

## Fonctions nutritionnelles et métaboliques de l'arginine

Les régimes utilisés en élevage intensif fournissent suffisamment d'arginine pour satisfaire les besoins des animaux en cet acide aminé. Cependant, l'amélioration de l'état nutritionnel, que des suppléments d'arginine sont susceptibles d'induire dans le cas d'alimentation relativement modérée, associée aux effets bénéfiques en phase post-traumatique, avec une activation des fonctions cicatrisantes, endocrines et immunes, en font un acide aminé doué d'un potentiel biologique remarquable. L'origine de cette activité est à rechercher dans des métabolites dont elle est le précurseur.

Tous les tissus utilisent de l'arginine pour la synthèse de leurs protéines et cet acide aminé est présent dans la plupart des protéines tant animales que végétales (tableau 1). Elle est particulièrement abondante dans les facteurs de transcription eucaryotes, notamment dans leurs domaines de liaison à l'ADN, où, en tant qu'acide aminé basique, sa présence revêt une importance primordiale (Angrand 1993). Mais la fonction métabolique de l'arginine probablement la plus connue est celle qu'elle remplit dans le cycle de l'urée pour l'excrétion de l'azote chez les mammifères (Milner 1985). Au plan nutritionnel, c'est un acide aminé éventuellement indispensable parce que la synthèse endogène qui existe est insuffisante pour assurer un développement tissulaire normal chez la plu-

part des mammifères en croissance (Visek 1986). L'arginine ne constitue toutefois pas un facteur limitant dans le cas des régimes utilisés par les animaux en croissance intensive ; aussi, ne fait-elle pas l'objet de supplémentation particulière. En revanche, l'amélioration de l'état nutritionnel que des suppléments d'arginine sont susceptibles d'induire chez l'animal, dans le cas d'alimentation relativement modérée (Davenport *et al* 1990b), ainsi que dans certaines situations pathologiques

**Tableau 1.** Teneurs en arginine (g/16 g d'azote) de quelques protéines animales et végétales (d'après Pion 1971).

Muscle de porc	6,9
Muscle de veau	6,8
Rat entier éviscéré	7,0
Farine de viande	7,2
Farine de hareng	5,4
Lait de vache	3,5
Lactosérum	2,2
Blé	5,0
Orge	4,9
Mais	4,8
Tourteau arachide	11,4
Tourteau sésame	12,2
Tourteau coprah	11,8
Tourteau soja	7,6
Tourteau tournesol	8,5
Tourteau lin	9,6
Tourteau colza	6,0

### Résumé

L'arginine est un acide aminé qualifié d'éventuellement indispensable, parce que la synthèse endogène rénale qui existe est insuffisante pour permettre une croissance normale au jeune mammifère. Les régimes distribués aux animaux en croissance intensive, avec des niveaux d'ingestion élevés, fournissent suffisamment d'arginine. Cependant en cas d'alimentation modérée, des suppléments d'arginine sont susceptibles d'accroître la rétention azotée. En outre, l'amélioration de l'état nutritionnel permise par l'arginine supplémentaire en phase post-traumatique montre une augmentation importante du besoin dans cette situation de stress, ainsi qu'une implication de cette molécule dans les processus d'accrétion tissulaire. Les différents voies du métabolisme de l'arginine conduisent à des composés tels que l'ornithine, la proline, le glutamate, les polyamines et le NO, dont le potentiel d'action au niveau cellulaire est considérable. Ils sont susceptibles de produire de nombreux effets biologiques et d'expliquer en partie les multiples activités physiologiques autres que nutritionnelles de l'arginine.

aussi bien chez l'homme (Daly *et al* 1988) que chez l'animal (Chyun et Griminger 1984) révèle une activité biologique spécifique. Cette molécule est en effet douée d'un potentiel stimulant sur les fonctions cicatrisantes, immunes et endocrines (Barbul 1986, Park 1993).

Cet article a pour but, d'une part de préciser le rôle nutritionnel de l'arginine et, d'autre part, de mettre en évidence les métabolites issus de son catabolisme, ces composés étant susceptibles de participer à ses multiples potentialités d'action.

## 1 / Synthèse de l'arginine

La synthèse endogène d'arginine existe. Elle permet la survie de la plupart des mammifères recevant une ration sans arginine, sauf le chat (Morris 1985), le furet (Deshmukh et Shope 1983) ou le jeune chiot (Ha *et al* 1978).

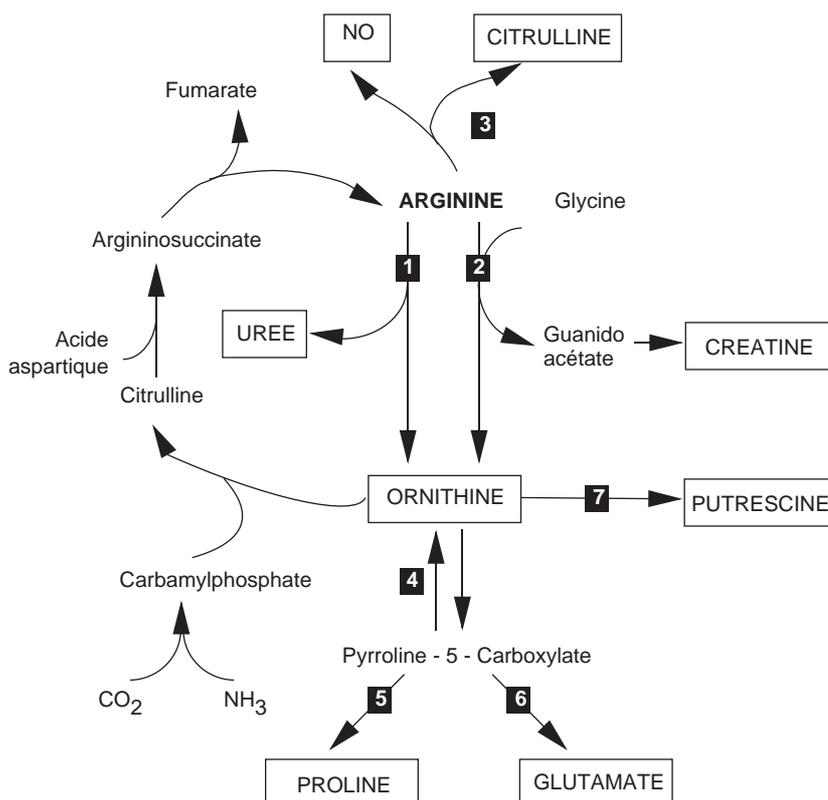
L'arginine apparaît dans le cycle de l'urée et constitue une molécule essentielle du processus d'élimination des ions ammonium (Ratner 1973). Elle est issue du clivage de l'argininosuccinate en arginine et fumarate par une argininosuccinate lyase présente surtout dans le foie des mammifères. L'argininosuccinate provient de la condensation de la citrulline avec l'acide aspartique permise par une argi-

ninosuccinate synthétase. La citrulline est formée à partir du transfert du groupement carbamyl du carbamyl-phosphate sur l'ornithine, catalysé par la L-ornithine transcarbamylase mitochondriale du foie. Le carbamyl phosphate est issu de la condensation des ions ammonium avec les ions bicarbonate, grâce à la carbamyl phosphate synthétase. Dans l'étape terminale du cycle de l'urée, où l'ornithine est restituée, l'urée, qui constitue la forme normale d'élimination des ions ammonium, est formée à la suite de l'hydrolyse de l'arginine par l'arginase (L-arginine amidohydrolase) présente dans le foie de tous les organismes uréotéliques (figure 1). La très forte teneur du foie en arginase, qui scinde l'arginine en ornithine et en urée, interdit toute libération d'arginine d'origine hépatique dans le sang.

Mais l'arginine peut aussi être synthétisée dans le cerveau et surtout dans les reins. Les reins, qui possèdent une activité argininosuccinate synthétase et une faible activité arginase, ont été identifiés comme les principaux fournisseurs d'arginine endogène pour les synthèses protéiques musculaires (Featherston *et al* 1973). Cependant, l'ornithine carbamyl transférase ne se trouve qu'à l'état de trace dans le cerveau et dans les reins (Ratner 1973), qui doivent ainsi synthétiser l'arginine à partir de la citrulline captée dans le sang circulant. La citrulline circulante pourrait provenir du foie (Drotman et Freedland 1972), mais elle y apparaît seulement comme intermédiaire dans le cycle de l'urée et elle n'est pas relarguée normalement par le foie, sauf en cas d'excès d'ornithine et d'ammoniaque (Windmueller et Spaeth 1981). Le site privilégié de la synthèse de la citrulline est l'intestin, où elle constitue le principal produit terminal du métabolisme de la glutamine (Windmueller et Spaeth 1974). Dans l'intestin, la glutamine est capable de fournir d'une part les ions ammonium et d'autre part l'ornithine, via le glutamate, nécessaires pour la biosynthèse de la citrulline (Windmueller et Spaeth 1974). Plus de 25 % de la glutamine digestive sont libérés en citrulline (Windmueller et Spaeth 1980), à cause de l'absence d'activités argininosuccinate synthétase et argininosuccinate lyase dans les cellules de la muqueuse intestinale (Windmueller et Spaeth 1981, Jones 1985), notamment chez l'adulte. En revanche, chez le jeune avant le sevrage, les travaux de Blachier *et al* (1993) ont mis en évidence une possibilité de synthèse d'arginine par l'entérocyte en culture. Alors que l'hypothèse d'une origine microbienne avait été émise pour la carbamyl phosphate synthétase et l'ornithine carbamyltransférase (Jones *et al* 1967), leur présence dans la muqueuse intestinale a depuis été démontrée (Windmueller et Spaeth 1974).

La majorité (environ 80 %) de la citrulline provenant du tractus digestif est captée par les reins (Windmueller et Spaeth 1981), qui sont capables de générer et de libérer de l'arginine dans la circulation. Cependant, cette contribution ne peut être que modeste,

**Figure 1.** Voies métaboliques de l'arginine chez les mammifères. 1 Arginase, 2 Glycine transamidinase, 3 NO synthase, 4 Ornithine aminotransférase, 5 Pyrroline-5 - carboxylase réductase, 6 Pyrroline-5 - carboxylase déshydrogénase, 7 Ornithine décarboxylase.



compte tenu de la faible activité des enzymes concernées dans ce tissu (Featherston *et al* 1973).

Une absence totale d'arginine dans la ration se traduit par une élévation de l'excrétion d'acide orotique dans les urines, qui peut devenir considérable. Ceci a été enregistré aussi bien chez le rat que chez le chien, le chat, le lapin ou le porc (Milner 1985). L'absence d'autres acides aminés impliqués dans le cycle de l'urée, comme l'ornithine ou la citrulline, provoque l'oroto-acidurie (Milner *et al* 1975). En clinique humaine, la déficience en ornithine-transcarbamylase se traduit aussi par une élévation de l'excrétion urinaire d'acide orotique (Bachmann et Colombo 1980). Cet excès d'acide orotique observé à la suite d'une déficience en arginine s'explique d'abord par une raréfaction de l'ornithine, ce qui conduit à une accumulation de carbamyl-phosphate à cause du blocage du cycle de l'urée. Le carbamyl-phosphate est transformé en acide orotique dans le cytoplasme. Normalement, il est utilisé comme précurseur pour la synthèse des nucléotides pyrimidiques. Or, la biosynthèse d'ARN et d'ADN est réduite en cas de déficience en arginine (Milner 1985), peut-être à cause d'une raréfaction des facteurs de transcription cités plus haut, ainsi qu'en raison du manque de polyamines, métabolites de l'arginine via l'ornithine (cf ci-après) indispensables pour la multiplication cellulaire (Sjöholm 1993).

## 2 / Besoins en arginine

L'arginine est considérée comme un acide aminé éventuellement indispensable. Cette caractéristique a été mise en évidence à la suite d'études montrant que si le rat adulte n'a pas besoin d'arginine pour maintenir son équilibre protéique, par contre le jeune rat voit sa croissance nettement améliorée lorsqu'il reçoit de l'arginine dans sa ration (Rose 1949). La synthèse endogène est en fait insuffisante pour assurer une croissance normale chez le jeune et la nécessité d'un apport alimentaire d'arginine pour permettre une croissance et/ou une rétention azotée maximales a été confirmée, aussi bien chez le chiot (Czarnecki et Baker 1984) que chez le chaton (Anderson *et al* 1979), le lapereau (Adamson et Fisher 1976) le porcelet (Anderson *et al* 1984) ou le poulet (Austic et Nesheim 1971). Les tissus en croissance sont le siège d'une multiplication, d'une différenciation et d'une hypertrophie cellulaires intenses. Ces processus impliquent une activité génique exacerbée avec une quantité considérablement accrue de facteurs transcriptionnels régulateurs. Or l'arginine est particulièrement abondante (26 à 40 % des acides aminés) dans les domaines de liaison à l'ADN des facteurs de transcription tels que les produits d'oncogènes ou de gènes fortement impliqués dans les processus de la multiplication et de la différenciation cellulaires (cf revue de Angrand 1993). Elle y tient un rôle capital, puisqu'elle intervient de

par son caractère basique dans la spécificité de la liaison sur les « responsive elements » (séquences de nucléotides) de l'ADN.

L'arginine est classée parmi les substances à très faible toxicité. Chez le rat, la DL50 % de l'arginine est de 18 mM/kg (soit 3,8 g/kg) en injection intrapéritonéale après 24 h de jeûne (Gullino *et al* 1955). Chez l'homme, lorsque l'arginine est utilisée dans les tests d'activité sécrétoire hypothalamohypophysaire, des doses de 0,5 g/kg, conduisant à un total de 30 g d'arginine, sont injectées par voie intraveineuse en 20 à 30 minutes. Cela n'entraîne généralement aucune réaction néfaste et, dans ces conditions, l'utilisation de l'arginine a été considérée comme sans danger, bien que la possibilité de choc anaphylactique ait été signalée (Tiwary *et al* 1973). Mis à part un certain inconfort au niveau gastro-intestinal, l'arginine ingérée en bolus, à des doses pouvant dépasser 30 g par jour, est bien tolérée. Cependant, chez les patients présentant des insuffisances rénales ou hépatiques, des précautions doivent être prises quant à la détermination des doses en cas d'utilisation de l'arginine à des fins thérapeutiques, à cause des risques d'hyperkaliémie et d'hypophosphatémie (Barbul 1986).

## 3 / Supplémentation en arginine

L'effet de la supplémentation en arginine de régimes normalement pourvus en protéines sur les performances et le métabolisme des animaux d'élevage varie selon l'espèce animale utilisée, en relation avec la nature et le niveau d'ingestion des régimes étudiés.

### 3.1 / Effet sur la croissance

Chez les ruminants en croissance, un apport supplémentaire d'arginine aurait un effet plutôt favorable sur la rétention de l'azote (tableau 2). Une très nette augmentation de la rétention azotée a même été observée avec l'arginine chez des génisses recevant un régime supplémenté en azote par de l'urée (Koenig *et al* 1982). L'administration intraveineuse ou postruminale d'arginine s'est traduite dans les deux cas par une augmentation de la production laitière chez la vache (Clark 1975, Chew *et al* 1984). Chez ces animaux, de l'arginine supplémentaire parvenant au niveau duodéal provoque une baisse généralisée de la plupart des acides aminés plasmatiques, sauf le plus souvent pour l'arginine, l'ornithine, voire le glutamate (tableau 3). Cette baisse des acides aminés et en particulier des acides aminés indispensables a parfois été interprétée comme l'indication d'une stimulation de la synthèse protéique sous l'effet de l'arginine (Koenig *et al* 1982, Davenport *et al* 1990b).

Des études très anciennes montrent que, chez le poulet, l'arginine supplémentaire est susceptible d'améliorer la croissance (Wiet-

**La synthèse d'arginine est insuffisante chez le mammifère en croissance.**

**Tableau 2.** Quantités de matière sèche et de protéines ingérées par jour (MSI et PI en % du poids vif) et effet de la supplémentation en arginine chez des animaux en croissance de différentes espèces.

Auteurs	Animal	MSI %PV	PI %PV	ARG %Pr	NR g/j	NR g/kgPV
Guilhermet <i>et al</i> (non publié)	agneau	3,2	0,41	4,5	2,3	0,15
	"	3,2	0,41	16,5	9,0	0,40
Davenport <i>et al</i> 1990a	"	2,9	0,40	4,5	5,6	0,24
	"	2,9	0,40	17,0	6,4	0,26
Davenport <i>et al</i> 1990b	génisse	1,9	0,25	4,5	9,7	0,04
	"	1,9	0,25	17,5	16,9	0,07
	"	1,9	0,25	24,5	18,0	0,08
Anderson <i>et al</i> 1984	porcelet	7,6	1,34	4,5	18,6	1,27
	"	7,5	1,35	13,7	17,6	1,27

ARG□%Pr□: teneur (%) en arginine des protéines, NR□: azote retenu.

**L'arginine peut améliorer les performances des animaux faiblement alimentés.**

lake *et al* 1954, Snyder *et al* 1956). En revanche, aucune amélioration de la rétention azotée n'a été observée chez le porc (tableau 2) et la supplémentation en arginine s'est même parfois traduite par un effet dépressif sur le niveau d'ingestion et le gain de poids (Easter et Baker 1977, Anderson *et al* 1984). Cette diminution des performances a été attribuée à un déficit en lysine (Hagemeier *et al* 1983). Une compétition pourrait exister entre l'arginine et la lysine pour l'absorption intestinale, qui met en jeu un mécanisme de transport commun avec la lysine, l'ornithine et la cystine (Thier *et al* 1965, Buraczewski *et al* 1970). Mais aucune interférence avec la lysine

n'a été observée par Anderson *et al* (1984), qui invoquent plutôt un déséquilibre généralisé en acides aminés dû à l'excès d'arginine. De même, aucun effet favorable d'une supplémentation en arginine sur la vitesse de croissance n'a été enregistré chez le veau préruminant nourri au lait, bien que ce dernier ne soit pas riche en cet acide aminé (Robert 1971).

Il est possible que ces variations, selon l'espèce considérée, soient dues aux différences de quantités d'arginine fournies par le régime du fait des écarts de niveaux d'ingestion, associés aux différences de taux protéiques des aliments (tableau 2). Ainsi, chez les ruminants, les niveaux protéiques de l'ingéré

**Tableau 3.** Concentration plasmatique des acides aminés libres (en % des valeurs observées avec le témoin), à la suite d'apports supplémentaires d'arginine chez différentes espèces animales.

	Agneau		Génisse			Vache		Porcelet	
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
Thr	58	41	63	75	68	81	70	81	64
Val	74	63	88	92	92	105	99	97	95
Met	73	65	93	87	67	95	86	82	80
Ile	79	86	90	94	95	108	104	97	93
Leu	69	75	91	94	98	113	104	94	91
Phe	69	71	78	80	93	128	96	96	95
Lys	111	100	73	82	86	137	126	89	97
His	67	99	86	82	85	102	115	82	89
Try	81	-	-	-	-	-	-	-	101
Arg	829	170	179	156	159	616	253	137	281
Asp	-	60	69	69	91	74	88	-	-
Ser	66	83	85	86	98	90	95	-	-
Glu	129	78	91	84	94	92	88	-	-
Pro	73	82	88	85	-	165	157	-	-
Gly	73	67	75	79	82	82	89	-	-
Ala	72	76	87	89	90	104	95	-	-
Cys	70	-	-	-	-	97	88	-	98
Tyr	61	56	54	67	86	104	90	-	-
Cit	89	96	-	-	99	110	121	97	99
Orn	379	302	-	-	133	326	272	146	231

(1) Guilhermet *et al* 1994 : injection duodénale d'arginine (0,5 g/kg PV) ; (2) Davenport *et al* 1990a : infusion abomasale d'arginine (0,5 g/kg PV) ; (3) Davenport *et al* 1990b : infusion abomasale d'arginine (0,5 g/kg PV) ; (4) Davenport *et al* 1990b : infusion abomasale d'arginine (0,33 g/kg PV) ; (5) Koenig *et al* 1982 : infusion abomasale d'arginine (0,12 g/kg PV) ; (6) Vicini *et al* 1988 : injection intraveineuse d'arginine (0,2 g/kg PV) ; (7) Vicini *et al* 1988 : injection abomasale d'arginine (0,33 g/kg PV) ; (8) Hagemeier *et al* 1983 : arginine dans l'aliment (0,36 g/kg PV) ; (9) Hagemeier *et al* 1983 : arginine dans l'aliment (0,53 g/kg PV).

varient de 0,25 à 0,41 % du poids vif alors que ce niveau atteint 1,35 % chez les porcs, ce qui conduit à des quantités ingérées d'arginine estimées à 11-18 et 60 g/100 kg de poids vif respectivement pour les ruminants et les porcs. Ainsi, à ces niveaux d'apports protéiques, le besoin est largement couvert chez l'animal monogastrique.

### 3.2 / Effets en situation de stress

Chez l'homme, dans les conditions normales, le besoin en arginine est censé être couvert par la ration, mais Visek (1986) remarque que l'apport nutritionnel, qui peut être estimé à 0,25 mmol d'arginine/kg de poids (avec un apport protéique recommandé de 0,8 g/kg de poids) est tout juste suffisant pour couvrir l'excrétion urinaire de créatinine (l'arginine intervient mole pour mole dans la synthèse de la créatine). Cependant, dans certaines circonstances et notamment à la suite de traumatismes ou d'autres stress, des perturbations du métabolisme sont susceptibles de se produire, avec pour conséquence une modification du besoin en certains acides aminés spécifiques (Freund *et al* 1979). En particulier, une augmentation du besoin en arginine a été montrée depuis longtemps chez l'animal blessé et, plus récemment, chez l'homme opéré. Ainsi, chez des rats blessés (fracture d'une patte, laparotomie), la supplémentation (1 à 2 %) en arginine de rations bien pourvues en protéines, conduit à une amélioration de la rétention azotée en phase post-traumatique (Stiren et Fisher 1977, Seifter *et al* 1978, Chyun et Griminger 1984).

Le même phénomène a été observé chez l'homme en phase post-opératoire. Ainsi, Elsair *et al* (1978) ont observé une réduction de l'excrétion azotée de 60 % lors d'une administration parentérale de 15 g/j d'arginine chez des patients ayant subi une cholécystectomie. Chez des patients cancéreux ayant subi une grave intervention gastrointestinale, l'administration de 25 g/j d'arginine s'est traduite par un retour plus rapide (5 à 7 jours post-intervention) vers un bilan de l'azote positif (Daly *et al* 1988).

## 4 / Métabolisme

La supplémentation en arginine peut se traduire par une augmentation parfois considérable de la teneur plasmatique en cet acide aminé (tableau 3). Elle s'accompagne d'une nette élévation des concentrations d'ornithine et d'urée, traduisant l'hydrolyse de l'arginine par l'arginase hépatique. Alors que l'activité de l'arginase est généralement considérée comme non limitante (Rogers *et al* 1972), les fortes élévations des teneurs en arginine plasmatiques montrent qu'une certaine fraction de l'arginine rajoutée peut échapper à l'hydrolyse catalysée par l'arginase.

Le fait que l'augmentation de l'ornithine plasmatique observée à la suite d'une injection intraduodénale d'arginine puisse précé-

der celle de l'urée montre que l'hydrolyse de l'arginine par l'arginase n'est pas la seule source d'ornithine (Guilhermet *et al* 1994). De l'ornithine doit être formée à partir de l'arginine par transamidation avec la glycine, catalysée par la glycine transamidinase rénale (Rodwel 1969). D'ailleurs, les teneurs plasmatiques en glycine sont généralement réduites à la suite d'une administration d'arginine (tableau 3). Cette voie métabolique fournit en même temps du guanidoacétate utilisé pour la synthèse de créatine, après une méthylation par une guanidoacétate méthyltransférase, qui utilise le S-adosyl-L-méthionine comme substrat (figure 1). Une augmentation de la synthèse de créatine a été observée chez le poulet à la suite d'une supplémentation en arginine et en glycine (Fisher *et al* 1956, Kardivel *et al* 1974) et, chez le rat, cela s'est traduit par une augmentation de l'excrétion urinaire de créatine (Takeuchi *et al* 1976). Le fait que l'arginine serve de précurseur pour la synthèse de créatine, forme primordiale de stockage de l'énergie dans les tissus musculaires et nerveux, est une caractéristique importante de son métabolisme (cf revue de Visek 1986).

L'ornithine formée à la suite de la supplémentation en arginine doit être métabolisée en glutamate par transamination, puisque les teneurs plasmatiques de glutamate peuvent être accrues (tableau 3). La réaction de transamination de l'ornithine constitue la voie majeure du catabolisme de l'ornithine (Shih 1981). Elle conduit, via la pyrroline-5-carboxylate, à la formation soit du glutamate, soit de la proline (figure 1). Chez les vaches laitières, la proline plasmatique est considérablement accrue à la suite de supplémentation d'arginine (tableau 3). En revanche, cela n'est pas le cas chez les animaux en croissance, vraisemblablement à cause des synthèses intenses de protéines de la matrice extracellulaire riches en proline (collagène).

Par ailleurs, il est possible qu'une partie de l'ornithine soit métabolisée pour la synthèse des polyamines (figure 1). L'arginine est en effet le précurseur privilégié des polyamines via l'ornithine. Une étroite corrélation a été observée dans le tissu mammaire, entre l'augmentation de l'activité de l'arginase et la formation de spermidine (Oka et Perry 1974). Pour cela l'ornithine est décarboxylée en putrescine par l'ornithine amino décarboxylase, sous réserve que son activité ne soit pas limitante (Pegg 1986). La putrescine sert de substrat pour la synthèse de spermidine et de spermine.

Une autre molécule issue du métabolisme de l'arginine dont l'importance physiologique apparaît maintenant considérable est le monoxyde d'azote (NO) (Derache et Derache 1993). D'abord repéré dans les cellules endothéliales vasculaires comme facteur dilateur et relaxant d'où sa dénomination initiale de « Endothelium-Derived Relaxing Factor » (EDRF), la découverte récente de sa présence dans la plupart des cellules de mammifères a ouvert un large champ d'investigations sur

**Le besoin en arginine augmente chez l'animal blessé ou stressé.**

**Le métabolisme de l'arginine génère des composés dont le potentiel d'action est considérable.**

ses effets biologiques. La L-arginine est d'abord oxydée puis scindée en citrulline et NO (figure 1). Cette réaction, qui nécessite de l'oxygène et NADPH, est catalysée par une NO synthase (NOS) en présence de calmoduline. En fait, trois isoformes de NOS ont été identifiées : une nNOS dans le tissu nerveux, une eNOS dans les cellules endothéliales vasculaires et une iNOS (identifiée à l'origine comme étant induite par les cytokines) dans les macrophages et les hépatocytes. Alors que eNOS synthétise NO dans les cellules de l'endothélium vasculaire en réponse à l'acétylcholine, nNOS le fait dans les neurones en réponse au glutamate et iNOS dans les macrophages après induction par une cytokine (Knowles et Moncada 1994). L'oxydation rapide du NO produit des intermédiaires instables tels que  $N_2O_3$  et  $N_2O_4$ , précurseurs de nitrites ( $NO_2^-$ ) et des nitrates ( $NO_3^-$ ) endogènes (Marletta *et al* 1988), qui subissent ensuite une élimination urinaire (Granger *et al* 1991) et colique (L'hirondel 1993). Le rôle de l'arginine en tant que précurseur de nitrate a été établi récemment chez l'homme (Leaf *et al* 1989) et le rat (Leaf *et al* 1990) et la détermination du taux de nitrate urinaire a été proposée comme méthode indirecte de mesure de la production de NO (Granger *et al* 1991).

Tous ces métabolites de l'arginine sont doués d'un potentiel d'action biologique considérable. Le rôle du glutamate comme neurotransmetteur du système nerveux central est maintenant bien établi (Cunningham *et al* 1994). La proline, qui est un acide aminé important du collagène, protéine fondamentale de la matrice extra-cellulaire, est une molécule fortement sollicitée chez l'animal en croissance. Les polyamines sont des molécules auxquelles est attribué un rôle important dans les processus de prolifération et de différenciation cellulaire et leur implication dans la croissance tumorale est reconnue (Pegg et McCann 1982, Tabor et Tabor 1984, Luk et Casero 1987). Les études récentes focalisées sur le NO ont mis en évidence le rôle de ce métabolite de l'arginine comme médiateur dans diverses activités cellulaires telles que les phénomènes de transduction et de neurotransmission (Garthwaite 1991, Moncada *et al* 1991, Schmidt et Walter 1994, Stamler 1994).

## Conclusion

Grâce à la possibilité de synthèse de citrulline dans la muqueuse intestinale et à l'existence d'une activité argininosuccinate synthétase rénale associée à une faible activité arginase, de l'arginine peut être synthétisée par les reins, ce qui en fait un acide aminé non indispensable. Cependant le fait que cette synthèse endogène soit insuffisante pour permettre une croissance normale chez le jeune a conduit à la qualification d'acide aminé éventuellement indispensable attribuée à l'arginine. Les régimes équilibrés en protéines et avec des niveaux d'ingestion élevés, notamment ceux utilisés par les animaux en croissance intensive, fournissent suffisamment d'arginine. En revanche, avec des niveaux d'ingestion relativement faibles, des suppléments d'arginine sont susceptibles d'accroître la rétention de l'azote. En outre, l'amélioration de l'état nutritionnel permise par l'administration d'arginine supplémentaire en phase post-traumatique montre une augmentation du besoin particulièrement importante dans cette situation de stress, ainsi qu'une implication de cet acide aminé dans les processus d'accrétion tissulaire.

Les composés issus du métabolisme de l'arginine sont nombreux. Par hydrolyse d'une part, et par transamidation avec la glycine d'autre part, l'arginine est un précurseur d'ornithine qui est elle-même, par transamination, une source de glutamate et de proline. De plus, par décarboxylation, l'ornithine est un précurseur de polyamines. Enfin, l'oxydation de l'arginine par une NO synthase tissulaire est à l'origine de la production de la molécule de monoxyde d'azote (NO).

Tous ces métabolites présentent un potentiel d'action considérable au niveau cellulaire. Ainsi, en agissant individuellement ou de concert, ils sont susceptibles de produire une pléthore d'effets biologiques et d'expliquer en partie ceux engendrés par l'arginine qui se traduisent par de multiples activités physiologiques autres que nutritionnelles. Ce sont ces activités qui seront développées dans une étude ultérieure en focalisant sur les mécanismes impliqués.

## Références bibliographiques

- Adamson I., Fisher H., 1976. Further studies on the arginine requirement of the rabbit. *J. Nutr.*, 106, 717-723.
- Anderson P.A., Baker D.H., Corbin J.E., 1979. Lysine and arginine requirements of the domestic cat. *J. Nutr.*, 109, 1368-1372.
- Anderson L.C., Lewis A.J., Peo E.R., Crenshaw J.D., 1984. Effects of excess arginine with and without supplemental lysine on performance, plasma amino acid concentrations and nitrogen balance of young swine. *J. Anim. Sci.*, 58, 369-377.
- Angrand P.O., 1993. Les domaines de liaison de l'ADN des facteurs de transcription eucaryotes. *MS-Med. Sci.*, 9, 725-736.
- Austic R.E., Nesheim M.C., 1971. Arginine, ornithine and proline metabolism of chicks : influence of diet and heredity. *J. Nutr.*, 101, 1403-1414.
- Bachmann C., Colombo J.P., 1980. Diagnostic value of orotic acid excretion in heritable disorders of the urea cycle and in hyperammonemia due to organic acidurias. *Eur. J. Pediatr.*, 134, 109-113.
- Barbul A., 1986. Arginine : biochemistry, physiology, and therapeutic implications. *J. Parent. Ent. Nutr.*, 10, 227-238.
- Blachier F., M'Rabet-Touil H., Poshol L., Darcy-Brillon B., Duée P.H., 1993. Intestinal arginine metabolism during development. Evidence for de novo

- synthesis of L-arginine in newborn pig enterocyte. *Eur. J. Biochem.*, 216, 109-117.
- Buraczewski S., Chamberlain A.G., Horszczaruk F., Zebrowska T., 1970. Lysine and arginine interactions affecting their absorption from the duodenum of the pig. *Proc. Nutr. Soc.*, 29, 51A (Abstr).
- Chew B.P., Eisenman J.R., Tanaka T.S., 1984. Arginine infusion stimulates prolactin, growth hormone, insulin, and subsequent lactation in pregnant dairy cow. *J. Dairy Sci.*, 67, 2507-2518.
- Chyun J.H., Griminger P., 1984. Improvement of nitrogen retention by arginine and glycine supplementation and its relation to collagen synthesis in traumatized mature and aged rats. *J. Nutr.*, 114, 1697-1704.
- Clark J.H., 1975. Lactational responses to post-ruminal administration of proteins and amino acids. *J. Dairy Sci.*, 58, 1188-1193.
- Cunningham M.D., Ferkany J.W., Enna S.J., 1994. Excitatory amino acid receptors : a gallery of new targets for pharmacological intervention. *Life Sci.*, 54, 135-148.
- Czarnecki G.L., Baker D.H., 1984. Urea cycle function in the dog with emphasis on the role of arginine. *J. Nutr.*, 114, 581-590.
- Daly J.M., Reynolds J., Thom A., 1988. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann. Surg.*, 208, 512-523.
- Davenport G.M., Boling J.A., Schillo H.K., Aaron D.R., 1990a. Nitrogen metabolism and somatostatin secretion in lambs receiving arginine and ornithine via abomasal infusion. *J. Anim. Sci.*, 68, 222-232.
- Davenport G.M., Boling J.A., Schillo K.K., 1990b. Nitrogen metabolism and somatotropin secretion in heifers receiving abomasal infusions. *J. Anim. Sci.*, 68, 1683-1692.
- Derache P., Derache R., 1993. Effets physiologiques du monoxyde d'azote (NO) conséquences nutritionnelles et toxicologiques. *Cah. Nutr. Diet.*, 28, 333-340.
- Deshmukh D., Shope T.C., 1983. Arginine requirement and ammonia toxicity in ferrets. *J. Nutr.*, 113, 1664-1667.
- Drotman R.B., Freedland R.A., 1972. Citrulline metabolism in the perfused rat liver. *Am. J. Physiol.*, 222, 973-975.
- Easter R.A., Baker D.H., 1977. Arginine and its relationship to antibiotic growth response in swine. *J. Anim. Sci.*, 45, 108-115.
- Elsair J., Pøey J., Issad H., 1978. Effect of arginine chlorhydrate on nitrogen balance during the three days following routine surgery in man. *Biomed. Express*, 29, 312-317.
- Featherston W.R., Rogers Q.R., Freedland R.A., 1973. Relative importance of kidney and liver in synthesis of arginine by the rat. *Am. J. Physiol.*, 224, 127-129.
- Fisher H., Salender R.C., Taylor M.W., 1956. Growth and creatine biosynthesis in the chick as affected by the amino acid deficiencies of casein. *J. Nutr.*, 58, 459-470.
- Freund H., Hoover H.C.J., Atamian S., Fisher J.E., 1979. Infusion of branched chain amino acids in post-operative patients. Anticatabolic properties. *Ann. Surg.*, 198, 18-23.
- Garthwaite J., 1991. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system. *TINS*, 14, 60-67.
- Granger D.L., Hibbs J.B., Broadnax L.M., 1991. Urinary nitrate excretion in relation to murine macrophage activation : influence of dietary L-arginine and oral N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine. *J. Immunol.*, 146, 1294-1302.
- Guilhermet R.G., Charrier J., Toullec R., 1994. Effet d'une injection intraduodénale de L-arginine sur le taux plasmatique de l'hormone de croissance (GH) et des acides aminés libres chez l'agneau. *Ann. Zootech.*, 43, 307.
- Gullino P., Wintz M., Birnbaum S.M., 1955. The toxicity of individual essential amino acids and their diastereomers in rats and the effect on blood sugar levels. *Arch. Biochem. Biophys.*, 58, 253-255.
- Ha Y., Milner J.A., Corbin J.E., 1978. Arginine requirements in immature dogs. *J. Nutr.*, 108, 203-210.
- Hagemeier D.L., Libal G.W., Wahlstrom R.C., 1983. Effects of excess arginine on swine growth and plasma amino acid levels. *J. Anim. Sci.*, 57, 99-105.
- Jones M.E., 1985. Conversion of glutamate to ornithine and proline : pyrroline-5-carboxylate, a possible modulator of arginine requirements. *J. Nutr.*, 115, 509-515.
- Jones J.D., Petersburg S.J., Burnet P.C., 1967. The mechanism of the lysine-arginine antagonism in the chick : effect of lysine on digestion, kidney arginase and liver transamidinase. *J. Nutr.*, 93, 103-107.
- Kardivel R., Vohra P., Kratzer F.H., 1974. Arginine, lysine and glycine interaction in the nutrition of the chick. *J. Nutr.*, 104, 1127-1134.
- Knowles R.G., Moncada S., 1994. Nitric oxide synthase in mammals. *Biochem. J.*, 298, 249-258.
- König J.M., Bradley N.W., Bolling J.A., 1982. Liver arginase activity and urea metabolism in beef heifers fed urea diets and abomasally infused with arginine and (or) ammonium acetate. *J. Anim. Sci.*, 54, 426-431.
- Leaf C.D., Wishnok J.S., Tannenbaum S.R., 1989. L-arginine is a precursor for nitrate biosynthesis in humans. *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 163, 1032-1037.
- Leaf C.D., Wishnok J.S., Hurley J.P., Rosenblad W.D., Fox J.G., Tannenbaum S.R., 1990. Nitrate biosynthesis in rats, ferrets and humans. Precursor studies with arginine. *Carcinogenesis*, 11, 855-858.
- L'hirondel J., 1993. Le métabolisme des nitrates et des nitrites chez l'homme. *Cah. Nutr. Diet.*, 27, 341-349.
- Luk G.D., Casero R.A., 1987. Polyamines in normal and cancer cells. *Adv. Enzyme Regul.*, 26, 91-105.
- Marletta M.A., Yoon P.S., Iyengar R., Leaf C.D., Wishnok J.S., 1988. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate : nitric oxide is an intermediate. *Biochemistry*, 27, 8706-8711.
- Milner J.A., Prior R.L., Vissek W.J., 1975. Arginine deficiency and orotic aciduria in mammals. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 150, 282-288.
- Milner J.A., 1985. Metabolic aberrations associated with arginine deficiency. *J. Nutr.*, 115, 516-523.
- Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A., 1991. Nitric oxide : physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, 43, 109-142.
- Morris J.G., 1985. Nutritional and metabolic responses to arginine deficiency in carnivores. *J. Nutr.*, 115, 524-531.
- Oka T., Perry J.W., 1974. Arginase effects lactogenesis through its influence on the biosynthesis of spermidine. *Nature*, 250, 660-661.

- Park K.G.M., 1993. The immunological and metabolic effects of L-arginine in human cancer. *Proc. Nutr. Soc.*, 52, 387-401.
- Pegg A.E., McCann P.P., 1982. Polyamine metabolism and function. *Am. J. Physiol.*, 243, C212-C221.
- Pegg A.E., 1986. Recent advances in the biochemistry of polyamines in eukaryotes. *Biochem. J.*, 234, 249-262.
- Pion R., 1971. Composition en acides aminés des aliments. *Ind. Alim. Anim.*, 6, 29-36.
- Ratner S., 1973. Enzymes of arginine and urea synthesis. *Adv. Enzymol.*, 39, 1-90.
- Robert J.C., 1971. Supplémentation en acides aminés des aliments d'allaitement. *Ind. Alim. Anim.*, 6, 11-27.
- Rodwel V.W., 1969. Carbon catabolism of amino acids. In : D.M. Greenberg (ed), *Metabolic Pathways*, 317-373. Academic Press, New York, London.
- Rogers Q.R., Freedland R.A., Symmons R.A., 1972. In vivo synthesis and utilization of arginine in the rat. *Am. J. Physiol.*, 223, 236-240.
- Rose W.C., 1949. The amino acid requirements of man. *Fed. Proc.*, 8, 546-552.
- Schmidt H.H.H., Walter U., 1994. NO at work. *Cell*, 78, 919-925.
- Seifter E., Rettura G., Barbul A., Levenson S.M., 1978. Arginine : an essential amino acid for injured rats. *Surgery*, 84, 224-230.
- Shih V.E., 1981. Regulation of ornithine metabolism. *Enzyme*, 26, 254-258.
- Sjöholm A., 1993. Invited review. Role of polyamines in the regulation of proliferation and hormone production by insulin-secreting cell. *Am. J. Physiol.*, 264, C501-C518.
- Snyder J.M., Morrison W.D., Scott H.M., 1956. The arginine requirement of chicks fed purified and corn-soya diets. *Poultry Sci.*, 35, 852-858.
- Stamler J.S., 1994. Redox signaling : nitrosylation and related target interactions of nitric oxide. *Cell*, 78, 931-936.
- Stiren H.S., 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.
- Tabor C.W., Tabor H., 1984. Polyamines. *Ann. Rev. Biochem.*, 53, 749-790.
- Takeuchi H., Nagano R., Sakabe T., Muramatsu K., 1976. Urinary creatine and kidney transaminase activity of rats fed diets supplemented with arginine, glycine and creatine. *Agr. Biol. Chem.*, 40, 423-425.
- Thier S.O., Segal S., Fox M., 1965. Cystinuria : defective intestinal transport of dibasic amino acids and cystine. *J. Clin. Invest.*, 46, 442-448.
- Tiwary C.D., Roseenbloom A.L., Lulius R.L., 1973. Anaphylactic reaction to arginine infusion. *N. Engl. J. Med.*, 288, 218.
- Vicini J.L., Clark J.H., Hurley W.L., Bahr J.M., 1988. Effects of abomasal or intravenous administration of arginine on milk production, milk composition, and concentrations of somatotropin and insulin in plasma of dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 71, 658-665.
- Visek W.J., 1986. Arginine needs, physiological state and usual diets. A reevaluation. *J. Nutr.*, 116, 36-46.
- Wietlake A.W., Hogan A.G., O'dell B.L., Kempester H.L., 1954. Amino acid deficiencies of casein as a source of protein for chick. *J. Nutr.*, 52, 311-317.
- Windmueller H.G., Spaeth A.E., 1974. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J. Biol. Chem.*, 249, 5070-5079.
- Windmueller H.G., Spaeth A.E., 1980. Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rat : quantitative importance of glutamine, glutamate, and aspartate. *J. Biol. Chem.*, 255, 107-112.
- Windmueller H.G., Spaeth A.E., 1981. Source and fate of circulating citrulline. *Am. J. Physiol.*, 241, E473-E480.

## Abstract

### *Nutritional and metabolic functions of arginine.*

Because an endogenous biosynthesis occurs, but not at a sufficient rate for maximal growth in the young animal, arginine is classified as semi-essential amino acid. Diets used for intensive animal growth, with high ingested levels, supply enough arginine. Nevertheless, in food restriction situations, supplemental arginine can increase nitrogen retained levels. Besides, the nutritional state improvement allowed by supplemental arginine during post-injury periode, shows an requi-

rement increase during this stress situation and a particular implication of this molecule for tissular synthesis process. The compounds as ornithine, proline, glutamate, polyamines and nitric oxide arised from the different metabolic pathways of arginine, which are capable to produce a plethora of biological effects, can partly explain the multiple potentialities, other than nutritional of arginine.

GUILHERMET R.G., 1996. Fonctions nutritionnelles et métaboliques de l'arginine. *INRA Prod. Anim.*, 9 (4), 265-272.