des déficiences en acyl-carnitine [59]. Ceci est d'autant plus vrai que leur taux de CD<sub>4</sub> est faible (<100/mL) [60]. Certains médecins proposent donc de traiter les patients avec 0,5 à 1gr/jour d'acétyl-L-carnitine en intramusculaire ou intraveineuse en attendant les résultats d'études plus approfondies.

En revanche, nous savons aujourd'hui que la carnitine n'a aucun effet sur le syndrome de lipodystrophie [61], elle diminue les concentrations de cholestérol total et de triglycérides mais aucune amélioration en ce qui concerne un changement de la forme corporelle n'a été rapportée.

Enfin, l'effet secondaire le plus grave des INRT, l'acidose lactique, conduit de plus en plus de patients à l'hôpital avec un taux de mortalité très important ( $\approx$  50%). De nombreux cliniciens utilisent la carnitine en intraveineuse en complément d'un traitement symptomatique et de l'arrêt des analogues nucléosidiques. A Amsterdam [62], six patients traités pour acidose lactique par carnitine, un complexe de vitamines B et un arrêt de la

trithérapie ont survécu alors que d'autres centres ont des résultats plus mitigés. La carnitine serait d'autant plus efficace, selon le laboratoire Sigma-Tau, qu'elle serait administrée dès les premiers symptômes de l'acidose lactique c'est à dire l'apparition de dyspnée, douleurs abdominales, nausées, vomissements ou diarrhée et asthénie.

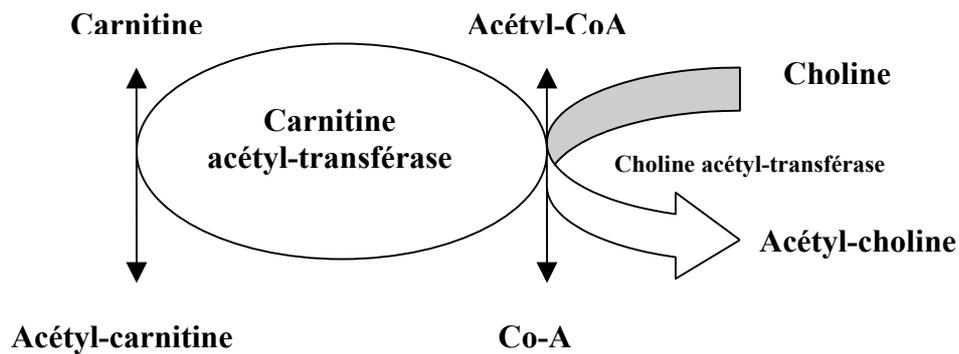
Les études publiées sur l'intérêt de la carnitine en cas d'infection par VIH sont nombreuses et pour la plupart sérieuses. Autant celle-ci est inutile dans le cadre du traitement des lipodystrophies, autant elle devrait être utilisée en cas de neuropathies périphériques ou comme supplément des INRT. Pour aller dans ce sens, Act-Up Paris a demandé l'importation d'acétyl-carnitine à l'Agence du Médicament pour le traitement des douleurs liées aux neuropathies périphériques et encourage la consommation de carnitine chez les patients traités par INRT ou Adéfovir qui est la molécule issue d'une nouvelle classe de médicaments anti-VIH : les inhibiteurs nucléotidiques. Il manque aujourd'hui une bonne mise à disposition des informations sur l'intérêt de la carnitine chez le patient sidéen auprès des cliniciens et prescripteurs qui suivent ces patients.

## **II- Intérêts de la carnitine dans les maladies neurodégénératives et la sénilité :**

### ***1- Maladie d'Alzheimer et sénilité :***

Les deux caractéristiques qui définissent la maladie d'Alzheimer sont l'apparition de plaques séniles constituées de protéines  $\beta$ -amyloïde (dépôts extérieurs aux neurones) et les dégénérescences neurofibrillaires avec mutation de protéines tau dans l'axone des neurones. Ces perturbations conduisent à une perte de synapses, une diminution de neurotransmission cholinergique, suivies de la mort des neurones et de désordres cognitifs. On ne connaît pas l'origine de cette maladie, si bien qu'à l'heure actuelle, les traitements utilisés sont purement symptomatiques et consistent à éviter la diminution de la transmission cholinergique en administrant des anticholinergiques par voie orale. Ces médicaments empêchent la dégradation de l'acétylcholine qui est l'un des neurotransmetteurs impliqués dans les mécanismes de la mémoire.

Des études ont été menées pour connaître l'effet de l'utilisation de la carnitine chez le patient atteint de cette maladie dégénérative. C'est l'acétyl-carnitine qui a été administrée pour ses propriétés cholinomimétiques, antioxydantes (stabilisation des membranes) et comme source potentielle de groupement acétyl pour la synthèse d'acétylcholine.



**Figure 15: L'acétyl-carnitine comme donneur de groupement acétyl pour la synthèse d'acétylcholine.**

Une étude sur 431 patients qui a duré un an [63], a démontré que l'acétyl-carnitine, administrée à raison de 3gr/jour, n'était intéressante que chez les patients âgés de 65 ans ou moins. L.J Thal à l'origine de cette étude à voulu confirmer ces résultats en ne suivant que des jeunes patients prenant 1gr/jour d'acétyl-carnitine pendant une année. L'expérience fut un échec [64]. Néanmoins, la littérature est abondante sur le sujet et certains chercheurs publient des résultats encourageants pour les jeunes patients en ce qui concerne une diminution de la vitesse de détérioration de l'état mental. Il faudra attendre les résultats de la très sérieuse étude canadienne ALCAR (pour acétyl-L-carnitine) actuellement en phase III pour être définitivement fixé sur l'intérêt réel de la carnitine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Enfin, l'acétyl-carnitine a été proposée il y a une dizaine d'années à des patients âgés déprimés. Les deux études menées [65,66] sur une trentaine de personnes se sont avérées positives. En effet, l'acétyl-carnitine réduirait l'anxiété, l'asthénie et rétablirait un bon rythme circadien pour la libération de cortisol. La relation entre la dépression et une altération du rythme circadien étant souvent évoquée ces derniers temps, de nouvelles études plus approfondies seraient intéressantes. Il semble que le laboratoire Novartis se penche sur cette nouvelle voie de recherche dans le cadre des thérapies antidépressives.

## **2- Maladie de Parkinson :**

On ne connaît pas l'origine de la maladie de Parkinson, mais on sait qu'elle provoque une dégénérescence du locus niger, celle-ci entraînant une insuffisance de sécrétion de dopamine. Ce neurotransmetteur n'agit donc plus sur le corps strié qui intervient dans la régulation de la motricité. D'autre part, il existe des phénomènes de phosphorylations oxydatives anormales dans le système nerveux. Le traitement symptomatique de cette maladie repose sur l'administration de lévodopa qui est transformée en dopamine une fois absorbée.

Des médecins ont voulu savoir s'il y avait une relation entre le taux de carnitine dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien et le risque de développer une maladie de Parkinson. Cette étude a conclu qu'il n'y avait aucune co-relation et que les traitements antiparkinsoniens ne provoquaient pas de déficit secondaire en carnitine [67]. Quelques recherches sont cependant effectuées pour savoir si l'adjonction d'acétyl-carnitine est positive en complément de la lévodopa dans cette maladie.

## **III- Intérêts de la carnitine en cardiologie :**

### **1- Généralités :**

Le muscle cardiaque puise son énergie de deux voies métaboliques, la glycolyse (anaérobie) et la phosphorylation oxydative (aérobie). Dans des conditions normales, 60 à 90% de l'ATP (Adénosine Tri Phosphate) est produit par l'intermédiaire de la  $\beta$ -oxydation des acides gras et de ses produits dérivés (acétyl-CoA, corps cétoniques) [22].

Nous avons vu le rôle primordial de la carnitine en cas de déficit primaire pour soigner les cardiomyopathies sévères. Son action bénéfique serait due à une meilleure utilisation de l'énergie par le cœur et à une action protectrice sur les membranes cellulaires par l'inhibition de la production et de l'accumulation des acyl-CoA. Le tableau suivant récapitule les effets cliniques et biochimiques possibles de la carnitine sur la fonction cardiaque chez les malades.

**Tableau XI: Effets bénéfiques de la carnitine au niveau cardio-vasculaire [22].**

<b>Effets biochimiques</b>	<b>Effets cliniques probables</b>
1- Augmente la $\beta$ -oxydation des acides gras. 2- Module le rapport Acyl-CoA/CoA libre. 3- Prévention de la toxicité des longues chaînes d'acyl-CoA avec les membranes. 4- Diminution des taux plasmatiques et tissulaires en acides gras libres et en triglycérides. 5- Augmentation des taux plasmatiques en HDL-cholestérol. 6- Augmentation de l'activité de la pyruvate déshydrogénase donc augmentation de la glycolyse.	1- Protection de l'ischémie cardiaque. 2- Action anti-arythmique. 3- Réduction des cardiomégalies. 4- Diminution de la zone nécrosée post infarctus. 5- Amélioration des performances et de la durée de l'exercice. 6- Réduction de l'incidence des angines de poitrine et de l'utilisation des dérivés nitrés. 7- Amélioration électro-physiologique des performances cardiaques.

Les recherches thérapeutiques se sont essentiellement portées sur l'intérêt de la carnitine en cas d'infarctus du myocarde, dans les situations d'ischémie cardiaque et dans la prévention des troubles cardiaques liés à l'utilisation d'anthracyclines.

## ***2- Utilisation de la carnitine en cas d'infarctus du myocarde :***

L'infarctus du myocarde se produit le plus souvent suite à la formation d'un caillot de sang sur une plaque d'athérome. Le thrombus formé obstrue une artère coronaire et provoque une nécrose d'une partie plus ou moins importante du muscle cardiaque par ischémie (insuffisance d'apport en oxygène). L'administration de L-carnitine immédiatement après le diagnostic d'infarctus du myocarde, et en complément du traitement spécifique, a montré des effets positifs sur les signes cliniques liés à l'ischémie et notamment en réduisant les dommages cardiaques lors de la phase de reperfusion [68]. Ainsi, dans le cadre d'un essai, 80 des 160 patients ayant eu un infarctus récent ont reçu 4gr/jour de carnitine en plus du traitement pharmacologique standard. Après un an de traitement, la mortalité était significativement plus faible dans le groupe ayant reçu de la carnitine (1,2% contre 12,5%) et les crises d'angor étaient beaucoup moins fréquentes [69].

Cependant, tous les essais cliniques ne sont pas positifs. Ainsi une étude contre placebo menée sur 472 patients n'a montré aucune différence en terme de mortalité. Le traitement débutait juste après le diagnostic d'infarctus et consistait en l'administration initiale de 9 gr de

carnitine en intraveineuse pendant 5 jours puis d'une dose de 6gr/jour pendant 12 mois par voie orale [70]. Le seul effet positif fut une diminution du volume ventriculaire gauche en fin de diastole et systole, ce qui marque une atténuation de la dilatation ventriculaire. Pour clarifier la situation, un essai randomisé sur 4000 patients devait avoir lieu pour déterminer l'effet d'une supplémentation par carnitine sur l'incidence des troubles cardiaques post-infarctus du myocarde.

### **3- Utilisation de la carnitine dans les situations d'ischémie :**

L'ischémie est une diminution ou un arrêt de la circulation artérielle donc de l'apport en oxygène dans une région plus ou moins étendue d'un organe ou d'un tissu. Il existe différents types d'ischémies dont une ischémie du myocarde qui entraîne un angor (ou angine de poitrine) et une ischémie des membres inférieurs qui conduit à l'artériopathie provoquant éventuellement une claudication intermittente (douleurs dans les jambes au cours de la marche).

#### ➤ Dans l'ischémie myocardique [4] :

Des études ont montré que la carnitine ou sa forme estérifiée le propionyl-L-carnitine, dont la bio disponibilité intracardiaque est plus élevée, augmentait la tolérance à l'exercice. Dans un essai randomisé contre placebo chez 44 hommes, l'administration de 2gr/jour de carnitine pendant un mois a permis une augmentation du travail physique et une diminution de la dépression du segment ST de l'électrocardiogramme durant celui-ci. Ceci marque une diminution de l'ischémie.

#### ➤ Dans l'ischémie des membres inférieurs [71,72,73] :

Le propionyl-L-carnitine a été utilisé avec succès à des doses de 2 à 3gr/jour pendant 6 à 12 mois et a permis d'augmenter le périmètre de marche des patients atteints de claudication.

Paradoxalement, lors d'une ischémie cardiaque, la carnitine n'exerce pas son action bénéfique par son effet direct sur l'oxydation des acides gras, mais par l'intermédiaire d'une diminution de l'inhibition de la pyruvate déshydrogénase par augmentation du rapport CoA libre/Acétyle-CoA [74]. Moins de pyruvate est converti en lactate, ce qui diminue l'acidification du compartiment intracellulaire et augmente l'oxydation du glucose. De plus, la carnitine permet une élimination urinaire des acyls qui ont un effet néfaste lors de l'ischémie (ils aggravent les lésions et seraient une cause d'arythmie [4]) et protège la cellule cardiaque des agents oxydants et des radicaux libres émis lors de l'hypoxie.

L'utilisation de la carnitine sur le plan cardiovasculaire est donc très intéressante, les essais ayant échoués étant ceux utilisant la carnitine plutôt que le propionyl-carnitine. Les patients fragilisés sur le plan cardiaque comme les diabétiques et les hémodialysés bénéficient aujourd'hui le plus souvent de cette molécule. De plus, les résultats sur le long terme (>3 ans) sont encourageants [75].

#### **IV- Rôle de la carnitine dans la prévention de la cardiotoxicité de la doxorubicine :**

La doxorubicine est un antibiotique de la classe des anthracyclines agissant comme agent intercalant dans de nombreux cancers. Cette molécule est très utilisée mais possède une toxicité cardiaque aiguë et tardive importante. De nombreuses précautions sont donc prises durant le traitement avec une surveillance de l'électrocardiogramme, une dose totale cumulative qui ne doit pas dépasser 550mg/m<sup>2</sup> et l'utilisation de dexrazoxane (Cardioxane®) pour prévenir la cardiotoxicité chronique cumulative. Mais celui-ci n'est pas non plus dénué d'effets indésirables.

Des recherches récentes ont montré que la doxorubicine inhibait la  $\beta$ -oxydation des acides gras à longues chaînes dans le cœur [76]. De plus, l'apoptose induite par les anthracyclines sur les myocytes cardiaques serait précédée d'une accumulation de céramides, suivie d'une dégradation de la sphingomyéline et de la libération de facteurs tels que le TNF- $\alpha$ . La carnitine a été proposée pour prévenir cette cardiotoxicité. Une étude menée sur 100 enfants de 1987 à 1993 et présentée lors du congrès mondial de cardiologie pédiatrique en 1993 à Paris démontrait la très grande efficacité de la L-carnitine dans la prévention des troubles cardiaques liés à la doxorubicine [77]. Depuis on sait que le propionyl-L-carnitine est plus efficace, qu'il protège les membranes des cellules cardiaques d'une peroxydation par sa puissante activité antioxydante et qu'il n'a aucun effet sur l'activité antitumorale de l'anticancéreux [76].

La carnitine est très employée en oncologie pédiatrique notamment dans les hôpitaux parisiens mais tarde à l'être chez l'adulte. A Nantes par exemple, on suit simplement les recommandations liées à l'emploi de cet anticancéreux et les oncologues attendent des essais convaincants sur des populations d'adultes. On note aussi que l'administration de carnitine engendre un surcoût non négligeable au niveau de la prise en charge thérapeutique du malade.

## **IV- Intérêts de la carnitine dans l'asthénospermie idiopathique :**

La L-carnitine est concentrée dans l'épididyme où les spermatozoïdes deviennent matures et acquièrent leur motilité. C'est d'ailleurs un marqueur biochimique de l'épididyme utilisé en cas d'azoospermie excrétoire (valeur normale >300mmol/ml).

Deux essais italiens, réalisés dans des cliniques de la fertilité sans patients témoins, sur la supplémentation par carnitine d'une centaine d'hommes souffrant d'une diminution de la motilité de leurs spermatozoïdes ont montré de bons résultats. La dose de 3gr/jour de carnitine par voie orale pendant 3 mois a permis d'augmenter la motilité des spermatozoïdes et leur nombre [78,79]. Cependant, aucune information sur l'augmentation de la fertilité n'a été rapportée. Une autre étude sur 101 hommes stériles ou non (les témoins) a montré qu'il y avait une corrélation entre les concentrations de carnitine dans le sperme et le nombre de spermatozoïdes, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles et le pourcentage de spermatozoïdes de forme normale [80]. Ces données suggèrent que la détermination du taux de carnitine dans le sperme est utile dans l'évaluation de la stérilité chez l'homme.

En définitive, d'autres essais contrôlés, randomisés, en double aveugle contre placebo seraient nécessaires pour connaître définitivement les effets de la carnitine sur la fertilité et le type d'infertilité masculine qu'elle peut traiter. En attendant, les Italiens l'utilisent énormément alors que les Français restent plus réservés.

### **6- Divers :**

Des essais cliniques impliquant la carnitine sont publiés tous les mois. Ils concernent des pathologies très variées.

On note par exemple que des médecins brésiliens recommandent une supplémentation en carnitine, en plus du traitement symptomatique, chez tous les malades atteints de diphtérie. Ceci réduirait la mortalité [81].

D'autre part, les patients souffrant d'acné sévère traitée par isotrétinoïne et qui présentent des effets secondaires importants à type de myalgies et de troubles hépatiques seraient soulagés par 100mg/kg de carnitine par voie orale [82].

La carnitine a aussi été proposée dans le traitement de l'hyperthyroïdie comme antagoniste des hormones thyroïdiennes pour éviter la déminéralisation osseuse à des doses de 2 à 4 grammes par jour [83].

Elle serait également utile chez les alcooliques sous forme d'acétyl-carnitine pour prévenir les séquelles hépatiques et cérébrales, notamment chez l'enfant né d'une mère alcoolique.

Le laboratoire Sigma-Tau la conseille également dans les situations d'hypercatabolisme et chez le patient septique en raison de l'augmentation de l'excrétion urinaire et de l'amélioration du pronostic observée chez l'animal. Il reste aujourd'hui à confirmer ces résultats chez l'homme.

Enfin, l'ajout de 5mmol/l de carnitine augmenterait la durée de conservation des poches de plaquettes et de sang par son action stabilisatrice de membrane, en préservant le pH, en diminuant la consommation de glucose et la synthèse d'acide lactique [84].

#### **Quatrième Partie :**

---

**La carnitine doit-elle être considérée comme un complément alimentaire ?**

## **INTRODUCTION :**

Le marché des compléments alimentaires est en progression constante (environ 37 milliards de dollars de chiffre d'affaire mondial). L'apparition de nouveaux produits s'accompagne le plus souvent de nouvelles anomalies. Certaines substances interdites plusieurs années auparavant sont parfois représentées sur le marché sous une nouvelle formulation. En 1999, les laboratoires de la DGCCRF ont prélevé 382 échantillons ciblés. 75% des échantillons présentaient des anomalies dont pour la moitié la présence de substances non autorisées comme la carnitine depuis 1993.

Qu'est-ce qu'un complément alimentaire ? Pourquoi la carnitine a-t-elle été retirée du marché des additifs alimentaires en 1993 ? Pour quelles raisons de nombreux sportifs utilisaient et utilisent encore la carnitine ? C'est ce que nous allons voir maintenant.

## **I- Les compléments alimentaires :**

### **1- Définition :**

La directive européenne du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des états membres entend par compléments alimentaires « *les denrées alimentaires dont l'objet est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité* » [85]. Ce terme de complément alimentaire est proche des alicaments, nutraceutiques et autres aliments fonctionnels qui sont des préparations alimentaires enrichies en vitamines ou minéraux devant « prévenir » ou mieux « traiter » certaines maladies. La carnitine entre dans ce cadre seulement pour les denrées alimentaires destinées à l'alimentation des nourrissons et pour les mélanges diététiques ne renfermant pas plus de 100mg de carnitine pour une valeur énergétique de 1000Kcal (Arrêté du 04/08/1986) [86]. En effet, suite à une polémique sur des allégations mensongères concernant la carnitine pour la perte de poids et comme produit dopant chez les sportifs, les autres substances renfermant de la L-carnitine ont été retirées du marché et l'ajout de carnitine dans les préparations magistrales a été interdit.

Les allégations fonctionnelles décrivent les conséquences sur un plan physiologique et biologique de la prise du complément alimentaire. Les états membres de l'Union Européenne

les tolèrent à différents niveaux sur les étiquettes. En France par exemple, certaines allégations peuvent faire référence à la santé sans pour autant évoquer la maladie. On parle alors d'accélération, de diminution ou d'amélioration d'un paramètre physiologique ou biologique. Le laboratoire Arkopharma qui commercialisait une gamme de produits diététiques à base de carnitine (Turbodiet®) expliquait que celle-ci permettait l'oxydation des acides gras et donc une amélioration de la combustion des graisses. Cependant, la directive européenne du 10 juin 2002 relative au rapprochement des états membres indique que l'étiquetage des compléments alimentaires, leur présentation et la publicité qui en est faite n'attribuent pas à ces produits des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni n'évoque ces propriétés [85].

## **2- L'étiquetage des compléments alimentaires :**

L'étiquetage doit porter obligatoirement :

- le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances.
- la portion journalière du produit dont la consommation est recommandée.
- un avertissement contre le dépassement de la dose journalière indiquée.
- une déclaration selon laquelle ce produit ne doit pas remplacer un régime varié.
- un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants.

Le seul problème de cette directive comme le souligne le Dr Ferry, c'est qu'elle ne mentionne pour l'instant ( une nouvelle rédaction étant prévue) que les suppléments en vitamines et minéraux alors que les attentes concernent tous les compléments alimentaires (vitamines, minéraux, acides aminés auxquels la carnitine est rattachée, acides gras, extraits de plantes) [87]. Ceci aurait évité bien des désagréments aux 24 sportifs anglais convaincus de dopage à la nandrolone pendant la période 1999-2000 alors qu'ils n'assurent avoir utilisé que des compléments alimentaires [88].

La carnitine dosée à 300mg de chez Arkopharma a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle à la dose de 300 à 900mg/jour. Elle est conseillée en cas de fatigue passagère ou consécutive à une maladie (Poliomyélite, grippe...). Mais force est de constater que certains consommateurs l'utilisent pour d'autres motifs ayant abouti aux mesures de 1993. De nombreux sites internet vantent encore aujourd'hui ses propriétés « brûleur de graisses » pour vendre leurs compléments aux bodybuilders ou aux personnes désirant perdre du poids (les femmes représentant 65% des

consommateurs de compléments alimentaires [89]). Pourquoi un célèbre laboratoire de dermocosmétique ajoute-t-il de la carnitine dans sa crème anti-cellulite si ce n'est pour brûler la graisse remise en circulation par le massage et la caféine ?

L'interdiction de 1993 a donc des limites qui sont franchies lorsqu'on alloue à des compléments alimentaires à base de carnitine des propriétés sur le plan cardiaque, de la reproduction et de la fonction mentale à des doses qui ne sont utilisées habituellement qu'en thérapeutique. C'est dans le domaine du sport que les plus grandes tromperies ont eu lieu et c'est pour cela que dans l'avis du 6 janvier 1993 concernant les allégations relatives à la carnitine, la commission interministérielle d'étude des produits destinés à une alimentation particulière a déconseillé son emploi.

Pourquoi dix ans plus tard certains sportifs l'utilisent-ils encore ?

## **II- La carnitine comme complément alimentaire chez le sportif :**

### ***1- Effets de l'exercice physique sur le métabolisme de la carnitine :***

L'énergie utilisée par l'organisme lors d'un exercice physique a deux origines, les acides gras et les glucides. En effet, les muscles squelettiques possèdent deux types de fibres musculaires. Les fibres de type I sont impliquées dans l'exercice intense maximal de courte durée, elles sont riches en mitochondries pour permettre une bonne transformation du glucose en ATP par le cycle de Krebs, ce phénomène se déroulant en aérobiose. Les réserves en glucose s'épuisant rapidement, ce sont les fibres de type II qui prennent le relais lorsque l'effort est long et soutenu (anaérobiose). Elles utilisent alors préférentiellement les acides gras comme source d'énergie, la glycolyse étant limitée par une augmentation du taux d'acétyl-CoA qui inhibe la pyruvate déshydrogénase [23].

Pendant un exercice prolongé, 30 à 120 minutes, la carnitine totale plasmatique reste inchangée. Sa fraction libre diminue significativement, avec des pertes de 20% observées lors de compétitions cyclistes par étapes, alors que ses formes acétylée et acylée augmentent (108% pour l'acylcarnitine à courte chaîne) [6]. L'exercice musculaire augmente l'excrétion urinaire de carnitine dans les 24 heures qui suivent un exercice intense de 55 à 100mg/jour [23]. Des médecins et diététiciens ont donc supposé que les performances physiques pouvaient être améliorées par la prise de carnitine, celle-ci étant alors utilisée comme produit dopant ou plutôt comme « substance ergogène » (du grec « ergon », l'énergie et « genos »,

l'origine) [90]. De par son étymologie, l'ergogène est une substance qui se distingue du dopage par le fait qu'elle est un substrat renouvelable qui intervient dans les mécanismes de production d'énergie. Et comme le disait l'ancienne championne olympique Heike Henkel en 1999, « *la tendance consiste de plus en plus à essayer tout ce qui n'est pas interdit, au lieu de prendre le moins de choses possible* ».

D'où l'utilisation de la carnitine chez le sportif basée sur les hypothèses suivantes :

- Palier au déficit en carnitine libre plasmatique et musculaire observé lors d'exercices physiques soutenus de longue durée.
- Permettre une récupération plus rapide post-exercice.
- Augmenter l'oxydation des acides gras à longues chaînes épargnant ainsi les réserves de glycogène et permettant de brûler l'excès de graisse.
- Développer la musculature.
- Augmenter les performances physiques, ce qui est accompagné d'une élévation du volume d'oxygène consommé (VO<sub>2</sub>max).

Pour vérifier ces allégations, de nombreuses études se sont intéressées au sujet dans le but d'améliorer la connaissance et la performance physique.

## **2- Supplémentation en carnitine chez l'homme sain soumis à un exercice musculaire :**

Selon tous les auteurs, la dose minimale à proposer pour avoir une augmentation sensible mais physiologique de la carnitine plasmatique et musculaire est de 0,5gr/jour.

### **✓ Exercice aérobic :**

Les rapports entre carnitine et exercice aérobic ont été largement argumentés. Pour la plupart des chercheurs, la dette d'oxygène et le VO<sub>2</sub>max ne sont pas modifiés par la prise journalière de carnitine à des doses supérieures à 1 gramme pendant une dizaine de jours. Seul un travail roumain rapporte des résultats montrant une utilisation accrue de lipides à l'exercice [91]. Pourtant comme le dit Denis Riché « *il est finalement assez naïf de penser qu'on pourrait accroître la production d'énergie en surchargeant de carnitine les filières d'acheminement des graisses vers la mitochondrie, de façon imagée, cela reviendrait à dire qu'en ouvrant plus de portes dans une salle de spectacles, on pourrait caser plus de monde* » [92].

De plus, le seul facteur limitant l'exercice aérobic est la ventilation pulmonaire et la possibilité d'apporter aux muscles l'oxygène nécessaire à la voie oxydative. Ceci a été prouvé

chez des marathoniens auxquels on a administré 2 grammes de carnitine 2 heures avant la course et 20 kilomètres après le début de celle-ci ou un placebo. Ces sportifs suivis pendant et le lendemain du marathon n'ont pas vu leur performance augmentée par rapport aux témoins et à leur temps habituel. Il n'y a pas eu de modification du quotient respiratoire ( $Q_r = V_{CO_2}/V_{O_2}$ ), ceci ne révèle donc pas une épargne du métabolisme du glycogène au profit de l'utilisation des acides gras. Enfin, les mesures recueillies le lendemain de l'épreuve n'ont pas montré une amélioration de la récupération chez ces sportifs [93].

✓ *Exercice anaérobie :*

- Anaérobiose alactique :

La levée de l'inhibition de l'adénylate translocase par la carnitine pourrait être à l'origine d'une augmentation intramitochondriale d'ATP et de créatine phosphate. L'apport de 4 grammes par jour pendant deux semaines semble s'accompagner d'une augmentation faible mais significative de la force musculaire « explosive » [23]. Cette augmentation a atteint 34% chez le chien [6]. Cependant l'exercice anaérobie alactique n'a été que très peu étudié et aucune nouvelle recherche n'est venue confirmer ou infirmer ces résultats.

- Anaérobiose lactique :

Pendant ce type d'exercice, il y a accumulation d'acétyl-CoA provenant de la lipolyse. Celui-ci inhibe la pyruvate déshydrogénase, ce qui limite l'utilisation du glucose dans le cycle de Krebs et participe à la formation d'acide lactique. Il a été proposé que la carnitine puisse détoxifier la mitochondrie en acceptant sous forme d'acétyl-carnitine les acétyl-CoA en excès, ceci évitant l'accumulation d'acide lactique dans le muscle et augmentant la durée de l'exercice. Les résultats très contrastés dans ce domaine montrent le plus souvent une teneur plasmatique en lactate, au repos ou à l'exercice, non modifiée par rapport au témoin ou à la phase de contrôle avant supplémentation en carnitine. Ceci a été confirmé en 1994 chez 8 cyclistes ayant reçu 4 grammes de carnitine par jour pendant deux semaines [94]. Cet apport n'a pas eu d'effet significatif sur l'accumulation de lactate durant un exercice de haute intensité de 4 minutes à 90% du  $VO_2$ max par rapport aux 14 premiers jours pendant lesquels l'exercice avait été réalisé sans carnitine.

Aucune étude sur l'évolution de la masse musculaire sous carnitine n'a été publiée alors que plusieurs allégations avaient été faites dans ce sens. Par contre, tous les travaux concernant l'effet de celle-ci sur la lipolyse ou l'amaigrissement concluent à l'absence d'effet.

Ceci est confirmé par le témoignage de consommateurs ayant perdu plus d'argent que de poids en se supplémentant en carnitine. Ceci n'empêche pas certains athlètes, comme les

bodybuilders, de continuer à rêver à un effet « fat burner » suite à la lecture de leur presse spécialisée qui prétend toujours qu'une prise à 16 heures (chronopharmacologique) va les aider à « sécher ».

En résumé, les sportifs pratiquant une activité physique d'endurance sont naturellement exposés à une déplétion en carnitine libre plasmatique et musculaire par augmentation du métabolisme oxydatif des acides gras. Seulement, pour ce type de sportif, la prise de carnitine ne permet de corriger qu'un léger déficit transitoire puisque la perte urinaire ne dure pas et que le corps synthétise ou absorbe quotidiennement des quantités importantes de ce composé. Les effets dopants qualifiés plus judicieusement d'effets ergogènes sont infondés, la carnitine n'ayant montré aucun effet positif sur les performances physiques si ce n'est peut-être une augmentation de force lors d'un exercice réalisé en anaérobie alactique (type épreuve de force). Dès lors, le retrait de nombreux compléments à base de carnitine semble justifié. Le laboratoire Arkopharma continue de commercialiser sa carnitine à 300gr/comprimé en officine, elle peut être proposée à certains sportifs lors de carences transitoires supposées (régime végétarien, courses à étapes...) à des doses raisonnables (1 à 2gr/jour). Son emploi ne fait pas fondre la masse grasse au profit d'une augmentation de la masse musculaire. Il est aussi bon de rappeler que la prise de carnitine a provoqué des accidents dans le monde du sport, les premiers compléments vendus dans le commerce comportant la forme dextrogyre qui bloque l'activité de la forme lévogyre et donc l'oxydation des acides gras. Ainsi, un marathonien ayant consommé deux fois deux doses de 500mg d'un mélange (L-D)-carnitine les deux jours précédents une course présenta une myoglobinurie qui se traduit par une asthénie importante et une faiblesse des cuisses après l'épreuve [92]. Depuis, seule la L-carnitine est commercialisée.

Elle ne doit pas être utilisée par le sédentaire, l'apport exogène et la biosynthèse couvrant les besoins de l'organisme. Elle ne devrait donc être considérée comme complément alimentaire que dans la composition des laits infantiles, le nourrisson étant le seul à voir sa biosynthèse limitée. Toutes les autres indications relèvent de son activité thérapeutique.

## **Conclusion**

---

La carnitine a un intérêt physiologique et biochimique évident. Elle est le maillon essentiel assurant la  $\beta$ -oxydation des acides gras en les transportant à travers la membrane interne mitochondriale. Sans carnitine, il se produit un déséquilibre énergétique total de l'organisme et une action détergente sur les membranes cellulaires des acyl-CoA accumulés. Les répercussions sont importantes avec des retentissements généraux mais surtout cardiaque et musculaire. Ceci explique le rôle fondamental que joue la carnitine lors des déficits primaires et secondaires et sa reconnaissance comme médicament orphelin par l'Organisation Mondiale de la Santé. Il est évident aujourd'hui que son utilisation comme complément alimentaire est infondée hormis son incorporation dans la préparation des laits maternels lyophilisés (utilisés chez les nourrissons chez qui la biosynthèse est limitée). Une réglementation spécifique a d'ailleurs été mise au point pour éviter des utilisations abusives en 1993. La carnitine doit donc être considérée comme une molécule à intérêt thérapeutique, les nombreux articles scientifiques qui lui sont dédiés chaque mois le démontrant. Il ne faut cependant pas retomber dans les travers des fausses allégations en lui allouant des propriétés thérapeutiques mensongères. Il ne faut pas oublier non plus que sa prescription engendre un surcoût non négligeable. C'est pour cela que son utilisation doit s'appuyer sur des essais thérapeutiques prouvant son intérêt dans certaines pathologies. Malheureusement ceci nécessite beaucoup d'argent, et un petit laboratoire comme Sigma-Tau qui commercialise la spécialité à base de carnitine en France n'a pas forcément les moyens de se lancer dans une campagne d'extension de l'autorisation de mise sur le marché.

La carnitine a cependant de beaux jours devant elle, et possède un réel potentiel thérapeutique en cardiologie, neurologie et peut-être dans des domaines jusqu'ici inexplorés.

## **Bibliographie**

---

- [1] E. KAHANE, J. LEVY  
Biochimie de la choline et de ses dérivés  
**Ed. Hermann et Cie**, Paris, (1938), p.50-54
- [2] J.P. HARPEY  
Le système carnitine  
**Cah. Nutr. Diét.**, XXVIII, 5, (1993), 274-285
- [3] A.G. ENGEL, C. ANGELINI  
Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: a new syndrome  
**Science**, (1973), 179:899-902
- [4] C.JACOB, F.BELLEVILLE  
L-Carnitine : métabolisme, fonctions et intérêts en pathologie.  
**Path. Biol.**, (1992), 40, n°9, 910-919
- [5] M.E SHILS, J.A OLSON & M. SHIKE  
Modern nutrition in health and disease.  
**Ed. Lea & Febiger**, (1994), Vol. 1, chapitre 29, 8<sup>ème</sup> edition, p.459-465
- [6] G.PERES & B. ETO  
L-carnitine et exercice musculaire.  
**Cinesiologie**, (1993), XXXII, 6-13
- [7] C.J. REBOUCHE  
Carnitine function and requirements during the life cycle.  
**The FASEB Journal**, 6, (1992), 3379-3386
- [8] C.J. REBOUCHE  
Carnitine metabolism and function in humans.  
**Rev. Nutr.**, 6, (1986), 41-66
- [9] A.H. AUBRI & J.F. BRUN  
Exercice physique et carnitine.  
**Sport Médecine Actualités**, n°45, (1990), 35-38
- [10] C.J REBOUCHE & A.G. ENGEL  
Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man.  
**Biochim. Biophys. Acta**, 630, (1980), 22-29
- [11] C.J. REBOUCHE  
Ascorbic acid and carnitine biosynthesis.  
**Am. J. Clin. Nutr.**, 54, (1991), 1147S-1152S
- [12] P.R BORUM  
Carnitine.  
**Ann. Rev. Nutr.**, 3, (1983), 233-259
- [13] J. BREMER  
Carnitine: Metabolism and functions.  
**Physiol. Rev.**, (1983), 63:1420-1480.

- [14] S. LINDSTEDT & I. NORDIN  
Multiple forms of  $\gamma$ -butyrobetaine hydroxylase.  
**J. Biochem.**, 223, (1994), 119-127
- [15] W.G. GUDER & S. WAGNER  
The role of the kidney in carnitine metabolism.  
**J. Clin. Chem. Clin. Biochem.**, 28 , (1990), 347-350
- [16] R. HAECKEL *et al*  
Carnitine: metabolism, function and clinical application.  
**J. Clin. Chem. Clin. Biochem.**, 28 , (1990), 291-295
- [17] N. SILIPRANDI *et al*  
Carnitine : metabolism and clinical chemistry.  
**Clin. Chim. Acta**, 183, (1989), 3-12
- [18] D. VOET & J. VOET  
Biochemistry.  
**2ème Edition: John Wiley & Sons INC**, (1995), p.667-678
- [19] J. BREMER  
The role of carnitine in intracellular metabolism.  
**J. Clin. Chem. Clin. Biochem.**, 28 , (1990), 297-301
- [20] J.C CALLEN  
Biologie cellulaire. Cours et questions de révisions.  
Des molécules aux organismes.  
**Ed. Dunod**, (1999), 307-310
- [21] R.K MURRAY & D.K. GRANNER  
Harper Biochimie.  
**Ed. 24**, chap.24, p.224-235
- [22] R.FERRARI *et al*  
L-Carnitine and its role in medicine : from function to therapy  
**Ed. Academic Press**, (1992), San Diego, p.7-8, 42, 91, 239, 418.
- [23] P.PILARDEAU  
Biochimie et nutrition des activités physiques et sportives.  
1- Le métabolisme énergétique.  
**Ed. Masson**, Paris, (1995),chap.métabolisme des lipides p.187-196.
- [24] M.J HEALY, J.KERNER & L.BIEBER  
Is overt Palmitoyltransferase of liver peroxysomal Carnitine Octanoyltransferase.  
**J. Biochem.**, 249, (1988), 231-237.
- [25] N.SILIPRANDI, F.DI LISA *et al*.  
Transport and Function of Carnitine in Muscles.  
**J.Clin.Chem.Clin.Biochem.**, 28, (1990), 303-306.
- [26] C. DE SIMONE, G.FAMULARO  
Carnitine Today-chapter 1 : The Role of Carnitine in Cell Metabolism.  
Molecular Biology Intelligence Unit: **Ed. Landes Bioscience**, Austin  
Texas.(1997), p.5-19.

- [27] D. RABIER  
La Carnitine  
<http://bioch.ap-hop-paris.fr/analyses/Biofarma/carnitine.htm>
- [28] F.M. VAZ, R.J.A. WANDERS  
Carnitine biosynthesis in mammals.  
**Biochem. J.** (2002), 361, 417-429.
- [29] C. DE SIMONE & G. FAMULARO  
Carnitine Today-chapter 6 : Carnitine Deficiency: Primary and Secondary Syndromes.  
Molecular Biology Intelligence Unit: **Ed. Landes Bioscience**, Austin Texas.(1997), p.85-86.
- [30] P. HARPER *et al*  
Carnitine measurements in liver, muscle tissue and blood in normal subjects.  
**Clin. Chim.**, 39(4), (1993), 592-599.
- [31] E.P. BRASS  
Pharmacokinetic Considerations for the Therapeutic Use of Carnitine in Hemodialysis Patients.  
**Clin. Therapeutics**, 17, (1995), 176-185.
- [32] R.PONS & D.C DE VIVO  
Primary and Secondary Syndromes.  
**J.Child Neurol.**, 10, suppl.2, (1995), 2s8-2s24.
- [33] D.C DE VIVO & I. TEIN  
Primary and Secondary Disorders of Carnitine Metabolism.  
**Int. Pediatrics**, Vol.5, (1990), 134-141.
- [34] Annuaire Orphanet des maladies rares  
Déficit systémique en carnitine.  
**Ed. Inserm**, Paris, (1999), p.113
- [35] J.MEUNIER *et al*  
Myoglobulinurie paroxystique récidivante avec insuffisance rénale aiguë secondaire à un déficit en carnitine palmitoyl transférase musculaire.  
**La Nouvelle Presse Médicale**, 25 septembre 1982, 11, n°37.
- [36] X.LEVERVE *et al*  
Traité de nutrition artificielle de l'adulte.  
**Ed.Guéna**, Chap.23, p.271.
- [37] P.C. KUJAS *et al*  
Intérêts de la L-carnitine en nutrition parentérale totale chez le nouveau-né prématuré.  
**J. Pharm. Clin.**, vol.19, n°4, (2000), 252-254.
- [38] E. VESELA *et al*  
Effect of L-carnitine supplementation in hemodialysis patients.  
**Nephron**, Jul (2001); 88:218-223.

- [39] A.S. ALHOMIDA  
Effect of haemodialysis on peripheral lymphocyte carnitine levels in patients with chronic pyelonephritis.  
**Br. J. Biomed Sci**, (1999), 56:194-198.
- [40] A.S. ALHOMIDA  
Effect of chronic renal Haemodialysis on Serum total, free and Acyl-carnitine Concentrations in Adult chronic Pyelonephritis Patients.  
**Arch. Med. Res.**, (1997), 28:101-107.
- [41] E.P. BRASS *et al*  
Intravenous L-carnitine Increases Plasma Carnitine, Reduces Fatigue, and May Preserve Exercise Capacity in Hemodialysis Patients.  
**Am. J. Kidney Dis**, May (2001), 37:1018-1028.
- [42] S. THOMAS *et al*  
Effects of L-carnitine on leukocyte function and viability in hemodialysis patients : A double-blind randomised trial.  
**Am. J. Kidney Dis**, Oct. (1999), 34:678-687.
- [43] Y. MATSUMOTO *et al*  
Effects of L-carnitine supplementation on renal anemia in poor responders to erythropoietin.  
**Blood Purif.**, (2001), 19:24-32.
- [44] M.R. LILIEN *et al*  
Oral L-carnitine does not decrease erythropoietin requirement in pediatric dialysis.  
**Pediatr. Nephrol.**, Nov (2000), 15:17-20.
- [45] J.SEMENIUK *et al*  
Evaluation of the effect of intravenous L-carnitine on quality of life in chronic hemodialysis patients.  
**Clin. Nephrol**, Déc. (2000), 54:470-477.
- [46] R.BEDRY  
Effets métaboliques des intoxications par l'acide valproïque.  
Approche thérapeutique.  
**InfoTox**, (2000) Bulletin n°4, p.2-7
- [47] M.CASTRO-GAGO *et al*  
Serum carnitine levels in epileptic children before and during treatment with valproic acid, carbamazepine, and Phenobarbital.  
**J.Child Neurol.**, Nov. (1998), 13:546-549.
- [48] J.CAMPISTOL *et al*  
Antiepileptic drugs and carnitine.  
**Rev. Neurol.**, Juin (2000), 30 Suppl 1 :S 105-109.
- [49] JY. RAsKIND & GM. El-CHAAR  
The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy.  
**Ann. Pharmacother.**, Mai (2000), 34:630-638.

- [50] BOHAN *et al*  
 Traitement de l'encéphalopathie hépatique liée au valproate de sodium par L-carnitine.  
**La lettre du Neurologue**, n° spécial, juin (2000), 31-32.
- [51] W.HEUBERGER *et al*  
 Increased urinary excretion of carnitine in patients treated with cisplatin.  
**Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Sep. (1998), 54:503-508.
- [52] H.LARSEN *et al*  
 Birth outcome and risk of neonatal hypoglycaemia following in utero exposure to pivmecillinam: a population-based cohort study with 414 exposed pregnancies.  
**Scand. J. Infect. Dis.**, (2001), 33:439-444.
- [53] J.BERTHELOT *et al*  
 Carnitine et Sida. Résultats angevins du 1<sup>er</sup> semestre 2000.  
 Conférence dans le cadre du Réseau **REVIH**, Nantes.
- [54] LEVOCARNIL®  
 Document destiné aux pharmaciens hospitaliers.  
**Laboratoire Sigma-Tau France.**
- [55] B.MEGARBANE *et al*  
 Acidose lactique et défaillance multi-viscérale secondaire aux thérapeutiques antirétrovirales chez les patients infectés par le VIH.  
**La Presse Médicale**, Déc.(1999), n°40 :2257-2264.
- [56] J-M DARIOSECQ, A-M TABURET & P-M GIRARD  
 Infection VIH. Mémento thérapeutique 2001.  
**Ed. Douin**, (2001), Paris, chap.VI :p 100-116
- [57] C. DE SIMONE *et al*  
 High dose L-carnitine improves immunologic and metabolic parameters in AIDS patients.  
**Immunopharmacol. Immunotoxicol.**, Jan. (1993), 15 :1-12.
- [58] S.MORETTI *et al*  
 Effect of L-carnitine on human immunodeficiency virus-1 infection-associated apoptosis: a pilot study.  
**Blood**, Mai (1998), 91:3817-3824.
- [59] G.FAMULARO *et al*  
 Acetyl-carnitine deficiency in AIDS patients with neurotoxicity on treatment with antiretroviral nucleoside analogues.  
**AIDS**, Fév. (1997), 11:185-190.
- [60] G.J MOYLE & M. SADLER  
 Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management.  
**Drug Saf.**, Déc. (1998), 19:481-494.
- [61] A. BOUTILIER & S. HOSEIN  
 ICAAC : La L-carnitine contre le syndrome de lipodystrophie.  
**CATIE News**, communiqué du 26 septembre 2000.

- [62] K. BRINKMAN *et al*  
Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis.  
**AIDS**, (2000), 14:2801-2803.
- [63] L.J THAL *et al*  
A 1-year multicenter placebo-controlled study of acetyl-L- carnitine in patients with Alzheimer's disease.  
**Neurology**, Sep (1996), 47:705-711.
- [64] L.J THAL *et al*  
A 1-year controlled trial of acetyl-L-carnitine in early-onset AD.  
**Neurology**, Sep (2000), 55:805-810.
- [65] E. TEMPESTA *et al*  
L-acetylcarnitine in depressed elderly subjects. A cross-over study vs placebo.  
**Drugs Exp. Clin. Res.**, (1987), 13:417-423.
- [66] M. GENSELE, G. FRANCESSETI & A. MELUZZI  
Acetyl-L-carnitine in aged subjects with major depression: clinical efficacy and effects on the circadian rhythm of cortisol.  
**Dementia**, (1991), 2:333-337.
- [67] F.J JIMENEZ-JIMENEZ *et al*  
Cerebrospinal fluid carnitine levels in patients with Parkinson's disease.  
**J. Neurol. Sci**, Fév. (1997), 145:183-185.
- [68] H. AKAR *et al*  
Comparison of histopathologic effects of carnitine and ascorbic acid on reperfusion injury.  
**Eur. J. Cardiothorac Surg.**, Apr. (2001), 19 :500-506.
- [69] P. DAVINI *et al*  
Controlled study on L-carnitine therapeutic efficacy in post-infarction.  
**Drugs Exp. Clin. Res.**, (1992), 18:355-365.
- [70] S. ILICETO *et al*  
Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodelling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarcto Miocardico (CEDIM) Trial.  
**J. Am. Coll. Cardiol.**, (1995), 26:380-387.
- [71] WR. HIATT *et al*  
Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication.  
**Am. J. Med.**, Jun (2001), 110:616-622.
- [72] A. DAL LAGO *et al*  
Effects of propionyl-L-carnitine on peripheral arterial obliterative disease of the lower limbs: a double-blind clinical trial.  
**Drugs Exp. Clin. Res.**, (1999), 25:29-36.

- [73] G. BREVETTI *et al*  
Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study.  
**J. Am. Coll. Cardiol.**, Nov (1995), 26:1411-1416.
- [74] M. CALVANI, E. REDA & E. ARRIGONI-MARTELLI  
Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions.  
**Basic Res. Cardiol.**, Apr. (2000), 95:75-83.
- [75] I. RIZOS  
Three- year survival patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration.  
**Am. Heart J.**, Feb. (2000), 139:S120-123.
- [76] MM. SAYED-AHMED *et al*  
Propionyl-L-carnitine as protector against adriamycin-induced Cardiomyopathy.  
**Pharmacol. Res.**, Jun (2001), 43 :513-520.
- [77] G. ANSELMi *et al*  
Prevention of Adriamycin (ADM) cardiotoxicity with L-carnitine. Experimental and clinical data.  
**Satellite Symposium of the World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery**, Paris, Jun. (1993), CNIT, La DEFENSE.
- [78] G. VITALI, R. PARENTE & C. MELOTTI  
Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results.  
**Drugs Exp. Clin. Res.**, (1995), 21:157-159.
- [79] M. COSTA *et al*  
L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility.  
**Andrologia**, May-Jun. (1994), 26:155-159.
- [80] I. MATAILLIOTAKIS *et al*  
L-carnitine levels in the seminal plasma of fertile and infertile men: correlation with sperm quality.  
**Int. J. Fertil Womens Med.**, May-Jun. (2000), 45:236-240.
- [81] A.C RAMOS *et al*  
Carnitine supplementation in diphteria.  
**Indian Pediatr.**, Dec. (1992), 29:1501-1505.
- [82] S. GEORGALA *et al*  
L-carnitine supplementation in patients with cystic acne on isotretinoin therapy.  
**J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, Nov. (1999), 13:205-209.
- [83] S. BENVEGA *et al*  
Usefulness of l-carnitine, a naturally occurring peripheral antagonist of thyroid hormone action, in iatrogenic hyperthyroidism: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial.  
**J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Aug. (2001), 86 :3579-3594.

- [84] J.D SWEENEY *et al*  
L-carnitine decreases glycolysis in liquid-stored platelets.  
**Transfusion**, Nov. (2000), 40:1313-1319.
- [85] G. VIALA & E. FOUASSIER  
Directive européenne sur les compléments alimentaires  
**Les Nouvelles Pharmaceutiques**, Nov. (2002), 376 :348-355.
- [86] C. PIERET  
L-carnitine : ni ange, ni démon  
**Le Quotidien du Pharmacien**, (1993), supplément au n°1291.
- [87] M. FERRY  
Compléments alimentaires : une harmonisation européenne très attendue.  
**Nutrition Le Quotidien du Médecin**, Nov.(2000), 6812 :16-18.
- [88] Dopage- Compléments alimentaires  
**L'Equipe**, du 19/12/2000 :13.
- [89] D. CARO  
Les Français et les compléments alimentaires.  
**Nutrition Le Quotidien du Médecin**, Fév. (2001), 6863 :23-24.
- [90] L. RIVIER  
Une zone grise dans le dopage des sportifs : les substances ergogènes.  
**Med. Hyg.**, (1999), 57 :2034-2041.
- [91] I.G DRAGAN *et al*  
Studies concerning chronic and acute effects of L-carnitine in elite athletes.  
**Physiologie**, Apr-Jun. (1989), 26:111-129.
- [92] D. RICHE  
La soupe à la carnitine.  
**Sport et vie**, Nov-Dec. (1993), 21 :10-11.
- [93] P. COLOMBANI *et al*  
Effects of L-carnitine supplementation on physical performance and energy metabolism of endurance-trained athletes: a double-blind crossover field study.  
**Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.**, (1996), 73 :434-439.
- [94] C. BARNETT *et al*  
Effect of L-carnitine supplementation on muscle and blood carnitine content and lactate accumulation during high-intensity sprint cycling.  
**Int. J. Sport Nutr.**, Sep. (1994), 4:280-288.

### **Quelques sites internet consultables :**

PubMed : [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

[www.eatg.org](http://www.eatg.org)

[www.lef.org](http://www.lef.org)

[www.thorne.com](http://www.thorne.com)

[www.orst.edu/dept/Ipi/infocenter/othernuts/carnitine](http://www.orst.edu/dept/Ipi/infocenter/othernuts/carnitine)

[orphanet.infobiogen.fr](http://orphanet.infobiogen.fr)

[www.carnitineplus.com](http://www.carnitineplus.com)

[europa.eu.int](http://europa.eu.int)

**Nom - Prénoms : MEAS HUGO**

**Titre de la Thèse : L-carnitine : Simple complément alimentaire ou médicament ?  
De son importance biochimique à son potentiel thérapeutique.**

---

**Résumé de la Thèse :**

La L-carnitine est un constituant des tissus animaux présent dans de nombreux aliments mais aussi synthétisé par l'organisme bien que chez le nouveau-né et plus encore, chez les prématurés, la biosynthèse puisse être limitée. Elle est au centre du « système carnitine » qui assure le transport des acides gras à longue chaîne à travers la membrane interne de la mitochondrie, permettant leur  $\beta$ -oxydation et la régulation du rapport acyl-CoA/CoA libre entre le cytosol et la mitochondrie.

Des déficits en carnitine actuellement classés en deux groupes sont observés. Les déficits primaires (systémiques ou musculaires) sont liés à une anomalie du système de transport de la L-carnitine et les déficits secondaires sont la conséquence de pathologies diverses.

Après son utilisation plus que controversée dans le domaine sportif et une législation stricte limitant son utilisation, des chercheurs ont établi que certaines pathologies (diabète, ischémie myocardique...) modifiaient le métabolisme de la carnitine. Pour établir l'utilité d'une supplémentation, de nombreux essais cliniques ont été réalisés.

L'objet de ce travail est de réaliser le bilan des connaissances actuelles sur la carnitine en mettant l'accent sur ses utilisations thérapeutiques potentielles.

---

**MOTS CLES**

Carnitine – Acides gras –  $\beta$ -oxydation – Supplémentation – Essais cliniques – Complément alimentaire.

---

**JURY**

**PRESIDENT** : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Service de Toxicologie.

**ASSESEURS** : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie, Service de Biochimie.

Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de conférence de  
Pharmacologie Générale, Service de Pharmacologie.

M. Fabrice ROLAND, Pharmacien adjoint, 22 rue de l'Allouée Nantes.

---

**Adresse de l'auteur** : M. Hugo MEAS, 59 rue du Val de loire 53200 Azé.