Science & Sports 1998 ; 13 : 17–25
© Elsevier, Paris

Article original

Effets métaboliques de l'association L-carnitine – L-lysine – méthionine contre placebo au cours d'exercices submaximaux

M Reynier, JF Brun, A Orsetti†

Service d'exploration physiologique des hormones et des métabolismes, CHU Lapeyronie, 371, avenue du Doyen-Giraud, 34059 Montpellier cedex, France

(Reçu le 18 juillet 1996 ; accepté le 14 décembre 1996)

Résumé

La L-carnitine est un cofacteur important du métabolisme énergétique. Elle joue un rôle physiologique essentiel dans le métabolisme glucolipidique des tissus, en particulier du muscle et du foie. Nous avons consacré trois protocoles randomisés en double aveugle à une association de L-carnitine, de lysine et de méthionine (cette association amplifiant l'action de la carnitine). Une première étude a porté sur 11 sujets intolérants aux glucides ou diabétiques non insulinodépendants (21-65 ans) dont trois femmes, soumis à un exercice de pédalage. Ils ont réalisé en ordre randomisé quatre séances de pédalage submaximal de 15 minutes, avant et après 1 mois de placebo (A) ou 1 mois de L-carnitine (2 g/j) associée à 2 g/j de ses acides aminés précurseurs (B), séparés par 15 jours de *wash-out*. La carnitine diminue les sensations de faiblesse musculaire et de myalgies et accroît W_{170} ($p < 0,01$) et VO_{2max} ($p < 0,05$) en comparaison avec le placebo. Une seconde étude a porté sur dix volontaires (cinq hommes et cinq femmes, âge moyen : 27 ans, poids : 55-80 kg, taille : 160-181 cm). Ils ont réalisé en ordre randomisé deux séances de pédalage de 60 minutes à 55 % de la fréquence cardiaque maximale théorique, tantôt avec un placebo (A), tantôt avec l'association carnitine-lysine-méthionine (B) à 800 mg/j administrée pendant 2 jours. Les résultats montrent que pour une fréquence cardiaque analogue maintenue à plateau sur 1 heure, l'intensité de l'effort perçu (échelle de Borg) ne différait pas entre les deux groupes. En dehors de quelques dissociations mineures sur l'évolution de la lactatémie et de la glycémie, cette étude ne fait pas apparaître de différence significative entre le traitement placebo (A) et le traitement par la carnitine-lysine-méthionine (B). Dans une troisième étude, 20 sujets intolérants aux glucides ou diabétiques non insulinodépendants (7 hommes et 13 femmes, âge : 25-65 ans) ont réalisé en ordre randomisé une hyperglycémie provoquée intraveineuse après 48 heures de placebo ou de l'association susdite (800 mg/j) et nous avons mesuré la sensibilité à l'insuline (SI) par la méthode du *minimal model*. L'association à base de carnitine augmentait l'insulinosensibilité (qui passe de $2,03 \pm 0,47$ à $5,3 \pm 1,41 \cdot min^{-1}/(\mu U/mL) \times 10^{-4}$; $p < 0,05$), l'efficience insulinique basale (passant de $0,18 \pm 0,03$ à $0,43 \pm 0,1 \times 10^{-2} \cdot min^{-1}$) et la tolérance globale aux sucres mesurée par le produit pic d'insuline x insulinosensibilité (qui passe de $34,8 \pm 10,3$ à $79 \pm 20,6 \times 10^{-2} \cdot min^{-1}$; $p < 0,05$). Ces résultats ne montrent de bénéfice de la L-carnitine que chez des sujets présentant faiblesse musculaire et myalgies dans le cadre de troubles du métabolisme glucidique. Dans ce cas, les effets observés pourraient partiellement s'expliquer par l'augmentation de sensibilité à l'insuline observée dans la troisième étude et, d'une manière générale, par l'activité (transport et épuration) de la carnitine vis-à-vis d'une accumulation excessive (lipotoxicose) d'acyl-CoA tissulaires. © 1998, Elsevier, Paris.

carnitine / exercice / insulinosensibilité / *minimal model*

Summary – Metabolic effects of L-carnitine, L-lysine methionin during maximal exercise. *L-carnitine is necessary for fuel metabolism, mostly in muscle and liver. We performed three double blind randomized studies on an association of L-carnitine, lysine and methionin, ie, a synergistic association which improves carnitine efficiency. The first study was an exercise protocol in 11 subjects with impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus (age 21–65 years) including three women. They performed in random order four submaximal 15 minute sessions on a cycloergometer, either before and after 1 month placebo treatment (A) or 1 month L-carnitine treatment (2 g/d) associated with 2 g/d of lysine and methionin (B). A 15-day washout period was scheduled between these 2 months. L-carnitine decreases the feelings of muscular weakness and myalgia while it increases exercise aerobic performance (fig 2) as evaluated by W_{170} ($P < 0.01$) and VO_{2max} ($P < 0.05$) compared to placebo. The second study was on ten volunteers (five men, five women, mean age 27 years, weight 55–80 kg, height 160–181 cm). They performed in random order two 60-minute cycling sessions at 55% of theoretical maximal heart rate either after placebo treatment (A), or 800 mg/d of carnitine-lysine-methionin treatment (B) over two days. Results : for a similar heart rate maintained at steady state for 1 h, the rating of perceived exertion (Borg's scale) was not different between the two groups. Besides some minor differences in blood lactate and glucose kinetics, the study failed to demonstrate any significant difference between placebo (A) and carnitine-lysine-methionin (B). In the third study, 20 subjects with impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus (17 men, 13 women, age 25–65 years) underwent in random order an intravenous glucose tolerance test after 48 h placebo vs carnitine-lysine-methionin (800 mg/d) with calculation of insulin sensitivity (SI) with a 'minimal model' procedure. Carnitine-lysine-methionin increased SI (from 2.03 ± 0.47 to $5.3 \pm 1.41 \times 10^{-4} \cdot min^{-1}/[\mu U/mL]$ $P < 0.05$), basal insulin efficiency (from 0.18 ± 0.03 to $0.43 \pm 0.1 \times 10^{-2} \cdot min^{-1}$) and the overall glucose tolerance as measured by insulin peak x insulin sensitivity (from 34.8 ± 10.3 to $79 \pm 20.6 \times 10^{-2} \cdot min^{-1}$ $P < 0.05$). Conclusions : these results show beneficial effects of L-carnitine only in subjects with muscular weakness or myalgia resulting from disorders of carbohydrate homeostasis. In these cases the effects we observed might be in part explained by the improvement in insulin sensitivity as demonstrated in the third protocol. Overall, a clearing effect of carnitine for excess acyl-CoA accumulation in tissues (lipotoxicosis) as suggested by recent literature may be the general explanation. © 1998, Elsevier, Paris.*

carnitine / exercise / insulin sensitivity / minimal model

La L-carnitine est un cofacteur physiologique du métabolisme énergétique. Elle a été découverte il y a plus de 90 ans à partir d'extraits de viande [14] et a longtemps été considérée comme une vitamine. La L-carnitine est le cofacteur indispensable au transport des acides gras à longue chaîne à travers la membrane mitochondriale [12]. Ce transport est catalysé par un système de transférases. Elle a également un rôle d'épuration dans les situations de production excessive d'acides organiques intracellulaires liés au coenzyme A (acyl-CoA). Elle contribue ainsi à maintenir un taux de coenzyme A libre suffisant et à éviter l'accumulation d'acyl-CoA pouvant perturber le métabolisme cellulaire [23].

Les déficits majeurs (congénitaux) en carnitine entraînent des troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne, responsables de myopathies, d'hypoglycémies non cétosiques au jeûne et à l'exercice et de cardiomyopathies. Dans ces cas, la supplémentation par L-carnitine entraîne une amélioration marquée des troubles.

Des déficits secondaires acquis s'observent dans les ischémies musculaires ou myocardiques, dans les insuffisances respiratoires et chez les hémodialysés. La supplémentation en L-carnitine améliore la tolérance à l'exercice, montrant ainsi le rôle que joue le déficit en L-carnitine dans la « maladie secondaire du muscle » propre à ces états morbides.

Des apports nutritionnels réduits [19, 20], notamment chez le sujet âgé [9], de même qu'une activité sportive intense [15] aboutissent à des déficits relatifs en carnitine.

Il a été montré chez l'homme que l'administration de L-carnitine peut augmenter l'utilisation tissulaire du glucose. Chez le volontaire sain, soumis à une hyperglycémie euglycémique, la carnitine entraîne une stimulation de l'utilisation globale du glucose ($6,56 \pm 0,6$ vs $5.57 \pm 0,44$ mg de glucose/min/kg, soit + 17 %) [11]. Chez le diabétique de type II, la carnitine entraîne une augmentation de l'utilisation globale de glucose ($4,05 \pm 0,37$ vs $3,52 \pm 0,36$ mg de glucose/min/kg) ainsi qu'une diminution significative du lactate circulant [8].

Par ailleurs, il a été montré que l'action pharmacologique de la L-carnitine est potentialisée par l'administration conjointe de lysine qui, avec la méthionine, constitue le principal précurseur de sa synthèse endogène [22]. Cette

association confère à la carnitine un haut rendement d'action, c'est-à-dire qu'une activité équivalente peut être obtenue avec des doses environ deux fois plus faibles de carnitine.

Nous avons étudié les effets d'une préparation de L-carnitine associée à la lysine et à la méthionine (carnitine-LM) dans trois études sur l'adaptation métabolique à l'exercice et sur l'assimilation des glucides de sujets intolérants aux glucides ou normoglucotolérants.

MATÉRIEL ET MÉTHODES *(tableau I)*

Première étude

L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets de la carnitine-LM prescrite pendant 1 mois sur le métabolisme énergétique et la fonction contractile du muscle chez des sujets intolérants aux glucides ou diabétiques non insulinodépendants (DNID). Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés de 18 à 65 ans, être diabétiques ou intolérants aux glucides depuis au moins 6 mois, et se plaindre de fatigue musculaire, de douleur musculaire ou de contractures musculaires. Étaient exclus les cas de fort déséquilibre glycémique (hémoglobine glycosylée excédant 150 % de la normale de notre centre) ou les patients présentant des complications dégénératives du diabète (rétinopathie, néphropathie avec albuminurie, artériopathies, myocardiopathie). Onze sujets intolérants aux glucides ou diabétiques non insulinodépendants (21-65 ans), dont trois femmes, ont été soumis à un exercice de pédalage. Ils ont réalisé en ordre randomisé quatre séances de pédalage submaximal de 15 minutes, avant et après 1 mois de placebo (A) ou 1 mois de carnitine-LM (B) 800 mg/j, séparés par 15 jours de *wash-out*. Un bilan réalisé à quatre reprises (début et fin de phase placebo et début et fin de phase carnitine) permettait de préciser les effets de l'association étudiée. Le bilan de base comprenait : formule sanguine, vitesse de sédimentation, ionogramme, créatinine, ferritine, cholestérol, triglycérides, *retinol-binding globuline*, hémoglobine glycosylée, anticorps anti-insuline. Un test de pédalage triangulaire submaximal sur cycle ergomètre (dernier palier à 85 % de la fréquence cardiaque maximale) était effectué aux quatre visites, avec prélèvements pour lactates, cortisol, carnitine libre et totale, glycémie, CPK, LDH, insuline. L'évolution de la fonction musculaire était évaluée à l'aide d'un ergomètre mesurant la force isométrique de préhension (fabriqué par le JP Micallef à l'Inserm U103). Un questionnaire séméiologique appréciait la fatigue, la douleur et les courbatures, toutes trois évaluées de 0 à 4 (0 = rien ; 1 = peu ; 2 = fréquent et modéré ; 3 = fréquent et fort ; 4 = très sévère). Un score total additionnant ces trois notes était également calculé pour apprécier la dysfonction musculaire. L'intensité de l'effort perçu était cotée lors du test avec l'échelle de Borg à 10 points [3].

Tableau I. Caractéristiques des sujets des trois études (moyenne ± SEM).

	Étude 1	*Étude 2*	*Étude 3*
Sexe (M/F)	8/3	7/4	7/13
Âge (ans)	42,8 ± 2	27,5 ± 2,8	53,5 ± 2,9
Poids (kg)	81,3 ± 3,6	66,1 ± 2,1	79,01 ± 2,4
Taille (cm)	162,95 ± 1,05	168,72 ± 2,4	164 ± 2
IMC (kg/m²)	30,57 ± 1,4	23,12 ± 0,6	28,97 ± 1,14

Deuxième étude

Dix volontaires (cinq hommes et cinq femmes, âge moyen : 27 ans, poids : 55-80 kg, taille : 160-181 cm) ont réalisé en ordre randomisé en double aveugle contre placebo deux séances de pédalage espacées de 1 semaine. Les sujets étaient à jeun de la nuit. Le protocole de pédalage correspondait à un exercice prolongé doux inspiré de Jenkins et al [16], soit 60 minutes à 55 % de la fréquence cardiaque maximale théorique. La veille du test ils avaient consommé deux gélules le matin et deux gélules le soir. Le jour de l'épreuve ils consommaient quatre gélules 30 minutes avant l'effort. Ces gélules contenaient soit du placebo (A), soit l'association de principes actifs (B) à raison de 200 mg/gélule de carnitine ce qui correspondait à 800 mg/j.

Le protocole d'exercice proposé par Jenkins et al [16] permet d'évaluer la régulation de l'insulinosécrétion pendant l'exercice en termes de « sensibilité de la cellule B pancréatique au glucose » selon un modèle mis au point par Jenkins et al [16]. Ce modèle est basé sur le calcul de la pente « a » de la relation linéaire entre insulinémie et glycémie :

$$I = a.G + c$$

où G et I sont respectivement la glycémie et l'insulinémie aux différents temps du test, « a » étant exprimé en mU/mmol.

Troisième étude

Vingt sujets intolérants aux glucides ou diabétiques non insulinodépendants (7 hommes et 13 femmes, âge : 25-65 ans) ont réalisé en ordre randomisé une hyperglycémie provoquée intraveineuse après 48 heures de placebo ou de carnitine-LM (800 mg/j) et nous avons mesuré la sensibilité à l'insuline (SI) par la méthode du *minimal model*.

Calcul de W_{170}

La relation linéaire entre fréquence cardiaque et puissance développée lors du pédalage permet de calculer leur capacité de travail aérobie (W_{170}), définie par la puissance (en W/kg de poids corporel) développée à une fréquence car-

diaque de 170/min (calcul par la méthode des moindres carrés) [21, 27].

Mesure de l'insulinosensibilité

Une évaluation simplifiée de la sensibilité à l'insuline et de la réponse β-pancréatique au glucose a été réalisée à l'aide du modèle « HOMA » (*homeostatic model assessment*) qui fournit un index d'insulinorésistance (IR) à partir des valeurs de base de glycémie (G_o) et d'insulinémie (Io) à jeun :

$$IR = I_o / (22.5\ e^{-\log Go})$$

Dans la troisième étude, la sensibilité à l'insuline a été déterminée par la méthode du *minimal model* [2] sur hyperglycémie provoquée intraveineuse. Le glucose (0,5 g/kg, solution à 30 %) est injecté lentement durant 3 minutes au pli du coude. Un bolus d'insuline (0,03 U/kg) est injecté par voie intraveineuse juste après la 20e minute. Un protocole de prélèvements rapprochés aux temps 1, 3, 4, 6, 8, 10, 15, 19, 20, 22, 24, 30, 41, 70, 90 et 180 minutes après le début de l'infusion de glucose est utilisé. Par régression exponentielle entre 10 et 19 minutes, la pente de la décroissance glycémique (coefficient Kg) est déterminée. Ce Kg décrit l'assimilation du glucose par l'organisme et dépend de trois facteurs : la sécrétion d'insuline (appréciée au début du test avant injection d'insuline) ; la sensibilité à l'insuline SI et l'assimilation glucidique indépendante de toute variation de l'insulinémie Sg. Ces paramètres sont liés par le jeu d'équations différentielles suivant qui correspond à la description simplifiée la plus juste de l'assimilation glucidique selon les travaux de Bergman [2] :

$$dG(t)/dt = -[p1 + X(t)]\,G(t) + p1\,Gb$$
$$G(0) = Go$$
$$dX(t)/dt = -\,p2\,X(t) + p3\,[I(t) - Ib]$$
$$X(0) = 0$$

où G (t) et I (t) sont les concentrations de glucose et d'insuline, X (t) est un paramètre théorique décrivant de façon globale l'action de l'insuline après sa sortie du compartiment vasculaire, et p1, p2 et p3 sont les paramètres décrivant la cinétique de ces variables. Go est la glycémie initiale théorique que l'on aurait si le glucose était instantanément réparti dans toute son aire de diffusion au moment de l'injection. Gb et Ib sont les valeurs plasmatiques basales de glucose et d'insuline. Le paramètre p1 représente Sg, c'est-à-dire la décroissance glycémique indépendante de toute élévation de l'insulinémie. p3 et p2 déterminent la cinétique de l'insuline, respectivement entrant et sortant dans le compartiment X (t) où elle agit. La sensibilité SI à l'insuline mesure l'action de l'insuline sur l'assimilation glucidique (décroissance glycémique rapportée aux valeurs d'insulinémie) et est donc égale à - p3/p2. Le programme d'ajustement par optimisation itérative « TISPAG » réalisé et amélioré dans notre équipe [4–7] permet de définir le meilleur jeu de paramètres p1, p2 et p3 qui, appliqué aux équations de Bergman, décrit au plus près les variations combinées d'insuline et de glycémie mesurées chez le sujet. L'efficience glucidique Sg représente donc la décroissance glycémique qui se produirait en l'absence de toute élévation d'insulinémie. Elle se décompose en deux parties :

– l'efficience insulinique basale (*basal insulin effectiveness* ou BIE) : BIE = SI x Ib ;

– l'efficience glucidique à insulinémie zéro (*glucose effectiveness at zero insulin* GEZI) : GEZI = Sg - BIE.

RÉSULTATS

Première étude (intolérants aux glucides, DNID)

La carnitine-LM diminue les sensations de faiblesse musculaire et de myalgies évaluées sur l'échelle analogique numérique *(figure 1)*. Alors que le placebo n'a pas d'effet, la fatigue baisse de 31 % ($p < 0{,}02$), les courbatures diminuent de 60 % ($p < 0{,}05$), l'endolorissement diminue de 44 % ($p < 0{,}01$). L'échelle globale de méforme musculaire (somme des trois échelles précédentes) montre une amélioration de 48 % ($p < 0{,}01$) *(tableau II)*.

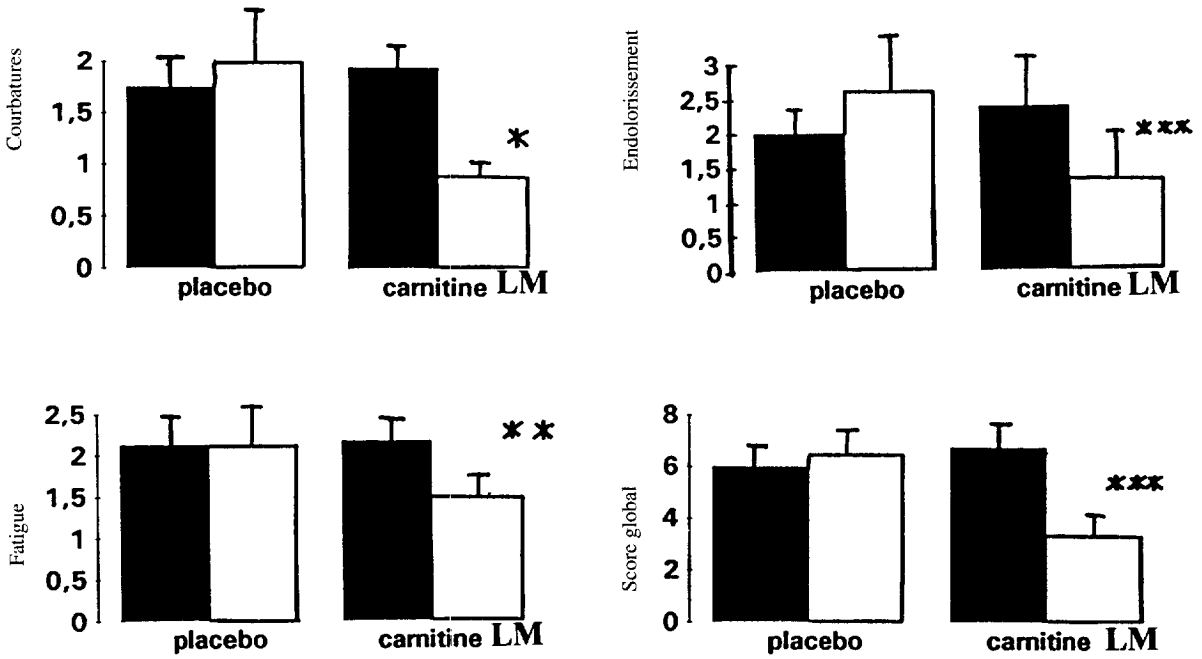
La force isométrique de préhension ne change ni après carnitine-LM ni après placebo. Alors que le placebo est sans effet, la carnitine-LM accroît W_{170} ($p < 0{,}01$) et VO_{2max} ($p < 0{,}05$) *(figure 2)*.

Les réponses métaboliques et hormonales au test d'effort submaximal ne montrent pas d'effet significatif de la carnitine-LM. Les réponses de glycémie, lactates, cortisol sont superposables *(tableau III)*. La carnitine plasmatique totale a augmenté dans les conditions basales de 19 % après traitement ($p < 0{,}05$) et n'a pas changé après placebo. La carnitine plasmatique libre n'a varié ni après traitement ni après placebo. L'exercice ne fait significativement varier ni la carnitine libre ni la carnitine totale.

L'index de résistance à l'insuline HOMA [18] n'a pu être calculé que dans cinq séquences placebo et sept séquences carnitine-LM. Sous placebo, les valeurs passent de 4,38 ± 1,06 à 8,.08-4,06 sans changement significatif (quatre augmentations et une baisse). Sous carnitine-LM, elles passent de 6 ± 1,22 à 5,3 ± 2,5, c'est-à-dire une tendance non significative à la réduction (cinq réductions et deux valeurs augmentées).

Deuxième étude (volontaires sains)

Il n'y a pas de différence entre la force maximale isométrique de préhension mesurée sous placebo (A) et celle mesurée sous la préparation de carnitine-LM (B) (444,45 ± 36,7 N sous placebo et 447 ± 34,7 sous carnitine-LM). Pour une fréquence cardiaque analogue maintenue à plateau sur 1 heure, l'intensité de l'effort perçu (échelle de Borg) ne différait pas entre les deux groupes (2,71 ± 0,19 sous A



Test de Wilcoxon $*p < 0{,}05$; $**p < 0{,}02$; $***p < 0{,}01$

Fig 1. Comparaison des effets du placebo et de l'association carnitine-LM sur la perception subjective (échelle analogique numérique) de courbatures, d'endolorissement et de myalgies. Colonne blanche : avant traitement ; colonne noire : après traitement.

contre 2,59 ± 0,19 sous B, non significatif). Le travail effectué (aire des puissances développées) était plus bas sous B (156,81 ± 17,6 contre 176,5 ± 17,4 kJ, $p < 0{,}01$).

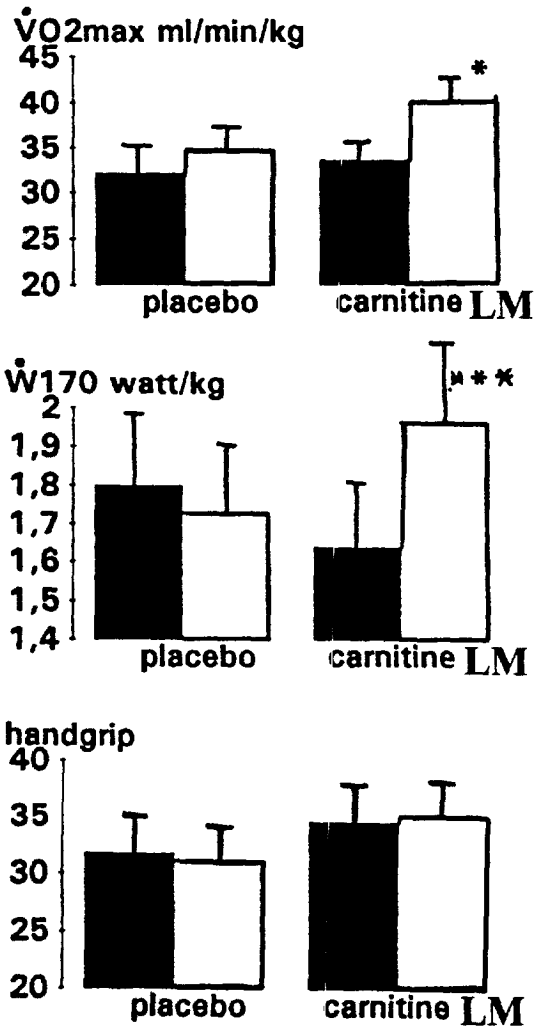
La lactatémie après un pic initial à la 10e minute s'abaisse peu à peu au cours de l'exercice et reste légèrement plus basse sous A ($p < 0{,}05$ à la 30e minute). À l'arrêt de celui-ci, elle s'abaisse entre la 60e et la 70e minute sous A ($p < 0{,}02$) et reste inchangée sous B.

L'abaissement classique de la glycémie dans ce type d'exercice s'observe bien dans le groupe carnitine ($p < 0{,}05$ à 60 minutes) mais pas sous placebo. Cependant, les glycémies sous A sont plus basses ($p < 0{,}02$ au repos, $p < 0{,}05$ à 60 minutes). L'analyse de la sensibilité de la cellule β-pancréatique au glucose à l'aide de la pente de la proportionnalité glucose-insuline [16] ne montre pas d'effet net de la carnitine. Les pentes sont voisines, passant de 11,4 à 7,7. La mesure de l'insulinosensibilité par l'HOMA selon Matthews et al [18] ne montre pas de modification significative mais une tendance aux frontières de la significativité à la réduction de l'index IR

Tableau II. Comparaison des effets du placebo et de la carnitine-LM sur l'état de forme des patients de la première étude.

	Placebo	*Carnitine-LM*
Force de préhension (N)		
Avant	31,8 ± 6	34,6 ± 5
Après	31,2 ± 5,6	35,2 ± 6
Fatigue		
Avant	2,1 ± 0,4	2,2 ± 1,5
Après	2,1 ± 0,5	1,5 ± 0,3**
Douleur		
Avant	2 ± 0,4	2,4 ± 0,4
Après	2,6 ± 0,5	1,3 ± 0,3***
Courbatures		
Avant	1,7 ± 0,3	1,9 ± 0,4
Après	2 ± 0,5	0,9 ± 0,2*
Échelle globale		
Avant	6 ± 0,5	6,5 ± 0,8
Après	6,7 ± 1,4	3,3 ± 0,8***

Fatigue, douleurs, coubatures et appréciation globale de la méforme sont exprimées en unités arbitraires à l'aide d'une échelle analogique numérique (cf texte). Avant et après : avant ou après traitement. $*p < 0{,}05$; $**p < 0{,}02$; $***p < 0{,}01$.



Test de Wilcoxon $*p < 0{,}05$, $***p < 0{,}01$

Fig 2. Comparaison des effets du placebo et de l'association carnitine-LM sur la performance réalisée lors d'un exercice submaximal sur ergocycle (W_{170} et VO_{2max}) ainsi que sur la force isométrique de préhension (*handgrip*). Colonne blanche : avant traitement ; colonne noire : après traitement.

d'insulinorésistance, qui passe de 2,21 ± 0,59 à 1,76 ± 0,32 (non significatif).

Troisième étude (intolérants aux glucides et DNID) *(tableau IV)*

La *figure 3* montre que la carnitine-LM augmente (+ 261 %) l'insulinosensibilité (qui passe de 2,03 ± 0,47

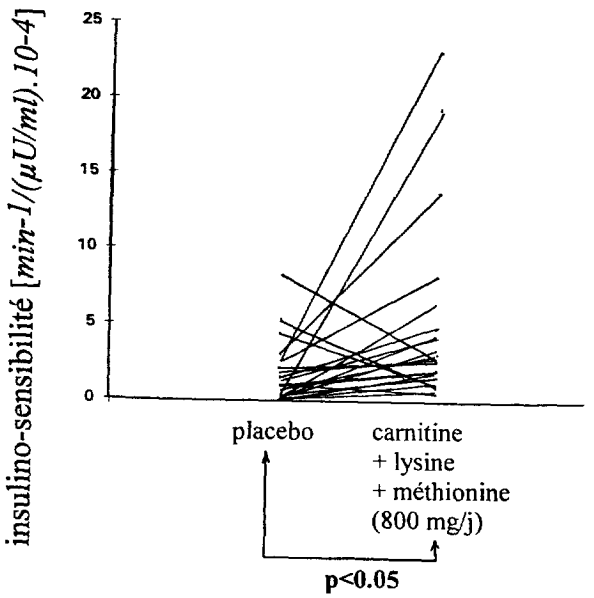


Fig 3. Comparaison des effets du placebo et de l'association carnitine-LM sur la sensibilité à l'insuline mesurée par le *minimal model*.

à 5,3 ± 1,41 x 10^{-4}·min^{-1}/[µU/mL], $p < 0{,}05$). Elle augmente aussi l'efficience insulinique basale (passant de 0,18 ± 0,03 à 0,43 ± 0,1 x 10^{-2}·min^{-1} et la tolérance globale aux sucres mesurée par le produit pic d'insuline x insulinosensibilité (qui passe de 34,8 ± 10,3 à 79 ± 20,6 x 10^{-2}·min^{-1}, $p < 0{,}05$).

Si l'on considère le sous-groupe des 12 sujets intolérants aux glucides ou diabétiques non insulinodépendants *(tableau V)*, l'augmentation de SI est encore plus nette, ce paramètre étant plus que quintuplé (+ 537 % $p < 0{,}01$). Cela amplifie notablement l'action suprabasale de l'insuline AIRgxSI qui se multiplie par 6 ($p = 0{,}01$). Le *tableau VI* montre que chez les huit autres sujets étudiés (obèses à tolérance glucidique normale ou sujets présentant une valeur de SI basse sans intolérance aux glucides) on observe une augmentation de Sg (+ 26 %, $p < 0{,}05$) mais Si n'est pas significativement corrigée. Là aussi l'action suprabasale de l'insuline AIRgxSI augmente (+ 91 %, $p < 0{,}05$).

Lorsque les dix sujets diabétiques sont considérés isolément, les deux seuls paramètres modifiés sont :
- SI (qui passe de 0,81 ± 0,12 à 3,8 ± 1,31, $p < 0{,}02$) ;
- BIE (qui passe de 0,04 ± 0,001 à 0,31 ± 0,09, $p < 0{,}05$).

DISCUSSION

Les trois études présentées ici montrent que la carnitine-LM améliore la symptomatologie myalgique et accroît modérément l'aptitude physique (mesurée par W_{170} et VO_{2max}

Tableau III. Comparaison des effets du placebo et de l'association carnitine-LM sur les réponses biologiques à un exercice submaximal chez les patients de la première étude.

	Temps 0 min	*Temps 15 min*	*Temps 35 min*
Glycémie (mmol/L)			
Avant placebo	4,68 ± 0,21	4,56 ± 0,12	4,8 ± 0,22
Après placebo	6,61 ± 1,28	5,61 ± 1,2	4,7 ± 0,21
Avant carnitine-LM	5,1 ± 0,15	4,72 ± 0,21	5,18 ± 0,25
Après carnitine-L	6,2 ± 1,26	4,7 ± 0,21	6,05 ± 0,93
Lactatémie (mmom/L)			
Avant placebo	1,81 ± 0,47	4,55 ± 0,78	2,4 ± 0,3
Après placebo	1,90 ± 0,47	4,6 ± 1,04	2,26 ± 0,57
Avant carnitine-LM	1,97 ± 0,28	3,98 ± 0,86	3,13 ± 0,81
Après carnitine-L	2,08 ± 1,77	6,05 ± 1,18	3,7 ± 0,67
Carnitinémie totale (mmol/L)			
Avant placebo	58,4 ± 2,8	61,6 ± 3,56	56,4 ± 4,7
Après placebo	56,4 ± 23,3	56,8 ± 3,55	60,8 ± 6,08
Avant carnitine-LM	52,16 ± 3,6	53,83 ± 3,86	55,5 ± 2,78
Après carnitine-L	62,16 ± 12,6*	67,83 ± 8,26	70,33 ± 9,62
Carnitinémie libre (mmol/L)			
Avant placebo	43 ± 2,7	45,8 ± 2,52	40,6 ± 2,47
Après placebo	43 ± 3,2	46,8 ± 4,75	44,8 ± 4,78
Avant carnitine-LM	36,16 ± 6,7	40,5 ± 3,04	39,3 ± 2,7
Après carnitine-L	46 ± 9,53	44,5 ± 9,37	38 ± 10,8
Cortisolémie (mmol/L)			
Avant placebo	10,8 ± 0,7	11,6 ± 2,7	11,35 ± 1,72
Après placebo	8,7 ± 1,6	9,6 ± 26	14,98 ± 4,51
Avant carnitine-LM	11,8 ± 1,7	10,75 ± 1,54	12,2 ± 2,69
Après carnitine-L	10,6 ± 1,2	10,93 ± 2,23	14,65 ± 4,26

*$p < 0,05$ par rapport à la valeur avant carnitine

Tableau IV. Paramètres calculés à partir de l'HGPIV chez les 20 sujets de la troisième étude (moyenne ± SEM).

	Avant carnitine-LM	*Après carnitine-LM*	
Insulinémie basale (µU/mL)	11 ± 1,2	10,7 ± 1,1	
$Kg_{4\text{-}19}$ (min^{-1} x 10^{-2})	1,35 ± 0,11	1,46 ± 0,14	
Efficience glucidique (min^{-1} x 10^{-2})	1,98 ± 0,14	2,05 ± 0,16	
Insulinosensibilité (min^{-1} x 10^{-4}/[mU/mL])	2,03 ± 0,47	5,3 ± 1,41	$p < 0,05$
BIE (min^{-1} x 10^{-2})	0,18 ± 0,03	0,43 ± 0,1	$p < 0,05$
I 1 + 3 (µU/mL)	59,5 ± 9,9	56,6 ± 6,2	
AIRg x SI (min^{-1} x 10^{-2})	34,8 ± 10,3	79 ± 20,6	$p < 0,05$

$Kg_{4\text{-}19}$: décroissance exponentielle du glucose entre 4 et 19 minutes lors de l'HGPIV ; SI : insulinosensibilité ; I 1 + 3 : somme des insulinémies à 1 et 3 minutes après glucose intraveineux ; AIRg x SI : constante de tolérance glucidique (produit du pic précoce d'insuline par la sensibilité insulinique).

Tableau V. Paramètres calculés à partir de l'HGPIV chez les 12 sujets diabétiques ou intolérants aux sucres de l'étude (moyenne ± SEM).

	Avant carnitine-LM	*Après carnitine-LM*	
Insulinémie basale (µU/mL)	12,6 ± 1,1	12,2 ± 1,7	
$Kg_{4\text{-}19}$ (min^{-1} x 10^{-2})	1,31 ± 0,13	1,16 ± 0,15	
Efficience glucidique (min^{-1} x 10^{-2})	2,01 ± 0,15	1,74 ± 0,17	
Insulinosensibilité (min^{-1} x 10^{-4}/[mU/mL])	0,76 ± 0,15	4,08 ± 1,5	$p < 0,01$
I 1 + 3 (µU/mL)	54,41 ± 17,7	46,7 ± 7,5	
AIRg x SI (min^{-1} x 10^{-2})	7,27 ± 2,36	47,6 ± 20,8	$p < 0,01$

$Kg_{4\text{-}19}$: décroissance exponentielle du glucose entre 4 et 19 minutes lors de l'HGPIV ; SI : insulinosensibilité ; I 1 + 3 : somme des insulinémies à 1 et 3 minutes après glucose intraveineux ; AIRg x SI : constante de tolérance glucidique (produit du pic précoce d'insuline par la sensibilité insulinique) appelé aussi « action suprabasale de l'insuline ».

Tableau VI. Paramètres calculés à partir de l'HGPIV chez les huit sujets non intolérants aux sucres de la troisième étude (moyenne ± SEM).

	Avant carnitine-LM	*Après carnitine-LM*	
Insulinémie basale (µU/mL)	10,6 ± 1,57	9 ± 0,5	
$Kg_{4\text{-}19}$ (min^{-1} x 10^{-2})	1,44 ± 0,21	1,88 ± 0,17	$p < 0,05$
Efficience glucidique (min^{-1} x 10^{-2})	1,97 ± 0,28	2,5 ± 0,21	$p < 0,05$
Insulinosensibilité (min^{-1} x 10^{-4}/[mU/mL])	3,55 ± 0,81	7,1 ± 2,52	
I 1 + 3 (µU/mL)	79,67 ± 17,3	72,22 ± 8	
AIRg x SI (min^{-1} x 10^{-2})	70,06 ± 17,6	133,8 ± 35,2	$p < 0,05$

$Kg_{4\text{-}19}$: décroissance exponentielle du glucose entre 4 et 19 minutes lors de l'HGPIV ; SI : insulinosensibilité ; I 1 + 3 : somme des insulinémies à 1 et 3 minutes après glucose intraveineux ; AIRg x SI : constante de tolérance glucidique (produit du pic précoce d'insuline par la sensibilité insulinique).

lors d'un test submaximal) chez des sujets présentant des troubles de la glycorégulation. Lors d'un exercice prolongé chez des volontaires sains, il n'y a de bénéfice significatif ni sur la glycorégulation ni sur l'adaptation à l'exercice physique ni sur les paramètres ergométriques. En revanche, la carnitine-LM améliore la tolérance aux hydrates de carbone en augmentant l'insulinosensibilité et en normalisant le produit pic d'insuline x insulinosensibilité. Ceci s'entrevoit de façon non significative dans la première étude portant sur des sujets diabétiques ou intolérants aux sucres, ce n'est guère apparent dans la seconde étude portant sur des sujets sains, et c'est clairement démontré par l'approche plus sophistiquée utilisant le *minimal model* dans la troisième étude.

Bien que la L-carnitine soit un supplément nutritionnel assez répandu dans les milieux sportifs, l'effet ergogénique potentiel de ce cofacteur reste controversé. Faisant la revue de dix études portant sur cette question, Guézennec [13] en dénombre trois qui mettent en évidence une augmentation de VO_{2max} et quatre qui ne montrent pas d'amélioration de ce paramètre. Seul notre premier travail, qui porte sur des sujets intolérants aux glucides, montre une amélioration de performance. Ces données portent à penser que la L-carnitine n'a d'intérêt pour améliorer la performance physique que dans le cas du syndrome de pléthore métabolique.

Le syndrome de pléthore métabolique, qui englobe les états d'insulinorésistance avec hyperinsulinémie (syndrome X de Reaven) [24], l'obésité androïde et le diabète de type II, semble être caractérisé par un engorgement cellulaire en acyl-CoA à longue chaîne que Prentki et Corkey [23] proposent de nommer glucolipoxie, puisqu'il résulte des effets intracellulaires d'un apport trop massif de glucides et de lipides à la mitochondrie. L'état de lipotoxicose ainsi créé par l'accumulation des acyl-CoA intracellulaires est à même d'entraîner au niveau du muscle une insulinorésistance et au niveau du pancréas une élévation de l'insulinosécrétion. Il est remarquable de noter que dans les études présentées ici, cinq cas d'hyperinsulinisme marqué ont été nettement réduits sous carnitine-LM.

Au niveau du foie, Prentki et Corkey postulent que l'accumulation des acyl-CoA entraînerait une augmentation de production de glucose, mais la littérature suggère plutôt l'inverse, puisque les acyl-CoA inhibent plusieurs étapes de la néoglucogenèse : pyruvate carboxylase, glutamate et malate déshydrogénase [10].

La L-carnitine ayant précisément comme propriété de permettre l'incorporation des acyl-CoA à longue chaîne dans la mitochondrie et d'épurer par voie sanguine et urinaire les acyl-CoA à chaîne plus courte, il est logique de supposer que les effets de la carnitine-LM chez les sujets « glucolipoxiques » sont liés à une réduction de l'accumulation intracellulaire excessive des acyl-CoA.

L'augmentation de SI après carnitine-LM chez les sujets intolérants aux glucides ou DNID (+ 537 %) est à comparer avec l'effet de la metformine (+ 56 % dans l'étude de Scheen et al [26]) avec l'effet d'une normalisation pondérale après perte de 38 kg (+ 93 % dans l'étude de Lethiexhe et al [17]), avec l'effet d'un exercice submaximal de 15 minutes (+ 119 % chez des sédentaires sains [5] et + 488 % chez des DNID [6]).

CONCLUSIONS

Les résultats des études présentées ici montrent que la carnitine-LM (carnitine associée à ses acides aminés précurseurs), d'une part, améliore l'aptitude à l'exercice physique et la symptomatologie myalgique et, d'autre part, diminue la résistance à l'insuline chez les sujets qui présentent faiblesse musculaire et myalgies, dans le cadre de troubles du métabolisme glucidique. Les effets observés peuvent s'expliquer par l'activité (transport et épuration) de la carnitine vis-à-vis des acyl-CoA qui, en s'accumulant en excès [23] créent une lipotoxicose au niveau de tissus tels que le pancréas (cellules β), le foie et les muscles.

En revanche, chez l'individu normal pratiquant des exercices d'intensité et de durée modérées, en rapport avec ses capacités, la carnitine ne manifeste pas d'effet biologique appréciable. Cette absence d'activité de la carnitine chez le sujet équilibré a été soulignée antérieurement [15, 25].

RÉFÉRENCES

1 Anonyme. Carnitine deficiency. *Lancet* 1990;335:631-32
2 Bergman RN. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal model approach. *Diabetes* 1989;38:1512-27
3 Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exercise* 1982;14:377-81
4 Brun JF, Fédou C, Monnier JF, Jourdan N, Orsetti A. Relationships between insulin resistance measured with the minimal model and microalbuminuria in type 2 (non-insulin dependent) diabetics. *Endocrinol Metab* 1995;2:203-3
5 Brun JF, Guintrand-Hugret R, Boegner C, Bouix O, Orsetti A. Influence of short submaximal exercise on parameters of glucose assimilation analyzed with the minimal model. *Metabolism* 1995;44 833-40
6 Brun JF, Monnier JF, Jourdan N, Orsetti A. Correction de l'insulino-résistance sans changement de l'efficience glucidique après exercice submaximal bref chez des DNIDs [Abstract]. *Diabetes Metab* 1995;21:
7 Brun JF, Bouix O, Monnier JF et al. Increased insulin sensitivity and basal insulin effectiveness in postprandial reactive hypoglycaemia. *Acta Diabetol* 1996; 33:1-6
8 Capaldo B, Napoli R, DiBonito P, Albano G, Saccà L. Carnitine improves peripheral glucose disposal in non-insulin dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;14:191-6
9 Cederblad G, Blund AC, Holm J, Scherten T. Carnitine concentration in relation to enzymes activities and substrate utilization in human skeletal muscles. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36:547-52
10 Engel A. Carnitine deficiency syndrome and lipid storage myopathies. In: Engel A, Anker B, eds. *Myology, basic and clinical.* New York: Mc Graw Hill Book Co, 1986:1663-96
11 Ferrannini E, Buzzigoli G, Bevilacqua Boni C et al. Interaction of carnitine with insulin-stimulated glucose metabolism in humans. *Am J Physiol* 1988;255:E946-52 (*Endocrinol Metab* 1988;18:E946-52)
12 Fritz IB. Action of Carnitine on long-chain fatty acid oxidation by liver. *Am J Physiol* 1959;197:297-304
13 Guézennec CY. Faut-il donner de la carnitine aux sportifs. *Cah Nutr Diet* 1994;29:172-7
14 Gulewitsch WI, Krimberg R. Zur kenninis der extraktivstoffe der muskelnn. II Mitteilung uber das carnitin. *Hoppe Seyler's Z Physiol Chem* 1905;45:326-30
15 Harichaux P, Jullien H, Libert JP. Activité physique et carnitine : le mythe et la réalité. *Méd Sport* 1994;68:197-207
16 Jenkins AB, Furler SM, Bruce DG, Chisholm DJ. Regulation of hepatic glucose output during moderate exercise in non-insulin dependent diabetes. *Metabolism* 1988;37:966-72
17 Letiexhe MR, Scheen AJ, Gérard PL, Desaive C, Lefèbvre PJ. Postgastroplasty recovery of ideal body weight normalizes glucose and insulin metabolism in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:364-9
18 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412-9
19 Mitchell ME. Carnitine metabolismin human subjects. *Am J Clin Nutr* 1978;31:293-306
20 Mitchell ME. Carnitine metabolism in human subjects. II. Values of carnitine in biological fluids and tissues of normal subjects. *Am J Clin Nutr* 1978;31:481-91
21 Mocellin R, Lindemann H, Rutenfranz J, Sbresny W. Determination of W170 and maximal oxygen uptake in children by different methods. *Acta Paediat Scand* 1971;217(suppl):13-7
22 Pierrefiche G, Reynier M, Laborit H. Carnitine action on neuromuscular disturbances in the fasting rat: potentiation by L-lysine. *Pharmacology* 1993;46:33-42
23 Prentki M, Corkey BE. Are the β-cell signaling molecules malonyl-CoA and cytosolic long-chain acyl-CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM? *Diabetes* 1996;45:273-83
24 Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
25 Reynier M. Contribution à l'étude théorique et expérimentale des propriétés biologiques de la carnitine. *Agressologie* 1963;4:361-72
26 Scheen AJ, Lethiexhe MR, Lefèbvre PJ. Effects of metformin in obese patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Revs* 1995;11:S69-S80
27 Wahlund H. Determination of physical working capacity. *Acta Med Scand 1948;215:1-78*