

# Implications et intérêt potentiel de l'arginine comme pharmaconutriments chez le malade de réanimation

## Implications and potential interest in pharmaconutrition with arginine in the intensive care patients

J. Boisramé-Helms · G. Meyer · F. Meziani · M. Hasselmann

Reçu le 11 mars 2012 ; accepté le 29 mars 2012  
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** L'arginine, acide aminé non essentiel, est le substrat de différentes enzymes, dont l'arginase et la NO synthétase. Elle est le précurseur de la synthèse de l'urée, du monoxyde d'azote (NO), de la créatine et de l'agmatine. Chez l'adulte, l'arginine est de ce fait impliquée dans de nombreuses fonctions biologiques, aussi bien dans la physiologie que dans la pathologie, et notamment dans l'immunité cellulaire, la synthèse de protéines et la cicatrisation. Au cours des dernières années, l'arginine et les inhibiteurs de l'arginase ont ainsi suscité un engouement particulier et ont été étudiés sur différents modèles animaux. L'intérêt de la supplémentation entérale ou parentérale en arginine en pathologie reste pourtant controversé. Ce travail constitue une mise au point sur les différentes propriétés de l'arginine pour tenter d'identifier la place de cet acide aminé en thérapeutique.

**Mots clés** L-arginine · Monoxyde d'azote · Inflammation · Immunonutrition

**Abstract** Arginine is a nonessential amino acid and the substrate for different enzymes, including arginase and nitric oxide (NO) synthase. It is the precursor for the synthesis of urea, NO, creatine, and agmatine. In adults, arginine is involved in many biological functions, both in physiology and pathology, including cellular immunity, protein synthesis, and wound healing. Over the past years, arginine and arginase inhibitors have thus aroused a particular interest and were studied in different animal models. However, a supplementation with arginine in pathology remains controversial.

---

J. Boisramé-Helms · F. Meziani · M. Hasselmann (✉)  
Service de réanimation, nouvel hôpital civil, hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France  
e-mail : michel.hasselmann@chru-strasbourg.fr

J. Boisramé-Helms · G. Meyer · F. Meziani  
UMR 7213 CNRS, faculté de pharmacie, université de Strasbourg, Illkirch, France

This review focuses on the different properties of arginine to try to investigate the exact place of this amino acid in therapy.

**Keywords** L-arginine · Nitric oxide · Inflammation · Immunonutrition

### Introduction

L'arginine est un acide aminé impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques, dont l'immunité cellulaire, la synthèse de protéines et la cicatrisation. Au cours des dernières années, la supplémentation ou, à l'inverse, la restriction en arginine ont tour à tour été proposées et étudiées dans différentes pathologies mais restent sujet à controverse.

### Métabolisme et propriétés biochimiques de l'arginine

Chez l'homme adulte, l'arginine est un acide aminé non essentiel, dont le métabolisme est complexe et les actions multiples. L'arginine est en effet impliquée dans la synthèse de l'urée, du monoxyde d'azote (NO), de la créatine et de l'agmatine. Elle est le substrat de quatre enzymes : l'arginase, la NO synthétase (NOS), l'arginine/glycine amidotransférase et l'arginine décarboxylase. Cet acide aminé participe donc à de nombreuses fonctions biologiques, aussi bien en physiologie qu'en pathologie [1].

L'arginine provient majoritairement du recyclage des protéines par l'organisme. Elle est également apportée par les protéines de l'alimentation pour 20 à 25 %, et issue d'une synthèse de novo pour 10 à 15 % [2,3]. Cette synthèse repose sur deux enzymes, l'argininosuccinate synthétase et l'argininosuccinate lyase, qui transforment la citrulline en argininosuccinate puis en arginine. La principale source

endogène d'arginine provient de la citrulline absorbée au niveau rénal [4]. Contrairement à l'adulte, l'arginine est un acide aminé essentiel chez le nouveau-né, chez qui l'axe intestin-rein devient progressivement fonctionnel après le sevrage de l'allaitement maternel. Les cellules épithéliales de l'intestin grêle produisent dès lors de la citrulline à partir principalement de glutamine et de glutamate. Celle-ci est libérée dans la circulation générale puis convertie en arginine par les tubules proximaux du rein [1].

Le transport transmembranaire de l'arginine se fait par diffusion facilitée dépendante du potentiel de membrane, via un transporteur de haute affinité, le système  $y^+$  qui est très peu exprimé au niveau hépatocytaire à l'état basal, ce qui constitue un facteur limitant du métabolisme de l'arginine. Ce système, pH-indépendant, est activé par l'accumulation intracellulaire d'arginine et par différents stimuli, tels que le *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  et des constituants des membranes bactériennes comme le lipopolysaccharide (LPS) [4]. Lorsqu'elle est présente à forte concentration, l'arginine peut être prise en charge par des systèmes de transport secondaires ou par diffusion non saturable ( $b^{0,+}$ ,  $B^{0,+}$  et  $y^+L$ ) [5].

L'arginine est métabolisée par l'arginase qui catalyse sa conversion en L-ornithine, un métabolite clé du cycle de l'urée. Il existe deux isoformes de l'arginase, codées par des gènes distincts : l'arginase cytosolique, exprimée principalement au niveau hépatique et jouant un rôle important dans la détoxification de l'ammoniaque et l'arginase mitochondriale, exprimée dans les tissus extrahépatiques et impliquée notamment dans la biosynthèse de l'ornithine, de la proline et du glutamate [1]. La NOS constitue une deuxième voie de dégradation de l'arginine, en citrulline et en NO [4].

### Arginine, régulateur du cycle de l'urée

L'urée est le principal produit d'élimination du métabolisme azoté. La consommation de 100 g de protéines produit tous les jours environ une mole d'ammonium ( $NH_4^+$ ), dont l'élimination se fait au niveau hépatocytaire via une cascade de réactions biochimiques appelées cycle de l'urée [4]. En présence d'adénosine triphosphate (ATP), l'ammonium est transformé dans la mitochondrie en carbamyl-phosphate par la carbamyl-phosphate synthétase de type I ; l'ornithine transcarbamylase catalyse ensuite la condensation du carbamyl-phosphate avec l'ornithine pour donner la citrulline qui sera exportée dans le cytoplasme et va se condenser avec l'acide aspartique en présence d'ATP, pour donner de l'arginosuccinate. Celui-ci est converti en arginine et en acide fumarique et finalement l'arginine est hydrolysée en ornithine et en urée. La régulation à court terme du cycle de l'urée est assurée par le N-acétylglutamate, qui active la carbamyl-phosphate synthétase de type I. Le N-

acétylglutamate est formé à partir de glutamate grâce à la N-acétylglutamate synthétase, activée par l'arginine. Celle-ci joue donc un rôle essentiel dans la modulation de l'uréogénèse [4].

### Arginine, précurseur du monoxyde d'azote

L'oxydation du groupement guanidine de l'arginine par la eNOS est à l'origine de la production de NO, un gazotransmetteur sécrété par les cellules endothéliales, au rôle primordial en physiologie et en pathologie. Le NO est également libéré de manière continue au niveau des vaisseaux sanguins en réponse aux forces de cisaillement générées par l'écoulement du sang au contact de l'endothélium. Il est à l'origine d'une vasodilatation dite flux-dépendante. La eNOS est exprimée de manière constitutive dans les cellules endothéliales de vaisseaux sanguins et répond à divers stimuli, tels que les forces de cisaillement ou le peroxyde d'hydrogène. L'activité de cette enzyme dépend de la présence de calcium et de la calmoduline [6]. Les forces de cisaillement peuvent également activer la eNOS, indépendamment de l'élévation du calcium intracellulaire, par phosphorylation de résidus sérines par la voie PI3-Kinase/Akt. L'activation de la eNOS, indépendamment d'une élévation de la concentration de calcium intracellulaire, peut être observée avec des stimuli non mécaniques, comme le facteur de croissance endothélial (VEGF) et les estrogènes.

L'expression de la iNOS se produit dans les états pathologiques inflammatoires, comme le sepsis, et correspond à une synthèse d'enzyme de novo, après stimulation par des produits bactériens et/ou des médiateurs immuno-inflammatoires tels le TNF- $\alpha$ , l'interleukine-1 (IL-1) ou l'interféron-gamma (IFN- $\gamma$ ). La iNOS est soluble et présente dans différents types cellulaires – macrophages, cellules musculaires lisses vasculaires, cellules endothéliales notamment. Son activité catalytique est indépendante du calcium, bien que la calmoduline soit fortement liée à cette enzyme et son expression régulée au niveau transcriptionnel. La quantité de NO produite par cette isoforme serait près de mille fois celle produite par les NOS constitutives et contribuerait à l'action cytotoxique des macrophages activés par les endotoxines bactériennes.

Les effets du NO sont multiples et résultent de sa capacité à traverser les membranes cellulaires rapidement et sans modifications. Une fois produit, il diffuse hors de la cellule endothéliale vers les cellules musculaires lisses, les macromolécules et les cellules du sang circulant. Le NO module de manière indirecte l'expression de nombreux gènes, tels que ceux codant pour le facteur de croissance des macrophages (M-CSF) et le VEGF, les cytokines (telle que l'IL-8), les cytoadhésines (telles que l'*Intercellular adhesion molecule-1* [ICAM-1], le *Vascular cell adhesion protein-1* [VCAM-1] ou la E-sélectine), les médiateurs de l'inflammation telles

que iNOS ou la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) ou les métalloprotéinases de la matrice. Le NO inhibe l'activation, l'adhésion et l'agrégation des plaquettes à l'endothélium. Il inhibe l'adhésion des leucocytes et la migration trans-endothéliale des monocytes, l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Il inhibe la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, limitant ainsi l'épaississement de la média. Au niveau vasculaire, le NO participe à la relaxation du muscle lisse via le guanosine monophosphate cyclique (GMPc) [7].

### L'arginine dans les grandes fonctions métaboliques

De nombreuses fonctions métaboliques sont modulées par l'arginine, en particulier celles participant à la défense de l'hôte contre un agent pathogène. La voie de l'arginase, qui convertit l'arginine en urée et ornithine, est à l'origine de la formation de polyamines endogènes par décarboxylation de l'ornithine, avec génération de putrescine, puis de spermidine et de spermine [8]. Les polyamines sont des molécules cationiques qui interviennent dans de nombreuses fonctions physiologiques, telles que la division cellulaire, la réplication de l'ADN, la régulation du cycle cellulaire et l'immunité. Elles sont également impliquées dans la réparation de la matrice extracellulaire, l'adhésion cellulaire et certaines voies de signalisation. Un déficit en polyamines peut donc être délétère, mais leur accumulation l'est également, avec l'induction d'apoptose et de transformations cellulaires [9]. La synthèse de polyamines est majorée par différents stimuli associés à la croissance et à la prolifération cellulaire et régulée par la quantité d'ornithine décarboxylase. Par ailleurs, l'induction de l'arginase et la carence en arginine qui en découle pourraient être responsables de l'activité cytotoxique des macrophages activés [10]. L'agmatine est une polyamine synthétisée par décarboxylation de l'arginine (arginine décarboxylase), qui peut inhiber l'activité de la iNOS. L'administration d'agmatine chez des rats endotoxémiques prévient le collapsus cardiovasculaire et améliore la dysfonction rénale associée au sepsis. Dans le même type de modèle murin, elle augmente la survie des souris [11]. Enfin, le métabolisme de l'ornithine via l'ornithine aminotransférase génère de la proline, composant essentiel du collagène.

Les macrophages activés convertissent l'arginine en citrulline, en NO et en espèces réactives du nitrogène, ce qui constitue le premier mécanisme cytotatique ou cytotoxique des macrophages contre les agents pathogènes exogènes ou les cellules tumorales [12]. Par ailleurs, l'expression des enzymes dégradant l'arginine est régulée au sein des macrophages par les lymphocytes T : les lymphocytes T helper 1 (Th1) induisent la iNOS via l'interféron gamma et les lymphocytes T helper 2 (Th2) induisent l'expression de l'ar-

ginase via les interleukines Il-4, Il-10, et Il-13 [13]. Enfin, l'expression de l'arginase et la déplétion en arginine qui en découle pourraient être responsables d'une immunosuppression, en altérant la fonction des lymphocytes T, l'arginine étant indispensable à la réponse immunitaire cellulaire médiée par les lymphocytes Th1 et Th2 [14].

### Arginine et synthèse de la créatine

Une autre voie du catabolisme de l'arginine est la synthèse de la créatine qui fournit les phosphates pour la régénération de l'ATP dans le muscle. La glycine amidinotransférase est une enzyme mitochondriale, principalement exprimée au niveau rénal et pancréatique, qui transfère le groupement guanidine de l'arginine à la glycine pour former du guanidinoacétate et de l'ornithine. Le guanidinoacétate est méthylé dans le cytosol par la guanidinoacétate N-méthyltransférase pour former la créatine, elle-même phosphorylée par les muscles squelettiques et les cellules nerveuses pour former finalement la créatinine [3].

### Arginine et sepsis

L'implication de l'arginine dans les différents métabolismes a suscité un engouement particulier pour cet acide aminé, en particulier dans le domaine du métabolisme protéique et des systèmes immunitaire et anti-infectieux. Les différents niveaux d'implication de l'arginine aident à comprendre l'importance des déficits acquis en cet acide aminé et la place que pourrait avoir une supplémentation en arginine dans certaines situations pathologiques. C'est le cas en particulier du sepsis, au cours duquel plusieurs études ont montré qu'il existait une diminution des taux sanguins et tissulaires d'arginine [15–17] et que la mortalité était augmentée chez les patients septiques ayant une argininémie basse [18]. Au cours du sepsis, l'hypoargininémie est due en partie à une diminution des apports alimentaires et à des altérations de l'absorption gastro-intestinale de l'arginine [19]. Mais elle est due surtout à une diminution de la synthèse de novo de cet acide aminé et à une augmentation de son catabolisme. La diminution de production est liée à une moindre biodisponibilité de la citrulline, normalement convertie en arginine, dont la concentration plasmatique baisse de plus de 50 % chez le malade septique [15,20]. Au cours du sepsis, la production intestinale de citrulline est diminuée car la glutamine, à partir de laquelle elle est normalement synthétisée, est « consommée » par les cellules immunitaires [20,21]. La diminution de l'argininémie est due également à l'augmentation du catabolisme de l'arginine, utilisée par les cellules immunitaires et métabolisée par différents systèmes enzymatiques, notamment les arginases [22] et la iNOS, dont l'expression est stimulée par les cytokines pro-inflammatoires.

La baisse de l'argininémie est due également à une augmentation du transport cellulaire de l'arginine dans les états cataboliques dont fait partie le sepsis [23].

## Effets du déficit en arginine au cours du sepsis et du choc septique

### Effets cardiovasculaires et microcirculatoires

Le choc septique succède au sepsis, syndrome clinique résultant de la réponse systémique de l'organisme à une infection sévère. Il est caractérisé par une hypotension persistante réfractaire au remplissage vasculaire nécessitant le recours aux catécholamines pouvant se compliquer d'une défaillance multiviscérale, facteur essentiel de mortalité au cours du sepsis sévère et du choc septique [24]. Dans cette situation d'agression, l'arginine devient un acide aminé essentiel [25] et pourrait contribuer à la physiopathologie de la défaillance d'organe. Celle-ci met en jeu à la fois des anomalies de la coagulation et de la perfusion et une atteinte cytotoxique directe des agents infectieux ou des produits dérivés de l'infection. Le processus inflammatoire est associé à un dysfonctionnement vasculaire, en partie dû à une altération de la vasorelaxation endothélium-dépendante [26–28], liée à une perte d'activité du NO sur la paroi vasculaire. En tant que précurseur du NO, l'arginine joue un rôle primordial dans la physiopathologie du choc septique. Une méta-analyse réalisée chez des patients septiques a mis en évidence que les taux plasmatiques d'arginine étaient diminués, indépendamment de la présence d'un traumatisme associé ou d'un contexte postopératoire, ce qui pourrait contribuer à une altération significative des fonctions endothéliale et immunitaire chez ces patients [17]. Une étude de cohorte observationnelle réalisée chez des patients en choc septique ou cardiogénique a montré qu'un déséquilibre, à l'admission des patients, entre les taux d'arginine, dont dépend en partie la production de NO via la NOS, et de diméthylarginine asymétrique (DMAA), inhibiteur endogène de la NOS, était associé aux défaillances circulatoire et viscérale et avait une valeur prédictive de mortalité [29]. Ce déséquilibre est lié à un déficit en arginine, les concentrations de DMAA étant normales. L'hypoargininémie serait donc impliquée dans les dysfonctions endothéliale et cardiaque, prémices de la défaillance multiviscérale qui participe à l'hypoperfusion organique [30].

Au cours du sepsis, la eNOS à la phase initiale, puis l'activation de la iNOS avec diminution de l'expression de la eNOS [31–33], peuvent conduire à une surproduction de NO. Celui-ci joue un rôle majeur dans l'hyporéactivité vasculaire induite par l'endotoxémie comme cela a été montré dans plusieurs modèles expérimentaux [34,35]. La surproduction de NO altère également la réactivité microvasculaire

chez des patients en choc septique [36]. En plus de ses effets sur le tonus vasomoteur, le NO inhibe l'activation et l'adhésion des plaquettes à l'endothélium [7]. La relaxation vasculaire endothélium-dépendante excessive est liée à une altération des récepteurs de surface cellulaire endothéliaux, à un dysfonctionnement des voies de transduction de signal et à une diminution ou dégradation de la eNOS par les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$ , par les espèces réactives de l'oxygène ou par des endotoxines bactériennes [37]. Dans un modèle de choc septique, Wang et al. ont ainsi montré que l'inhibition de l'activité biologique du TNF- $\alpha$  protège la fonction endothéliale vasculaire [38]. Par ailleurs, lors d'un sepsis, d'autres stimuli tels que le peroxy-nitrite (ONOO-), l'hypoxie, l'acidose ou l'hyperlactatémie, sont capables d'activer les canaux potassiques ATP-dépendants endothéliaux. Une activation exagérée de ceux-ci peut entraîner une hyperpolarisation cellulaire avec inhibition des canaux calciques voltage-dépendants responsable, secondairement, d'une relaxation cellulaire excessive et d'une vasodilatation qui conduisent à l'hypotension et à l'hyporéactivité vasculaire [39].

Le NO jouant un rôle majeur dans la dysfonction cardiovasculaire du choc septique, l'intérêt d'inhibiteurs du NO a d'abord paru évident. Plusieurs études ont ainsi évalué les effets d'une supplémentation en arginine ou d'analogues de l'arginine (L-arginine monométhylée), afin d'inhiber les NOS de façon compétitive et non sélective. Mais toutes ces études ont été décevantes, ne montrant aucun bénéfice et, pour certaines d'entre elles, mettant même en évidence une surmortalité dans les groupes supplémentés en arginine [40–42]. Dans une autre logique, il est possible que le NO, par le recrutement de la microcirculation qu'il induit, par la place qu'il tient dans la modulation des interactions entre les leucocytes et l'endothélium et par ses effets vasodilatateurs sur les microvaisseaux, puisse être bénéfique au cours du sepsis. Or, bien que la surproduction de NO secondaire à la régulation positive de la iNOS contribue à une hypotension artérielle dans le sepsis, l'inhibition non sélective de la NOS aggrave l'altération de la perfusion microvasculaire. Les mécanismes sous-jacents passent par une majoration de l'adhésion leucocytaire et plaquettaire, par l'augmentation des microthromboses et de la perméabilité microvasculaire, par la diminution du flux sanguin splanchnique et myocardique, l'ensemble générant des défauts d'oxygénation tissulaire [43]. Une étude de phase III randomisée contrôlée sur les inhibiteurs non sélectifs de la NOS a été arrêtée prématurément en raison d'une mortalité accrue dans le groupe d'inhibition de la NOS [42]. Trzeciak et al. suggèrent donc que, dans le sepsis, la régulation positive de la production de NO est peut-être adaptative, et par là, protectrice [43].

La physiopathologie des effets potentiellement délétères de l'arginine au cours du sepsis sévère n'est pas connue, mais pourrait s'expliquer par l'induction de la iNOS via



une cascade de cytokines. La supplémentation en arginine augmenterait alors de façon très importante la production vasculaire et cardiaque de NO, responsable d'une vasoplégie par effondrement des résistances vasculaires et d'une diminution du débit cardiaque, aggravant l'état de choc. Le NO peut également être métabolisé en peroxynitrite, un puissant oxydant cellulaire, majorant la défaillance viscérale [7].

### Effets sur la fonction immunitaire

Au cours des états d'agression et en parallèle de ses effets vasculaires et microcirculatoires, l'arginine intervient également dans la fonction immunitaire cellulaire. L'arginine participerait ainsi à la réponse immune innée [44,45]. Chez les patients septiques, des taux élevés d'antagonistes compétitifs endogènes de l'arginine, liés à une activité accrue de la DMAA, ont été mis en évidence [29,46–48]. Munder et al. ont montré que les polynucléaires neutrophiles peuvent inhiber les réactions immunitaires des lymphocytes T, via une libération massive d'arginase et un déficit en arginine secondaire. Cette immunosuppression pourrait constituer un mécanisme régulateur, visant à limiter une réponse immune excessive ou inadéquate. Cependant, l'inhibition pharmacologique de l'arginase par les polynucléaires neutrophiles en situation inflammatoire, pourrait restituer la fonction des cellules immunitaires [49] et la supplémentation en arginine serait susceptible de diminuer cet état d'immunosuppression [50]. Les taux plasmatiques d'arginine pourraient varier en fonction du stade du sepsis, d'un profond déficit aux stades précoces à des niveaux progressivement croissants avec la gravité du sepsis et l'apparition d'une défaillance multiviscérale. La supplémentation en arginine devrait donc être bénéfique chez des patients septiques peu graves [51], et délétère, avec l'induction d'une surmortalité, aux stades avancés du choc septique [52,53].

### Effets sur la synthèse protéique et la cicatrisation

En activant la voie du *mammalian target of rapamycin* (mTOR) dans le muscle squelettique, l'arginine augmente la synthèse protéique [54] et diminue la protéolyse [55]. En cas de déficit en cet acide aminé, les mécanismes de cicatrisation sont altérés, alors qu'une supplémentation les améliore [56]. Les effets positifs de l'arginine passent en partie par la production de NO qui tient une place déterminante dans les mécanismes de lutte contre l'infection au niveau de la plaie. Le NO a également des effets bénéfiques sur la cicatrisation via deux métabolites, les nitrites et les nitrates, dont les concentrations locales influencent l'accumulation de collagène dans une cicatrice [57]. L'inhibition des NOS diminue le dépôt de collagène et la résistance de cicatrices expérimentales [58]. Par ailleurs, l'arginine permet les synthèses de proline, d'hydroxyproline qui en dérive et de

polyamines qui sont essentielles pour la cicatrisation et pour la qualité mécanique des cicatrices [9,57,59].

### Supplémentation en arginine au cours du sepsis

Depuis plusieurs années, il existe une controverse encore non résolue portant sur l'intérêt ou, a contrario, la toxicité d'une supplémentation en arginine des patients septiques. Si différentes études ont bien montré l'intérêt d'une supplémentation en arginine sur l'immunité de l'animal agressé [60–62], les données sont bien plus parcellaires chez les animaux septiques. Chez l'homme, il n'existe pas d'étude portant sur la supplémentation exclusive en arginine au cours du sepsis. Toutes les études publiées ont analysé les effets de mélanges de nutrition entérale incluant plusieurs pharmacnutriments, dont l'arginine. Elles ont permis de montrer, après des résultats encourageants en traumatologie [63], qu'en chirurgie carcinologique digestive, une nutrition périopératoire incluant une supplémentation en arginine, huiles de poissons et nucléotides, réduisait les complications infectieuses [64]. Après les recommandations canadiennes indiquant ce type de pharmac nutrition en chirurgie [53], la dernière actualisation des recommandations francophones, réalisée sous forme de recommandations formalisées d'experts, préconise une pharmac nutrition périopératoire chez les malades dénutris devant bénéficier d'une chirurgie carcinologique digestive lourde [65].

En réanimation, l'apport isolé d'arginine n'a pas été étudié. En revanche plusieurs études ont porté, comme en chirurgie, sur l'apport de nutrition entérale enrichie en pharmacnutriments incluant de l'arginine. Dans une méta-analyse réalisée en 2001, Heyland et al., reprenant la vingtaine d'études alors publiées, concluaient à une réduction des complications infectieuses et de la durée de séjours chez les patients traités par une diète immunostimulante [53]. Mais deux ans plus tard, un coup d'arrêt fut porté à ce bel enthousiasme quand Bertolini et al. rapportèrent une franche surmortalité (44,4 vs 14,3 %) chez les patients en sepsis sévère recevant une immunonutrition par rapport à ceux nourris par nutrition parentérale [52]. L'analyse de ces résultats fit porter la responsabilité de cette surmortalité à l'arginine, considérant qu'elle avait, par la surproduction de NO qu'elle entraîne, favorisé l'hyporéactivité vasculaire et la pérennisation du choc septique.

Ainsi, tant que de nouvelles études ne viendront pas lever le doute qui pèse sur la supplémentation en arginine au cours du sepsis, elle restera proscrite dans cette situation. Ce doute a même été renforcé par la mise à disposition du clinicien d'un mélange de nutrition entérale appauvrie en arginine réputé indiqué en réanimation, alors même qu'aucune étude n'a pour le moment montré l'intérêt clinique d'une telle

manipulation nutritionnelle. Étant donné l'importance physiologique de cet acide aminé dans les grandes fonctions de défense de l'organisme, il est peut-être dommage de priver le patient d'une telle supplémentation. Seules des études cliniques permettraient de lever cette ambiguïté.

## Conclusion

L'arginine est un acide aminé important, impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques et dont le rôle a été étudié dans de multiples pathologies. Un déficit en arginine peut apparaître au décours d'agressions de l'organisme, comme le sepsis, les traumatismes sévères ou les chirurgies majeures du fait d'une libération pathologique d'arginase à partir des polynucléaires neutrophiles. Si un déficit en arginine semble généralement délétère, l'intérêt d'une supplémentation en arginine en pathologie reste obscur et mal codifié. Les effets bénéfiques potentiels de cette supplémentation incluent la sécrétion d'hormones anaboliques, la stimulation de la fonction immunitaire (lymphocytes T, principalement), la détoxification de l'ammoniaque et l'amélioration de la cicatrisation. Dans le sepsis, la supplémentation en arginine n'est pas recommandée, tandis qu'elle est bénéfique en périopératoire dans la chirurgie carcinologique digestive chez les patients dénutris.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Coman D, Yapfite-Lee J, Boneh A (2008) New indications and controversies in arginine therapy. *Clin Nutr* 27:489–96
- Morris SM Jr (2004) Enzymes of arginine metabolism. *J Nutr* 134:2743S–2747S; discussion 2765S–7S
- Wu G, Morris SM Jr (1998) Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 336:1–17
- Cynober L, Le Boucher J, Vasson MP (1995) Arginine metabolism in mammals. *Nutr Biochem* 6:402–13
- Grillo MA, Lanza A and Colombatto S (2008) Transport of amino acids through the placenta and their role. *Amino Acids* 34:517–23
- Michel JB, Feron O, Sacks D, Michel T (1997) Reciprocal regulation of endothelial nitric-oxide synthase by  $Ca^{2+}$ -calmodulin and caveolin. *J Biol Chem* 272:15583–6
- Pacher P, Beckman JS, Liaudet L (2007) Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 87:315–424
- Klein D, Morris DR (1978) Increased arginase activity during lymphocyte mitogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 81:199–204
- Moinard C, Cynober L, de Bandt JP (2005) Polyamines: metabolism and implications in human diseases. *Clin Nutr* 24:184–97
- Currie GA (1978) Activated macrophages kill tumour cells by releasing arginase. *Nature* 273:758–9
- Satriano J, Schwartz D, Ishizuka S, et al (2001) Suppression of inducible nitric oxide generation by agmatine aldehyde: beneficial effects in sepsis. *J Cell Physiol* 188:313–20
- MacMicking J, Xie QW, Nathan C (1997) Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol* 15:323–50
- Munder M (2009) Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *Br J Pharmacol* 158:638–51
- Bronte V, Zanovello P (2005) Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 5:641–54
- Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz NE (2009) Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production. *Am J Clin Nutr* 89:142–52
- Kao CC, Bandi V, Guntupalli KK, et al (2009) Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis. *Clin Sci (Lond)* 117:23–30
- Davis JS, Anstey NM (2011) Is plasma arginine concentration decreased in patients with sepsis? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 39:380–5
- Freund H, Atamian S, Holroyde J, Fischer JE (1979) Plasma amino acids as predictors of the severity and outcome of sepsis. *Ann Surg* 190:571–6
- Gardiner KR, Gardiner RE, Barbul A (1995) Reduced intestinal absorption of arginine during sepsis. *Crit Care Med* 23:1227–32
- Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, et al (1997) Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism. *Nutrition* 13:52S–7S
- Rouge C, Des Robert C, Robins A, et al (2007) Manipulation of citrulline availability in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G1061–G7
- Argaman Z, Young VR, Noviski N, et al (2003) Arginine and nitric oxide metabolism in critically ill septic pediatric patients. *Crit Care Med* 31:591–7
- Pan M, Choudry HA, Epler MJ, et al (2004) Arginine transport in catabolic disease states. *J Nutr* 134:2826S–9S; discussion 2853S
- Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M (2009) Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)* 196:193–222
- Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz NE (2005) The role of arginine in infection and sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 29: S70–S4
- Leclerc J, Pu Q, Corseaux D, et al (2000) A single endotoxin injection in the rabbit causes prolonged blood vessel dysfunction and a procoagulant state. *Crit Care Med* 28:3672–8
- Parker JL, Adams HR (1993) Selective inhibition of endothelium-dependent vasodilator capacity by *Escherichia coli* endotoxemia. *Circ Res* 72:539–51
- Umans JG, Wylam ME, Samsel RW, et al (1993) Effects of endotoxin in vivo on endothelial and smooth-muscle function in rabbit and rat aorta. *Am Rev Respir Dis* 148:1638–45
- Gough MS, Morgan MA, Mack CM, et al (2011) The ratio of arginine to dimethylarginines is reduced and predicts outcomes in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 39:1351–8
- Visser M, Vermeulen MA, Richir MC, et al (2011) Imbalance of arginine and asymmetric dimethylarginine is associated with markers of circulatory failure, organ failure and mortality in shock patients. *Br J Nutr* 1:1–8
- Chauhan SD, Seggara G, Vo PA, et al (2003) Protection against lipopolysaccharide-induced endothelial dysfunction in resistance and conduit vasculature of iNOS knockout mice. *FASEB J* 17:773–5
- Connelly L, Madhani M, Hobbs AJ (2005) Resistance to endotoxin shock in endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) knock-out mice: a pro-inflammatory role for eNOS-derived NO in vivo. *J Biol Chem* 280:10040–6

33. Doursout MF, Oguchi T, Fischer UM, et al (2008) Distribution of NOS isoforms in a porcine endotoxin shock model. *Shock* 29:692–702
34. O'Brien AJ, Wilson AJ, Sibbald R, et al (2001) Temporal variation in endotoxin-induced vascular hyporeactivity in a rat mesenteric artery organ culture model. *Br J Pharmacol* 133:351–60
35. Stoclet JC, Muller B, Andriantsitohaina R, Kleschyov A (1998) Overproduction of nitric oxide in pathophysiology of blood vessels. *Biochemistry (Mosc)* 63:826–32
36. Stoclet JC, Martinez MC, Ohlmann P, et al (1999) Induction of nitric oxide synthase and dual effects of nitric oxide and cyclooxygenase products in regulation of arterial contraction in human septic shock. *Circulation* 100:107–12
37. Zhou M, Wang P, Chaudry IH (1997) Endothelial nitric oxide synthase is downregulated during hyperdynamic sepsis. *Biochim Biophys Acta* 1335:182–90
38. Wang P, Wood TJ, Zhou M, et al (1996) Inhibition of the biologic activity of tumor necrosis factor maintains vascular endothelial cell function during hyperdynamic sepsis. *J Trauma* 40:694–700; discussion 701–1
39. Landry DW, Oliver JA (1992) The ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J Clin Invest* 89:2071–4
40. Bakker J, Grover R, McLuckie A, et al (2004) Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144–002). *Crit Care Med* 32:1–12
41. Watson D, Grover R, Anzueto A, et al (2004) Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144–002). *Crit Care Med* 32:13–20
42. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, et al (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:21–30
43. Trzeciak S, Cinel I, Phillip Dellinger R, et al (2008) Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med* 15:399–413
44. Popovic PJ, Zeh HJ, 3rd and Ochoa JB (2007) Arginine and immunity. *J Nutr* 137:1681S–6S
45. Morris SM Jr. (2010) Arginine: master and commander in innate immune responses. *Sci Signal* 3:pe27
46. O'Dwyer MJ, Dempsey F, Crowley V, et al (2006) Septic shock is correlated with asymmetrical dimethyl arginine levels, which may be influenced by a polymorphism in the dimethylarginine dimethylaminohydrolase II gene: a prospective observational study. *Crit Care* 10:R139
47. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al (2009) Circulating levels of advanced glycation end products (AGE) and interleukin-6 (IL-6) are independent determinants of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with septic shock. *Pharmacol Res* 60:515–8
48. Iapichino G, Umbrello M, Albicini M, et al (2010) Time course of endogenous nitric oxide inhibitors in severe sepsis in humans. *Minerva Anesthesiol* 76:325–33
49. Munder M, Schneider H, Luckner C, et al (2006) Suppression of T-cell functions by human granulocyte arginase. *Blood* 108:1627–34
50. Mizock BA (2010) Immunonutrition and critical illness: an update. *Nutrition* 26:701–7
51. Galban C, Montejo JC, Mesejo A, et al (2000) An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28:643–8
52. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al (2003) Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 29:834–40
53. Heyland DK, Novak F (2001) Immunonutrition in the critically ill patient: more harm than good? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 25:S51–S5
54. Yao K, Yin YL, Chu W, et al (2008) Dietary arginine supplementation increases mTOR signaling activity in skeletal muscle of neonatal pigs. *J Nutr* 138:867–72
55. Frank JW, Escobar J, Nguyen HV, et al (2007) Oral N-carbamylglutamate supplementation increases protein synthesis in skeletal muscle of piglets. *J Nutr* 137:315–9
56. Barbul A, Lazarou SA, Efron DT, et al (1990) Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. *Surgery* 108:331–6; discussion 336–7
57. Witte MB, Barbul A (2003) Arginine physiology and its implication for wound healing. *Wound Repair Regen* 11:419–23
58. Schaffer MR, Tantry U, Gross SS, et al (1996) Nitric oxide regulates wound healing. *J Surg Res* 63:237–40
59. Wu G, Bazer FW, Burghardt RC, et al (2011) Proline and hydroxyproline metabolism: implications for animal and human nutrition. *Amino Acids* 40:1053–63
60. Barbul A, Wasserkrug HL, Yoshimura N, et al (1984) High arginine levels in intravenous hyperalimentation abrogate post-traumatic immune suppression. *J Surg Res* 36:620–4
61. Seifter E, Rettura G, Barbul A, Levenson SM (1978) Arginine: an essential amino acid for injured rats. *Surgery* 84:224–30
62. Sitren HS, Fisher H (1977) Nitrogen retention in rats fed on diets enriched with arginine and glycine. 1. Improved N retention after trauma. *Br J Nutr* 37:195–208
63. Kudsk KA, Minard G, Croce MA, et al (1996) A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 224:531–40; discussion 540–3
64. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, et al (1999) Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 134:428–33
65. Chambrier C, Sztark F, et al (2010) Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 24:145–56