LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

La carence en arginine induite par l'insuffisance hépatique aiguë compromet la barrière hémato-encéphalique en inhibant la voie mTORC1-S6K1/4EBP1 et en induisant l'autophagie - Revue des preuves

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 19, 2026
Updated: November 19, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24368028

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si l'insuffisance hépatique aiguë pouvait endommager la barrière hémato-encéphalique par la perte d'arginine, un acide aminé nécessaire à divers processus cellulaires. Les auteurs ont utilisé des cellules endothéliales cérébrales humaines et de rat, ainsi que des modèles de rats atteints d'insuffisance hépatique aiguë induite par le paracétamol ou la thioacétamide et des rats traités avec de l'arginase. L'arginase est une enzyme qui consomme l'arginine ; dans l'étude, son augmentation dans le sang a été associée à des niveaux plus faibles d'arginine, à une perméabilité accrue de la barrière et à une prolifération moindre des cellules qui la composent.Le passage pertinent de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi concerne S6K1 en tant qu'interprète de la disponibilité des nutriments et régulateur de l'équilibre entre croissance cellulaire et autophagie. L'étude montre, dans les modèles expérimentaux examinés, que la carence en arginine réduit les signaux de mTORC1 dirigés vers S6K1 et 4EBP1, entraînant un arrêt du cycle cellulaire et une augmentation de l'autophagie. Des recherches indépendantes confirment que l'arginine contribue à l'activation de mTORC1 et de ses effecteurs ; le rôle de l'autophagie dans la barrière hémato-encéphalique varie toutefois selon le type et la durée des dommages. La confirmation est donc avant tout mécanistique et expérimentale.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science est né avec l'objectif de rendre le savoir scientifique accessible sans renoncer à la rigueur méthodologique, à la qualité des sources et à l'autorité des contenus. La revue promeut la diffusion des connaissances dans les sciences de la santé, de la nutrition, de la médecine et de la longévité, en créant un pont entre le monde de la recherche et la société.

À travers des articles, des revues, des analyses approfondies et des contributions d'experts, le Journal valorise la médecine et la science fondées sur les preuves, en favorisant une interprétation correcte des données scientifiques et en luttant contre la désinformation. Chaque contenu est élaboré avec l'objectif de traduire la complexité de la recherche en informations compréhensibles, utiles et applicables, tout en préservant intacts les principes d'exactitude, de transparence et d'indépendance scientifique.

Libre de tout conditionnement politique, industriel et commercial, la revue se propose comme un espace éditorial faisant autorité et indépendant, dédié à la promotion de la culture scientifique, de la formation professionnelle continue et du développement de la conscience sanitaire au sein de la population.

2. ÉTUDE ANALYSÉE

La question de recherche était de savoir si l'insuffisance hépatique aiguë endommage la barrière hémato-encéphalique, c'est-à-dire le système de cellules et de jonctions qui régule le passage des substances du sang vers le cerveau, en réduisant la disponibilité de l'arginine par la libération d'arginase depuis le foie lésé.L'hypothèse évaluée s'articulait autour d'une chaîne : augmentation de l'arginase circulante, réduction de l'arginine, diminution de l'activité de mTORC1, réduction de la phosphorylation de S6K1 et 4EBP1, ralentissement de la prolifération des cellules endothéliales cérébrales et augmentation de l'autophagie. mTORC1 est un complexe protéique qui intègre les signaux des nutriments et des facteurs de croissance ; S6K1 et 4EBP1 sont deux de ses effecteurs qui aident la cellule à initier la synthèse protéique et la croissance.Cette recherche est pertinente par rapport au paragraphe 4.7 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, car elle documente un cas expérimental dans lequel une moindre disponibilité d'un nutriment coïncide avec une activation moindre de S6K1 et une réduction de la prolifération cellulaire. Elle ne démontre cependant pas que S6K1 soit à elle seule le principal capteur nutritionnel dans chaque tissu, ni que la même séquence provoque des dommages à la barrière chez l'homme atteint d'insuffisance hépatique aiguë.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs ont combiné des expériences cellulaires et animales. En tant que modèles de la barrière hémato-encéphalique en culture, ils ont utilisé des cellules endothéliales microvasculaires cérébrales humaines hCMEC/D3 et des cellules endothéliales microvasculaires cérébrales primaires de rat. Les cellules ont été exposées à un milieu dépourvu d'arginine, à de l'arginase, ou à du sérum obtenu à partir de rats présentant une insuffisance hépatique aiguë induite par le paracétamol ou la thioacétamide.La viabilité cellulaire a été mesurée par le test CCK-8. La prolifération a été évaluée par l'incorporation d'EdU, un marqueur qui identifie les cellules en train de dupliquer leur ADN. Le cycle cellulaire a été étudié par cytométrie en flux. Les auteurs ont également mesuré les protéines impliquées dans la progression du cycle cellulaire, dans la signalisation mTORC1-S6K1/4EBP1 et dans l'autophagie par western blotting, une technique qui détecte des protéines spécifiques.Pour vérifier le rôle causal de certains nœuds de la voie, S6K1, 4EBP1, TSC2 et Beclin-1 ont été réduits au silence par de petits ARN interférents. TSC2 est un frein physiologique de mTORC1 ; Beclin-1 contribue à la formation des autophagosomes, les vésicules avec lesquelles la cellule amorce le recyclage des composants intracellulaires. De l'insuline, de la rapamycine, de la 3-méthyladénine, de la chloroquine, un inhibiteur de l'arginase et une supplémentation en arginine ont également été utilisés.Dans les modèles animaux, des rats Sprague-Dawley mâles âgés de 8 à 9 semaines ont été utilisés. Pour chacune des trois expériences principales in vivo, dix-huit rats ont été répartis en trois groupes : contrôle, modèle de lésion et modèle de lésion avec arginine. La perméabilité de la barrière a été estimée en mesurant le rapport entre la fluorescéine dans le cerveau et dans le plasma. Pour certains résultats cellulaires, les échantillons étaient composés de quatre ou six réplicats ; pour les groupes animaux principaux, il y avait six rats par groupe. Cette information n'est pas rapportée dans le matériel disponible pour chaque analyse supplémentaire individuelle.

4. RÉSULTATS

Chez les rats atteints d'insuffisance hépatique aiguë induite par le paracétamol ou la thioacétamide, le plasma présentait une activité de l'arginase plus élevée et des taux d'arginine plus bas par rapport aux témoins. Dans le modèle au paracétamol, le pic d'activité de l'arginase était d'environ 1 000 unités/L et le taux minimal d'arginine était proche de 1 µg/mL, 12 heures après l'administration. Dans le modèle à la thioacétamide, le déséquilibre maximal a été observé à 36 heures. Les auteurs font état de différences statistiquement significatives, mais les valeurs exactes de chaque comparaison ne sont pas rapportées dans le texte disponible.Lorsque des cellules endothéliales cérébrales ont été cultivées sans arginine ou traitées avec de l'arginase, la prolifération a diminué et une proportion plus importante de cellules est restée en phase G1. En termes simples, les cellules ont ralenti avant la phase où elles dupliquent leur matériel

génétique. La cycline D, CDK2 et CDK4, des protéines qui soutiennent la progression du cycle cellulaire, ont diminué. L'apoptose, c'est-à-dire la mort cellulaire programmée, n'a pas augmenté de manière significative dans les tests décrits.Le résultat central pour le paragraphe du livre est que la carence en arginine et l'arginase ont réduit la phosphorylation de S6K1 et 4EBP1. La phosphorylation est une modification chimique qui, dans ce contexte, est utilisée comme indicateur de l'activation de la voie. La rapamycine, un inhibiteur de mTORC1, a également réduit la viabilité cellulaire et augmenté l'arrêt en phase G1. De plus, le silençage de S6K1 ou 4EBP1 a reproduit une partie des effets de la carence en arginine sur les cellules hCMEC/D3.L'insuline et le silençage de TSC2 ont atténué la réduction de p-S6K1 et p-4EBP1 et ont amélioré les indices cellulaires altérés par la carence en arginine. Ce résultat est cohérent avec l'implication de mTORC1, mais ne prouve pas que l'insuline soit un traitement pour les lésions de la barrière hémato-encéphalique dans l'insuffisance hépatique aiguë.La carence en arginine a également augmenté des marqueurs compatibles avec un flux autophagique accru : diminution de la phosphorylation de ULK1, augmentation du rapport LC3-II/LC3-I et diminution de p62. L'inhibition de l'autophagie par la 3-méthyladénine ou le silençage de Beclin-1 n'ont inversé que partiellement les dommages cellulaires et l'arrêt du cycle. Chez les rats atteints d'insuffisance hépatique aiguë ou traités avec de l'arginase, la fluorescéine a davantage pénétré dans le cerveau, indiquant une augmentation de la perméabilité de la barrière. La supplémentation orale en arginine a atténué bon nombre de ces altérations cérébrales, sans améliorer la fonction hépatique dans les modèles expérimentaux décrits.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique de ces résultats est que les cellules de la barrière hémato-encéphalique semblent dépendre de la disponibilité en arginine pour maintenir actif un programme de croissance et de renouvellement. Lorsque l'arginine diminue, le signal mTORC1-S6K1/4EBP1 s'affaiblit, la production de protéines et la progression du cycle cellulaire ralentissent, et l'autophagie augmente.Le mécanisme réellement documenté par la publication faisant l'objet de la revue des preuves est le suivant : carence en arginine inhibition de mTORC1-S6K1/4EBP1 diminution de la prolifération des cellules endothéliales cérébrales, avec activation concomitante de l'autophagie. Les travaux soutiennent donc directement l'idée que S6K1 participe à la traduction de la disponibilité des nutriments en une réponse cellulaire concrète.Le lien avec l'intégrité de la barrière est étayé chez le rat, car les animaux présentant un taux d'arginine plus faible montraient un passage accru de fluorescéine dans le cerveau et parce que l'arginine atténuait cette altération. Toutefois, dans le modèle animal, plusieurs changements surviennent simultanément : lésions hépatiques, taux élevé d'arginase, modifications métaboliques et inflammation possible. C'est pourquoi il n'est pas possible d'attribuer l'intégralité des dommages causés à la barrière exclusivement à S6K1 ou à l'autophagie.Par ailleurs, l'autophagie n'est pas automatiquement nocive. Il s'agit d'un processus de recyclage généralement utile, mais qui peut contribuer au dysfonctionnement cellulaire s'il est excessif, prolongé ou dirigé contre des composants essentiels de la barrière. La signification de l'augmentation de l'autophagie dépend donc du contexte expérimental, de la durée du stress et du type de protéines impliquées.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation indépendante du mécanisme en amont provient de Carroll et ses collègues, qui ont étudié des cultures de cellules humaines, des fibroblastes, des neurones et des cellules souches embryonnaires. La privation d'arginine a réduit l'activation de mTORC1, observée par une diminution de la phosphorylation de S6K1 et 4EBP1, et a augmenté l'autophagie. Les expériences génétiques ont indiqué que le mécanisme implique TSC2 et Rheb, des régulateurs situés en amont de mTORC1. Cette recherche ne concerne pas la barrière hémato-encéphalique, mais confirme de manière mécanistique et indépendante que l'arginine peut conditionner le signal mTORC1-S6K1 et le rapport entre croissance cellulaire et autophagie [1].Ban et ses collègues ont étudié des cellules épithéliales intestinales de rat. L'ajout de L-arginine a augmenté l'activité de la p70 S6 kinase, équivalent fonctionnel de S6K1, et la phosphorylation de 4E-BP1 ; les effets

étaient sensibles à la rapamycine. L'étude confirme donc la direction opposée et complémentaire : une plus grande disponibilité d'arginine peut augmenter l'activation de deux effecteurs de mTORC1 impliqués dans la synthèse protéique et la croissance. La limite réside dans le tissu étudié, différent, et dans l'absence de mesures directes de la barrière hémato-encéphalique [2].Kim et ses collègues ont examiné la partie finale de la chaîne, c'est-à-dire le rapport entre autophagie et intégrité de la barrière hémato-encéphalique. Dans des cellules endothéliales cérébrales murines soumises à une privation d'oxygène et de glucose, ainsi que chez des rats présentant une ischémie cérébrale, l'autophagie a augmenté parallèlement à la dégradation de l'occludine, une protéine des jonctions serrées. L'inhibition de l'autophagie par la 3-méthyladénine a réduit la perte d'occludine et l'augmentation de la perméabilité. Il s'agit d'une confirmation biologiquement cohérente du fait que, dans des conditions de stress sévère, une autophagie accrue peut contribuer au dysfonctionnement de la barrière ; cela ne confirme cependant pas que la cause initiale soit la carence en arginine [3].

7. PREUVES DISCORDANTES

Un résultat pertinent mais allant dans une direction différente a été observé par Yang et ses collègues dans des conditions de jeûne court et d'hypoxie. Dans des cellules endothéliales cérébrales, un modèle expérimental de poisson-zèbre et des échantillons de patients ayant subi un accident vasculaire cérébral, l'autophagie a favorisé l'élimination de la cavéoline-1 et des agrégats cytoplasmiques de claudine-5, contribuant ainsi à limiter les dommages à la barrière. Le blocage pharmacologique ou génétique de l'autophagie a aggravé l'altération de la barrière [4].Cette preuve ne contredit pas directement l'effet de la carence en arginine sur le signal mTORC1-S6K1. Elle réduit toutefois la possibilité de considérer l'autophagie comme étant toujours nocive pour la barrière hémato-encéphalique. La direction de l'effet peut dépendre du type de stress, de la durée, de l'intensité de l'autophagie et des protéines qui sont dégradées. Dans les travaux analysés, l'inhibition de l'autophagie n'a produit qu'une récupération partielle, ce qui est cohérent avec une contribution importante mais non exclusive de ce processus.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des preuves des recherches indépendantes utilisées pour vérifier les différentes étapes du récit.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire et animale	Cellules endothéliales cérébrales humaines et de rat ; rats atteints d'insuffisance hépatique aiguë ou d'arginase	La carence en arginine a réduit p-S6K1 et p-4EBP1, augmenté l'autophagie, ralenti la prolifération et augmenté la perméabilité de la barrière chez les rats	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire et génétique	Cellules humaines, fibroblastes, neurones et cellules souches embryonnaires	La privation d'arginine a réduit le signal mTORC1-S6K1/4EBP1 et augmenté l'autophagie via l'axe TSC2-Rheb	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire	Cellules épithéliales intestinales de rat	L'ajout d'arginine a augmenté l'activité de S6K1 et la phosphorylation de 4E-BP1 de manière sensible à la rapamycine	confirmation indirecte	faible
[3]	Cellulaire et animale	Cellules endothéliales cérébrales murines et rats atteints d'ischémie cérébrale	L'augmentation de l'autophagie a contribué à la dégradation de l'occludine et à une perméabilité accrue de la barrière	preuve biologiquement cohérente	modérée
[4]	Cellulaire, animale et observationnelle sur tissus	Cellules endothéliales cérébrales, poisson-zèbre et échantillons de patients ayant subi un AVC	L'autophagie a limité les dommages à la barrière en favorisant le contrôle de la redistribution de la claudine-5	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient de manière convaincante, dans ses modèles cellulaires et animaux, que la réduction de l'arginine peut diminuer le signal mTORC1-S6K1/4EBP1 dans les cellules de la barrière hémato-encéphalique. Cette réduction s'accompagne d'un ralentissement de la prolifération, d'un arrêt du cycle cellulaire et d'une augmentation de l'autophagie.Des preuves indépendantes confirment que l'arginine est un régulateur de la voie mTORC1 et de ses effecteurs S6K1 et 4EBP1. Il est également soutenu au niveau expérimental que, dans certaines conditions de lésion cérébrale, une autophagie accrue peut contribuer à la perte d'intégrité de la barrière. Toutefois, l'autophagie peut également avoir des fonctions protectrices et sa signification ne peut être généralisée.Le récit du livre est donc bien étayé sur le plan moléculaire et cellulaire. Des validations chez l'homme restent nécessaires pour établir dans quelle mesure cette chaîne contribue à l'encéphalopathie hépatique et pour clarifier si la correction de l'arginine peut produire des bénéfices cliniques sûrs et efficaces.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCE ET RESPONSABILITÉ SCIENTIFIQUE

L'Intelligence Artificielle a été utilisée exclusivement comme outil de soutien éditorial et documentaire. L'ensemble des contenus, des interprétations, des références bibliographiques et des conclusions a été vérifié, révisé et approuvé par l'auteur, qui en assume l'entière responsabilité scientifique.

Le manuscrit a en outre fait l'objet d'une évaluation par les pairs (peer review) indépendante avant sa publication.

Afin de garantir une transparence maximale, l'historique complet de l'article, comprenant les dates de soumission, de révision, d'acceptation et de publication, ainsi que les informations sur le processus d'évaluation par les pairs, est disponible sur la page dédiée à l'Historique de l'article.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Control of TSC2-Rheb signaling axis by arginine regulates mTORC1 activity**
Carroll et al., 2016
eLife
DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.11058

[2] **Arginine and Leucine regulate p70 S6 kinase and 4E-BP1 in intestinal epithelial cells**
Ban et al., 2004
International Journal of Molecular Medicine
DOI: https://doi.org/10.3892/ijmm.13.4.537

[3] **Autophagy-mediated occludin degradation contributes to blood–brain barrier disruption during ischemia in bEnd.3 brain endothelial cells and rat ischemic stroke models**
Kim et al., 2020
Fluids and Barriers of the CNS
DOI: https://doi.org/10.1186/s12987-020-00182-8

[4] **Autophagy alleviates hypoxia-induced blood-brain barrier injury via regulation of CLDN5 (claudin 5)**
Yang et al., 2021
Autophagy
DOI: https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1851897