

**LA CARNITINE EN  
DIETETIQUE INFANTILE**

**THESE**

POUR LE  
**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*présentée et soutenue publiquement le 5 Juillet 1993*

par

**François ROBIN**

né le 5 Août 1966 à Limoges (Haute-Vienne)

**EXAMINATEURS de la THESE**

---

Monsieur le Professeur BENEYTOU, *Professeur des Universités* **PRESIDENT**  
Madame DESMAISON, *Maître de Conférences* ..... **JUGE**  
Monsieur BOUTOT, *Pharmacien, Docteur des Universités* .... **JUGE**

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

- **DOYEN DE LA FACULTE** : Monsieur le Professeur **RABY**
- **ASSESEURS** : Monsieur le Professeur **GHESTEM** (1er assesseur)  
Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences (2ème assesseur)

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### \* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean-Albert	Bactériologie et Virologie Parasitologie,
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES  
ADMINISTRATIFS : POMMARET Maryse

**A NOS JUGES**

**Monsieur le Professeur J.L BENEYTOUT :**

Professeur des universités.

Il m'a fait l'honneur d'accepter d'être mon président de thèse. Qu'il reçoive ici toute ma gratitude et l'expression de mon profond respect pour l'enseignement qu'il a su me donner avec tant de compétence.

**Madame A.M DESMAISON :**

Maître de conférence

Qui m'a fait l'honneur de me confier le sujet de cette thèse et de me guider de ses précieux conseils dans la rédaction de ce travail. En témoignage de ma profonde reconnaissance pour la qualité de son enseignement.

**Monsieur le Docteur Martin BOUTOT :**

Pharmacien

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être de mon jury; il a été mon maître de stage en 2<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> année. Qu'il reçoive ici l'expression de toute ma gratitude.

A LA MEMOIRE DE MON PERE.

Le Docteur Michel Robin  
Chirurgien des Hôpitaux

**A ma mère**

**A ma grand-mère**

**A mes soeurs**

**A tous les miens**

**A tous mes amis.**

## TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	P : 1
<u>chapitre I : LA CARNITINE ET SON METABOLISME</u>	P : 3
I.1 <u>STRUCTURE</u>	P : 3
I.2 <u>CARNITINE ENDOGENE</u>	P : 4
I.21 <u>biosynthèse</u>	P : 4
I.211 <u>étapes</u>	
I.212 <u>localisation</u>	
I.3 <u>CARNITINE EXOGENE</u>	P : 8
I.31 <u>apport nutritionnel</u>	P : 8
I.32 <u>absorption</u>	P : 8
I.4 <u>TRANSPORT, CAPTATION CELLULAIRE, TAUX PLASMATIQUES</u>	P : 10
I.5 <u>REGULATION</u>	P : 12
I.6 <u>EXCRETION</u>	P : 13
<u>chapitre II : FONCTIONS DE LA CARNITINE ET CONSEQUENCES PHYSIOLOGIQUES</u>	P : 15
II.1 <u>FONCTIONS METABOLIQUES</u>	P : 15
II.11 <u>oxydation des acides gras à chaîne longue</u>	P : 15

II.12	<u>oxydation des acides gras à chaîne moyenne</u>	P : 17
II.13	<u>transport des groupements acétyles (à chaîne courte)</u>	P : 19
II.14	<u>régulation et contrôle de la cétogenèse</u>	P : 19
II.2	<b><u>CONSEQUENCES PHYSIOLOGIQUES ET SITUATIONS PATHOLOGIQUES EN CAS DE DEFICIT EN CARNITINE</u></b>	P : 20
II.21	<u>niveau musculaire</u>	P : 20
II.22	<u>conséquences d'un déficit en carnitine</u>	P : 21
II.221	<u>déficits congénitaux en carnitine</u>	
	- forme myopathique	
	- forme systémique	
II.222	<u>déficits secondaires en en carnitine</u>	
II.223	<u>déficits en carnitine palmityl transférase</u>	
chapitre III :	<b><u>ADAPTATION METABOLIQUE A LA NAISSANCE ET STATUT DE LA CARNITINE DANS LA PERIODE PERINATALE</u></b>	P : 24
<b><u>PREAMBULE</u></b>		P : 24
III.1	<b><u>RELATIONS FOETO-MATERNELLES</u></b>	P : 25
III.11	<u>transfert par le placenta des acides gras et corps cétoniques</u>	P : 25
III.12	<u>transfert foeto-placentaire de la carnitine et captation foetale</u>	P : 26

<b>III.2 <u>CHANGEMENTS METABOLIQUES LIES A LA NAISSANCE ET STATUT DE LA CARNITINE</u></b>	<b>P : 28</b>
III.21 <u>changements métaboliques entre la     la naissance et la première tétée</u>	P : 28
III.211 <u>les acides gras libres (AGL)</u>	
III.212 <u>les corps cétoniques</u>	
III.213 <u>régulation de la cétogénèse         néonatale</u>	
<b>III.3 <u>TAUX DE CARNITINE DE NOURRISSONS D'AGES GESTATIONNELS DIFFERENTS</u></b>	<b>P : 30</b>
III.31 <u>taux plasmatiques</u>	P : 30
III.32 <u>taux tissulaires</u>	P : 32
III.321 <u>chez le prématuré</u>	
III.322 <u>chez le nourrisson à terme</u>	
 <b>chapitre IV : <u>LE LAIT ET SUBSTITUT DE LAIT EN DIETETIQUE INFANTILE</u></b>	<b>P : 35</b>
 <b><u>PREAMBULE</u></b>	<b>P : 35</b>
 <b>IV.1 <u>LE LAIT HUMAIN</u></b>	<b>P : 37</b>
IV.11 <u>substances azotées du lait de femme</u>	P : 37
IV.12 <u>les lipides du lait de femme</u>	P : 41
IV.13 <u>la carnitine du lait de femme</u>	P : 41
IV.131 <u>taux de carnitine du lait de femme</u>	
_ au cours du 1er mois de lactation	
_ après le 1er mois de lactation	

IV.132	<u>mécanismes de sécrétion de carnitine dans le lait</u>	
IV.133	<u>acylation de la carnitine</u>	
IV.134	<u>carnitine et réserves tissulaires maternelles</u>	
IV.135	<u>carnitine et taux plasmatiques maternels</u>	
IV.136	<u>carnitine et alimentation de la mère</u>	
IV.14	<u>lait maternel et précurseurs de la carnitine</u>	P : 49
<b>IV.2</b>	<b><u>ALIMENTS LACTES DIETETIQUES ET SUBSTITUTS DE LAIT ENRICHIS EN CARNITINE</u></b>	<b>P : 51</b>
IV.21	<u>classification</u>	P : 51
IV.211	<u>formules lactées diététiques pour nourrissons normaux</u>	
IV.212	<u>préparations diététiques lactées ou non pour nourrissons "à problèmes"</u>	
IV.213	<u>laits industriels adaptés pour les prématurés</u>	
IV.214	<u>la carnitine dans les préparations lactées ou substituts de lait</u>	
IV.22	<u>aliments lactés diététiques et substituts de lait contenant de la carnitine (vidal 1993)</u>	P : 56
IV.221	<u>aliments lactés diététiques 1er et 2ième âge</u>	
IV.222	<u>formules lactées hypoallergeniques et apparentées</u>	
IV.223	<u>formules lactées pour prématurés</u>	
IV.23	<u>point de législation</u>	P : 60
<b>IV.3</b>	<b><u>DISCUSSION SUR LES TAUX DE CARNITINE DANS LE LAIT HUMAIN ET PREPARATIONS INDUSTRIELLES : CONSEQUENCE ET INTERET D'UNE SUPPLEMENTATION</u></b>	<b>P : 61</b>
IV.31	<u>nourrissons soumis à un régime de Nutrition Parentérale Exclusive</u>	P : 62

IV.32	<u>comparaison de l'impact de différents régimes alimentaires d'un nourrisson sur les taux en carnitine</u>	P : 64
IV.33	<u>formules infantiles à base de protéines de soja</u>	P : 65
IV.34	<u>réflexion sur le régime alimentaire des prématurés</u>	P : 67

CONCLUSION GENERALE P : 69

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX P : 71

BIBLIOGRAPHIE P : 74

## INTRODUCTION

La carnitine a été isolée à partir de muscles de boeuf en 1905 par Krimberg, un chercheur russe. Sa structure chimique (3-hydroxy-4-triméthylaminobutyrate) a été établie en 1927.

En 1952, Carter et coll. rapportèrent que cette substance jouait le rôle d' une vitamine, facteur de croissance d' un ver de farine (*Tenebrio Molitor*).

Ainsi dans un premier temps on lui donna le nom de vitamine BT par référence au *Tenebrio*; dans un deuxième temps le nom de carnitine parce que caractérisée également à partir d' une larve se nourrissant de viande (*caro*, *carnis* en latin : viande).

Au début des années 60, Irving Fritz (77) établit que la carnitine présente, chez le mammifère, jouait un rôle non négligeable dans le métabolisme intra-cellulaire des acides gras et la formation des corps cétoniques.

Ainsi, afin de mieux analyser les mécanismes physiologiques dans lesquels cette molécule est impliquée, tant au niveau de sa biosynthèse que de son utilisation et son élimination, de nombreuses expérimentations ont été effectuées chez l' animal et chez l' homme. Des études ont été réalisées *in vitro* et *in vivo* chez des mammifères tels que le rat, la chèvre, la vache aussi bien sur des organes ou cellules isolés que sur l' animal entier.

La carnitine est fournie à l' organisme à la fois par l' alimentation et par synthèse endogène. La part respective de ces deux sources reste peu connue, particulièrement chez le nouveau-né et l' enfant.

Par ailleurs, la carnitine joue un rôle indispensable dans le métabolisme des acides gras; on sait que le nouveau-né, avant d' avoir été alimenté oxyde de grandes quantités d' acides gras pour répondre aux besoins énergétiques de plusieurs tissus. (9)

Le problème fut relancé lorsque l' on autorisa la carnitine comme additif nutritionnel depuis que les laboratoires Mead Johnson en ont fait la demande en 1988.

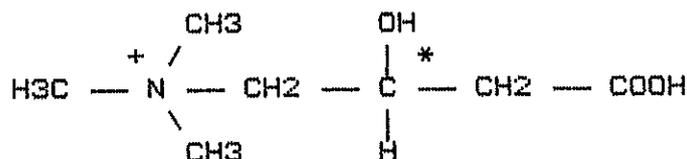
Nous aborderons dans ce travail le métabolisme et le rôle de la carnitine; plus précisément la part respective des sources endogènes et exogènes, notamment chez le nouveau-né et le prématuré.

Enfin, après avoir fait le point sur les taux de carnitine relevés dans le lait de femme, ainsi que dans les aliments lactés diététiques et substitués de lait, nous essayerons de cerner l'intérêt d'une supplémentation dans certaines de ces formules.

## Chapitre I : LA CARNITINE ET SON METABOLISME

### I.1 STRUCTURE

La carnitine est une substance physiologique que l'on trouve dans de nombreux tissus de l'organisme. Il s'agit du 3-hydroxy-4-triméthylaminobutyrate ; cette molécule possède une fonction carboxyle et une fonction amine quaternaire :



La carnitine existe sous forme D ou L dans la nature; c' est le stéréoisomère de la forme lévogyre qui est physiologiquement active.

Il est à noter que la D-carnitine, forme inactive agit comme un inhibiteur enzymatique, notamment au niveau de la biosynthèse de la L-carnitine elle-même et de son transport actif au niveau tissulaire.

## I.2 CARNITINE ENDOGENE

### I.21 biosynthèse

Les précurseurs de la carnitine sont la lysine et la méthionine, deux acides aminés essentiels apportés par l'alimentation lactée notamment, comme nous l'observerons plus loin.

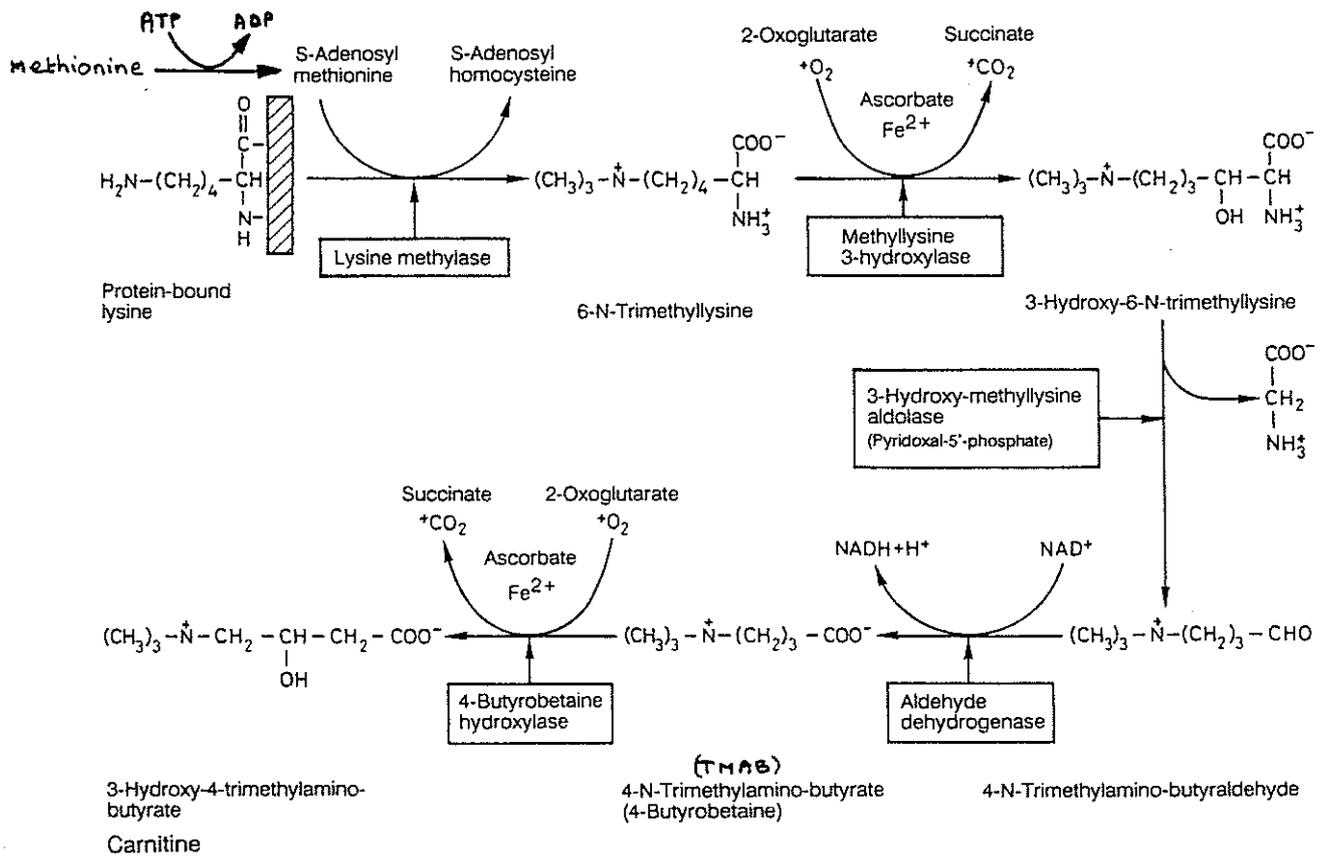


Figure 1 : Les différentes étapes de la biosynthèse de la carnitine. (d'après 2)

Enzymes :

lysine méthylase = protéin-lysine méthyltransférase

méthyllysine 3-hydroxylase = triméthyllysine 2-oxoglutarate dioxygénase

3-hydroxy méthyllysine aldolase = 3-hydroxytriméthylaldolase

aldéhyde deshydrogénase = aldéhyde deshydrogénase ( $\text{NAD}^+$ )

4-butyrobétaine hydroxylase = 4-butyrobétaine, 2-oxoglutarate dioxygénase

### I.211 Les 5 étapes de la biosynthèse

Etape 1 : Sous forme de s- adénosyl méthionine, la méthionine est donneur d' un groupement méthyle à la lysine. cette dernière est un acide aminé essentiel contenu dans de nombreuses protéines.

Etape 2 : la 6N-triméthyllisine (TML) ainsi obtenue subit une hydroxylation en présence d' ascorbate et d' ions ferreux.

Etape 3 : Sous l' action de l' aldolase et de la vitamine B6 (phosphate de pyridoxal), le 3-hydroxy-6N TML obtenu forme la glycine et le 4-N-triméthylamino-butyraldéhyde (TMA butyraldéhyde).

Etape 4 : Le TMA butyraldéhyde subit l' action d' une déshydrogénase en présence de NAD comme coenzyme.

Etape 5 : Le 4-butyrobetaine obtenu est hydroxylé en présence à nouveau d' ascorbate et d' ions ferreux pour former la carnitine.

Dans ces cinq étapes, on note la présence de quatre cofacteurs importants nécessitant pour certains un apport exogène : vitamine C, acide nicotinique, vitamine B6 (pyridoxal phosphate) et l' ion ferreux.

### I.212 Localisation (5 , 6)

Des études menées chez le rat et chez l' homme révèlent des différences importantes entre les tissus quant à la répartition des enzymes de la biosynthèse.

En effet, la butyrobetaine hydroxylase, dernière enzyme de la biosynthèse permettant d' hydroxylar le TAMB en carnitine, n' est présente que dans le foie et les reins chez l' homme.

En fait, la digestion intestinale des protéines, permet la libération de triméthyllisine (TML) qui est absorbée. La TML et sa conversion en butyrobetaine a lieu dans la plupart des tissus, y compris la paroi intestinale. Seuls le foie et les reins sont capables de synthétiser la carnitine de novo à partir des précurseurs qui sont la lysine et la méthionine; ces deux organes captent également la 4-butyrobetaine circulante formée dans d' autres tissus et la transforme en carnitine.

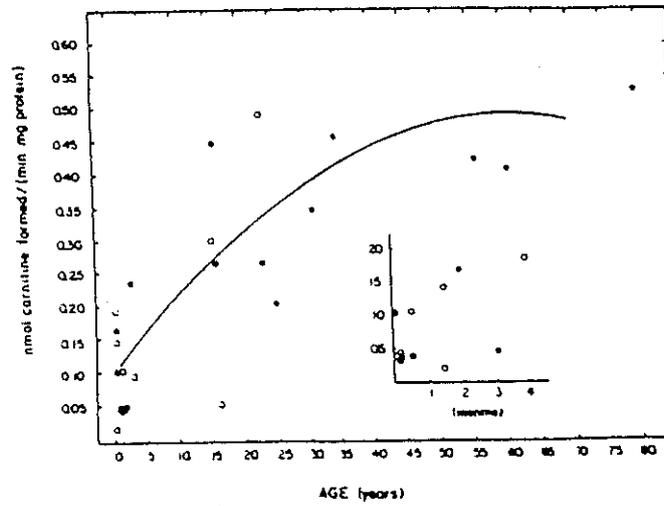


Figure 2 : Développement de l'activité de la butyrobétaine hydroxylase hépatique en fonction l'âge. (mois et année). (d'après 4)

- o sujets femelles
- sujets mâles

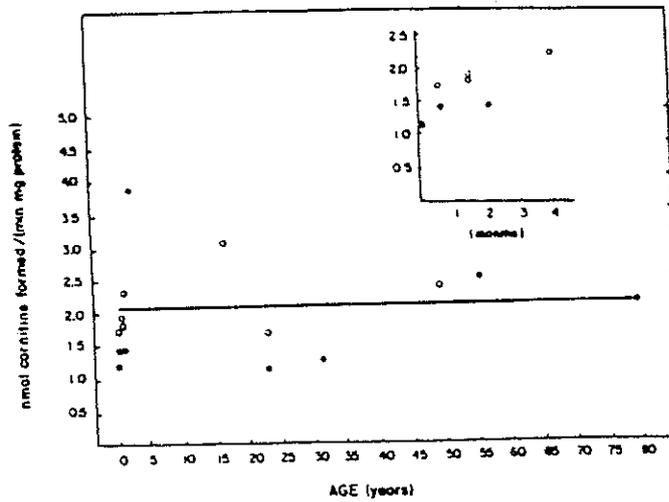


Figure 3 : Développement de l'activité de la butyrobétaine hydroxylase rénale en fonction de l'âge. (mois et année). (d'après 4)

Il a été démontré par Rebouche et Engel (7) que chez l'homme, la 4-butyrobetaïne hydroxylase était 3,5 fois plus active dans le rein que dans le foie. Cependant, les observations de Warnner et Hörl (8) chez des insuffisants rénaux montrent des taux élevés de carnitine tissulaire et plasmatique qui laissent prévaloir du rôle compensatoire du foie pour la biosynthèse.

On a également mis en évidence le caractère "âge dépendant" de la 4-butyrobetaïne hydroxylase hépatique (7), figures 2 et 3.

Les auteurs avancent que l'activité hépatique de cette enzyme représente pour un enfant âgé d'un mois 12% de celle d'un adulte. En revanche l'activité rénale de la 4-butyrobetaïne hydroxylase reste constante tout au long de la vie.

Ainsi, il apparaît à la lumière de ces expérimentations, qu'un nourrisson ne peut synthétiser autant de carnitine qu'un adulte, vue l'immaturité d'un enzyme clé au début de la vie.

### I.3 CARNITINE EXOGENE

#### I.31 Apport nutritionnel

La carnitine ne peut être considérée comme un élément essentiel puisqu'il existe une biosynthèse normalement suffisante, tout au moins chez l'adulte, pour couvrir les besoins de l'organisme.

La carnitine est présente en quantité importante dans les muscles, divers tissus d'origine animale comme le foie, et dans l'alimentation lactée. Cependant, les aliments d'origine végétale en contiennent de faibles proportions (tableau I).

Il est à noter que la carnitine est hydrosoluble et s'élimine en grande partie avec l'eau de cuisson des aliments.

D'après le tableau I, on remarque :

- Que l'un des taux de carnitine les plus élevés se trouve dans la viande de mouton.
- Le lait de vache contient une teneur en carnitine allant jusqu'au double du lait de l'espèce humaine.

La carnitine présente dans les aliments est sous forme libre en majeure partie et sous forme estérifiée (avec des acides gras à courte ou longue chaîne) pour une partie moins importante.

Feller et coll. (15) avancent que l'apport alimentaire peut atteindre chez l'adulte 620  $\mu\text{mol}/\text{jour}$  (100 mg) et jusqu'à 1850  $\mu\text{mol}/\text{jour}$  (300 mg); on considère que l'alimentation végétarienne ou la malnutrition ne permettent pas d'atteindre de tels taux.

#### I.32 Absorption (23 , 26)

La L-carnitine, apportée par l'alimentation est absorbée sans difficulté au niveau de l'intestin. Seule la forme libre est absorbée; les formes estérifiées doivent être hydrolysées auparavant par des enzymes intestinales.

**tableau I : TAUX DE CARNITINE DANS L4 ALIMENTATION.**  
(d' après 10, 11 et 54)

ALIMENTS ( $\mu\text{mol/g}$ de poids frais)	LAIT ( $\mu\text{mol/l}$ )
<b>* <u>VIANDES</u></b>	<b>* <u>LAIT DE VACHE</u></b>
lapin (cuisse) 1,2	lait entier UHT 142
jambon (maigre) 2,7	lait écrémé 141
porc (côtes) 2,9	<b>* <u>LAIT DE MERE</u></b> 76
veau (escalope) 3,4	(humain)
boeuf (rumsteack) 6,1	<b>* <u>LAIT DE CHEVRE</u></b> 136
mouton (muscle) 12,9	<b>* <u>LAIT DE BREBIS</u></b> 567,6
<b>* <u>POISSON</u></b>	<b>* <u>LAIT DE JUMENT</u></b> 64,8
filet de cabillaud 0,8	
<b>* <u>LEGUMES</u></b>	
carottes 0	
pommes de terre 0	
tomates 0,18	
haricots verts 0,05	
riz 0,1	
<b>* <u>FRUITS</u></b>	
poires 0,17	
<b><u>JUS DE FRUIT</u></b>	
jus d' orange 0,11	
jus de pomme 0,08	
<b>* <u>DIVERS</u></b>	
œufs 0,05	
pain 0,05	

Gudjonson et coll. (23), après administration entérale à des rats de carnitine marquée mettent en évidence :

- Une estérification sous forme acétylcarnitine localement, pour une partie de la carnitine administrée.
- Enfin la libération de carnitine stockée (d'origine endogène ou exogène) en réponse à cette absorption intestinale.

En outre, Gross et Coll. (26) indiquent qu' à des concentrations élevées, la L-carnitine est alors absorbée par un phénomène de diffusion passive.

#### I.4 TRANSPORT, CAPTATION CELLULAIRE ET TAUX PLASMATIQUE DE LA CARNITINE.

Après absorption par le tissu intestinal, la carnitine est relarguée dans la circulation au bout de quelques heures.

La L-carnitine doit être transportée d' un tissu à l' autre. La concentration tissulaire de la L-carnitine est plus de dix fois supérieure à la concentration plasmatique, ce qui nous fait envisager un mécanisme actif de captation et d' échanges entre les tissus. (tableau II, d' après 3)

tableau II : CONCENTRATION EN CARNITINE DE DIFFERENTS TISSUS. (3)

TISSUS	CARNITINE µmol/g de tissus frais.
plasma	0,043
cœur	3,5 - 6,0
foie	1,9 - 3,8
reins	0,8 - 1,4
muscles	2,0 - 4,6
cerveau	0,2 - 0,5
épididyme	0,4 - 5,2

**tableau III : TAUX DE CARNITINE LIBRE ET TOTALE SANGUINE**  
en  $\mu\text{mol/l}$  (d' après 2)

	sujets	carnitine libre	carnitine totale
<b>* Enfants</b>			
- prématurés	29	30 - 40	
- à terme	15	26 - 36	
- 0,5 à 6 mois	49	33 - 41	
- 0,5 à 6 ans	49	41 - 48	
- 8 à 10 ans	18	31 - 36	36 - 41
- 11 à 15 ans	27	31 - 36	36 - 41
<b>* Adultes</b>			
hommes	40	27 - 67	36 - 83
femmes	40	21 - 59	28 - 75

Chez les mammifères, la principale localisation de la carnitine est la fibre musculaire (muscles squelettiques et cardiaque) . On la retrouve dans d'autres tissus où les acides gras représentent un apport énergétique important.

On remarque que le tissu nerveux glucose dépendant contient une faible quantité de carnitine.

Une protéine facilitant le transport de la L-carnitine à travers les membranes cellulaires a été identifiée (20). Elle serait différente pour l'hépatocyte et la cellule musculaire.

#### \* Taux plasmatiques :

Au niveau plasmatique, la carnitine est sous forme libre et sous forme estérifiée. On remarque que les taux varient notablement en fonction du stade de développement et du sexe (tableau III).

### I-5 REGULATION (3 ; 25)

L'apport en carnitine de façon exogène n'exerce normalement pas de feedback négatif sur la biosynthèse endogène. En revanche, l'administration orale de carnitine, lorsque les taux tissulaires ne sont pas en déficit, augmente son excrétion urinaire.

La distribution tissulaire et la captation sont en partie contrôlées par les variations hormonales :

\_ Le glucagon réduit le taux de carnitine plasmatique probablement en stimulant la captation hépatique comme en témoignent des études réalisées sur des hépatocytes isolés.

\_ Estradiol : il a été démontré par Borum et Coll. (21) que l'estradiol administré à des rats femelles castrées engendre une diminution du taux plasmatique en carnitine. Ils démontrent également qu'il existerait une corrélation inverse entre le taux plasmatique en carnitine et le taux d'estradiol.

\_ Prolactine et hormone de croissance :

Une étude sur des rats femelles de ces deux hormones indique qu'elles entraînent une diminution des taux plasmatiques en carnitine, avec une augmentation au niveau hépatique et aucun effet au niveau des autres tissus (22).

— La prédnisone augmente les taux musculaires de carnitine.

— L'hypocarnitinémie, selon Rebouche et Coll. (26) est compensée par une fuite en carnitine musculaire et une diminution de son excrétion urinaire.

## I-6 EXCRETION

En dehors de l'excrétion dans le lait de femme que nous développerons plus loin, la carnitine est éliminée principalement dans les urines sous forme libre d'une part, sous forme estérifiée d'autre part. Elle est de 100 à 300  $\mu\text{mol}/\text{jour}$  chez les humains et augmente après administration de carnitine. (11)

Chez l'adulte, les esters excrétés de carnitine les plus importants sont l'acétyl et l'isobutyrylcarnitine. (16)

Il existe une métabolisation par des microorganismes intestinaux qui n'est pas bien définie à l'heure actuelle, formant d'autres métabolites. (1)

Il est à noter la présence de carnitine excrétée au niveau des selles pour une faible partie.

L'élimination de la carnitine libre et des esters ne connaît pas la même proportion tout au long de la vie :

Schmidt-Sommerfeld et coll. (16) indiquent que le nouveau-né excrète une quantité très faible de carnitine libre (environ 20  $\mu\text{mol}/\text{g}$  de créatinine), alors qu'il excrète une quantité nettement supérieure de carnitine estérifiée (environ 180  $\mu\text{mol}/\text{g}$  de créatinine). En revanche, chez l'adulte où l'on retrouve sensiblement les mêmes taux en carnitine estérifiée excrétée, la carnitine libre est excrétée à des taux nettement supérieurs comparé au nouveau-né (de l'ordre de 150  $\mu\text{mol}/\text{g}$  de créatinine).

Il existe au niveau rénal, pour une large fraction de la carnitine libre circulante, un processus de filtration glomérulaire et de réabsorption tubulaire.

Par ailleurs, l'excrétion urinaire est directement corrélée aux taux plasmatiques; elle est variable d'un jour à l'autre, ceci est lié à la teneur en carnitine du régime alimentaire.

On constate des facteurs influençant cette élimination urinaire :

- Le sexe : En effet l'excrétion urinaire en carnitine est plus importante chez l'homme que chez la femme, ceci vraisemblablement à cause de la masse musculaire plus importante chez l'homme.

- L'âge : L'étude quantitative de l'excrétion de carnitine montre que celle-ci augmente avec l'âge. (tableau IV)

**tableau IV : TAUX DE CARNITINE EXCRETE EN FONCTION DE L' AGE ET DE LA QUANTITE EN CARNITINE INGEREE.**  
(d' après 11)

Age chez les enfants normaux	INGESTA $\mu\text{mol}/24\text{h}$	EXCRETA ( $\mu\text{mol}/24\text{h}$ )	
		urines	selles
1 <	56 $\pm$ 6	25 $\pm$ 6	18
1 à 5 ans	354 $\pm$ 130	102 $\pm$ 26	74
5 à 10 ans	493 $\pm$ 108	362 $\pm$ 143	155

Malgré des mécanismes d'excrétion rénale matures dès les premiers mois de la vie, on constate que les apports en carnitine sont significativement supérieurs aux pertes durant au moins les cinq premières années de la vie.

## chapitre II : FONCTIONS DE LA CARNITINE ET CONSEQUENCES PHYSIOLOGIQUES

C' est dans les années soixante qu' Irving Fritz (77) établit le rôle non négligeable de la carnitine dans le métabolisme intracellulaire des acides gras.

### Rappels :

Les acides gras provenant de la lipolyse des triglycérides au niveau du tissu adipeux sous l' influence d' une lipase, sont transportés dans le plasma vers les fibres musculaires, cardiaques et le foie. Leur dégradation par  $\beta$  oxydation aboutit à la formation d' acétyl coenzyme A.

Cette molécule d' acétyl coenzyme A pourra participer à la cétogénèse, s'inscrire dans le cycle de Kreps afin de fournir de l' énergie sous forme d' ATP, ou en troisième lieu, reformer des acides gras afin de les stocker pour un usage ultérieur.

L'acétyl coenzyme A est en outre un produit important du catabolisme glucidique; il peut également et accessoirement être formé à partir d'acides aminés dits cétoformateurs. (fig 4)

La carnitine intervient directement ou indirectement dans ces différents mécanismes, et joue un rôle important dans le métabolisme énergétique.

### II.1 FONCTIONS METABOLIQUES :

#### II.1.1 oxydation des acides gras à longue chaîne. (12)

La  $\beta$  oxydation des acides gras a lieu dans la mitochondrie. Mais alors que les acides gras à chaîne moyenne (6 à 10 carbones) pénètrent directement dans celle-ci sans être préalablement activés, les acides gras à longue chaîne ( $\geq 12$  carbones) doivent d' abord

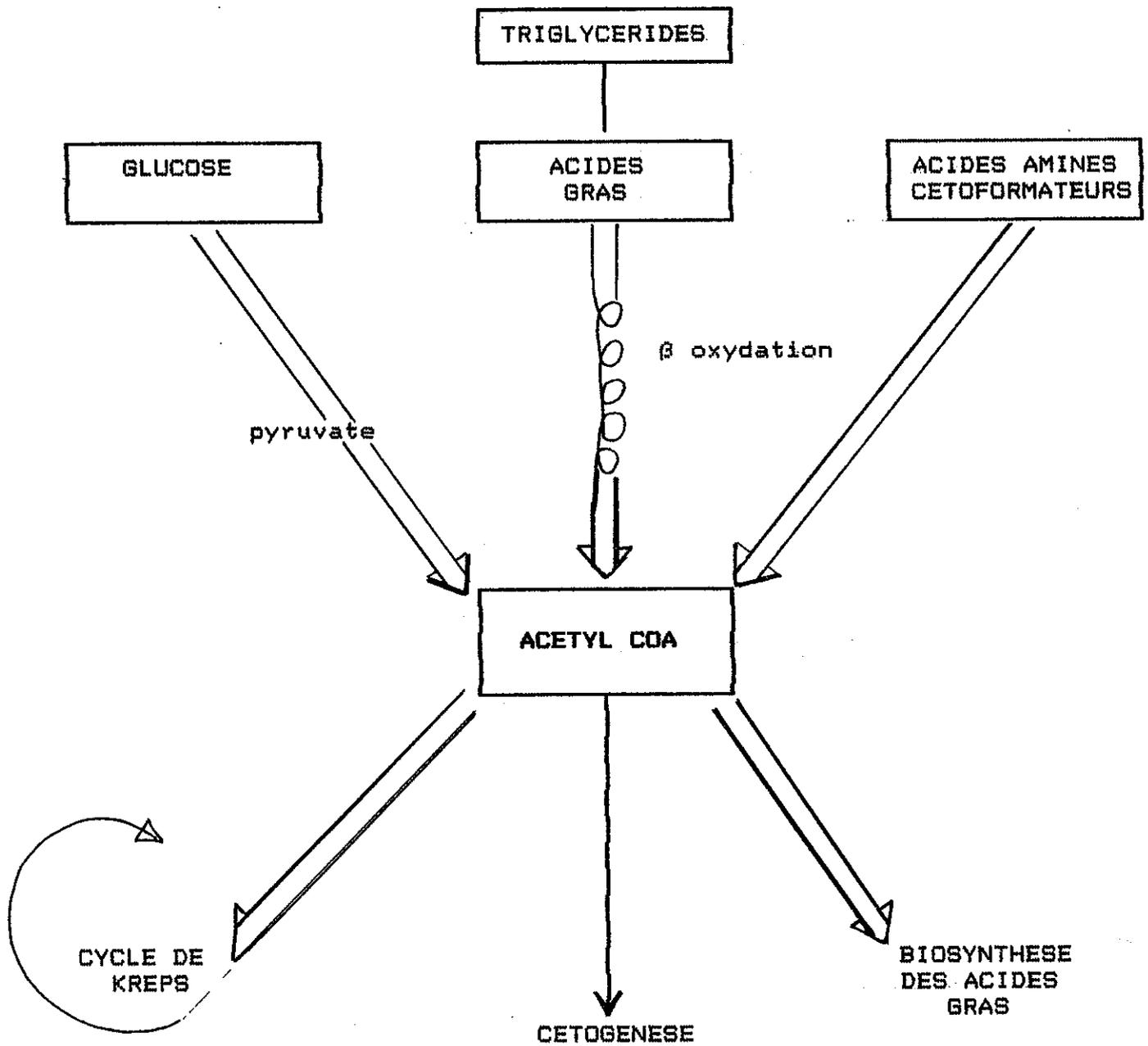


figure 4 : rappel des différents mécanismes où l'acétyl CoA est impliqué

être activés dans le cytosol par l'acyl coenzyme A synthétase. La carnitine joue le rôle de transporteur des dérivés acylés des acides gras entre le cytoplasme et la mitochondrie.

En effet, les acyl coenzymes A ne traversent pas la membrane mitochondriale interne. (fig 5)

Le CPT I (Carnitine Palmitoyl Transférase I), enzyme attachée à la surface externe de cette membrane mitochondriale permet la conversion des acyl coenzymes A en acyl carnitine et coenzyme A libre.

L'étape suivante dépend de CPT II (Carnitine Palmitoyl Transférase II), convertissant l'acyl carnitine en acyl coenzyme A intramitochondrial grâce au coenzyme A présent dans la mitochondrie; on a libération de carnitine qui peut être réutilisée pour le transport des dérivés acylés.

A l'intérieur de la membrane mitochondriale interne, l'acyl carnitine translocase (CT) a été identifiée permettant un échange entre la carnitine intramitochondriale et l'acyl carnitine formé avec le CPT I.

D'autres carnitines transférases ont été isolées, notamment au niveau mitochondrial et péroxisomal (1) :

- Le CAT (Carnitine Acétyl Transférase) actif pour le transfert des groupements acétyles (chaîne courte).

- Le COT (Carnitine Octanoyl Transférase) actif sur les acyl carnitine à chaîne moyenne (6 à 10 carbones), suggérant un autre rôle de la carnitine.

#### II.12 oxydation des acides gras à chaîne moyenne. (17 et 18)

Les acides gras à chaîne moyenne peuvent traverser la membrane mitochondriale indépendamment de l'intervention de la carnitine. Ils sont activés par le coenzyme A dans la matrice mitochondriale et subissent la  $\beta$  oxydation. Cependant, ils peuvent être activés au niveau extramitochondrial; leur entrée ultérieure dans la mitochondrie sous forme d'acyl coenzyme A nécessite l'intervention d'une COT et de l'acyl carnitine translocase. Oho et Coll.(18) observent in vitro que la constitution de l'un ou de l'autre de ces mécanismes dépend du rapport ATP/ADP dans le foie.

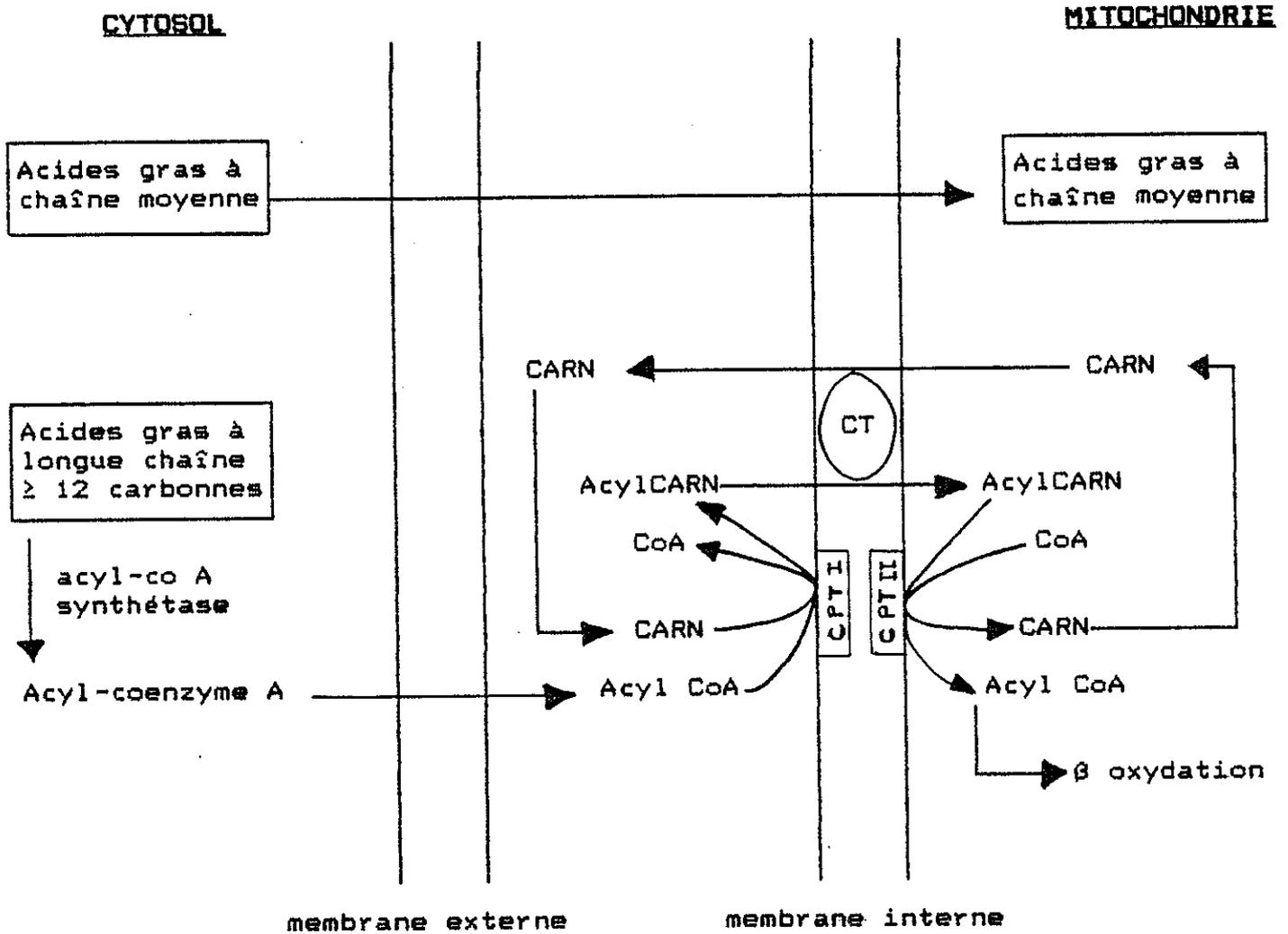
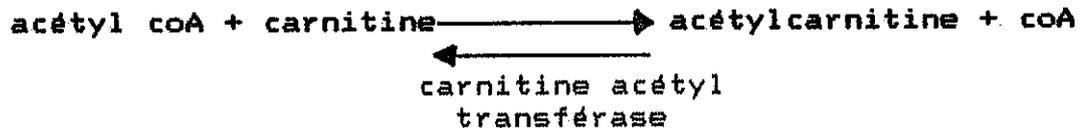


figure 5 : Rôle de la carnitine dans la  $\beta$  oxydation  
(d'après Rbaltelli et Coll 1987) (14)

### II.13 transport des groupements acétyles (chaîne courte).

La carnitine peut également intervenir dans le transport des groupements acétyles dits à courte chaîne.

En effet, l'acétyl coenzyme A provenant de la  $\beta$  oxydation ou du catabolisme du glucose peut sortir de la mitochondrie pour rejoindre le cytoplasme. La carnitine acétyl transférase (CAT) estérifie la carnitine intramitochondriale et donne l'acétyl carnitine. Ce dernier rejoint le cytoplasme au moyen de la carnitine translocase.



L'acétyl coenzyme A peut, sous une influence hormonale reformer des acides gras.

### II.14 régulation tissulaire. (12)

Plusieurs facteurs interviennent pour orienter le métabolisme des acides gras vers leur oxydation et la formation de corps cétoniques plutôt que vers leur stockage hépatique sous forme de triglycérides. Ce contrôle est sous l'influence du rapport glucagon/insuline.

Le malonyl coenzyme A, métabolite résultant de l'activité de l'acétyl coenzyme A carboxylase, inhibe compétitivement la CPT I.

C'est ainsi qu'après un repas riche en hydrate de carbone, ce rapport glucagon/insuline est bas, la concentration en malonyl coenzyme A s'élève, facilitant la synthèse des acides gras et entravant leur oxydation.

A l'inverse à l'état de jeûne et/ou après déplétion du foie en glycogène, ou au cours du diabète non contrôlé, le rapport plasmatique glucagon/insuline est élevé, le taux de malonyl coenzyme A s'abaisse; on

constate une diminution marquée de la synthèse des acides gras. En outre, au cours du jeûne, la concentration en carnitine s'élève favorisant encore l'oxydation des acides gras et la cétogénèse.

Toutes ces données permettent de mesurer l'importance de la carnitine au niveau de la régulation et du maintien d'un bon équilibre énergétique, notamment son implication dans la régulation de la cétogénèse et le métabolisme glucidique.

## II.2 CONSEQUENCES PHYSIOLOGIQUES ET TISSULAIRES PATHOLOGIQUES EN CAS DE DEFICIT EN CARNITINE.

### II.21 niveau musculaire.

Chez l'adulte sain, on trouve 98% de la carnitine totale stockée dans les muscles. (24)

Il est à noter que la fibre musculaire est formée de deux types de myofibrilles : les fibres de type I qui utilisent les lipides comme source énergétique; les fibres de type II, mobilisées lors de la contraction immédiate, orientées vers la glycolyse.

- Au niveau des muscles squelettiques contenant les deux types de fibres, la carnitine joue un rôle dans la  $\beta$  oxydation des acides gras lors d'efforts prolongés.

L'entraînement physique est à l'origine d'une augmentation de la masse mitochondriale et de l'activité de la carnitine palmitoyl transférase. A l'inverse, la dénervation s'accompagne d'une diminution de cette activité enzymatique et entraîne une perte de carnitine musculaire.

- Au niveau du muscle cardiaque, essentiellement composé de fibres de type I, les acides gras représentent la source d'énergie la plus importante. (71 in 39)

II.22 conséquences du déficit en carnitine.  
(12)

II.221 déficits congénitaux en carnitine

On en décrit deux types, suivant que le déficit est localisé aux muscles (forme myopathique) ou qu'il est généralisé (forme systémique).

\_ forme myopathique.

Cette forme a été décrite pour la première fois en 1973 (27). L'atteinte musculaire est parfois précoce à l'âge de quelques mois mais elle est en général plus souvent retardée, apparaissant au cours de l'adolescence.

Il s'agit d'une faiblesse musculaire de degré variable, permanente, prédominant sur les muscles proximaux. Des déficits musculaires sont décrits au niveau cardiaque, respiratoire.

La biopsie musculaire montre une accumulation de lipides neutres dans les fibres de type I. Le taux de carnitine est abaissé (4 à 30% de la normale) alors que sa concentration dans le foie et le plasma est normale.

\_ Forme systémique :

Egalement responsable d'une faiblesse musculaire permanente qui complique des poussées dont la symptomatologie rappelle celle du syndrome de Reye. Cette forme apparaît plus précocément que la forme myopathique. On retrouve ici les mêmes anomalies que dans la forme précédente; les poussées sont souvent déclenchées par une infection intercurrente et le jeûne qu'elle entraîne. Elles sont caractérisées par des nausées, vomissements, troubles de la conscience, coma. La cétogénèse est ici impossible et l'épreuve de jeûne fait apparaître une hypoglycémie avec hypocétose. (28) On note une hyperammoniémie, une élévation des transaminases sériques.

Les taux de carnitine plasmatiques, musculaires et hépatiques sont très abaissés. Ces poussées sont parfois responsables d'une évolution mortelle.

## II.222 déficits secondaires en carnitine

Il peut s'agir de pertes anormales (sujets en hémodialyse pour insuffisance rénale chronique, tubulopathie, d'une diminution de la synthèse hépatique (cirrhoses), d'apports alimentaires insuffisants (sujets en nutrition parentérale totale, régimes à base de soja, régimes végétariens).

Ainsi, on décrit des cardiomyopathies développées fréquemment chez des patients hémodialysés (29).

Par ailleurs, une augmentation anormale du taux d'acides gras au niveau du coeur induit des taux élevés d'acyl coenzyme A à longue chaîne toxiques pour le tissu cardiaque. (32)

Des investigations font état de l'influence d'un déficit sur le syndrome respiratoire du nouveau-né, fréquent chez le prématuré. En effet la carnitine possède une action sur la maturation des poumons chez le fœtus, en intervenant sur la biosynthèse des composants du surfactant pulmonaire. Ces observations ont été réalisées sur le rat, modèle comparable à celui de l'homme selon les auteurs. (30)

## II.223 déficit en carnitine-pamityl- transférase.

Il est responsable de myalgies survenant après un effort musculaire prolongé. Le déficit enzymatique explique la survenue au cours du jeûne d'une hypoglycémie avec hypocétose. Ce déficit est héréditaire (mode récessif).

Ainsi la carnitine joue un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique illustré en chimie humaine, lors de déficit primaire ou secondaire, par des observations de plus en plus nombreuses : Lorsque la concentration tissulaire de carnitine s'abaisse au dessous de la normale, celle-ci devient un facteur limitant de la pénétration mitochondriale des acides gras avec les conséquences pathologiques que l'on a décrites.

L'origine de cette carence n'est pas bien définie notamment chez le nouveau-né et le prématuré (synthèse endogène ou apports extérieurs trop faibles, défaut de captation cellulaire...) d'où l'intérêt de faire le point sur la carnitine dans cette période de la vie.

chapitre III : ADAPTATION METABOLIQUE A LA NAISSANCE ET  
STATUT DE LA CARNITINE DANS LA PERIODE  
PERINATALE.

PREAMBULE :

On a pu comprendre, dans la première partie de cette étude, en quoi le statut de la carnitine est différent durant les premières années de la vie.

\_ L'activité de la butyrobétaine hydroxylase hépatique, dernière enzyme de la biosynthèse endogène, n'atteint que 12% du niveau adulte à l'âge d'un mois.

\_ On a vu également que l'excrétion urinaire en carnitine, directement corrélée aux taux plasmatiques est faible chez le nourrisson, tout au moins pendant les trois premiers mois.

Par ailleurs, on sait que le nouveau-né, avant même d'avoir été alimenté oxyde des quantités importantes d'acides gras pour répondre aux besoins énergétiques les plus urgents; en effet, il existe un intervalle de plusieurs heures entre la naissance et la première tétée durant lequel le nouveau-né dépend entièrement de la mobilisation de ses réserves énergétiques.

Enfin, l'alimentation du foetus est riche en glucides et pauvre en lipides. Le passage à la vie extra-utérine, marqué par une utilisation croissante des lipides indique que le nouveau-né doit acquérir très rapidement la capacité à les utiliser; leurs métabolites (acides gras et corps cétoniques) constituent une ressource indispensable pour assurer la régulation thermique, couvrir les besoins énergétiques du foie, du myocarde, des muscles squelettiques et du cerveau. (36 , 41)

Ainsi, il est intéressant de faire le point sur la carnitine lors de la période périnatale tant chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme, cette substance intervenant dans le métabolisme des acides gras.

### III.1 RELATION FOETO-MATERNELLE.

Les nutriments que le foetus reçoit pour couvrir les besoins relatifs à sa croissance et à son métabolisme oxydatif sont fournis par la mère à travers le placenta.

#### III.11 Transfert par le placenta des acides gras et corps cétoniques. (46)

Il existe très peu de données sur le transfert et le métabolisme des acides gras par le placenta. Les acides gras libres (AGL) pénètrent dans le placenta par un mécanisme de diffusion dépendant du gradient de concentration entre la mère et le foetus. La plus grande partie des acides gras captés par le placenta sont transmis au foetus.

Ainsi, le foetus humain a la particularité de stocker des réserves considérables de triglycérides dans son tissu adipeux en fin de gestation. L'origine des lipides contenus dans le tissu adipeux du foetus humain a fait l'objet de nombreuses controverses. Les lipides peuvent provenir :

- Du transfert des AGL de la mère vers le foetus.

- De la synthèse de novo d'acides gras (AG) à partir du glucose ou du lactate.

Les AG sont transférés facilement à travers le placenta et contribuent probablement de façon importante à la constitution des réserves lipidiques du foetus en fin de gestation. Cela n'exclut pas non plus une contribution importante de la biosynthèse de novo au stockage des lipides chez le foetus lorsque le glucose est fourni en excès, par exemple chez le foetus dont la mère est diabétique.

En ce qui concerne les corps cétoniques résultant de la  $\beta$  oxydation des AG maternels, ils contribuent très peu au métabolisme placentaire et sont peu transférés au foetus. La femme normalement alimentée a une cétonémie très basse.

III.12 Transfert foeto-placentaire de la carnitine et captation foetale.

Le plasma de la mère contient une forte concentration en gamma butyrobétaïne (33). L'hydroxylation de ce précurseur de la carnitine surviendrait principalement chez la mère et la carnitine serait transportée vers le fœtus.

Il est démontré qu'il existe une corrélation entre la carnitine libre dans le plasma de l'artère ombilicale et le niveau placentaire maternel. (35) (fig 6)

D'autres études ont mis en évidence, in vitro le transfert de la carnitine à travers le placenta et démontrent qu'elle n'est pas activement transportée de la mère vers la circulation foetale comme la plupart des acides aminés. (41)

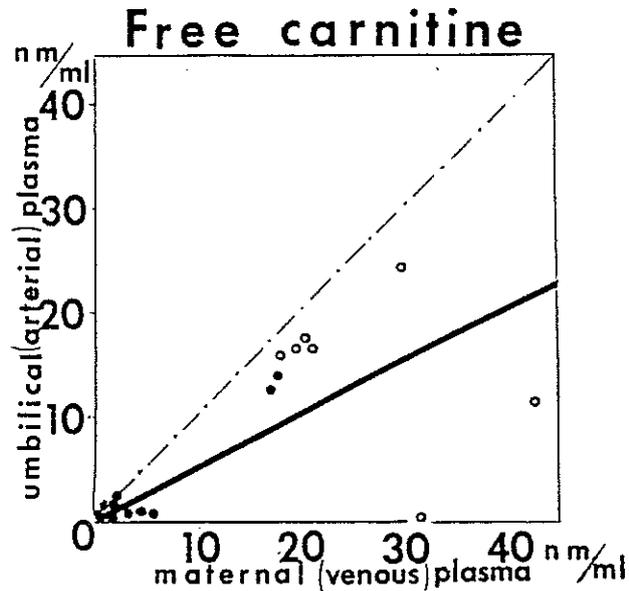


figure 6 : Corrélation entre la carnitine libre du plasma de l'artère ombilicale et le niveau plasmatique maternel.

- enfants à terme
- enfants prématurés

Chez la mère, Novak et coll. (35) montrent que le niveau de la carnitine totale reste le même pendant la grossesse, mais que le niveau de la carnitine estérifiée augmente. Ces résultats indiquent vers la fin de la grossesse et à l'accouchement une augmentation de l'oxydation des acides gras chez la mère, justifiant cette élévation de carnitine estérifiée.

En outre, une ancienne étude de Karp et coll. (42), indique une activité importante de la carnitine palmitoyl transférase du placenta en comparaison de l'activité de cette enzyme au niveau foetal. Ceci suggère que le placenta participe à l'oxydation des acides gras et ainsi contribue à une augmentation en acétylcarnitine dans la circulation foeto-placentaire.

Par ailleurs, de nombreuses études confirment le fait que les réserves en carnitine sont réduites chez l'enfant prématuré en comparaison avec le nouveau-né parvenu au terme de la gestation. (39) (tableau III) NB. Rappelons qu'une naissance est prématurée lorsqu'elle survient avant la 37ème semaine révolue depuis le premier jour des dernières règles de la mère.

Ainsi, Penn et Coll. (39) avancent qu'il est possible que la différence du pool de carnitine entre un prématuré et un nouveau-né à terme soit due à une perméabilité variable du placenta vis à vis de la carnitine en fonction de la période de gestation.

La concentration tissulaire foetale en carnitine n'est pas seulement dépendante de la disponibilité de la carnitine circulante, mais aussi de sa captation cellulaire. Les mécanismes du transport de la carnitine dans la cellule sont décrits dans plusieurs tissus (muscle squelettique, myocarde et foie).

Ces mécanismes de captation et de stockage de la carnitine seraient immatures dans les périodes de gestation courtes (< 36 semaines).

Ceci est confirmé par le fait que la concentration en carnitine tissulaire est plus basse chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme.

### III.2 CHANGEMENTS METABOLIQUES LIES A LA NAISSANCE ET STATUT DE LA CARNITINE.

D'un point de vue métabolique, le passage de la vie intra-utérine à la vie extra-utérine se caractérise par un intervalle entre l'interruption de l'apport transplacentaire de substrats et la première tétée, où le nouveau-né ne peut compter que sur des réserves accumulées pendant sa vie foetale pour satisfaire les besoins énergétiques les plus urgents.

#### III.21 changements métaboliques entre la naissance et la première tétée.

##### III.211 Les acides gras libres (AGL).

Les AGL et le glycérol plasmatiques augmentent rapidement après la naissance. Ceci indique que dans l'espèce humaine la lipolyse est stimulée au niveau des tissus adipeux.

La cétonémie chute de façon transitoire pendant les 6 premières heures malgré la présence d'AGL dans le plasma puis, elle augmente progressivement jusqu'à 24h. Ceci suggère d'une part que le nouveau-né est capable d'utiliser les corps cétoniques dès la naissance, et d'autre part que les voies du métabolisme des acides gras (captation, acylation, pénétration mitochondriale,  $\beta$  oxydation, cétogenèse) sont fonctionnellement et largement matures dès les premières heures de la vie. (46)

En outre, les auteurs démontrent qu'un tiers environ des acides gras sont convertis dans le foie en corps cétoniques; la moitié environ des calories dépensées proviennent de l'oxydation des substrats lipidiques.

Novak et coll. (49) dans une ancienne étude, rapportent que la consommation d'oxygène et la lipolyse dans le tissu adipeux du nouveau-né humain sont augmentés par la carnitine. Ainsi, cette substance pourrait jouer un rôle régulateur sur la libération des acides gras à partir du tissu adipeux, dans la période périnatale.

### III.212 Corps cétoniques

Transférés au fœtus par voie transplacentaire, les corps cétoniques augmentent dans la veine ombilicale en proportion de la cétonémie maternelle.

Juste après la naissance, les concentrations circulantes des corps cétoniques sont basses mais augmentent rapidement. (47)

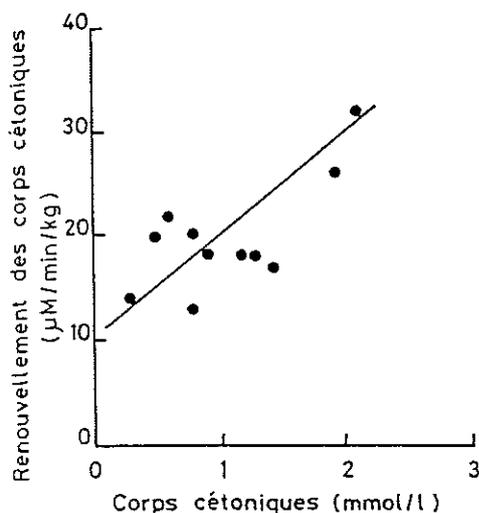


figure 7 : Relation existant entre la concentration des corps cétoniques plasmatiques et leur renouvellement chez le nouveau-né. (47)

Parallèlement, l'utilisation des corps cétoniques, corréllée à leurs concentrations circulantes, est effective très rapidement. (fig. 7)

### III.213 Régulation de la céto-genèse néonatale.

Dans toutes les espèces étudiées, le foie foetal semble incapable de produire des corps cétoniques. Les capacités de céto-genèse se développent dans le foie du nouveau-né dans les premières heures qui suivent la naissance.

Selon Mc. Garry JD et coll. (73 in 46), l'apparition des capacités de cétogenèse dans le foie s'exprime par le mécanisme suivant :

La chute du rapport insuline/glucagon, due à la diminution de l'apport en glucides que la mère assurait, dans le plasma entraînerait une diminution de la lipogenèse hépatique et une chute du malonyl-coenzyme A. Nous l'avons fait remarquer dans le chapitre II de cette étude, le malonyl-coenzyme A est un puissant inhibiteur de la CPT I (carnitine palmitoyl transférase) qui contrôle l'oxydation des acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie.

La diminution brutale du taux de malonyl-coenzyme A dans le foie du nouveau-né entraînerait une relance de la  $\beta$  oxydation et une augmentation de la cétogenèse hépatique.

Ainsi, il apparait que la carnitine joue un rôle primordial dans la mobilisation de substrats énergétiques dans les premières heures de la vie; reste à déterminer les taux de carnitine plasmatiques et tissulaires dont dispose le nouveau-né.

### III.3 TAUX DE CARNITINE DE NOURRISSONS D'AGES GESTATIONNELS DIFFERENTS.

#### III.31 taux plasmatiques.

Dès la naissance, le taux de carnitine total sanguin est plus bas chez le nouveau-né parvenu au terme de la grossesse que chez l'adulte.

Dans la période postnatale, les taux en carnitine libre et totale du plasma et des globules rouges sont supérieurs chez les prématurés (30 à 33 semaines) par rapport aux enfants parvenus au terme de la grossesse (38). Cependant, le taux de carnitine plasmatique le plus important se situe chez l'adulte.

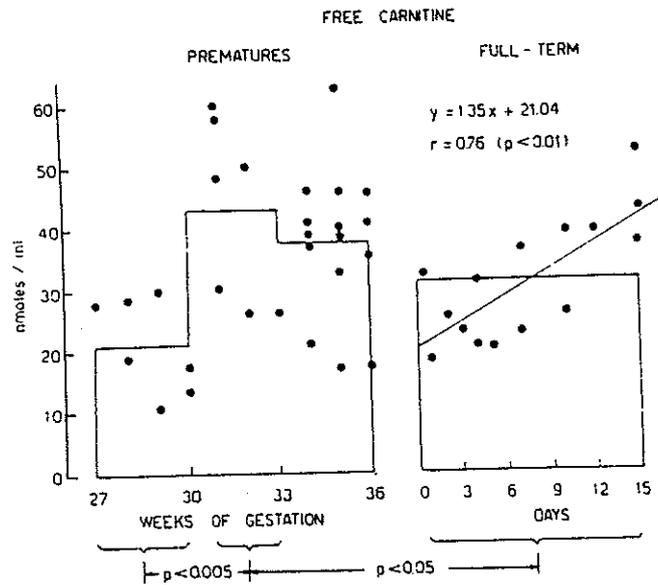


figure 8 : concentration en carnitine libre chez 29 prématurés et 15 nouveaux-nés parvenus au terme de la grossesse.

(38)

On met en évidence le fait qu'il existe une corrélation entre le taux de carnitine libre plasmatique et le temps de gestation :

Durant une période inférieure à 30 semaines, les niveaux plasmatiques sont assez bas, environ 20 nmol/ml ces taux sont doublés à partir de la trentième semaine de gestation puis diminuant légèrement lorsqu'on se rapproche du terme de la grossesse.

Des auteurs, notamment Shenai et coll. (44) attribuent cela à l'immaturité des systèmes de captation et de stockage de la carnitine au niveau tissulaire, au moins jusqu'à la 33ième semaine de gestation.

Comme nous l'observons (fig. 8), les taux de carnitine libres varient d'un nouveau-né à l'autre :

- Entre 30 et 33 semaines de gestation : moyenne de 42 nmol/ml de plasma
- Entre 33 et 36 semaines de gestation : moyenne de 36 nmol/ml de plasma

- enfant à terme : sensiblement voisin de  
30 nmol/ml

D'autres auteurs ont mis en évidence une corrélation positive entre les niveaux plasmatiques en carnitine et le poids de prématurés pesant entre 1,15 et 1,80 Kg (38) (fig. 9).

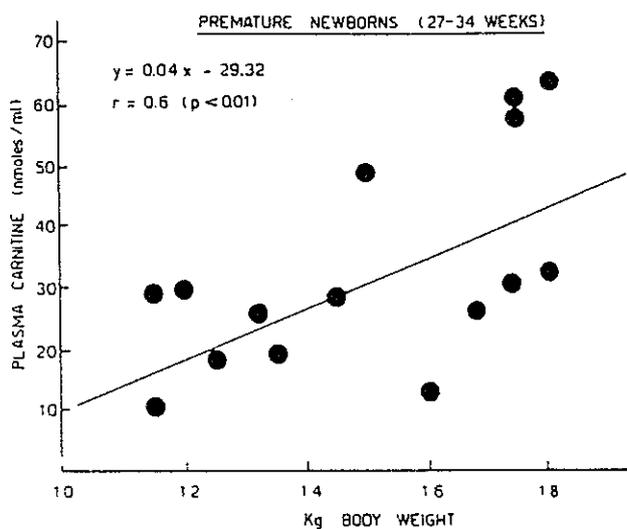


figure 9 : taux de carnitine plasmatique en fonction du poids du corps. (38)

cependant cette corrélation n'est plus vérifiée lorsque le nouveau-né prématuré ou non pèse plus de 1,80 Kg.

### III.32 Taux tissulaires de carnitine.

Les réserves tissulaires en carnitine sont situées en majeure partie au niveau des muscles squelettiques et du foie chez le nouveau-né.

III.321 Chez le prématuré.

Il existe une corrélation positive entre les concentrations en carnitine et l'âge gestationnel; chez les prématurés de petit poids de naissance ( $\leq 1000$  g de poids de naissance), la concentration tissulaire en carnitine est plus basse que chez des nourrissons de poids supérieurs et des enfants à terme.

tableau V : CONCENTRATIONS TISSULAIRES EN CARNITINE TOTALE CHEZ DES PREMATURES DE POIDS DIFFERENTS. (37)

Birth weight. g	Muscle	Liver	Heart
$\leq 1000$	$8.4 \pm 3.6$	$3.9 \pm 1.4$	$5.0 \pm 1.3$
1001-2500	$14.0 \pm 3.2$	$4.2 \pm 1.5$	$4.3 \pm 1.4$
$\geq 2501$	$19.4 \pm 2.6$	$4.6 \pm 1.8$	$5.6 \pm 0.8$
Adult	$27.0 \pm 7.3$	$7.8 \pm 3.1$	$9.3 \pm 5.4$

Values are nmol/mg noncollagen protein; means = SD.

Comme nous l'avons fait remarquer auparavant, les mécanismes de captation au niveau tissulaire sont considérés immatures chez le prématuré.

Selon Penn et coll. (39), la concentration en carnitine mesurée sur le muscle et le foie par Kg de poids du corps chez des prématurés représente environ 60% des réserves de ces mêmes tissus chez un enfant à terme. Ce pourcentage est encore plus bas (environ 40%) chez des nourrissons de moins de trente semaines.

III.322 nourrisson parvenu au terme de la grossesse : ( $\geq 37$  semaines).

Chez les nouveau-nés de poids de naissance variables, les taux en carnitine tissulaires observés sur différents groupes sont du même ordre de grandeur (43). Les taux les plus importants sont relevés au niveau musculaire, cardiaque et hépatique (figure 10).

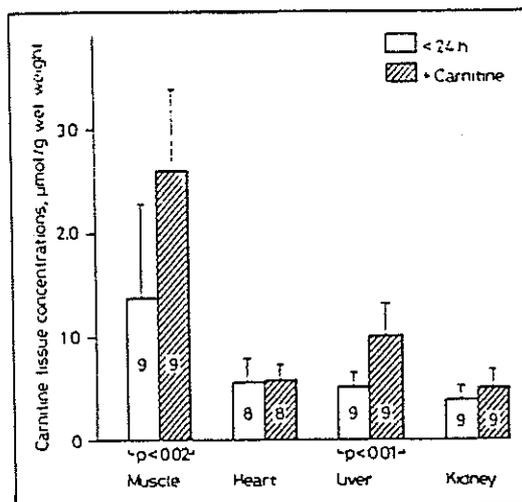


figure 10 : Concentration tissulaire en carnitine totale dans le muscle, coeur, foie et rein. (39)

Obtenu sur des nouveaux-nés entre 37 et 42 semaines de gestation, morts dans les 24h (< 24h) ou morts dans les 10 jours et ayant reçu de la carnitine (+ carnitine).

Ainsi, les réserves lipidiques que le nouveau-né acquiert durant la vie foetale et l'utilisation croissante qu'il fait de ces substrats dès la naissance, indiquent que la carnitine joue un rôle essentiel.

Comme nous l'avons vu, le métabolisme des acides gras est largement mature dès les premières heures de la vie, et les corps cétoniques représentent une part énergétique non négligeable.

Par ailleurs, le statut de la carnitine chez des nourrissons d'âges gestationnels différents nous apparait irrégulier, les systèmes de captation et de stockage de cette substance chez les prématurés et les petits poids de naissance étant immatures.

De plus, l'immaturité de la synthèse endogène n'est pas à négliger. Il apparait donc intéressant de faire le point sur ces apports dans l'alimentation du nourrisson.

## Chapitre IV : LE LAIT ET SUBSTITUT DE LAIT EN DIETETIQUE INFANTILE.

### PREAMBULE

Pendant les premiers mois de la vie, le principal aliment du nourrisson est le lait de sa mère.

En effet, le lait maternel, sécrétion glandulaire évolutive dans sa composition, est constamment adapté aux besoins nutritionnels de l'enfant et à ses capacités d'assimilation qui varient beaucoup au cours des premiers mois de la vie.

Le lait maternel est le seul aliment prévu par la nature pour assurer la croissance du petit nourrisson en lui assurant une ration équilibrée idéale.

De plus le lait maternel détient des avantages qu'aucun lait artificiel ne peut réaliser à ce jour : une protection intestinale et générale contre les risques infectieux et allergiques. Par ailleurs, il n'est plus à démontrer qu'outre les qualités nutritionnelles indéniables du lait maternel, l'allaitement au sein offre un avantage "psychologique" difficilement quantifiable en assurant entre la mère et l'enfant des relations privilégiées qui ne peuvent être atteintes par un lait artificiel administré au biberon.

Toutefois, à partir de l'ère industrielle, l'allaitement maternel a connu un déclin important au profit de l'allaitement au biberon. Ce déclin coïncide avec la mise au point de techniques permettant, à partir du lait de vache de fabriquer des substituts de lait dont certains sont appelés laits "humanisés".

Le premier substitut du lait maternel a été créé en 1920 et n'était qu'un lait de vache évaporé additionné de sucre. depuis, des techniques industrielles avancées ont permis des perfectionnements, et une nouvelle génération de préparations lactées est apparue sur le marché de la diététique infantile. L'objectif reste cependant toujours le même, rendre le lait de vache le plus semblable possible au lait de femme.

Le développement de ces substituts, associé à une intense promotion commerciale dans les pays industrialisés, a entraîné un déclin de l'allaitement maternel. Cette tendance s'est aggravée avec les changements de mode de vie, l'industrialisation, et la modification du statut professionnel et social de la femme.

Actuellement, à la suite de nombreuses études ayant montré que la mortalité était moins élevée chez les enfants nourris au sein, grâce à une prise de conscience par le corps médical et une campagne de l'OMS contre l'emploi des laits artificiels dans les pays en voie de développement, on assiste à un retour de l'allaitement maternel. Il semble également rentrer en ligne de compte le retour aux "vraies valeurs" que marquent ces années 90.

Cependant, il reste encore beaucoup de femmes qui ne veulent pas allaiter. Ainsi, les substituts de lait humain sont extrêmement importants. Il faut reconnaître que les efforts de fabrication ont permis de réaliser des laits artificiels d'excellente qualité qui ont permis de faire régresser de façon importante la mortalité infantile chez les nouveau-nés ne pouvant être allaités. L'effort des industriels se porte sur la fabrication de substituts qui soient toujours plus proches du lait maternel.

Cette étude a pour but, après une brève description des laits artificiels ou non, d'évaluer les taux de carnitine entrant dans leurs compositions.

Nous allons tout naturellement nous intéresser dans un premier temps à la composition en carnitine et en ses précurseurs du lait humain par rapport au lait de vache, essayer de déterminer si des facteurs influencent cette composition.

Dans un deuxième temps, nous nous arrêterons sur les besoins en carnitine du nouveau-né parvenu ou non au terme de la grossesse et de l'intérêt d'une supplémentation de certaines formules.

**tableau VI : COMPARAISON DES COMPOSITIONS DU LAIT DE FEMME  
ET DU LAIT DE VACHE. (d'après 50)**

Constituants (pour 100 ml)	Lait de femme	Lait de vache (définitif)
<i>Protéines (g)</i>	1,1 à 1,8	3,5
caséine	0,4	2,9
protéines du lactosérum	0,6	0,6
- β lactoglobuline	0	0,37
- α lactalbumine	0,35	0,15 à 0,18
- lactotransferrine	0,1 à 0,2	0,02 à 0,05
- globulines immunes	0,1 à 0,2	0,05
caséine/protéines solubles	0,6	4,8
<i>Lipides (g)</i>	3,6 à 4	3,5
acides gras saturés (p. 100)	45	74
acides gras insaturés (p. 100)	46	24
acides gras saturés, acides gras insaturés	1	3
acide linoléique (p. 100)	6	< 1
cholestérol (g)	0,03	0,01
<i>Glucides (g)</i>	5,8 à 7	5
lactose	4,8 à 5	5
oligosaccharides	1 à 2	0
<i>Calories (kJ)</i>	60 à 70 (250-292)	65 (272)
<i>Minéraux (mg)</i>		
Na	10 à 20 (0,4 à 0,8 mEq)	35 à 50 (1,5 à 2,1 mEq)
K	40 à 50 (1,0 à 1,8 mEq)	130 à 150 (3,3 à 3,8 mEq)
Mg	4 (0,1 mEq)	12 (0,5 mEq)
Ca	33 (0,8 mEq)	125 (3,1 mEq)
P	15 (0,5 mEq)	96 (3 mEq)
Ca/P	2,2	1,3
<i>Oligo-éléments</i>		
Fe (mg)	0,05 à 0,1	0,05
Mn (mg)	0,3	0,9
<i>Vitamines</i>		
A (UI)	202	250
B1 (mg)	0,02	0,04
B2 (mg)	0,04	0,15
C (mg)	5	1 à 2
D liposoluble (U)	1	3
D hydrosoluble (U)	30 à 100	20
PP (mg)	0,2	0,2
<i>Charge osmolaire (mosm/l)</i>	79	228

#### IV.1 LE LAIT HUMAIN.

Le lait de femme constitue une solution saline, protidique tenant en émulsion les globules graisseux. Il constitue un aliment idéal pour le nouveau-né : c'est le seul qui lui soit parfaitement adapté, notamment à l'immaturation de certaines fonctions digestives et métaboliques. Il apporte en quantité et en qualité tous les nutriments nécessaires à son développement optimal, sans risque de carence ni de surcharge. Sa composition variant au cours du développement de la lactation mérite que l'on en expose les différentes étapes :

\_ De la naissance au 12ième jour, les glandes mammaires sécrètent le colostrum, liquide jaune, riche en protéines, vitamines et immunoglobulines (facteurs de défense contre les infections).

\_ Du 13ième au 30ième jour environ apparaît le lait de transition qui a un aspect plus clair et dont la teneur en protéines et immunoglobulines diminue. En revanche, il s'enrichit en graisses et en lactose .

\_ après le 30ième jour, les glandes sécrètent le lait définitif dont la composition figure dans le tableau VI. Ainsi le lait humain apparaît comme un aliment évolutif, constamment adapté aux besoins de l'enfant; c'est un des facteurs importants de la supériorité de l'allaitement au sein.

##### IV.11 Substances azotées du lait de femme.

###### Regroupant

- protéines
- acides aminés libres
- Substances azotées non protidiques

###### protéines du lait de femme

Les protéines lactées humaines se différencient en deux catégories :

- \* Les caséines (40% des protéines totales; inférieur à la teneur dans le lait de vache).

- \* Les protéines solubles composées par
  - $\alpha$  lactalbumine
  - la lactotransferrine
  - immunoglobulines ayant une action dans la protection du nouveau-né vis à vis des infections.
  - des enzymes comme le lysozyme.

Il est à noter que le lait de femme ne contient pas de  $\beta$  lactoglobuline qui est la principale protéine allergisante du lait de vache.

Les acides aminés libres

Ils représentent 5% du total des Substances azotées. (tableau VII)

tableau VII : ACIDES AMINES DANS LE LAIT HUMAIN

ACIDES AMINES ESSENTIELS (mg/100 ml)	ACIDES AMINES NON ESSENTIELS (mg/100 ml)
histidine 22	arginine 45
isoleucine 68	alanine 35
leucine 100	ac. aspartique 116
lysine 73	cystine 22
méthionine 25	ac. glutamique 230
phénylalanine 48	glycine 0
thréonine 50	proline 80
tryptophane 18	sérine 69
valine 70	tyrosine 61

D' après S J Fomon, Infant Nutrition 1974 (in 51)

Substances azotées non protidiques.

Elles représentent 20 à 30% de l'azote total et regroupent notamment l'urée, la créatinine, la taurine, et la carnitine. Alors que la taurine est présente en quantité non négligeable dans le lait définitif, environ 75 mg/l, la carnitine n'est pas richement représentée à proportion. Nous développerons plus loin les taux de carnitine du lait de femme.

**tableau VIII : COMPOSITION LIPIDIQUE DU LAIT DE FEMME  
ET DU LAIT DE VACHE**

	LAIT DE FEMME MATURE	LAIT DE VACHE
LIPIDES TOTAL (g)	45	38
<u>Essentiels</u> (% AG totaux)	12,02	4,2
linoléique (C 18:2)	10,6	2,1
linoléénique (C 18:3)	0,85	1,7
arachidonique (C 20:4)	0,57	0,4
<u>Saturés</u> (% AG totaux)	50,3	70,9
C 4:0 - C 10:0	1,4	9,1
laurique (C 12)	4,7	3,6
myristique (C 14)	7,9	11,8
palmitique (C 16)	26,7	36,6
stearique (C 18)	8,3	8,1
arachidique (C 20)	1,3	1,7
<u>Insaturés</u>		
C 10:1 - C16:1	3,8	5,2
oléique (C 18:1)	37,4	17,7
eicosaénoïque (C 20:1)	0,9	1,0
cholesterol	0,139	0,110

D'après Diem Lentres dans tables scientifiques 7ème édition  
Ciba Geigy S.A, Bâle, 1972 (in 51).

#### IV.12 les lipides du lait de femme.

Le lait humain mature est plus riche en lipides que le lait de vache; soit 40 à 45 g/l pour le lait humain contre 35 à 38 g/l pour le lait de vache. Mais ces différences sont plutôt qualitatives, notamment au niveau de la composition en acides gras. La composition est exposée dans le tableau VIII.

NB : Il est à noter que la teneur en lipides du lait humain varie d'une mère à l'autre du fait de particularités physiologiques individuelles; mais il dépend aussi du stade de la lactation et de l'alimentation de la mère.

Il est intéressant de constater :

\_ Une prédominance des acides gras insaturés par opposition au lait de vache où les acides gras saturés sont majoritaires.

\_ Egalement un taux plus important en acides gras essentiels (en C18, C20, acides gras à longues chaînes) et notamment les acides linoléiques pour environ 6% des acides gras totaux.

\_ Enfin la richesse en acides gras à longue chaîne,  $\geq 12$  carbones, notamment les acides linoléiques et oléiques en C18 ainsi que l'acide palmitique en C16.

Ainsi, connaissant l'importance des acides gras à longue chaîne ainsi que le rôle de la carnitine dans leurs oxydations, il est important de faire le point sur les taux de cette substance rencontrée dans le lait de femme.

#### IV.13 La carnitine du lait de femme.

De nombreuses études mesurent la carnitine dans le lait de différents mammifères, notamment chez les ruminants, les rongeurs et chez l'homme.

Après avoir exposé les taux de carnitine totale (libre et estérifiée) rencontrés dans le lait humain, nous nous interrogerons sur l'influence de facteurs pouvant modifier ces taux tels que :

- La conséquence d'une naissance prématurée.
- Le niveau des réserves tissulaires et plasmatiques maternelles en carnitine ainsi que sa propre biosynthèse.
- Enfin, le rôle qu'exerce l'alimentation de la mère sur la carnitinémie lactée.

IV.131 Les taux de carnitine dans le lait humain. \* taux au cours du 1er mois de lactation.

Les valeurs publiées sur le contenu en carnitine du lait de femme varient en fonction des auteurs et de leurs méthodes d'analyse. Ainsi, des anciennes publications de Warshaw et coll. 1980 (52), rapportent un taux dans le colostrum de 115 nmol/ml alors que Smidt-Sommerfeld et coll., en 1978 (60), trouvèrent des valeurs nettement inférieures de 39 nmol/ml.

Des articles plus récents révèlent moins de contradictions, et notamment celui de Penn D en 1987 (54), où les taux en carnitine libre et estérifiée sont exposés tableau IX.

tableau IX : CONCENTRATION EN CARNITINE DANS LE LAIT DE 10 FEMMES AYANT DONNE NAISSANCE A TERME A DES ENFANTS SAINS DURANT LE 1er MOIS DE LACTATION.  
(d'après 54), 1987

Days postpartum	n	Acid-soluble total carnitine $\mu\text{mol/l}$	Free carnitine $\mu\text{mol/l}$	Acid-soluble acylcarnitine $\mu\text{mol/l}$
2-3	10	72.8 (38.6-137.3)	29.8 (6.9-128.8)	34.5 (10.3-116.1)
5-7	10	73.5 (55.3-97.6)	40.5 (17.5-94.0)	26.4 (7.9-88.4)
14	10	69.8 (44.5-109.5)	45.5 (22.6-91.7)	22.7 (6.9-74.1)
28	10	64.9 (40.4-104.2)	40.7 (17.9-42.5)	21.1 (6.7-66.2)

On constate que lors du premier mois de lactation, la concentration en carnitine totale la plus importante se situe aux tous premiers jours avec une proportion en carnitine estérifiée plus importante. Cette tendance se renverse vers le 7ième jour où la carnitine libre devient majoritaire.

Le colostrum des mères ayant accouché de prématurés n'apparait pas comporter de différences notables avec le colostrum de mères dont la grossesse est parvenue à terme. (tableau X)

tableau X : CONCENTRATION EN CARNITINE DANS LE LAIT DE FEMMES AYANT DONNE NAISSANCE A DES ENFANTS PREMATURES MESUREE PENDANT LE 1er MOIS DE LACTATION. (d'après 54), 1987

Days postpartum	n	Acid-soluble total carnitine $\mu\text{mol/l}$	Free carnitine $\mu\text{mol/l}$	Acid-soluble acylcarnitine $\mu\text{mol/l}$
2-3	11	77.9 (30.6-198.4)	36.6 (13.6-98.4)	37.9 (10.6-135.2)
5-7	16	71.2 (34.0-149.1)	35.3 (9.3-133.2)	29.7 (10.4-85.3)
14	16	70.3 (22.8-217.5)	40.0 (14.6-109.5)	23.9 (3.0-191.3)
28	10	77.3 (41.6-143.5)	51.0 (28.8-90.5)	21.2 (4.7-94.4)

NB : On note d'assez importantes concentrations entre les différents sujets étudiés dont nous essayerons plus loin d'envisager les causes. Les valeurs exposées dans ces tableaux représentent des moyennes.

\* Taux de carnitine après le premier mois de lactation.

Les niveaux en carnitine diminuent de façon importante pendant les deux premiers mois de lactation, comme le montre la figure 11.

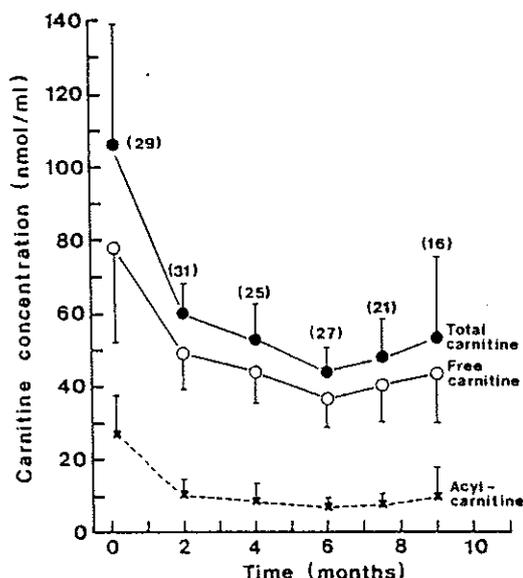


figure 11 : CONCENTRATION DE LA CARNITINE DANS LE LAIT HUMAIN DE LA NAISSANCE A 9 MOIS.

Les nombres entre parenthèses indiquent les nombres d' échantillons collectés.  
nmol/ml =  $\mu$ mol/l

Cette étude indique des taux en carnitine totale à partir du deuxième mois de lactation avoisinant 60  $\mu$ mol/l.

Des publications plus anciennes, notamment celle de Sander et Coll (53), avançaient un taux de carnitine totale de l'ordre de 40  $\mu$ mol/l après le 40ième jour de lactation.

#### IV.132 Mécanismes de sécrétion de carnitine dans le lait.

La synthèse de novo dans la glande mammaire ainsi que le mécanisme de sécrétion de la carnitine n'a pas été étudié à l'heure actuelle.

Cependant, une ancienne étude de Snowell et Coll. (58), réalisée sur des chèvres montrent que la carnitine est prélevée par un transport actif de la circulation vers un tissu mammaire et subit par la suite un phénomène de diffusion passive vers les canaux sécréteurs.

Ainsi, il semble que, comme la plupart des acides aminés, la carnitine soit issue du plasma maternel. Par ailleurs, une étude de Robles-Valdes et Coll (in 54) démontre que l'injection de carnitine marquée à des rates en période de lactation est rapidement retrouvée au niveau de la glande mammaire.

#### IV.133 Acylation de la carnitine.

On trouve d'assez grandes différences au niveau du pourcentage de carnitine estérifiée excrétée par rapport à la carnitine libre dans le lait de nombreuses espèces de mammifères (tableau XI, d'après 54). Cela paraît révéler une différence sur le plan du métabolisme maternel.

tableau XI : TAUX DE CARNITINE DANS LE LAIT DE DIFFERENTES ESPECES DE MAMMIFERES. (54)

Species (duration of lactation)	n	Acid-soluble total carnitine $\mu\text{mol/l}$	Free carnitine $\mu\text{mol/l}$	Acid-soluble acylcarnitine $\mu\text{mol/l}$	Long-chain acylcarnitine $\mu\text{mol/l}$
Sheep (brebis) (5 weeks)	10	943.1 (573.6-1551.0)	567.6 (362.5-888.8)	364.9 (170.3-782.0)	0.9 (0.4-1.8)
Cow (vache) (2 months)	10	169.0 (72.1-369.2)	88.7 (33.1-237.7)	78.1 (33.3-182.9)	0.3 (0.1-0.9)
Goat (chèvre) (5 months)	9	136.2 (101.9-182.1)	107.0 (79.4-144.2)	27.8 (13.6-56.7)	0.3 (0.1-0.9)
Horse (jument) (5 months)	11	75.1 (53.8-104.9)	64.8 (37.8-111.1)	7.3 (1.7-30.3)	0.1 (0.02-0.6)
Human (femme) (4 weeks)	10	64.9 (40.4-104.2)	40.7 (17.9-92.5)	21.1 (6.7-66.2)	0.3 (0.1-0.9)

On constate que les acyl-carnitines à longue chaîne représentent un faible pourcentage. En outre, le lait de jument contient une faible quantité de carnitine estérifiée par rapport à la carnitine libre; On sait également que cette espèce renferme un taux faible en lipides du lait (inférieur à 2%). A l'inverse, la brebis contient un taux élevé en carnitine estérifiée par rapport à la carnitine libre, et c'est dans cette même espèce que le taux de lipides relevé dans le lait est le plus élevé (supérieur à 7%).

On peut ainsi en déduire que la production mitochondriale d'acyl-carnitine au niveau mammaire est d'autant plus élevée que l'on a de lipides synthétisés de novo; chez la brebis, 50% des lipides sont synthétisés au niveau mammaire (54).

Chez la femme, la concentration en acyl-carnitine est plus basse, et environ 20% des lipides sécrétés dans le lait dérivent d'une synthèse de novo. (59)

Cette explication du taux de carnitine esterifiée dans le lait maternel n'est le résultat que d'une constatation. A l'heure actuelle, cette remarque n'a pas été confirmée par des études plus approfondies.

Cette même étude de Penn D et coll. met en évidence les taux plasmatiques maternels en carnitine esterifiée nettement inférieurs comparé aux concentrations du lait. (tableaux X et XII)

tableau XII: CONCENTRATIONS EN CARNITINE PLASMATIQUE DE 10 FEMMES AYANT DONNER NAISSANCE A DES NOUVEAUX-NES AU TERME DE LA GROSSESSE, MESUREES PENDANT UN MOIS DE LACTATION. (54)

Days postpartum	n	Total carnitine $\mu\text{mol/l}$	Free carnitine $\mu\text{mol/l}$	Acylcarnitine $\mu\text{mol/l}$
2-3	10	32.6 (21.5-49.4)	24.4 (15.2-39.2)	8.1 (5.3-12.3)
5-7	10	37.6 (26.1-54.1)	27.7 (19.8-38.6)	9.6 (4.8-19.1)
14	10	43.7 (31.5-60.7)	33.0 (22.9-47.5)	10.7 (7.1-16.1)
28	10	49.6 (31.7-77.7)	37.2 (24.2-57.1)	11.4 (4.0-32.6)

Ceci indique qu'il existe une acylation de la carnitine par le tissu mammaire.

Ainsi, nous avons vu que la carnitine est issue du plasma maternel et qu'une partie est esterifiée au niveau du tissu mammaire. Par ailleurs, on constate par rapport aux tableaux X et XII que les taux en carnitine plasmatique maternels ne cessent d'augmenter depuis la parturition alors que les concentrations lactées diminuent. On peut se demander si les taux relevés dans le lait ne reflètent pas les réserves tissulaires ou plasmatiques de la mère.

#### IV.134 Carnitine et réserves tissulaires maternelles.

L'augmentation de la mobilisation de carnitine à partir des réserves corporelles et notamment le muscle squelettique pourrait intervenir pendant la lactation.

Une étude de Snoswel et coll. (58) montre que la relation éventuelle entre la concentration en carnitine lactée et les réserves corporelles ne se vérifie pas pour toutes les espèces de mammifères qu'ils étudient.

Ainsi, on observe sur le tableau XI que le taux de carnitine totale dans le lait de chèvre se situe à un niveau nettement inférieur que celui de brebis alors que pour ces deux espèces, les concentrations en carnitine musculaire sont similaires.

D'un autre côté, les taux relevés chez la brebis qui sont les plus élevés de toutes les espèces étudiées, et dont les réserves musculaires sont de deux à trois fois plus grandes que chez l'homme pourrait expliquer une telle différence au niveau lacté (environ 15 fois plus élevé chez la brebis). Existe-t-il une relation avec les taux plasmatiques de la mère ?

#### IV.135 Carnitine et taux plasmatiques maternels.

Une étude de Hahn P et Coll (in 54) a montré que la concentration en carnitine totale plasmatique était similaire chez la brebis et chez l'homme et pourtant, ils constatent que les taux lactés diffèrent de façon importante.

De même, la concentration plasmatique de la vache en carnitine est plus basse que celle relevée chez la femme alors que l'on constate exactement l'inverse au niveau lacté.

Ces comparaisons des taux entre les différents mammifères indiquent qu'il n'existe pas de relation entre les taux plasmatiques maternels et la carnitine du lait. Il semble qu'il existe une régulation par des mécanismes autres qui ne sont pas décrits à l'heure actuelle.

Cependant, on peut avancer une explication quant à la différence entre les taux plasmatiques maternels et la concentration lactée: chez la femme, les oestrogènes augmentent pendant la grossesse atteignant une

concentration maximale lors de la parturition puis diminue par la suite. Or, on a observé dans la 1ère partie que les oestrogènes entraînaient une diminution des taux plasmatiques.

Ainsi, on peut attribuer une relation entre le fait que la carnitine au niveau lacté soit élevée (au deuxième jour post-partum environ 70  $\mu\text{mol/l}$  en moyenne) alors qu'elle se situe au niveau maternel à des concentrations plus faibles (environ 30  $\mu\text{mol/l}$  en moyenne à la même période).

#### IV.136 Carnitine et alimentation de la mère.

On peut se demander si la nutrition de la mère pendant la période de lactation joue un rôle dans la concentration en carnitine du lait.

Une étude relève que des mères se nourrissant exclusivement de lait, oeufs et légumes ont une concentration lactée en carnitine inférieure par rapport à des mères incluant dans leur alimentation des produits plus riches en carnitine tels que la viande. (in54)

D'autres auteurs ne relèvent aucune influence de la diététique maternelle sur la concentration lactée en carnitine.

Une étude plus récente de 1991 fait état de ce problème de diététique de façon sérieuse (56) : une supplémentation orale en carnitine augmente son excrétion. S'il est vrai que les taux urinaires augmentent dans le cadre d'une alimentation riche en carnitine, la concentration lactée n'est pas modifiée. Cette étude relève l'exemple de trois femmes en période de lactation ayant une excrétion en carnitine urinaire plus élevée que la concentration dans leur alimentation. Ceci suggère que la capacité de biosynthèse ainsi que les réserves corporelles de la mère suffisent largement pour couvrir les besoins de la lactation.

Il est paradoxal de constater que les taux plasmatiques maternels en carnitine sont au niveau le plus bas alors que la concentration lactée atteint son niveau le plus élevé, peu de temps après la parturition.

Cette tendance s'inverse durant le premier mois de lactation. Il est possible de spéculer sur le fait que cette concentration indique une protection maternelle du nouveau-né, le lait fournissant la carnitine exogène permettant de couvrir les besoins lors du passage à une alimentation plus riche en lipides jusqu'à ce que les capacités de biosynthèse du nouveau-né soient suffisantes.

Ainsi, il est intéressant de se demander si le lait maternel apporte les précurseurs nécessaires à une biosynthèse en carnitine chez le nourrisson.

#### IV.14 Lait maternel et précurseurs de la carnitine.

On a vu dans la première partie de cette étude que si l'enzyme hépatique responsable de la synthèse en carnitine possède une activité limitée pour un nourrisson âgé d'un mois (12% de celle d'un adulte), l'activité de cette enzyme au niveau rénal est mature dans la période post-natale. Même si le lait maternel apporte les éléments nécessaires à un bon développement de l'enfant, y compris en carnitine, on peut faire le point sur les précurseurs de cette substance liés à sa biosynthèse trouvés dans le lait.

Rappelons que ces précurseurs sont :

- La lysine et la méthionine.
- 4 cofacteurs importants : vitamine C, le nicotinamide, la vitamine B6 (phosphate de pyridoxal), et enfin l'ion ferreux.

#### \* Lysine et méthionine :

Ils constituent des acides aminés essentiels dont les concentrations sont respectivement :

- Lysine 43 mg pour 100 ml de lait de femme
- méthionine 25 mg pour 100 ml

Ils couvrent les besoins du nourrisson.

\* Vitamine B6 :

C'est une vitamine hydrosoluble qui arrive dans le lait avec les autres substances hydrosolubles.

C'est sous forme phosphorylée que cette vitamine est active et cette phosphorylation s'effectue dès absorption intestinale. Son apport dans le lait de femme est d'environ 6 µg pour 100 ml (d'après 61). Ces taux sont suffisants pour couvrir les besoins et sont supérieurs aux taux relevés dans le lait de vache.

\* Vitamine C :

Il s'agit, comme les vitamines du groupe B, d'une vitamine hydrosoluble. En concentration dans le lait de femme d'environ 5 mg/100 ml, elle couvre les besoins du nourrisson si la mère ne fume pas.

Selon H. Dupin et des membres de la commission du CNERNA (in 51), l'apport conseillé est de 35 mg/jour de 0 à 1 an.

Dostalera et coll. (62) indiquent qu'il existerait une corrélation positive chez la mère carencée en vitamine C et la concentration de cette vitamine dans le lait.

\* Le nicotinamide :

Il s'agit d'une substance faisant partie du groupe de la vitamine PP, hydrosoluble. Elle est présente dans le lait de femme. Par ailleurs, l'organisme peut la synthétiser à partir du tryptophane.

Ainsi, si les taux de carnitine du lait maternel couvrent les besoins, le nouveau-né dispose dans son alimentation de tous les éléments lui permettant de synthétiser cette substance, progressivement, alors que la concentration lactée diminue après le premier mois de lactation.

IV.2 LES ALIMENTS LACTES DIETETIQUES ET  
SUBSTITUTS DE LAITS ENRICHIS EN  
CARNITINE.

Une meilleure connaissance du métabolisme du nourrisson au cours des premiers mois associée à une technologie performante a permis aux industriels de modifier le lait de vache pour l'adapter aux besoins de l'enfant. Pour les enfants ne bénéficiant pas de l'allaitement maternel, ces laits apportent une solution satisfaisante pour un développement normal.

Il convient dans un premier temps de faire le point sur les produits trouvés sur le marché où la carnitine apparait dans la composition.

IV.21 Classification :

IV.211 formules lactées diététiques pour  
nourrissons normaux.

Il existe deux sortes d'aliments lactés diététiques :

A) Aliments lactés diététiques maternisés ou  
non 1er âge.

Ils concernent les nourrissons de moins de 4 mois. Ils sont soumis à une réglementation officielle régie par le décret du 1er juillet 1976, qui régit de façon institutionnelle les compositions des formules lactées artificielles pour nourrissons acceptées comme légales. Ces impératifs dont le bien-fondé de certains est déjà mis en cause, sont si précis que la marge laissée au fabricant est relativement étroite. Ils sont tous à base de lait de vache.

**tableau XIII : COMPOSITION COMPARATIVE DU LAIT DE FEMME, DES ALIMENTS LACTES DIETETIQUES (ALD) 1er AGE ET 2ième AGE POUR 100 ml**

	LAIT DE FEMME MATURE	ALD MATERNISE EN MOYENNE	ALD 1er AGE EN MOYENNE	ALD 2ième AGE EN MOYENNE
<b>protides (g)</b>	1,1	1,65	1,95	2,68
caséines/p. solubles (%)	40/60	45/55	80/20	20/20
<b>lipides (g)</b>	4,5	3,6	3,3	3,2
Ac. linoléique (mg)	346	360	360	352
<b>glucides (g)</b>	6,8	7,19	7,7	8
lactose (g)	5,6	7,19	5,6	6,2
dextrines maltoses (g)	0	0	2,1	1,8
saccharose (g)	0	0	0	0
<b>minéraux (mg)</b>				
calcium (mg)	35	50	67	95
phosphore (mg)	14	32	49	70
sodium (mmol)	0,74	0,82	1,14	1,6
potassium (mmol)	1,3	1,9	2,19	3
magnésium (mg)	3,5	5,6	6,3	1
fer (mg)	0,03	0,6	0,5	1,3
cuivre (µg)	40	33,8	35	7 à 40
zinc (mg)	0,75	0,33	0,34	0,35
<b>vitamines</b>				
A (UI)	203	205	188	200
D (UI)	2,2	0	0	0
E (mg)	0,24	0,8	1	1
C (mg)	5,2	5,9	5,7	2
B1 (mg)	0,014	0,035	0,05	0,04
B2 (mg)	0,037	0,077	0,08	0,14
B6 (mg)	0,018	0,03	0,03	0,04
B12 (µg)	0,03	0,09	0,09	0,05
Ac. folique (µg)	0,14	6,4	5,9	4,5

D'après J.P Girardet et M.A Le Bars Med inf. ; Paris, 1989 ; 8; 651 (in 51)

**Présentation officielle des arrêtés \*  
du 1<sup>er</sup> juillet 1976 et du 30 mars 1978  
des formules lactées diététiques du nourrisson**

Deux étapes importantes ont marqué, dans la législation française, le développement de l'alimentation diététique pour les nourrissons et les jeunes enfants.

- **Première étape** : arrêté du 1<sup>er</sup> juillet 1976 (publié au *Journal Officiel* du 14.09.76) qui a défini les normes pour le 1<sup>er</sup> âge :
  - aliments lactés maternisés, aliments lactés diététiques pour nourrissons ;
  - aliments diversifiés de l'enfance (farines infantiles, aliments en pots).
- **Seconde étape** : arrêté du 30 mars 1978 (publié au *Journal Officiel* du 24.05.78) qui a fixé les normes diététiques pour le lait 2<sup>e</sup> âge \* - aliment lacté diététique après quatre mois.

**Sont visés dans l'arrêté du 30 mars 1978 :**

- la teneur des laits en nutriments : protides, glucides, lipides, sels minéraux et vitamines... ;
  - les contrôles obligatoires aux différents stades de la fabrication ;
  - les normes de conditionnement et d'étiquetage précisant en particulier la catégorie de consommateurs auxquels ils s'adressent ;
  - enfin, en annexe :
    1. la liste des additifs à but diététique et technologique autorisés (vitamines, acides aminés essentiels, substances d'apport minéral) ;
    2. la définition de l'indice chimique d'une protéine ;
    3. les critères biologiques, microbiologiques et toxicologiques applicables à ce type d'aliment.
- Cet arrêté entrera en vigueur en même temps que celui du 1<sup>er</sup> juillet 1976, soit le 14 septembre 1979.

Lait 1<sup>er</sup> âge

Lait 2<sup>e</sup> âge

	Lait 1 <sup>er</sup> âge		Lait 2 <sup>e</sup> âge
	Arrêté du 1 <sup>er</sup> juillet 1976	Arrêté du 1 <sup>er</sup> juillet 1976	Arrêté du 30 mars 1978
	Aliment lacté diététique maternisé (par 100 cal)	Aliment lacté diététique (par 100 cal)	Aliment lacté diététique après 4 mois (par 100 cal)
<b>Lipides</b>	4 à 6 g	3 à 6 g	3,5 à 6 g
Graisses végétales		max. 40 %	max. 50 %
Acide linoléique		300 à 600 mg	300 à 600 mg
<b>Protides</b>	2,25 ** à 2,6 g	2,25 ** à 3,5 g	3,5 ** à 5 g
<b>Glucides</b>	100 % lactose	Lactose > 70 % Autres sucres < 30 %	50 % (mono + disacch.) > 20 % glucides totaux < 12 g
<b>Sodium</b>	< 40 mg	< 60 mg	< 80 mg
<b>Fer</b>		> 0,75 mg	> 0,75 mg
<b>Vitamines et minéraux</b>		> à ceux du lait de femme	> 2/3 du lait de vache

\* Le nouveau lait 2<sup>e</sup> âge portera la dénomination « Lait 2<sup>e</sup> Age Croissance ».

\*\* indice chimique > 80

(in 54)

Par ailleurs, le tableau XIII résume les caractéristiques des formules lactées 1<sup>er</sup> âge pour nourrisson.

**Les laits maternisés**

- Sont sucrés exclusivement au lactose.
- Sont enrichis en acides gras essentiels (acide linoléique).
- Pauvreté en protides (17 à 18 g/l) par rapport au lait de vache (30 à 35 g/l), mais le taux est supérieur à celui du lait de femme (10 à 12 g/l).

- abaissement du taux de caséine jugé (dyspeptogène) dans les protéines lactées bovines utilisées; mais, majoration en conséquence des protéines du lactosérum et en particulier de la fraction  $\beta$  lactoglobuline à fort potentiel allergénique.
- Sont pauvres en sel.
- Sont enrichis en vitamines dont la vitamine C
- Sont modérément riches en fer.

**Les laits non maternisés dits laits adaptés.**

- Doivent contenir au moins 70% de lactose, peuvent contenir d'autres sucres sauf le saccharose (dextrine maltose).
- Sont enrichis en acides gras essentiels (acide linoléique).
- Teneur élevée en caséine et plus basse en  $\beta$  lactoglobuline que les laits maternisés.
- Appauvris en sels, mais moins que les laits maternisés.
- Enrichis en vitamines.
- Enrichis en fer.

**B) Aliments lactés diététiques 2ième âge dits "de suite".**

Le tableau XIII, résume les caractéristiques des formules lactées 2ième âge. De la même façon que pour les laits 1er âge, un arrêté du 30 mars 1978 (publié au journal officiel) a fixé des normes diététiques. Ce type de lait est destiné aux enfants après 4 mois.

**IV.212 Préparations diététiques lactées ou non pour nourrissons à problèmes.**  
(51) (liste non exhaustive)

Il est possible que lors d'une alimentation lactée artificielle de type ALD, le nourrisson soit sujet à des troubles tels que diarrhées, vomissements. Si l'on écarte une cause bactérienne ou virale, on peut

suspecter une allergie aux protéines de lait de vache. Dans ce cas, on propose différentes formules où les composants allergisants ont été modifiés ou supprimés, cela en conservant au maximum toutes leurs qualités nutritionnelles :

#### Les laits lactosés hypoallergéniques.

Il s'agit de formules où les protéines du lait de vache sont hydrolysées; ces préparations sont lactosées de la même façon que les laits non maternisés

Leurs indications se cantonnent à des enfants à risque, voire potentiels, d'allergie aux protéines lactées bovines, en excluant les allergies alimentaires patentées du nourrisson qui requièrent les formules hypoallergéniques délactosées, où le degré d'hydrolyse est plus poussé.

#### Formules hypoallergéniques délactosées :

Afin d'éliminer le risque allergisant, ces formules contiennent comme fraction protidique des hydrolysats de protéines qui sont à la fois hyperdigestes car prédigérés, et hypoallergéniques car réduits à des acides aminés de très bas poids moléculaire. Le fait que l'on ait délactosé ces formules limite les intolérances.

#### Préparations à base de protéines de soja

Il existe également des préparations à base de protéines de soja, considérées initialement comme pouvant répondre aux besoins de 90% des nourrissons allergiques aux protides lactés bovins. Cependant, il faut savoir que ces protéines végétales peuvent être également allergisantes.

#### IV.213 Laits industriels adaptés pour les prématurés.

Ces laits industriels sont à base de protéines de lait de vache actuellement ultra-filtrés avec un rapport protéine soluble/caséine de 60/40 à 70/30.

Les dextrines maltoses représentent 25 à 35% de l'apport glucidique.

Les TCM (triglycérides à chaînes moyennes) comprennent 30 à 40% de l'apport lipidique.

Leur teneur en certaines vitamines est insuffisante notamment celle en vitamine C et pour certains de ces laits, acide folique et vitamine B6. Une supplémentation est nécessaire.

#### IV.214 La carnitine dans les préparations lactées et substituts de lait.

Comme nous l'avons constaté dans le tableau XI, les taux de carnitine excrétée dans le lait de vache représentent en moyenne plus du double du lait de femme (60  $\mu\text{mol/l}$  de carnitine totale dans le lait mature de femme pour 170  $\mu\text{mol/l}$  chez les bovins, d'après 54).

Ainsi les préparations dont la fraction protidique et d'origine lactée bovine, contiennent une quantité en carnitine supérieure à celle relevée dans le lait de femme.

En revanche, les substituts de lait à base de protéines de soja contiennent une quantité très faible voire nulle de carnitine.

Nous détaillerons ces remarques et leurs conséquences plus loin, après avoir décrit les différentes préparations lactées et substituts de lait utilisés.

#### IV.22 Aliments lactés diététiques et substituts de lait contenant de la carnitine (vidal 1993) (74).

Pour plus de clarté nous ne détaillerons que les préparations lactées et substituts de lait enrichis en carnitine.

#### IV.221 Aliments lactés diététiques 1er et 2ième âge.

Ces préparations sont toutes à base de lait de vache, d'où la présence de carnitine de façon naturelle.

Ces ALD ne sont pas enrichis en carnitine; certaines formules en indiquent les taux, sensiblement les mêmes pour chacune d'entre elles (tableau XIV); d'autres ne mentionnent rien sur la carnitine ou la citent simplement dans la composition.

**tableau XIV : ALIMENTS LACTES DIETETIQUES 1 ET 2 DU VIDAL 1993  
DONT LE TAUX DE CARNITINE FIGURE DANS LA COMPOSITION.**

NOM DE SPECIALITE	CARNITINE mg/100 ml	µmol/l
GALLIA 1er âge 2ième âge	1,12 1,95	69,1 120,4
GALLIAZYME 1er âge 2ième âge	1,04 1,95	64,2 120,4
GALLIEVA 1er âge 2ième âge	1,12 1,95	69,1 120,4
NURSIE 1er âge 2ième âge	1,04 1,15	64,2 71
BIO GUIGOZ de 0 à 12 mois	1,1	67,9

IV.222 Formules lactées hypoallergéniques  
et apparentées.

a) Nous évoquerons dans un premier temps les formules à base d'hydrolysats de protéines de lait de vache, dont les taux de carnitine sont inscrits dans le Vidal. Il ne s'agit pas de préparations enrichies : tableau XV.

**tableau XV : FORMULES HYPOALLERGENIQUES A BASE DE PROTEINES  
LYOPHYLISEES DE LAIT DE VACHE. DONT LE TAUX EN  
CARNITINE FIGURE DANS LA COMPOSITION (VIDAL 1993).**

NOM DE SPECIALITE	CARNITINE mg/100 ml	µmol/l
ALMA H.	1,04	64,2
GALLIA H.	1,04	64,2
GALLIAGENE TCM	1,1	67,9
MILUMEL HA.	1,0	61,7

b) Il existe également des préparations à base de protéines de lait de vache non hydrolysées; ne contient pas de lactose.

- DIARGAL\* (Gallia) ; carnitine 1,03 mg pour 100 ml de préparation.

indication : substitut total du lait infantile dans les diarrhées, gastroentérites et intolérance au lactose. peut être utilisé à long terme.

- AL 110\* (Diétina-Nestlé) : carnitine citée

c) préparations hypoallergéniques enrichies en carnitine.

- APTAMYL HYPOALLERGENIQUE\* (milupa) :

La fraction protidique de cette formule est constituée d'hydrolysats de protéines à base de collagène de boeuf et d'isolats de soja. Il s'agit de peptides de faible poids moléculaire et d'acides aminés libres qui ont un faible pouvoir antigénique. Les protéines du lait de vache sont inexistantes, d'où la nécessité d'un enrichissement en carnitine.

Dans cette formule, le taux de carnitine atteint 1 mg pour 100 ml de préparation.

- PREGOMINE\* (Milupa) :

La fraction protéique est à base de collagène de boeuf et hydrolysats de soja.

La L-carnitine est citée dans la composition mais son taux est non chiffré.

- NUTRAMIGEN\* (Mead Johnson) :

A base de protéines hydrolysées de caséine.

Absence de lactose et de saccharose.

Cette préparation devrait comporter naturellement un taux de carnitine suffisant. Mead Johnson a enrichi cette formule en L-carnitine "assurant une meilleure absorption et une meilleure utilisation des graisses".

carnitine : 1,2 mg pour 100 ml de préparation.

\_ PREGESTIMIL\* (Mead Johnson) :

Même remarque que le nutramigen\* .

La formule est enrichie en trois acides aminés essentiels qui sont : L-tyrosine, L-tryptophane et L-cystine.

Contient 40% de TCM (triglycérides à chaîne moyenne).

Carnitine : 1,3 mg pour 100 ml de préparation.

d) Préparation à base de protéines de soja

\_ PROSOBEE (Mead Johnson)

Il s'agit d'une préparation complète et équilibrée de haute valeur nutritionnelle, sans lactose ni saccharose à base de protéines isolées de soja (convient de 0 à 12 mois). Ne contient pas de lait ni de dérivés de lait. Le taux de carnitine est inexistant à l'origine d'où la nécessité d'enrichir cette formule.

Carnitine : 5,4 mg pour 100 ml de préparation.

\_ VEGELACT\* (Gallia Nutripharm)

Préparation à base de protéines isolées de soja. Ne contient pas de lait ni de protéines de lait, ni de lactose ni de saccharose ni de gluten.

Enrichie en carnitine. Taux de 1,5 mg pour 100 ml de préparation.

A noter, VEGEBABY\*, (Sopharga) ne contient pas de protéines de lait de vache. C'est une formule à base de protéines isolées de soja.

La carnitine est inexistante, n' apparait pas dans la composition. Cette préparation n' est pas enrichie en carnitine.

IV.223 Formules lactées pour prématurés.

Il s'agit d'aliments lactés de régimes pour nourrissons de petits poids de naissance.

Fraction protéique : protéines de lait ultrafiltrées.

La carnitine est présente dans ces préparations naturellement mais pas toujours citée.

\_ PREPAGALLIA\* lait (Gallia) :

carnitine 1,2 mg pour 100 ml de préparation.

\_ PREGUIGOZ\* (Guigoz) :

carnitine 1,25 mg pour 100 ml de préparation.

#### IV.23 Point de législation

Les arrêtés du 1er juillet 1976 et du 30 mars 1978 réglementaient de façon institutionnelle les compositions des formules lactées pour nourrissons, notamment en annexe, la liste des additifs à but diététique et technologique autorisés.

Ce sont les travaux du groupe de nutrition de l'ESPGAN (comité de la Société Européenne de Gastroentérologie Pédiatrique et de Nutrition) qui sont à l'origine de ces arrêtés qui régissent depuis septembre 1979 le marché des laits infantiles.

L'ESPGAN publie en 1991 des recommandations, entre autres concernant le taux de carnitine dans les formules lactées infantiles (76). Ils indiquent que les taux relevés dans les formules à base de protéines de soja, ainsi que celles destinées aux nourrissons de petits poids de naissance et aux autres préparations infantiles devraient contenir un taux de L-carnitine au moins équivalent à la concentration trouvée dans le lait humain (environ 65  $\mu\text{mol/l}$  selon eux).

Par ailleurs, le journal officiel des communautés européennes du 14 mai 1991 fait état de la nouvelle dénomination (dans le cadre de l'harmonisation des pays de la communauté européenne) des aliments diététiques infantiles.

L'article 7 indique que les ALD 1er âge et 2ième âge auraient respectivement comme nouvelle dénomination "préparation pour nourrissons" et "préparation de suite". Il semble que cette "harmonisation" des pays de la CEE connaisse dans ce domaine aussi quelques retards puisque nous voyons encore fleurir sur nos étagères officinales les anciennes dénominations !

L'annexe 1 de ce journal officiel indique que la teneur en L-carnitine des préparations à base d'isolats de protéines de soja, seuls ou mélangés à des protéines de lait de vache doit être au moins égale à 1,8  $\mu\text{moles}$  pour 100 KJ (7,5  $\mu\text{moles}$  pour 100 Kcal).

En conclusion, il apparait que toute préparation infantile d'origine lactée ou non pour nourrisson doit contenir un taux de carnitine au moins équivalent à celui de lait de femme. L'accent est donné sur les préparations à base d'isolats de protéines de soja où un enrichissement en L-carnitine est nécessaire.

#### IV.3 discussion sur les taux de carnitine dans le lait humain et préparations industrielles : conséquences et intérêt d'une supplémentation.

Dès les premières heures de la vie, avant même d'avoir été alimenté, le nouveau-né oxyde des quantités considérables d'acides gras pour répondre aux besoins caloriques de plusieurs tissus. Ceci suggère qu'il dispose de réserves prénatales suffisantes de carnitine, d'origine maternelle probablement (cf chapitre précédent).

Bien que ces réserves n'aient pas été mesurées avec précision, des auteurs proposent un taux avoisinant les 1850  $\mu$ moles en se basant sur des concentrations tissulaires de la carnitine et le poids des principaux organes qui en contiennent (69).

Calculé à partir de la vitesse d'excrétion, le temps correspondant à une déplétion totale de ces stocks serait de 2 mois  $\frac{1}{2}$  environ, si le nouveau-né ne disposait d'aucun moyen personnel de les renouveler (11). On a vu dans la première partie de ce travail que l'excrétion en carnitine libre du nouveau-né par rapport à celle d'un adulte était nettement inférieure. cela montre que le statut de la carnitine n'est pas le même au début de la vie.

En outre, on a montré que l'activité d'une enzyme clé hépatique de la synthèse de carnitine (représentant 12% de l'activité chez un nourrisson par rapport à celle d'un adulte) est immature au début de la vie.

IV.31 Nourrissons soumis à un régime de Nutrition Parentérale Exclusive.

Différents auteurs (65-69) ont démontré que des nourrissons sous Nutrition Parentérale Exclusive, où la carnitine fait totalement défaut, entraîne une carence plasmatique et tissulaire importante en carnitine avec une réduction quasi totale des pertes rénales en carnitine libre.

Ces résultats relevés sur des nourrissons parvenus au terme de la grossesse, sont encore accentués chez le prématuré (39). En effet, les plus petites réserves tissulaires du prématuré par rapport au nourrisson à terme le place en désavantage, surtout lorsque la carnitine n' est pas apportée dans la période postnatale dans le cadre d'une Nutrition Parentérale Exclusive notamment.

En outre, lorsque l'on administre en intraveineuse les précurseurs qui sont la Lysine, la Méthionie ainsi que le cofacteur nécessaire à la biosynthèse, la vitamine C, à des enfants d'âges gestationnels différents sous Nutrition Parentérale Exclusive, ils ne sont apparemment pas capables de maintenir leurs réserves corporelles.

Cependant, tous les tissus ne sont pas affectés de la même façon par ce manque d'apport en carnitine : Ainsi les concentrations cardiaques, hépatiques et rénales diminuent après plus de dix jours de Nutrition Parentérale Exclusive, alors que les concentrations des muscles squelettiques sont encore maintenues (39) (figure 12).

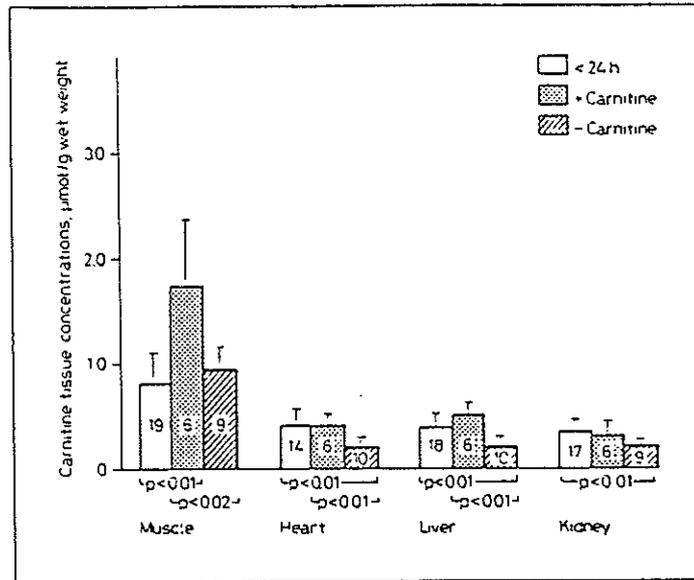


figure 12 : Concentration en carnitine musculaire, cardiaque, hépatique et rénale d'enfants d'âge gestationnel compris entre 25 et 35 semaines (39) (autopsie).

- ceux étant morts dans une période inférieure à 24h après la naissance.
- ceux ayant survécu plus de 10 jours et ayant reçu plus de 7,5 µmole de carnitine / Kg / jour (+ carnitine).
- ceux ayant vécu plus de 10 jours et ayant reçu moins de 0,5 µmol de carnitine / Kg / jour (- carnitine).

Le nombre de sujets est inscrit dans la colonne.

De plus, des auteurs ont rapporté (70) une perturbation importante de l'oxydation des acides gras ainsi que de la cétogenèse après un apport en acides gras chez les prématurés ayant des taux faibles en carnitine.

On remarque sur la figure 12 que le taux en carnitine cardiaque est extrêmement faible chez des prématurés recevant moins de 0,5 µmoles de carnitine par Kg et par jour après 10 jours. Or, le muscle cardiaque tire son énergie de l'oxydation des acides gras (71 in 39). De plus, on a décrit des dysfonctionnements cardiaques chez des patients dont le taux de carnitine cardiaque était extrêmement faible. Ainsi, il est possible de déduire de ces constatations qu'un manque d'apport en carnitine notamment chez les prématurés sous nutrition parentérale exclusive, puisse induire des dysfonctionnements cardiaques.

Sans en arriver à ces cas extrêmes, il paraît évident que l'alimentation du nourrisson prématuré ou non, joue un rôle très important dans l'apport en carnitine. En outre, nous avons vu précédemment que la carnitine était naturellement incorporée dans les aliments lactés diététiques à base de protéines de lait de vache, ainsi que dans le lait de femme. Il est intéressant d'en déterminer les conséquences et s'il existe une répercussion sur les concentrations en carnitine du nourrisson dans ces différents types de régimes.

IV.32 Comparaison de l'impact de différents régimes alimentaires d'un nourrisson sur les taux en carnitine.

Des études ont été publiées, évaluant dans le lait infantile les effets de la carnitine sur le métabolisme énergétique mesurés sur les lipides du plasma et du sérum (52 et 68).

Warshaw et Curry (52) ont comparé les effets du lait de femme et d'un ADL à base de protéines de lait de vache (contenant environ le même taux de carnitine que dans le lait de femme, 80  $\mu\text{mol/l}$ ) pendant les 42 premières heures de vie (figure 13).

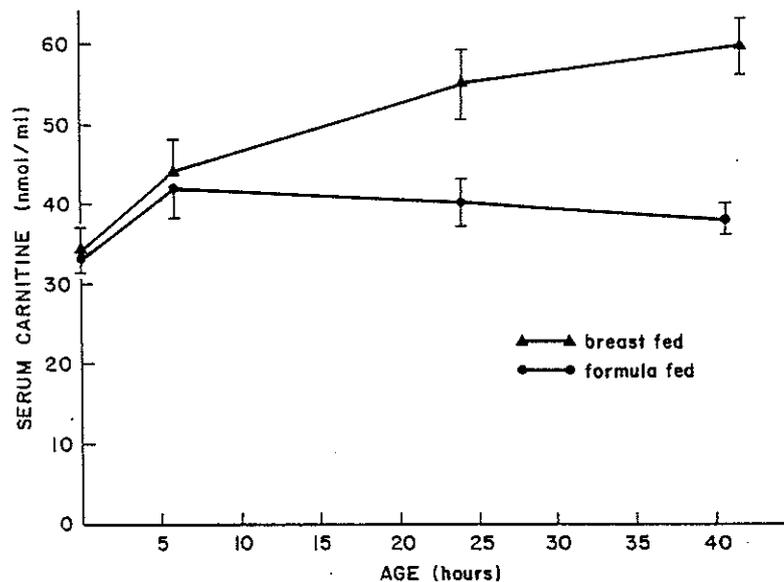


figure 13 : Comparaison des concentrations sériques chez un nouveau-né nourri au sein et avec un ALD. (52)

▲—▲                      ●—●

On constate que les taux sériques de carnitine libre dans le groupe nourri au lait de femme doublent pratiquement en 42 heures, alors que l'augmentation est modérée dans le groupe nourri au lait infantile. Les taux sériques des corps cétoniques varient de la même façon. En revanche, il n'est pas observé de différence entre les deux groupes dans la concentration d'acides gras libres ou les niveaux de glucose.

Ainsi, d'après ces constatations, les auteurs avancent que les différences seraient dues à la biodisponibilité de la carnitine dans le lait de femme par rapport au lait infantile. Cette différence pourrait être aussi en relation avec la proportion d'esters de carnitine plus importante dans le lait de femme que dans le lait de vache; la majorité de la carnitine dans le lait de vache étant sous forme libre.

#### IV.33 Formules infantiles à base de protéines de soja.

Les protéines de soja ne contiennent pas de carnitine. Ainsi les produits de substitution du lait à base de protéines de soja, s'ils ne sont pas supplémentés, font abstraction de la carnitine dans leur formule (67). Cela peut engendrer les mêmes effets qu'une alimentation en Nutrition Parentérale Exclusive, où la carnitine fait défaut également, avec une diminution de la carnitine plasmatique et tissulaire.

Rubaltelli et coll. (14) ont étudié les répercussions, lors d'une alimentation à base de protéines de soja, d'une supplémentation de ces formules en carnitine.

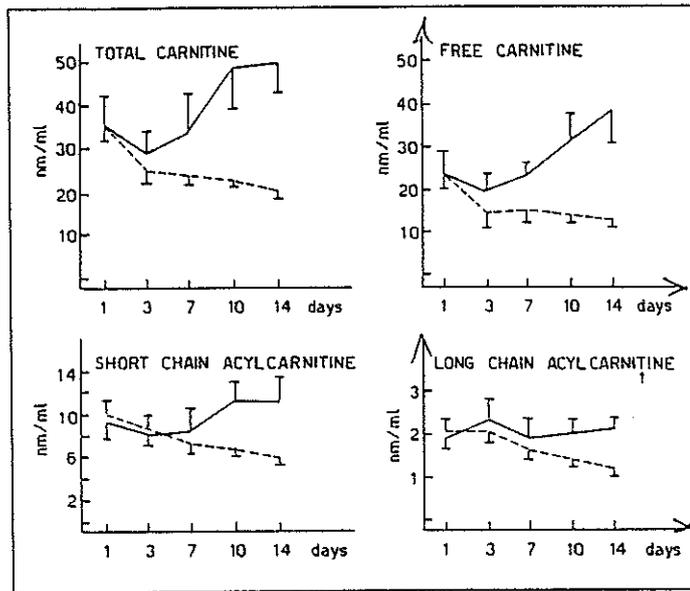


figure 14 : concentration en carnitine plasmatique (totale, libre et estérifiée) chez 15 nourrissons d'âges gestationnels différents (32 à 36 semaines) (14).

(—) : nourris avec une formule à base de protéines de soja supplémentée de L-carnitine (de l'ordre de 50 naol/ml)

(----) : nourris avec une formule à base de protéines de soja sans supplémentation en carnitine.

On constate que dans le groupe supplémenté en L-carnitine, les taux plasmatiques libres et estérifiés augmentent progressivement tandis que dans le groupe non supplémenté on a une courbe descendante de ces taux.

D'autres auteurs (72) ont étudié les effets d'une supplémentation sur des préparations à base de protéines végétales sur une période de 5 mois. Ils constatent également des niveaux plasmatiques en carnitine ascendants alors que les acides gras libres et les triglycérides plasmatiques sont significativement diminués.

Ces travaux suggèrent que la carnitine apportée par voie exogène joue un rôle actif en augmentant l'utilisation des lipides alimentaires. Les auteurs concluent aussi que la supplémentation des laits de soja, qui ne contiennent pas de carnitine, à un niveau physiologique de 50  $\mu\text{mol/l}$  est suffisante pour maintenir des niveaux plasmatiques comparables à ceux des enfants allaités.

Ainsi, la quantité raisonnable de carnitine à ajouter dans les préparations qui contiennent peu ou pas de carnitine serait celle qui permet d'obtenir une concentration de 50 à 95  $\mu\text{mol/l}$  soit 8,1 à 15,4 mg/l. De façon évidente, les ALD à base de lait de vache apportent une plus grande quantité de carnitine sans que des effets néfastes aient été rapportés.

Les préparations type PROSOBEE\* (Mead Johnson) et VEGLACT\* (Gallia Nutripharm) apportent largement les taux en carnitine nécessaires puisqu'elles sont supplémentées.

5,4 mg/100 ml pour PROSOBEE\*  
1,5 mg/100 ml pour VEGLACT\*

En revanche, on peut attribuer un mauvais point à la préparation du laboratoire SOPHARGA, VEGLBABY\* qui est une formule à base de protéines isolées de soja et qui n'est pas supplémentée. Il s'agit donc de ne l'administrer en aucun cas à des nourrissons à long terme, sous peine d'avoir une chute des taux plasmatiques et tissulaires en carnitine et une répercussion sur l'utilisation des lipides alimentaires.

#### IV.34 Réflexion sur le régime alimentaire des prématurés.

On a pu faire la remarque au début de cette étude sur l'immaturité des systèmes de captation et de stockage de la carnitine au niveau tissulaire, notamment chez les prématurés dont la période de gestation est inférieure ou égale à 33 semaines. La même remarque peut être faite concernant les nouveau-nés de petits poids de naissance.

Il faut savoir que dans le cadre d'une alimentation par le lait de mère ou avec des formules à base de lait de vache, la carnitine est apportée en quantité suffisante.

Par ailleurs, il est à noter une plus grande concentration d'acides gras à chaîne moyenne dans le lait de femme de prématurés (2 fois plus concentré en TCM). De même, toutes les formules industrielles destinées aux prématurés contiennent une quantité en TCM plus élevée (de l'ordre de 40% de l'apport lipidique) (ex: PREPAGALIA\* ; PREGUIGOZ\*.)

Nous avons vu que la carnitine n'est pas nécessaire pour l'oxydation des acides gras à chaîne moyenne. Toutefois (cf. chapitre II), la carnitine peut participer au transfert de cette catégorie d'acide gras à l'intérieur de la mitochondrie. (17)

De plus, une étude récente suggère que la carnitine pourrait jouer un rôle dans le métabolisme et l'utilisation des acides gras à chaîne moyenne, notamment en permettant une meilleure mobilisation du coenzyme A pour d'autres réactions métaboliques : Les acides gras partiellement oxydés seraient reacylés par la carnitine et transportés de la mitochondrie vers le cytosol avec libération du coenzyme A. (78)

Ainsi, la carnitine représente une substance importante pour le métabolisme énergétique des prématurés malgré une forte proportion en acides gras à chaîne moyenne dans leur alimentation.

## CONCLUSION GENERALE

La carnitine, substance d'origine endogène et exogène, n'est pas synthétisée dans les mêmes proportions tout au long de la vie. En effet, l'immaturité d'un enzyme clé de la biosynthèse hépatique ne représente chez le nourrisson qu'environ 12% de l'activité relevée chez l'adulte.

De plus, les nourrissons prématurés et ceux de petits poids de naissance ne possèdent pas les capacités totales de captation et de stockage de la carnitine par rapport aux nouveau-nés parvenus au terme de la grossesse.

Par ailleurs, il n'est plus à démontrer le rôle essentiel de la carnitine dans le métabolisme énergétique, notamment son implication dans le passage des acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie pour la  $\beta$  oxydation.

On a vu également que le nouveau-né, après avoir accumulé des réserves importantes de lipides pendant sa vie foetale ne dispose que de ce capital pour couvrir les besoins énergétiques les plus urgents avant même d'avoir été alimenté.

Pour cela, le nourrisson dispose d'un stock en carnitine d'origine maternelle, dont la déplétion totale serait de 2 mois  $\frac{1}{2}$  environ s'il ne disposait d'aucun moyen personnel pour les renouveler, et si son alimentation en était dépourvue.

Ainsi, la carnitine apportée lors de l'alimentation au début de la vie nous apparait être un facteur essentiel pour un bon développement.

Les taux de carnitine relevés dans le lait de femme et les aliments lactés diététiques à base de lait de vache nous apparaissent suffisants pour couvrir les besoins. Il n'en est pas de même pour les préparations substitutives du lait à base de protéines de soja où un enrichissement en carnitine est nécessaire afin d'éviter une répercussion sur l'utilisation des lipides alimentaires.

Ainsi, la L-carnitine, tant dénigrée lorsqu'elle est incorporée dans les produits de régime pour adultes en vue de mieux utiliser les graisses, représente un élément indispensable chez le nourrisson.

Il faut savoir que chez l'adulte, en revanche, sa biosynthèse ainsi que son apport dans le cadre d'une alimentation normale, ou même carencée en cette substance, couvre très largement les besoins et qu'un apport supplémentaire ne fait qu'accroître son élimination.

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

figure 1 : Les différentes étapes de la biosynthèse de la carnitine.	P : 4
figure 2 : Développement de l'activité de la butyrobétaine hydroxylase hépatique en fonction de l'âge.	P : 6
figure 3 : Développement de l'activité de la butyrobétaine hydroxylase rénale en fonction de l'âge.	P : 6
figure 4 : Rappel des différents mécanismes où l'acétyl coA est impliqué.	P : 16
figure 5 : Rôle de la carnitine dans la $\beta$ oxydation.	P : 18
figure 6 : Corrélation entre la carnitine libre plasmatique de l'artère ombilicale et le niveau plasmatique maternel.	P : 26
figure 7 : Relation entre la concentration des corps cétoniques plasmatiques et leur renouvellement chez les nouveau-nés.	P : 29
figure 8 : Concentration en carnitine libre plasmatique chez 29 prématurés et 15 nouveau-nés parvenus au terme de la grossesse.	P : 31
figure 9 : Taux de carnitine plasmatique en fonction du poids du corps chez des prématurés.	P : 32
figure 10 : Concentration tissulaire en carnitine totale dans le muscle, le coeur, le foie et le rein.	P : 34
figure 11 : Concentration en carnitine dans le lait humain, de la naissance à 9 mois.	P : 44
figure 12 : Concentration en carnitine musculaire, cardiaque, hépatique et rénale, d'enfants d'âges gestationnels compris entre 25 et 35 semaines.	P : 63

figure 13: Comparaison des concentrations sériques en carnitine chez un nouveau-né nourri au sein et avec un ALD.	P : 64
figure 14 : Concentration en carnitine plasmatique chez des nourrissons d'âges gestationnels différents nourris avec une formule à base de protéines de soja.	P : 66
<hr/>	
TABLEAU I : Taux de carnitine dans l'alimentation.	P : 9
TABLEAU II : Concentration en carnitine de différents tissus.	P : 10
TABLEAU III : Taux de carnitine libre et totale sanguine.	P : 11
TABLEAU IV : Taux de carnitine excrétée en fonction de l'âge et de la quantité en carnitine ingérée.	P : 14
TABLEAU V : Concentrations tissulaires en carnitine totale chez des prématurés de poids différents.	P : 33
TABLEAU VI : Comparaison des compositions du lait de femme et du lait de vache.	P : 37
TABLEAU VII : Acides aminés dans le lait humain.	P : 39
TABLEAU VIII : Composition lipidique du lait de femme mature et du lait de vache.	P : 40
TABLEAU IX : Concentration en carnitine dans le lait de femmes ayant donné naissance à terme à des enfants sains durant le 1er mois de lactation.	P : 42
TABLEAU X : Concentration en carnitine dans le lait de femmes ayant donné naissance à des enfants prématurés durant le 1er mois de lactation.	P : 43
TABLEAU XI : Taux de carnitine dans le lait de différentes espèces de mammifères.	P : 45
TABLEAU XII : Concentration en carnitine plasmatique de femmes ayant donné naissance à des enfants sains durant le 1er mois de lactation.	P : 46

- TABLEAU XIII** : Composition comparative du lait de femme et des aliments lactés diététiques 1er et 2ième âge. P : 52
- TABLEAU XIV** : Aliments lactés diététiques 1 et 2 du vidal 1993 dont le taux de carnitine figure dans la composition. P : 57
- TABLEAU XV** : Formules hypoallergéniques à base de protéines hydrolysées de lait de vache dont le taux de carnitine figure dans la composition. P : 57

BIBLIOGRAPHIE

- 1 BREMER JON - Carnitine metabolism and functions -  
Physiological Reviews, october 1983, 63, n° 4, p:  
1420-67
- 2 HAECKEL R., KAISER E., DELLERICH M and SILIPRANDI N.  
-Carnitine : metabolism, function and clinical  
application- J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 1990,  
28, n° 5, p: 291-295
- 3 GIOVANNINI M., AGOSTONI C. and SALARI -Is carnitine  
essential in children ?- J. Intern. Med. Research,  
1991, 19, p: 88-102
- 4 OLSON AL., REBOUCHE CJ. -Gamma butyrobetaine  
hydroxylase activity is not rate limiting for  
carnitine biosynthesis in the human infant-  
J. Nutr., 1987, 117, p: 1024-1031.
- 5 ENGLARD S. - Hydroxylation of gamma butyrobetaine to  
carnitine in human and monkey tissues- FEBS Lett.,  
1979, 102, p: 297
- 6 GUDER W. and WAGNER S. -Role of the kidney in  
carnitine metabolism - J. Clin. Chem. Clin.  
Biochem., 1990, 28, n° 5, p: 347-350
- 7 REBOUCHE CJ. and ENGEL AG. - Tissue distribution of  
carnitine biosynthetic enzymes in man - Biochem.  
Biophys. Acta. 1980, 630, p: 22-29

- 8 WANNER C. and HORL WH. - Carnitine abnormalities in patients with renal insufficiency pathophysiological and therapeutic aspects - Nephron 1988, 50, p: 89-102
- 9 BOUGNERE PF., KARL IE., HILMAN LS., BIER OM. - Lipid transport in human newborn - J. Clin. Invest., 1982, 70, p: 262-270
- 10 FRENCKEL RA., Mc GARRY JO. - Carnitine biosynthesis metabolism and functions - New York Academic Press, 1980, 84, p: 307-319
- 11 LALAU, KERALY J., BOUGNIERE PF. - Apports alimentaires concentrations circulantes et excrétion de la carnitine en fonction de l'âge chez l'enfant normal - Arch. Fr. Pediatr., 1984, 41, p:715-719
- 12 ODIEVRE M., LABRUNE PH. - Influence des déficits en carnitine sur la cétogenèse - La Presse Médicale, 25 mars 1989, 18, n° 12, p: 614-616
- 13 ODIEVRE M. - La carnitine chez le sujet normal et en pathologie - Arch. Fr. Pediatr., 1984, 41, p: 721-6
- 14 RUBALTELLI F., ORZALI A., RINALDO P., DONZELLI F., CARNIELLI V. - Carnitine and the premature - Biol. Neonate., 1987, 52, Suppl. 1, p: 65-77
- 15 FELLER AG., RUDMAN D. - Role of carnitine in human nutrition - J. Nutr., 1988, 118, p: 541-546
- 16 SCHMIDT-SOMMERFELD E., DUNA PENN - Carnitine and total parenteral nutrition of the neonate - Biol. Neonate, 1990, 58, Suppl. 1, p: 81-88

- 17 REBOUCH CJ., PANAGIDES DORA D. and NELSON SE. - Role of carnitine in utilisation of dietary medium chain triglycerides by term infants - Am. J. Clin. Nutr., 1990, 52, p: 820-824
  
- 18 OTTO DA. - Relationship of the ATP/ADP ratio to the site of octanoate activation - J. Biol. Chem., 1984, 259, p: 5490-5494
  
- 19 CEDERBLAD G., NICKLASSON A., RYDIGREN B. - Carnitine in maternal and neonatal plasma - Acta. Paediatr. Scand., 1985, 74, p: 500-4
  
- 20 CANTRELL CR., BORUM PR. - Identification of a cardiac carnitine binding protein - J. Biol. Chem., 1982, 257, p: 10599-6
  
- 21 BORUM PR. - Regulation of the carnitine concentration in plasma - in FRENCKEL RA., Mc GARRY JO. - Carnitine biosynthesis, metabolism and functions - New-York Academic Press, 1980, 84, p: 307-319
  
- 22 GOODMAN AD., HOEKSTRA S., BUSCH RS., MEYER GS., ABEND SS. - Effect of prolactin and growth hormon on tissue and serum carnitine in the rat - Endo., 1988, 123, p: 1955-61
  
- 23 GUDJONSSON H., B ULYSSESK LI., AUSTIN L. SHUG and WARD A. OLSEN - Studies of carnitine metabolism in relation to intestinal absorption - Am. J. Phys., 1985, 248, p: 313-319
  
- 24 ENGEL AG., REBOUCH CJ. -Carnitine metabolism and inborn errors - J. Inter. Metab. Dis., 1984, 7, suppl. 1, p: 38-43

- 25 REBOUCH CJ., ENGEL AG. - Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the human carnitine deficiency syndrome - J. Clin. Invest., 1984, 73, p: 857-867
  
- 26 GROSS CJ. and HENDERSON LM. - Absorption of D and L-carnitine by the intestine and kidney tubule in the rat - Biochim. Biophys. Acta., 1984, 772, p: 209-19
  
- 27 ENGEL AG., ANGELINI C. - Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy : a new syndrome - Science 1973, 179, p: 899-902.
  
- 28 DI DONATO S., PELUCHETTI D., RIMOLDI M., UZIEL G. - ketogenic response to fasting in human carnitine deficiencies - Clin. Chim. Acta. 1980, 100, p: 209-214
  
- 29 BOHMER T., BERGREM H. - Carnitine deficiency induced during intermittent hemodialysis for renal failure - Lancet 1978, 31, p: 126-128
  
- 30 LOHNINGER A., BOCK P., DADAK E., FEIKS A., KAISER E. - Effect of carnitine on foetal rat lung dipalmitoyl phosphatidylcholine content and lung morphology carnitine and lung surfactant - I. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1990, 28, p: 313-318
  
- 31 KIMURA RE., WARSHAW JB. - Metabolic adaptations of the foetus and newborn - J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1983, suppl. 1, p: 12-15
  
- 32 OPIE LH. - Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium - Am. Heart J. 1979, 97, p: 375-389

- 33 Professeur Luc ROCHETTE - La carnitine - Université de Dijon, Laboratoire de Pharmacodynamie et Physiologie pharmaceutique, Bd Jeanne D' Arc 21033 Dijon cedex
- 34 BALTZELL JANET K., FULLER W. BAZER, STANLEY G. MIGUEL and BORUM - The neonatal piglet as a model for human neonatal carnitine metabolism - J. Nutr. 1987, 117, n° 4, p: 754-757
- 35 NOVAK M., MONKUS EF., CHUNG D. and BUCH M. - Carnitine in the perinatal metabolism of lipids; relationship between maternal and fetal plasma levels of carnitine and acyl carnitine - Pediatrics 1981, 67, n° 1, p: 130-134
- 36 DAVIS AT. - Fractional contribution to total carnitine in the neonatal rat - J. Nutr. 1989, 119, n° 2, p: 262-267
- 37 MELEGH BELA - Carnitine supplementation in the premature - Biol. Neonate 1990, 58, suppl. 1, p: 93-106
- 38 BATTISTELLA, VERGANI, DONZELLI, RUBALTELLI - Plasma and urine carnitine levels during development - Pediatr. Res. 1980, 14, p: 1379-1381
- 39 PENN D., LUDWIGS B, SCHMIDT-SOMMERFELD - Effect of nutrition on tissue carnitine concentrations in infants of different gestational ages - Biol. Neonate 1985, 47, p: 130-135
- 40 SCHMIDT-SOMMERFELD, PENN D., WOLF H. - The influence of maternal fat metabolism on fetal carnitine levels - Early Hum. Dev. 1981, 5, p: 223
- 41 SCHMIDT-SOMMERFELD, PENN D., SODHA RJ., PROGLER M., NOVAK M., SCHNEIDER H. - Transfer and metabolism of carnitine and carnitine esters in the in vitro perfused human placenta - Pediatr. Res. 1985, 19, p: 700-6

- 42 KARP W., SPRECHER H., ROBERTSON A. - Carnitine palmityl transferase activity in the human placenta - Biol. neonate 1979, 18, p: 341
- 43 SHENAI JP., BORUM PR. - Tissue carnitine reserves of newborn infants - Pediatr. Res. 1984, 18, p: 679-681
- 44 SHENAI JP., BORUM PR., MOHAN T. - Carnitine status at birth of newborn infants of varying gestation - Pediatr. Res. 1983, 17, P: 579-582
- 45 SCHMIDT-SOMMERFELD, PENN D., WOLF H. - Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition - Early Hum. Dev. 1980, 4, p: 23-24
- 46 GIRARD J., BOUGNERE P. - Chapitre 6, Adaptations métaboliques à la naissance, in : ALIMENTATION DU NOUVEAU-NE ET DU PREMATURE. 1986. Paris - Progrès en pédiatrie 2, coordinateurs : Salle et Putet (Doin ed)
- 47 BOUGNERE P., LEMMEL C., FERRE P. - Ketone body transport in the human neonate and infant - J. Clin. Invest. 1986, 77, p: 42-8
- 48 GIRARD J., DUEE PH., FERRE P., PEGORIER JP. - Fatty acid oxydation and ketogenesis during development - Reprod. Nutr. Dev. 1985, 25, p: 303-319
- 49 NOVAK M., PENN D., HAHN P. - Effect of carnitine in lipolysis in subcutaneous adipose tissue of newborns - Biol. Neonate 1975, 25, p: 85
- 50 MACHINOT S. - L'allaitement maternel - Soins gynécologie obstetrique puericulture pédiatrie, avril 1992, 131, p: 42-5

- 51 POLONOVSKI C., VOYER M., CHAUMEIL JC., COURPOTIN C  
- Nutrition et renutrition en pratique pédiatrique -  
Ed Expansion Scientifique Française, juin 1992,  
735 pages
- 52 WARSHAW LB., CURRY E. - Comparaison of serum  
carnitine and ketone body; concentrations in breast  
and in formula fed newborn infants - J. Pediatr.  
1980, 97, p: 122-125
- 53 SANDOR A., PECSUVAC K., KERNER J., ALKONY I. - On  
carnitine contents of the human breast milk -  
Pediatr. Res., 1982, 16, p: 89-91
- 54 PENN D., DOLDERER M., SCHMIDT-SOMMERFELD -  
Carnitine concentrations in the milk of different  
species and infant formulas - Biol. Neonate 1987,  
52, p: 70-79
- 55 CEDERBLAD and SVENNINGSSEN N. - Plasma carnitine and  
breast milk carnitine intake in premature infants -  
J. Pediatr. Gastro. and Nutr. 1986, 5, p: 616-621
- 56 MITCHELLE E. MADELEINE and SNYDER A. ELISABETH -  
Dietary carnitine effects on carnitine  
concentration in urine and milk in lactating women -  
Am. J. Clin. Nutr. 1991, 54, p: 814-820
- 57 ROVANO LM., SALMENPERA L., ARJOMAR P. and RAIVID  
KO. - Carnitine during prolonged breast feeding -  
Pediatric Research USA 1986, 20, n° 8, p: 806-809
- 58 SNOSWELL AM., LINZELL JL. - Carnitine secretion  
into milk of ruminants - J. Dairy Res. 1975, 42,  
p: 371-380
- 59 FARRELL S., VOGEL J., BIEBER LL. - Entry of acetyl  
L-carnitine into biosynthetic pathways - Biochim.  
Biophys. Acta. 1986, 876, p: 175-7
- 60 SCHMIDT-SOMMERFELD, NOVAK M., PENN D., WIESER PB.,  
BUCH M. - Carnitine and development of newborn  
adipose tissue - Pediatr. res. 1978, 12, p: 660

- 61 WHARTON BA. - Vitamine and mineral requirements in infancy : how can they be determined ? in vitamins and minerals during pregnancy and lactation - Nestle Nutrition workshop series 1988, 16, p: 29-43
- 62 DOSTALORA L., SALMENPERA L. - Vitamine concentration in term milk of european mothers in : vitamins and minerals in pregnancy and lactation - Nestle Nutrition workshop series 1988, 16, p: 275-99
- 63 ANDRE G. (Pédiatre) - ABREGE : Diététique de l'enfant - 3ième tirage, Paris 1991 MASSON, 276 pages
- 64 SULKER EJ., LAFEBER HN., DEGENHART, PRZYREMBEL, SHLOTZER - Effects of high carnitine supplementation on substrate utilization in low-birth-weight infants receiving total parenteral nutrition - Am. J. Clin. Nutr. 1990, 52, p: 889-94
- 65 PENN D., SCHMIDT-SOMMERFELD, WOLF H. - Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition - Early Hum. Dev. 1980, 4, p: 23-24
- 66 MELEGH, KERNER J., SZUCS L., PORPAC ZY. - Feeding preterm infants with L-carnitine supplemented formula - Acta. Paediatrica Hungarica 1990, 30, n° 1, p: 27-41.
- 67 NOVAK MILAN - Carnitine supplementation in soy based formula fed infants - Biol. Neonate 1990, 58, n° 1, p: 89-92
- 68 SMITH RB., SACHAN DS., PLATTSMIER J., FELD N. and LORCH V. - Plasma carnitine alterations in premature infants receiving various nutritional regimes - J. Parenteral and Enteral Nutr. 1988, 12, n° 1, p: 37-42

- 69 PENN D., SCHMIDT-SOMMERFELD, PASCU F. - Decreased tissue carnitine concentrations in newborn infants receiving total parenteral nutrition - J. Pediatr. 1981, 98, p: 976-978
- 70 SCHMIDT-SOMMERFELD, PENN D. and WOLF H.  
-Carnitine blood concentrations and fat utilization in parentally alimented premature newborn infants - J. Pediatr. 1982, 100, p: 260-264
- 71 WITTELS B., BRESSLER R. - Lipid metabolism in the newborn heart - J. Clin. Invest. 1965, 44, p: 1639-1645
- 72 NOVAK M., MONKUS EF., BUCH M., LESMES H., SYLVERIO J. - The effect of L-carnitine supplemented soybean formulas on the plasma lipids of infants - Acta. Clin. Scand. 1983, 517, p: 149-155
- 73 Mc GARRY JD., FOSTER DW. - Regulation of hepatic fatty acid oxydation and ketone body production - Ann. Rev. Biochem. 1980, 49, p: 395-420
- 74 Dictionnaire VIDAL 1993 - 69ième édition, 11, rue Quentin-Bauchart 75384 Paris cedex 08
- 75 Journal Officiel Des Communautés Européennes (91/321/CEE) - Directives de la commission du 14 mai 1991, concernant les préparations pour nourrissons et préparations de suite - Distribué par "l'ALLIANCE 7", 194 rue de Rivoli 75001 Paris
- 76 AGGETT PJ., HASCHKE F., HEINE, HERNELL, KOLETZKO, LAUNIA LA., RUBINO, and TORMO - L-carnitine and fat soluble vitamins in infant formulas - ESPAN COMMITTEE REPORT 1991, p: 887-896
- 77 FRITZ IB. - The effects of muscles extracts on the oxydation of palmitic acid by liver slices and homogenates - Acta. Physiol. Scand. 1955, 34, p: 367-385
- 78 Auteurs non cités - A role for carnitine in medium chain fatty acid metabolism - Nutr. Rev. August 1991, 49, n° 8, p: 243-245

---

ROBIN (François). — La carnitine en diététique infantile. — 82 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1993).

---

**RESUME :**

La carnitine est fournie à l'organisme à la fois par l'alimentation et par synthèse endogène, principalement hépatique et rénale.

Cette substance permet le passage des acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie, où ils subiront la B-oxydation essentielle dans le métabolisme énergétique.

Chez le nourrisson, les mécanismes de synthèse endogène hépatique de la carnitine sont immatures ; en outre, chez le prématuré, les systèmes de captation et de stockage ne sont pas totalement effectifs. Au début de la vie les corps cétoniques sont utilisés comme source d'énergie, et la carnitine est essentielle afin de permettre la métabolisation des lipides accumulés pendant la vie fœtale puis absorbés lors de l'alimentation.

Dans le lait de femme, les concentrations en carnitine suffisent pour assurer un développement normal du nourrisson ; les taux sont identiques chez les mères d'enfants prématurés. Les formules industrielles à base de lait de vache contiennent plus de carnitine que le lait humain. Les préparations à base de protéines de soja méritent une supplémentation.

---

**MOTS CLES :**

- Carnitine.
- Métabolisme : carnitine.
- Nourrisson
- Prématuré.
- Diététique.
- Lactation.

---

**JURY :** Président : Monsieur le Professeur BENEYTOU,  
Professeur des Universités.  
Juges : Monsieur DESMAISON, Maître de Conférences.  
Monsieur BOUTOT, Pharmacien,  
Docteur des Universités.

---