

Carnitine

La carnitine ou 3 hydroxy-triméthylaminobutyrate est un coenzyme indispensable à la β -oxydation. Elle est le transporteur des acides gras à longue chaîne à travers la membrane interne de la mitochondrie où a lieu la β -oxydation.

Dans la mitochondrie, la carnitine libère par β -oxydation des acyl Co A qui participeront à la régénération du CoA qui, lui, entre dans le cycle de Krebs fournissant de l'énergie à la cellule. Il y a parallèlement stimulation de la cétogenèse hépatique.

Cette réaction s'effectue grâce à la fonction alcool de la carnitine, qui intervient dans l'estérification des acides gras en présence des enzymes comme les carnitines acyltransférases et la translocase.

La quantité totale de carnitine de l'organisme est de 20 g, soit 100 mmol ; les besoins journaliers sont assurés par deux voies :

- une alimentation mixte de viande et de laitages, l'absorption se faisant par un mécanisme actif dans les conditions normales ;
- une synthèse *in vivo* qui s'effectue dans le foie, le rein, le cerveau, à partir de la lysine et de la méthionine en présence de 5 adénosyl-méthionine, et des vitamines C et B 6, du NAD et du FAD.

Le muscle est l'organe le plus riche en carnitine (98 %) ; le tissu adipeux, le liquide séminal et le foie en contiennent moins de 2 %, une très faible part étant localisée au niveau des milieux extra-cellulaires.

Dans le sang, 60 % sont retrouvés dans le plasma, le reste dans les érythrocytes et une faible quantité dans les leucocytes.

Très peu de carnitine est éliminée dans les urines, car elle est réabsorbée à 80 % par le tubule rénal.

Les concentrations sont plus élevées chez l'homme que chez la femme, il y a peu de variations avec l'âge en dehors de taux beaucoup plus faibles chez les nouveau-nés et les jeunes enfants.

Les augmentations de la carnitine (hors supplémentation) sont rares. L'exercice physique entraîne une augmentation nette de la concentration plasmatique, et comme une supplémentation en L-carnitine permet une augmentation de l'hématocrite avec amélioration de la réponse à l'érythropoïétine, elle a été utilisée pour améliorer les performances sportives.

Cependant, la prise thérapeutique chez le sujet normal ne semble avoir aucun effet positif en ce sens, certaines préparations pouvant même entrer en compétition avec

la forme physiologique, entraînant ainsi des symptômes de type myasthénie.

La carnitine participe à la détoxification de certains xénobiotiques comme la doxorubicine, avec laquelle elle est souvent prescrite pour en diminuer la toxicité ; son taux plasmatique augmente sous traitement par l'adriamycine.

Déficits acquis, exogènes

Ils sont rares, sauf en cas de nutrition parentérale mal conduite, principalement chez les nouveau-nés prématurés. Ils entraînent alors des anomalies du bilan lipidique et surtout des phénomènes de malabsorption des graisses qui sont apportées.

Ces carences peuvent être le résultat d'insuffisance hépatique, d'élimination rénale excessive au cours des troubles de la réabsorption tubulaire ou d'une consommation excessive du fait de la présence d'une grande quantité d'acides organiques comme dans certaines aciduries dicarboxyliques.

Leur conséquence est une diminution de la performance physique, un allongement du temps de récupération, une susceptibilité aux infections.

C'est pourquoi le déficit en carnitine a été très souvent décrit dans les « syndromes de fatigue chronique » au cours desquels on retrouve un taux de carnitine libre normal alors qu'il y a une diminution nette du taux de la carnitine totale, comparable à celle observée au cours des dépressions.

Chez les dialysés rénaux, une baisse nette de la carnitine est observée s'il n'y a pas supplémentation, pouvant expliquer les myalgies et faiblesses musculaires qui disparaissent après la greffe. Cette supplémentation peut également être indiquée lorsque les besoins métaboliques sont importants : grossesse, lactation...

Enfin, en cas de diabète mal contrôlé, on observe une augmentation du rapport carnitine libre/carnitine liée, car l'oxydation des acides gras est alors très stimulée.

Des études cliniques montrent que l'apport de carnitine diminuerait significativement le taux de triglycérides.

Le traitement par la L-carnitine n'est en général employé que lorsqu'un déficit est avéré : il est utilisé chez le nouveau-né en détresse respiratoire car il potentialise la formation de surfactant au niveau pulmonaire.

Au cours de l'ischémie cardiaque, il permet de diminuer les troubles du rythme.

Déficits génétiques

Ils sont beaucoup plus graves et dus à des troubles du métabolisme de la carnitine – biosynthèse défectueuse,

élimination rénale excessive ou consommation augmentée – et se traduisent par des pathologies à symptomatologies musculaires et cardiaques : myalgies, infiltration graisseuse des muscles, cardiomyopathies...

Au cours de ces pathologies, on observe une diminution nette de la carnitine dans les tissus, avec une diminution plasmatique variable.

On distingue deux groupes de déficits : ceux avec myopathies où le déficit est lié au muscle (il serait en relation avec une anomalie primaire du système de transport musculaire de la L carnitine) et les déficits systémiques, qui sont la conséquence de pathologies métaboliques diverses affectant le métabolisme mitochondrial.

Dans tous les cas, la diminution de la carnitine conduit à une inhibition des radicaux acyls à l'intérieur de la mitochondrie et à l'accumulation d'acyl Co A, qui lui-même inhibe les enzymes du métabolisme mitochondrial.

Ces anomalies génétiques sont :

- le déficit en carnitine translocase :
 - la maladie, à transmission autosomique récessive, neutralise la pénétration intramitochondriale des acyl Co A à longue chaîne ;
 - chez le nouveau-né, la forme sévère aboutit à un rapide coma avec acidocétose, hyperammoniémie et hypoglycémie. On observe des troubles du rythme cardiaque avec parfois myocardiopathie hypertrophique entraînant un décès rapide ;
 - chez le grand enfant ou l'adulte, la maladie se présente sous forme de myopathie avec crampes douloureuses et accès de myoglobinurie paroxystique à l'effort ;
 - le diagnostic s'effectue par un dosage des carnitines dont les deux fractions sont abaissées, une recherche d'acidurie dicarboxylique et de dérivés acylcarnitine à chaîne longue ;
 - le traitement consiste en une supplémentation en carnitine, une perfusion éventuelle de sérum glucosé, un régime pauvre en acides gras et l'absence de jeûne prolongé chez ces patients.
- le déficit en transporteur de la carnitine : ce déficit héréditaire rare entraîne des myocardiopathies dilatées, myopathies proximales, amyotrophies ; les manifestations hépatiques sont importantes, avec comas hypoglycémiques et hypocétonémiques. Les deux fractions – carnitine libre et carnitine liée – sont pratiquement absentes du sérum, alors que l'éli-

mination urinaire est normale. La chromatographie urinaire des acides organiques ne montre pas d'anomalie. Le traitement consiste en une prise de carnitine à vie, ce qui réduit tous les signes cliniques, y compris la cardiomyopathie ;


- le déficit en carnitine palmytoyltransférase (CPT) :
 - le type I est une anomalie autosomique récessive de l'oxydation des acides gras à chaîne longue, car la CPT participe à l'internalisation des acides gras dans la mitochondrie pour leur oxydation. On note une hypoglycémie majeure pouvant conduire à des séquelles neurologiques graves et à la mort ;
 - le type II est lui aussi autosomique récessif, mais entraîne une anomalie de l'oxydation une fois à l'intérieur de la mitochondrie. Il existe une forme hépato-cardiomusculaire qui provoque une hypoglycémie, une myolyse périphérique et des troubles du rythme cardiaque entraînant une mort rapide. La forme la plus fréquente est la forme musculaire, marquée par de brusques accès de rhabdomyolyse déclenchés par un exercice physique intense ou le jeûne chez des adolescents ou des adultes jeunes. Le diagnostic est assuré par le dosage de l'activité enzymatique et il existe une étude possible de l'ADN.

Le dosage de la carnitine est donc utilisé pour :

- la recherche d'un déficit systémique congénital en carnitine dans le cadre d'une myopathie ;
- la recherche d'un déficit secondaire dû à une carence d'apport ou à une fuite excessive (dialyse rénale, tubulopathies...) ;
- le suivi thérapeutique des supplémentations en carnitine, généralement dans le cadre des aciduries organiques (propionique, méthylmalonique, glutarique ou isovalérique).

Dans le plasma, la carnitine se présente à la fois sous forme libre et sous forme acylée ; une hydrolyse est donc nécessaire pour effectuer le dosage de la carnitine totale, la mesure se faisant ensuite par colorimétrie. Dans les urines, seule la forme libre est retrouvée.

Une variation importante existe dans les premiers mois de vie ; il existe une très légère variation chez la femme en fonction du cycle et de la prise de contraceptifs oraux. La grossesse entraîne une diminution d'environ 50 % (tableau 6).

 Marqueurs biochimiques du sperme


 Rabier D.
Carnitine.
Disponible sur : <http://bioch.ap-hop-paris.fr/analyses/Bioforma/Carnitine.htm>

Tableau 6. Valeurs usuelles des carnitines libre et totale

Âge	Carnitine libre ($\mu\text{mol/l}$)	Carnitine totale ($\mu\text{mol/l}$)
1 jour	23,3 à 67,9	11,5 à 36
2 à 7 jours	17,4 à 40,6	10,1 à 21
8 à 28 jours	18,5 à 58,7	12,3 à 46,2
29 jours à 1 an	38,1 à 68	26,9 à 49
1 à 6 ans	34,6 à 83,6	24,3 à 62,5
6 à 10 ans	27,8 à 82,9	21,7 à 66,4
10 à 17 ans	33,7 à 77	21,6 à 64,5
Adultes	33,8 à 77,5	25,4 à 54,1

In : Rabier D. – Carnitine. – Disponible sur : <http://bioch.ap-hop-paris.fr/analyses/Bioforma/Carnitine.htm>