

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 26 octobre 2023
Par Monsieur KESTELOOT Vincent

LES FONCTIONS NON PROTÉINOGENÈS DES ACIDES AMINÉS :
FOCUS SUR CERTAINES CLASSES D'INTÉRÊT ET LEURS USAGES

Membres du jury :

Président : HENNEBELLE Thierry – Professeur des Universités, laboratoire de Pharmacognosie, UFR3S Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : RIVIÈRE Céline – Professeure des Universités, laboratoire de Pharmacognosie, UFR3S Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : HOUPPERMANS Sophie – Docteur en Pharmacie, titulaire d'officine, Pharmacie du Centre à Marquette-lez-Lille

Liste des enseignants

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85

M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85

M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs
auteurs.**

Remerciements

Merci au **P^r Thierry Hennebelle** de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, et ce malgré le peu de temps que je vous laisse pour lire l'écrit.

Merci au **P^r Céline Rivière** d'avoir accepté de me suivre au cours de ce projet malgré la charge de travail supplémentaire et les délais parfois serrés. Merci pour votre implication et vos conseils que j'aurai peut-être dû écouter davantage dès le début. Merci aussi d'avoir raccourci mes phrases parfois indigestes ; une phrase pour une idée.

Merci au **D^r Sophie Houppermans-Bovard** pour votre participation à ce jury de thèse. Merci à vous et au **D^r Pierre-Jean Houppermans** de m'avoir accompagné et formé durant le stage de fin d'études et après cela. Merci à vous deux et à toute l'équipe : **Isabelle, Laure, Ylian, Abigaël, Thomas** ainsi qu'à **Martin, Amandine, Nathalie** pour votre confiance au quotidien, j'ai appris mon métier à vos côtés et vous m'avez tous apporté quelque chose. Je suis très heureux de pouvoir continuer l'aventure avec vous.

Merci à mes parents, **Maryse** et **Dominique**. Merci pour tout. Merci pour votre amour pudique mais pas moins présent. Merci pour votre dévotion illimitée, y compris lorsqu'il fallait pendant toutes ces années de scolarité nous pousser moi et Simon à finir nos devoirs et apprendre nos leçons. Nous ne serions peut-être pas arrivés à ce niveau sans cela. Merci pour votre soutien indéfectible.

Merci à mon frère, **Simon**, et à **Anna** pour vos conseils et tentatives de mettre en place des actions concrètes favorables à l'avancée de cette thèse qui s'est faite attendre.

Merci à **Dylan**, pour tout l'amour que tu me donnes, toute la motivation que tu essaies de m'insuffler, tous ces aller-retours Lille-Bruxelles que tu fais pour moi. Merci d'être là au quotidien et pour tout ce bonheur que tu m'apportes. Et puisque je sais que tu ne peux plus

supporter le mot « thèse », et qu'elle est maintenant terminée, ce mot sera banni à jamais de notre vocabulaire.

Merci à tous mes amis avec qui j'ai traversé la fac de pharmacie, vous avez rendu ces années étudiantes absolument mémorables ; **Sushi, Q, Guigzou, Fédé, Gato, Cleycley, Myms, Mathieu, Fatniss, Daure, Victor, Céleste, Regost, Lucas, Anne-Julie, Dédé, Hadri, Edouard, Flo, Marie, Clément, Germain** ... Et j'en oublie encore.

Merci à mes amis de toujours, **Cyril, Yoann** et **Henri**. Même si on se voit moins aujourd'hui, à chaque fois, c'est comme si on ne s'était pas vus depuis la veille.

Merci à **Adel**, le pharmacien qui a dû avoir son diplôme par erreur aux émirats, ou peut-être en l'achetant, qui sait ? Merci à toi pour tous ces conseils à ne surtout pas appliquer.

Merci au **Dr Franck Wils** et à l'équipe de la pharmacie d'Allennes-les-Marais : **Laureen, Virginie, Catherine**, pour votre accueil, votre gentillesse et pour tout ce que j'y ai appris.

Merci au **Dr Antoine Pasquier** et à l'équipe de la pharmacie Pasquier : **Margaux, Pauline, Gatien, Clotilde, Soured**, pour votre confiance et pour tout ce que j'y ai appris, en particulier lors des très formateurs samedi après-midi.

Merci à tous les professeurs qui ont pu m'enseigner toutes ces connaissances depuis le début de ma scolarité jusqu'à la fin de mon cursus, chacun ayant participé à sa façon à mon apprentissage. Un merci particulier à ma professeure de mathématiques **Mme Chaput** pour m'avoir enseigné la rigueur du raisonnement logique qui m'a permis de développer un esprit critique.

Et enfin, merci à ce pays et à cette société qui permettent, à chaque personne qui s'en donne les moyens, de s'élever et de s'émanciper par le savoir. Je suis sincèrement reconnaissant d'avoir eu cette chance.

Table des matières

Introduction.....	17
Partie 1 : Acides aminés et compléments alimentaires.....	18
1. Définitions	18
1.1. Définition de l'acide aminé	18
1.2. Méthodes de classification des acides aminés	18
1.3. Micronutrition : Rôles physiologiques et pharmacologiques non protéinogènes	20
2. Le marché des acides aminés.....	21
2.1. Un marché multicanal et en expansion	21
2.2. Le statut du complément alimentaire	22
2.3. Le statut du médicament.....	22
2.4. Médicament ou complément alimentaire ?.....	23
2.5. Niveau de preuve et perspectives d'utilisation	25
2.6. Qualité du complément alimentaire.....	26
Partie 2 : Fonctions biologiques communes à certains acides aminés.....	28
1. Protéinogènes	28
2. Source d'énergie	29
3. Devenir de l'amine et cycle de l'urée.....	30
4. Précurseurs métaboliques	31
4.1. Acides nucléiques.....	31
4.2. Monoamines	31
4.3. Polyamines.....	32
4.4. Hème.....	33
4.5. Glutathion	33
4.6. NO	34
5. Fonction Signal : inducteurs ou inhibiteurs de voies métaboliques.....	34

6. Tampons pH biologiques	35
7. Toxicité	36
7.1. Toxicité individuelle	36
7.2. Toxicité générale	36
7.3. Maladies métaboliques.....	38
Partie 3 : Profil et spécificités des acides aminés.....	39
1. BCAA : Leucine, Isoleucine et Valine	39
1.1. Efficacité.....	39
1.2. Effets secondaires et toxicité	40
1.3. L-Leucine	41
1.4. L-Isoleucine	43
1.5. L-Valine.....	46
2. Cycle du NO et cycle de l'urée : Arginine, Citrulline, Argininosuccinate et Ornithine..	48
2.1. Présentation.....	48
2.2. L-Arginine	50
2.3. L-Citrulline	58
2.4. L-Ornithine	65
3. Les acides aminés soufrés et séléniés	69
3.1. Présentation.....	69
3.2. L-Méthionine.....	70
3.3. L-Cystéine, N-Acétyl-L-Cystéine, Carbocystéine et L-Cystine	75
3.4. L-Sélénocystéine	84
3.5. Sélénométhionine, Se-Méthylsélénocystéine	84
3.6. Autres acides aminés soufrés	86
Conclusion	88
Bibliographie	91

Liste des abréviations

AA : Acide(s) aminé(s)

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMP : Adénosine monophosphate

AMPK : Protéine kinase activée par l'AMP

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AUC : Area under the curve = Aire sous la courbe

BCAA : Branched-Chain Amino Acid = acide aminé à chaîne latérale ramifiée

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

DACP (étude) : Double aveugle contre placebo

DGAL : Direction générale de l'alimentation

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

DT2 : Diabète de type II

GMPc : Guanosine monophosphate cyclique

GSH : Glutathion réduit

GSSG : Glutathion oxydé dimérisé

HTA : Hypertension artérielle

IPDE5 : Inhibiteur de phosphodiesterase de type V

NAC : N-acétyl-cystéine

NOS : NO synthase(s)

MICI : Maladie(s) inflammatoire(s) chronique(s) de l'intestin

NASH : Non-alcoholic steatohepatitis = Stéato-hépatite non alcoolique

PRAL (indice) : Potential Renal Acid Load = Charge rénale acide potentielle

RCH : Rectocolite hémorragique

SAM/SAMe : S-adénosyl-méthionine

SNC : Système nerveux central

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

SRO : Soluté de réhydratation orale

TA : Tension artérielle

TOC : Troubles obsessionnels compulsifs

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Les acides aminés sont largement reconnus pour leur principale fonction dans l'organisme, entrer dans la composition des protéines. C'est cette fonction qui est à l'origine de leur abondance naturelle chez tous les êtres vivants. Ils remplissent en outre bien d'autres rôles très variés et parfois tout aussi importants. Ils apportent par exemple de l'azote organique très biodisponible et non toxique, utile en tant que précurseur métabolique. Ils sont aussi une source d'énergie pour l'organisme dans certaines conditions.

Puisque leur rôle protéinogène éclipse trop souvent ces autres fonctions dans l'esprit des professionnels de santé comme les pharmaciens d'officine, nous nous intéresserons dans cette thèse à celles-ci et pourrons constater que la supplémentation en acides aminés peut dans certains cas rendre bien d'autres services aux individus que de combler une carence en protéines.

En raison de l'importante croissance des volumes de vente des compléments alimentaires à base d'acides aminés, de la présence de publicité parfois problématique, de la diversité des acides aminés et de leurs rôles, de l'abondance des recherches scientifiques portant sur chacun d'entre eux, l'objet de cette thèse est de faire le point :

- dans un premier temps, sur la place des acides aminés dans le marché du complément alimentaire et leur définition ;
- dans un deuxième temps, sur les fonctions biologiques communes à la plupart des acides aminés ;
- et dans un troisième temps sur les fonctions plus spécifiques démontrées à ce jour pour trois catégories d'acides aminés : les acides aminés à chaîne latérale ramifiée (BCAA), les acides aminés intervenant dans les cycle du NO (oxyde nitrique) et de l'urée (*arginine*, *citrulline* et *ornithine*) et les acides aminés soufrés et sélénisés. Ces trois familles ont été sélectionnées pour leur pertinence au regard de leurs volumes de ventes ou de leur potentiel intérêt en nutrition ou en médecine humaine.

Partie 1 : Acides aminés et compléments alimentaires

1. Définitions

1.1. Définition de l'acide aminé

La plupart des définitions d'un acide aminé (AA) que l'on peut trouver s'approchent de celle-ci : « Molécule organique possédant un groupement amine (-NH₂), un groupement carboxylique (-COOH), et généralement une chaîne latérale. Elles sont l'unité de structure des protéines. »

On trouve dans cette définition ce qui constitue ces composés chimiques : molécule organique, groupement amine, groupement carboxylique, chaîne latérale ; ainsi que leur principale fonction biochimique qui consiste à entrer dans la composition des protéines. C'est cette fonction biochimique qui est la raison même d'avoir créé cette catégorie de molécules. Or dans cette thèse il s'agit d'exposer les rôles non protéinogènes des acides aminés. Pour cadrer les molécules qui seront traitées ici on s'arrêtera alors à la première partie de cette définition, en incluant donc les acides aminés non protéinogènes.

Cependant il existe des centaines d'acides aminés naturels connus, et en théorie une infinité de possibilités puisqu'il suffit à une molécule organique d'avoir une fonction amine et une fonction acide carboxylique pour entrer dans cette définition. On s'intéressera alors en partie 3 à quelques familles d'acides aminés largement représentés en termes de ventes.

1.2. Méthodes de classification des acides aminés

Les acides aminés sont une famille de molécules aux propriétés très hétérogènes conférant un profil précis à chacun d'entre eux, l'organisme utilise différemment chaque acide aminé en mettant à profit ses propriétés intrinsèques. Chaque profil est unique mais il existe différents critères qui peuvent être utilisés pour les classer.

D'un point de vue chimique, de façon non exhaustive :

- En fonction du nombre d'atomes de carbone séparant la fonction amine de la fonction acide carboxylique, on distingue les acides alpha aminés, bêta aminés etc.,
- En fonction de la stéréoisomérisie du carbone porteur – le cas échéant – de la chaîne latérale, on distingue les formes dextrogyre D- et lévogyre L-,
- En fonction des propriétés de la chaîne latérale, on distingue des chaînes hydrophobes (apolaires), polaires chargées ou non, positivement ou négativement, selon le pH,
- Mais également des chaînes latérales ramifiées ou non, aromatiques ou non.

D'un point de vue biochimique, de façon non exhaustive :

- En fonction de la possibilité de les incorporer dans les protéines ou non, on distingue les acides aminés protéinogènes et non protéinogènes,
- Pour les acides aminés protéinogènes, en fonction de la capacité de l'organisme à les synthétiser de façon suffisante en cas de déficit d'apport, on distingue les acides aminés essentiels et non essentiels,
- Pour les acides aminés protéinogènes, en fonction de leur fréquence d'apparition dans les protéines, on distingue les acides aminés standards et non standards.

Quand on parle d'acide aminé on se représente généralement une classe plus restreinte que celle qui correspond à la définition donnée plus haut. En effet l'abondance naturelle des acides aminés sur-représente largement les acides alpha-aminés lévogyres protéinogènes.

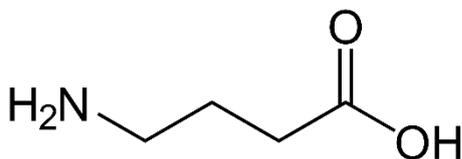


Figure 1 – Un acide gamma-aminé sans chaîne latérale, le GABA (Source : Wikipédia)

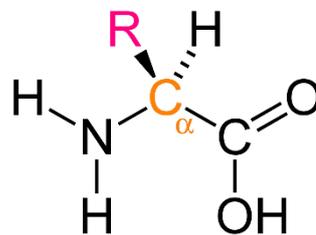


Figure 2 – Structure générale d'un acide L-alpha-aminé. La chaîne latérale R est fixée sur le carbone en position alpha, de façon à avoir une molécule lévogyre. Les acides aminés protéinogènes font tous partie de cette catégorie. (Source : Wikipédia)

Les acides aminés protéinogènes sont des acides alpha-aminés directement intégrés dans les protéines via les ribosomes lors de la traduction de l'ARN messager. Chez l'homme ils sont au nombre de 22, répartis en catégories :

- les acides aminés standards, au nombre de 20, comprenant :
 - les AA essentiels, au nombre de 9, qui ne peuvent être produits par l'organisme, doivent donc être apportés par l'alimentation, il s'agit de *l'histidine, l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, thréonine, le tryptophane* et la *valine* ;
 - les AA non essentiels, au nombre de 11, qui peuvent être synthétisés par l'organisme, ne sont donc pas nécessaires dans l'alimentation. Cependant en pratique leur apport est important et présente un intérêt. Il s'agit de *l'alanine, l'arginine, l'asparagine, l'aspartate, la cystéine, le glutamate, la glutamine, la glycine, la proline, la sérine* et la *tyrosine* ;
- les AA non standards, qui sont incorporés par un mécanisme ribosomique particulier mais présents en très faible proportion. Il s'agit de la *sélénocystéine* et de la *pyrrolysine*. (1–3) Cependant d'autres AA pourraient par la suite être assimilés à cette catégorie. (4)

Les AA standards, qu'ils soient essentiels ou non essentiels, sont représentés de façon universelle chez toutes les espèces connues. Les AA non standards sont plus spécifiques à certaines espèces. La *pyrrolysine* par exemple n'a été identifiée que chez les archées méthanogènes.

Les acides aminés non protéinogènes, à la différence des acides aminés protéinogènes ne peuvent pas être incorporés par les ribosomes dans les protéines, cependant certains d'entre eux peuvent être retrouvés dans les protéines, via des modifications post-traductionnelles de résidus d'acides aminés protéinogènes.(5,6)

1.3. Micronutrition : Rôles physiologiques et pharmacologiques non protéinogènes

Dans cette thèse on s'intéresse aux rôles non protéinogènes des acides aminés, c'est-à-dire toutes les fonctions et usages des acides aminés qui présentent un potentiel intérêt d'utilisation autre que celui d'entrer dans la synthèse des protéines. Il s'agit donc

principalement de micronutrition, puisque l'approche se base sur les effets physiologiques ou pharmacologiques sur l'organisme de chaque acide aminé étudié de façon individuelle, à des dosages qui dépassent rarement les 5 grammes par jour. Cela ne constitue pas en soi une source d'énergie significative, à l'inverse de la macronutrition qui, bien qu'elle traite des protéines, va plutôt s'intéresser à la qualité et la répartition des apports énergétiques de l'organisme.

Contrairement à la plupart des éléments généralement étudiés en micronutrition comme les vitamines et minéraux, les acides aminés protéinogènes sont présents de façon quasi ubiquitaire dans l'alimentation et en quantités plus importantes. Les posologies nécessaires pour constater un effet sont donc relativement élevées puisque c'est souvent leur présence en quantité suffisante qui sert de signal au métabolisme.

De plus, un apport même important en protéines alimentaires n'est pas toujours suffisant à combler les besoins optimaux de l'organisme pour chaque acide aminé. Les proportions d'acides aminés qui composent les protéines diffèrent selon les sources. Les protéines d'origine animale possèdent généralement un profil complet pour notre alimentation mais ce n'est pas toujours le cas des protéines végétales. Dans une alimentation vegan, il convient par exemple d'associer quotidiennement des céréales et des légumineuses, les premières étant faiblement pourvues en lysine, et les secondes en méthionine. L'analyse des apports, acide aminé par acide aminé a donc son importance.

2. Le marché des acides aminés

2.1. Un marché multicanal et en expansion

Les acides aminés sont aujourd'hui largement disponibles à la vente, présents sur Internet, en pharmacie, en magasins spécialisés, en grandes surfaces, ou encore en magasins bio. Ils représentaient en 2016 un marché en pleine expansion estimé entre 25 et 30 milliards de dollars dans le monde (alimentation humaine et animale) et entre 30 et 40 milliards de dollars en 2021. (7) Bien qu'ils soient avant tout apportés à l'organisme par le biais de l'alimentation et en particulier par les protéines, les acides aminés sont vendus sous diverses formes en tant que compléments alimentaires mais aussi comme principe actif de certains médicaments.

2.2. Le statut du complément alimentaire

Les acides aminés sont très majoritairement vendus sous la forme de compléments alimentaires (CA), un statut encadré mais peu contraignant pour les industriels et les revendeurs. Certains fabricants et revendeurs contournent parfois la réglementation pouvant ainsi tromper le consommateur. (8)

Vendus en tant que compléments alimentaires, ils sont censés répondre à la définition du décret français n°2006-352 du 20 mars 2006 : « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique ». Ils sont alors en vente libre, quel que soit le canal de vente, et ne peuvent donc pas officiellement prétendre à exercer une action thérapeutique, que ce soit en termes de prévention ou de guérison d'une maladie.

En revanche, ils peuvent présenter des allégations santé à condition qu'elles soient préalablement autorisées auprès du registre communautaire de l'UE (Règlement (CE) N° 1924/2006 pour les allégations nutritionnelles et Règlement (UE) N° 432/2012 pour les allégations santé). (9) Les allégations santé sont définies comme « toute allégation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé ». Une allégation santé non officiellement autorisée est par définition interdite.

L'autorisation de ces allégations santé demande des niveaux de preuve importants souvent difficiles à fournir, nécessitant des essais cliniques poussés sur une population saine. A ce jour, aucune allégation de santé n'a été approuvée concernant un ou des acides aminés spécifiques, seuls les protéines et des dérivés d'acides aminés comme la mélatonine et la créatine en bénéficient. (10)

2.3. Le statut du médicament

Certains acides aminés sont quant à eux commercialisés sous le statut de médicament, un statut qui impose bien plus de contraintes pour les laboratoires et une vente réservée aux pharmacies et à leurs potentiels sites internet pour ceux dont la délivrance peut se faire sans ordonnance.

Vendus en tant que médicaments, ils répondent impérativement à la définition de ceux-ci (code de Santé Publique, art. L.5111-1) : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. ». Leur vente est réglementée et ils peuvent prétendre exercer une action de prévention, de diagnostic ou de guérison à l'égard d'une maladie.(11)

2.4. Médicament ou complément alimentaire ?

La définition du médicament est établie de telle façon que si une présentation que l'on pourrait considérer comme un complément alimentaire correspond également à la définition du médicament, alors cette présentation est systématiquement et uniquement considérée comme un médicament et non pas comme un complément alimentaire. Les définitions de complément alimentaire et de médicament sont donc censées s'exclure mutuellement de sorte qu'une classification claire et indiscutable puisse être faite.

Dans les faits, la différence entre médicament et complément alimentaire est souvent une affaire de nuance et peut être sujette à interprétation. La nature des acides aminés en tant que composés chimiques, leur abondance dans l'alimentation et la diversité de leurs rôles physiologiques rendent difficile leur classification sans équivoque dans une catégorie ou l'autre. Elle peut notamment dépendre du dosage du produit ; complément alimentaire à faible dose (dose physiologique) et médicament à plus forte dose (dose pharmacologique) ou encore de la cible : complément alimentaire chez le sujet sain et médicament chez le sujet présentant une pathologie.(12)

Certains industriels qui commercialisent ces produits connaissent bien cette problématique et n'hésitent pas à jouer sur les statuts. En effet, la mise sur le marché se fait dans la grande majorité des cas via le statut de complément alimentaire mais certaines stratégies sont utilisées pour contourner l'interdiction d'utilisation d'allégations santé non autorisées. Les fabricants de compléments alimentaires sont généralement assez prudents dans leur

approche et n'enfreignent pas les interdictions d'allégations, ils répondent à une demande du consommateur. Cependant, certains fabricants et de nombreux revendeurs tiennent un discours bien plus explicite pour mettre en avant leurs produits, ceci se constate en particulier sur internet.

Le packaging est parfois réalisé de telle sorte qu'en utilisant des mots-clés plutôt qu'une allégation complète, il peut laisser penser au consommateur qu'il doit s'attendre à un effet thérapeutique sans pour autant l'annoncer clairement sur l'emballage. La pratique est courante et se retrouve chez d'autres types de compléments alimentaires. On retrouve notamment des mots-clés tels que « minceur », « confort urinaire », « immunité », « nez-gorge-bronches », « circulation » qui laissent penser qu'une action pharmacologique est attendue – puisque les consommateurs les achètent le plus souvent lorsqu'ils ont un problème de santé, rarement en prévention – alors qu'il n'y a aucune nécessité d'apporter une preuve d'efficacité. Au contraire, dans la plupart des cas si une telle action était prouvée, elle ferait entrer le produit dans la catégorie de médicament. Cette stratégie est particulièrement utile pour les lieux de vente physiques, y compris en pharmacie.

Sur Internet, ils sont vendus en tant que complément alimentaire et, bien que la plupart des fabricants et revendeurs respectent les règles, certains affichent parfois des allégations santé non autorisées, la plupart du temps spéculatives, qui s'appuient sur des études *in vitro* – qui démontrent une activité biologique théorique – ou *in vivo* sur animal – qui démontrent une activité biologique effective, mais qui ne démontrent ni d'un effet similaire chez l'humain, ni d'un effet physiologique ou thérapeutique utilisable en pratique. L'information délivrée au consommateur n'est pas tout à fait honnête et est obtenue par extrapolation à partir de données insuffisantes, alors même que les affirmations des revendeurs font de ces produits des médicaments par présentation. Dans certains cas, la technique est plus subtile et ces allégations ne sont pas indiquées directement sur le site de vente mais sur d'autres sites – créés spécifiquement à cette fin et manifestement détenus par les mêmes auteurs – qui se présentent comme sites experts d'un sujet et énoncent tous les supposés effets bénéfiques de ces compléments alimentaires, preuves pseudo-scientifiques à l'appui. La publicité non autorisée et la vente se font alors sur deux sites distincts de sorte à ne pas enfreindre de façon flagrante la réglementation.

Enfin, certaines substances étant utilisées à la fois en tant que principes actifs de médicaments et comme composants de compléments alimentaires, on retrouve régulièrement des

allégations vis-à-vis des compléments qui s'appuient sur la crédibilité des indications du médicament correspondant. Par exemple le Levocarnil, médicament sur liste I, soumis à prescription hospitalière est indiqué notamment dans les déficits de la bêta-oxydation des acides gras car il facilite le transport des acides gras à travers la membrane mitochondriale. Les compléments à base de *L-carnitine* sont parfois dosés au même niveau que le Levocarnil (1 gramme) et n'hésitent pas à revendiquer un effet similaire chez la personne saine de « fonte des graisses », de « perte de poids » ou encore « d'effet amincissant ». Certaines propriétés démontrées sur une population cible sont donc détournées vers le grand public, en plus de les rendre plus attractives pour le consommateur. Pour schématiser : « rétablir la bêta-oxydation normale des acides gras chez les patients présentant un déficit de celle-ci » devient « perte de poids chez tout individu ».

La prudence est donc de mise vis-à-vis des propriétés supposées de ces compléments alimentaires, bien que certaines de ces allégations sont prouvées et autorisées, la plupart sont issues de l'extrapolation d'études insuffisantes.(8)

2.5. Niveau de preuve et perspectives d'utilisation

Pour la plupart des acides aminés couramment rencontrés dans la nature, de nombreuses recherches avec des objectifs très variés ont été menées, apportant différents niveaux de preuve selon la robustesse et le type de chaque recherche, *in silico*, *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* sur l'animal ou sur l'homme, menant ainsi à des interrogations, des suspicions, des espoirs, des perspectives et plus rarement des preuves tangibles vis-à-vis d'un effet physiologique ou thérapeutique utilisable en pratique chez l'homme. Il est absolument primordial de savoir faire la distinction entre les différents niveaux de preuve pour affirmer les effets cliniques d'une molécule. Or cette distinction qui peut être considérée comme l'un des fondements du raisonnement scientifique est bien souvent éclipsée voire complètement ignorée par le marketing réalisé autour du complément alimentaire.

Ces dernières années les acides aminés font l'objet de beaucoup d'études cherchant à démontrer un intérêt dans certaines pathologies ce qui représente autant d'avancées pour la science et la santé. Cependant, l'emballage suscité ne devrait amener non pas à une consommation déraisonnée et sans aucun encadrement de ces acides aminés mais plutôt à davantage d'études pour approfondir les connaissances sur le sujet, établir l'utilité ou non de l'utilisation chez l'homme ainsi qu'un « protocole » d'utilisation dans un cas donné (durée

d'utilisation, dosage, nombre de prises par jour etc.), à l'image de la posologie d'un médicament. Or, ces recherches demandent des financements plus importants que les industriels ne veulent pas toujours fournir, faute de pouvoir les rentabiliser. Ces recherches concernent des molécules présentes en abondance dans l'alimentation et sur le marché du complément alimentaire, il est donc difficile d'imaginer qu'un brevet déposé empêcherait les fabricants concurrents d'utiliser ces études à leur profit. C'est donc de la recherche académique – dont les objectifs ne sont pas les mêmes – que viennent ces réponses la plupart du temps.

Ceci entraîne un problème récurrent d'analyse des résultats. Les populations étudiées étant souvent trop faibles (10 à 50 participants) vis-à-vis d'un effet à démontrer assez subtil (puisque'il s'agit de complément alimentaire), l'analyse statistique est alors parfois inadaptée puisqu'elle indiquera systématiquement qu'on ne peut pas conclure à une amélioration (p -value $> 0,05$). Or la conclusion qui suit cette analyse statistique indique régulièrement que le produit « n'apporte aucun bénéfice » dans le contexte étudié, alors qu'elle aurait dû conclure qu'aucun bénéfice n'a pu être démontré. Cette nuance est importante car lorsqu'une méta-analyse est réalisée, les échantillons de populations sont alors élargis et on finit parfois par démontrer qu'il existe bien un bénéfice.

2.6. Qualité du complément alimentaire

Outre les allégations relatives à la composition des compléments alimentaires, la diversité de leurs canaux de vente et de leurs prix pose également la question de leur qualité de fabrication et particulièrement de la qualité des substances mises en avant.

D'un point de vue réglementaire, c'est l'ANSES qui recense les cas de nutrivigilance et publie régulièrement des avis. D'un point de vue opérationnel c'est la DGAL qui est chargée depuis 2023 du traitement des dossiers de demandes d'enregistrement des compléments alimentaires, il s'agissait auparavant de la DGCCRF. La DGCCRF continuera à réaliser des contrôles de conformité de ces produits.

Il existe en France une obligation de déclaration auprès de la DGAL qui vérifie que la formule et l'étiquetage du complément alimentaire sont en conformité avec la réglementation et accorde un numéro d'enregistrement à chaque produit déclaré. En revanche il n'existe pas de

contrôle ni à priori, ni systématique comme ils peuvent exister pour le médicament, ils sont déclenchés aléatoirement ou sur signalement par la DGCCRF.(12,13)

Le consommateur ne peut alors se fier qu'aux contrôles qualité internes, dont la fiabilité peut donc être discutable car elle repose sur les déclarations du fabricant ou du revendeur, ou aux contrôles réalisés par des organismes privés, notamment les associations de consommateurs et les organismes certificateurs.

Les non-conformités peuvent se retrouver à différents niveaux, on retrouve sans s'y limiter :

- l'absence de déclaration à la DGAL,
- les défauts d'étiquetage, comme la mention d'allégation non autorisée, une absence de mise en garde, etc.,
- des problèmes liés au dosage en substance active, avec des teneurs soit trop élevées, soit trop basses,
- la présence d'impuretés en trop fortes concentrations, potentiellement préjudiciables au consommateur,
- la présence de substances non mentionnées sur l'étiquette, parfois interdites, qui renforcent l'effet recherché mais décuplent les effets indésirables.

L'exemple de compléments alimentaires contenant du *L-tryptophane* de mauvaise qualité dans les années 1980-90 nous montre que même un complément alimentaire comprenant un acide aminé bien connu peut devenir mortel si les contrôles qualité ne sont pas suffisants et/ou inadéquats. Trente-six consommateurs sont morts aux Etats-Unis d'un syndrome d'éosinophilie-myalgie, après avoir consommé un complément manufacturé par une entreprise japonaise, Showa Denko. Il a été prouvé que la toxicité provenait du procédé de fabrication de l'entreprise par génie génétique, et qu'elle était due à la formation d'une impureté toxique. (14,15)

Partie 2 : Fonctions biologiques communes à certains acides aminés

1. Protéinogènes

Cette section ne sera pas détaillée mais un rappel est nécessaire.

La fonction principale des acides aminés dans l'organisme est de pouvoir entrer dans la composition des protéines. Il existe différentes définitions de la protéine mais la plupart se rapprochent de cette synthèse : « Une protéine est une macromolécule biologique formée d'une ou de plusieurs chaînes de polypeptides, chacune étant composée d'acides aminés liés entre eux par une liaison peptidique. »

Les protéines assurent d'innombrables rôles dans l'organisme avec des activités très variées, que l'on peut regrouper en plusieurs grandes catégories :

- enzymatiques : toutes les enzymes sont des protéines ;
- structuraux : kératine des phanères, actine, tubuline, matrice osseuse ;
- transport de l'information : hormones, messagers, protéines de surface, récepteurs (cascades de signalisation intracellulaire, insuline) ;
- transport moléculaire : hémoglobine, albumine, transporteurs membranaires ;
- moteur : myosine et contraction musculaire ;
- autres : immunoglobulines, facteurs de coagulation, etc.

La synthèse de ces protéines nécessite d'importantes quantités d'acides aminés qui sont apportées par l'alimentation et par l'autophagie, mécanisme indispensable permettant le « recyclage » des débris et agrégats intracellulaires et tissulaires (protéines mal conformées, cellules sénescentes etc.).

Les protéines sont synthétisées par les ribosomes, via la traduction des codons d'ARN messenger, eux-mêmes synthétisés par transcription des gènes contenus dans la molécule d'ADN. L'ADN sert de support de l'information génétique, c'est-à-dire de stockage aux « plans de fabrication » des protéines.

Les quantités nécessaires en chaque acide aminé pour cette synthèse dépend directement de la protéine à fabriquer. Certaines protéines nécessitent certains types d'acides aminés. Pour exemples, la synthèse de la kératine nécessite beaucoup d'acides aminés soufrés, tandis que

la synthèse des protéines musculaires nécessite beaucoup d'acides aminés à chaîne latérale ramifiée comme la *leucine*. (16–21)

2. Source d'énergie

Les acides aminés constituent une source d'énergie pour l'organisme.

Il existe trois principales voies métaboliques pour récupérer de l'énergie grâce aux acides aminés :

- Catabolisme direct : entrée dans le cycle de Krebs via la formation soit d'acétyl-CoA, soit de succinyl-CoA, soit de fumarate ou encore d'oxaloacétate ;
- Cétogénèse : via la formation d'acétoacétate puis de corps cétoniques utilisables dans d'autres tissus ;
- Glucoformation : via la formation de pyruvate puis de glucose utilisable dans d'autres tissus.

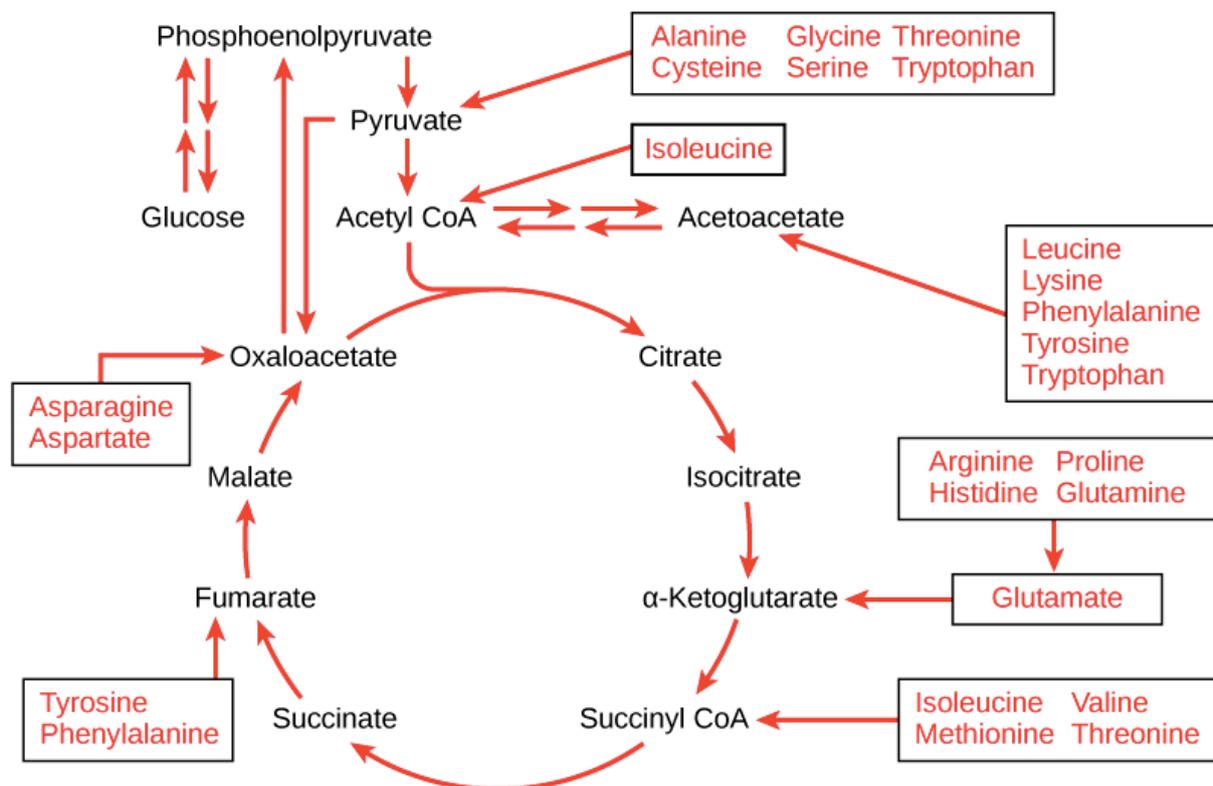


Figure 3 - Les voies de catabolisme des acides aminés qui aboutissent à la production d'énergie passent par le cycle de Krebs (Source : "Connections of carbohydrate, protein, and lipid metabolic pathways," by OpenStax College, Biology, CC BY 4.0. – Mikae)

Dans une visée de production d'énergie, quelle que soit la voie métabolique, la première étape sera de séparer l'amine du squelette carboné. Ceci se fait soit par transamination, soit par désamination.

Le squelette carboné servira de précurseur métabolique ou entrera dans le cycle de Krebs.

Les acides aminés les plus abondants, c'est-à-dire les acides aminés protéinogènes, sont tous soit glucoformateurs, soit cétoènes, soit les deux. Dans tous les cas, en cas de besoin de production d'énergie, leurs métabolites pourront entrer dans le cycle de Krebs et le cycle de l'urée permettant ainsi d'extraire de l'énergie du squelette carboné et de se débarrasser de l'amine. (22–24)

3. Devenir de l'amine et cycle de l'urée

La séparation de l'amine du squelette carboné peut se faire soit par transamination, soit par désamination.

Si l'amine est extraite par désamination, sous forme d'ammoniac (NH_3), elle sera transportée et entrera dans le cycle de l'urée pour être ensuite éliminée par les reins.

Pour ce faire il existe différents mécanismes, la désamination oxydative, la désamination par désaturation, la désamination avec déshydratation et la désamidation qui aboutissent à la formation d'un acide organique et d'ammoniac. L'ammoniac pourra être fixé si besoin sur une molécule d'acide *L-glutamique* pour donner une *glutamine* qui sera transportée vers les reins et le foie et y être de nouveau libéré sous forme de NH_3 . Les reins procèdent alors à l'ammoniogenèse (NH_4^+) pour une élimination directe dans les urines, tandis que l'uréogénèse prend place dans le foie via le cycle de l'urée ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$). L'urée ainsi formée sera rapidement éliminée par les reins.

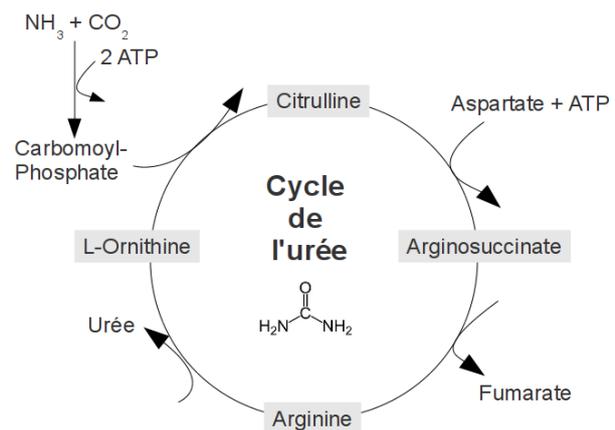


Figure 4 – Le cycle de l'urée permet l'incorporation de l'ammoniac dans une molécule organique moins toxique, l'urée (Par Fluti - Travail personnel, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5211116>)

Cependant, la majorité des acides aminés ne peuvent pas subir de désamination, ils peuvent en revanche faire l'objet d'une transamination, l'amine est alors transférée sur une autre molécule. La transamination est une réaction réversible catalysée par une transaminase spécifique de substrat dont les deux plus connues sont l'ASAT (Aspartate aminotransférase) = TGO (Transaminase Glutamo-Oxaloacétique) et l'ALAT (Alanine aminotransférase) = TGP (Transaminase Glutamo-Pyruvique), par ailleurs utilisées comme marqueurs de cytolysse hépatique. Ces réactions produisent notamment des métabolites intermédiaires du cycle de Krebs mais peuvent aussi servir de précurseurs métaboliques pour la synthèse d'autres amines organiques.

4. Précurseurs métaboliques

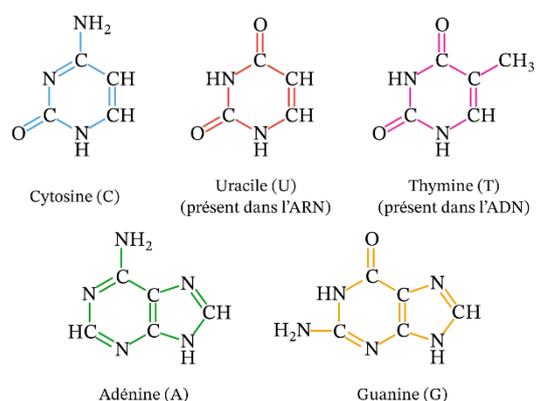
Tandis que l'apport en énergie provient principalement de la dégradation du squelette carboné des glucides, lipides et acides aminés, l'apport en protéines et donc en acides aminés par l'alimentation est la source exogène la plus importante d'azote organique dans l'organisme. Outre la synthèse des protéines et peptides, cet azote est nécessaire pour diverses voies métaboliques, en particulier la synthèse des acides nucléiques, des mono- et polyamines, de l'hème, du glutathion, du NO etc.

4.1. Acides nucléiques

Les macromolécules d'acides nucléiques, ADN et ARN sont synthétisées par assemblage de nucléotides, eux-mêmes nécessitant :

- des bases pyrimidiques : cytosine, uracile, thymine,
- et des bases puriques : adénine, guanine.

La synthèse *de novo* de ces bases azotées requiert de la *glutamine* et de l'*aspartate*, les purines nécessitent également de la *glycine*.



4.2. Monoamines

Les monoamines, neurotransmetteurs indispensables à l'activité nerveuse de l'organisme sont synthétisées à partir des acides aminés.

La *L-DOPA*, la dopamine, la noradrénaline ainsi que l'adrénaline ont comme précurseurs la *L-Tyrosine* et la *L-Phénylalanine*.

L'*histamine* est synthétisée à partir de la *L-Histidine*.

La *sérotinine* ou *5-HT* (*5-hydroxytryptamine*) dérive du *5-HTP* (*5-hydroxytryptophane*) qui provient du *L-Tryptophane*.

Cf. *Partie III, sous-parties correspondantes à chaque acide aminé respectif.*

4.3. Polyamines

Les polyamines, notamment la putrescine, la spermidine et la spermine possèdent de nombreuses propriétés en lien avec la croissance, le maintien et le vieillissement cellulaire. Elles sont notamment impliquées dans la régulation de la transcription de l'ADN, de la traduction des ARN messagers, de la transduction, de la stabilisation des membranes, de la modulation de la chromatine, de la croissance et de la prolifération cellulaire etc. Bien que

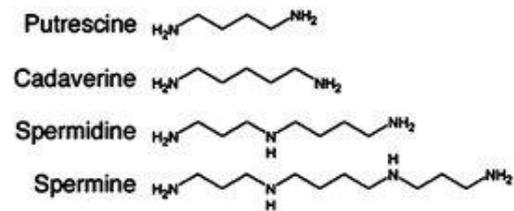


Figure 5 - Les principales polyamines chez l'Homme (Source : « Polyamines: Essential factors for growth and survival », ResearchGate)

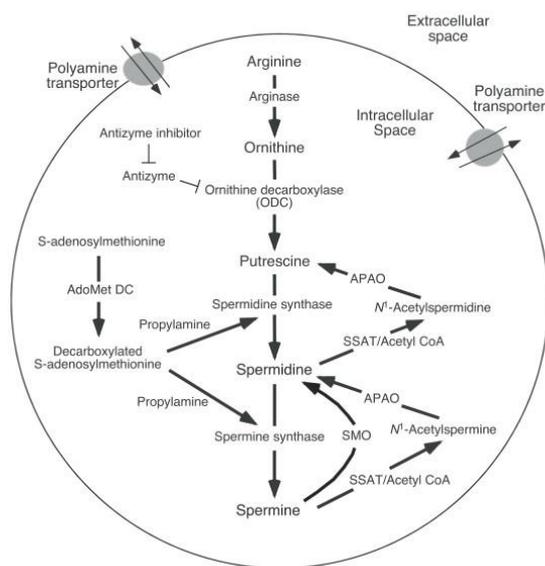


Figure 6 – La synthèse *de novo* des polyamines (Source : « The mechanisms by which polyamines accelerate tumor spread », ResearchGate)

présentes en faibles quantités, une fine régulation de leurs concentrations est nécessaire car un déficit inhibe la croissance cellulaire tandis qu'un excès semble être toxique pour la cellule.

La synthèse *de novo* de ces polyamines se fait à partir d'*arginine* par l'intermédiaire d'*ornithine* et nécessite la présence d'un dérivé de *méthionine*.(25–27)

4.4. Hème

L'hème est une molécule chélatrice de fer qui entre dans la composition de l'hémoglobine, indispensable au transport sanguin du dioxygène. Cet hème est constitué d'un anneau porphyrinique synthétisé notamment à partir de huit molécules de *glycine*.

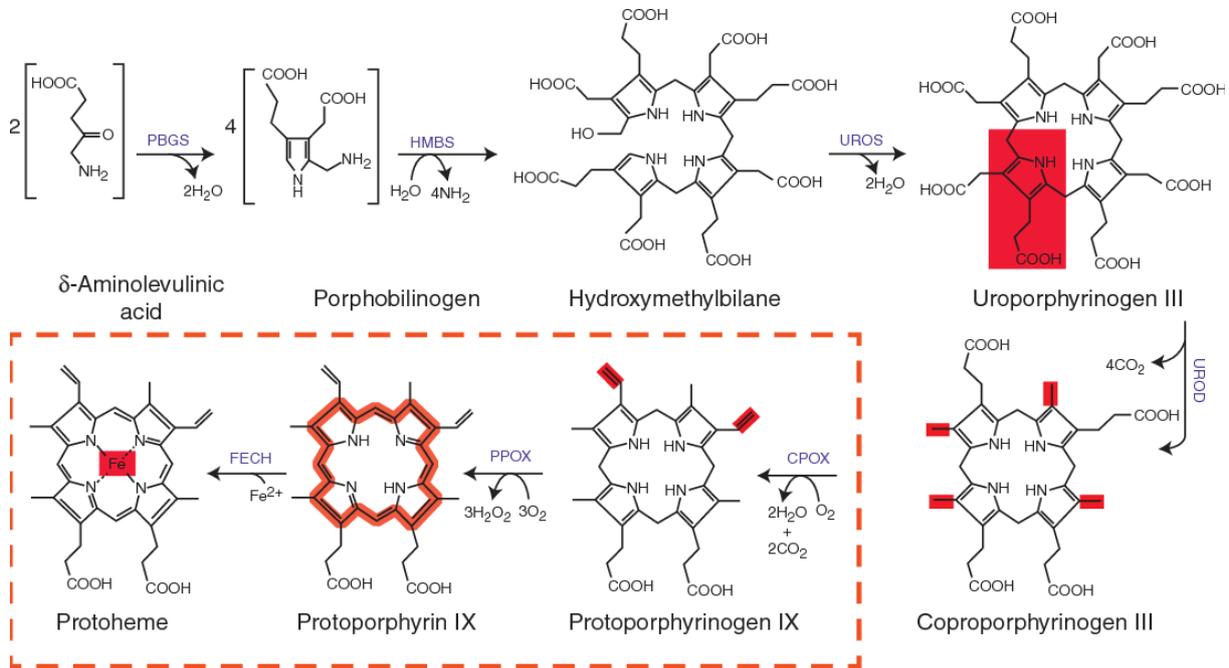


Figure 6 – La synthèse de l'hème requiert principalement des molécules de glycine. (Source : H. Dailey, P. Meissner, « Erythroid heme biosynthesis and its disorders. », *Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2013)

4.5. Glutathion

Le glutathion est un pseudo-tripeptide, formé de *glutamate*, de *cystéine* et de *glycine*, c'est-à-dire qu'il s'agit d'une molécule formée de trois acides aminés. Deux d'entre eux, la *cystéine* et la *glycine* sont reliés par une liaison peptidique classique, à l'instar de celles retrouvées dans les peptides et les protéines. Le troisième acide aminé, le *glutamate*, est lié à ce dipeptide par sa chaîne latérale.

Le glutathion est un antioxydant qui joue un rôle majeur dans l'organisme car il permet la captation des radicaux libres et donc la neutralisation des espèces réactives de l'oxygène avant d'être régénéré à l'état réducteur. Il permet le maintien de l'équilibre redox notamment en protégeant les fonctions thiol, en régénérant les vitamines C et E et en participant à la détoxification et au métabolisme des xénobiotiques.

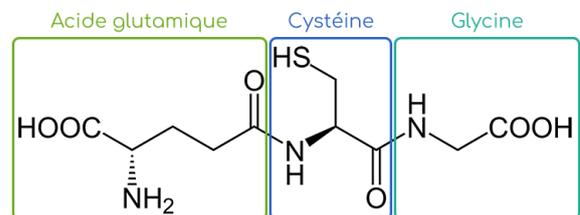


Figure 7 - La formule du pseudo-tripeptide Glutathion (Source : "Glutathion", nutrixeal-info.fr)

4.6. NO

Le monoxyde d'azote, oxyde nitrique ou NO est une molécule hautement réactive aux fonctions biologiques aussi variées qu'il existe de tissus qui le synthétisent. Sa courte demi-vie et sa capacité à traverser les membranes physiologiques en font un bon messager paracrine. A concentrations physiologiques usuelles, il participe notamment aux fonctions vasculaires par la relaxation des muscles lisses et donc à la régulation de la pression artérielle ainsi qu'à l'oxygénation des tissus, à la motricité bronchique, à la régulation de l'agrégation plaquettaire, du métabolisme du fer. Il joue aussi de nombreux rôles dans le système nerveux, comme la régulation du système parasympathique, en tant que neuromédiateur, neuroprotecteur, acteur majeur de l'apprentissage, régulateur de neurogenèse, etc. Le NO présente également de par ses propriétés oxydantes une certaine toxicité à plus hautes concentrations. Il est en effet excrété dans le cocktail lytique des macrophages, et serait impliqué dans l'excitotoxicité liée aux récepteurs *NMDA*. Il est aussi impliqué dans la genèse des maladies neurodégénératives où il devient neurotoxique, notamment en cas d'inflammation chronique. Enfin, il est en partie responsable des effets vasculaires du choc septique. La production de NO se doit donc d'être finement régulée pour ne pas devenir toxique. (28–34)

Le NO est synthétisé de façon ubiquitaire par trois différentes NO synthases (NOS), dont la régulation et les rôles respectifs sont différents. Malgré leurs différences, ces NOS catalysent les mêmes réactions, à savoir la formation de *citrulline* et de NO à partir d'*arginine* et d'O₂.

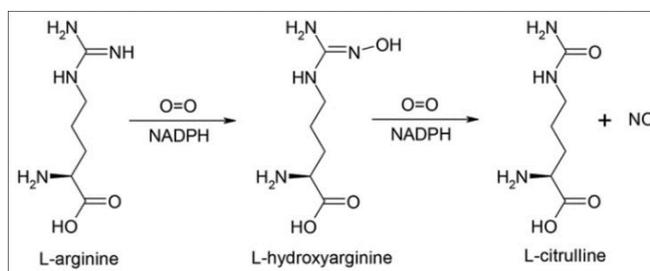


Figure 8 - Les réactions successives catalysées par les NOS (Source : "Nitric Oxide Modulators: An Emerging Class of Medicinal Agents", ResearchGate)

Cf. Partie III, Cycle du NO et cycle de l'urée

5. Fonction Signal : inducteurs ou inhibiteurs de voies métaboliques

Certains acides aminés présentent des rôles signal, c'est-à-dire qu'ils ont une action de modulation de certaines voies métaboliques, d'une façon similaire à une hormone, à la différence que les concentrations efficaces des hormones sont bien plus faibles.

Outre leur fonction de substrat au cours de la synthèse protéique, les acides aminés et en particulier les BCAA et la *citrulline* interviennent dans la régulation de celle-ci. Ils participent plus généralement au renouvellement protéique par l'intermédiaire de la voie de signalisation mTOR pour les BCAA et par allocation préférentielle de l'énergie produite à la synthèse protéique pour la *citrulline*. (Cf. *Partie III. BCAA et Partie III. Citrulline*) (35–37)

Ils sont également impliqués dans la modulation de l'expression de certains gènes, dans d'autres voies de signalisation intracellulaire mais aussi dans le contrôle de la satiété et du choix alimentaire. (38,39)

6. Tampons pH biologiques

Les acides aminés libres sont des ampholytes à pH physiologique, ils possèdent à la fois une fonction acide et une fonction basique. Pour un pH compris entre 2,5 et 9, la majorité des acides aminés conservent ce caractère amphotère grâce à un pKa de la fonction acide carboxylique compris suivant les acides aminés entre 1,8 et 2,5 et un pKa de la fonction amine compris entre 8,7 et 10,7. Les chaînes latérales de certains acides aminés présentent également une fonction acide ou basique en fonction du pH.

Le caractère amphotère et les concentrations plasmatiques et tissulaires en acides aminés libres leur confèrent une capacité tampon. De plus, les concentrations importantes en protéines et le nombre de chaînes latérales présentant une fonction acide ou basique leur confèrent un effet tampon pH encore plus important. C'est particulièrement vrai pour les protéines contenant une forte proportion d'histidines comme l'hémoglobine qui est responsable de 80% de la capacité tampon du sang total, hors tampon bicarbonate. (40)

Acide aminé	Groupe carboxyle	Groupe amino	Chaîne latérale	Acide aminé	Groupe carboxyle	Groupe amino	Chaîne latérale
Glycine	2,4	9,8		Thréonine	2,1	9,1	
Alanine	2,4	9,9		Asparagine	2,1	8,7	
Valine	2,3	9,7		Glutamine	2,2	9,1	
Leucine	2,3	9,7		Cystéine	1,9	10,7	8,4
Isoleucine	2,3	9,8		Tyrosine	2,2	9,2	10,5
Méthionine	2,1	9,3		Ac. aspartique	2,0	9,9	3,9
Proline	2,0	10,6		Ac. glutamique	2,1	9,5	4,1
Phénylalanine	2,2	9,3		Lysine	2,2	9,1	10,5
Tryptophane	2,5	9,4		Arginine	1,8	9,0	12,5
Sérine	2,2	9,2		Histidine	1,8	9,3	6,0

Figure 9 - Le pKa du groupe carboxyle, du groupe amino et le cas échéant de la chaîne latérale des 20 principaux acides aminés (Valeurs selon Pearson Prentice Hall)

7. Toxicité

Différents types de toxicité peuvent être retrouvés avec la consommation d'acides aminés, qu'ils soient considérés de façon isolée ou d'une façon plus globale en tant que produits de dégradation des protéines.

7.1. Toxicité individuelle

Les acides aminés peuvent individuellement présenter une toxicité à faible dose, c'est notamment le cas d'un grand nombre d'acides aminés qui sont produits par les plantes à des fins de défense vis-à-vis des agresseurs. Leur toxicité provient le plus souvent de leur capacité à se comporter comme l'antimétabolite d'un autre acide aminé, on y compte notamment la *canavanine*, la *mimosine* (Mimosa), l'*acide djenkologique* (Jengkol), l'*albiziine* (Albiziia), la *willardiine*, tous présents chez des plantes de la famille des Fabacées (légumineuses) mais aussi l'*acide kainique* (algues) etc. Cette toxicité est souvent recherchée contre les insectes et les autres animaux n'intervenant pas dans le cycle de reproduction de ces plantes. Il s'agit souvent mais sans s'y limiter, de plantes fixatrices d'azote de la famille des Fabacées. Elles sont nutritionnellement plus riches en protéines que les autres du fait d'une meilleure disponibilité de l'azote organique, mais ne sont pas forcément toutes comestibles.

Sauf en cas de maladie métabolique héréditaire, les seuils de toxicité pour les acides aminés sont relativement élevés comparativement aux quantités ingérées quotidiennement. Néanmoins, une consommation très importante en protéines alimentaires ou une prise importante de compléments alimentaires comprenant des acides aminés spécifiques peuvent présenter des effets secondaires qui dépendront directement de la nature des acides aminés concernés.

7.2. Toxicité générale

Enfin, les acides aminés considérés de manière collective, au travers de la consommation quotidienne totale en protéines, peuvent aussi exposer l'organisme à une certaine toxicité. La consommation d'un repas riche en protéines augmente effectivement l'ammoniémie ayant pour conséquence la hausse de la production et de l'élimination d'urée. Néanmoins, chez un

sujet avec une fonction hépatique et une fonction rénale normales, et dans le cadre d'une alimentation équilibrée avec un apport en protéines normal ou modérément augmenté, accompagné d'une supplémentation en acides aminés, la survenue de tels effets indésirables semble peu probable.

L'effet délétère le plus souvent mis en avant est la toxicité rénale. Toutefois, chez le sujet sain sportif, une consommation journalière variant entre 2,5 et 3,3 g/kg pendant un an ne semble pas avoir montré d'impact sur la fonction rénale. (41) Les conséquences néfastes au niveau rénal sont souvent liées à une combinaison d'apports importants en protéines avec une forte restriction hydrique. En effet il est en revanche admis qu'une telle consommation de protéines associée à une baisse du débit de filtration est effectivement néfaste pour le rein. (42,43) On retrouve cette condition, permanente ou transitoire, notamment en cas de pathologie rénale y compris d'origine diabétique, de restriction hydrique, de prise de certains médicaments etc. Un régime hyperprotéiné, ou avec une importante supplémentation en acides aminés, devrait donc logiquement être accompagné d'une consommation d'eau accrue. On note toutefois que l'apport de référence pour la population, défini par l'EFSA en 2012, chez l'adulte est de 0,83g /kg/jour. L'apport conseillé chez le sportif peut varier entre 1 et 1,5 à 2 g/kg/jour.(44)

Dans l'étude portant sur une consommation journalière variant entre 2,5 et 3,3g/kg pendant un an chez le sujet sain sportif, il n'a pas non plus été démontré d'effet négatif sur le cholestérol sanguin ou la fonction hépatique.(41) De la même façon que pour la fonction rénale, il est néanmoins conseillé de modérer les apports totaux en protéines en cas de troubles métaboliques : dyslipidémies, diabète, troubles hépatiques etc.. De telles pathologies pouvant modifier l'équilibre global du métabolisme, un apport excessif en protéines peut conduire à leur aggravation.

Enfin dans le cadre de l'équilibre acido-basique de l'organisme, l'apport et la métabolisation des acides aminés et protéines sont globalement acidifiants (indice PRAL positif), qu'ils soient d'origine animale ou végétale, bien qu'un apport d'origine végétale soit moins impactant qu'un apport d'origine animal. Un apport alimentaire en protéines et acides aminés excessif peut favoriser un déséquilibre acido-basique, perturbant ainsi l'homéostasie calcique et entraîner un risque théorique de favoriser l'apparition d'une ostéoporose. Néanmoins, une méta-analyse de 2017 semble réfuter cette hypothèse.(45)

7.3. Maladies métaboliques

Des dizaines d'anomalies génétiques peuvent entraîner des déficiences dans le métabolisme et l'élimination des acides aminés. Les conséquences de ces déficiences sont spécifiques de l'anomalie génétique et peuvent être très diversifiées. Certaines de ces maladies métaboliques restent bénignes voire asymptomatiques tandis que d'autres peuvent être mortelles à différents âges si elles ne sont pas correctement diagnostiquées et traitées. (46)

Dans certains cas, le traitement repose sur le contrôle alimentaire des protéines ou de certains acides aminés spécifiques, soit en limitant les apports, soit en les augmentant.

Parmi les plus courantes, on retrouve la phénylcétonurie dans laquelle il convient de limiter les apports en *phénylalanine* et d'augmenter ceux en *tyrosine*, cela nécessite donc une faible consommation de protéines dans les aliments courants mais une supplémentation en protéines sans *phénylalanine*. Il existe pour cela des produits disponibles en pharmacie ou sur internet. (47)

On peut également citer la leucinoase (maladie des urines à odeur de sirop d'érable, MSUD) dans laquelle il faut limiter les apports en acides aminés à chaîne ramifiée. (48) – Cf. *Partie 3, I. BCAA, B. Effets secondaires et toxicité*

Certains troubles du cycle de l'urée nécessitent aussi une limitation de la consommation de protéines et/ou une supplémentation en *arginine* ou *citrulline*. (49)

Partie 3 : Profil et spécificités des acides aminés

1. BCAA : Leucine, Isoleucine et Valine

Les BCAA (*Branched Chain Amino Acids*) ou acides aminés à chaîne latérale ramifiée font partie des acides aminés les plus vendus et sont notamment plébiscités par les sportifs.

Ils sont au nombre de trois, *leucine*, *isoleucine* et *valine* et sont considérés comme des acides aminés essentiels. On les retrouve dans l'alimentation dans des proportions approximatives respectives de 2:1:1. Comparativement aux autres acides aminés essentiels, ils sont présents en quantité importante dans le tissu musculaire et participent à la régulation du métabolisme de celui-ci. Dans les compléments alimentaires, ils sont le plus souvent proposés en association, dans des proportions mettant en valeur la *leucine*.

Les BCAA se comportent comme des inducteurs de voies métaboliques ; ils ont une fonction signal, en particulier par l'intermédiaire de la voie de signalisation intracellulaire mTOR. La leucine présente la plus forte activité inductrice, liée à sa teneur plus importante dans l'alimentation et dans les protéines musculaires. Dans le cadre du métabolisme du tissu musculaire, l'activation de mTOR joue deux principaux rôles aboutissant au même but : la promotion de la synthèse protéique, c'est-à-dire de l'anabolisme et donc du « stockage » des acides aminés dans l'organisme, et l'inhibition de la dégradation protéique dit aussi catabolisme protéique.

1.1. Efficacité

1.1.1. Inhibition du catabolisme protéique

D'un point de vue pratique, une supplémentation en BCAA aura peu d'efficacité si l'apport en protéines est adéquat puisque les acides aminés et plus particulièrement les BCAA présents dans l'alimentation remplissent déjà cette fonction. En revanche, ils présentent un intérêt en cas de déficit calorique et notamment en cas de déficit en apport protéique ou juste avant un exercice dans le but de supporter un effort intense. Dans ces trois cas, les BCAA permettent de réduire la fonte musculaire (catabolisme) induite par ces situations. Ce sont en effet les premiers AA dégradés lors de situations d'efforts intenses et de longue durée, après la consommation des réserves de glucides, d'où leur intérêt en nutrition sportive. La

supplémentation en BCAA a la capacité de maintenir la masse musculaire dans les situations où elle devrait diminuer. (50)

1.1.2. Fatigue musculaire

Leur efficacité a également été prouvée pour réduire la fatigue musculaire pendant un effort. De plus, la prise des BCAA après l'exercice permet de réduire les risques de courbatures en favorisant la réparation du tissu musculaire. Ces effets se vérifient en particulier lors d'une activité intense. L'effet est moins important sur une activité d'endurance. (51,52)

1.1.3. Hépatopathies

Selon une méta-analyse de 2022, une supplémentation en BCAA permet de réduire la survenue des complications en cas de maladie hépatique, mais sans effet sur la mortalité. Les BCAA sont surtout capables de réduire le risque d'encéphalopathie hépatique de 32% mais diminuent globalement de 21% la survenue des complications liées à une maladie hépatique (encéphalopathie hépatique, ascite, syndrome hépatorénal, carcinome hépatocellulaire, varices œsophagiennes). (53)

1.1.4. Asthénie

Les BCAA sont parfois utilisés dans des compléments antiasthéniques, mais les études qui ont tenté de montrer un tel effet sont contradictoires, car ils entrent notamment en compétition avec d'autres acides aminés pour traverser la BHE, ce qui pourrait moduler la synthèse des neuromédiateurs excitateurs.

Ces différents éléments sont toutefois à mettre en perspective avec l'avis émis par l'EFSA datant de 2010 indiquant que jusqu'alors aucune relation de cause à effet ne pouvait être établie entre la consommation de BCAA et de tels effets physiologiques. (54)

1.2. Effets secondaires et toxicité

Chez le sujet sain en population générale la consommation en BCAA est sûre. (55)

Il est nécessaire d'être prudent chez les patients obèses ou diabétiques. Des taux plasmatiques élevés en BCAA sont des marqueurs d'obésité, de diabète de type 2 et d'insulinorésistance. Une augmentation de leurs concentrations pourrait présenter des effets indésirables sur le long terme, bien que le lien de causalité entre troubles métaboliques et taux plasmatiques des BCAA ne soit pas entièrement élucidé. (56,57)

Les BCAA entrent en compétition avec d'autres acides aminés pour le passage de la BHE, modulant indirectement à la baisse la synthèse des catécholamines, de la sérotonine et de l'histamine. De plus, une augmentation de leurs concentrations sériques stimule la synthèse de glutamate dans le système nerveux central. (58) La hausse de la synthèse de neuromédiateurs inhibiteurs cumulée à la baisse de la synthèse de neuromédiateurs excitateurs pourraient avoir une action modérément inhibitrice sur le SNC. Une étude chez le rat indique que cet effet se manifeste par des comportements anxieux induits par la supplémentation en BCAA. Cette étude suggère également que la forte corrélation qui existe entre obésité et troubles de l'humeur pourrait en partie s'expliquer par l'élévation des concentrations sériques en BCAA chez le sujet obèse ou présentant une insulino-résistance. (59)

De plus, les BCAA étant activateurs de mTOR, ils peuvent s'opposer en partie aux effets de la metformine, mais aussi réduire les mécanismes d'autophagie nécessaires au bon déroulement du cycle de vie des cellules et des tissus. Une telle dérégulation de mTOR peut aboutir sur le long cours à un vieillissement prématuré des tissus. Une consommation déraisonnée en BCAA et en acides aminés ou protéines est donc à éviter, y compris chez le sujet sain.

La supplémentation en BCAA est aujourd'hui contre-indiquée chez les patients atteints de la maladie de Charcot (Sclérose Latérale Amyotrophique). Une étude de 1993 tentant de montrer leur efficacité a entraîné une détérioration plus rapide dans le groupe traité par BCAA que dans le groupe témoin. (60)

Enfin leur supplémentation est également contre-indiquée dans le cadre de la maladie des urines à odeur de sirop d'érable (MSUD, Leucinose) dans laquelle un déficit enzymatique empêche les BCAA d'être correctement métabolisés. Un apport non contrôlé en BCAA alimentaire ou par supplémentation entraîne alors une toxicité. Des mélanges spécifiques d'acides aminés sans BCAA leur sont ainsi proposés. (61)

1.3. L-Leucine

La *L-leucine* est un acide alpha-aminé protéinogène à chaîne latérale ramifiée, hydrophobe, exclusivement cétoformateur et essentiel chez l'homme. Elle fait partie des acides aminés

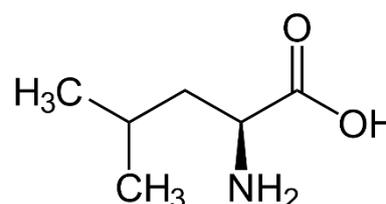


Figure 10 – L-Leucine / Leu / L
(Source : Wikimedia)

les plus abondants dans l'alimentation comme dans la composition des protéines.

Il s'agit du BCAA avec l'activité la plus forte sur la voie de signalisation mTOR, donc celui ayant le potentiel anabolique ou anti-catabolique le plus fort.

1.3.1. Efficacité

La supplémentation en *leucine* présente un intérêt certain en cas d'apport suboptimal en protéines. Une prise de 5g de *leucine* associée à 6,25g de protéines a eu autant d'effet sur la synthèse protéique qu'une prise de 25g de protéines. (62)

Une méta-analyse de 2022 confirme qu'une supplémentation en *leucine*, mais seulement lorsqu'elle est associée à la vitamine D, permet une amélioration significative de la sarcopénie survenant chez les personnes âgées. (63) Chez le sujet âgé, la *leucine* permet effectivement l'augmentation de la synthèse des protéines musculaires, indépendamment de l'apport en protéines totales. Cet effet s'explique par le fait que la *leucine* provenant du bol alimentaire est moins bien absorbée chez des personnes âgées et déclenche une réponse cellulaire plus faible pour la synthèse protéique. La supplémentation permet ainsi de se rapprocher d'un niveau normal d'anabolisme. Cependant sans ajout de vitamine D, l'effet reste théorique et on ne constate pas d'impact clinique suffisant pour être significatif. (64,65)

1.3.2. Sources et recommandations d'usage

a. Sources alimentaires

La L-*leucine* étant un acide aminé abondant dans la nature, elle se retrouve dans toute source alimentaire contenant des protéines, en plus fortes proportions dans les produits d'origine animale : volaille, viande rouge, poisson, produits laitiers, blanc d'œuf, généralement entre 2 et 5g de *leucine* pour 100g de produit. Mais, on la trouve également dans les légumineuses (soja et dérivés, lentilles, haricots, pois, fèves), la spiruline etc.

Cet acide aminé est utilisé comme additif alimentaire (E641) car c'est un exhausteur de goût ; il est donc susceptible d'être présent en quantité plus importante dans certains produits ultra-transformés.

b. Présence dans les compléments alimentaires

Dans le complément alimentaire, la *leucine* peut être proposée seule mais elle est le plus souvent associée à l'*isoleucine* et la *valine* dans des proportions de 2 : 1 : 1 ou 4 : 1 : 1 voire 8 : 1 : 1. Elle est utilisée en tant que BCAA, et est dosée plus fortement car elle est plus anabolique/anti-catabolique que les autres. Elle est parfois proposée dans des mélanges comprenant l'ensemble des acides aminés essentiels ou encore dans des compléments antiasthéniques.

c. Utilisations possibles

Dans la plupart des études réalisées chez l'homme, pour observer un effet, des doses comprises entre 3 et 5 g/prise sont utilisées et peuvent être multipliées dans la journée, jusque 15 g/jour. La limite de sureté chez les patients sains est estimée à 500 mg/kg/jour soit 35 g/jour en plusieurs prises pour un sujet de 70kg, bien que peu d'études aient pu noter la survenue d'effets indésirables au-delà de cette posologie. (66)

Enfin et pour résumer, la supplémentation en *leucine* peut être recommandée dans les trois cas suivants :

- En prise entre les repas ou à jeun pour sa capacité à limiter le catabolisme protéique notamment chez les sportifs en régime hypocalorique voulant perdre de la masse grasse tout en limitant la fonte musculaire,
- En prise avec un repas faible en protéines pour stimuler davantage l'anabolisme protéique,
- Chez la personne âgée en complément de ses repas pour compenser la moindre capacité de l'alimentation à stimuler l'anabolisme et donc réduire le risque de sarcopénie. Cet effet se vérifie uniquement en cas de supplémentation en vitamine D.

1.4. L-Isoleucine

La *L-isoleucine* est un acide alpha-aminé protéinogène à chaîne latérale ramifiée, hydrophobe, à la fois glucoformateur et cétoformateur, essentiel chez l'homme.

Des trois BCAA, il s'agit de celui ayant une activité intermédiaire sur la voie de signalisation mTOR. Il a en revanche la capacité

d'augmenter la consommation de glucose par les cellules (par entrée du glucose dans la cellule

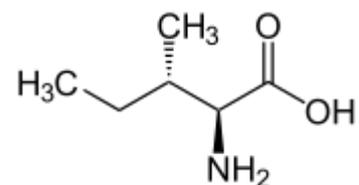


Figure 11 - La L-Isoleucine / Ile / I
(Source : Wikimedia)

et sa dégradation, sans stimuler la glycogénèse) via activation de PI3K/Akt et PKC, indépendamment de mTOR, de l'AMPK et de l'insuline. Il permet donc d'augmenter le catabolisme du glucose par une voie peu classique.

Dans un objectif de stimulation de l'anabolisme protéique, l'*isoleucine* est moins performante que la *leucine*. Dans un objectif d'inhibition du catabolisme protéique, elle est moins performante que le HMB (acide β -Hydroxy β -methylbutyrique, un métabolite intermédiaire entre la *leucine* et l'HMG-CoA, utilisé comme complément alimentaire à des fins similaires), mais elle se distingue par sa capacité à stimuler la glycolyse des cellules du muscle squelettique. (67–69)

1.4.1. Efficacité

a. Tolérance au glucose

Chez le rat, des études ont montré à plusieurs reprises que l'*isoleucine* améliore le résultat du test de tolérance au glucose.

Chez l'homme, une étude sur des sujets sains en surpoids a également montré lors d'un test de tolérance au glucose une hausse moins importante de la glycémie et une aire sous la courbe plus faible lors de la prise concomitante d'une dose importante d'*isoleucine* (12g), et ce par un mécanisme indépendant de l'insuline. Cet effet ne se retrouve pas avec la *leucine* ou la *valine* notamment car il est annulé par une hausse de l'insulino-résistance. (70)

b. Immunostimulation

Enfin une supplémentation en *isoleucine* serait capable de stimuler la synthèse de β -défensines, un ensemble de peptides antimicrobiens produits par les cellules épithéliales en contact avec une flore microbienne (peau, voies aériennes, tube digestif) avec un rôle important dans la réponse immunitaire primaire de par ses propriétés antibactériennes et chimiotactiques des cellules immunitaires. (71,72) Lors d'un épisode de diarrhée aigue chez des enfants de 6 à 36 mois, l'ajout d'une dose de 2g d'*isoleucine* au soluté de réhydratation orale (SRO) a montré une baisse significative au 3^e jour de la quantité de selles produites, mais sans réduire la durée de l'épisode, ce qui représente une amélioration modérée. (73)

1.4.2. Sources et recommandations d'usage

a. Sources alimentaires

A l'instar de la *leucine*, la *L-isoleucine* étant un acide aminé abondant dans la nature, elle se retrouve dans toute source alimentaire contenant des protéines, mais avec des teneurs et une proportion dans la composition des protéines plus importantes dans les produits d'origine animale.

b. Présence dans les compléments alimentaires

Dans la plupart des compléments alimentaires, *l'isoleucine* est associée aux autres BCAA pour leurs propriétés anaboliques/anti-cataboliques. *L'isoleucine* est peu vendue seule.

c. Utilisations possibles

Dans le cadre de son utilisation en association avec les autres BCAA, il est préférable de se référer à la dose recommandée en *leucine* (3-5 g/prise, jusqu'à 15 g/jour, max 500mg/kg/jour), dans les mêmes indications que celle-ci.

Utilisée seule, *l'isoleucine* pourrait avoir un intérêt modéré dans le contrôle de la glycémie, elle a en effet montré une efficacité après une prise unique de 12g. Cette dose interroge sur la faisabilité d'une telle supplémentation, à la fois d'un point de vue pratique en raison de la dose élevée à renouveler à chaque repas, mais aussi en raison de la quantité de calories supplémentaires ajoutée à la ration journalière (environ 144kcal pour 36g d'*isoleucine*). Malgré l'effet coupe-faim probable d'une telle dose associé à la hausse de consommation en énergie par les cellules, un tel apport calorique pourrait déséquilibrer davantage une alimentation déjà parfois problématique. Il est toutefois possible qu'un dosage plus faible puisse lui aussi avoir un effet satisfaisant ; d'autres études seraient nécessaires dans la détermination d'une dose minimale efficace.

Au cours de la diarrhée aigue chez l'enfant, 2g d'*isoleucine* ajoutés au SRO pourraient améliorer modérément l'évolution de la diarrhée en stimulant les défenses immunitaires (synthèse des β -défensines). Si d'autres études venaient confirmer cet effet, d'autres nouvelles formules de SRO pourraient être envisagées.

1.5. L-Valine

La L-*valine* est un acide alpha-aminé protéinogène à chaîne latérale ramifiée, hydrophobe, exclusivement glucoformateur, essentiel chez l'homme.

La *valine* présente également une activité sur la voie de signalisation mTOR, elle est utilisée pour cette raison en combinaison avec les autres BCAA dans des compléments visant à inhiber le catabolisme protéique, bien qu'elle soit moins efficace à cette fin.

Elle a en revanche la capacité de stimuler certaines fonctions du système immunitaire, notamment chez les patients atteints d'hépatite C. Elle serait capable de rétablir la sécrétion d'IL-12 ainsi que les fonctions dendritiques déficientes chez les porteurs d'une infection à VHC. Il existe dans la littérature le cas d'une patiente en cirrhose décompensée ayant vu son état s'améliorer par une supplémentation en *valine* (3g/J, progressivement augmentée jusqu'à 12g/J), jusqu'à la guérison après traitement par interféron β . La prise de *valine* s'est accompagnée d'une amélioration de l'état général, des paramètres liés à la fibrose hépatique et d'une nette réduction des niveaux d'ARN du VHC. (74–76)

La *valine* serait la principale source de synthèse *de novo* du glutamate dans le système nerveux central, donc hors cycle *glutamate-glutamine*. (58,77,78)

1.5.1. Sources et recommandations d'usage

Tout comme les autres BCAA, la L-*valine* étant un acide aminé abondant dans la nature, elle se retrouve dans toute source alimentaire contenant des protéines, mais avec des teneurs et une proportion dans la composition des protéines plus importantes dans les produits d'origine animale.

Dans la plupart des compléments alimentaires, la *valine* est associée aux autres BCAA pour leurs propriétés anaboliques/anti-cataboliques. La *valine* est peu vendue seule.

Dans le cadre de son utilisation en association avec les autres BCAA, il est préférable de se référer à la dose recommandée en *leucine* (3-5 g/prise, jusqu'à 15 g/jour, max 500mg/kg/jour), dans les mêmes indications que celle-ci.

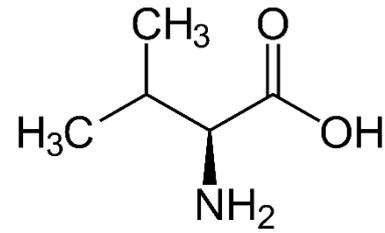


Figure 12 - La L-Valine / Val / V
(Source : Wikimedia)

Pour les autres utilisations potentielles de la *valine*, notamment dans le cadre de l'hépatite C, de plus amples études sont nécessaires pour juger de l'intérêt et éventuellement déterminer une posologie efficace. Toutefois, son absence de toxicité aux doses envisageables, ainsi que ses teneurs élevées dans l'alimentation courante, pourraient faciliter son emploi.

2. Cycle du NO et cycle de l'urée : Arginine, Citrulline, Argininosuccinate et Ornithine

2.1. Présentation

2.1.1. Cycle du NO

Le cycle du NO est pratiquement ubiquitaire car ses fonctions sont très diverses et diffèrent en fonction du tissu qui le produit. Le NO est synthétisé par trois NO synthases (NOS), dont la régulation et les rôles respectifs sont différents mais qui catalysent les mêmes réactions.

Le NO agit au niveau cellulaire par deux principales voies : l'activation de la guanylate cyclase, déclenchant une cascade de signalisation cellulaire dont les effets dépendent du tissu dans lequel le NO se trouve, c'est par ce mécanisme que la majorité des effets recherchés pourra se produire ; et la formation de diverses espèces réactives de l'oxygène (ERO), notamment le peroxy-nitrite et autres radicaux libres, cytotoxiques en quantité suffisante, ils entraînent des altérations de l'ADN impliquant généralement l'apoptose.

Pour rappel, les domaines dans lesquels le NO possède les effets les plus visibles sont, mais sans s'y limiter, la protection du système cardiovasculaire, la protection et la modulation du système nerveux ainsi que les fonctions immunitaires. Les fonctions les plus connues du NO ont été citées en Partie I, elles ne seront pas toutes détaillées mais quelques-unes seront mises en avant ici pour leur potentielle utilisation. – Cf. *Partie I, Précurseurs métaboliques, NO*

Le NO est un acteur majeur de la régulation des fonctions vasculaires, sa synthèse par l'endothélium vasculaire déclenche la relaxation des muscles lisses vasculaires et une vasodilatation ainsi qu'une perméabilité vasculaire corrélée à la quantité de NO libérée. Le NO permet, en complémentarité avec d'autres mécanismes, la régulation de la pression artérielle et de l'oxygénation des tissus. De fait, certains traitements reposent sur ce mécanisme, l'hypertension artérielle, les symptômes de l'angor et de l'AOMI (Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs) et la dysfonction érectile étant largement améliorés par une hausse de l'activité vasculaire du NO.

2.1.2. Cycle de l'urée

Le cycle de l'urée quant à lui se déroule principalement dans le foie, il empêche l'accumulation de composés azotés excédentaires, en fixant de l'ammoniac sur une molécule organique

moins toxique, l'urée, facilement éliminable par les reins et sans aucun rôle physiologique, c'est-à-dire un déchet métabolique parfait.

– Cf. Partie I, Devenir de l'amine et cycle de l'urée

2.1.3. Intrication de ces cycles

L'arginine, la citrulline, l'ornithine et l'argininosuccinate ont un métabolisme fortement lié. Dans ces deux cycles (voir Figure 13) la régénération de la citrulline en arginine, par l'intermédiaire de l'argininosuccinate est catalysée par les mêmes enzymes. Dans le cycle de l'urée, la première étape est déclenchée par l'arginase et produit directement de l'urée et de l'ornithine à partir de l'arginine, cette ornithine va pouvoir fixer une molécule d'ammoniac par l'intermédiaire du carbamyl phosphate pour donner une citrulline. Tandis que dans le cycle du NO, ce sont les NOS qui permettent la formation de citrulline et de NO à partir d'arginine et d'O₂.

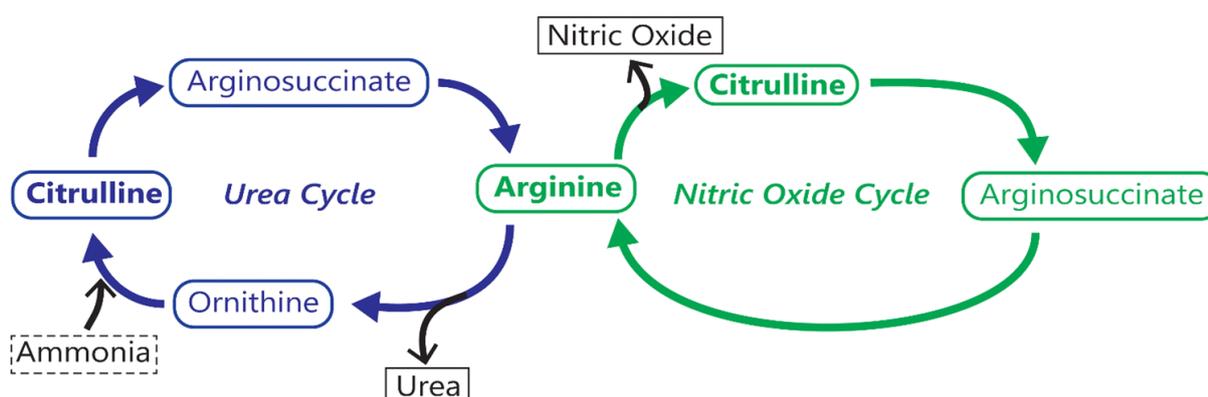


Figure 13 - L'arginine comme la citrulline et l'argininosuccinate sont impliqués dans le cycle de l'urée et dans le cycle du NO (Source : Therapeutic Potential of Citrulline as an Arginine Supplement: A Clinical Pharmacology Review, J. Rashid et al., 2020)

2.1.4. Argininémie et supplémentation

Chez le sujet sain, dans les conditions habituelles les taux d'arginine circulant varient relativement peu comparativement aux autres acides aminés. Puisqu'une hausse de la concentration en arginine semble pouvoir stimuler l'activité des NOS dans certaines conditions, l'argininémie est maintenue à un niveau suffisant pour répondre au besoin immédiat de production de NO par les différents tissus mais pas excessif pour ne pas subir la toxicité liée à une surproduction de NO. (79,80) En effet une supplémentation n'augmentera pas l'argininémie de plus de 300% par rapport à la concentration basale. (81,82) L'absorption

intestinale de *l'arginine* est d'ailleurs plafonnée (environ 4-6g/repas) et semble régulée en fonction du métabolisme, en plus de subir lors du passage de la barrière intestinale le métabolisme splanchnique qui convertit une partie de *l'arginine* en *citrulline* ou *ornithine*. La proportion assez faible d'*arginine* biodisponible est complétée en fonction des besoins par la synthèse de novo à partir du pool de réserve de *citrulline*, dont la concentration sérique est bien plus volatile et très impactée par la *citrulline* et *l'arginine* provenant de l'alimentation. A ce titre une supplémentation en *citrulline* ou en *ornithine* est capable de doubler tout au plus la concentration sérique en *arginine* (contre +300% pour la supplémentation en *arginine*) mais se trouve être plus efficace qu'une supplémentation en *arginine* pour augmenter le pool disponible (*citrulline*, *ornithine* et *arginine* cumulées) et avoir un effet durable, la *citrulline* ayant l'effet le plus marqué (+50% d'aire sous la courbe (AUC), comparé à une supplémentation équivalente en *Arginine*). (83)

La supplémentation en *arginine* permet d'avoir un pic d'argininémie (Cmax) plus haut mais qui s'atténue rapidement, tandis que la supplémentation en *citrulline* permet d'avoir un pic d'argininémie moins haut mais un effet plus durable et consistant (AUC). Cette différence peut avoir un impact sur le choix de la molécule en fonction de l'objectif recherché, sur une courte période (1-2h) ou une moyenne période (2-8h).

2.2. L-Arginine

La *L-arginine* est un acide alpha-aminé protéinogène, très basique car il présente une guanidine sur sa chaîne latérale, exclusivement glucoformateur, non essentiel chez l'homme mais conditionnellement indispensable, notamment chez l'enfant.

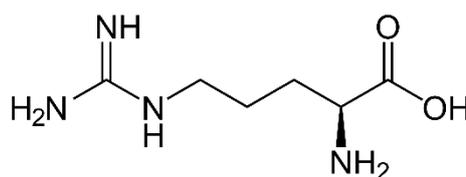


Figure 14 - La L-Arginine / Arg / R
(Source : Wikimedia)

2.2.1. Effets biologiques

L'arginine le principal intermédiaire entre le cycle de l'urée et le cycle du NO, ce qui implique que la survenue d'un trouble dans l'un des deux cycles puisse impacter l'autre également. L'argininémie étant régulée par plusieurs mécanismes complémentaires, leurs dérèglements dans certains états physiopathologiques sont susceptibles de l'influencer.

a. Argininémie et syndrome métabolique

Concernant le cycle du NO, la *L-arginine*, substrat des NOS, est aussi le précurseur métabolique de plusieurs dérivés méthylés, inhibiteurs de NOS, en particulier la diméthylarginine asymétrique (ADMA). La synthèse de ces antagonistes permet une modulation de l'activité des NOS nécessaire à l'homéostasie. Cependant, la synthèse et la dégradation de ces dérivés méthylés de l'arginine sont modifiées dans certaines pathologies, surexprimant ainsi les antagonistes et déséquilibrant le ratio Arginine/ADMA, ayant pour conséquences une diminution de l'activité des NOS. (84) On retrouve cette situation notamment en cas d'élévation de l'homocystéine qui est un marqueur de pathologie cardiovasculaire, en cas d'hyperglycémie, d'insuffisance rénale, de détérioration du LDL-cholestérol ou des triglycérides. (85–88)

Concernant le cycle de l'urée, chez les patients atteints de diabète de type 2 ainsi que chez ceux souffrant d'insuffisance rénale, on constate une surexpression de l'arginase, qui catalyse la transformation de l'arginine en ornithine et en urée. Ceci a pour effet d'entraîner une déplétion plus ou moins forte en arginine ainsi qu'une élévation du niveau d'inflammation, des atteintes vasculaires et divers dysfonctionnements en cascade. (89) De plus, cette déplétion vient elle aussi modifier le ratio Arginine/ADMA en défaveur de l'activité des NOS pourtant nécessaire entre autres à la protection du système cardiovasculaire.

On peut noter que les différents éléments du syndrome métabolique aggravent ce déséquilibre en réduisant toujours plus l'activité des NOS, ce qui ne fait que renforcer le syndrome métabolique et ses conséquences.

b. Ammoniémie

Un apport en *arginine* a également un effet hypoammonémiant, car sa présence stimule l'action de l'arginase qui dans le cadre du cycle de l'urée permet la captation de l'ammoniac pour l'éliminer sous forme d'urée. Cette propriété est utilisée notamment dans certains déficits génétiques rares induisant une hyperammoniémie congénitale par déficit du cycle de l'urée dans lequel l'arginase reste fonctionnelle. (49)

L'arginine a donc la capacité de réduire l'asthénie fonctionnelle lorsque celle-ci est due à une hyperammoniémie. Dans l'hyperammoniémie modérée, on peut constater une confusion, une fatigue mentale et une fatigue musculaire.

c. Propriétés cholérétiques

L'*arginine* présente des propriétés cholérétiques, qui induit la production de bile par le foie, et cholagogues, qui induit la sécrétion de bile par la contraction de la vésicule biliaire. (90)

d. Précurseur métabolique

L'*arginine* est le précurseur métabolique de nombreuses molécules car elle est abondante et possède un groupement guanidine utile à leur synthèse.

Elle est notamment utilisée pour la synthèse des polyamines, un ensemble de molécules qui possèdent de nombreuses propriétés en lien avec la croissance, le maintien et le vieillissement cellulaire. – Cf. *Partie I, Précurseurs métaboliques, Polyamines*

C'est également le précurseur de la créatine, qui une fois transformée en phosphocréatine devient la première recharge anaérobie des molécules d'ADP en ATP lors des premières secondes de mobilisation musculaire, avant la glycolyse anaérobie. La créatine est par ailleurs l'un des compléments alimentaires destinés aux sportifs les plus vendus, étant supposé augmenter la capacité énergétique des myocytes sur les exercices courts et intenses en plus d'augmenter le volume des cellules musculaires par effet osmotique. L'EFSA a par exemple accepté en 2012 une allégation santé pour les compléments alimentaires à base de créatine : augmentation des performances physiques lors d'efforts courts, intenses et répétés, si et seulement si la dose journalière est de trois grammes de créatine. (91,92)

Enfin, l'*arginine* est aussi le précurseur de l'agmatine, un neurotransmetteur et neuromodulateur, agissant notamment sur les récepteurs *NMDA* et les récepteurs à l'imidazoline. C'est aussi un agoniste α 2-adrénergique. L'agmatine pourrait présenter un potentiel usage dans le cadre de douleurs neuropathiques. (93,94)

2.2.2. *Efficacité*

a. Tolérance au glucose

Une supplémentation en *arginine* à la dose de 6,4 g/jour sur une période de 18 mois chez des patients présentant au départ une intolérance au glucose ou un syndrome métabolique, c'est-à-dire des patients avec une activité arginase augmentée, a pu rétablir une sécrétion normale d'insuline. Cette amélioration est liée à un effet sécrétagogue à insuline additionné d'un effet protecteur sur les cellules β pancréatiques. En revanche, l'étude n'a pas démontré de

réduction du risque de survenue d'un diabète de type 2, alors qu'il y a eu une amélioration très significative de la tolérance au glucose. (95)

b. Dyslipidémies

Deux méta-analyses de 2019, portant sur l'effet de l'*arginine* sur le profil lipidique et les marqueurs de l'inflammation, confirment qu'une supplémentation en *arginine* a la capacité de réduire les triglycérides sériques mais sans effet significatif sur le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol ni le cholestérol total. L'*arginine* n'a pas non plus d'effets sur les niveaux de CRP et de TNF α . L'analyse des sous-groupes indique que l'effet est plus marqué dans certaines situations, notamment pour une supplémentation longue (plus de 10 semaines), chez les patients obèses, les diabétiques ou ceux atteints de syndrome métabolique et les plus de 50 ans. (96,97)

c. Santé vasculaire

Les résultats des études sont contradictoires sur l'influence de la prise au long cours d'*arginine* ou de *citrulline* sur le ratio Arginine/ADMA ; s'il existe une amélioration, elle reste modérée.

Une supplémentation journalière pendant 6 semaines avec de la pastèque (comprenant quotidiennement 2g d'*arginine* et de 4g de *citrulline*) chez des hommes obèses avec une hypertension débutante à modérée (< 158mmHg) a pu réduire significativement la tension artérielle systolique et diastolique de -7 à -15 mmHg suivant les mesures contre une absence d'amélioration pour le placebo. (98) Cet effet est confirmé par une méta-analyse publiée en 2021, l'*arginine* a été efficace pour réduire la tension artérielle (TA) systolique comme diastolique quels que soient le sexe, l'IMC, la durée de l'étude, la présence d'une hypertension préexistante ou d'une co-pathologie. De plus, l'étude note que la réduction est plus importante chez les femmes que chez les hommes et qu'il existe une relation dose-effet, avec une dose minimale efficace supérieure ou égale à 4 g/jour, mais sans amélioration supérieure au-delà de 9 g/jour. La réduction de la TA systolique au repos était en moyenne de -6,40mmHg et celle de la TA diastolique en moyenne de -2,64mmHg, de telles réductions peuvent effectivement diminuer le risque de survenue d'un infarctus du myocarde ou d'une maladie cardiaque. (99)

En revanche, dans le cadre du contrôle des symptômes de l'AOMI, la claudication intermittente est améliorée sur une courte période par l'effet vasodilatateur, mais aucune amélioration n'est jamais constatée au long cours. (100)

d. [Grossesses à risque](#)

Une méta-analyse de 2022 met en évidence l'intérêt d'une supplémentation en *arginine* dans deux cas de grossesse à risques : l'hypertension artérielle gravidique, et le retard de croissance *in utero* (RCIU). L'*arginine* permet de réduire le risque de prééclampsie et allonge l'âge gestationnel en cas de d'hypertension gravidique (donc réduit le risque et le niveau de prématurité). Elle augmente également le poids moyen de naissance et réduit le risque d'un nouveau-né petit pour l'âge gestationnel dans les deux groupes. L'étude suggère l'utilisation d'une posologie inférieure à 4 g/jour. (101)

e. [Dysfonction érectile](#)

Une méta-analyse de 2019 portant sur les effets d'une supplémentation en *arginine* contre placebo dans la dysfonction érectile indique une nette amélioration pour une dose entre 1,5g et 5g contre placebo ou absence de traitement (odds ratios de 3,37). L'étude constate que tous les paramètres évalués, déterminés par auto-évaluation, ont pu être améliorés par l'*arginine*, à l'exception du désir sexuel qui est resté inchangé. (102) De plus, l'effet de l'*arginine* se faisant par le biais de la stimulation des NOS, elle potentialise l'effet des inhibiteurs de phosphodiesterase de type V.

f. [Hormone de croissance](#)

De nombreuses études ont porté sur l'effet sécrétagogue à hormone de croissance (GH) de l'*arginine* ; elle augmente en effet momentanément les niveaux de GH en inhibant la somatostatine (ou GHIH) en plus d'augmenter la libération de GH-releasing hormone (GHRH). Il semblerait en revanche que ce mécanisme n'ait pas d'effet durable car le rétrocontrôle négatif induit par cette augmentation diminue par la suite la sécrétion de GH sur le reste de la journée, n'augmentant donc pas de façon significative l'AUC journalière de la GH. De plus, l'augmentation physiologique de GH après une séance d'activité physique (+300 à 500%) est diminuée de moitié par la prise concomitante d'*arginine* (+200% seulement). (103–105)

g. [Performances physiques](#)

Enfin, les études ayant tenté de démontrer une amélioration des performances physiques par la supplémentation en *arginine*, que ce soit au cours d'un exercice aérobie ou anaérobie, n'ont généralement pas pu conclure à un effet suffisant pour avoir un impact en pratique. Il pourrait exister une faible amélioration induite par une augmentation modérée de la VO₂max. (106,107)

2.2.3. Sources et recommandations d'usage

a. Absorption et tolérance

Il est important de noter que l'absorption intestinale de *l'arginine* étant régulée et limitée, et le plafond d'absorption se situant aux alentours de 6g par repas, donc 18 g/jour, l'argininémie est plus influencée par un apport en *citrulline* ou en *ornithine* qui sont mieux absorbées puis interconverties. Cependant, une supplémentation en *arginine* a su démontrer diverses propriétés, en particulier en cas de déplétion plus ou moins importante, qu'elle soit due à une carence alimentaire ou certains états physiopathologiques.

La quantité maximale assimilable quotidiennement par le système digestif se situant entre 15 et 20 g à répartir sur différentes prises, une supplémentation orale au-delà de 10g par prise ou 20g par jour n'a jamais démontré d'intérêt supérieur, quel que soit l'effet évalué. En revanche, il a souvent été constaté l'apparition de nausées voire de vomissements et la survenue quasi-systématique de diarrhées. (108) Ces diarrhées s'expliquent par un effet absorbogogue au niveau intestinal (dans le sens : circulation sanguine → lumen), c'est-à-dire que *l'arginine* augmente la synthèse intestinale de NO qui induit l'arrivée de différents ions dans le lumen du tube digestif, provoquant un effet laxatif osmotique. (109)

b. Sources alimentaires

Comme les autres acides aminés protéinogènes, *l'arginine* se trouve dans n'importe quel aliment qui contient des protéines mais c'est dans les noix (amandes, cacahuètes, noisettes, noix diverses, etc.) et dans une moindre mesure les légumineuses, que la proportion d'*arginine* dans la composition des protéines est la plus importante.

c. Présence dans les médicaments

L'Arginine Veyron® est un médicament remboursable sous forme de flacon de 250mL contenant 918 mg de chlorhydrate d'Arginine (789 mg de *L-arginine*) par volume de 5mL. La forme en ampoules buvables n'est plus commercialisée. Ce médicament est indiqué mais non remboursé dans le traitement d'appoint des digestions difficiles et des états de fatigue passagers, il est aussi indiqué et remboursable à 65% par la Sécurité Sociale dans les hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée.

De façon anecdotique, *l'arginine* est aussi utilisée en tant que sel pour certaines molécules, facilitant ainsi leur assimilation, notamment le péridopril arginine ou l'argininate d'ibuprofène.

d. [Présence dans les compléments alimentaires](#)

Il existe de nombreux compléments alimentaires vendus sur internet ou en magasin spécialisé, dans une moindre mesure en pharmacie, ne contenant que de la *L-arginine*, sous forme de gélules, de comprimés ou en poudre. Elle peut aussi être associée à d'autres acides aminés, en particulier la *L-citrulline*, ou à divers mélanges de vitamines ou plantes, en particulier la vitamine C et le Maca.

On retrouve également de *l'arginine* parmi d'autres acides aminés dans certains compléments « *preworkout* » utilisés 30-60 minutes avant un exercice physique pour son effet supposé sur la vasodilatation induite par l'exercice (« pump » ou congestion) et les performances physiques. Dans ce contexte *l'arginine* apporte peu de bénéfices au sportif.

On peut aussi en trouver dans la composition des boissons énergisantes qui ont pour objectif de maintenir un état d'éveil prolongé et/ou de réduire la fatigue, deux cas dans lesquels les effets de *l'arginine* sont probablement marginaux vu les faibles doses utilisées, ne dépassant pas les 250 mg.

e. [Usages possibles](#)

L'arginine peut être utilisée, seule ou en association à l'acide ascorbique, à *l'aspartate*, aux vitamines B₁ (thiamine) et B₆ (pyridoxine) dans la prise en charge de l'asthénie fonctionnelle. La posologie usuelle suivant les formes se situe entre 1g et 2g par prise, à renouveler jusqu'à 3 fois par jour.

L'arginine peut être utilisée, seule ou en association à l'acide malique dans le traitement d'appoint des dyspepsies idiopathiques. Grâce à ses propriétés cholérétique et cholagogue elle améliore les sensations de digestion lente ou difficile mais ne devrait pas être utilisée en cas de lithiase biliaire. La posologie usuelle se situe entre 0,75g et 2g par prise, à prendre avant les repas.

Dans le cadre de l'hyperammoniémie congénitale par déficit du de l'urée, *l'arginine* est indiquée à une posologie de 250 à 500 mg/kg, en 1 à 3 prises par jour. Une telle posologie peut dépasser les 6g par prise, au risque de déclencher des effets indésirables digestifs.

De façon plus expérimentale, *l'arginine* pourrait être utilisée dans le prédiabète pour ses effets sécrétagogues à insuline et protecteurs des cellules β -pancréatiques, dans l'hypertension débutante pour faire baisser modérément la tension artérielle en stimulant la vasodilatation,

ainsi que pour faire baisser modérément les triglycérides circulants. Ces effets sont démontrés pour une supplémentation en *arginine* comprise généralement entre 4 et 9 g/jour. On pourrait donc suggérer en prenant peu de risques 2 à 3 prises par jour de 2 à 3g d'*arginine* pour ces états pré-pathologiques, avant la mise en place d'un traitement médicamenteux.

L'*arginine* pourrait aussi présenter un intérêt dans la prise en charge de la dysfonction érectile puisqu'elle a montré une supériorité par rapport au placebo. Elle pourrait être utilisée en première ligne et sans ordonnance, avant l'usage des inhibiteurs de phosphodiesterase de type V dont elle potentialise par ailleurs le mécanisme. Un effet positif a été constaté pour des doses allant de 1,5 à 5g.

En revanche l'*arginine* ne présenterait pas ou peu d'effet significatif sur la libération de GH (pic immédiat mais peu d'impact sur l'AUC journalière) et n'améliore que de façon marginale les performances sportives.

f. Précautions d'emploi

L'utilisation de l'*arginine* lors de la grossesse semble à priori peu risquée en raison de l'abondance naturelle de cet acide aminé dans l'alimentation et pourrait présenter un intérêt à des doses modérées (< 4 g/jour) en cas d'hypertension gravidique ou de retard de croissance in utero. Malgré l'espoir suscité par ces études, compte tenu des risques inhérents à la grossesse et potentiellement irréversibles pour l'enfant à naître et du peu de données disponibles quant à l'éventuelle toxicité d'une telle supplémentation, il ne semble à ce jour pas raisonnable d'utiliser l'*arginine* dans ces cas de figure. Cette supplémentation aurait une vocation ici thérapeutique, qui requiert donc que des études cliniques rigoureuses de plus grande ampleur soient réalisées avec des médicaments et non des compléments alimentaires.

La supplémentation en *arginine* est également déconseillée chez les patients atteints de cancer, elle est en effet le précurseur des polyamines. La déprivation médicalement contrôlée en *arginine* est de plus en plus à l'étude dans le cadre de certaines thérapies anti-cancéreuses. (110)

Enfin, elle est aussi déconseillée en cas de récurrences d'herpès labial, il semblerait en effet qu'une augmentation du ratio *arginine/lysine* stimule la réplication de HSV1. (111)

2.3. L-Citrulline

La *L-citrulline* est un acide aminé non protéinogène chez l'homme mais qui peut être retrouvé dans les protéines suites à des modifications post-traductionnelles. La *citrulline* est chimiquement très proche de l'*arginine*.

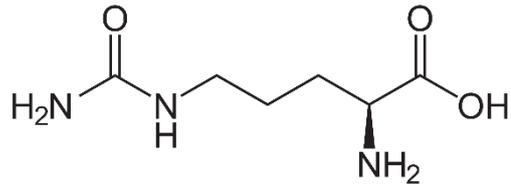


Figure 15 - La L-Citrulline / Cit
(Source : Wikimedia)

2.3.1. Effets biologiques

a. Argininémie

Dans l'organisme la *L-citrulline* est l'intermédiaire métabolique du cycle de l'urée et du cycle du NO ; à ce titre, elle sert aussi de réservoir disponible pour une production rapide d'*arginine*. L'*arginine* est fortement métabolisée en *citrulline* lors de son absorption intestinale et lors du premier passage hépatique. Des taux localement trop hauts d'*arginine* favorisent en effet la conversion de l'*arginine* en *citrulline* via le cycle de l'urée. Par ailleurs l'absorption digestive d'*arginine* étant saturable, un apport alimentaire en *L-citrulline* augmente plus l'AUC de l'argininémie qu'un apport équivalent en *arginine*. Cette différence est d'autant plus importante lors d'un apport supérieur à 6g. De plus c'est principalement en étant métabolisée en *arginine*, mais pas uniquement, que la *citrulline* présente des effets physiologiques. On peut à priori en déduire qu'une supplémentation en *citrulline* semble plus adaptée qu'une supplémentation en *arginine* si on recherche les effets physiologiques d'une argininémie plus élevée, notamment ceux relatifs à la production de NO.(112–114) Ceci ne s'applique pas pour les effets non systémiques de l'*arginine*, comme ses propriétés cholagogues.

Dans la plupart des études, on constate que l'administration chronique de *citrulline* a plus d'effets qu'une dose unique, puisqu'une prise répétée permet une augmentation stable dans le temps de l'argininémie.

Les effets attendus de la supplémentation en *citrulline* sont donc proches de ceux constatés après la prise d'*arginine*, mais certains mécanismes sont propres à la *citrulline*. L'amélioration des performance sportives est plus marquée, et devient significative, bien que modeste.

b. Synthèse protéique

Les études *in vitro* ainsi que chez l'animal montrent qu'il existe un mécanisme spécifique à la *citrulline* (qui n'a pas besoin d'être convertie en *arginine*) de stimulation de la synthèse

protéique musculaire par réattribution de l'énergie cellulaire produite au profit de la synthèse protéique. Celle-ci se fait sans modifications des niveaux d'ATP et ADP et sans effet sur la chaîne respiratoire mitochondriale, en particulier en cas de déficit en acides aminés ou de stress énergétique cellulaire (découplage mitochondrial). On peut supposer que cet effet soit synergique ou du moins s'additionne à l'inhibition du catabolisme et à la promotion de l'anabolisme protéique par les BCAA. (36) Cet effet a été démontré en particulier chez le sujet âgé ou dénutri. (115,116)

De façon complémentaire, chez le sujet âgé, la résistance à l'anabolisme qui mène à la sarcopénie peut notamment s'expliquer par une altération de la perfusion des tissus capables de capter les nutriments. Ce phénomène étant pharmacologiquement réversible (117,118), on peut supposer que l'amélioration de l'anabolisme protéique par la *citrulline* est aussi médiée par la vasodilatation qu'elle est capable d'induire via l'augmentation de l'argininémie.

c. [Effets antioxydants et inflamm-aging](#)

La *citrulline* influe positivement la production de NO et permet de l'amener à un niveau physiologique élevé ce qui induit une baisse de la production de ROS au niveau de l'endothélium vasculaire. (119) La *citrulline* présente plusieurs effets antioxydants, de façon indépendante du NO (capteur de radicaux hydroxyl) et dépendante du NO (baisse des ROS), et modulerait les taux sériques de cytokines pro-inflammatoires. (120) Ainsi les études sur l'animal et sur l'homme semblent suggérer l'idée que la *citrulline* permettrait une baisse du niveau d'inflammation de bas grade liée à l'âge (« inflamm-aging ») par un ensemble de mécanismes complémentaires. (118) Ces modifications de l'inflammation de l'endothélium vasculaire permettrait également une réduction de la formation des plaques athéromateuses en cas de régime athérogène, riche en lipides et cholestérol. (118) La hausse de production de NO ainsi que la baisse de l'inflammation intravasculaires permettent ainsi de retarder le vieillissement et la rigidification de l'endothélium vasculaire en plus de réduire la tension artérielle. (118,121)

d. [Perfusion tissulaire, insulino-résistance et complications diabétiques](#)

En cas d'hyperglycémie chez le sujet sain, le muscle squelettique est responsable de plus de 80% de la réponse à l'insuline par entrée de glucose dans les cellules. Chez les patients atteints de diabète de type II (DT2) ou en pré-diabète, la vasodilatation qui intervient en réponse au pic d'insuline censée induire une meilleure perfusion des tissus cibles de l'insuline est altérée. L'augmentation de la production du NO induite par la prise de *citrulline* permet de rétablir

cette vasodilatation en réponse à l'insuline qui atteint alors mieux les tissus cibles qui y redeviennent plus sensibles. On constate effectivement une baisse de l'insulinorésistance avec la prise de *citrulline* chez les patients atteints de DT2 ou en pré-diabète. (118,122) De plus, comme pour *l'arginine*, la *citrulline* pourrait avoir via la hausse de l'argininémie, un effet sécrétagogue à insuline en plus d'être protecteur pour les cellules β de Langherans. (116) Il est à noter que la *citrulline* ralentit donc les mécanismes de dégradation micro-vasculaires (notamment rénaux) et macro-vasculaires (notamment artériels) liés au diabète, principaux responsables de la morbi-mortalité associée au DT2 : hyperglycémie, ratio Arginine/ADMA abaissé, production augmentée de radicaux libres et produits de glycation avancée. (118)

e. [Lipolyse](#)

Des études pré-cliniques indiquent que la *citrulline* permet une hausse de la lipolyse dans le tissu adipeux qui pourrait être due à un découplage mitochondrial en plus de réduire la synthèse des triglycérides (baisse de la glycéronéogenèse et de la ré-estérification). Cet effet explique la baisse modeste des triglycérides circulants constatés avec *l'arginine*. (118)

f. [Protection cardiovasculaire](#)

Le cumul de ces effets, bien que modestes s'ils sont considérés individuellement, a une influence positive sur la plupart des composantes cardiométaboliques, notamment si des dérèglements sont déjà en place, pathologiques ou pré-pathologiques qu'ils soient d'ordre cardiovasculaire (formation des plaques d'athérome, rigidification vasculaire, HTA et leurs conséquences) ou liés à un syndrome métabolique (insulinorésistance, dyslipidémie, HTA, etc., et leurs conséquences). (118)

g. [HTA gravidique et programmation foétale des reins](#)

Enfin, beaucoup de formes héréditaires d'HTA peuvent s'expliquer par une HTA gravidique qui influe négativement sur la programmation foétale des reins : ce phénomène intra-utérin qui définit la régulation de la TA chez l'adulte est alors défaillant. La *citrulline* (comme *l'arginine*) réduit l'HTA gravidique et aurait la capacité de prévenir cette forme d'HTA programmée. Cet effet a été démontré chez l'animal mais tout indique que l'effet est probablement similaire chez l'homme. (123,124) Cependant chez l'animal devenu adulte dont la mère a été traitée, des perturbations du profil lipidique sont apparues.

h. [Ammoniémie](#)

A l'instar de *l'arginine*, la *citrulline* permet de réduire et prévenir une hyperammoniémie en stimulant l'arginase et la formation d'urée.

2.3.2. Efficacité

a. Performances physiques

La supplémentation en *citrulline* (contrôlée contre placebo) permet globalement d'améliorer modérément les performances sportives aérobies et anaérobies, surtout en cas de prise régulière. On constate un léger progrès sur de nombreux paramètres liés aux performances, notamment une meilleure endurance, plus de force et de puissance, moins de fatigue musculaire dans les exercices et moins de courbatures après l'exercice. Ces effets favorisent un volume d'entraînement plus important potentiellement capable d'accélérer la progression du sportif, ce qui pourrait expliquer une différence plus nette après des prises répétées sur le long cours. (125–128)

b. Diabète

Concernant l'utilisation de la *citrulline* dans le diabète de type 2, l'effet sécrétagogue à insuline est inconstant dans les études mais une étude en double aveugle contre placebo (DACP) de 54 patients sur 2 mois a montré que 3 g/jour de *citrulline* réduit l'insulinorésistance et permet de baisser la glycémie à jeun, grâce à la vasodilatation et l'amélioration de la perfusion des tissus musculaires qui captent alors mieux le glucose. Cette étude a aussi montré une amélioration des paramètres indicateurs de l'équilibre oxydant et de peroxydation des lipides. (129)

c. Santé cardiovasculaire

Du point de vue cardiovasculaire, la *citrulline* présente des effets bénéfiques sur l'HTA mais aussi sur l'athérosclérose et la rigidification de l'endothélium vasculaire ainsi que dans l'insuffisance cardiaque. Une méta-analyse de 2019 a démontré que la prise de *citrulline* pour des doses allant de 3 à 11 g/jour entraîne une baisse de la tension artérielle brachiale systolique (-4,5 mmHg en moyenne) et diastolique (-3,6 mmHg en moyenne). Cet effet est principalement dû à la vasodilatation induite et est plus important sur la TA prise non au repos (exercice, exposition au froid). (130) De plus, une meilleure biodisponibilité du NO induite par la prise de *citrulline* retarde la sénescence de l'endothélium (rigidification, perte de réactivité, athérosclérose), causée par les désordres métaboliques chroniques (obésité, hyperglycémie, hypercholestérolémie, HTA, déséquilibre rédox, inflammation) sur certains desquels la *citrulline* montre aussi des effets. (121,131) Une étude sur 35 patients a pu montrer par la prise de 3 g/jour de *citrulline* une amélioration de 13 à 20% des fractions d'éjections

ventriculaires gauche et droit, dans des conditions de stress ou de repos. Les auteurs de l'étude suggèrent que la *citrulline* pourrait être utilisée en tant que coadjuvant dans le traitement de l'insuffisance cardiaque stable, systolique ou non. (132)

La *citrulline* a également démontré des effets bénéfiques préventifs ou curatifs sur l'hypertension artérielle pulmonaire. L'action préventive était significative à partir d'un certain seuil de citrullinémie. (133–135)

d. [Dysfonction érectile](#)

Lors d'une étude sur 24 patients atteints de dysfonction érectile, la prise de 1,5 g/jour de *citrulline* pendant 1 mois a permis la perception d'une amélioration chez 50% des individus, contre 8% pour le placebo. Les individus ayant constaté une amélioration se sont tous déclarés « très satisfaits ». (136) De plus, une étude DACP chez des patients atteints de dysfonction érectile prenant des inhibiteurs de phosphodiesterase de type V (IPDE5) à la demande a également démontré que la prise concomitante de 800 mg/jour de *citrulline* améliorait la réponse à l'IPDE5. (137)

e. [Hyperammoniémie](#)

L'effet hypoammonémiant de la *citrulline* a été confirmé dans certains contextes particuliers. Elle est notamment efficace pour lutter contre l'hyperammoniémie liée à l'exercice physique. (138) Elle est également efficace dans certaines hyperammoniémies congénitales, uniquement en cas de déficiences en carbamyl phosphate synthétase (CPS) et en ornithine transcarbamylase (OTC). (139) La *citrulline* est aussi utilisable dans le syndrome d'hyperornithinémie-hyperammonémie-homocitrullinurie (HHH). (140)

2.3.3. Sources et recommandations d'usage

a. [Sources alimentaires](#)

La principale source alimentaire de *L-citrulline* est la pastèque (entre 0,7 et 3,6g/kg)(141), mais on en retrouve également en moindre quantité dans d'autres fruits de la famille des Cucurbitacées (courges, citrouille, concombre, melon etc.) y compris leurs graines lorsqu'elles sont comestibles. Etant donné le caractère non protéinogène de cet acide aminé, et malgré l'intérêt croissant pour ce composé naturel probablement ubiquitaire, peu de données sont disponibles quant à la teneur en *citrulline* dans les autres aliments.

b. [Présence dans les médicaments](#)

Il existe un médicament, le Stimol® qui contient 1g de *citrulline malate* par ampoule ou sachet, il est indiqué comme antiasthénique et n'est pas remboursable par la Sécurité Sociale.

c. [Présence dans les compléments alimentaires](#)

On trouve également la *citrulline* sous forme de compléments alimentaires, en particulier sur internet, sous forme de gélules ou de poudre à doser soi-même. Elle est parfois disponible sous forme de *L-citrulline* pure mais plus généralement associée à l'acide malique (*citrulline malate*) à destination de sportifs. On la retrouve encore dans des formules plus complètes type « pre-workout » ou encore associée à l'*arginine*, bien que cette association *citrulline-arginine* n'ait pas ou peu d'intérêt supérieur pour l'augmentation de l'argininémie comparée à la *citrulline* seule.

d. [Utilisations possibles](#)

D'une manière générale, la supplémentation de la *citrulline* doit se concevoir avec une prise régulière plutôt que ponctuelle, si possible fractionnée en 2 ou 3 prises journalières ; il faut en effet plusieurs jours pour constater l'arrivée à un plateau de l'argininémie. Les études sur moins de 48h ont généralement échoué à démontrer un intérêt de sa supplémentation.

Pour l'amélioration des performances sportives une supplémentation quotidienne en *citrulline malate* de 5 à 10 g/jour fractionnée en 2 ou 3 prises est généralement utilisée dans les études. Lorsqu'elle est utilisée dans les formules « pre-workout », la dose journalière est alors prise en une fois, environ 30 à 60 minutes avant l'activité physique. Les propriétés recherchées peuvent être une amélioration modérée des performances qui se constate plutôt sur le long cours, une baisse de la fatigue et des courbatures, ainsi qu'un meilleur « pump » ou congestion, c'est-à-dire une accentuation du ressenti induit par la vasodilatation localisée dans les tissus musculaires. L'acide malique auquel elle est souvent associée est un intermédiaire du cycle de Krebs qui améliore les performances sportives dans les heures suivant la prise, ce qui permet d'avoir un tandem à action de court et long terme.

Dans le cadre de l'amélioration ou la prévention liée à la santé cardiovasculaire, les posologies usuelles utilisées dans les études sont de l'ordre de 3 à 6 g/jour de *citrulline* base (équivalent à 5,2 à 10,5 g/jour de *citrulline malate*), donc une posologie similaire à celle utilisée pour les performances sportives. Elle peut être utilisée en complément des règles hygiéno-diététiques et avant l'instauration de traitements médicamenteux pour des patients présentant une hypertension modérée ou un pré-diabète, prévenant ainsi leurs conséquences sur le long

terme, notamment le vieillissement accéléré du système cardiovasculaire. Les effets sur celui-ci sont modérés mais complémentaires : vasodilatation et normalisation de la TA, amélioration de l'équilibre redox et baisse de l'inflammation, baisse de l'insulinorésistance, amélioration de certains paramètres cardiaques. En revanche, il n'existe que peu d'études mesurant les interactions avec les traitements administrés dans de telles pathologies, bien que l'on puisse s'attendre à des effets additionnels ou synergiques avec certains d'entre eux. Les auteurs de certaines études suggèrent que la *citrulline* pourrait être un bon candidat en tant que co-adjuvant ; ce type d'utilisations resterait pour l'heure expérimental.

La *citrulline* peut aussi être utilisée en cas de dysfonction érectile modérée avec une amélioration constatée chez 50% des individus concernés dès 1,5 g/jour de *citrulline* base. De plus son action est synergique avec les IPDE5 et une amélioration de la réponse à la prise ponctuelle de ces médicaments est constatée avec la prise chronique de *citrulline* dès 800 mg/jour. Il convient, en revanche, d'être d'autant plus prudent vis-à-vis des effets indésirables et des contre-indications si cette association est envisagée, notamment ceux liés au risque d'hypotension (voire collapsus) mais aussi à la santé cardiaque du patient.

Enfin, concernant son potentiel dans le cadre d'une HTA gravidique et de la programmation rénale in utéro défailante liée à cette condition, la *citrulline* semble être un bon candidat pour cette utilisation. Cependant, comme pour *l'arginine*, il est nécessaire d'attendre des études cliniques de plus grande ampleur, en particulier pour évaluer sa sécurité d'utilisation à long terme. Chez l'animal, son utilisation dans ce cadre a amené des anomalies du profil lipidique chez le fœtus devenu adulte.

e. Tolérance

La *citrulline* est souvent mieux tolérée que *l'arginine* et *l'ornithine*. Comme vu plus haut dans la partie *arginine*, cette différence de tolérance pourrait s'expliquer par une différence au niveau du transport intestinal de ces acides aminés ; l'absorption intestinale *d'arginine* et *d'ornithine* étant plus facilement saturable que celle de L-*citrulline* et conduisant à des diarrhées osmotiques.

2.4. L-Ornithine

L'*ornithine* est un acide alpha-aminé non protéinogène chez l'homme. Il s'agit d'un intermédiaire du cycle de l'urée.

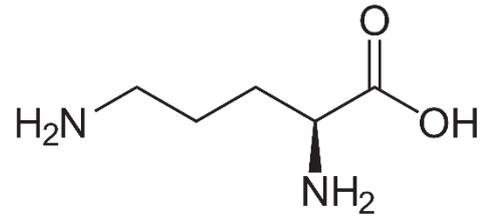


Figure 16 - La L-Ornithine / Orn
(Source : Wikimedia)

Pour rappel, lors du cycle de l'urée (voir Fig. 13), la molécule d'*arginine* est scindée en *ornithine* et en urée.

L'*ornithine* va ensuite indirectement capter une molécule d'ammoniac par l'intermédiaire du carbamoyl phosphate et être ainsi transformée en *citrulline*. Cette dernière sera ensuite reconvertie en *argininosuccinate* puis en *arginine* pour compléter le cycle. Ce cycle permet de capter un ammoniac NH₃ (azote inorganique toxique) pour donner une molécule moins toxique et facilement éliminable par les reins, l'urée CO(NH₂)₂.

Les paramètres d'absorption intestinale de l'*ornithine* sont similaires à ceux de l'*arginine*, avec une capacité qui plafonne vers 6g par repas et entraîne des diarrhées lorsque cette dose est dépassée.

L'*ornithine* seule n'augmente pas ou peu l'argininémie, c'est seulement lorsqu'elle est associée à l' α -ketoglutarate (= oxoglutarate) qu'elle peut l'augmenter. (142)

2.4.1. Effets biologiques

a. Ammoniémie

La propriété de captation de molécules d'ammoniac par l'*ornithine* est la principale raison pour laquelle elle est utilisée. Un excès d'ammoniac présente en effet une toxicité qui peut se constater sur le système nerveux lorsqu'il s'agit d'une hyperammoniémie ou prendre la forme d'une fatigue musculaire lorsque l'ammoniac s'accumule d'abord dans le tissu musculaire puis secondairement dans le cerveau. L'encéphalopathie hépatique est l'atteinte nerveuse liée à l'accumulation d'ammoniac par défaut de dégradation induit par une atteinte hépatique. Les tentatives pour déterminer si une supplémentation permet effectivement de faire baisser l'ammoniémie ne sont pas toujours concluantes et dépendent des conditions dans lesquelles elles sont effectuées.

b. Veisalgie

L'*ornithine* serait potentiellement capable de réduire la veisalgie (gueule de bois), par l'interaction des voies métaboliques liées à l'éthanol et à l'ammoniac. (143) Cet effet serait

surtout visible chez les intolérants à l'éthanol (phénotype flusher, couramment rencontré dans les populations asiatiques) chez qui l'acétaldéhyde s'accumule.

c. [Précurseur métabolique](#)

L'*ornithine* est également le principal précurseur de différentes polyamines chez l'homme, la putrescine, la spermine et la spermidine intervenant dans la régulation du cycle cellulaire et de l'expression des gènes.

C'est aussi le précurseur du *glutamate* qui lui-même pourra être métabolisé en *GABA* dont la synthèse est nécessaire à un sommeil de qualité. Or, lors d'un repas riche en protéines, une augmentation physiologique de l'ammoniémie a lieu ayant pour conséquence de déplacer l'état d'équilibre entre le *glutamate* et la *glutamine* vers la *glutamine* et donc de réduire la quantité de *glutamate* disponible pour la synthèse de *GABA*. Un apport en *ornithine* permet de rétablir le niveau de *glutamate* nécessaire à la synthèse de *GABA* et donc à un sommeil de qualité.

2.4.2. Efficacité

a. [Performances physiques](#)

L'efficacité de l'*ornithine* dans la réduction de la fatigue musculaire liée à l'accumulation dans le tissu musculaire a surtout été relevée lors d'exercices prolongés. Elle pourrait augmenter la capacité tampon à l'ammoniac du sérum dans un premier temps puis de réduire l'ammoniémie lorsque l'exercice se prolonge. De plus elle pourrait être capable d'améliorer le catabolisme lipidique lié à l'effort. (144,145)

b. [Hyperammoniémie](#)

L'*ornithine* a démontré son efficacité dans l'encéphalopathie hépatique mais elle a le plus souvent été utilisée sous forme injectable et associée au *L-aspartate*. (146) Les études cliniques sur le sujet présentent des résultats parfois contradictoires mais généralement la baisse de l'ammoniémie n'a pu être constatée que chez les patients présentant une hyperammoniémie importante, ayant des répercussions symptomatiques. Elle n'est pas significative chez les patients non symptomatiques. Néanmoins une prise importante per os de *L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA)*, à hauteur de 6 g/prise, 3 fois/jour, pendant 14 jours a pu aussi démontrer une modération de l'augmentation physiologique attendue de l'ammoniémie lors d'un repas riche en protéines. (147)

Dans ces deux cas, l'utilisation de *l'ornithine* pour réduire l'ammoniémie semble efficace lorsque celle-ci devient symptomatique et elle n'aurait d'effet sur des concentrations un peu plus élevées que la norme que lorsque la supplémentation est importante.

c. [Veisalgie](#)

Dans une étude DACP de faible ampleur dans une population intolérante à l'éthanol, la prise de 400 mg d'*ornithine* par voie orale après la prise d'alcool, peu de temps avant le coucher a permis une amélioration de différents paramètres liés au ressenti (humeur, fatigue) le lendemain matin ainsi qu'une baisse du cortisol comparé au placebo. (143) L'étude n'a pas montré de modifications du métabolisme de l'éthanol avec ou sans *ornithine*.

d. [Hormone de croissance](#)

Comme pour *l'arginine* ou la *citruiline*, la supplémentation en *ornithine* permet d'augmenter transitoirement la libération d'hormone de croissance mais la différence sur 24h n'est pas ou peu significative puisqu'il existe un rétrocontrôle négatif qui empêche sa surproduction.

e. [Sommeil](#)

La prise de 400 mg d'*ornithine* par jour pendant un mois dans une étude DACP a montré une amélioration du sommeil dans une population soumise à des conditions physiques extrêmes (voyage en Antarctique). (148) La prise d'*ornithine* n'ayant pas eu d'impact sur les niveaux relevés de *tryptophane* ; l'effet sur le sommeil est probablement dû à un impact sur la synthèse de *GABA* plutôt que sur celle de la mélatonine.

2.4.3. Sources et recommandations d'usage

a. [Sources alimentaires](#)

L'ornithine est un acide aminé d'origine naturelle qui se retrouve dans l'alimentation, en particulier les produits d'origine animale. Peu de données sont disponibles sur la teneur en *ornithine* des aliments.

b. [Présence dans les médicaments](#)

Il existait plusieurs spécialités contenant de *l'ornithine*, sous forme d'ampoules buvables, de poudre pour solution buvable ou de solution injectable pour perfusion mais presque toutes ont été retirées du marché progressivement. Il n'existe plus de spécialité disponible en ville adaptée à la supplémentation.

c. [Présence dans les compléments alimentaires](#)

Il existe en revanche de nombreux compléments alimentaires disponibles sur internet et dans une moindre mesure en pharmacie proposant différents sels *d'ornithine*, sous forme de gélules ou de poudre à doser soi-même. On retrouve principalement, en équivalent *d'ornithine base* 1g : le chlorhydrate *d'ornithine* (1,28g), l'oxoglutarate *d'ornithine/ornithine* α -kétoglutarate (2,13g) et *l'ornithine aspartate*/LOLA (2g).

La cinétique d'absorption de *l'ornithine* est similaire à celle de *l'arginine* puisqu'elles utilisent le même transporteur. Une supplémentation en *ornithine* supérieure à 6 g/prise ou 10 g/jour entraîne généralement des troubles intestinaux.

d. [Utilisations possibles](#)

Chez les sportifs d'endurance, *l'ornithine* pourrait être utilisée pour réduire la fatigue musculaire survenant sur un exercice prolongé et dont la cause est l'accumulation d'ammoniac. Les doses généralement utilisées vont de 1,5 à 5 g/jour *d'ornithine base*, à prendre en une fois 1h avant l'exercice ou à répartir en 3 fois en cas de prise quotidienne.

L'encéphalopathie hépatique, est une pathologie qui nécessite une prise en charge avec surveillance médicale. Une supplémentation en *ornithine* suite au conseil officinal n'a pas sa place dans cette indication. *L'ornithine* peut être utilisée mais elle le sera généralement sous forme injectable *d'ornithine aspartate*.

Chez les individus intolérants à l'alcool (phénotype flusher, généralement d'origine asiatique), on peut conseiller la prise de 400 mg *d'ornithine base* avant le coucher pour réduire modérément la veisalgie (gueule de bois).

Enfin, la prise de 400 mg *d'ornithine* le soir serait capable de rétablir la qualité de sommeil qui peut être détériorée par un repas riche en protéines. L'augmentation physiologique de l'ammoniémie suite à un tel repas réduit la capacité de l'organisme à synthétiser du *GABA*. La prise *d'ornithine* rétablirait une meilleure synthèse du *GABA* dans le cerveau et pourrait donc être complémentaire d'une supplémentation visant à améliorer la synthèse de mélatonine.

3. Les acides aminés soufrés et sélénisés

3.1. Présentation

Les acides aminés soufrés et sélénisés représentent une famille de molécules largement impliquées dans la régulation de l'équilibre redox et qui sont la principale source alimentaire de soufre et de sélénium organique. Trois d'entre eux sont protéinogènes : la *méthionine*, la *cystéine* et la *sélocystéine* ; cette dernière étant bien plus faiblement représentée dans les protéines.

Les acides aminés soufrés ont des rôles différents mais leurs métabolismes sont très interconnectés, en plus de dépendre fortement de la présence de vitamines du groupe B (B₆, B₉, B₁₂). (Voir Fig.17)

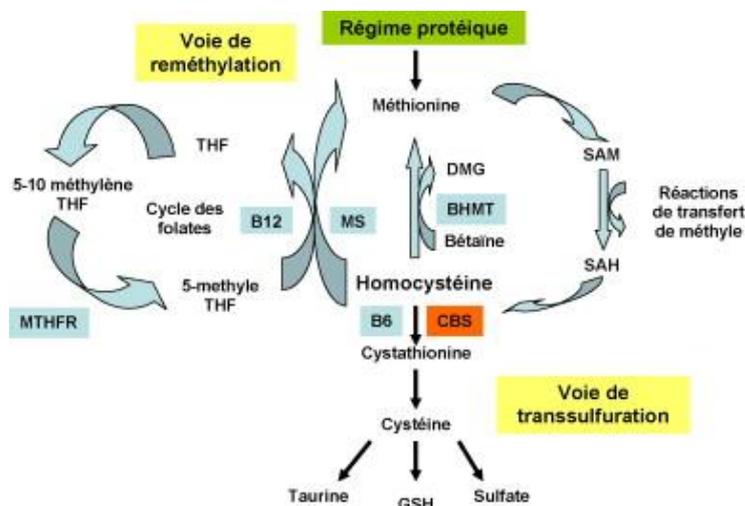


Figure 17 - Métabolisme des acides aminés soufrés, le problème de l'homocystéine

CBS = cystathionine β-synthase | DMG = Diméthylglycine | GSH = glutathion réduit | MS = méthionine synthase

SAM = S-Adénosyl-méthionine | SAH = S-Adénosyl-homocystéine |

(Source : Tissu osseux et hyperhomocystéinémie - Revue du Rhumatisme Volume 76, Issue 5, May 2009, Pages 390-396)

La présence des acides aminés soufrés est nécessaire au maintien de l'équilibre redox dans l'organisme, primordial à l'homéostasie de toutes les composantes biologiques. De par leur fonctions thiols, les composés soufrés présentent un potentiel redox qui diffère pour chaque molécule, ayant plutôt un impact pro ou antioxydant. On compte parmi les métabolites soufrés un antioxydant ubiquitaire aux rôles majeurs, le *glutathion* réduit (*GSH*). (Voir Fig.17) Le *GSH* est un capteur de radicaux libres (régulateur de l'équilibre redox et du stress oxydant), un coenzyme acteur de la phase II de détoxification hépatique, un liant des métaux lourds

(facilitant leur élimination rénale), un coenzyme soutien des fonctions du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. D'autres molécules au contraire peuvent être des marqueurs de stress oxydant, comme le ratio glutathion réduit/glutathion oxydé (GSSG) ou des marqueurs du statut inflammatoire comme l'*homocystéine*, un intermédiaire métabolique incontournable entre la *méthionine* et la *cystéine*. (Fig.17)

De plus, la *S-adénosyl-méthionine* (SAM ou S_{AM}e ou SAM-e), un intermédiaire entre la *méthionine* et l'*homocystéine* (Fig.17) est un coenzyme, principal donneur de méthyl de l'organisme, ayant plusieurs rôles dont celui de la méthylation de l'ADN, nécessaire à la régulation épigénétique.

Pour les acides aminés protéinogènes, ce sont donc évidemment des substrats de la synthèse des protéines, dont une est particulièrement riche en soufre, la kératine, composant indispensable des phanères.

Au regard de leurs implications dans l'équilibre redox et inflammatoire, la détoxification, les fonctions métaboliques liées aux macronutriments, la régulation épigénétique et la synthèse des protéines en général, les acides aminés soufrés présentent de très nombreux usages potentiels en supplémentation, notamment pour lutter contre le vieillissement prématuré et les maladies neurodégénératives. Mais comme souvent avec les compléments alimentaires utilisés dans ce cadre, il existe peu de preuves concrètes d'efficacité clinique à long terme car on recherche des effets de faible ampleur sur des intervalles de temps long. L'évolution du vieillissement et de la survenue des maladies neurodégénératives devraient se mesurer sur des décennies d'essai ou intégrer des cohortes importantes pour être statistiquement significatif si on cherche à montrer un effet modéré. La mise en évidence de ces effets nécessite des essais coûteux pour des effets modestes sur des molécules non brevetables.

3.2. L-Méthionine

La *L-méthionine* est un acide aminé protéinogène essentiel chez l'homme caractérisé par la présence sur sa chaîne latérale d'un atome de soufre portant un groupement méthyl.

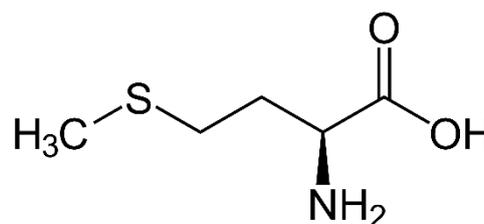


Figure 18 - La L-Méthionine / Met / M
(Source : Wikimedia)

Ses trois principaux rôles sont d'être le substrat à l'incorporation dans les protéines, d'être le précurseur de S_{AM}e (*S-adénosyl-méthionine*),

principal donneur de groupement méthyl dans l'organisme, et d'être source d'un acide aminé soufré non essentiel, la *cystéine*.

3.2.1. Effets d'un apport augmenté en méthionine

a. Méthylation de l'ADN

La prolifération cellulaire requiert la synthèse de l'ADN ainsi que sa régulation épigénétique lors de laquelle la méthylation de l'ADN est indispensable au bon fonctionnement de la cellule. Cette méthylation est assurée par un apport alimentaire en *méthionine*, par la suite métabolisée en *SAMe*. Cependant dans notre alimentation moderne hautement carnée, un excès de *méthionine* serait délétère vis-à-vis de l'ADN, en plus de favoriser la prolifération cellulaire ; deux effets contribuant ainsi à la carcinogénèse. (149)

b. Hyperhomocystéinémie

De plus, le cycle dans lequel la *méthionine* est métabolisée en *SAMe* pose un autre problème, car elle fait intervenir l'*homocystéine* en tant qu'intermédiaire. Cette *homocystéine* peut être reméthylée, c'est-à-dire être métabolisée en *méthionine* sous l'action d'une enzyme et d'un cofacteur, la vitamine B₁₂ (et donc nécessite indirectement la vitamine B₉), et ainsi compléter le cycle. Elle peut aussi être trans-sulfurée, c'est-à-dire métabolisée en *cystathionine* puis en *cystéine* sous l'action d'une enzyme et de la vitamine B₆. Chez le sujet sain et sans carence, l'*homocystéine* est rapidement métabolisée, ne s'accumule pas, et ne présente alors pas de toxicité. Sous certaines conditions, l'*homocystéine* s'accumule, elle est alors considérée comme un marqueur d'inflammation et/ou de déséquilibre redox et est associée à de nombreux états pathologiques qui y sont relatifs : risques cardiovasculaires (vieillesse prématuré de l'endothélium vasculaire, risque de thrombose, microalbuminurie etc.), maladies neurodégénératives, ostéoporose. Le lien de corrélation est bien établi, le lien de causalité l'est moins ; mais en l'absence de déficience génétique causant cette hyperhomocystéinémie, une supplémentation en vitamines B₆, B₉ et B₁₂ permet généralement de rétablir des niveaux normaux d'*homocystéine* et de réduire modérément les risques liés. (150,151) Il semble donc primordial en cas de supplémentation en *méthionine* de l'accompagner de vitamines B₆ (pyridoxines), B₉ (folates) et B₁₂ (cobalamines), pour limiter l'augmentation de l'homocystéinémie et les risques qui y sont liés. (152)

c. Immunostimulation

L'utilisation de la supplémentation en *méthionine* chez les animaux d'élevage est bien connue pour renforcer leurs fonctions immunitaires mais les effets chez l'homme sont mal connus. Il existe bien des modifications des taux de cytokines circulantes mais peu d'études sur une modification de la réponse immunitaire. (153)

d. Autres

En outre, la supplémentation en *méthionine* a pu démontrer divers effets biologiques intéressants comme la neutralisation des métaux lourds, la synthèse d'autres acides aminés soufrés comme la *cystéine* ou la *taurine*, la participation à l'équilibre redox et à la détoxification des xénobiotiques comme le paracétamol, la synthèse de kératine pour un renforcement des phanères etc. Cependant, la plupart de ces effets peuvent être obtenus par une supplémentation avec la *cystéine* ou d'autres acides aminés soufrés, dont les doses efficaces présentent moins de risques.

3.2.2. *Effets d'une restriction alimentaire en méthionine*

De plus, un régime de restriction en *méthionine* est actuellement étudié. Il présenterait plusieurs avantages, en particulier dans le contrôle sélectif de la croissance des cellules cancéreuses puisque certaines lignées sont sensibles à la déplétion en *méthionine* (potentiellement associée à la déplétion en folates, stratégie déjà utilisée avec le méthotrexate). Ce régime permettrait aussi le rallongement de la durée de vie en bonne santé largement démontré chez l'animal, en plus d'entraîner une augmentation de la fonte du tissu adipeux et une amélioration du profil lipidique.

Néanmoins, cela se fait au prix d'une dégradation de la santé hépatique car la restriction en *méthionine* pourrait favoriser la NASH bien que ses effets soient contradictoires suivant les conditions. (154–156) La *SAMe* est en effet le donneur de méthyl nécessaire à la synthèse de phosphatidylcholine requise pour le métabolisme des lipides. Une déficience en *méthionine* et en choline est d'ailleurs un modèle d'induction de NASH chez l'animal.

3.2.3. Sources et recommandations d'usage

Au regard de ces éléments, il semble difficile d'utiliser la *méthionine* en supplémentation, à moins d'avoir une carence avérée. Les doses utilisées doivent être plus faibles que pour la plupart des autres acides aminés.

Et à l'inverse les régimes restreints en *méthionine* restent assez expérimentaux et relèvent de la recherche ou d'un avis médical chez un nutritionniste. Cependant un régime végétalien ou vegan excluant toute source animale de protéines pourra dans certaines conditions se rapprocher d'un régime réduit en *méthionine*, sans l'exclure totalement. (157)

a. Sources alimentaires

La *méthionine* se trouve en particulier dans les protéines d'origine animale dans des proportions assez proches quelle que soit la source. Du côté des végétaux on en retrouve en quantité intéressante dans les protéines issues des céréales à l'exception du blé, notamment le riz brun ou le quinoa.

b. Présence dans les compléments alimentaires

On retrouve la *méthionine* dans des compléments alimentaires généralement présentés sous forme de gélules, parfois vendue seule à des doses souvent comprises entre 50 et 500 mg par prise, mais le plus souvent associée à d'autres éléments.

c. Utilisations possibles

La *méthionine* est couramment utilisée à des doses de 50-100 mg/jour pour ses propriétés protéinogènes dans les compléments alimentaires visant à renforcer les ongles et les cheveux en favorisant la synthèse de la kératine. Dans ce cadre, elle est souvent associée à la *cystine* et diverses vitamines du groupe B, parfois certains oligoéléments comme le sélénium, le zinc, le cuivre mais aussi certains extraits de plantes, notamment ceux contenant de la silice organique. Une telle posologie pourrait être suffisante pour combler un potentiel léger déficit mais ne représente pas un danger de surdosage puisque la consommation journalière recommandée pour un adulte est de 500 à 3000 mg.

Parmi les potentiels usages futurs non vérifiés à ce jour de la *méthionine*, on retrouve la protection du foie contre l'accumulation des acides gras et donc la lutte contre la stéatose hépatique puisque la prise de méthionine facilite leur exocytose, cet effet se vérifie chez l'animal mais la supplémentation chez l'homme dans ce cadre reste expérimentale. (158)

On peut également imaginer son utilisation pour le renforcement du système immunitaire, couramment pratiquée chez les animaux d'élevage mais dont on ne connaît pas précisément les implications d'une transposition chez l'homme, notamment en termes de risque de vieillissement prématuré.

3.3. L-Cystéine, N-Acétyl-L-Cystéine, Carbocystéine et L-Cystine

La *L-cystéine* est un acide aminé soufré protéinogène non essentiel chez l'homme mais conditionnellement nécessaire notamment chez l'enfant ou dans certains états pathologiques.

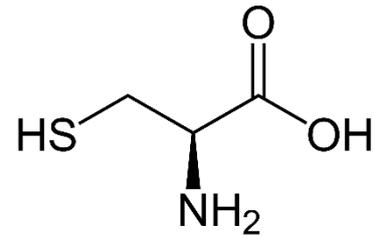


Figure 19 - La L-Cystéine / Cys / C
(Source : Wikimedia)

La *N-Acétyl-L-Cystéine* (ou *acétylcystéine* ou *NAC*) est un dérivé de la *cystéine*, elle-même un acide aminé, non protéinogène. La *NAC* est un antioxydant et un précurseur de la *cystéine* par désacétylation.

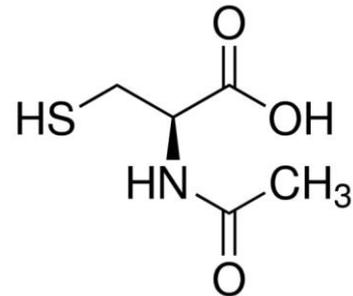


Figure 20 - La N-acétyl-L-cystéine / NAC
(Source : sigmaaldrich.com)

La *Carbocystéine* (ou *carbocistéine*) est également un acide aminé non protéinogène dérivé de la *cystéine*, utilisée pour son action mucolytique.

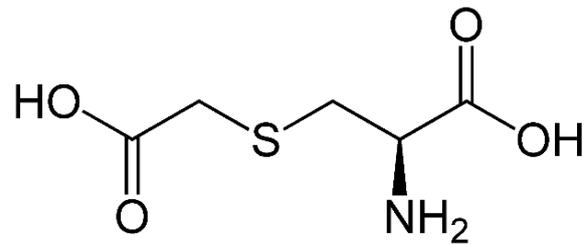


Figure 21 - La Carbocystéine
(Source : Wikimedia)

La *L-Cystine* (ou *cystine*) est un dimère de *cystéine* lié par un pont disulfure ou pont cystine. Il s'agit d'une forme oxydée de la *cystéine*, largement utilisée en tant que précurseur de *cystéine*.

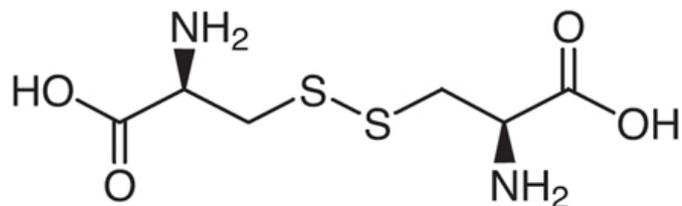


Figure 22 - La L-Cystine (Source : tcichemicals.com)

3.3.1. Effets biologiques et efficacité clinique

a. Cystéine

La *cystéine* remplit de nombreux rôles dans l'organisme dont les principaux sont la synthèse protéique, dont celle de la kératine, la synthèse de dérivés soufrés notamment la *taurine*, le coenzyme A, et la synthèse du *glutathion* dont la forme réduite (*GSH*) a un impact important sur l'équilibre redox.

Une supplémentation en *cystéine* permet l'augmentation de la synthèse de *GSH* ce qui améliore le statut antioxydant, favorisant une action bénéfique sur de nombreux paramètres biologiques, que ce soit chez la personne saine ou dans divers états pathologiques. Un déplacement de l'équilibre redox en faveur des antioxydants par l'apport en *cystéine* (mais encore plus par la *NAC*) permet de réduire le stress oxydant et par conséquent le statut inflammatoire (notamment l'inflammation de bas grade liée à l'âge) délétère sur le long terme, entraînant notamment un vieillissement prématuré global de l'organisme. (159) Cet effet se vérifie sur la plupart des composantes biologiques lorsqu'elles sont étudiées individuellement.

Il est à noter qu'il existe une corrélation bien établie entre cystéinémie et obésité mais celle-ci serait due à une relation causale de l'obésité entraînant une hausse de la cystéinémie au long cours et pas l'inverse. De plus la prise régulière de *cystéine* n'augmente pas la cystéinémie de façon durable, seulement transitoirement après les repas ou la prise de supplément.

Malgré cela la *cystéine* elle-même est rarement utilisée car elle est facilement oxydable. En cas d'excès, elle pourrait augmenter le stress oxydant par augmentation de métabolites pro-oxydants. On préférera ainsi généralement utiliser ses précurseurs.

b. [N-acétylcystéine](#)

La *NAC* est à la fois un précurseur de *cystéine* par désacétylation, un antioxydant et un chélateur de métaux lourds. Elle possède donc des propriétés antioxydantes directes et indirectes (via la synthèse de *GSH*), anti-inflammatoire (capteur de radicaux libres, inhibition $IKK\beta$ et $NF-\kappa B$, réduction des cytokines pro-inflammatoires) très intéressantes en plus d'être un bon donneur de groupements sulphydriles (-SH). Ses usages potentiels sont de plus en plus nombreux et ce dans des domaines très divers principalement liés à l'équilibre redox et à l'inflammation (160,161) :

- Mucolytique, bronchite chronique, asthme, BPCO : la *NAC* a la capacité de rompre les ponts disulfures des glycoprotéines du mucus, le rendant ainsi moins visqueux et facilite donc l'expectoration. De plus elle serait capable de réduire l'inflammation bronchique anormale et réduit ainsi l'hyperréactivité bronchique. Cependant, les bénéfices cliniques constatés dans ces indications ne sont pas toujours constants suivant les différentes études (162–168). La dose en *NAC* utilisée pour une action

mucolytique est généralement de 600 mg/jour pour un usage ponctuel mais dans les études sur les atteintes chroniques où l'on recherche également un effet anti-inflammatoire les doses peuvent varier de 2 à 6 g/jour ;

- Intoxication au paracétamol : en rechargeant efficacement et rapidement les réserves en *glutathion* réduit, la NAC à fortes doses est un antidote à l'intoxication au paracétamol car elle permet de rétablir la voie de détoxification qui devient inopérante en cas d'excès de paracétamol. Dans ce cadre, la posologie est très importante et se fait souvent par voie IV, de 150 à 200 mg/kg la première heure puis des doses décroissantes sur 24h ;
- Protection contre les métaux lourds : par l'augmentation du *glutathion* réduit et donc la diminution du stress oxydant, mais aussi par effet chélateur de certains métaux lourds (mercure, plomb, cadmium, aluminium, arsenic, or), la NAC pourrait réduire les effets de l'intoxication à ces éléments. Le niveau de preuve est plus important en ce qui concerne l'intoxication au plomb (169,170) ; les posologies de 400 et 800 mg/jour se sont montrées plus efficaces qu'à 200 mg/jour ;
- Cancer du foie, hépatites : la NAC est un bon candidat comme coadjuvant des traitements du cancer du foie car elle serait capable de protéger les cellules saines mais pas les cellules cancéreuses. En outre, elle possède des propriétés hépatoprotectrices visibles dans diverses atteintes du foie comme la NASH ou les hépatites virales (166,171–174) ;
- Rectocolite hémorragique (RCH) et maladie de Crohn : la NAC, en tant qu'antioxydant et régulateur de l'inflammation, serait capable d'améliorer différents paramètres de ces deux MICI, notamment une baisse du stress oxydant, de l'apoptose des cellules du colon et donc des dommages tissulaires ainsi qu'une accélération de la réparation tissulaire (160,175,176). Des effets bénéfiques sont retrouvés avec 800 mg/jour ;
- Neurodégénération : en agissant sur le stress oxydant et le maintien des fonctions mitochondriales (parfois étudié en association avec l'acide lipoïque), la NAC serait capable de prévenir ou ralentir les phénomènes délétères aboutissant aux maladies

neurodégénératives comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer ou la démence vasculaire (177–180) ;

- **Psychiatrie et neurologie** : les multiples propriétés de la *NAC* la rendent particulièrement polyvalente dans ce domaine. De nombreux troubles ou pathologies peuvent être améliorés par une supplémentation en *NAC*, grâce à la réduction du stress oxydant, de l'apoptose cellulaire, des dysfonctionnements mitochondriaux, de l'inflammation neuronale, de la dérégulation de certains neuromédiateurs, en particulier le glutamate et la dopamine, et l'amélioration de la neuroplasticité. On constate des effets positifs en particulier dans les troubles du spectre autistique, la maladie d'Alzheimer, certaines conduites addictives (tabac, cannabis, cocaïne, TOC et désordres maniaques), la schizophrénie, les troubles bipolaires, la dépression, certaines formes d'épilepsie, etc. (161,181–183). Les doses en *NAC* utilisées dans ce cadre varient généralement de 1,2 à 2,4 g/jour ;
- **Biologie de la reproduction – Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), infertilité, prématurité et fausses couches** : l'action mucolytique de la *NAC* facilite de façon considérable les chances de parvenir à une grossesse chez les femmes atteintes du SOPK déjà traitées par clomifène avec lequel il existe donc une synergie d'action. Cet effet n'est en revanche pas retrouvé lors d'un protocole de PMA plus classique et reste spécifique du SOPK. De plus les actions anti-inflammatoire et de sensibilisation à l'insuline de la *NAC* qui participent aussi à cet effet réduisent les risques de fausse couche et de prématurité de façon très importante chez les femmes ayant eu déjà eu plusieurs fausses couches. (160,184,185) Les doses en *NAC* utilisées dans le cadre du SOPK et de la prévention des fausses couches varient généralement de 0,6 à 1,2 g/jour et sont parfois associées à une supplémentation concomitante en acide folique. Chez l'homme, la *NAC* permet également d'augmenter la fertilité chez ceux présentant des spermatozoïdes peu nombreux et/ou peu mobiles (186) ; la dose utilisée est de 600 mg/jour et l'effet peut être renforcé par une prise supplémentaire de sélénium (200 µg/jour) ;
- **Performances musculaires** : en réduisant le stress oxydant relatif à l'état de fatigue musculaire lié à l'exercice physique, la *NAC* pourrait permettre une amélioration non

négligeable des performances physiques. (187–189) Cependant ces effets sont inconstants dans les études et les posologies sont très variées, de 1,2 à 20 g /jour ;

- Syndrome métabolique : en plus de réduire une inflammation inappropriée et donc le stress oxydant, les études pré-cliniques indiquent que la NAC pourrait améliorer la sensibilité cellulaire à l'insuline via PI3K/Akt et donc réduire la formation de produits de glycation avancée, réduire l'adipogenèse via PPAR γ et C/EBP β ainsi qu'améliorer la production et la réponse cellulaire au NO. (190,191) L'impact clinique de ces mécanismes reste à démontrer ;
- Antiâge : vu ses nombreuses implications dans la lutte contre le vieillissement prématuré de certaines fonctions biologiques, notamment neurologiques et métaboliques, on peut supposer qu'un effet antiâge puisse être obtenu par la NAC. Par ailleurs, sur certaines espèces d'invertébrés elle a permis une extension considérable de l'espérance de vie. Cependant, ces résultats ne sont évidemment pas directement transposables chez l'homme mais ces données indiquent que ce domaine mériterait d'être exploré (161,192,193) ;
- Acné : ses propriétés antioxydantes, antibactériennes, anti-hyperkératinisantes, antifibrotiques et anti-excoration sont autant de mécanismes par lesquels la NAC a une influence positive sur l'acné et les cicatrices associées. (194) Les doses en NAC utilisées dans ce cadre varient généralement de 1,2 à 1,8 g/jour, plus rarement la NAC peut être utilisée en topique de 4 à 10% ;
- Anti-infectieux : enfin bien que n'étant pas un antibiotique, la NAC possède des propriétés antimicrobiennes et antivirales, notamment sur le VHC, le VIH, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Streptococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* etc. et pourrait être utilisée non pas pour éradiquer un foyer infectieux mais plutôt pour contrôler la population d'un germe opportuniste chez des sujets sensibles aux infections (prévention des caries, bronchites chroniques, infections digestives ou cutanéomuqueuses). Cependant, les concentrations nécessaires à une activité inhibitrice varient considérablement suivant le pathogène. (195)

c. [Carbocystéine](#)

La *carbocystéine* quant à elle possède aussi des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires mais elle est beaucoup moins utilisée en pratique et en recherche. On l'utilise généralement pour son action mucolytique en cas de toux grasse ou de bronchite chronique comme la BPCO.

d. [Cystine](#)

Enfin, la *cystine* étant un dimère de *cystéine* sous forme oxydée, elle possède globalement les mêmes propriétés que la *cystéine* et est utilisée en tant que précurseur de celle-ci. C'est souvent sous forme de *cystine* qu'elle est utilisée dans les compléments alimentaires car celle-ci est moins oxydable et moins soluble dans l'eau que la *cystéine*. Elle est donc plus facile à produire pour des formes sèches. Cependant, la plus faible solubilité de la *cystine* la rend moins biodisponible que la *cystéine*. La *cystine* permet donc de combler une carence en *cystéine* qui se traduit souvent par des cheveux et des ongles fins ou cassants. La prise de *cystine*, généralement associée à la vitamine B₆ renforce effectivement la production de kératine et donc les phanères lors de la repousse.

3.3.2. *Sources et recommandations d'usage*

a. [Sources alimentaires](#)

La *cystéine* et la *cystine* sont d'origine naturelle et peuvent être trouvés dans n'importe quel aliment contenant des protéines. Toutefois, on trouve la *cystéine* en particulier dans les produits d'origine animale dont les œufs, et dans une moindre mesure les produits végétaux dont le germe de blé, le soja et le quinoa. La *carbocystéine* et la *N-acétylcystéine* sont quant à elles d'origine synthétique et ne sont donc pas disponibles dans une alimentation courante.

b. [La cystéine dans les médicaments et compléments alimentaires](#)

La *cystéine* n'existe que dans un seul médicament, le Lobamine cystéine[®], qui associe sous forme de gélule 150 mg de *chlorhydrate de cystéine* et 350 mg de *méthionine*. Ce médicament est indiqué dans l'alopecie androgénique et n'est pas remboursable par la Sécurité Sociale.

Elle est également disponible dans quelques rares compléments alimentaires, généralement sous forme de gélules de 500 mg. La *cystéine* est bien moins présente dans les compléments alimentaires que la *cystine* ou la *N-acétylcystéine*.

La *cystéine* peut être utilisée en cas de carence, éventuellement associée à la *méthionine* ou la vitamine B₆, pour améliorer l'état des phanères. Pour les effets positifs sur l'équilibre redox on préférera l'usage de *N-acétylcystéine* qui est plus efficace sur ce plan, néanmoins elle reste utilisable et pourrait être envisagée dans les rares cas d'allergie ou d'hypersensibilité à la NAC.

c. [La cystine dans les médicaments et compléments alimentaires](#)

Concernant la *cystine*, il existe plusieurs spécialités médicamenteuses non remboursables qui en contiennent. La Gelucystine[®], dans laquelle on en retrouve 500 mg par gélule, est préconisée dans le traitement des cheveux et ongles fragiles à une posologie de 1 à 2 g/jour. La Cystine B6 Bailleul[®] et son générique, contenant 500 mg de *cystine* pour 50 mg de pyridoxine (B₆) par gélule, possèdent une indication supplémentaire : la cicatrisation cornéenne, à une posologie de 2 g de *cystine* par jour. Enfin, les formes adulte et pédiatrique du Solacy[®], en gélule et en comprimé pour suspension buvable, contiennent une faible dose de *cystine* (72,6 mg et 36,3 mg) associée à du rétinol, du soufre et de la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*), et sont indiquées dans le traitement d'appoint des rhinopharyngites chroniques par un effet stimulant sur l'immunité et une réduction de l'inflammation des muqueuses.

La *cystine* en tant que précurseur de *cystéine* est présente également dans un grand nombre de compléments alimentaires disponibles en pharmacie destinés à améliorer l'état des phanères, souvent associée à la vitamine B₆ et parfois à d'autres acides aminés dont la *méthionine* ainsi que d'autres vitamines ou oligoéléments comme le zinc. La dose usuelle conseillée dans ce cadre est de 2 g/jour de *cystine*.

La prise de *cystéine* ou de *cystine* à un dosage supérieur à 2 g/jour n'a à priori pas d'intérêt supérieur puisqu'il s'agit principalement de combler une carence relative. Une fois celle-ci traitée, les fonctions physiologiques, dont la synthèse de kératine, retrouvent leur état optimal. A cette posologie les effets indésirables sont rares, principalement digestifs. En revanche, un excès de composés soufrés dans l'alimentation (dont les acides aminés soufrés) peut entraîner un halitose et est à déconseiller en cas d'homocystinurie ou de cystinurie sous risque de leur aggravation.

d. [La carbocystéine dans les médicaments et compléments alimentaires](#)

La *carbocystéine* n'est disponible que sous forme de médicament, en sirop, en solution buvable de 2 ou 5% ou en sachet-dose de 750 mg, sous les noms de Broncathiol®, Bronchokod®, Humex®, Mucoplexil® et leurs génériques. Elle est indiquée comme mucolytique pour faciliter l'expectoration des sécrétions bronchiques. La posologie recommandée est de 750 mg par prise, jusqu'à 3 fois par jour chez l'adulte, 100 mg par prise, 2 fois par jour chez l'enfant de 2 à 5 ans et 100 mg par prise, 3 fois par jour chez l'enfant de 5 à 15 ans.

e. [La N-acétylcystéine dans les médicaments et compléments alimentaires](#)

Enfin, la *N-acétylcystéine* est largement utilisée en tant que mucolytique des muqueuses bronchiques et nasales, sous forme de sachets ou comprimés de 200 ou 600 mg, de solution buvable dans plusieurs médicaments non remboursables, le Mucomyst®, le Fluimucil®, l'Exomuc®, le Mucodrill® et autres génériques. La posologie dans ce cadre chez l'adulte est toujours de 600 mg/jour, éventuellement à répartir en plusieurs prises, de préférence à distance du coucher pour éviter la gêne causée par l'expectoration, bien que la NAC elle-même n'ait pas d'impact négatif sur le sommeil. La NAC est aussi présente dans le Rhinofluimucil®, un spray nasal décongestionnant sur liste 2 non remboursable, au côté d'un vasoconstricteur et d'un antiseptique. Elle est aussi présente dans l'Istendo®, une solution pour instillation endotrachéobronchique pour traiter l'encombrement des voies respiratoires chez les patients trachéotomisés, et dans l'Hidonac®, une solution pour perfusion utilisée à l'hôpital pour le traitement de l'intoxication au paracétamol. Les indications officielles de la NAC s'arrêtent actuellement à son effet mucolytique et sa capacité d'antidote à l'excès de paracétamol.

La *N-acétylcystéine* est aussi disponible en particulier sur internet dans des compléments alimentaires, sous forme de poudre et de gélules généralement dosées à 600 mg. Bien que l'EFSA ne reconnaisse aucun avantage à la NAC en dehors de ses indications officielles, on peut envisager son usage en tant que précurseur chimiquement stable de la *cystéine*, notamment pour stimuler la synthèse de kératine mais également pour ses propriétés antioxydantes directes et indirectes aux nombreux effets potentiels. Tandis qu'il existe de nombreuses études portant sur les bénéfices de la NAC, il en existe relativement peu de grande ampleur sur des usages relatifs au conseil à l'officine. Les effets d'amélioration de l'équilibre redox et modérément anti-inflammatoire sont indéniables, mais la traduction clinique reste à être plus formellement démontrée.

Néanmoins, au regard de la faible toxicité et de la grande diversité d'effets bénéfiques explorés et partiellement démontrés, dans une visée de l'amélioration générale de l'état de santé, et à l'instar d'autres antioxydants utilisables en supplémentation, il ne semble pas absurde d'envisager son utilisation en tant que complément alimentaire. Une posologie de 600 à 1800 mg par jour, à répartir en 2 à 3 prises pourrait être globalement bénéfique pour la plupart des champs de recherche. Cependant, il n'existe pas d'indication et de posologie précises hormis dans le cadre de la coadministration avec le clomifène dans le SOPK. A l'officine, on pourrait conseiller la *NAC* pour traiter une acné modérée, améliorer modérément les performances sportives ou dans la prévention du syndrome métabolique chez une personne désireuse de rester en bonne santé par la prise de complément alimentaire.

La prise de *NAC* est relativement sûre et avec peu d'effets indésirables jusqu'à 10 g/jour. On peut néanmoins retrouver des troubles digestifs assez fréquemment, un risque faible d'hypotension ainsi que des réactions d'hypersensibilité dans de rares cas. Enfin, en raison de ses propriétés modérément anticoagulantes, antiagrégants plaquettaires et fibrinolytiques sa prise est à déconseiller lorsqu'une interaction est possible avec un traitement de cette nature ou un état pathologique requérant un contrôle étroit de ces paramètres.

3.4. L-Sélénocystéine

La *sélénocystéine* est un acide alpha-aminé protéinogène, il s'agit de l'analogue sélénié de la *cystéine* ce qui constitue une source biodisponible de sélénium organique pour le métabolisme et un acteur important des réactions d'oxydoréduction des sélénoprotéines.

La *sélénocystéine* n'est pas intégrée comme telle dans les protéines mais via un ARN de transfert spécifique qui nécessite au préalable la substitution de l'oxygène d'une *sérine* par un atome de sélénium. Cette intégration nécessite une molécule de sélénophosphate qui peut provenir des formes organiques ou inorganiques du sélénium.

Les besoins de l'organisme en sélénium pour l'activité protéinogène liée à la *sélénocystéine* sont faibles mais les sélénoprotéines ont un rôle important dans l'homéostasie redox. Les besoins en sélénium peuvent être augmentés dans certaines circonstances, notamment en cas de contamination par le VIH (196,197) ou en cas de pathologie liée à un déséquilibre redox. Puisqu'elle n'est pas directement utilisable par les cellules, la *sélénocystéine* n'est pas utilisée en supplémentation : on lui préférera des formes inorganiques de sélénium ou d'autres acides aminés séléniés, en particulier la *sélénométhionine* et la *Se-méthylsélénocystéine*.

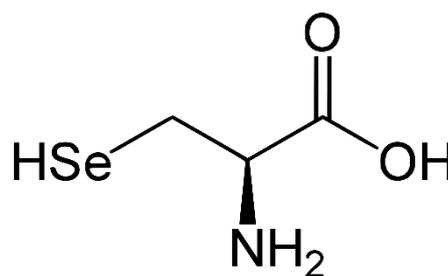


Figure 23 - La L-Sélénocystéine / Sec / U
(Source : Wikimedia)

3.5. Sélénométhionine, Se-Méthylsélénocystéine

La *L-sélénométhionine* et la *Se-méthylsélénocystéine* sont tous deux des acides aminés séléniés naturels non protéinogènes chez l'homme, utilisés comme sources de sélénium organique bioassimilable et précurseurs de sélénophosphate indispensable à l'incorporation du sélénium dans les protéines. (198)

Les sélénoprotéines sont impliquées dans la régénération des défenses antioxydantes de l'organisme et donc dans la régulation de l'inflammation et le contrôle de facteurs de transcription relatifs à la prolifération cellulaire et l'apoptose ainsi que dans la conversion des hormones thyroïdiennes T₄ en T₃ et rT₃. Une carence en

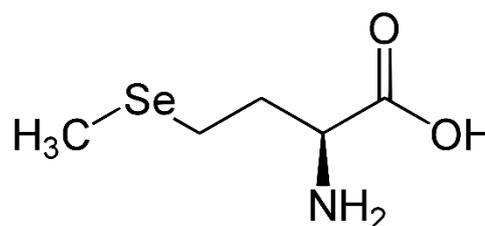


Figure 25 - La L-Sélénométhionine / Se-Met / Sem
(Source : Wikimedia)

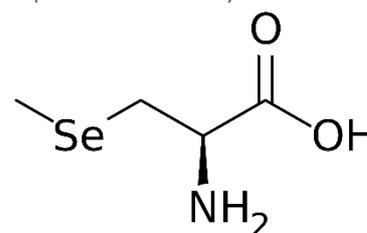


Figure 24 - La Se-méthylsélénocystéine
(Source : Wikimedia)

sélénium peut donc se traduire par de multiples formes : risque de cancer augmenté, susceptibilité aux infections virales, risque de pré-éclampsie, maladie de Keshan (carence chronique lors de la croissance entraînant une cardiomyopathie), maladie de Kashin-Beck (dégénérescence articulaire causée par une susceptibilité augmentée à une mycotoxine par défaut de capacité de détoxification). Une supplémentation en sélénium par le biais de la *sélénométhionine* ou de la *méthylsélénocystéine* permet de prévenir ou améliorer ces pathologies. (198–204)

Des études aux résultats contradictoires ont été menées sur l'impact d'une supplémentation en sélénium chez des patients diabétiques. Le sélénium aurait un effet mimétique de l'insuline tout en ayant un effet pro-diabétique. (205–207)

Dans le cadre d'une alimentation courante, les teneurs en sélénium des aliments dépendent de la zone géographique dans laquelle l'alimentation a été produite. Certaines régions du monde sont pauvres en sélénium tandis que d'autres en contiennent plus. En Europe les carences profondes sont rares ; seules certaines régions de Scandinavie sont très déficitaires en sélénium. (208) En France, une étude de 2006 indique toutefois qu'environ 75% des hommes et 83% des femmes n'atteignent pas un seuil de séléniémie permettant une activité optimale de la glutathion peroxydase, ce seuil correspondant à un état sub-optimal. 1,3% des hommes et 1,7% des femmes de cette étude présentaient une carence en sélénium. (209)

Les apports nutritionnels recommandés en sélénium sont de 55 µg/jour à partir de 14 ans. L'apport journalier maximal recommandé a été défini à 350 µg/jour de sélénium élément. (204) Une accumulation du sélénium entrainera la formation de composés pro-oxydants ayant des effets cytotoxiques et entraînant des dommages sur l'ADN. (210,211) Une supplémentation de l'ordre de 25 à 100 µg/jour de sélénium peut donc être envisagée chez la majorité des individus. Les bienfaits attendus d'une telle supplémentation restent cependant à démontrer en cas de déficit modéré en sélénium.

Dans une part importante des compléments alimentaires apportant du sélénium, celui-ci est présent sous forme de *sélénométhionine*, souvent produit par extraction d'une culture de levure de bière enrichie en sélénium. Le sélénium représentant 40% de la masse moléculaire de la *sélénométhionine*, une supplémentation de l'ordre de 50 à 200 µg/jour en *sélénométhionine* est possible. La majorité des compléments alimentaires qui en contiennent a un dosage qui se trouve dans cette fourchette.

3.6. Autres acides aminés soufrés

Il existe bien d'autres acides aminés soufrés non protéinogènes ou dérivés présentant des effets importants sur l'organisme mais qui ne seront pas détaillés ici. Certains d'entre eux sont utilisés dans les compléments alimentaires, on retrouve notamment :

- *L'acide cystéique*, un intermédiaire métabolique, précurseur du glutathion et de la taurine ;
- Le *glutathion*, qui est en réalité un pseudo-tripeptide, est souvent commercialisé comme un acide aminé. C'est un excellent régulateur endogène de l'équilibre redox. Le rapport [coût]/[efficacité] de sa supplémentation ne semble en revanche pas lui être favorable, ses formes biodisponibles sont en effet assez onéreuses. Une supplémentation en ses précurseurs (*cystéine*, *NAC*, etc.) est tout aussi efficace et moins coûteuse ;
- La *S-adenosyl-méthionine (SAMe)*, précédemment citée comme intermédiaire métabolique et donneur de groupements méthyl, pourrait présenter un intérêt dans le traitement des douleurs ostéoarticulaires. Dans ce cadre, la *SAMe* atteindrait le niveau d'efficacité de certains AINS lorsqu'elle est prise au long cours. (212–214) Elle aurait également un effet bénéfique sur la dépression (215) ;
- La *taurine*, un acide aminé non protéinogène, mais très impliqué dans la neuromodulation glutaminergique, GABAergique, glycinergique, pourrait avoir un intérêt dans la réduction de l'anxiété. Elle est aussi importante dans l'équilibre redox de différents organes, en particulier les testicules et les yeux.

D'autres acides aminés soufrés ne sont actuellement pas disponibles dans les compléments alimentaires mais présentent un intérêt en santé ou en nutrition :

- La *S-méthyl-L-cystéine (SMLC)*, présente dans les légumes crucifères (*Brassicaceae*) et les alliums (*Alliaceae*) de consommation (ail, oignon, échalote, poireau, ciboulette) a un potentiel intérêt anti-obésité ; elle est aussi proposée en association avec la méthyl sulfoxyde réductase dans la maladie de Parkinson (216–218) ;
- La *S-méthyl-L-cystéine sulfoxide (SMCSO)*, également présente dans les légumes crucifères (*Brassicaceae*) et les alliums (*Alliaceae*), pourrait avoir un effet carcinoprotecteur mais d'autres bénéfices sont à l'étude (219,220) ;
- La *thioproline* aux effets antioxydants ;

- La *lanthionine*, un métabolite soufré proche de la *cystine*, qui est incluse dans les lantibiotiques (nisine, subtiline, epidermine, cinramycine, duramycine, ancovénine, pep 5, gallidermine) ;
- La *lanthionine ketimine*, naturellement présente dans le cerveau, elle serait neuroprotectrice et neurotrophique. Sa forme éthyl ester pénètre mieux dans les cellules. (221–223)

Conclusion

Les acides aminés sont une large famille de molécules, essentiellement connues pour leur rôle protéinogène. Les différentes méthodes de classification s'appuient en particulier sur cette fonction.

Les acides aminés s'inscrivent dans un marché en croissance dominé par le complément alimentaire, un statut moins contraignant que celui du médicament. Le complément alimentaire est néanmoins réglementé et tout n'est pas permis. Les allégations relatives à la santé doivent être autorisées par l'EFSA pour être utilisées, or aucune allégation santé n'est aujourd'hui autorisée pour les acides aminés. Seuls quelques dérivés en bénéficient comme la créatine.

On retrouve pourtant chez certains fabricants et revendeurs une mise en avant d'effets bénéfiques sur la santé, souvent en cohérence avec les résultats de la recherche scientifique, mais non conformes à la réglementation européenne. Les fabricants, pourtant de bonne foi pour la plupart, se heurtent à la difficulté d'apporter un niveau de preuve suffisant à l'autorisation d'allégations santé. Ceci leur demanderait en effet des investissements importants, difficiles à rentabiliser, faute de pouvoir breveter efficacement ces compléments alimentaires.

Les acides aminés possèdent des fonctions biologiques dont certaines sont communes à tout ou partie de cette famille. On retrouve en premier lieu la fonction protéinogène, assurant d'innombrables rôles aux activités très variées. Les protéines sont par ailleurs une forme de stockage des acides aminés qui peuvent être libérés en cas de besoin, pour assurer d'autres fonctions.

Les acides aminés sont aussi une source d'énergie pour l'organisme ; sous certaines conditions, le catabolisme de leur squelette carboné permet de fournir de l'énergie au métabolisme. L'amine, une fois séparée du squelette carboné, sera éliminée dans les urines sous forme d'ammonium ou d'urée.

Ils possèdent un azote organique qui fait d'eux des précurseurs métaboliques de choix pour la synthèse de molécules indispensables comme les acides nucléiques, les monoamines, les polyamines, l'hème, le glutathion ou encore le NO.

Leur présence en concentrations suffisantes permet aussi de moduler certaines voies métaboliques. Généralement cette fonction signal s'applique sur une voie dans laquelle ils interviennent également en tant que substrat.

Enfin, à pH physiologique, le caractère amphotère des acides aminés associé à leur présence en quantités dans les différents tissus leur confèrent un effet tampon pH non négligeable.

Les acides aminés possèdent également des spécificités uniques ou propres à un groupe restreint. De façon non exhaustive, parmi les acides aminés faisant le plus l'objet de recherches, on retrouve trois groupes qui sont les BCAA, ceux intervenant dans les cycles du NO et de l'urée et les acides aminés soufrés et sélénés.

Les BCAA et en particulier la leucine ont su démontrer leur efficacité dans l'inhibition du catabolisme protéique et se vendent bien à cette fin. Leur usage est aussi possible dans les hépatopathies ou comme antiasthénique.

Pour des compléments alimentaires, l'arginine comme la citrulline se montrent plutôt efficaces sur la plupart des causes et conséquences du syndrome métabolique grâce à la complémentarité de leurs actions. Elles ont en effet une influence positive sur la perfusion tissulaire et donc l'efficacité de l'insuline, la tension artérielle, le niveau d'inflammation vasculaire et la lipolyse. En outre, elles sont utilisables dans l'hyperammoniémie, la dysfonction érectile et pourrait éventuellement avoir un usage dans l'HTA gravidique et le risque de prééclampsie. L'ornithine pourrait, dans certaines conditions, améliorer le sommeil et la veisalgie.

Les acides aminés soufrés et sélénés sont indispensables à la régulation redox de l'organisme. Parmi ceux-ci, la N-acétylcystéine se distingue particulièrement pour sa grande polyvalence potentielle grâce à ses propriétés antioxydantes directes et indirectes, en plus d'être le précurseur de la cystéine.

Une supplémentation en acides aminés peut donc être envisagée avant l'utilisation des médicaments dans la prévention ou le traitement de certains états pré-pathologiques. Toutefois, leur consommation doit s'inscrire dans un cadre plus large que la simple supplémentation. Elle doit être complémentaire des règles hygiéno-diététiques

recommandées dans un contexte particulier. Sauf exceptions, ces règles reprennent l'importance d'adopter au quotidien une alimentation équilibrée de type régime méditerranéen, majoritairement d'origine végétale, riche en antioxydants, fibres, acides gras insaturés et équilibré dans sa répartition macronutritionnelle. Dans certaines conditions, une augmentation de la consommation en protéines peut être conseillée, en particulier chez le sujet âgé et le sportif. Enfin, la pratique d'une activité physique est également un élément indispensable de l'approche globale de contrôle et de réduction des risques de survenue de la plupart des maladies.

Bibliographie

1. Sandeau-Gruber S. Etude structurale et enzymatique du complexe entre l'ARNtSec et la Sélénocystéine Synthase SelA [Internet] [phdthesis]. Université Paris Sud - Paris XI; 2008 [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00657412>
2. Chambers I, Frampton J, Goldfarb P, Affara N, McBain W, Harrison PR. The structure of the mouse glutathione peroxidase gene: the selenocysteine in the active site is encoded by the « termination » codon, TGA. EMBO J. juin 1986;5(6):1221-7.
3. Krzycki JA. The direct genetic encoding of pyrrolysine. Curr Opin Microbiol. déc 2005;8(6):706-12.
4. Ambrogelly A, Palioura S, Söll D. Natural expansion of the genetic code. Nat Chem Biol. janv 2007;3(1):29-35.
5. Acide aminé non protéinogène. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_amin%C3%A9_non_prot%C3%A9inog%C3%A8ne&oldid=193666292
6. Seve PM. Les modifications post-traductionnelles [Internet]. Disponible sur: http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/seve_michel/seve_michel_p15/seve_michel_p15.pdf
7. Stratégie nationale bio-production en France.pdf [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/273302.pdf>
8. Les allégations de santé sur les sites internet de compléments alimentaires [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/allegations-sante-sur-sites-internet-complements-alimentaires>
9. Compléments alimentaires - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>
10. Food and Feed Information Portal Database | FIP [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/food/food-feed-portal/screen/health-claims/eu-register>
11. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
12. Compléments alimentaires - Les substances à but nutritionnel ou physiologique [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-substances-a-but-nutritionnel-ou-physiologique>

13. Argalys. aRgalys Essentiels. 2021 [cité 1 déc 2022]. Comment sont contrôlés les compléments alimentaires en France. Disponible sur: <https://www.argalys.com/comment-sont-controles-les-complements-alimentaires-en-france/>
14. Kilbourne EM, Philen RM, Kamb ML, Falk H. Tryptophan produced by Showa Denko and epidemic eosinophilia-myalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl.* oct 1996;46:81-8; discussion 89-91.
15. Hill RH, Caudill SP, Philen RM, Bailey SL, Flanders WD, Driskell WJ, et al. Contaminants in L-tryptophan associated with eosinophilia myalgia syndrome. *Arch Environ Contam Toxicol.* juill 1993;25(1):134-42.
16. SIMON M. Cours Pharmacie. 2008 [cité 8 nov 2022]. Traduction de l'ADN. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/biologie-moleculaire/traduction-de-ladn.html>
17. SIMON M. Cours Pharmacie. 2008 [cité 8 nov 2022]. Transcription de l'ADN. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/biologie-moleculaire/transcription-de-ladn.html>
18. Acide ribonucléique messenger. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_ribonucl%C3%A9ique_messenger&oldid=193461585
19. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2013 [cité 8 nov 2022]. Les protéines. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-prot%C3%A9ines>
20. docThom. Dictionnaire médical. [cité 8 nov 2022]. Définition de « Protéine ». Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/716-proteine/>
21. Larriere-Cosso V. Impact d'une supplémentation en acides aminés ramifiés sur la réduction de la fatigue nerveuse pendant un match de tennis [Internet]. Aix-Marseille Université; 2019. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02170145>
22. METABOLISME DES ACIDES AMINES - PDF Free Download [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/20999042-Metabolisme-des-acides-amines.html>
23. Djeddi DM. CATABOLISME DES ACIDES AMINES -GÉNÉRALITÉS-. :43.
24. 7.6 Connections of Carbohydrate, Protein, and Lipid Metabolic Pathways - Biology 2e | OpenStax [Internet]. [cité 30 nov 2022]. Disponible sur: <https://openstax.org/books/biology-2e/pages/7-6-connections-of-carbohydrate-protein-and-lipid-metabolic-pathways>
25. Chaim Kahana's Lab [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Polyamines. Disponible sur: <https://www.weizmann.ac.il/molgen/Kahana/polyamines>
26. Masson E. EM-Consulte. [cité 7 déc 2022]. Métabolisme et fonctions des polyamines. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/56880/metabolisme-et-fonctions-des-polyamines>

27. Sagar NA, Tarafdar S, Agarwal S, Tarafdar A, Sharma S. Polyamines: Functions, Metabolism, and Role in Human Disease Management. *Med Sci Basel Switz.* 9 juin 2021;9(2):44.
28. Crépel F, Lemaire G. Le monoxyde d'azote. *médecine/sciences.* 1995;11(12):1639.
29. Billaud M, Straub AC. Un nouveau venu dans la régulation du monoxyde d'azote endothélial - L'hémoglobine alpha. *médecine/sciences.* 1 mai 2013;29(5):471-3.
30. Tadie JM. Rôles clinico-biologiques du monoxyde d'azote produit par les voies aériennes [Internet]. Université Paris Est; 2010. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00667281/document>
31. Pierre Allain. Pharmacorama. [cité 12 déc 2022]. Monoxyde d'azote – Pharmacorama. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/monoxyde-azote-no-no-mimetiques/monoxyde-azote/>
32. Gibot S, Lévy B, Nevière R, Cariou A, Lesur O. Dysfonctionnement myocardique et choc septique. *médecine/sciences.* 1 déc 2004;20(12):1115-8.
33. Lambeng N, Hourez R, Torch S, Verna JM, Blum D. Mort neuronale dans les modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson. *médecine/sciences.* 1 avr 2002;18(4):457-66.
34. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's Disease: Mechanisms and Models. *Neuron.* 11 sept 2003;39(6):889-909.
35. Yoshizawa F. Regulation of protein synthesis by branched-chain amino acids in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 9 janv 2004;313(2):417-22.
36. Goron A, Lamarche F, Blanchet S, Delangle P, Schlattner U, Fontaine E, et al. Citrulline stimulates muscle protein synthesis, by reallocating ATP consumption to muscle protein synthesis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* août 2019;10(4):919-28.
37. Fuchs CJ, Hermans WJH, Holwerda AM, Smeets JSJ, Senden JM, van Kranenburg J, et al. Branched-chain amino acid and branched-chain ketoacid ingestion increases muscle protein synthesis rates in vivo in older adults: a double-blind, randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 1 oct 2019;110(4):862-72.
38. Boirie Y. Rôle des acides aminés dans la signalisation cellulaire. *Nutr Clin Métabolisme.* 1 sept 2003;17(3):168-73.
39. Maurin AC, Jousse C, Averous J, Parry L, Bruhat A, Cherasse Y, et al. The GCN2 kinase biases feeding behavior to maintain amino acid homeostasis in omnivores. *Cell Metab.* 1 avr 2005;1(4):273-7.
40. DiBartola SP. Chapter 9 - Introduction to Acid-Base Disorders. In: DiBartola SP, éditeur. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice (Third Edition)* [Internet]. Saint Louis: W.B. Saunders; 2006 [cité 14 déc 2022]. p. 229-51. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0721639496500126>

41. Antonio J, Ellerbroek A, Silver T, Vargas L, Tamayo A, Buehn R, et al. A High Protein Diet Has No Harmful Effects: A One-Year Crossover Study in Resistance-Trained Males. *J Nutr Metab.* 2016;2016:9104792.
42. Combe C, Aparicio M. Body building, high-protein diet, and progressive renal failure in chronic glomerulonephritis. *The Lancet.* 6 févr 1993;341(8841):379-80.
43. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med.* 9 sept 1982;307(11):652-9.
44. L'EFSA établit les apports de référence de la population pour les protéines | EFSA [Internet]. 2012 [cité 1 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/120209>
45. Shams-White MM, Chung M, Du M, Fu Z, Insogna KL, Karlsen MC, et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Am J Clin Nutr.* 1 juin 2017;105(6):1528-43.
46. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Revue générale des troubles du métabolisme des acides aminés et des acides organiques - Pédiatrie. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/maladies-h%C3%A9ritaires-du-m%C3%A9tabolisme/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-des-acides-amin%C3%A9s-et-des-acides-organiques>
47. Phénylcétonurie - Pédiatrie - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/maladies-h%C3%A9ritaires-du-m%C3%A9tabolisme/ph%C3%A9nylc%C3%A9tonurie-pcu>
48. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Troubles du métabolisme des acides aminés ramifiés - Pédiatrie. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/maladies-h%C3%A9ritaires-du-m%C3%A9tabolisme/troubles-du-m%C3%A9tabolisme-des-acides-amin%C3%A9s-ramifi%C3%A9s>
49. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Troubles du cycle de l'urée - Pédiatrie. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/maladies-h%C3%A9ritaires-du-m%C3%A9tabolisme/troubles-du-cycle-de-ur%C3%A9e>
50. Plotkin DL, Delcastillo K, Van Every DW, Tipton KD, Aragon AA, Schoenfeld BJ. Isolated Leucine and Branched-Chain Amino Acid Supplementation for Enhancing Muscular Strength and Hypertrophy: A Narrative Review. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 1 mai 2021;31(3):292-301.
51. Shimomura Y, Yamamoto Y, Bajotto G, Sato J, Murakami T, Shimomura N, et al. Nutraceutical effects of branched-chain amino acids on skeletal muscle. *J Nutr.* févr 2006;136(2):529S-532S.

52. Martinho DV, Nobari H, Faria A, Field A, Duarte D, Sarmento H. Oral Branched-Chain Amino Acids Supplementation in Athletes: A Systematic Review. *Nutrients*. 27 sept 2022;14(19):4002.
53. Lee H, Yoo JJ, Ahn SH, Kim BK. New Evidence of Oral Branched-Chain Amino Acid Supplementation on the Prognosis of Patients With Advanced Liver Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 17 oct 2022;13(12):e00542.
54. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to branched-chain amino acids (BCAA) and growth or maintenance of muscle mass (ID 442, 444, 445, 447, 448, 451, 1478), attenuation of the decline in muscle power following exercise at high altitude (ID 443), faster recovery from muscle fatigue after exercise (ID 447, 448, 684,1478), improvement of cognitive function after exercise (ID 446), reduction in perceived exertion during exercise (ID 450) and “healthy immune system” (ID 449) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2010;8(10):1790.
55. ANSES opinion on the risks associated with the consumption of food supplements for athletes seeking to develop muscle or reduce body fat.pdf [Internet]. ANSES; 2016. Disponible sur: <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2014SA0008EN.pdf>
56. White PJ, McGarrah RW, Herman MA, Bain JR, Shah SH, Newgard CB. Insulin action, type 2 diabetes, and branched-chain amino acids: A two-way street. *Mol Metab*. oct 2021;52:101261.
57. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. déc 2014;10(12):723-36.
58. Dalangin R, Kim A, Campbell RE. The Role of Amino Acids in Neurotransmission and Fluorescent Tools for Their Detection. *Int J Mol Sci*. 27 août 2020;21(17):6197.
59. Coppola A, Wenner BR, Ilkayeva O, Stevens RD, Maggioni M, Slotkin TA, et al. Branched-chain amino acids alter neurobehavioral function in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 15 févr 2013;304(4):E405-413.
60. Group TIAS. Branched-chain amino acids and amyotrophic lateral sclerosis: A treatment failure? *Neurology*. 1 déc 1993;43(12):2466-2466.
61. RESERVES IUTD. Orphanet: Leucinoze [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=708&Grupo%20de%20doen%E7as%20relacionadas=Leucinoze&title=Leucinoze&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0
62. Churchward-Venne TA, Breen L, Di Donato DM, Hector AJ, Mitchell CJ, Moore DR, et al. Leucine supplementation of a low-protein mixed macronutrient beverage enhances myofibrillar protein synthesis in young men: a double-blind, randomized trial. *Am J Clin Nutr*. févr 2014;99(2):276-86.
63. Guo Y, Fu X, Hu Q, Chen L, Zuo H. The Effect of Leucine Supplementation on Sarcopenia-Related Measures in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 17 Randomized Controlled Trials. *Front Nutr*. 2022;9:929891.

64. Rieu I, Balage M, Sornet C, Giraudet C, Pujos E, Grizard J, et al. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J Physiol*. 15 août 2006;575(Pt 1):305-15.
65. Boirie Y, Gachon P, Beaufrère B. Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men. *Am J Clin Nutr*. févr 1997;65(2):489-95.
66. Elango R, Chapman K, Rafii M, Ball RO, Pencharz PB. Determination of the tolerable upper intake level of leucine in acute dietary studies in young men. *Am J Clin Nutr*. oct 2012;96(4):759-67.
67. Doi M, Yamaoka I, Fukunaga T, Nakayama M. Isoleucine, a potent plasma glucose-lowering amino acid, stimulates glucose uptake in C2C12 myotubes. *Biochem Biophys Res Commun*. 26 déc 2003;312(4):1111-7.
68. Doi M, Yamaoka I, Nakayama M, Sugahara K, Yoshizawa F. Hypoglycemic effect of isoleucine involves increased muscle glucose uptake and whole body glucose oxidation and decreased hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. juin 2007;292(6):E1683-1693.
69. Doi M, Yamaoka I, Nakayama M, Mochizuki S, Sugahara K, Yoshizawa F. Isoleucine, a blood glucose-lowering amino acid, increases glucose uptake in rat skeletal muscle in the absence of increases in AMP-activated protein kinase activity. *J Nutr*. sept 2005;135(9):2103-8.
70. Wang B, Kammer LM, Ding Z, Lassiter DG, Hwang J, Nelson JL, et al. Amino acid mixture acutely improves the glucose tolerance of healthy overweight adults. *Nutr Res N Y N*. janv 2012;32(1):30-8.
71. Fehlbauer P, Rao M, Zasloff M, Anderson GM. An essential amino acid induces epithelial beta -defensin expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 7 nov 2000;97(23):12723-8.
72. Sherman H, Chapnik N, Froy O. Albumin and amino acids upregulate the expression of human beta-defensin 1. *Mol Immunol*. avr 2006;43(10):1617-23.
73. Alam NH, Raqib R, Ashraf H, Qadri F, Ahmed S, Zasloff M, et al. L-isoleucine-supplemented oral rehydration solution in the treatment of acute diarrhoea in children: a randomized controlled trial. *J Health Popul Nutr*. juin 2011;29(3):183-90.
74. Kakazu E, Kanno N, Ueno Y, Shimosegawa T. Extracellular branched-chain amino acids, especially valine, regulate maturation and function of monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 nov 2007;179(10):7137-46.
75. Kakazu E, Ueno Y, Kondo Y, Fukushima K, Shiina M, Inoue J, et al. Branched chain amino acids enhance the maturation and function of myeloid dendritic cells ex vivo in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology Baltim Md*. déc 2009;50(6):1936-45.
76. Kawaguchi T, Torimura T, Takata A, Satomi S, Sata M. Valine, a branched-chain amino acid, reduced HCV viral load and led to eradication of HCV by interferon therapy in a decompensated cirrhotic patient. *Case Rep Gastroenterol*. sept 2012;6(3):660-7.

77. Bak LK, Johansen ML, Schousboe A, Waagepetersen HS. Valine but not leucine or isoleucine supports neurotransmitter glutamate synthesis during synaptic activity in cultured cerebellar neurons. *J Neurosci Res.* sept 2012;90(9):1768-75.
78. Yudkoff M. Interactions in the Metabolism of Glutamate and the Branched-Chain Amino Acids and Ketoacids in the CNS. *Neurochem Res.* janv 2017;42(1):10-8.
79. Shin S, Mohan S, Fung HL. Intracellular L-arginine concentration does not determine NO production in endothelial cells: implications on the « L-arginine paradox ». *Biochem Biophys Res Commun.* 4 nov 2011;414(4):660-3.
80. Joshi MS, Ferguson TB, Johnson FK, Johnson RA, Parthasarathy S, Lancaster JR. Receptor-mediated activation of nitric oxide synthesis by arginine in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 12 juin 2007;104(24):9982-7.
81. Bode-Böger SM, Böger RH, Galland A, Tsikas D, Frölich JC. L-arginine-induced vasodilation in healthy humans: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Br J Clin Pharmacol.* nov 1998;46(5):489-97.
82. Tangphao O, Grossmann M, Chalon S, Hoffman BB, Blaschke TF. Pharmacokinetics of intravenous and oral L-arginine in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* mars 1999;47(3):261-6.
83. Schwedhelm E, Maas R, Freese R, Jung D, Lukacs Z, Jambrecina A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* janv 2008;65(1):51-9.
84. Bode-Böger SM, Scalera F, Ignarro LJ. The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharmacol Ther.* juin 2007;114(3):295-306.
85. Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation.* 20 nov 2001;104(21):2569-75.
86. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation.* 22 juin 1999;99(24):3092-5.
87. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation.* 20 août 2002;106(8):987-92.
88. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet Lond Engl.* 7 mars 1992;339(8793):572-5.
89. Ren Y, Li Z, Li W, Fan X, Han F, Huang Y, et al. Arginase: Biological and Therapeutic Implications in Diabetes Mellitus and Its Complications. *Oxid Med Cell Longev.* 26 oct 2022;2022:e2419412.
90. VIDAL [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Arginine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/arginine-387.html>

91. Bera S, Wallimann T, Ray S, Ray M. Enzymes of creatine biosynthesis, arginine and methionine metabolism in normal and malignant cells. *FEBS J.* déc 2008;275(23):5899-909.
92. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Creatine in combination with resistance training and improvement in muscle strength: evaluation of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2016;14(2):4400.
93. Lortie MJ, Novotny WF, Peterson OW, Vallon V, Malvey K, Mendonca M, et al. Agmatine, a bioactive metabolite of arginine. Production, degradation, and functional effects in the kidney of the rat. *J Clin Invest.* 15 janv 1996;97(2):413-20.
94. Uzbay TI. The pharmacological importance of agmatine in the brain. *Neurosci Biobehav Rev.* janv 2012;36(1):502-19.
95. Monti LD, Setola E, Lucotti PCG, Marrocco-Trischitta MM, Comola M, Galluccio E, et al. Effect of a long-term oral l-arginine supplementation on glucose metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* oct 2012;14(10):893-900.
96. Sepandi M, Abbaszadeh S, Qobady S, Taghdir M. Effect of L-Arginine supplementation on lipid profiles and inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* oct 2019;148:104407.
97. Hadi A, Arab A, Moradi S, Pantovic A, Clark CCT, Ghaedi E. The effect of l-arginine supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 14 nov 2019;122(9):1021-32.
98. Figueroa A, Sanchez-Gonzalez MA, Wong A, Arjmandi BH. Watermelon extract supplementation reduces ankle blood pressure and carotid augmentation index in obese adults with prehypertension or hypertension. *Am J Hypertens.* juin 2012;25(6):640-3.
99. Shiraseb F, Asbaghi O, Bagheri R, Wong A, Figueroa A, Mirzaei K. Effect of l-Arginine Supplementation on Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Dose–Response Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Adv Nutr.* 30 déc 2021;13(4):1226-42.
100. Wilson AM, Harada R, Nair N, Balasubramanian N, Cooke JP. L-arginine supplementation in peripheral arterial disease: no benefit and possible harm. *Circulation.* 10 juill 2007;116(2):188-95.
101. Xu L, Wang X, Wang C, Li W, Liu H. l-arginine supplementation improved neonatal outcomes in pregnancies with hypertensive disorder or intrauterine growth restriction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr Edinb Scotl.* juill 2022;41(7):1512-22.
102. Rhim HC, Kim MS, Park YJ, Choi WS, Park HK, Kim HG, et al. The Potential Role of Arginine Supplements on Erectile Dysfunction: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* févr 2019;16(2):223-34.
103. Marcell TJ, Taaffe DR, Hawkins SA, Tarpenning KM, Pyka G, Kohlmeier L, et al. Oral arginine does not stimulate basal or augment exercise-induced GH secretion in either young or old adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* août 1999;54(8):M395-399.

104. Kanaley JA. Growth hormone, arginine and exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* janv 2008;11(1):50-4.
105. Park HY, Kim SW, Seo J, Jung YP, Kim H, Kim AJ, et al. Dietary Arginine and Citrulline Supplements for Cardiovascular Health and Athletic Performance: A Narrative Review. *Nutrients.* 3 mars 2023;15(5):1268.
106. Rezaei S, Gholamalizadeh M, Tabrizi R, Nowrouzi-Sohrabi P, Rastgoo S, Doaei S. The effect of L-arginine supplementation on maximal oxygen uptake: A systematic review and meta-analysis. *Physiol Rep.* févr 2021;9(3):e14739.
107. Viribay A, Burgos J, Fernández-Landa J, Seco-Calvo J, Mielgo-Ayuso J. Effects of Arginine Supplementation on Athletic Performance Based on Energy Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2 mai 2020;12(5):1300.
108. Grimble GK. Adverse Gastrointestinal Effects of Arginine and Related Amino Acids. *J Nutr.* 1 juin 2007;137(6):1693S-1701S.
109. Izzo AA, Mascolo N, Capasso F. Nitric oxide as a modulator of intestinal water and electrolyte transport. *Dig Dis Sci.* août 1998;43(8):1605-20.
110. Zou S, Wang X, Liu P, Ke C, Xu S. Arginine metabolism and deprivation in cancer therapy. *Biomed Pharmacother.* 1 oct 2019;118:109210.
111. Griffith RS, DeLong DC, Nelson JD. Relation of Arginine-Lysine Antagonism to Herpes simplex Growth in Tissue Culture. *Chemotherapy.* 1981;27(3):209-13.
112. Bahri S, Zerrouk N, Aussel C, Moinard C, Crenn P, Curis E, et al. Citrulline: From metabolism to therapeutic use. *Nutrition.* 1 mars 2013;29(3):479-84.
113. Curis E, Nicolis I, Moinard C, Osowska S, Zerrouk N, Bénazeth S, et al. Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids.* 1 nov 2005;29(3):177-205.
114. Kaore SN, Kaore NM. Chapter 55 - Arginine and citrulline as nutraceuticals: efficacy and safety in diseases. In: Gupta RC, Lall R, Srivastava A, éditeurs. *Nutraceuticals (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2021 [cité 13 oct 2023]. p. 925-44. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128210383000550>
115. Boirie Y, Morio B, Caumon E, Cano NJ. Nutrition and protein energy homeostasis in elderly. *Mech Ageing Dev.* 1 mars 2014;136-137:76-84.
116. Osowska S, Duchemann T, Walrand S, Paillard A, Boirie Y, Cynober L, et al. Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* sept 2006;291(3):E582-586.
117. Timmerman KL, Lee JL, Fujita S, Dhanani S, Dreyer HC, Fry CS, et al. Pharmacological vasodilation improves insulin-stimulated muscle protein anabolism but not glucose utilization in older adults. *Diabetes.* nov 2010;59(11):2764-71.
118. Allerton TD, Proctor DN, Stephens JM, Dugas TR, Spielmann G, Irving BA. L-Citrulline Supplementation: Impact on Cardiometabolic Health. *Nutrients.* juill 2018;10(7):921.

119. Förstermann U, Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. *Br J Pharmacol.* sept 2011;164(2):213-23.
120. Barkhidarian B, Seyedhamzeh S, Hashemi SI, Nematy M, Rahbar A, Ranjbar R, et al. Effects of Arginine and Citrulline supplementation on inflammatory markers in critically ill patients. *J Nutr Sci Diet [Internet].* 2016 [cité 7 févr 2023]; Disponible sur: <https://jnscd.tums.ac.ir/index.php/jnscd/article/view/103>
121. Tsuboi T, Maeda M, Hayashi T. Administration of L-arginine plus L-citrulline or L-citrulline alone successfully retarded endothelial senescence. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192252.
122. Barrett E, Eggleston E, Inyard A, Wang H, Li G, Chai W, et al. The vascular actions of insulin control its delivery to muscle and regulate the rate-limiting step in skeletal muscle insulin action. *Diabetologia.* mai 2009;52(5):752-64.
123. Koeners MP, van Faassen EE, Wesseling S, de Sain-van der Velden M, Koomans HA, Braam B, et al. Maternal supplementation with citrulline increases renal nitric oxide in young spontaneously hypertensive rats and has long-term antihypertensive effects. *Hypertens Dallas Tex* 1979. déc 2007;50(6):1077-84.
124. Koeners MP, Braam B, Joles JA. Blood pressure follows the kidney: Perinatal influences on hereditary hypertension. *Organogenesis.* juill 2008;4(3):153-7.
125. Suzuki T, Morita M, Kobayashi Y, Kamimura A. Oral L-citrulline supplementation enhances cycling time trial performance in healthy trained men: Double-blind randomized placebo-controlled 2-way crossover study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2016;13:6.
126. Trexler ET, Persky AM, Ryan ED, Schwartz TA, Stoner L, Smith-Ryan AE. Acute Effects of Citrulline Supplementation on High-Intensity Strength and Power Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med Auckl NZ.* mai 2019;49(5):707-18.
127. Chappell AJ, Allwood DM, Simper TN. Citrulline Malate Fails to Improve German Volume Training Performance in Healthy Young Men and Women. *J Diet Suppl.* 2020;17(3):249-60.
128. Pérez-Guisado J, Jakeman PM. Citrulline malate enhances athletic anaerobic performance and relieves muscle soreness. *J Strength Cond Res.* mai 2010;24(5):1215-22.
129. Azizi S, Ebrahimi-Mameghani M, Mobasser M, Karamzad N, Mahdavi R. Oxidative stress and nitrate/nitrite (NOx) status following citrulline supplementation in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* févr 2021;34(1):64-72.
130. Yang HH, Li XL, Zhang WG, Figueroa A, Chen LH, Qin LQ. Effect of oral L-citrulline on brachial and aortic blood pressure defined by resting status: evidence from randomized controlled trials. *Nutr Metab.* 2019;16:89.
131. Flores-Ramírez AG, Tovar-Villegas VI, Maharaj A, Garay-Sevilla ME, Figueroa A. Effects of L-Citrulline Supplementation and Aerobic Training on Vascular Function in Individuals with Obesity across the Lifespan. *Nutrients.* sept 2021;13(9):2991.

132. Balderas-Munoz K, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Infante-Vázquez O, Utrera-Lagunas M, Martínez-Memije R, et al. Improvement of ventricular function in systolic heart failure patients with oral L-citrulline supplementation. *Cardiol J*. 2012;19(6):612-7.
133. Smith HAB, Canter JA, Christian KG, Drinkwater DC, Scholl FG, Christman BW, et al. Nitric oxide precursors and congenital heart surgery: a randomized controlled trial of oral citrulline. *J Thorac Cardiovasc Surg*. juill 2006;132(1):58-65.
134. Sharif Kashani B, Tahmaseb Pour P, Malekmohammad M, Behzadnia N, Sheybani-Afshar F, Fakhri M, et al. Oral L-citrulline malate in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger Syndrome: A clinical trial. *J Cardiol*. 1 sept 2014;64(3):231-5.
135. Hamad AB, Thabet AB, Regaieg C, Charfi M, Abid D, Regaig R, et al. ACTUALITES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE PERSISTANTE DU NOUVEAU-NE MANAGEMENT OF PERSISTENT PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN NEWBORN.
136. Cormio L, De Siati M, Lorusso F, Selvaggio O, Mirabella L, Sanguedolce F, et al. Oral L-Citrulline Supplementation Improves Erection Hardness in Men With Mild Erectile Dysfunction. *Urology*. 1 janv 2011;77(1):119-22.
137. Shirai M, Hiramatsu I, Aoki Y, Shimoyama H, Mizuno T, Nozaki T, et al. Oral L-citrulline and Transresveratrol Supplementation Improves Erectile Function in Men With Phosphodiesterase 5 Inhibitors: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Pilot Study. *Sex Med*. 1 déc 2018;6(4):291-6.
138. Takeda K, Machida M, Kohara A, Omi N, Takemasa T. Effects of Citrulline Supplementation on Fatigue and Exercise Performance in Mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2011;57(3):246-50.
139. Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol*. 1 févr 2012;27(2):207-22.
140. Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monné M, Boenzi S, Bertini E, et al. The hyperornithinemia–hyperammonemia–homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 11 mars 2015;10(1):29.
141. Rimando AM, Perkins-Veazie PM. Determination of citrulline in watermelon rind. *J Chromatogr A*. 17 juin 2005;1078(1):196-200.
142. Cynober L, Coudray-Lucas C, de Bandt JP, Guéchet J, Aussel C, Salvucci M, et al. Action of ornithine alpha-ketoglutarate, ornithine hydrochloride, and calcium alpha-ketoglutarate on plasma amino acid and hormonal patterns in healthy subjects. *J Am Coll Nutr*. févr 1990;9(1):2-12.
143. Kokubo T, Ikeshima E, Kirisako T, Miura Y, Horiuchi M, Tsuda A. A randomized, double-masked, placebo-controlled crossover trial on the effects of L-ornithine on salivary cortisol and feelings of fatigue of flushers the morning after alcohol consumption. *Biopsychosoc Med*. 18 févr 2013;7:6.

144. Demura S, Yamada T, Yamaji S, Komatsu M, Morishita K. The effect of L-ornithine hydrochloride ingestion on performance during incremental exhaustive ergometer bicycle exercise and ammonia metabolism during and after exercise. *Eur J Clin Nutr.* oct 2010;64(10):1166-71.
145. Sugino T, Shirai T, Kajimoto Y, Kajimoto O. L-ornithine supplementation attenuates physical fatigue in healthy volunteers by modulating lipid and amino acid metabolism. *Nutr Res N Y N.* nov 2008;28(11):738-43.
146. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* janv 2009;24(1):9-14.
147. Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Görtelmeyer R, et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol.* mai 1998;28(5):856-64.
148. Horiuchi M, Kanesada H, Miyata T, Watanabe K, Nishimura A, Kokubo T, et al. Ornithine ingestion improved sleep disturbances but was not associated with correction of blood tryptophan ratio in Japanese Antarctica expedition members during summer. *Nutr Res N Y N.* juill 2013;33(7):557-64.
149. Martínez Y, Li X, Liu G, Bin P, Yan W, Más D, et al. The role of methionine on metabolism, oxidative stress, and diseases. *Amino Acids.* déc 2017;49(12):2091-8.
150. Huang T, Chen Y, Yang B, Yang J, Wahlqvist ML, Li D. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality. *Clin Nutr.* 1 août 2012;31(4):448-54.
151. Vogel T, Dali-Youcef N, Kaltenbach G, Andrès E. Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literature. *Int J Clin Pract.* 2009;63(7):1061-7.
152. Ligthart-Melis GC, Engelen MPKJ, Simbo SY, Ten Have GAM, Thaden JJ, Cynober L, et al. Metabolic Consequences of Supplemented Methionine in a Clinical Context. *J Nutr.* 1 oct 2020;150(Supplement_1):2538S-2547S.
153. Grimble RF. The Effects of Sulfur Amino Acid Intake on Immune Function in Humans. *J Nutr.* 1 juin 2006;136(6):1660S-1665S.
154. Zhou X, He L, Wan D, Yang H, Yao K, Wu G, et al. Methionine restriction on lipid metabolism and its possible mechanisms. *Amino Acids.* 1 juill 2016;48(7):1533-40.
155. Cuvuoto P, Fenech MF. A review of methionine dependency and the role of methionine restriction in cancer growth control and life-span extension. *Cancer Treat Rev.* 1 oct 2012;38(6):726-36.
156. Fang H, Stone KP, Wanders D, Forney LA, Gettys TW. The Origins, Evolution, and Future of Dietary Methionine Restriction. *Annu Rev Nutr.* 2022;42(1):201-26.
157. McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F. The low-methionine content of vegan diets may make methionine restriction feasible as a life extension strategy. *Med Hypotheses.* 1 févr 2009;72(2):125-8.

158. Navik U, Sheth VG, Sharma N, Tikoo K. L-Methionine supplementation attenuates high-fat fructose diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by modulating lipid metabolism, fibrosis, and inflammation in rats. *Food Funct.* 10 mai 2022;13(9):4941-53.
159. McPherson RA, Hardy G. Clinical and nutritional benefits of cysteine-enriched protein supplements. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* nov 2011;14(6):562-8.
160. Mokhtari V, Afsharian P, Shahhoseini M, Kalantar SM, Moini A. A Review on Various Uses of N-Acetyl Cysteine. *Cell J Yakhteh.* 2017;19(1):11-7.
161. Šalamon Š, Kramar B, Marolt TP, Poljšak B, Milisav I. Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. *Antioxidants.* mai 2019;8(5):111.
162. Stey C, Steurer J, Bachmann S, Medici TC, Tramèr MR. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J.* août 2000;16(2):253-62.
163. Tunek, A. Possible mechanisms behind the anti-inflammatory effects of N-acetyl cysteine; is metabolism essential. *Eur Respir Rev.* 1992;2(7):35-38.
164. Blesa S, Cortijo J, Martinez-Losa M, Mata M, Seda E, Santangelo F, et al. Effectiveness of oral N-acetylcysteine in a rat experimental model of asthma. *Pharmacol Res.* févr 2002;45(2):135-40.
165. Blesa S, Cortijo J, Mata M, Serrano A, Closa D, Santangelo F, et al. Oral N-acetylcysteine attenuates the rat pulmonary inflammatory response to antigen. *Eur Respir J.* mars 2003;21(3):394-400.
166. Millea PJ. N-acetylcysteine: multiple clinical applications. *Am Fam Physician.* 1 août 2009;80(3):265-9.
167. Johnson K, McEvoy CE, Naqvi S, Wendt C, Reilkoff RA, Kunisaki KM, et al. High-dose oral N-acetylcysteine fails to improve respiratory health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 21 avr 2016;11:799-807.
168. Conrad C, Lymp J, Thompson V, Dunn C, Davies Z, Chatfield B, et al. Long-term treatment with oral N-acetylcysteine: Affects lung function but not sputum inflammation in cystic fibrosis subjects. A phase II randomized placebo-controlled trial. *J Cyst Fibros.* 1 mars 2015;14(2):219-27.
169. Rossignol DA. The Use of N-Acetylcysteine as a Chelator for Metal Toxicity. In: Frye RE, Berk M, éditeurs. *The Therapeutic Use of N-Acetylcysteine (NAC) in Medicine* [Internet]. Singapore: Springer; 2019 [cité 16 mars 2023]. p. 169-79. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-981-10-5311-5_10
170. Kasperczyk S, Dobrakowski M, Kasperczyk A, Ostałowska A, Birkner E. The administration of N-acetylcysteine reduces oxidative stress and regulates glutathione metabolism in the blood cells of workers exposed to lead. *Clin Toxicol.* 1 juill 2013;51(6):480-6.

171. Kretzmann NA, Chiela E, Matte U, Marroni N, Marroni CA. N-acetylcysteine improves antitumoural response of Interferon alpha by NF-kB downregulation in liver cancer cells. *Comp Hepatol.* 4 déc 2012;11(1):4.
172. Moreno-Otero R, Trapero-Marugán M. Hepatoprotective effects of antioxidants in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 21 avr 2010;16(15):1937-8.
173. Bauerlein DK, Akbar HN, von Rosenvinge EC, Loughry ND, John PR. Benefit of N-Acetylcysteine in Postoperative Hepatic Dysfunction: Case Report and Review of Literature. *Case Rep Hepatol.* 2019;2019:4730381.
174. De Andrade KQ, Moura FA, Dos Santos JM, De Araújo ORP, De Farias Santos JC, Goulart MOF. Oxidative Stress and Inflammation in Hepatic Diseases: Therapeutic Possibilities of N-Acetylcysteine. *Int J Mol Sci.* déc 2015;16(12):30269-308.
175. Wang Q, Hou Y, Yi D, Wang L, Ding B, Chen X, et al. Protective effects of N-acetylcysteine on acetic acid-induced colitis in a porcine model. *BMC Gastroenterol.* 30 août 2013;13:133.
176. Schwalfenberg GK. N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks). *J Nutr Metab.* 10 juin 2021;2021:e9949453.
177. Moreira PI, Harris PLR, Zhu X, Santos MS, Oliveira CR, Smith MA, et al. Lipoic acid and N-acetyl cysteine decrease mitochondrial-related oxidative stress in Alzheimer disease patient fibroblasts. *J Alzheimers Dis JAD.* sept 2007;12(2):195-206.
178. Martínez-Banaclocha MA. N-acetyl-cysteine in the treatment of Parkinson's disease. What are we waiting for? *Med Hypotheses.* juill 2012;79(1):8-12.
179. Bavarsad Shahripour R, Harrigan MR, Alexandrov AV. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav.* mars 2014;4(2):108-22.
180. Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, Przedborski S, Vila M, Hunot S, et al. Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol.* août 2015;14(8):855-66.
181. Deepmala, Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 août 2015;55:294-321.
182. Chang CT, Hsieh PJ, Lee HC, Lo CH, Tam KW, Loh EW. Effectiveness of N-acetylcysteine in Treating Clinical Symptoms of Substance Abuse and Dependence: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 31 mai 2021;19(2):282-93.
183. Prado E, Maes M, Piccoli LG, Baracat M, Barbosa DS, Franco O, et al. N-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: a pilot study. *Redox Rep Commun Free Radic Res.* sept 2015;20(5):215-22.
184. Nasr A. Effect of N-acetyl-cysteine after ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant PCOS women: a pilot study. *Reprod Biomed Online.* mars 2010;20(3):403-9.

185. Amin AF, Shaaban OM, Bediawy MA. N-acetyl cysteine for treatment of recurrent unexplained pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*. nov 2008;17(5):722-6.
186. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. févr 2009;181(2):741-51.
187. Kerksick C, Willoughby D. The antioxidant role of glutathione and N-acetyl-cysteine supplements and exercise-induced oxidative stress. *J Int Soc Sports Nutr*. 9 déc 2005;2(2):38-44.
188. Cobley JN, McGlory C, Morton JP, Close GL. N-Acetylcysteine's Attenuation of Fatigue After Repeated Bouts of Intermittent Exercise: Practical Implications for Tournament Situations. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 1 déc 2011;21(6):451-61.
189. Rhodes K, Braakhuis A. Performance and Side Effects of Supplementation with N-Acetylcysteine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 1 août 2017;47(8):1619-36.
190. Dlodla PV, Mazibuko-Mbeje SE, Nyambuya TM, Mxinwa V, Tiano L, Marcheggiani F, et al. The beneficial effects of N-acetyl cysteine (NAC) against obesity associated complications: A systematic review of pre-clinical studies. *Pharmacol Res*. 1 août 2019;146:104332.
191. Vasdev S, Singal P, Gill V. The antihypertensive effect of cysteine. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc*. 1 mars 2009;18:7-21.
192. Garg G, Singh AK, Singh S, Rizvi SI. Anti-Aging Effects of Sulfur-Containing Amino Acids and Nutraceuticals. In: *Nutraceuticals and Natural Product Derivatives* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2019 [cité 14 mars 2023]. p. 25-37. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119436713.ch2>
193. Niraula P, Kim MS. N-Acetylcysteine extends lifespan of *Drosophila* via modulating ROS scavenger gene expression. *Biogerontology*. 1 août 2019;20(4):533-43.
194. Mardani N, Mozafarpour S, Goodarzi A, Nikkhah F. A systematic review of N-acetylcysteine for treatment of acne vulgaris and acne-related associations and consequences: Focus on clinical studies. *Dermatol Ther*. 2021;34(3):e14915.
195. Pei Y, Liu H, Yang Y, Yang Y, Jiao Y, Tay FR, et al. Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects. *Oxid Med Cell Longev*. 22 avr 2018;2018:2835787.
196. Une étude des causes de la déplétion en sélénium [Internet]. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: https://www.pistes.fr/transcriptases/40_228.htm
197. Guillin O. Implication du sélénium et des isotopes du zinc lors de l'infection par le VIH-1 [Internet] [These de doctorat]. Lyon; 2021 [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2021LYSE1268>
198. Schrauzer GN. Selenomethionine: A Review of Its Nutritional Significance, Metabolism and Toxicity. *J Nutr*. 1 juill 2000;130(7):1653-6.

199. Maleki A, Fard MK, Zadeh DH, Mamegani MA, Abasaizadeh S, Mazloomzadeh S. The relationship between plasma level of Se and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(2):180-7.
200. Vanderlelie J, Perkins AVA. Selenium and preeclampsia: A global perspective. *Pregnancy Hypertens*. 2011;1(3-4):213-24.
201. Yang L, Zhao G hui, Yu F fang, Zhang R qiang, Guo X. Selenium and Iodine Levels in Subjects with Kashin-Beck Disease: a Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. mars 2016;170(1):43-54.
202. Brozmanová J, Mániková D, Vlčková V, Chovanec M. Selenium: a double-edged sword for defense and offence in cancer. *Arch Toxicol*. déc 2010;84(12):919-38.
203. Kim A, Oh JH, Park JM, Chung AS. Methylselenol generated from selenomethionine by methioninase downregulates integrin expression and induces caspase-mediated apoptosis of B16F10 melanoma cells. *J Cell Physiol*. août 2007;212(2):386-400.
204. Patterson BH, Levander OA. Naturally occurring selenium compounds in cancer chemoprevention trials: a workshop summary. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 janv 1997;6(1):63-9.
205. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 21 août 2007;147(4):217-23.
206. Bley J, Navas-Acien A, Guallar E. Selenium and Diabetes: More Bad News for Supplements. *Ann Intern Med*. 21 août 2007;147(4):271-2.
207. Stapleton SR. Selenium: an insulin-mimetic. *Cell Mol Life Sci CMLS*. déc 2000;57(13-14):1874-9.
208. 96e. Robert M. Russell, Paolo M. Suter Vitamine und Spurenelemente Mangel und Überschuss. Für die deutsche Ausgabe Matthias Pirlich - PDF Free Download [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.org/45533500-96e-robert-m-russell-paolo-m-suter-vitamine-und-spurenelemente-mangel-und-ueberschuss-fuer-die-deutsche-ausgabe-matthias-pirlich.html>
209. AVIS AFSSA enrichissement sélénium boisson lactée [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2005sa0245.pdf>
210. Letavayová L, Vlčková V, Brozmanová J. Selenium: from cancer prevention to DNA damage. *Toxicology*. 3 oct 2006;227(1-2):1-14.
211. Valdiglesias V, Pásaro E, Méndez J, Laffon B. In vitro evaluation of selenium genotoxic, cytotoxic, and protective effects: a review. *Arch Toxicol*. mai 2010;84(5):337-51.
212. Najm WI, Reinsch S, Hoehler F, Tobis JS, Harvey PW. S-adenosyl methionine (SAME) versus celecoxib for the treatment of osteoarthritis symptoms: a double-blind cross-over trial. [ISRCTN36233495]. *BMC Musculoskelet Disord*. 26 févr 2004;5:6.

213. Kim J, Lee EY, Koh EM, Cha HS, Yoo B, Lee CK, et al. Comparative clinical trial of S-adenosylmethionine versus nabumetone for the treatment of knee osteoarthritis: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, Phase IV study in Korean patients. *Clin Ther.* déc 2009;31(12):2860-72.
214. Caruso I, Pietrogrande V. Italian double-blind multicenter study comparing S-adenosylmethionine, naproxen, and placebo in the treatment of degenerative joint disease. *Am J Med.* 20 nov 1987;83(5A):66-71.
215. Galizia I, Oldani L, Macritchie K, Amari E, Dougall D, Jones TN, et al. S-adenosyl methionine (SAME) for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cité 19 oct 2023];(10). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011286.pub2/full>
216. Yin M chin, Hsu C chin, Chiang P fang, Wu W jean. Antiinflammatory and antifibrogenic effects of s-ethyl cysteine and s-methyl cysteine in the kidney of diabetic mice. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(5):572-9.
217. Wassef R, Haenold R, Hansel A, Brot N, Heinemann SH, Hoshi T. Methionine sulfoxide reductase A and a dietary supplement S-methyl-L-cysteine prevent Parkinson's-like symptoms. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 21 nov 2007;27(47):12808-16.
218. Yoshinari O, Shiojima Y, Igarashi K. Anti-obesity effects of onion extract in Zucker diabetic fatty rats. *Nutrients.* 22 oct 2012;4(10):1518-26.
219. Hill CR, Haoci Liu A, McCahon L, Zhong L, Shafaei A, Balmer L, et al. S-methyl cysteine sulfoxide and its potential role in human health: a scoping review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;0(0):1-14.
220. B. Edmands WM, J. Gooderham N, Holmes E, C. Mitchell S. S -Methyl- l -cysteine sulphoxide: the Cinderella phytochemical? *Toxicol Res.* 2013;2(1):11-22.
221. Koehler D, Shah ZA, Hensley K, Williams FE. Lanthionine ketimine-5-ethyl ester provides neuroprotection in a zebrafish model of okadaic acid-induced Alzheimer's disease. *Neurochem Int.* mai 2018;115:61-8.
222. Dupree JL, Polak PE, Hensley K, Pelligrino D, Feinstein DL. Lanthionine ketimine ester provides benefit in a mouse model of multiple sclerosis. *J Neurochem.* 2015;134(2):302-14.
223. Shen D, Hensley K, Denton TT. An overview of sulfur-containing compounds originating from natural metabolites: Lanthionine ketimine and its analogues. *Anal Biochem.* 15 févr 2020;591:113543.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : KESTELOOT

Prénom : Vincent

Titre de la thèse : LES FONCTIONS NON PROTÉINOGENES DES ACIDES AMINÉS :
FOCUS SUR CERTAINES CLASSES D'INTÉRÊT ET LEURS USAGES

Mots-clés : Acide aminé – Protéine – Nutrition – Micronutrition – Complément alimentaire – Supplémentation – Médicament – Fonctions non protéinogènes – Guide officinal – Pratique officinale – Pharmacie – Vente sur Internet – Revue – Métabolisme – Biochimie – Pharmacologie – BCAA – Leucine – Isoleucine – Valine – Arginine – Citrulline – Méthionine – Cystéine – N-acétylcystéine

Résumé : La supplémentation en acides aminés (AA) est une pratique en croissance dans le monde, et passe majoritairement par le biais du complément alimentaire. Le statut du complément alimentaire impose des conditions réglementaires parfois en contradiction avec les données issues de la recherche scientifique.

Les AA sont reconnus pour leur rôle protéinogène mais ils remplissent de nombreuses autres fonctions dans l'organisme. Leur contribution à la production d'énergie, à la synthèse d'autres molécules, leur capacité à moduler certaines voies métaboliques et à agir comme tampon pH les rendent indispensables pour toutes ces raisons.

Trois groupes d'AA sont ici plus particulièrement étudiés : les BCAA, notamment pour leur capacité à inhiber le catabolisme protéique ; les AA impliqués dans les cycles de l'urée et du NO (oxyde nitrique), notamment pour leurs effets bénéfiques et complémentaires sur les causes et conséquences du syndrome métabolique ainsi que leur effet hypoammoniémiant ; et les AA soufrés et sélénisés pour leur implication dans la régulation de l'équilibre redox.

Membres du jury :

Président : HENNEBELLE Thierry – Professeur des Universités, laboratoire de Pharmacognosie, UFR3S Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : RIVIÈRE Céline – Professeure des Universités, laboratoire de Pharmacognosie, UFR3S Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : HOUPPERMANS Sophie – Docteur en Pharmacie, titulaire d'officine, Pharmacie du Centre à Marquette-lez-Lille