

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011

N°

THESE
Pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Par
CECILE PETTON

Présentée et soutenue publiquement le 9 mai 2011

**LA TAURINE: POINT SUR SES PROPRIETES
ET SON UTILISATION EN 2011**

Présidente : Mme Nicole Grimaud, Professeur de Pharmacologie

Membres du jury : M. Alain PINEAU, Professeur de toxicologie

Mme Sophie BERTHOMIER-PICOT, Pharmacien

Liste des abréviations

- **P5P** : pyrédoxal 5 phosphate
- **CSAD** : acide cystéine sulfinique décarboxylase
- **CSA** : acide cystéine sulfinique
- **Tau_R** : pool rapidement échangeable de taurine
- **Tau_L** : pool lent peu mobilisable
- **AB-Tau** : acides biliaires conjugués avec la taurine
- **ISE** : acide iséthionique
- **H** : Holéine
- **U** : Urine
- **NMDA** : N-méthyl-D-aspartate
- **GABA** : acide γ-aminobutyrique
- **AMPA** : α-amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
- **LTP** : potentialisation à long terme
- **NSO** : noyaux supraoptiques
- **ATP** : adénosine triphosphate
- **AUDC** : acide uréodésoxycholique
- **PPE** : prépotentiel d'excitation
- **TNF** : tumor necrosis factor
- **HCOCl** : acide hypochlorite
- **TauNHCl** : monochloramine de taurine ou taurochloramine
- **iNOS** : Oxyde Nitrique synthase inductible
- **SOD** : Super Oxyde Dismutase
- **AMP cyclique** : adénosine monophosphate cyclique
- **SGLT1** : the sodium/glucose cotransporter

Introduction

La taurine est au centre de nombreuses polémiques depuis plusieurs années du fait de sa présence dans la composition de la fameuse boisson énergétique « le Red Bull ».

Pourtant la taurine est une substance chimique souvent méconnue du grand public ainsi que de nombreux professionnels de santé. Elle entre dans la composition de plus de 300 spécialités présentent en pharmacie, que ce soit du lait pour enfants aux compléments vitaminiques en passant par les solutés de nutrition entérale.

C'est pourquoi il semble intéressant de faire un point sur les propriétés physicochimiques de la taurine, sa répartition naturelle et ses facteurs de variation, son métabolisme, sa pharmacocinétique ainsi que les besoins en taurine et les causes de carences possibles.

Dans un deuxième temps, nous évoquerons les propriétés biologique de la taurine. Nous verrons que cet aminoacide agit à bien des niveaux dans l'organisme et que tous les mécanismes ne sont pas encore élucidés.

Enfin, nous aborderons les utilisations de la taurine et son possible intérêt dans la prévention de certaines pathologies ainsi que sa toxicologie.

I. Historique

La taurine est nommé d'après le latin *Taurus*, qui signifie taureau ou bœuf, car elle a été isolée pour la première fois dans la bile de bœuf par les scientifiques allemands Friedrich Tiedmann et Léopold Gmelin.

La taurine est un acide aminé soufré dont la dénomination scientifique est acide 2-amino-éthane sulfonique.

La chronique suivante indique les différentes étapes de la découverte et de l'étude de la taurine :

1827 : découverte de la taurine dans la bile de taureau.

1849 : Strecker montre son importance dans les processus d'excrétion (conjuguée aux acides biliaires)

1950 : L'ajout de taurine dans les aliments est interdit dans un certain nombre de pays.

1973 : Rabin observe une dégénérescence centro-rétinienne.

1975-1977 : Hayes et Schmidt montrent que la caséine seule entraîne chez le chat une dégénérescence rétinienne centrale alors que la caséine associée à la taurine n'entraîne pas cette pathologie.

1977 : Sturman et coll. notent une évolution synchrone entre le développement cérébral et la concentration en taurine (chez les fœtus puis nouveau-nés)

1987 : Pion et coll. mettent en évidence une cardiomyopathie dilatée si la concentration plasmatique en taurine est inférieure à 60 nmoles/ml.

1987 : Première commercialisation d'une boisson énergisante contenant de la taurine, le Red Bull.

1996 : La commercialisation de la boisson Red Bull n'était plus autorisée en France à la suite d'un avis défavorable rendu par le Conseil supérieur d'hygiène public de France (CSHPF).

2003 : Des conclusions rendues par l'Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) soulignent les «effets neurocomportementaux indésirables» de la taurine notamment en association avec l'alcool.

2008 : le Red Bull est autorisé en France, dans sa formule contenant de la taurine.

2009 : L'Institut de veille sanitaire (Invs) affirme que les troubles de santé associés à la boisson Red Bull, ne sont pas dus à la taurine qu'elle contient. Selon l'Invs, ces symptômes semblent liés à la caféine ou à l'absorption simultanée d'alcool.

La taurine possède donc une longue histoire et a été au centre de nombreuses études.

II. Structure chimique

Dans cette partie, nous allons étudier la structure de la taurine ainsi que son rapport structure-activité.

A. Structure

C'est le principal acide aminé intracellulaire libre trouvé dans de très nombreux tissus humains et animaux.¹

C'est un acide aminé, mais pas un acide alpha aminé comme les autres acides aminés de l'organisme. C'est un beta amino-acide car son groupement aminé est positionné sur le second carbone. De plus c'est un acide sulfonique et un acide carboxylique. Sa dénomination chimique est acide 2-amino-éthane sulfonique.

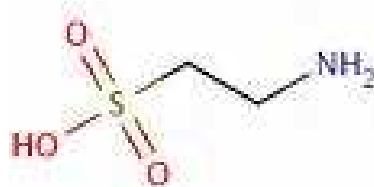
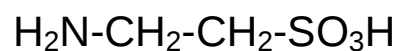


Figure 1 : Structure de la taurine selon Sturman

¹ Ghisolfi J : « la taurine en nutrition humaine », Arch Fr Pediatr 1987, 44 (7): 550-551.

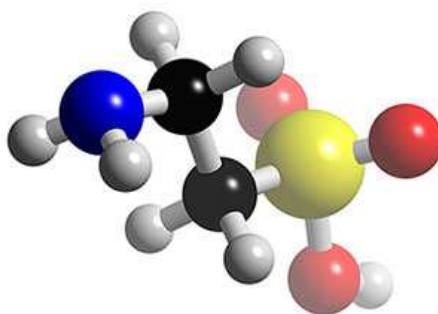


Figure 2 : structure de la taurine en 3D

C'est un composé coloré, de structure cristalline tétragonale, dont le point de fusion est de 305,11 °C.

Le poids moléculaire est de 125,14 g.mol⁻¹. Sa teneur en azote est de 11,2 % et celle en soufre est de 25,6 %.

La taurine est soluble dans l'eau : 10,48 g pour 100 ml d'eau à 25 °C.

Les pKa sont de 1,5 et de 9,06 à 25 °C.

B. Rapport structure-activité

L'analyse chimique de la taurine a été faite grâce aux méthodes suivantes : colorimétrie, fluorimétrie, radiométrie, méthode enzymatique, chromatographie liquide haute performance (CLHP) et chromatographie gazeuse.²

La résonance magnétique nucléaire (RMN) a également été utilisée avec du C¹³ pour déterminer la localisation de la taurine dans les tissus, ainsi que pour étudier la complexation du calcium par cette dernière qui semble être faible.³

² Wright Ce, Tallan Hh, Lin Yy: "Taurine: biological update", Annu Rev Biochem 1986, 55: 427-453.

³ Lin Yy, Wright Ce, Zagorski M, Nakanski: "13-C-NMR study of Taurine and chlorotaurine in human cells", Biochim Biophys Acta 1988, 969: 242-248.

Comme les autres acides aminés, la taurine se comporte comme un électrolyte amphotère, pourtant des différences physico-chimiques existent du fait de la présence de l'ion sulfonate : la taurine a une acidité plus importante que les autres acides aminés.

Acides aminés	Cu^{2+}	Ni^{2+}	Zn^{2+}	Co^{2+}	Cd^{2+}	Fe^{2+}	Mn^{2+}	Mg^{2+}
Glycine	15,4	11	9,3	8,9	8,1	7,8	5,5	4
L-proline	16,8	11,3	10,2	9,3	8,7	8,3	5,5	<4
DL-tryptophane	15,9	10,2	9,3	8,5	8,1	7,6	5	<4
L-asparagine	14,9	10,6	8,7	8,4	6,8	6,5	4,5	4
DL-alanine	15,1	-	-	8,4	-	7,3	-	-
Alanine	12,9	4,6	4,1	7	3,7	4	-	-
Taurine	8	3,1	4,6	4	3,1	0	3	-

Tableau I : Constante de stabilité (log ks) des complexes formés par les acides aminés avec les métaux.³

La capacité du dipôle ionique des acides aminés à former un complexe métallique, constitue un trait important de leur activité biologique (cf. tableau I). La taurine forme un complexe moins stable avec les métaux de transition (Cu^{++} , Mg^{++} , Fe^{++} , etc.) que les autres acides aminés.

En dépit de l'effet biologique marqué de la taurine sur le calcium et le zinc, cet effet par interaction directe entre les métaux et la taurine semble minimale.

En utilisant la RMN au C^{13} , il a été montré la faible constante de stabilité du complexe calcium-taurine : on estime que 8,2% du calcium au niveau du myocarde serait lié à la taurine.³

Cette faible stabilité des complexes métaux-aurine est le résultat de l'ion sulfonate présent sur la taurine qui est un ligand pauvre.

Le groupement aminé de la taurine peut réagir avec les acides carboxyliques pour former des liaisons amides. La conjugaison des acides biliaires avec la taurine se produit chez la plupart des vertébrés.

L'étude de la structure de la taurine a permis de synthétiser des dérivés de la taurine par modification du groupement aminé et/ou formation de sulfonamides pour l'étude de leur activité pharmacologique (comme l'acétylhomotaurinate ou la taurolidine).

III. Répartition naturelle et facteurs de variation

Dans la partie suivante, nous allons voir la répartition naturelle de la taurine et les facteurs de variations.

A. Répartition naturelle

La taurine est abondante dans le règne animal, dans toutes les branches de l'arbre phylogénétique conduisant aux mammifères. On la retrouve aussi en concentration importante chez les unicellulaires, les crustacés et les coquillages. On la trouve peu dans le règne végétal.

Chez l'homme, la taurine est l'un des acides aminés libres les plus abondants de l'organisme. On la retrouve dans quasiment tous les tissus et principalement dans les tissus excitables du corps (le système musculaire, nerveux, la rétine et la cornée), le cerveau, la rate, les reins, les surrénales, le foie, la thyroïde, le pancréas, les poumons, les muscles, les plaquettes, les leucocytes et le plasma.

La taurine existe dans les liquides biologiques : le plasma, le liquide céphalorachidien, la bile, le lait, la salive, la sueur et les urines.

Le contenu en taurine de l'utérus et des ovaires est plus élevé que celui du plasma.

Le tableau ci-dessous indique que toute altération des leucocytes et des plaquettes induisant une libération de taurine dans le plasma, pourra fausser les dosages plasmatiques.

La taurine représente 71 à 77% des acides aminés libres totaux des granulocytes.

Tableau II : Répartition de la taurine chez l'homme^{4 5}

Localisation	Valeurs	Unités
Rétine	30 à 40	μmoles/gramme
Cerveau fœtal	4 à 20	
Cerveau adulte	1 à 9	
Foie fœtal	2,4	
Foie adulte	0,3 à 2	
Rate	11	
Poumons	1 à 5	
Cœur	6	
Muscles	2,2 à 5	
Rein	1,4 à 1,8	
Plasma	25 à 150	μmoles/litre
Globules rouge	0,05 à 0,07	μmoles/gramme d'eau
Leucocytes	20 à 35	
Plaquettes	16 à 24	
Bile	200	μmoles/litre
Salive	40 à 70	
Liquide céphalorachidien	5 à 36	

L'organisme adulte renferme 12 à 19 g de taurine soit 96 à 152 millimoles qui se répartissent selon trois pools :

- a) Pool 1 : pool cérébral, musculaire et cardiaque. C'est le plus important mais peu mobilisable. Il représente 98% de la quantité total en taurine de l'organisme et la demi-vie de l'acide aminé y est de 70h.
- b) Pool 2 : pool hépatique dépendant des apports alimentaires et de la réabsorption intestinale des acides biliaires conjugués à la taurine.
- c) Pool 3 : pool humoral dépendant de la réabsorption intestinale et l'apport exogène aminé que ce soit par voie entérale physiologique ou parentérale.

⁴ Hayes Kc, Sturman Ja : "taurine in metabolism"
Annu Rev Nutr, 1981, 1:401-425.

⁵ Jacobsen Jg, Smith Lh : "Biochemistry and physiology of Taurine and Taurine derivatives"
Physiol Rev, 1968, 48 (2): 424-611.

Les pools cérébral, musculaire et humoral ne sont pas en équilibre avec le pool hépatique. Il est à noter que parmi les acides aminés existants, seule la taurine présente un pool lent.

La taurine est donc très présente dans le corps humain ainsi que dans le tout le règne animal, ce qui laisse supposer une importance biologique pour les mammifères.

B. Les facteurs de variation

Nous allons maintenant évoquer les différents facteurs pouvant provoquer une variation des taux de taurine dans l'organisme.

1. Sexe

Il existe des variations de contenu en taurine dans les organes du corps humain en fonction du sexe. Il a été ainsi observé que le contenu du foie de rat femelle est deux fois plus grand que celui de rat mâle. On note également qu'une baisse de taurine alimentaire nuirait davantage à la croissance du singe femelle que du singe mâle, suggérant des différences métaboliques sexuelles. Ces mêmes différences ont été observées en clinique humaine.

2. Les coutumes alimentaires

L'organisme des carnivores est plus riche en taurine que celui des herbivores. Parmi les omnivores, les végétariens en sont pauvres ce qui pose un problème pour les femmes enceintes. Par contre, les personnes qui s'alimentent de produits d'origine marine possèdent davantage de taurine.

3. L'âge et certains états physiologiques

Le taux de taurine chez le fœtus est très élevé alors que, chez l'adulte de plus de 55 ans, ce taux diminue parfois de façon importante. Dans certaines situations

comme la gestation ou l'allaitement, le taux de cet aminoacide augmente. De même, il existe une variation en taurine dans les éléments figurés du sang en fonction de l'âge comme le montre le tableau III.

On constate donc qu'il existe de nombreux facteurs de variations. On peut donc supposer que la biosynthèse en taurine est importante.

Tableau III: Variation de la taurine dans les éléments figurés du sang en fonction de l'âge⁶

	Sang du cordon	Enfant de 15 à 30j	Enfant de 2 mois à 7 ans	Enfant de 8 à 15 ans	adultes
Plasma en nmol/ml	113 ± 23	68 ± 37	40 ± 7	37 ± 4	39 ± 6
GR en nmol/10¹⁰	55 ± 8	25 ± 8	25 ± 4	33 ± 3	35 ± 5
GR en nmol/g d'hémoglobine	147 ± 21	82 ± 22	88 ± 16	96 ± 13	107 ± 16
Leucocytes Granulocytes en nmol/10⁷ cellules	100 ± 24	90 ± 13	107 ± 19	118 ± 19	123 ± 16
Lymphocytes en nmol/10¹⁰ cellules	35 ± 6	33 ± 2	35 ± 6	39 ± 8	46 ± 9

⁶ Fukuda K, Nishi Y, Usui T : "free aminoacid concentration in plasma, erythrocytes, granulocytes and lymphocytes in umbilical cord blood, children and adults"
J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1984; 3 (3): 432-439

IV. Métabolismes et régulation

Nous allons à présent étudier les métabolismes de la taurine ainsi que leurs mécanismes de régulation.

A. Biosynthèse

Les carnivores se procurent la taurine dans l'alimentation car on la trouve dans la chair des animaux comestibles, mais ils peuvent en faire la synthèse à partir des autres acides aminés (méthionine et cystéine).

Chez certaines espèces, la taurine de l'organisme provient exclusivement de la biosynthèse endogène, alors que chez d'autres mammifères, elle ne provient pratiquement que du régime supplémenté en cet aminoacide. Il existe par conséquent une dépendance diététique progressive en taurine chez de nombreuses espèces : rat, chat, cobaye, singe et homme.

Les capacités de biosynthèse sont plus importantes chez les rongeurs et le chien, que chez le chat et chez les primates. Le cobaye, quant à lui, est herbivore mais a malgré tout une grande capacité de synthèse de la taurine car il l'excrète dans ses urines malgré un régime dépourvu en cet acide aminé. Par contre, le singe et l'homme ont une capacité de synthèse très réduite et donc ils dépendent de l'apport exogène en taurine.

Le schéma 1 montre la biosynthèse de la taurine par l'homme.

La synthèse de la taurine commence dans le foie avec une méthylation de la méthionine catalysée par le magnésium pour former de l'homocystéine. Ce processus peut être inversé par la méthionine synthase qui est une enzyme dépendante de la vitamine B12 et des folates.

Ensuite, l'homocystéine donne son groupement sulfure pour former la cystathionine grâce à la cystathionine synthase et, sous l'influence du pyridoxal- 5-phosphate (P5P), cette dernière est transformée en cystéine.

La cystéine, catalysée par la cystéine désoxygénase, combinée avec du dioxygène donne l'acide cystéine sulfinique (CSA), qui est ensuite décarboxylé par l'acide cystéine sulfinique décarboxylase (CSAD) et le P5P en hypotaurine.

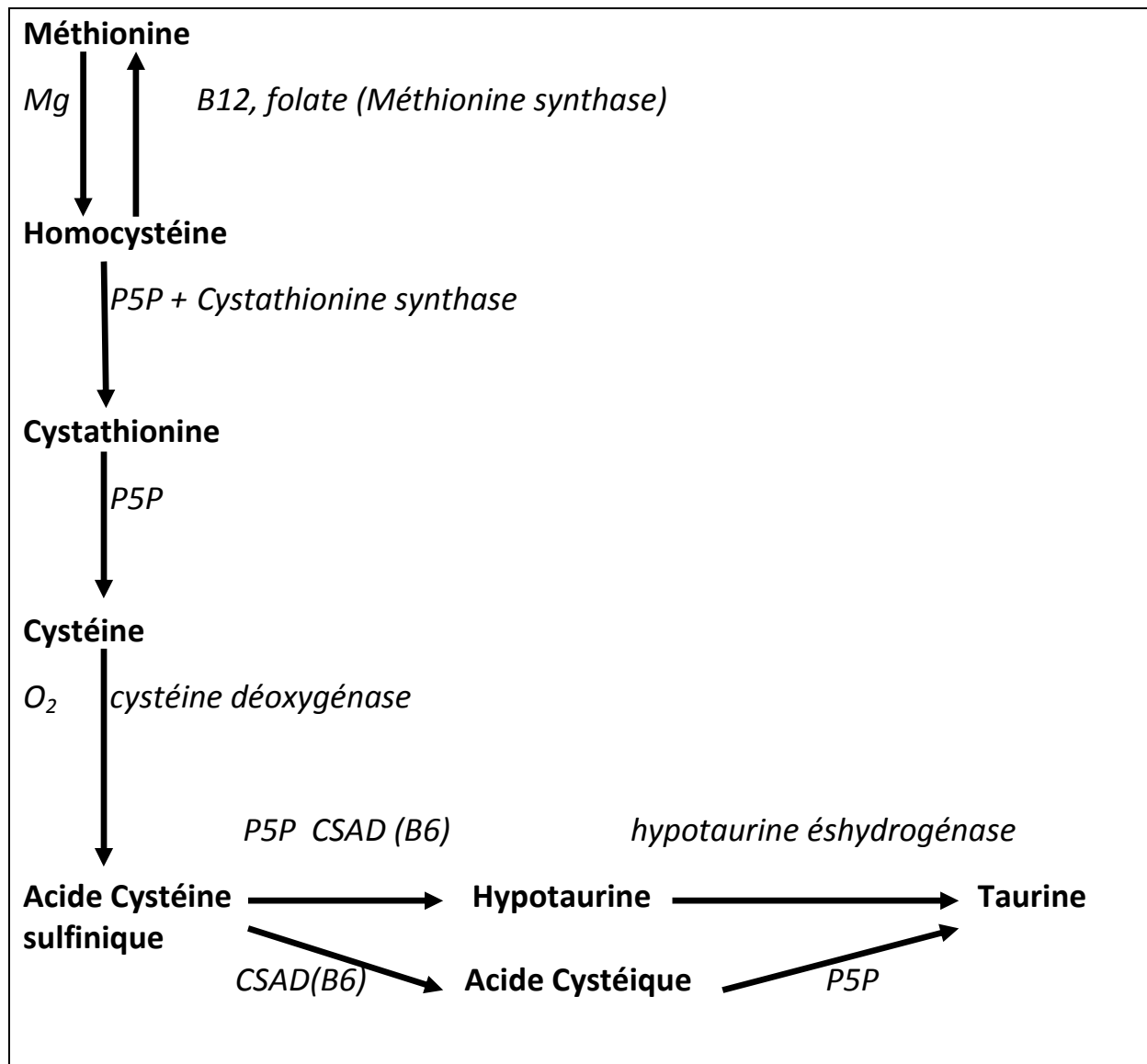


Schéma 1: Biosynthèse de la taurine inspiré de Wojcik et col ⁷

P5P = pyrédoxal 5 phosphate

CSAD = cystéine sulfinic acid decarboxylase

⁷ Wojcik O, Koenid K, Zeleniuch-Jacquotte A, Costa M, Chen Y: "the potential protective effect of taurine on coronary heart disease", *Atheros*, 2010, 208: 19-25.

Cette réaction est une étape limitante car l'hypotaurine synthétisée est instable et s'oxyde facilement.

Enfin, l'hypotaurine est oxydée en taurine par l'hypotaurine déshydrogénase.

Une alternative existe, la taurine est formée suite à l'oxydation du CSA en acide cystéique et sa décarboxylation par le P5P.

Chez l'homme, la taurine dérive donc du métabolisme d'acides aminés contenant du soufre, comme la méthionine et la cystéine qui peuvent provenir d'une source exogène alimentaire ou d'un métabolisme endogène d'acides aminés soufrés. Ainsi la quantité de taurine de l'organisme est fonction de l'apport alimentaire de précurseurs. Comme la taurine n'est pas incorporée dans les peptides ou les protéines, la carence en protéines n'altère généralement pas son taux intracellulaire, sauf quand l'équilibre cellulaire est brisé par un traumatisme ou une irradiation, ainsi la taurine s'échappe dans le plasma et dans l'urine.⁸

La méthionine constitue un précurseur important au départ de la cascade de biosynthèse de la taurine. En effet, cet acide aminé est essentiel pour l'organisme vis-à-vis de la taurine endogène, dont la synthèse nécessite l'enzyme clef : CSA décarboxylase qui a pour coenzyme la vitamine B6. Cependant, l'activité de cette enzyme varie suivant l'état de maturité du tissu, le type de tissu et l'espèce considérée. Chez l'homme, l'activité de la CSA décarboxylase dans le foie et le cerveau fœtal de l'homme est plus faible que dans les mêmes tissus à l'état adulte (cf. tableau IV).

La synthèse de taurine est donc limitée chez les jeunes mammifères. Aussi, le besoin d'un apport alimentaire de taurine est plus élevé chez les jeunes. Le niveau de cette enzyme dans le cerveau en croissance est si faible que la taurine dans le système nerveux central doit provenir du lait maternel qui en est très riche (cf. tableau II et V).

⁸ Sturman Ja, Hepner G, Hofmann Af : "Metabolism of (³⁵S) Taurine in man"
J Nutr, 1975, 105: 1206-1214.

Tableau IV: Activité de la décarboxylase de l'acide cystéine-sulfinique chez différentes espèces⁵

Espèce	Tissus	Substrat	Activité
Homme	Foie	CSA et CA	0
	Cerveau	CSA et CA	+
	Rein	CSA et CA	0
Lapin	Foie	CSA et CA	+
	Cerveau	CSA et CA	+
	Rein	CSA et CA	+
	Cœur	CSA et CA	0
Souris	Foie	CSA	++
Rat	Foie	CSA et CA	++++
	Cerveau	CSA et CA	+++
	Rein	CSA et CA	0-+
	Cœur	CSA et CA	0
Cobaye	Foie	CSA et CA	++
Chien	Foie	CSA et CA	++++
	Cerveau	CSA et CA	+++
	Rein	CSA et CA	++++
	Cœur	CSA et CA	0
Chat	Foie	CSA et CA	0-+
	Cerveau	CSA et CA	+++
	Rein	CSA et CA	0-+
	Cœur	CSA et CA	0
Porc	Foie	CA	++
Bovin	Foie	CSA	+
Cheval	Foie	CSA	0

CSA = acide cystéine sulfinique

CA = acide cystéique

Tableau V: Teneur en taurine du lait maternel et du lait de vache⁹

	Lait de femme	Lait de vache
Teneur en nmol/ml	340 à 500	10
Teneur en mg/l	42,4 à 60	1,3 à 5

Le nouveau-né reçoit au sein environ 15 à 200 nmoles de taurine par 24H. Malgré ces apports, la concentration plasmatique en taurine chute de 150 à 50 nmol/ml après la naissance. Les apports de taurine doivent être de l'ordre de 50 à 150 nmol/kg/jour.

Comme Gaull l'a montré¹⁰, la plus grande concentration de taurine dans le cerveau se trouve pendant l'enfance, quand l'activité de la voie CSA est la plus faible. Ainsi, la dépendance en taurine par rapport à une source alimentaire paraît certaine. Puisque l'activité hépatique de la CSA décarboxylase est limitée chez l'homme, Gaull a spéculé ultérieurement que l'homme avait besoin d'un apport exogène constant en taurine.

La taurine est principalement produite dans le foie et le cerveau, bien que certaines activités enzymatiques, comme l'hypotaurine oxydase, aient pu être démontrées dans d'autres organes comme le cœur, le rein, le poumon et le muscle. Beaucoup d'études ont montré que le foie est une plus grande source de taurine que le cerveau ; Huxtable et Franconi¹¹ ont conclu qu'il était difficile de démontrer une biosynthèse de taurine au niveau du cerveau.

Par conséquent, deux raisons expliquent la dépendance presque absolue de l'homme par rapport à une source exogène de taurine : l'activité réduite de l'enzyme clé CSAD et l'incapacité de l'organisme à synthétiser la méthionine. Cette dépendance s'amplifie chez les personnes d'âges extrêmes (prématurés, nourrissons et les personnes de plus de 55 ans).

⁹ Corriol O.: « les solutions injectables d'acides aminés pour nutrition parentérale-critères de choix pharmaceutiques »

Nutri Cliniq et Métab, 1987, 1(1): 17-30.

¹⁰ Gaull Ge : « taurine in the nutrition of the human infant »

Actea Paediatr Scand (suppl), 1982, 296: 38-40.

¹¹ Huxtable Rj, Franconi F : « Biochemistry, nutrition and development »

Adv Exp Med Biol, 1987, 271: 25-28.

B. Catabolisme de la taurine

Le catabolisme de la taurine est controversé. Pendant de nombreuses années, la taurine a été considérée comme un métabolite terminal. Cela est probablement erroné car certains auteurs ont démontré qu'il existait une conversion de cette dernière en différents composés, comme la carbamyl-taurine, la taurocyamine, la phosphotaurocyamine, l'acide iséthionique ou les sulfates inorganiques.

En effet, certains comme Read et Welty en 1967, Lähdesmäki et Korhonen en 1978 considèrent que la taurine est transformée en acide hydroxyl-2 éthane sulfonique ou acide iséthionique. D'autres comme Sturman et col. en 1975, Fellman et col. en 1978 puis en 1980, considèrent que la taurine présente une importante inertie métabolique. Elle n'est pas utilisée à des fins plasmatiques (synthèse de protéines) ou énergétiques. Pour ce qui est de l'acide iséthionique d'origine tissulaire, il provient de la dégradation de la taurine par des micro-organismes anaérobiques. Les techniques dont nous disposons confirment la dernière thèse.

C. Régulation du métabolisme

L'excès d'apport entraîne une augmentation de l'élimination urinaire, une augmentation transitoire des taux plasmatiques et du turn-over tissulaire rapide, ainsi qu'une augmentation de la tauroconjugaison.

L'administration intraveineuse de fortes quantités de taurine (10 à 20 g) ne perturbe pas l'ECG et les tests hépatiques¹². Une carence en zinc ou en vitamines A et E s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion urinaire de la taurine.

Une carence en vitamine B6 provoque une diminution de la biosynthèse de taurine. Les enzymes impliquées sont dépendantes de la vitamine B6¹³. Il a été montré que les résidus de tyrosine sont essentiels au fonctionnement optimum du

¹² Bergamini L, Mutani R, Delsedime M et col : « First clinical experience on the antiepileptic action of taurine » *Eur Med*, 1974, **11**: 261-269.

¹³ Hayes Kc : « Taurine requirement in primates » *Nutr rev*, 1985, **43**: 65-70.

transporteur de la taurine et que cette tyrosine « critique » était localisée au niveau ou à coté du site de liaison à l'ion Na^+ au niveau du transporteur¹⁴.

Chez l'animal, la carence en taurine a des conséquences qui dépendent essentiellement des capacités de biosynthèse de l'espèce animale considérée. Celles-ci sont très variables et sont dépendantes de l'équipement enzymatique.

L'intégrité des équipements enzymatiques assure la synthèse de la taurine à partir de la méthionine. Ces enzymes dépendent de la vitamine B6, de l'acide folique et de la vitamine B12 qui est un précurseur de deux coenzymes dont l'un est le coenzyme de la méthyl-transférase. C'est la méthylcobalamine qui permet à la transférase (l'enzyme entière) de prendre en charge le radical méthyl cédé par la S-adénosylméthionine et permet la continuité de la chaîne de biosynthèse.

¹⁴ Kulant Haivel P, Leibach Fh, Mahesh Vb : « Tyrosine residues are essential for the activity of the human placental taurine transporter »
Biochim Biophys Acta, 1989, 985 (2): 139-146.

V. Pharmacocinétique

On entend par pharmacocinétique plusieurs phénomènes : absorption (résorption), transport, distribution et élimination sans oublier leurs régulations.

A. Absorption de la taurine

Nos apports alimentaires en taurine constituent la source principale pour l'organisme car la biosynthèse reste faible.

Absorbée per os, la taurine est résorbée par le tractus digestif, au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle. L'absorption est importante au niveau de l'iléon. Elle se fait de façon spécifique et avec une grande affinité au niveau des microvillosités membranaires. Elle est favorisée par un transporteur grâce au sodium en étroite liaison avec le métabolisme énergétique. Après le passage de la barrière intestinale, la taurine gagne la veine porte et subit un premier passage hépatique.

Une étude réalisée par les japonais Tamura, Ohkuma et Kuriyama¹⁵ montre que la capture de la taurine se fait grâce à des récepteurs spécifiques et le passage à travers la membrane cellulaire se fait via un processus actif dépendant du sodium. Il y a deux systèmes de transports : à faible et à haute affinités.

Il est à noter que l'absorption de la taurine peut être inhibée de façon compétitive par la guanidino-éthylsulfate et la bêta-alanine. De plus il existe un autre système de transport non saturable et également énergétiquement indépendant, mais demandant une température de 4°C.

Le reste de la taurine gagne la circulation générale où elle est transportée vers les différents organes. Donc le foie adapte son pool en fonction de la concentration sanguine en taurine. On peut noter que le pool hépatique ne représente que 200 mg alors que la quantité totale en taurine dans l'organisme est de 12,5 à 19 g. Néanmoins, ce pool possède un turn-over rapide.

¹⁵ Ohkuma S, Tamura JI, Kuriyama K, Mukainaka T: "Characteristics of taurine transport in rat hepatocytes in primary culture"
Cell Biochemistry and Function, 1984, 2(2): 71-77

B. Transport et distribution

La taurine est présente dans le sang sous deux formes : libre et liée aux éléments figurés du sang (cf. tableau I). Seule la taurine libre participe aux échanges des milieux intra et extracellulaires. Mais la concentration plasmatique est faible, tandis que celle des plaquettes est élevée, correspondant à environ 500 fois celle du plasma, d'où l'intervention de ces plaquettes dans le transport de la taurine. La taurine plasmatique libre va diffuser dans tout l'espace extracellulaire où ont lieu deux phénomènes : la capture et la concentration cellulaire. Ainsi elle rentre dans le système nerveux et on la retrouve dans le liquide céphalorachidien. Les concentrations de cet acide aminé y sont de 5 à 36 micromoles par litre.

La taurine traverse de façon active les barrières d'échanges qui sont

- la barrière LCR – cerveau,
- la barrière hémoliquidienne,
- la barrière hémato-encéphalique : la taurine hépatique traverse grâce à des transporteurs situés dans la membrane luminale et gagne le parenchyme cérébral où elle rejoint celle synthétisée in situ. Puis il y a un transfert dans les neurones grâce à un transporteur membranaire neuronal.

La taurine passe également la barrière placentaire comme l'ont constaté Stegink et col.¹⁶ Ils ont étudié le transfert de la taurine de la mère au fœtus chez 10 guenons gestantes qui avaient reçu de la taurine par perfusion. Chez quatre guenons, la taurine perfusée pour 15 mg/kg de poids corporel, augmente la teneur du plasma maternel de 8,83 à 28,00 micromoles par 100 ml. La moyenne des concentrations en taurine du plasma fœtal augmente de façon proportionnelle en passant de 13,6 micromoles/100 ml à 36,6 micromoles/100 ml après perfusion. Chez quatre guenons qui ont reçu la taurine à raison de 25 mg/kg de masse corporelle pendant deux heures, la teneur moyenne en taurine du plasma augmente de 10,00 à 43,5 micromoles par 100 ml, celle du plasma fœtal de 13,6 à 34,9 micromoles par 100 ml.

¹⁶ Stegink LD, Reynolds WA, Pitkin RM et col : "placental transfer of Taurine in the rhesus monkey"
Am J Clin Nutr, 1981, 34 : 2685-2692.

Ces données montrent que la taurine traverse la barrière placentaire et se concentre efficacement dans la circulation fœtale.

Le système de transport de la taurine est un système actif Na^+ dépendant, énergie dépendant et structurellement spécifique. Il est dépendant de la température, saturable, capable d'une accumulation contre un gradient de concentration. Il existe deux types de transports de la taurine : à basse et à haute affinité. Il y a aussi un système de pénétration cellulaire non saturable.

De plus, le système de transport de la taurine est différent de celui connu des autres alpha acides aminés et il est médié par un système de capture des bêta acide aminés. Des études ont montrés que le groupement amino de la taurine est indispensable au transport.

Enfin, il y aurait un site de transport commun pour la taurine et la bêta alanine (ce site serait aussi utilisé par l'hypotaurine).

La libération de la taurine a été étudiée au niveau des cellules gliales du rat. L'étude de ces cellules a conduit à faire les déductions suivantes¹⁷ :

- L'activation de leurs récepteurs adrénergiques stimule la libération de taurine.
- La libération de taurine est inhibée par les antagonistes bêta adrénergiques (alprenolol et propanolol) mais pas par les antagonistes alpha adrénergiques (comme la phénylalanine).
- La libération de taurine est médiée par un récepteur et se fait par un mécanisme spécifique, la libération des autres acides aminés et métabolites n'étant pas affectée par l'agoniste bêta adrénergique : l'isoprotérénol.
- La libération de taurine et d'hypotaurine est médiée par les ions Na^+ .

Les cellules de différents tissus captent la taurine du milieu extracellulaire et la concentrent grâce à un médiateur couplé à une source d'énergie en présence du sodium, ainsi la taurine traverse la membrane cytoplasmique par un mécanisme actif saturable et obéit à la loi de la compétition.

¹⁷ Shain W, Martin D: "Activation of β -adrenergic receptors stimulates **taurine** release from **glial cells**" *Cellular and molecular neurobiology*, 1984, 4(2): 191-196

Tous les organes concentrent cet aminoacide et surtout les tissus excitables (rétine, muscles, système nerveux, etc.). On trouve 40 à 50 % de la taurine totale dans la rétine.

Le turn-over de la taurine est variable d'un organe à l'autre. Certains tissus ont un turn-over très lent (temps de demi-vie supérieur à trois jours), c'est le cas du cerveau, du muscle squelettique et du cœur.

D'autres tissus ont un turn-over lent (temps de demi-vie compris entre un à trois jours), c'est le cas des testicules, des poumons, de la rate et de l'intestin grêle.

Enfin certains ont un turn-over rapide (temps de demi-vie inférieur à un jour), c'est le cas du rein, du foie, du pancréas, etc.^{18,19}

C. Elimination

L'élimination de la taurine peut se faire selon deux voies : l'excrétion urinaire et l'excrétion biliaire.

Cet aminoacide est essentiellement éliminé par voie rénale et cela à raison de 0,5 à 2 mmol/j soit 65 à 250 mg. Elle représente 95% des apports dont 72% sont éliminés sous forme de taurine et 23% sous forme de sulfate. Lorsque la disponibilité de la taurine est faible, une diminution de l'excrétion permet de maintenir les stocks tissulaires. Cette réponse rénale est possible grâce à une modification de la recapture au niveau du cortex rénal. Ce phénomène d'adaptation rénale aux apports alimentaires est rapide et restaure les paramètres cinétiques à leurs valeurs normales.⁷

Le reste de la taurine est éliminée par les selles. Cette dernière subit une conjugaison avec les acides biliaires, la tauroconjugaison. Aucun cycle entérohépatique n'a été documenté pour la taurine.

¹⁸ Boquet PL, Fromet P : "renouvellement de la taurine tissulaire chez le rat"
Biochim Biophys Acta, 1965, 97 : 222-232.

¹⁹ Spaeth DG, Scheider DL : "turnover of Taurine in rat tissues"
J Nutr, 1974, 104: 179-186

Il est à noter que chez le nouveau né, lors des 24 premières heures, le taux de taurine urinaire est supérieur à l'ensemble de tous les autres acides aminés contenu dans les urines. Cette élimination diminue au cours des semaines suivantes.⁷

De plus, il a été observé une conversion de la taurine en sulfate sous l'action des bactéries intestinales.

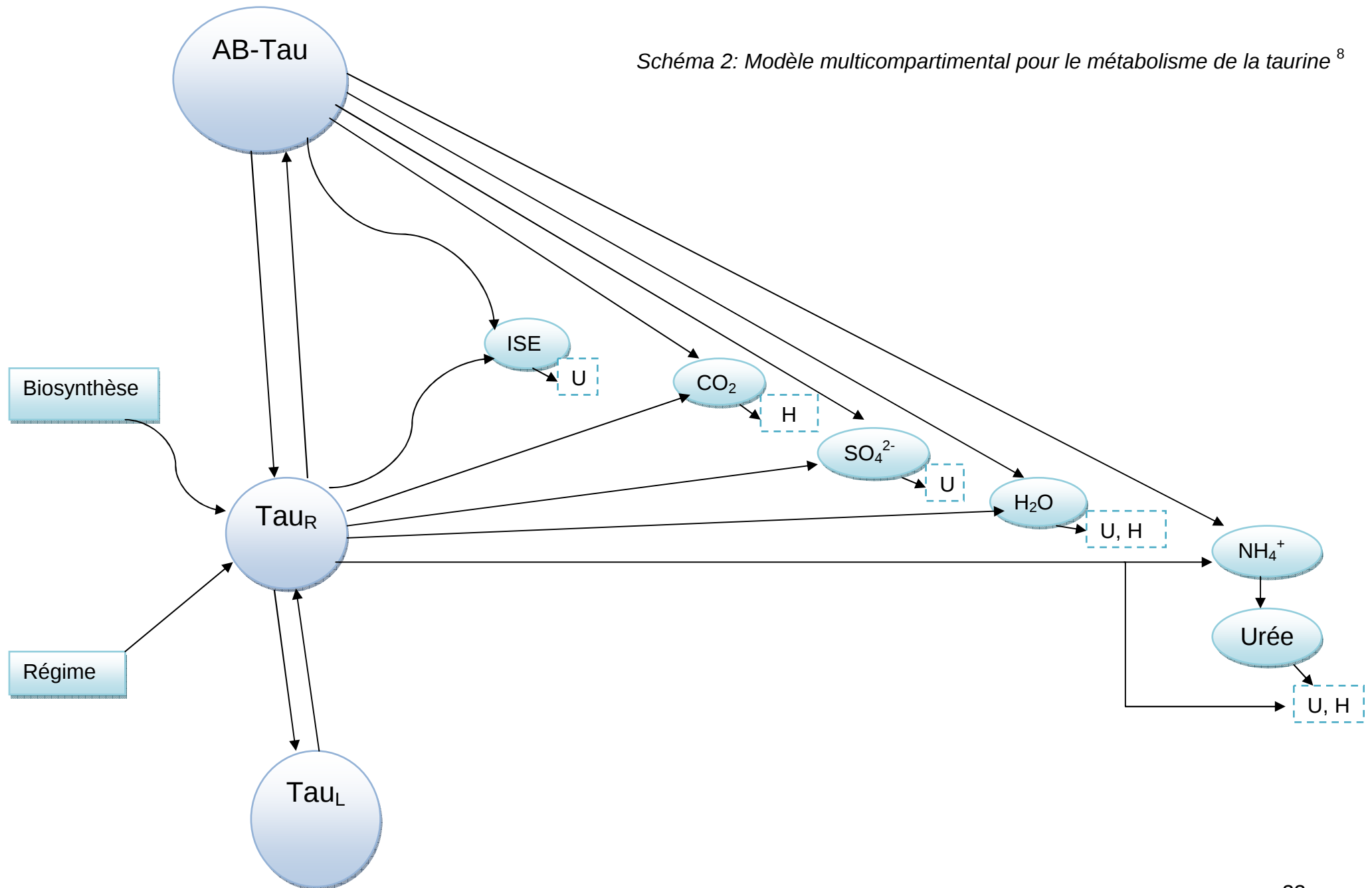
La cinétique de la taurine possède certaines similitudes avec celle de l'urée. En effet, on retrouve un vaste pool non transformable par les enzymes tissulaires et une grande sécrétion urinaire. Par contre, elle en diffère, car elle est activement transportée dans les cellules et a une unique distribution tissulaire (largement dans les muscles)⁸.

Le schéma n°2 présente un modèle multi-compartimental du métabolisme de la taurine. Les voies majeures sont représentées par des flèches pleines avec des cercles ; les voies mineures avec des flèches pleines accompagnées de carrés. Les voies non prouvées mais probables sont indiquées par des flèches ondulées.

Abréviations :

- Tau_R : pool rapidement échangeable de taurine
- Tau_L : pool lent peu mobilisable
- AB-Tau : acides biliaires conjugués avec la taurine
- ISE : acide iséthionique
- H : Holéine
- U : Urine

Schéma 2: Modèle multicompartimental pour le métabolisme de la taurine ⁸



Il y a un échange entre le pool rapide et le pool lent peu mobilisable (principalement localisé dans les muscles, le cœur et le cerveau). Une petite fraction du pool rapide sert à la conjugaison des acides biliaires, et représente un pool constitué chez l'homme par la cholytaurine, la désoxycholytaurine et la chenodesoxycholytaurine.

Une petite fraction du pool rapide est aussi convertie en isothiénate par des enzymes tissulaires ou bactériennes puis excrétée dans l'urine, une petite partie pouvant être convertie en sulfate (non montré sur le schéma 2).

La taurine est éliminée du pool rapide par excrétion urinaire sous forme inchangée, et aussi par dégradation bactérienne en sulfate, dioxyde de carbone, eau et ammoniac, ce dernier pouvant être converti en urée. Chacun de ces produits de dégradation rentre dans son pool respectif et est éliminé par l'urine ou la respiration.

Les acides biliaires conjugués à la taurine sont libérés par des cholyamidases bactériennes, mais après ils sont rapidement dégradés en ions sulfates et en ions ammoniums. Une partie de cette taurine libérée pourrait être réabsorbée comme tel et réintégrerait le pool rapide de taurine.

En conclusion, en plus d'une synthèse endogène, la taurine est également absorbée par voie orale et résorbée par le tractus digestif. Elle rejoint la circulation générale où elle se présente sous de forme libre ou liée. Elle est ensuite distribuée dans l'ensemble de l'organisme grâce à un système de transport actif Na^+ dépendant, énergie dépendant et structurellement spécifique. La taurine possède un turn-over différent d'un organe à l'autre. Enfin, l'élimination de la taurine se fait par excrétion urinaire et excrétion biliaire

Toutes les données pharmacocinétiques nous aident à éclaircir certains rôles nutritionnels et thérapeutiques de la taurine, à connaître les milieux biologiques où l'accès est aisé pour les prélèvements nécessaires pour doser cette dernière.

VI. Besoins en taurine et causes de carences possibles

Nous allons à présent nous intéresser aux besoins en taurine et causes de carences possibles.

A. Les besoins

Comme il a été évoqué précédemment, les besoins en taurine dépendent beaucoup des habitudes et du régime alimentaire. Le besoin nutritionnel moyen pour l'Homme en taurine est de 50 à 150 mmol/kg par jour, en tenant compte de la synthèse endogène à partir des acides aminés soufrés (synthèse qui est très faible chez l'Homme). Les besoins d'un adulte en bonne santé oscillent entre 40 et 400 mg par jour. L'alimentation azotée couvre les besoins d'un adulte en taurine. Ces besoins varient en fonction de l'âge. En effet, les âges extrêmes (enfants et personnes âgées) ont un besoin accru en cet aminoacide.

Chez les nourrissons, les besoins en taurine sont satisfaits à environ 13% par le lait maternel dans des conditions physiologiques normales. Il y a donc un intérêt à compléter les apports alimentaires en taurine des femmes allaitantes et gestantes. Ainsi, le stock en taurine chez la mère est rétabli et les besoins de l'enfant pourront être satisfaits que ce soit en prénatal ou en néonatal.

L'augmentation des besoins pour les personnes âgées vient d'un déséquilibre de l'alimentation et l'apparition de nombres carences dans l'organisme qui sont fréquents avec l'âge

En conséquence, les besoins en taurine dépendent donc du métabolisme individuel et reflètent l'état de croissance, l'âge et certains états physiologiques.

B. Les causes de carences

Il n'existe pas d'indice fiable pour détecter une carence en taurine. En effet, le dosage de la taurinémie et de la taurinurie ne fournit pas de renseignement sur les trois pools évoqués précédemment (cérébral, musculaire et cardiaque ; hépatique ; humoral). Les expériences ont montré qu'on ne pouvait déterminer une concentration

plasmatique seuil à partir de laquelle on peut dire que l'organisme est en état de déplétion en taurine.^{20,21}

Les valeurs urinaires sont difficiles à standardiser car elles sont fonction de l'individu et de son régime alimentaire. Néanmoins, les valeurs usuelles sont de 100 à 1000 $\mu\text{moles}/24\text{h}$ ¹⁸ ce qui permet de détecter une éventuelle carence en taurine et d'en corriger les causes. On distingue deux types de carences : la carence d'apport et la carence relative.

1. Carences d'apport

Les carences d'apport peuvent être expliquées par deux phénomènes : une insuffisance de la ration alimentaire ou des troubles de l'absorption.

a) Insuffisance de la ration alimentaire :

La carence en taurine est très marquée chez l'enfant lors de la période de sevrage. En effet, c'est une période où l'enfant passe, plus ou moins progressivement, d'une alimentation lactée riche en taurine à une alimentation pauvre en taurine et en protéines. Elle apparaît également chez les personnes ayant une hygiène alimentaire mauvaise qui peut souvent entraîner une malnutrition, les personnes ayant un niveau socioéconomique bas (ne pouvant pas toujours choisir les produits de meilleure qualité), les personnes âgées (perte d'appétit et de goût), les malades souffrant de problèmes de mastication, les personnes souffrant d'anorexie, etc. Il est à noter que les végétariens peuvent aussi être victimes d'une carence en taurine, car les végétaux sont pauvres en cet aminoacide.

²⁰ Hayes KC : "taurine requipement in primates"
Rev, 1985, **43(3)** : 65-70.

²¹ Sturman JA: "Taurine in nutrition research".
Prog Clin Biol Res, 1983, **125**: 461-468.

b) Troubles de l'absorption :

On les observe dans certains cas où l'intégrité du tube digestif n'est pas complète. Ce qui explique que l'on puisse observer des carences en cas d'interventions chirurgicales lourdes ou lors de malformations génétiques. Des affections chroniques avec troubles du transit (entérocolite chronique, stéarrhée, etc.) peuvent également être à l'origine de troubles.

L'absorption de certains médicaments peuvent engendrer des troubles de l'absorption comme les laxatifs, les pansements gastriques, certains antibiotiques (en provoquant des diarrhées), la cholestyramine ou QUESTRAN* (résine échangeuse d'anions).

D'autres thérapeutiques non médicamenteuses sont susceptibles d'être à l'origine d'une malabsorption et donc de carences. Ainsi, l'alimentation parentérale peut induire une diarrhée en cas d'hyperosmolarité des mélanges perfusés ou bien si les mélanges sont administrés trop rapidement par exemple. La radiothérapie peut également interférer dans l'absorption car elle est souvent à l'origine de diarrhées.

Certaines parasitoses peuvent aussi modifier l'absorption aussi bien en zones tempérées que tropicales. De même, une carence en taurine peut être importante en cas de pathologies néonatales comme la mucoviscidose (provoquant des lésions du pancréas et du tube digestif notamment) ou les troubles de la motricité intestinale.

2. Carences relatives

Elles sont dues à deux phénomènes : un accroissement des besoins et une élimination accrue.

a) L'accroissement des besoins :

Ce phénomène peut être favorisé par l'immaturité des mécanismes de biosynthèse chez les prématurés et les nouveau-nés, par des maladies infectieuses ou en cas de diminution de certaines enzymes qui jouent un rôle de protection contre les bactéries (lysosomes). Les maladies infectieuses favorisent la carence en taurine par la malnutrition.

Les besoins en taurine augmentent lors de la grossesse et de l'allaitement. De plus, pendant cette période, on observe une baisse significative des vitamines en particulier celles qui sont impliquées dans la synthèse de la taurine comme les vitamines B6, B2 et B12 ainsi que l'acide tétrahydrofolique.

Un accroissement des besoins peut être observé également en cas d'effort intense en particulier lors des efforts physiques. La période de croissance nécessite un apport accru en taurine en particulier et en protéines en général, pour maintenir une balance azotée positive.

b) L'élimination accrue :

Un accroissement de l'élimination de la taurine est observé lors de carences en vitamines A et E, ainsi que les carences en magnésium et en zinc. L'élimination augmente aussi en cas de brûlures étendues ou lors d'opérations chirurgicales. La taurine a également une élimination accrue lors de traitement diurétique qui favorise une hausse de l'excrétion rénale. L'allaitement provoque aussi une élimination plus importante de la taurine du fait de son élimination par voie lactée, d'où l'importance d'une supplémentation en taurine pour prévenir tout déséquilibre chez la mère et son enfant.

En conclusion, certaines personnes sont donc prédisposées à une carence en taurine car le taux de cette dernière dans l'organisme est fonction du métabolisme individuel ainsi que de l'état de croissance, de l'âge, de certains états physiologiques et de certaines pathologies. Une supplémentation en taurine (par voie orale ou

parentérale) peut être envisagée pour traiter une carence quelle qu'en soit la cause. Une supplémentation préventive peut même être envisagée dans certains cas.

Nous allons à présent évoquer les propriétés biologiques de la taurine.

VII. Propriétés biologiques de la taurine

La taurine est impliquée dans de nombreux processus physiologiques dont certains sont encore incomplètement connus, nous allons les étudier cette partie.

A. Le système nerveux central

1. Neuromodulation et neurotransmission.

Les neurotransmetteurs doivent satisfaire les différents critères suivants selon Pourrias B.²² :

- Etre présents dans le neurone,
- Etre libérés au cours de la dépolarisation de ce dernier,
- Avoir un récepteur post-synaptique.

Or, Pourrias²² démontre grâce à la compilation de différents travaux expérimentaux que:

- La taurine est concentrée dans les synapses de certaines régions du cortex cérébral,
- Qu'elle est libérée à la suite d'une stimulation électrique de fragments de cortex cérébraux perfusés,
- Qu'une application iontophorétique dans les neurones centraux inhibe la fréquence des décharges,
- Qu'un mécanisme de capture rend compte de son inactivation,
- Que certains de ses effets sont bloqués par la strychnine.

Ces résultats expérimentaux permettent de conclure que la taurine possède un fonctionnement similaire à un transmetteur inhibiteur dans certaines régions du système nerveux central. Ce qui impliquerait l'existence de récepteurs spécifiques à la taurine mais les preuves sont encore insuffisantes.

²² Pourrias B. : « la Taurine : monographie »
NAFAS, 2009, 7-2: 7-13

Toujours selon Pourrias²², les neuromodulateurs sont des substances qui satisfont aux critères des neurotransmetteurs, mais qui peuvent avoir une fonction excitatrice et inhibitrice. La plupart des neuromodulateurs sont soit principalement excitateur ou principalement inhibiteur.

2. La taurine comme neuromodulateur inhibiteur.

La taurine est un neurotransmetteur inhibiteur engagée dans des actions neuroprotectrices et neuromodulatrices.

En effet, cet amino-acide modifie l'action de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) selon deux mécanismes²² :

- Inhibition de la GABA transaminase qui est l'enzyme de métabolisation du GABA afin de lui permettre de rester dans l'espace synaptique et de se lier à son récepteur.
- Fixation au récepteur GABA-A et assurer une action GABAergique.

La taurine se comporte comme un neuromodulateur important dans la prévention de l'excitotoxicité, et par cela, on pourrait considérer comme une action d'aide à la fonction du GABA. Lorsque le glutamate se fixe à son récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA), une excitabilité se produit. En effet, lors de cette fixation, il a activation du récepteur NMDA qui induit une augmentation du calcium intracellulaire qui provoque une dépolarisation membranaire et donc l'excitabilité de la cellule. En même temps que la libération de glutamate, la taurine et le GABA sont également libérés. Une activation du récepteur GABA-A a donc lieu, ce qui provoque une hausse intracellulaire des ions chlores, qui sont responsables d'une hyperpolarisation. On a par conséquent, une réduction de l'excitabilité cellulaire.

Donc, toute complémentation en taurine renforce ou supporte la fonction GABAergique, et devient pertinente pour prévenir l'excès de stimulation provoquée par des taux élevés d'acides aminés excitateurs.

Face à un excès des acides aminés excitateurs, le GABA et la taurine constituent un important mécanisme de protection.

De même, la taurine est accrue lors de la réponse à la présence des radicaux libres. Ces derniers provoquent une hausse de la production de glutamate ajoutant une activation supplémentaire du récepteur NMDA. Cette action est modulée par la taurine par un maintien de l'hyperpolarisation membranaire et ainsi, l'excitabilité cellulaire est prévenue.

Pourrias²² rappelle que l'acide glutamique représente le neuromédiateur excitateur principal dans le système nerveux central chez les mammifères. L'acide glutamique se fixe à des récepteurs spécifiques dans la membrane post-synaptique, lesquels sont rassemblés au sein de plusieurs grandes familles. La plus importante de celles-ci, est celle des canaux cationiques qui sont activés lorsque l'acide glutamique se lie au récepteur. Pourrias²² rappelle également, qu'il existe trois grandes familles de récepteur à l'acide glutamique :

- Les récepteurs de type NMDA,
- Les récepteurs de type α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate (AMPA)/kaïnate,
- Les récepteurs de type mébatropique, ces derniers n'étant pas des récepteurs associés à des canaux ioniques.

La fonction neuromodulatrice de la taurine implique une interférence avec les autres systèmes de transmission, ce qui est largement prouvée.

3. Potentialisation à long terme dans le striatum/hippocampus.

Enfin, Pourrias²² explique, qu'en neuroscience, la potentialisation à long terme (LTP) se définit comme une augmentation importante et durable de l'efficacité synaptique. Lorsqu'une modification d'efficacité est induite (après activation de la synapse), des mécanismes moléculaires dans les neurones conduisent à des changements morphologiques durables. Les études morphologiques, au microscope électronique, ont révélé la trace de ces remaniements de réseaux neuronaux, qui sont des conséquences de l'induction de la plasticité synaptique. Cette plasticité a été mise en évidence au niveau de l'hippocampe. La plupart des synapses modifiables utilisent le glutamate comme neuromodulateur. Plusieurs types de

récepteurs post-synaptiques interviennent dans la transmission et la plasticité synaptique, et en particulier les récepteurs AMPA et NMDA.

L'application de taurine provoque une hausse durable de l'efficacité synaptique et de l'excitabilité axonale dans l'aire CA1 de l'hippocampe de rat. Ces résultats laissent supposer que la taurine induit une cascade d'événements moléculaires impliqués dans l'induction de la potentialisation à long terme²³, et une amélioration de la fonction mitochondriale dans les conditions hyperammoniémie²⁴.

En conclusion, bien que toutes les propriétés au niveau du système nerveux central ne soient pas totalement élucidées, il semble certain la taurine est un neurotransmetteur inhibiteur ayant des propriétés neuromodulatrices et neuroprotectrices.

B. Régulation du volume cellulaire

Pourrias²² explique que la capacité des cellules vivantes à réguler leur volume est l'une de leurs propriétés fondamentales. La plupart des cellules animales sont ainsi capables de mettre en place des mécanismes de régulation à court terme du volume cellulaire. Ces mécanismes de régulation du volume permettent de maintenir l'homéostasie physico-chimique des cellules, condition indispensable à leur fonctionnement métabolique et physiologique.

La membrane plasmique des cellules est perméable à l'eau ; si la concentration totale des solutés est basse d'un côté de la membrane et élevée de l'autre côté, l'eau aura tendance à se déplacer pour rendre égale la concentration totale des solutés. Ce mouvement d'eau est appelé osmose. La force d'entraînement est appelée pression osmotique (osmolalité, exprimée en millimoles/L). L'osmorégulation est le règlement actif de la pression osmotique.

²³ Del Olmo N, Handler A, Alvarez et col. : "Taurine induced synaptic potentiation and the late phase of long potentiation are related mechanistically"

Neuropharmacology, 2003, **44** (1): 26-39

²⁴ Alsa N Chepkova, Olga A.Sergeeva, and Helmut L .Haas. : "Taurine rescues hippocampal long-term potentiation from ammonia-induced impairment.

Neurobiology of disease, 2006, **23** (3): 512-521

La régulation du volume cellulaire peut s'effectuer selon trois mécanismes qui se développent dans le temps :

- Un mécanisme immédiat par circulation d'eau,
- Un transfert d'électrolytes qui se fait en quelques heures,
- Par des osmolytes organiques dont l'action est de l'ordre de la semaine.

La taurine appartient à la famille des osmolytes organiques aussi appelés iatrogènes avec le glutamate, la glutamine et la choline. Ces osmolytes organiques sont présents en grandes quantités dans les cellules. Leur transfert est énergético-dépendant. Le mécanisme de régulation est lent, car il nécessite la transcription des gènes codant pour la synthèse des protéines structurelles des transporteurs et des enzymes impliquées dans leur catabolisme.

1. La taurine joue un rôle majeur dans l'osmorégulation.

Dans le domaine cérébral, en cas d'hyperosmolarité extracellulaire, il existe deux phases d'adaptation ; l'une rapide, par augmentation de contenu osmotique, par gain d'électrolytes qui minimise la perte de volume. L'autre lente, pendant laquelle les osmolytes s'accumulent, les électrolytes ressortent et le volume cellulaire est restitué.

L'origine de ces osmoles cellulaires n'est pas certaine. Elles peuvent provenir du milieu extérieur, après un transport énergétiquement dépendant ou, elles sont produites sur place par synthèse ou par dégradation. La nécessité de transcription et de translation des gènes codant pour leur transporteur expliquerait le délai de leur apparition.

2. Régulation de l'osmolarité.

Dans le système nerveux central des mammifères, la taurine est non seulement principalement localisée dans les neurones mais aussi dans les astrocytes. Pour maintenir une concentration élevée, un système de capture de taurine à haute

affinité est mis à contribution. Ce transport intervient à la fois, pour mettre fin au processus de neuromodulation et pour rétablir la pression osmotique intracellulaire.

Le système hyperthalamo-neurohypophysaire est constitué des neurones magnocellulaires des noyaux supraoptiques (NSO) et paraventriculaires, qui synthétisent l'ocytocine et la vasopressine. Ces neurohormones participent à la régulation de la balance hydrique. L'activité électrique des neurones magnocellulaires, et la libération des hormones qui en dépend, sont sous l'étroit contrôle de l'osmolarité plasmatique. Cette régulation résulte en partie d'une osmosensibilité intrinsèque via des mécanorécepteurs présents sur ces neurones. La taurine est libérée de manière osmodépendante par les astrocytes. Les cellules gliales et la taurine joueraient un rôle d'osmodétecteur et d'osmomédiateur, lors de la régulation des neurones magnocellulaires du NSO par l'osmolarité extracellulaire.

Les travaux de Moeukemann et collaborateurs²⁵ indiquent que la taurine intervient dans les processus d'osmorégulation par modification de l'expression de la protéine détectrice d'osmorégulation ENVZ.

On comprend donc que la taurine a un rôle primordial la phase d'adaptation lente de l'osmorégulation et par extension dans la protection des cellules. Nous allons vous évoquer les actions cellulaires de la taurine.

C. Action cellulaire

La taurine au niveau cellulaire va avoir deux fonctions très importantes pour l'ensemble de l'organisme : stabilisatrice de membrane et une action sur les flux calciques.

1. Stabilisateur de membrane

L'action stabilisante de membrane de la taurine peut s'effectuer de plusieurs manières. Elle est capable de réguler la pression osmotique de la cellule et maintenir

²⁵ Moeukemann H, Labudova O et col.: « evidence that taurine modulates osmoregulation by modification of osmolarity sensor protein ENVZ-expression. » *Amino Acids*, 1999, **17** : 347-355

l'homéostasie des ions intracellulaires, inhiber la phosphorylation des protéines membranaires et prévenir la peroxydation lipidique^{26,27}.

Comme régulation osmotique, agissant avec l'acide glutamique, la taurine contribue au transport de l'eau métaboliquement produite dans le cerveau.

2. Action sur les flux calciques

La taurine module de nombreux processus calciques, notamment au niveau cardiaque, dans le cerveau, la rétine et d'autres tissus.

a) La capture et la fixation haute affinité du calcium

On peut parler de haute affinité à des concentrations calciques de l'ordre du micromolaire.

La capture et la fixation du calcium sur la membrane cardiaque est stimulée par la taurine en présence d'adenosinetriphosphate (ATP), de Na⁺ et de bicarbonate, si la concentration en calcium ne dépasse pas 0,1 millimoles. Cette stimulation résulte de l'action stabilisatrice de membrane de la taurine, qui diminue la lyse et la perte du calcium transporté mais aussi de l'effet de la taurine sur le canal calcique, sans doute par un changement de l'environnement lipidique. Ce phénomène est toujours couplé à une inhibition de la phosphorylation des protéines par l'ATP, suggérant que l'environnement membranaire se modifie.

²⁶ Bryant SH, Conte-Camerino D, Franconi F, Giotti A, Mambrini M: "Lack of antagonism by Taurine on chloride muscle"

Br. J. Pharm. 1985, 86: 586 P.

²⁷ Huxtable RJ, Sebring LA: "Regulation of the action potential configuration by taurine in guinea-pig ventricular muscles"

Pharmac Sci, 1986, 7 : 481-485

b) La liaison basse affinité du calcium

La liaison au sarcolemme cardiaque en présence de bicarbonate est inhibée par la taurine alors que cette dernière la stimule en présence d'ATP. Une interaction entre taurine et les antagonistes du canal calcique a été décrite. Le taux cardiaque de taurine augmente après un traitement au Vérapamil (Mc Broom-Wetly²⁸). La taurine et la nifédipine, antagoniste du canal calcique, protègent contre les dommages occasionnés sur les segments externes de la rétine dans les milieux dépourvus de calcium (Lopez-Escalera²⁹). Ces dommages causés par l'entrée de Na^+ et le gonflement des segments sont contrés par l'effet osmorégulateur de la taurine et sa capacité à freiner l'entrée de Na^+ . Ces deux phénomènes seraient mécaniquement liés à une interaction calcium-taurine.

Ce phénomène est à rapprocher de l'action protectrice de la taurine dans le « paradoxe calcique » qui se produit au niveau cardiaque. Dans cette situation, la taurine protège le cœur contre les conséquences d'une déplétion massive de calcium même si elle est administrée par accident. En d'autres termes, elle protège la membrane appauvrie en calcium par un mécanisme qui n'agit pas directement sur le mouvement calcique.

En avait coutume de penser que la taurine pourrait stimuler la $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$. Ce n'est probablement pas le cas, mais elle pourrait en protéger l'activité.

Donc, la taurine est un régulateur du calcium extra et intra cellulaire.

En conclusion, la taurine, du fait de son action stabilisatrice de membrane et son action sur les flux calciques, joue au niveau cellulaire un rôle très important pour l'ensemble de l'organisme. Nous allons maintenant voir le rôle de la taurine dans le métabolisme des lipides.

²⁸McBroom M J, Welty JD "Effects of taurine and verapamil on heart calcium in hamsters and rats"
Compar Bioch & Physio Part C: Comp Pharm, 1985, **82**(2): 279-281

²⁹López-Escalera R., Morán J., Pasantes-Morales H.: "Taurine and nifedipine protect retinal rod outer segment structure altered by removal of divalent cations"
J of Neurosc Resch, 1988, **19**(4): 491-496

D. Le métabolisme des lipides

1. La tauroconjugaison

La principale réaction biochimique impliquant la taurine est la conjugaison des acides biliaires afin de former les sels biliaires indispensables à la formation des micelles dans la captation des graisses. Cette réaction de conjugaison n'utilise qu'une petite partie de la taurine, et la proportion d'acides biliaires conjugués par la taurine dépend des espèces ainsi que du régime alimentaire³⁰.

Ainsi, il y a prédominance de glycoconjugaison par rapport à la tauroconjugaison chez les cobayes. Vessey³¹ a montré que le foie des cochons d'inde contient une très faible concentration de taurine et une importante concentration en glycine. De plus, la réaction du choloyl-CoA, avec la glycine et la taurine, se fait avec une plus grande affinité pour la taurine.

En se basant sur ces résultats, Vessey³¹ a proposé que la prépondérance de la glycoconjugaison pourrait être la conséquence du faible pool de taurine mobilisable pour la conjugaison des acides biliaires.

Cette hypothèse est renforcée par le fait qu'une administration per os de taurine à des cochons d'inde pendant une durée de 10 jours, augmente sensiblement les acides biliaires tauroconjugués et renverse le rapport glyco conjugaison/tauro conjugaison (G/T). Le changement de ce rapport vers une prédominance des tauroconjugués pourrait influencer l'absorption du cholestérol par l'intestin, ce qui affecterait la synthèse hépatique des acides biliaires.

Chez l'être humain, l'administration d'acide uréodésoxycholique modifie la composition de la bile en acide biliaire, résultant d'un déséquilibre dans les proportions d'acide cholique, désoxycholique et chénodésoxycholique. Ces composés sont prédominants dans les glycoconjugués. Avec un apport d'acides

³⁰ Tanno N, Oikawa S, Koizumi M : "effect of taurine administration on serum lipid and biliary lipid composition in man"

Tohoku J Exp Med, 1989, **159**(2): 91-99.

³¹ Vessey DA : "the biochemical basis for the conjugaison of bile acids with either glycine or Taurine"
Biochem J, 1978, **174**: 621-626.

uréodésoxycholiques (AUDC) durant six mois, ce schéma n'est pas modifié, car uniquement 10% de l'AUDC est tauroconjugué³².

Favoriser l'apport exogène de taurine, ou d'AUDC-taurine, augmente la proportion de taurine conjuguée de 40%. Avec une plus grande proportion d'acides biliaires tauroconjugés et une modification du rapport G/T, la synthèse hépatique des acides biliaires est altérée²¹.

Il existe une conjugaison préférentielle des acides biliaires avec la taurine après une supplémentation et inversement quand on a une réduction de taurine, cela chez l'homme, le chat et les singes²⁷. Certains singes sont cependant capables de glycoconjugaison importante en cas de restriction de l'apport en taurine²⁷.

Ces changements dans les proportions d'acides biliaires tauroconjugés, ont des implications biologiques importantes.

Chez le singe, les acides biliaires tauroconjugés sont plus liposolubles. Chez le cochon d'inde, ils sont moins cholestatiques du fait d'un plus grand flux biliaire, qui pourrait être associé à une capacité plus grande de la bile à dissoudre le cholestérol³³. Chez les chats, les tauroconjugés auraient été rapportés comme réduisant la dissolution du cholestérol.

Ces résultats contraires sont dépendants des espèces, mais indiquent que la tauroconjugaison influence le flux biliaire, la sécrétion et la composition lipidique.

Chez les nouveau-nés, la tauroconjugaison est prépondérante (70% des acides biliaires), mais elle devrait avec l'âge et la quantité de taurine s'inverser chez l'enfant de plus de 4 mois et chez l'adulte. Les taurocholiques augmentent le pouvoir de solubilisation des acides biliaires et provoquent une meilleure dispersion des lipides.

³² Batta AK, Salen G, Shefer S et col: "the effect of tauroursodeoxycholic acid and Taurine supplementation on biliary acid composition"

Hepatology, 1982, 2: 811-815.

³³ Dorvil N, Tuchweber B, Roy CC et col: "cholestasis induced by sulfated lithocholate : its prevention by taurine feeding in guinea pigs"

Gastroenterology, 1981, 80(5): 1358-1364.

L'acide taurocholique facilite la lipolyse par la lipase, alors que l'acide glycolique n'a pratiquement pas d'effet^{34,35}. L'acide taurocholique entrainerait ainsi une bien meilleure absorption des graisses alimentaires que l'acide glycolique³⁶.

En résumé, on peut dire qu'en cas de déplétion du pool hépatique de la taurine, les acides biliaires glycoconjugués deviennent prédominants.

La concentration duodénale en sels biliaires est corrélée positivement avec l'excrétion urinaire de taurine, donc avec les apports en taurine. Cette dernière a une action indirecte sur le cholestérol car elle n'intervient qu'après transformation de celui-ci en acides biliaires. Les acides biliaires tauroconjugués qui dépendent de l'apport en taurine, ont des propriétés que n'ont pas les acides biliaires glycoconjugués, notamment sur le flux biliaire donc sur la capacité de la bile à dissoudre le cholestérol. L'augmentation du flux biliaire va entraîner une diminution de la cholestérolémie.

2. Action sur les voies biliaires.

Les tauroconjugués ont un rôle cholérétique, ils augmentent la sécrétion des sels biliaires qui facilitent la solubilisation du cholestérol et évite sa précipitation dans les voies biliaires, de même les tauroconjugués pourraient avoir un rôle cholagogue en augmentant la chasse des sels biliaires.

La microflore intestinale joue un rôle dans le catabolisme des tauroconjugués. Elle déconjugue, déshydroxyle les glycoconjugués et les tauroconjugués de l'acide cholique et de l'acide chénodésoxycholique.

³⁴ Chretien Y, Poupon R, Gherardt MF: "bile acid glycine and Taurine conjugates in serum of patients with primary biliary cirrhosis : effect of ureodeoxycholic treatment"
Gut, 1989, **30**(8): 1110-1115.

³⁵ Colombo C, Arlati S, Curcio L: "effect of Taurine supplementation of fat and bile acid absorption in patients with cystic fibrosis"
Scand J Gastroenterol Suppl, 1988, **143**: 151-156.

³⁶ Gaull Ge : "taurine in the nutrition of the humain infant"
Acta Paediatr Scand (suppl), 1982, **296**: 38-40.

L'acide lithocholique, issu de la dégradation de l'acide chénodésoxycholique a des propriétés inflammatoires et cholestasiques, même s'il se conjugue à la glycine, alors que le taurolithocholate n'est pas cholestasique³⁷.

Chez le cobaye, Dorvil et al.³³ ont montré que la taurine empêche l'apparition de la cholestase déclenchée par le sulfate de lithocholate, alors que la glycine n'a pas cette action.

Ainsi, les tauroconjugués (et la taurine par extension) ont deux rôles :

- l'un cholérétique (car ils augmentent la sécrétion de bile par une stimulation des hépatocytes, elle facilite le travail des enzymes digestives au niveau du foie et de la muqueuse intestinale),
- l'autre cholagogue (en facilitant l'évacuation de la bile dans les voies biliaires).

Mais l'un comme l'autre sont réglés par la production des acides biliaires eux même, l'acide cholique et l'acide désoxycholique, et dépendent de la disponibilité de la glycine et de la taurine. La conversion du cholestérol en acides biliaires semble accrue si l'on se rapporte à la concentration duodénale en cholestérol plus basse chez les nouveau-nés ayant reçu une supplémentation en taurine³⁸.

En conclusion, les acides biliaires, et principalement les acides choliques et chénodésoxycholique, résultent du métabolisme du cholestérol dans le foie et sont impliqués dans l'émulsification et l'absorption des lipides et des vitamines solubles. Pour cela, les acides biliaires doivent être liés soit à la glycine soit à la taurine. La taurine est conjuguée par son groupe amine terminal, aux deux acides pour le taurochénodéoxylate de sodium et le taurocholate de sodium qui sont chargés d'émulsifier les lipides alimentaires. La conjugaison des acides biliaires par la taurine augmente la solubilité du cholestérol et son excrétion.

³⁷ Roy CC, Youssef IH, Dorvill NP: "the pattern of bile acid conjugation : a critical determinant of cholestatic potential of sulfolithocholate"

Pediat Res, 1983, 17: 199 A.

³⁸ Okamoto E, Rassin DK, Zucker CL, Salen GS, Heird WC.: "Role of taurine in feeding the low-birth-weight infant"

Journal of Pediatrics, 1984, 104: 36-40.

E. Le système cardiovasculaire

La taurine est l'acide aminé le plus abondant du myocarde. Elle y représente 50% du pool myocardique totale. La taurine exerce une grande variété d'activités cardiovasculaires comme :

- un effet stabilisant de membrane (évoqué précédemment),
- une action inotrope,
- une action hypotensive,
- une diminution de la production de radicaux libres,
- un effet antiarythmique,
- des effets modulateurs sur la neurotransmission (évoqué précédemment).

1. L'effet antiarythmique de la taurine

La taurine pourrait agir sur la phase de repolarisation lente de la cellule cardiaque (phase 2 : entrée lente des ions calciques) et de repolarisation terminal (phase3 : sortie massive des ions potassium). En augmentant le flux calcique et en accélérant la sortie du potassium ionique du sarcolème, traduisant la normalisation de la balance, ce qui concourt à diminuer la durée du prépotentiel d'excitation (PPE), prévenant ainsi l'arythmie. La taurine prévient donc les modifications de la rythmicité qui proviennent d'altérations anatomiques, d'ischémies myocardiques, de perturbations de la calcémie. La taurine protège le cœur contre une hypocalcémie responsable de la crise tétanique et contre l'action de certains médicaments comme les cardiotoniques. La taurine a donc un effet bénéfique sur les arythmies cardiaques en normalisant le fonctionnement du cœur grâce à son action sur l'initiation et la conduction de l'influx nerveux intracardiaque dans le tissu nodal et sur la période réfractaire des cellules myocardiques.

2. L'effet inotrope de la taurine :

La taurine module l'entrée du calcium extracellulaire et libère le calcium des réserves du réticulum sarcoplasmique. Elle augmente donc les ions calciques intracellulaires indispensables à la contraction des éléments contractiles (actine et

myosine) du myocarde et renforce ainsi les contractions. C'est l'effet inotrope positif de la taurine qui est bénéfique surtout pour un cœur hypertrophié qui se contracte mieux, se vide mieux et se remplit ainsi mieux. On assiste à une amélioration sur le plan hémodynamique.

Cependant, Huxtable et Sebring³⁹ ont mis en avant le fait que cette action inotrope positive de la taurine ne s'exerce qu'en présence de faibles concentrations calciques. En effet, en présence de fortes concentrations en calcium, on aurait un effet inotrope négatif.

3. Taurine et angiotensine II

L'action hypotensive de la taurine, par action centrale et périphérique, est connue depuis longtemps.⁴⁰

Pourrias²² évoque que lorsque le contenu intracellulaire en taurine est extrêmement réduit, on constate des troubles de la concentration et l'apparition d'une forme originale d'hypertrophie. Le développement de l'hypertrophie du myocyte a été fréquemment attribué à l'action de l'angiotensine II. L'origine de la cardiomyopathie par insuffisance de taurine, pourrait être liée à une potentialisation de l'angiotensine II⁴¹. Il ajoute que l'angiotensine II module plusieurs aspects de la fonction cardiaque, comme la contractilité myocardique, la fréquence cardiaque et la croissance du myocyte. La plupart de ces actions sont intimement associées à des altérations du transport du calcium. Comme la taurine module aussi le transport calcique et en particulier par l'intermédiaire de l'échange sodium/calcium, les interactions taurine/angiotensine II sont vraisemblables. Les résultats des travaux de C. Ballard-Croft et col.⁴², suggèrent que la taurine inhibe quelques uns des effets cardiaques de

³⁹ Huxtable RJ, Sering LA : "cardiovascular actions of taurine"
Prog Clin Biol Res, 1983, 125: 5-37.

⁴⁰ Reed W, Welty JD : "effect of Taurine on epinephrine and digoxine-induced irregularities of dog heart"
J. Pharmac. exp Ther, 1963, 139: 283-289.

⁴¹ Schaffer S, SoloDushko V, Pastukl V, Ricci C, Azuma J : "Possible cause of taurine-deficient cardiomyopathy : potentiation of angiotensin II action"
Cardiovasc Pharmacol, 2003, 41(5): 751-759.

⁴² Ballard-Croft, Mozaffari MF, Azuma J, Schaffer S : " interaction between Taurine and angiotensin II; Modulation of calcium transport and myocardial contractile function"

l'angiotensine II mais pas tous. Le site de l'interaction pourrait être en fait un site de phosphorylation.

Pourrias²² précise que chez le rat, rendu diabétique par injection de streptozotocine, se développe une cardiomyopathie. La forte expression de récepteurs de l'angiotensine II observée peut jouer un rôle pour précipiter l'apparition de la pathologie, en particulier en accélérant l'apoptose des cardiomyocytes. Selon les résultats des travaux de Li C et col⁴³, la taurine pourrait protéger les rats diabétiques de la cardiomyopathie en diminuant l'expression des récepteurs ATII (downregulation).

Quoi qu'il en soit, la taurine bloque l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine II et par ce mécanisme évite l'augmentation de la pression artérielle.

4. Taurine et infarctus du myocarde :

La taurine, par ses effets antiarythmique et cardiotonique, pourrait prévenir l'ischémie et la nécrose du tissu cardiaque. En effet, cet acide aminé harmonise l'apport d'oxygène à la demande des cellules du myocarde. La taurine normalise la fréquence cardiaque et renforce sa contraction. Par conséquent, elle diminue les risques de voir apparaître une ischémie du tissu cardiaque et donc un infarctus du myocarde, comme elle diminue la douleur angineuse grâce à son rôle d'oxygénateur cellulaire.

En 1974, Cagliarducci⁴⁴ montre une rapide disparition de la douleur angineuse chez 21 des 30 patients avec un infarctus du myocarde par administration intraveineuse de 5 grammes de taurine par jour pendant 5 à 20 jours.

En 1981, Lombardini⁴⁵ étudie les taux de taurine chez 97 patients présentant un infarctus du myocarde. La concentration en taurine du corps entier était plus élevée

Amino Acids, 1997, **13**(2): 1438.

⁴³ Li C, Cao L, Liu X et col: "Taurine may prevent diabetic rats from developing cardiomyopathy also by downregulating angiotensin II receptors expression"

Cardiovasc Drugs Ther, 2005, **19**(2): 105-112.

⁴⁴ Cagliarducci U: "sul trattamento delle cardiopatie ischemiche acute con taurina"
Clin terap, 1974, **68**: 261-270.

chez les patients souffrant d'infarctus que chez les témoins. En effet, c'est la concentration sérique en taurine qui augmente rapidement. Cette augmentation ne se rencontre pas chez des patients qui souffrent de violentes douleurs dans la poitrine d'origine différente (cas de tachycardie, péricardite aigue, etc.). L'élévation de la concentration sérique en taurine, accompagnant l'infarctus, s'explique par la libération de la taurine intracellulaire lors de la lyse cellulaire ou la nécrose tissulaire, au même titre que certaines enzymes comme la créatine-kinase et l'isoenzyme de la lactate déshydrogénase. Car les cellules du myocarde sont équipées de l'enzyme clé de la synthèse de taurine (la CSAD).

5. Taurine et cardiomyopathie congénitale

En 1983, Nishimoto et col.⁴⁶ ont voulu clarifier les effets de la taurine sur la dynamique du sang et des maladies congénitales du cœur. Les valeurs ont été mesurées avant et après perfusion de cet aminoacide (20 à 40 mg/kg), mesure faite par cathétérisation cardiaque chez neuf patients avec une dérivation gauche-droite. Ils ont obtenu les résultats suivant: les pressions systoliques et diastoliques de l'aorte diminuent de façon significative après l'injection de taurine, mais celles de l'artère pulmonaire ne diminuent pas significativement. Le nombre de battements cardiaques par minute passe de 111 +/- 14 à 102 +/- 14. Bien que le flux général (systémique) ne change pas, le flux pulmonaire diminue de 10,68 + 6,12 à 8,96 L/min/m² et le rapport du flux pulmonaire sur flux systémique passe de 1,63 +/- 0,75 à 1,34 +/- 0,62. La résistance artérielle diminue de 1136 +/- 353 à 941 +/- 225 dynes sec/cm⁵m² sauf celle de l'artère pulmonaire qui reste inchangée.

Ces résultats suggèrent que la diminution de la pression aortique après injection de taurine est due à la diminution de la résistance artérielle suivant un effet vasodilatateur, ce qui réduit l'effort développé par le cœur défaillant lors de la précharge et de la postcharge ventriculaire. Ainsi, la perfusion de taurine devrait

⁴⁵ Lombardini JB.: "Combined effects of guanidinoethanesulfonate, a depletor of tissue taurine levels, and isoproterenol or metoexamine on rat tissues"

Biochem Pharmacol, 1981, **30(12)**: 1698-1701.

⁴⁶ Nishimoto K, Asako K, Iwahara M et col : "the effects of Taurine on hemodynamics in congenital heart disease, especially its effects on the left to right shunt"

Sulfur aminoacids, 1983, **6**: 213-219.

améliorer la dynamique sanguine dans les maladies de cœur congénitales avec une dérivation gauche-droite.

6. Taurine et artères

Les coronaires sont des artères nourricières du cœur. Un rétrécissement de ces vaisseaux ou un obstacle qui entrave l'écoulement normal du sang provoque une douleur caractéristique au niveau de la poitrine nommée angor ou angine de poitrine traduisant une souffrance du myocarde qui manque d'oxygène (ischémie). La taurine améliore l'irrigation par le fait qu'elle module l'influx nerveux et améliore la performance cardiaque d'une part, qu'elle baisse la résistance systémique et diminue l'agrégation plaquettaire en évitant le risque de voir apparaître un caillot susceptible de boucher l'artère coronaire et d'engendrer l'ischémie myocardique d'autre part.

De plus, la taurine aurait des effets anti athérogènes. Une étude menée par une équipe australienne⁴⁷ chez des lapins soumis à un régime athérogène a montré que la taurine réduit l'apoptose des cellules endothéliales (par la restauration de propriétés antioxydantes de molécules intracellulaires) et réduit également l'athérosclérose sur un tronc commun coronaire. En effet, les chercheurs ont observé, sous supplémentation en taurine, une normalisation de l'hyperhomocystéine plasmatique, une réduction significative de la méthionine, mais pas d'effet sur les lipides plasmatiques, alors que l'épaisseur de l'intima/média est réduite.

Ces résultats sont à prendre comme des données expérimentales préliminaires ouvrant un champ du possible intéressant, mais elles ont été réalisées à des doses importantes de supplémentation.

⁴⁷ Zulli A, Lau E, Wijaya BP, Jin X et col.: "High Dietary Taurine Reduces Apoptosis and Atherosclerosis in the Left Main Coronary Artery. Association with Reduced CCAAT/Enhancer Binding Protein Homologous Protein and Total Plasma Homocysteine but not Lipidemia". *Hypertension*, 2009. 53(6): 1017-1022

7. Taurine et arginine vasopressine

Chez les rats déplétés en taurine, on constate que la fonction excrétrice rénale est altérée. Les résultats des travaux de Mozaffari *et al*⁴⁸, suggèrent que la taurine module la fonction rénale et par là, l'homéostasie liquidienne par un mécanisme dépendant de l'arginine-vasopressine.

En résumé, la taurine a de très nombreuses propriétés primordiales au niveau cardiovasculaire notamment une action inotrope (positive et négative), une action hypotensive grâce à son action sur l'angiotensine II, un effet cardiotonique, une action anti athérogène et un effet antiarythmique. Il n'est donc pas étonnant qu'elle soit au centre de nombreuses études dans le traitement des pathologies cardiovasculaires.

F. Immunorégulation

La connaissance des mécanismes d'activation et d'amplification de la réponse immunitaire ont ouvert un large domaine d'investigations, en particulier des processus subtils d'autorégulation sur lesquels on peut intervenir.

Pourrias²² dit que la définition de l'immunomodulation se réfère à l'action sur les processus d'autorégulation qui dirigent le système de défense immunologique. Activer ou régler les réactions immunitaires, met le système de défense au juste niveau d'action ou de stimulation d'un système non-réactif.

Le rôle de la taurine semble primordial dans l'immunité, en diminuant la libération du tumor necrosis factor (TNF) et en augmentant les capacités antibactériennes des macrophages.⁴⁹

⁴⁸ Mozaffari MS, Mahmood S, Schaffer D : "Taurine modulates arginine vasopressine-mediated regulation of renal function"

J. cardiovasc pharmacol, 2001, **37**(6) : 742-750.

⁴⁹ O'Flaherty L, Bouchier-Hayes DJ: "Immunonutrition and surgical practice"
Proc Nutr Soc, 1999, **58**: 831-837.

Pourrias²² précise que les granulocytes et les lymphocytes contiennent de fortes concentrations de taurine. Après activation, les leucocytes génèrent de grandes quantités d'acide hypochlorite (HCOCl), produit très oxydant. La taurine et le HCOCl interagissent pour former le monochloramine de taurine (TauNHCl), beaucoup moins oxydant mais de plus longue durée de vie.

Le TauNHCl est connu pour jouer plusieurs rôles dans l'immunomodulation. Il diminue significativement la production de médiateurs pro-inflammatoires (monoxyde d'azote, TNFalpha, prostaglandine E2) dans les macrophages activés de rat. Il inhibe la transcription de la NO-synthase inductible (iNOS) et la production de NO ainsi que le taux de TNFalpha dans les macrophages⁵⁰. Il supprime la production d'Interleukine 6 (IL-6) et (IL-8) dans les leucocytes polymorphonucléaires humains. Les travaux de Park et ses collègues en 2002⁵¹, ont confirmé leurs précédents résultats sur la prolifération lymphocytaire et la production de cytokines, par des leucocytes mononucléaires activés d'origine sanguine périphérique. La production d'IL-1bêta, d'IL-6 et d'IL-8 est réduite.

La TauNHCl induit un arrêt rapide de la prolifération cellulaire suivi de l'activation de la mort cellulaire, par une voie impliquant des membres de la famille du lymphome 2 de B-cellule (Bcl-2) et activation caspasique.⁵²

La taurine semble avoir un rôle d'antioxydant cellulaire important dans la cascade immunologique ainsi que le monochloramine de taurine (TauNHCl).

⁵⁰ Park E, Schuller-Levis, MR Quinn: "Taurine Chloramines inhibits production of nitric oxide and TNFalpha in activated RAW 264.7 cells by mechanisms that involvetranscriptional and translational events"
J of Immunology, 1995, 154(9): 4778-4784.

⁵¹ Park E, Junhua Jia, Quinn MR, Schuller-Levis G: "Taurine Chloramines inhibits lymphocyte proliferation and decrease cytokine production in activated human leucocytes"
Clinical Immunology, 2002, 102(2): 179-184.

⁵² Derek KE, McCormik ML, Schmidt G, Knudson Cm: "taurine monochloramine activates a cell death pathway involving Bax and Caspase-9"
J.Biol Chem, 2005, 280(5): 3233-3241.

G. L'agrégation plaquettaire

La faible teneur en taurine pourrait être liée à une activation plaquettaire en cas d'insuffisance d'apport et de synthèse de cet amino-acide, avec la conséquence de voir apparaître un infarctus du myocarde ou une thrombose cérébrale.

Kohashi et col⁵³, ont étudié la teneur plaquettaires en taurine et l'effet de celle-ci sur l'agrégation plaquettaire dans l'hypertension essentielle à la fois *in vitro* et *in vivo*.

In vitro, la préincubation de plasma riche en plaquettes avec de la taurine pendant cinq minutes a significativement inhibé l'agrégation plaquettaire avec l'adénosine diphosphate (ADP) chez 28 sujets normaux et 23 hypertensifs essentiels. Ils notaient que la taurine plaquettaire était plus faible chez les non traités hypertensifs que chez les normaux et l'agrégation plaquettaire avec l'ADP ou l'épinéphrine était aussi plus élevée chez les non traités hypertensifs que chez les normaux. L'administration de 6 g de taurine par jour per os pendant six mois, conduit à la normalisation de l'agrégation par l'ADP ou l'épinéphrine chez 10 patients traités. Une étude plus récente à confirmer une légère action au niveau des plaquettes par inhibition de l'agrégation⁵⁴.

La taurine peut être envisagée comme un agent antiagrégant plaquettaire chez les sujets ayant une hypertension essentielle.

H. La rétine

La carence expérimentale en taurine chez le chat nouveau-né, qui entraîne une chute spectaculaire de la taurinémie (réduction de plus de 95%) s'accompagne d'une dégénérescence rétinienne. Or la taurine est l'acide aminé prédominant (45-50% du pool total) dans la rétine et les concentrations les plus élevées sont retrouvées dans les cellules photoréceptrices dont on a isolé les récepteurs à hautes affinités pour la

⁵³ Kohashi N, Okabayashi T, Hama J, Katori R et col : "the relationship between taurine and platelet aggregation in normal and essential hypertension"
SULFUR AMINOACIDS, 1983, 6: 89-95.

⁵⁴ Murina MA, Roshchupkin DI, Chudina NA, Petrova AO, Sergienko V : "Antiaggregant effect of taurine chloramines in the presence of serum albumin."
Bull Exp Biol Med, 2009, 147(6): 704-707.

taurine, ainsi que la « machinerie » enzymatique nécessaire à sa biosynthèse. Comme le chat en synthétise très peu, un régime sans cet aminoacide entraîne une baisse dramatique de taurine dans tout l'organisme. Il est intéressant de noter que les lésions dégénératives décrites dans la rétine pigmentaire de l'homme ressemblent aux lésions observées chez le chaton sous alimenté.

Les travaux de Neuringer et col.⁵⁵, chez le jeune singe, montrent que la carence alimentaire qui entraîne une réduction de 50% de la taurémie, déclenche des lésions histologiques de type de dégénérescence ultrastructurale des cônes rétiens qui ne sont pas décelables à l'angiographie fluorescéinique, car l'atteinte ne porte que sur les cellules photoréceptrices. Une chute de 50% de la taurine est du même ordre de grandeur que celle observée chez le nouveau-né humain ne recevant pas de taurine. Les lésions sont nettes chez les animaux alimentés par un régime sans taurine pendant 26 mois. L'examen au microscope électronique de la rétine révèle que le segment extérieur des cônes est désorganisé et contient des vésicules. Dans certains cas, ils sont complètement désintégrés. Cinq enfants, sous alimentation parentérale prolongée (durée supérieure à deux ans), ont présenté des signes de dysfonctionnement rétinien avec des lésions anatomiques chez 4/5, signes qui ont régressé lorsqu'on ajoute de la taurine à la solution d'acides aminés.

Gaull, Pasantes-Morales, Wright⁵⁶ ont démontré le rôle de la taurine dans la stabilisation membranaire du fait d'une action protectrice vis à vis des oxydants hydrosolubles.

Lepore et col.⁵⁷ ont dit que la taurine est très concentrée dans les noyaux des cellules visuelles comme dans les cellules bipolaires et horizontales. Ils évoquent la possible existence de deux « pools » de taurine : l'un qui a une fonction de neurotransmetteur, l'autre une fonction de contrôle du volume cellulaire. Ils ont déjà observé qu'un régime sans taurine provoque la perte des fibres des cellules

⁵⁵ Neuringer M, Imaki H., Moretz R., Wisniewski H., Sturman J. : "Retinal degeneration in 3-month-old rhesus monkey infants fed a taurine-free human infant formula"
J Neurosc Res, 1987, **18**(4): 602-614.

⁵⁶ Gaull GE, Pasantes-Morales H, Wright CE: "Taurine in human nutrition overview. In Taurine: biological actions and clinical perspective" *Progress in clinical & biological research*, 1985, **179**: 3-21

⁵⁷ Lepore D, Antico L, Balzano L, and Molle F. : "The role of taurine in developing rat retina"
Ophthalmology, 1995, **9**(3) : 283-286

ganglionnaires, en relation avec leur atteinte directe ou secondaire. Tout cela permet de supposer que la taurine est impliquée dans le développement du nerf optique. En effet, elle a été retrouvée dans le cône de croissance du nerf optique des rats nouveau-nés : en stabilisant le cytosquelette, elle aurait aussi une action directe sur le développement axonal. La taurine est transportée le long du nerf optique et libérée afin d'influencer la croissance neuronale. Les auteurs ont évalué l'efficacité des systèmes de captation intrarétiniens de taurine chez les rats, 7 et 15 jours après la naissance, par rapport aux adultes. Ils ont évalué aussi les effets de l'hyperoxie néonatale (80% O₂, dans les premiers jours de vie, suivi par 9 jours à l'air ambiant) sur ces systèmes. La rétine prélevée et placée dans une solution tampon 0,1 mM ou 4 mM de taurine, avec 20 µl de ³H-taurine (20 µCi), est laissée pendant 30 minutes à 37°C et luminosité constantes. A la fin de cette incubation, les auteurs ont mesuré la réduction de radioactivité dans la solution, en la rapportant au poids sec du tissu rétinien. La rétine des rats âgés de 7 jours montre une captation de taurine plus efficace que celle des adultes. La grande quantité de taurine nécessaire pendant le développement rétinien, peut être considérée comme une évidence de son rôle neurotrophique. L'oxygène altère la captation de taurine en compromettant le développement de la voie optique.

La taurine a un rôle physiologique important dans la rétine du fait de son action neurotrophique.

I. La croissance

Dans le lait humain, les acides aminés libres (2 g/L) sont présents dans une proportion 3 à 4 fois plus importante que dans le lait de vache. Ils permettent l'assimilation des lipides et participent à la construction du cerveau. Pendant les mois de lactation, la teneur en acides aminés baisse. Parmi les acides aminés du lait humain, la taurine a une concentration dix fois supérieure à celle du lait de vache. Elle joue un rôle important dans le fonctionnement des cellules cérébrales. Les recherches effectuées sur les actions de la taurine sur la croissance et le développement de l'enfant, montrent que la taurine peut agir comme « modulateur de croissance ». Une déficience en taurine serait responsable d'imperfections

neurologiques impliquant un dysfonctionnement moteur et cérébral, un retard de croissance et une dégénération rétinienne⁵⁸. Bien que les mécanismes d'action ne soient pas élucidés, les études animales et les essais *in vitro* appuient cette théorie, que la taurine est capitale pour une bonne croissance et un bon développement⁵⁹.

J. La détoxification

La taurine neutralise l'acide hypochlorite (HCOCl) généré au cours de « l'explosion » oxydative des polynucléaires neutrophiles. Il en résulte un composé stable, la taurochloramine (TauNHCl), opposée aux produits aldéhydiques instables qui se forment dans les états de déficit de taurine. Les personnes déficientes en taurine peuvent devenir plus sensibles aux altérations tissulaires provoquées par les xénobiotiques comme les aldéhydes, le chlore et certaines amines⁶⁰. Des études effectuées chez l'animal ont montré que la taurine était capable de neutraliser les effets du rétinol et du tétrachlorure de carbone^{61 62}. Les résultats des recherches suggèrent aussi que la translocation des endotoxines bactériennes peut être un facteur déterminant de la réponse personnelle à l'agression xénobiotique. Même de petites quantités d'endotoxine, accroissent sensiblement les lésions hépatiques provoquées par des substances hépatotoxiques comme le tétrachlorure de carbone, l'éthanol ou le cadmium. La taurine inhibe la translocation endotoxinique intestinale et, par voie de conséquence, décroît l'atteinte hépatique.

La taurine se lie à des produits toxiques ou polluants et entraîne leur élimination par la bile (tauroconjugaison). Elle joue un rôle important dans la phase 2 de détoxification hépatique. Elle freine la production de radicaux libres et limite l'inhibition de l'activité des antioxydants Super Oxyde Dismutase (SOD) et Catalase

⁵⁸ Bradford RW, Allen HW : "taurine in health and disease"

J Adv Med, 1996, 9 : 179-199

⁵⁹ Hayes KC, Stephan ZF, Sturman JA : "Growth depression in taurine-depleted infant monkeys"

J Nutr, 1980, 110 : 2058-2064.

⁶⁰ Timbrell JA, Seabra V, Waterfield C J : "the in vivo and in vitro protective properties of taurine"

Gen pharmacol, 1995, 26 : 453-462.

⁶¹ Nakashima T, Tamko T, Kuriyama K : "Therapeutic effect of taurine administration on tetrachloride-induced hepatic injury"

Jpn J Pharmacol, 1982, 32 : 583-589.

⁶² Gaull G E, Pasantes-Morales H, Wright C E : "Taurine in human nutrition. In Taurine: biological actions and clinical perspectives". *NY Alan R Lin*, Inc 1985, 3-21.

dans les mitochondries du muscle cardiaque. Par ses propriétés antioxydantes, la taurine veille à ce que les globules blancs ne produisent pas trop de dommages sur leur environnement lors de la phagocytose.

La taurine aurait un effet de désintoxication durant les efforts physiques importants, pour réduire les actions des toxines produites lors de la métabolisation des ressources énergétiques (sucres et graisses).

En résumé, la taurine a un rôle de détoxification important du fait de son action inhibitrice de la translocation endotoxinique intestinale, son rôle dans la tauroconjugaison et ses propriétés antioxydantes.

κ. Autres propriétés

Les propriétés de la taurine évoquées ici sont encore floues et au stade de constatation.

1. L'épilepsie

On attribue souvent une action anticonvulsivante à la taurine, ce qui semble logique au vue de son action au niveau du système nerveux central. En effet, en modulant l'hyperexcitabilité des cellules et en renforçant la fonction GABA, on peut supposer qu'elle est anticonvulsivante. Cependant, aucune étude n'a pu prouver de façon formelle que c'est bien la taurine, elle-même, qui était anticonvulsivante (et non pas son intervention de façon indirecte).

2. Thermorégulation

Injectée par voie intracérébroventriculaire chez le lapin vigile, la taurine induit une hypothermie, doses dépendantes, et une inhibition comportementale. Les résultats des ces essais indiquent aussi l'existence d'un site de reconnaissance spécifique de son action sur la thermorégulation.

3. Action sur le tissu germinatif

La taurine améliore la mobilité du spermatozoïde et pourrait jouer un rôle dans l'expulsion de l'ovocyte à partir du follicule de De Graaff dans l'ovaire lors de l'ovulation.

4. Sur l'anxiété

Une étude comprenant des tests classiques de l'escalier et du labyrinthe chez l'animal, a été menée pour tester l'activité anxiolytique de la taurine. L'action anticonvulsivante a été explorée sur les convulsions induites par la strychnine, la picrotoxine, la yohimbine et l'isoniazide. Un test du rota-rod permettait de rechercher l'activité myorelaxante. Pris dans leur ensemble, les résultats de cette étude montrent que la taurine peut être bénéfique pour le contrôle de l'anxiété dans des conditions cliniques.⁶³

5. Antiseptique

On a noté chez cinq enfants alimentés par voie parentérale prolongée (supérieur à deux ans) des signes de contamination du petit intestin en plus du dysfonctionnement rétinien. Lorsqu'on a ajouté de la taurine à la solution d'acides aminés, les signes ont régressé. La taurine possède une action bénéfique sur les troubles digestifs (douze cas d'amélioration sur vingt).

6. Interactions hormonale

a) Glucose et insuline :

La possibilité pour la taurine d'altérer l'utilisation du glucose a été notée depuis plusieurs années et pour des hautes doses intraveineuses ou intrapéritonéales (200mg/kg). La taurine augmente l'activité de l'insuline plasmatique avec diminution

⁶³ Chen Gao Zhang, Sun-Jin kim : "Taurine induces anti-anxiety by activating strychnine-sensitive glycine receptor in vivo". *Ann Nutr Metab*, 2007, 51: 379-386

du glucose sanguin et augmentation du stockage de glycogène au niveau hépatique.^{64,65}

Cet effet, en association avec une augmentation de l'activité adénylate cyclase, a entraîné une réflexion sur l'influence de la taurine sur le système de l'insuline qui pourrait être modulée par l'adénosine monophosphate cyclique (AMP cyclique)⁶¹. De plus, des doses identiques intraveineuses ou intrapéritonéales en taurine ou une plus grande dose orale (300 mg/kg), administrées à des rats ou des lapins diabétiques déficients en insuline, restaurent les niveaux de glycogène hépatique et réduit les niveaux urinaires et sanguins en glucose. Ces résultats suggèrent que la taurine fonctionne indépendamment de l'insuline, quoiqu'il fut trouvé que la taurine avait une action insulinogénique sur les fragments isolés de pancréas perfusés⁶¹.

Des études récentes montreraient des effets positifs contre le diabète et la prévention de ses complications :

- Augmente la sensibilité périphérique à l'insuline et la réponse insulinique au glucose,
- Inhibe la glycation et l'altération des protéines (par compétition),
- Effet positif sur les cellules bêta pancréatiques,
- Inhibe le co-transporteur Na^+ /glucose, SGLT-1 (diminue l'absorption intestinale du glucose),
- Améliore la qualité du collagène (altérée dans le diabète),
- Protège contre les neuropathie et fibroses interstitielles rénales.

b) Adrénaline :

Des doses massives per os en taurine (4-7 g/kg/jour) ont affecté la réponse au stress des rats exposés au froid en empêchant la libération d'adrénaline par la glande médullosurrénale. On a donc une action de la taurine par inhibition du

⁶⁴ Dokshina G, Silaeva T, Yartsev EI : "some insulin-like effect of taurine"
Vopr Med Khim, 1976, 22: 503-507.

⁶⁵ Maturo J, Kulakowski EC : "Taurine binding to the purified insulin receptor"
Alcohol, 1987, 4(12): 97-102.

relâchement d'adrénaline, probablement en stabilisant la membrane des granules de stockage intracellulaire⁶⁶.

c) Hormones thyroïdiennes :

Il a été observé que la concentration en taurine cervicale était augmentée chez les animaux hypothyroïdiens, et il a été suggéré que l'insuffisance métabolique associée à cet état pourrait être due à l'effet inhibiteur de la taurine sur le système nerveux central. Les taux élevés en taurine dans le cerveau accompagnant l'hypothyroïdie, peuvent être inversés par administration de thyroxine. En effet, la thyroxine réduit l'action de l'enzyme CSAD (acide cystéinesulfonique décarboxylase) d'où une diminution alors de la taurine cérébrale⁶⁷.

En conclusion, la taurine pourrait avoir une action anticonvulsivante, thermorégulatrice, anxiolytique, antiseptique, être bénéfique dans le diabète, interférer dans le mécanisme de libération de l'adrénaline et être liée aux hormones thyroïdiennes.

Bien que toutes les propriétés évoquées soient encore que des pistes de recherche, on comprend l'intérêt que la taurine suscite. Il est donc logique qu'elle soit utilisée en thérapeutique. Nous allons présenter ses utilisations dans la partie suivante.

⁶⁶ Nakagawa K, Kuriyama K : "effect of Taurine on alternation in adrenal functions induced by stress"
Jpn J Pharmacol, 1975, **25**(6): 737-746.

⁶⁷ Heinonen K : "effects of hypothyroidism and thyroxine substitution on the metabolism of L-methionine, L-cystathionine and taurine in developing rat brain"
Acta Endocrinol, 1975, **80**: 487-500.

VIII. Intérêt thérapeutique de la taurine

Au vu des nombreuses propriétés de la taurine, il n'est pas surprenant d'envisager une utilisation thérapeutique.

A. Soulager les troubles provoqués par l'alcool

Faisant suite aux travaux expérimentaux de Le Magnen et col⁶⁸ sur les rats alcoolo-préférants, une étude a été effectuée sur l'activité thérapeutique de l'acétylhomotaurinate de calcium (un des dérivés de la taurine), considéré comme agoniste du GABA, chez l'alcoolisé chronique lourd alcoolo-dépendant.⁶⁹ L'étude a mis en évidence un mode d'action original de la molécule : dans la plus part des cas, elle réduit l'appétence pour l'alcool.

La taurine elle-même n'est pas commercialisée dans le sevrage alcoolique. C'est l'acétylhomotaurinate ou l'acamprosate, qui est utilisé dans le traitement de la dépendance alcoolique et plus précisément dans le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant. (Monographie cf. annexe 2)

B. Amélioration et protection de la fonction biliaire

Comme évoqué précédemment, la taurine a deux fonctions : cholagogue et cholérétique. Or en stimulant la synthèse des acides biliaires, cette dernière améliore la qualité de la bile et facilite l'évacuation du cholestérol, en augmentant sa solubilité. Il est de même pour l'acide lithocholique sulfaté issu de la dégradation de l'acide chénodésoxycholique. La taurine supprime ainsi les propriétés inflammatoire et cholestasiques bien connues chez l'animal de l'acide lithocholique. En outre, la taurine a un effet bénéfique dans le traitement de maladies hépatiques : hépatites, cirrhoses, etc.

⁶⁸ Le Magnen J, Tran G Durlan J, Martin C : "dose dependant suppression of high alcohol intake of Chronically intoxicated rats by Ca-acetyl homotaurinate"

Alcohol, 1987, **4(12)**: 97-102.

⁶⁹ Liskow BI, Goodwin DW: "pharmacological treatment of alcohol intoxication, withdrawal and dependence : a critical review"

J. Stud Alcohol, 1987, **48(4)**: 356-370.

Ainsi, l'administration de taurine chez le lapin, avec un dysfonctionnement du foie causé par le tétrachlorure de carbone, a provoqué une nette amélioration des symptômes pathologiques. De même, dans le cas d'une hépatite aigue, des enzymes telles que les transaminases, la lactico-déshydrogénase et la phosphatase alcaline se trouvent en quantité anormalement élevée dans le sérum. Dès que la taurine est administrée per os, on note une diminution du niveau sérique de ces enzymes et les zones du tissu hépatique affectées par la maladie sont moins nombreuses.

Matsuoka (1960) rapporte que le résultat de l'administration de 5 grammes de taurine par jour à des patients souffrant d'hépatite aigue, d'hépatite chronique, de cirrhose ou de cancer du foie, était une amélioration du fonctionnement du foie, sauf dans les cas très graves comme le cancer.⁷⁰

Ceci permet d'envisager l'utilisation de la taurine dans le traitement des maladies hépatiques.

C. Préparation des sportifs

Compte-tenu des propriétés de la taurine évoquées auparavant :

- stabilisation des membranes (au niveau du muscle notamment),
- action sur l'osmorégulation,
- action prépondérante sur la fonction cardiaque et l'activité musculaire,
- élimination facilitée des produits de dégradation du métabolisme cellulaire :
acide lactique, acide urique,

on peut comprendre l'utilisation grandissante de la taurine dans la pratique du sport en général et d'endurance en particulier. De plus en plus de sportifs ajoutent de la taurine dans des boissons énergisantes pour avoir une meilleure récupération (cf. supra) et une amélioration des performances.

⁷⁰ Matsuoka T: "study on the effect of taurine on the liver function"
Nagasaki Med Univ Journal, 1960, 35:352-362.

La pratique de sports d'endurance peut être à l'origine d'arrêts cardiaques. Pour éviter ces accidents, le Japon, depuis de nombreuses années, a recours à un complément alimentaire riche en taurine, car elle constitue un élément de précaution pour les coureurs de fond.

Cependant, des apports importants chez l'adulte sont très rapidement éliminés par voie urinaire sans bénéfice démontré pour la santé ou pour la performance (avis CEDAP 12 mai 1993).

Aucune action spécifique n'a été mise en évidence par les études scientifiques disponibles sur les performances sportives.

D. Lutte contre l'asthénie

La taurine a un effet bénéfique réel dans la lutte contre l'asthénie. Elle décontracte l'individu en régularisant son métabolisme nerveux, elle tonifie les muscles squelettiques striés en général et le myocarde en particulier. La taurine protège du stress, de l'infection et permet de mieux récupérer d'un effort par l'élimination des toxiques endogènes comme l'acide urique et l'acide lactique, ainsi que la diminution de l'acide lithocholique en stimulant les fonctions hépatiques et digestive. La taurine diminue aussi les toxiques endogènes. Elle permet de diminuer la tension artérielle si celle-ci a tendance à s'élever. La taurine facilite la transmission de l'influx nerveux et améliore le fonctionnement cardiovasculaire aussi bien à l'effort qu'au repos, en partie par une meilleure oxygénation et amélioration de la vue⁷¹.

Cette action antiasthénique est à l'origine de son incorporation dans de nombreux compléments alimentaires et boissons énergisantes.

⁷¹ Yoshitsugu K.: "the effect of 2-aminoethane-sulfonic acid on the fatigue"
Kino to rinsho, 1974, 8: 2282-2287.

E. Stress

Comme l'explique Robin JM et Moy F⁷², la lutte contre l'état d'agression nerveuse est une autre pathologie où la taurine a un intérêt. Elle est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux. L'acide aminé soufré pourrait donc inhiber le système dopaminergique central, contribuant ainsi à des régulations telles que la prise alimentaire, le sommeil ou la mémoire. En modulant l'hyperexcitabilité des cellules musculaires périphériques, elle est anticonvulsivante et atténue les tremblements dus à la fatigue. Son activité magnésio-fixatrice évite la fuite de magnésium cause et conséquence d'un état d'anxiété. En outre, sa capacité à améliorer l'incorporation intracellulaire du magnésium renforce sa qualité de défense contre le stress. Enfin, la taurine est un stabilisant membranaire par maintien de la structure, de la perméabilité et de la polarisation. Elle intervient dans la modulation de l'hyperexcitabilité cellulaire offrant de cette façon, une réduction de l'état de stress. Pour finir, la synergie magnésium, taurine et vitamine B6 permet de contrôler le taux de catécholamines, neurotransmetteurs excitateurs, et de renforcer l'action du GABA.

C'est pourquoi on retrouve de la taurine dans certains compléments alimentaires à viser « antistress ».

F. Modulateur de croissance

Si l'on regarde la répartition de la taurine dans l'organisme, on s'aperçoit que les teneurs en taurine dans les tissus chez le jeune enfant sont supérieures à celles chez l'adulte. De plus, les trois enzymes nécessaires à la dégradation de la méthionine en taurine (la cystathionine synthase, la cystéine désoxygénase et la CSAD) ont une activité réduite chez le nourrisson par rapport à l'adulte. Enfin, connaissant les mécanismes de transfert placentaire de la taurine de la mère au

⁷² Robin JM et Moy F : « l'intérêt de la synergie magnésium, taurine, arginine et vitamine B » *Centre d'Etude Et De Développement De La Nutrithérapie*, bulletin de mars 2011.

foetus, il est pratiquement certain que la plus grande partie de la taurine fœtale provient de la mère⁷³.

Cette dépendance se poursuit après la naissance, car la capacité de synthèse reste toujours insuffisante alors que la croissance corporelle est rapide.

Il a été calculé d'après les concentrations tissulaires, l'évolution pondérale, l'utilisation digestive ainsi que les pertes urinaires, que l'apport minimum chez l'enfant doit être de 40 micromoles/24 heures durant les douze premiers mois. Cet apport est assuré quand l'enfant est nourri au sein, car le lait maternel reste constamment riche en taurine. Cette dépendance est d'autant plus grande si l'enfant est prématuré car les réserves en taurine se constituent pendant la vie fœtale.

Les enfants nourris au sein présentent des taux plasmatiques et urinaires de taurine plus élevés que ceux recevant un lait industriel non supplémenté⁷⁴. De même, la nutrition au lait maternel va se traduire au niveau biliaire par une prédominance d'acides biliaires tauroconjugués, sans pour autant que cela n'ait d'influence sur l'absorption des graisses. La carence en taurine ne semble pas entraver la croissance du nouveau-né ni le développement du périmètre crânien⁷⁵.

Cependant des perturbations des électrorétinogrammes et des fonds d'œil chez des enfants soumis à une alimentation parentérale prolongée sans taurine³⁶, incitent à conclure au caractère essentiel de la taurine chez le nourrisson et le prématuré. D'où une incorporation pratiquement systématique de taurine dans les laits pour enfants (cf. annexe 3).

⁷³ Karll PP, Fischer SE : "taurine transport by microvillous membrane vesicles and perfused cotyledon of human placenta"

Am J Physiol, 1990, **258** (3 part 1): 443-451.

⁷⁴ Ghisolfi J, Lapalu-Traon C, Couaras O : « influence d'une supplémentation orale en taurine sur la concentration intraduodénale et conjugaison des acides biliaires chez le nourrisson né à terme »

Presse Med, 1988, **17**(32): 1621-1624.

⁷⁵ Jarvenpaa AL, Raiha NC, Rassin DK et col : "feeding the low-birth infant 1 : Taurine and cholesterol supplementation of formula does not affect growth and metabolism"

Pediatrics, 1983, **71**(2): 171-178.

G. Prévention de la dégénérescence rétinienne

Au niveau de la rétine, la taurine permet une protection contre le stress oxydant et elle participe au bon fonctionnement de la rétine et des photorécepteurs.

Des chercheurs de l'Inserm ont montré qu'une déficience de l'organisme en taurine déclenche la dégénérescence des photorécepteurs. De même, le vigabatrin entraîne une forte diminution du taux sanguin de taurine, avec pour conséquence une dégénérescence des cellules de la rétine induite par la lumière. Ainsi une supplémentation en taurine, diminue la toxicité du médicament (cf. annexe 4)

H. Antiseptique

Les solutions de Taurolok (Cf. annexe 5) contiennent comme principe actif la taurolidine et sont utilisées comme solution de verrou de cathéters à la place de l'héparine notamment en hémodialyse.

Le laboratoire Geistlich Pharma AG, qui commercialise également une spécialité avec de la taurolidine à l'étranger (Taurolin)⁷⁶, explique que cette molécule est un dérivé de l'acide aminosulfonique taurine et possède une action antimicrobienne et anti-endotoxique. Le spectre d'action *in vitro* de la taurolidine englobe des bactéries gram positives et gram négatives, y compris des anaérobies et des germes problématiques cliniquement importants, ainsi que certains champignons. L'action de la taurolidine sur les germes gram négatifs ne provoque pas de libération d'endotoxines ; en outre, la taurolidine neutralise les endotoxines *in vitro* et *in vivo*. La présence de liquides corporels tels que le sang, le sérum ou le pus n'entrave pas son action bactéricide.

Le mécanisme d'action de la taurolidine n'est que partiellement élucidé. Des études récentes *in vitro* et *in vivo* corroborent la thèse d'un transfert irréversible d'un groupe méthylol sur la membrane cellulaire de la bactérie et sur les endotoxines. Ce transfert provoque la lyse de la membrane cellulaire et l'inactivation des endotoxines. La concentration minimale inhibitrice (CMI) pour les bactéries anaérobies se situe

⁷⁶ www.ch.oddb.org/fr/gcc/print/pointer/%3A!fachinfo.464. Consulté en mars 2011

dans une zone de 0,03-0,6 mg/ml (anaérobies gram positives et gram négatives). Pour les bactéries aérobies, les CMI se situent entre 1 et 2 mg/ml pour les gram positives, et entre 0,5 et 5 mg/ml pour les gram négatives. Pour les champignons on a trouvé des valeurs de CMI de 0,3-5 mg/ml.

L'efficacité *in vitro* de la taurolidine est renforcée lorsque la solution est préchauffée à 37 °C. Cet effet est dû à l'augmentation de la vitesse de réaction des groupes N-méthylol avec la membrane cellulaire. Le temps nécessaire à la destruction des bactéries s'en trouve raccourci. L'adjonction de sérum frais provoque la réduction des valeurs de CMI d'un facteur 4-8.

Le mécanisme d'action chimique de la taurolidine et de ses métabolites actifs, la destruction de la membrane cellulaire des bactéries et l'inactivation simultanée des toxines bactériennes, produit *in vivo* une activité antibactérienne puissante. La pathogénicité et l'invasivité des bactéries sont abaissées par les propriétés anti adhérentes de la taurolidine : l'adhérence de microorganismes pathogènes comme par exemple *E. coli* et *Staph. aureus* aux cellules de l'hôte est nettement diminuée par la taurolidine.

On ne connaît jusqu'à ce jour aucune bactérie résistante à la taurolidine. La nature chimique de la réaction entre la taurolidine et la membrane cellulaire, responsables les groupes NH_2 des exo- et endotoxines, empêche le développement d'une résistance.

La taurolidine a donc des propriétés antibactériennes remarquables. Des études sont en cours pour élucider son mécanisme d'action et découvrir d'autres indications thérapeutiques.

I. Autres utilisations possibles

Au vu des propriétés de la taurine sur le cholestérol et sur les artères, il est facile d'imaginer un intérêt dans la prévention de l'athérosclérose. Néanmoins, à l'heure actuelle, en fonction des connaissances, il n'est absolument pas question de

conseiller la consommation de taurine pour d'éventuelles propriétés sur l'athérosclérose.

Une utilisation dans la goutte peut être envisagée car la taurine favorise l'excrétion urinaire de l'acide urique.

La taurine peut avoir un intérêt dans la sénescence cérébrale. Des études sont en cours pour évaluer son impact.

En conclusion, la taurine ou ces dérivés sont donc utilisés en thérapeutique que ce soit dans :

- le sevrage alcoolique,
- la préparation avant un effort sportif,
- la lutte contre l'asthénie,
- la lutte contre le stress,
- l'amélioration de la croissance,
- la prévention de la dégénérescence retienne,
- la lutte contre l'infection.

On envisage également l'utilisation de la taurine dans la goutte, le traitement des maladies hépatiques, la sénescence et la prévention de l'athérosclérose. On comprend donc que la taurine soit très déjà présente dans le monde pharmaceutique et qu'elle le sera probablement d'avantage avec le temps.

Nous allons à présent évoquer les études tératologie et toxicologiques de la taurine.

IX. Etudes tératologiques et toxicologiques

Dans cette partie, nous allons étudier la toxicité et les éventuelles conséquences tératologiques de la taurine.

A. Etudes tératologiques

Takahashi et coll. en 1972⁷⁷ ont réalisé une étude pendant 18 mois avec des rats Wistar nourris avec un régime contenant 0,5 et 5% de taurine respectivement. Ils n'ont pas constaté de modifications histologiques pouvant être attribuées à une alimentation en grosse quantité de taurine à long terme, si ce n'est une petite dilatation des capillaires hépatiques observée dans le groupe nourri avec le plus grand pourcentage de taurine. Cette dilatation a été attribuée à la stimulation de la fonction hépatique sous l'action de la taurine.

Toujours en 1972, Takahashi et d'autres collaborateurs ont étudié les effets d'une prise élevée de taurine sur la souris gestante et les trois générations successives. La taurine est administrée oralement à la souris à raison de 4g/kg/j du 7° au 14° jour de gestation. Le traitement n'avait pas d'effet sur l'augmentation de poids du corps maternel. De même, aucun effet néfaste de la taurine n'a été noté chez le nouveau-né. Le cœur et les ovaires de la souris F3, nourrie avec le régime de taurine, étaient significativement plus petits que le témoin, mais ne montre pas de modification histologique. Les autres organes étaient tous normaux macroscopiquement et microscopiquement à l'exception des testicules où les spermatozoïdes étaient plus nombreux.

En 1981, Yamada et coll. ont étudié l'effet d'un apport oral de 0,3 ; 1 et 3 mg/kg/j du 7° au 17° jour de gestation chez des rats Wistar. Ils ont eux aussi constaté que le traitement n'avait aucune répercussion sur la mère, ni d'ailleurs sur la taille ou le poids du fœtus⁷⁸. Aucune anomalie externe, viscérale ou du squelette, considérée comme due à l'apport de la taurine n'a été observée chez le fœtus. De même,

⁷⁷ takahashi H, Mori T, Fujihira E, Najazawa M. : "Long-term feeding of taurine in rats". *Pharmacometrics*, 1972, 6: 529-534

⁷⁸ Yamada T, Nogariya T, Nakane S, Sasajima M : "Reproduction studies of taurine - teratogenicity study in rats". *Jpn Pharmacol & Therap*, 1981, 15: 87-98.

aucune influence sur le développement post-natal ni sur les possibilités de reproduction n'a été observée.

Au Japon, une expérience sur l'homme a été réalisée. Lors de cette étude, le patient recevait six grammes de taurine par jour en trois prises et ce, pendant un an et demi. Ainsi, il s'est avéré que cette dose de taurine, bien que trop élevée, n'était absolument pas nocive. On assistait à une accumulation de taurine dans l'organisme pour atteindre 60 grammes, principalement stockés dans le cœur et le muscle.

B. Etudes toxicologiques

La dose létale 50 (DL50) chez la souris est supérieure à 7 000 mg/kg par voie per os et intraveineuse, de 6 000 mg/kg en sous cutanée et de 6 630 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Pourrias²² explique, qu'à part quelques exceptions, les études animales montrent que l'administration de taurine apparaît sans danger même à fortes doses.

Chez le rat, des augmentations et des diminutions significatives sont observées à différents temps d'analyse chez les mâles ou les femelles sur les paramètres hématologiques et sériques. Une diminution de faible amplitude, mais significative a été relevée sur le poids de la thyroïde et des parathyroïdes.

Enfin, des effets sont observés sur le comportement des animaux. Entre 1h et 2h après administration, quelques animaux présentent une mastication importante de leurs membres, nécessitant la mise en place de protections individuelles pour éviter les automutilations. Des effets significativement différents sont également observés entre les lots testés et les lots contrôles : une hyperactivité qui pourrait augmenter avec la dose et qui continue à exister dans le temps, une crainte vis-à-vis de l'expérimentateur, et une grande sensibilité au bruit. Il est relevé chez quelques animaux à la dose maximale et à différents temps de l'expérience, des comportements « bizarres » : sauts, attaques, ou encore un mâchonnement

important. Le tableau clinique observé, complexe et diffus, met notamment en évidence un effet neuromoteur de la taurine⁷⁹.

Les anomalies du comportement observées, l'hyperactivité et l'effet locomoteur évoqués constituent des signaux d'alerte de neurotoxicité dont la portée nécessite d'être prise en considération.

D'après de nombreuses données recueillies par le centre antipoison, notamment sur de potentiels effets nocifs des boissons énergisantes "Redbull", on n'a pas pu établir de lien direct entre la taurine et une toxicité avérée. Mais le manque de donnée en ce qui concerne sa toxicité ne peut garantir son innocuité⁸⁰.

⁷⁹ <http://www.irbms.com/rubriques/DOCUMENTS/AFSSA-boisson-energetique-evaluation-cafeine-aurine-D-glucuronolactone-2002.pdf>, consulté en mars 2011 (cf. annexe 6)

⁸⁰ [http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport CCTV Red Bull prospectif 2008 2.pdf](http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Red_Bull_prospectif_2008_2.pdf), consulté en mars 2011 (cf. annexe 7)

X. Conclusion

Pour résumer brièvement les principaux effets pharmacologiques de la taurine, acide aminé soufré endogène dont l'organisme peut effectuer la synthèse au niveau du foie, on peut distinguer son action au niveau du système nerveux, du système cardio-vasculaire et son action métabolique.

La taurine, par sa répartition ubiquitaire, chez les mammifères et son intervention dans un grand nombre de phénomènes physiologiques, est un réservoir unique dans la thérapeutique humaine, notamment dans les maladies des systèmes nerveux central, cardiaque et dans la nutrition.

Bien que la taurine soit utilisée dans de nombreux cas, elle reste un acide aminé contenant encore de nombreux points d'ombre. Gageons que les études à venir auront pour souci de continuer d'établir les liens biologiques entre ses diverses actions, de découvrir d'autres effets et de dessiner une toile de fond qui permettra de faire une synthèse complète de l'action de la taurine et d'en appréhender tous ses mécanismes d'action.

Table des matières

Liste des abréviations.....	2
Introduction.....	3
I. Historique.....	5
II. Structure chimique.....	8
A. Structure.....	9
B. Rapport structure-activité.....	10
III. Répartition naturelle et facteurs de variation.....	13
A. Répartition naturelle.....	14
B. Les facteurs de variation.....	16
1. Sexe.....	16
2. Les coutumes alimentaires.....	16
3. L'âge et certains états physiologiques.....	16
IV. Métabolismes et régulation.....	19
A. Biosynthèse.....	20
B. Catabolisme de la taurine.....	25
C. Régulation du métabolisme.....	25
V. Pharmacocinétique.....	27
A. Absorption de la taurine.....	28
B. Transport et distribution.....	29
C. Elimination.....	31
VI. Besoins en taurine et causes de carences possibles.....	35
A. Les besoins.....	36
B. Les causes de carences.....	36
1. Carences d'apport.....	37

2. Carences relatives.....	38
VII. Propriétés biologiques de la taurine.....	41
A. Le système nerveux central.....	42
1. Neuromodulation et neurotransmission.....	42
2. La taurine comme neuromodulateur inhibiteur.	43
3. Potentialisation à long terme dans le striatum/hippocampus.....	44
B. Régulation du volume cellulaire.....	45
1. La taurine joue un rôle majeur dans l'osmorégulation.	46
2. Régulation de l'osmolarité.	46
C. Action cellulaire	47
1. Stabilisateur de membrane.....	47
2. Action sur les flux calciques	48
D. Le métabolisme des lipides	50
1. La tauroconjugaison	50
2. Action sur les voies biliaires.	52
E. Le système cardiovasculaire	54
1. L'effet antiarythmique de la taurine.....	54
2. L'effet inotrope de la taurine :	54
3. Taurine et angiotensine II	55
4. Taurine et infarctus du myocarde :	56
5. Taurine et cardiomyopathie congénitale.....	57
6. Taurine et artères	58
7. Taurine et arginine vasopressine	59
F. Immunorégulation	59
G. L'agrégation plaquettaire	61
H. La rétine	61

I.	La croissance.....	63
J.	La détoxification.....	64
K.	Autres propriétés	65
1.	L'épilepsie	65
2.	Thermorégulation	65
3.	Action sur le tissu germinatif.....	66
4.	Sur l'anxiété.....	66
5.	Antiseptique.....	66
6.	Interactions hormonale	66
VIII.	Intérêt thérapeutique de la taurine	69
A.	Soulager les troubles provoqués par l'alcool	70
B.	Amélioration et protection de la fonction biliaire	70
C.	Préparation des sportifs.....	71
D.	Lutte contre l'asthénie	72
E.	Stress	73
F.	Modulateur de croissance.....	73
G.	Prévention de la dégénérescence rétinienne	75
H.	Antiseptique.....	75
I.	Autres utilisations possibles.....	76
IX.	Etudes tératologiques et toxicologiques	78
A.	Etudes tératologiques.....	79
B.	Etudes toxicologiques.....	80
X.	Conclusion.....	82
	Annexes.....	88

LISTE DES FIGURES :	Page
Figure 1 : Structure de la taurine selon Sturman	9
Figure 2 : structure de la taurine en 3D	10

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Constante de stabilité (log ks) des complexes formés par les acides aminés avec les métaux. ³	11
Tableau II : Répartition de la taurine chez l'homme	15
Tableau III: Variation de la taurine dans les éléments figurés du sang en fonction de l'âge	18
Tableau IV: Activité de la décarboxylase de l'acide cystéine-sulfinique chez différentes espèces ⁵	23
Tableau V: Teneur en taurine du lait maternel et du lait de vache.....	24

LISTE DES SCHEMAS :

Schéma 1: Biosynthèse de la taurine inspiré de Wojcik et col	21
Schéma 2: Modèle multicompartmental pour le métabolisme de la taurine ⁸	33

Annexes

Annexe 1 : Monographie de l'Aotal.....	89
Annexe 2 : Exemple de composition d'un lait pour enfant.	91
Annexe 3 : Communiqué de presse de l'Inserm du 16 février 2009	92
Annexe 4 : Planche de présentation du Taurolock	94
Annexe 5 : Avis AFSSA du 5 mai 2003	98
Annexe 6 : Rapport du comité de coordination de toxicovigilance de mai 2009	101

Annexe 1 : Monographie de l'Aotal

AOTAL® 333 mg comprimé enrobé gastrorésistant. FORMES ET PRESENTATIONS : Comprimé enrobé gastrorésistant à 333 mg (blanc) : boîte de 60, sous plaquettes thermotormées. **COMPOSITION :** Acamprosate (DCI) : 333 mg par comprimé. **Excipients :** - noyau : crospovidone (Kollidon CL), cellulose microcristalline (Avicel PH 101), silicate de magnésium (Compressil), carboxyméthylamidon sodique (Explotab), silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), stéarate de magnésium ; - enrobage : copolymérisat anionique d'acide polyméthacrylique et d'ester d'acide acrylique (Eudragit L30 D), talc, propylène glycol. Teneur en calcium : 33,3 mg/cp. **INDICATIONS :** L'acamprosate est indiqué dans le "maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant". Il doit être associé à la prise en charge psychologique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** La posologie est de 2 comprimés matin, midi et soir, pour un sujet de poids supérieur à 60 kg. Elle est de 2 comprimés le matin, un à midi et un le soir, pour un sujet de poids inférieur à 60 kg. Il est préférable d'administrer le comprimé à distance des repas si la tolérance digestive est bonne (cf. Pharmacocinétique). Le traitement par acamprosate doit être instauré dès que possible après l'arrêt de la consommation d'alcool. Une réalcoolisation épisodique ne contre-indique pas le maintien du traitement. L'administration de l'acamprosate au cours du repas diminue la biodisponibilité du médicament. La durée recommandée du traitement est de 1 an. **CONTRE-INDICATIONS :** - Hypersensibilité connue à l'acamprosate ou à l'un des excipients. - Insuffisance rénale (créatininémie $> 120 \mu\text{mol/l}$). **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :** - L'acamprosate n'est pas un traitement des symptômes aigus du sevrage alcoolique. - En l'absence de données cliniques, l'acamprosate ne peut être recommandé chez les patients de moins de 18 ans et chez les sujets âgés de plus de 65 ans. - En l'absence de données cliniques, l'acamprosate ne peut être recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Groupe C de la classification de Child-Plugh). - Alcool, dépression et suicide étant étroitement liés, il convient de surveiller tout changement d'humeur ou de comportement chez les patients en cours de sevrage sous acamprosate. **INTERACTIONS :** - La prise concomitante d'alcool avec l'acamprosate ne modifie pas la pharmacocinétique de l'acamprosate ou de l'alcool. - L'acamprosate ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques du diazépam, ni de l'imipramine. - Le retentissement d'un traitement par acamprosate sur les paramètres pharmacocinétiques du disulfiram n'est pas connu. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** Les données animales sont rassurantes mais les données cliniques sont encore insuffisantes. Cependant, le maintien de l'abstinence en cours de grossesse étant primordial, l'utilisation de l'acamprosate est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. L'acamprosate est déconseillé chez la femme qui allaite en l'absence d'études du passage de l'acamprosate dans le lait maternel. **EFFETS INDÉSIRABLES :** Les effets indésirables ont été classés selon la fréquence utilisée ci-après : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$). - Affections gastro-intestinales : *très fréquent* : diarrhée ; *fréquent* : douleurs abdominales, nausées, vomissements. - Affections de la peau et du tissu sous-cutané : *fréquent* : prurit, érythème maculopapuleux. - Affections des organes de reproduction et du sein : *fréquent* : frigidité et impuissance. - Affections psychiatriques : *fréquent* : diminution de la libido ; *peu fréquent* : augmentation de la libido. **Autres effets indésirables issus de la notification spontanée :** - Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruptions vésiculo-bulleuses. - Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke, réaction anaphylactique). **SURDOSAGE :** Les surdosages aigus en acamprosate sont habituellement bénins. Dans les cas rapportés, le seul symptôme pouvant être raisonnablement rattaché au surdosage est la diarrhée. Lors de ces surdosages, aucun cas d'hypercalcémie n'a été décrit. Dans une telle éventualité, le traitement serait celui de l'hypercalcémie aiguë. **PHARMACODYNAMIE :** Médicaments utilisés dans la dépendance alcoolique, code ATC : N07BB03. L'acamprosate (acétylhomotaurinate de calcium) a une structure similaire à celle des acides aminés neuromédiateurs tels que la taurine ou l'acide gamma-amino-butyrique (GABA). Il comporte une acétylation permettant son passage à travers la barrière hématoencéphalique. Il a été montré que l'acamprosate stimule la neuromédiation inhibitrice GABAergique et antagonise l'action des acides aminés excitateurs, en particulier celle du glutamate. Les études réalisées

chez l'animal ont établi que l'acamprosate a un effet spécifique sur la dépendance alcoolique puisqu'il diminue l'absorption volontaire d'alcool chez le rat rendu alcool-dépendant.

PHARMACOCINETIQUE : L'absorption de l'acamprosate à travers le tractus gastro-intestinal est modérée. Elle est lente et soutenue, avec une importante variabilité inter-individuelle. L'administration d'acamprosate avec des aliments diminue la biodisponibilité du médicament par rapport à son administration à jeun. L'état d'équilibre est atteint en 5 à 7 jours après administration orale répétée. L'acamprosate n'est pas lié aux protéines plasmatiques. L'élimination de l'acamprosate s'effectue exclusivement par voie rénale et sous forme inchangée, la clairance rénale de l'acamprosate étant quasiment identique à la clairance plasmatique totale. De plus, la prise d'acamprosate par voie injectable montre qu'il existe une relation linéaire entre le degré d'insuffisance rénale et l'allongement de la demi-vie d'élimination plasmatique. Tandis que l'absorption digestive est prolongée, l'élimination de l'acamprosate est rapide. La demi-vie comprise entre 15 et 30 heures est donc plus représentative de l'absorption que de l'élimination. Les paramètres pharmacocinétiques de l'acamprosate ne sont pas modifiés par une altération de la fonction hépatique.

SECURITE PRECLINIQUE : Dans les études précliniques, les signes de toxicité sont liés à une absorption excessive de calcium et non à l'acéthylhomotaurine. Des troubles du métabolisme phosphocalcique tels que diarrhées, calcification des tissus mous, lésions rénales et cardiaques ont été observés. Chez l'animal, l'acamprosate ne présente pas de potentiel mutagène ou carcinogène, pas d'effet tératogène ni d'effet indésirable sur les fonctions de reproduction du mâle ou de la femelle.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS : Titulaire de l'AMM : Merck Santé, Lyon, France. LISTE II. AMM/CIP N° 329 761 5 (1987, rév. 21.10.2008) 60 cp ; Prix : 16,11 € ; CTJ : 1,07 € à 1,61 €. Remboursement Séc. Soc. à 65 %. Collect. Admis AP Paris. Merck Serono : 37 rue Saint-Romain F-69319 Lyon cedex 08. Tél : 04 72 78 25 25. Information médicale/Pharmacovigilance : Tél (N° vert) : 0 800 888 024 Site web : www.merckserono.fr E-mail : infoqualit@merck.fr MLL 2009-05-27.

Annexe 2 : Exemple de composition d'un lait pour enfant.



Guigoz® 1

LAIT EN POUDRE POUR NOURRISSONS
JUSQU'À 5 MOIS

900g e

Ingédients : Lactose, maltodextrine, protéines solubles de lait, déminéralisées, huile de palme, lait acidulé, sirop de glucose, huile de colza, huile de coco, caséinate de potassium, huile de tournesol, citrates de calcium et de potassium, émulsifiant, lécithine de soja, chlorure de potassium, de magnésium et de sodium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, bitartrate de choline, taurine, L-carnitine, coenzyme Q10, vitamines : C, Niacine, E, Acide panthothénique, A, B6, B1, B2, Acide folique, K1, Biotine, D, B12, iodure de potassium, selenate de sodium.

Analyse moyenne		100 g de poudre	100 ml à 13,1%
Energie	kJ kcal	2140 511	280 67
Protéines	g	11,5	1,5
Caséine	g	6,3	0,83
Lactosérum	g	5,2	0,68
Taurine	mg	41	5,4
Carnitine	mg	8,2	1,1
Glucides	g	57,8	7,6
Lactose	g	35,4	4,6
Maltodextrine	g	15,2	2,0
Lipides	g	26,0	3,4
Acide linoléique	mg	4269	559
Acide α-linolénique	mg	520	68
Eau	g	3	90
Sels minéraux	g	1,7	0,2
Sodium	mg	120	16
Potassium	mg	385	50
Chlore	mg	285	37
Calcium	mg	120	16
Phosphore	mg	180	24
Magnésium	mg	39	5,1
Fer	mg	6,1	0,8
Cuivre	mg	0,3	0,04
Zinc	mg	3,8	0,5
Iode	µg	70	9,1
Manganèse	µg	40	5,2
Sélénium	µg	10	1,3
Vitamines			
A	µg ER	537	70
D	µg	7,7	1,0
E	UI	307	40
K	mg	4,1	0,5
C	µg	50	6,6
Thiamine	mg	51	6,7
Riboflavine	mg	0,36	0,05
B6	mg	1,2	0,15
B12	mg	0,30	0,04
Niacine	µg	1,3	0,17
Acide panthothénique	mg EHV	8,3	1,1
Folacine	mg	2,3	0,3
Biotine	µg	46	6,0
Choline	mg	0,0098	0,0013
Inositol	mg	60	7,8
	mg	26	3,3

NE5006 v01 A - 431664803

Annexe 3



Paris le 16 février 2009,

Information presse

La taurine : clé de la toxicité visuelle d'un anti-épileptique de l'enfant ?

Le vigabatrin (Sabril), molécule de première intention pour le traitement de l'épilepsie de l'enfant, produit dans de nombreux cas des effets secondaires conduisant à une perte irréversible de vision. Serge Picaud, directeur de recherche à l'Inserm et ses collaborateurs de l'Institut de la vision viennent de trouver l'origine de cet effet secondaire et des stratégies pour le limiter. Ils ont montré que le vigabatrin entraîne une forte diminution du taux sanguin d'un acide aminé, la taurine, avec pour conséquence une dégénérescence des cellules de la rétine induite par la lumière. Les chercheurs proposent alors de diminuer l'exposition à la lumière et de s'assurer d'une alimentation riche en taurine afin de limiter immédiatement les effets secondaires chez les enfants sous traitement. La validation d'un traitement alternatif associant vigabatrin et taurine prendra quant à elle plusieurs années de développement.

Ces travaux sont publiés dans la revue *Annals of neurology*.

L'épilepsie affecte 1% de la population mondiale. Chez l'enfant, sa prise en charge reste très restreinte et le vigabatrin (commercialisée en France sur le nom de Sabril®), dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour les enfants de moins de 2 ans. Cet anticonvulsivant qui se voit également administré aux adultes après échec des autres traitements est parallèlement en cours d'évaluation pour le traitement des addictions à l'héroïne, à la cocaïne, et aux méthamphétamines.

Toutefois, les effets secondaires importants de ce médicament peuvent induire une altération de la rétine et entraîner une restriction du champ visuel constatée pour 10 à 40% des patients selon les études.

Afin de comprendre les modes d'action de ce médicament et surtout le mécanisme d'altération de la fonction visuelle, les chercheurs de l'Inserm ont dans un premier temps administré durant plusieurs mois du vigabatrin à des rats et analysé l'influence de l'exposition à la lumière pendant le traitement. Les résultats montrent que les lésions de la rétine sont absentes lorsque les animaux sont maintenus dans l'obscurité pendant toute la durée du traitement.

Par ailleurs, de précédents travaux ayant montré qu'une déficience de l'organisme en taurine (acide aminé), déclenche la dégénérescence des photorécepteurs (cellules de la rétine qui convertissent la lumière en signal nerveux), les chercheurs ont mesuré, chez les rongeurs, le taux plasmatique de dix neuf acides aminés. Alors que la concentration de la plupart des acides aminés était identique chez les animaux sous vigabatrin et chez les rats non traités, le taux de taurine s'est avéré 67% inférieur chez les animaux traités.

La taurine est essentiellement apportée par l'alimentation. En fournissant une alimentation supplémentée en taurine à certains animaux sous traitement, les chercheurs ont constaté que leur acuité visuelle était supérieure à celle des animaux non supplémentés. De plus, les dosages en acides aminés effectués chez six enfants sujets à des crises d'épilepsie régulières et sous vigabatrin révèle un niveau de taurine très inférieur aux valeurs normales rapportées pour des enfants du même âge, voire indétectable.

Grâce à ces différents tests, les scientifiques ont réussi à prouver que le vigabatrin entraîne une forte diminution du taux de taurine dans le plasma. Cette baisse importante est responsable de la dégénérescence des photorécepteurs et donc de la toxicité rétinienne chez les animaux exposés à la lumière.

En attendant la confirmation chez l'homme de l'intérêt de supplémenter en taurine les patients sous vigabatrin, les chercheurs proposent des solutions immédiates afin de limiter les effets secondaires chez les patients. *« Dans un premier temps, il convient donc de bien vérifier que les patients sous vigabatrin consomment suffisamment d'aliments contenant de la taurine. Il est important également de les exposer le moins possible à la lumière (pas de veilleuses dans les chambres des bébés la nuit par exemple) et de leur faire porter des lunettes de soleil »* précise Serge Picaud.

Les chercheurs rappellent, en outre, que toute supplémentation en taurine doit faire l'objet d'un avis médical.

Pour en savoir plus :

Hiras Jammoul MD^{1,2}, Qingping Wang MD^{1,2,3}, Rima Nabbout MD^{1,4,6}, Caroline Ucciat MD^{1,2}, Agnès Duboc PhD^{1,2}, Manuel Simonutti^{1,2}, Elisabeth Dubus^{1,2}, Cheryl M. Craft PhD⁷, Wen Ye MD³, Stephen D. Cullins MD PhD⁸, Olivier Dulac MD^{4,6,9}, Catherine Chiron MD^{4,6,9}, José A. Sahel MD^{1,2,3,10}, Serge Picaud PhD^{1,2,10,11}.

1 Inserm, U592, Institut de la Vision, Paris, France

2 Université Pierre et Marie Curie-Paris6, UMR-S 502, Paris, France ;

3 Fudan University, Ophthalmology Department, Huashan Hospital, Shanghai, China

4 Inserm, U663, Paris, France

5 University René Descartes, Paris V, Paris, France

6 APHP, Hôpital Necker, Service de Neuropédiatrie, Paris, France

7 Ophthalmology and Cell & Neurobiology Departments, Kerk School of Medicine of the University of Southern California, and The Mary D. Allen Laboratory for Vision Research, Doheny Eye Institute, Los Angeles, USA

8 Ovation Pharmaceuticals, Deerfield, USA

9 Centre Hospitalier National d'Ophthalmologie des quinze-vingts, Paris, France;

10 Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris, France

11 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France

Annals of neurology DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21526>

Published Online: 4 Feb 2009

Contact chercheur :

Serge Picaud

Institut de la Vision,

Email : serge.picaud@inserm.fr

Contact presse :

Priscille Rivière

Email : presse@inserm.fr

Tel : 01 44 23 60 97

Annexe 4 : Planche de présentation du Taurolock

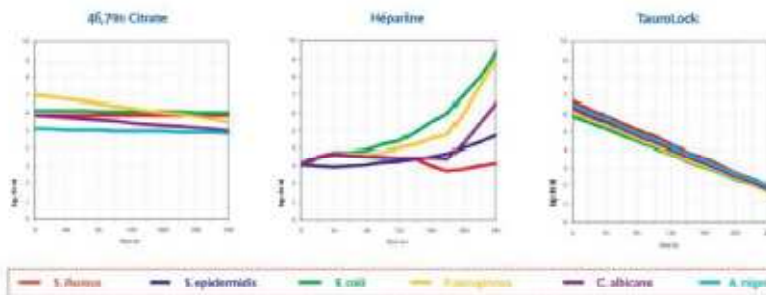


Propriétés

- Activité bactéricide à large spectre par lyse des membranes bactériennes (incluant VRSA et MRSA) ¹⁴
- Activité fongicide ¹⁵ (1000x1000)
- Activité anticoagulante par chélation du Calcium

Destruction des bactéries et cellules fongiques en 24H

Tests in vitro



Prévention du Biofilm



Verrou Héparine
Biofilm intraluminal
Après 24h



Verrou Héparine
Biofilm intraluminal
(Staph. epidermidis)
Après 7 mois

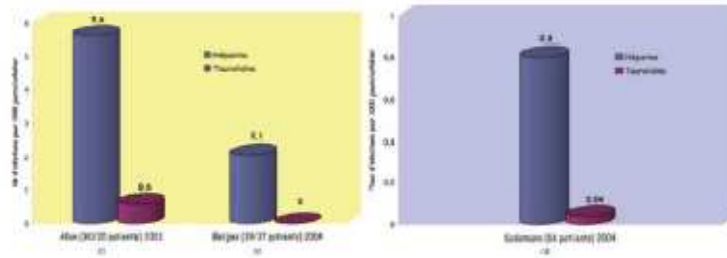


Verrou TaurLock®
Pas de colonisation bactérienne
Après 5 mois

Sécurité d'utilisation

- La concentration en CITRATE de 4% n'induit pas d'hypocalcémie :
 - paresthésie
 - goût métallique
 - arythmies cardiaques
- Pas de risque hémorragique lié à une anticoagulation excessive
- Pas de résistance connue
- Pas d'allergie connue
- Non tératogène, non carcinogène, non ototoxique

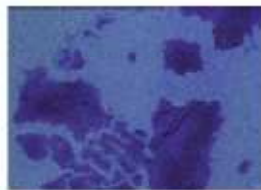
Hémodialyse



- Pour traiter les bactériémies liées aux cathéters d'hémodialyse :
 - TauroLock® permet de garder le cathéter en place
- Pour prévenir des bactériémies liées aux cathéters d'hémodialyse :
 - TauroLock® préserve les cathéters au long cours

Dialyse péritonéale

- En DP double poche classique: 1 péritonite / 8 mois patients
- Après injection unique de TauroLock®: 1 péritonite / 32 mois patients
 - TauroLock® permet de limiter les récurrences de péritonites



Cathéter de DP
avant installation de TauroLock®



Cathéter de DP après 10h de mise
en contact avec TauroLock®

- TauroLock® permet de diminuer la surface couverte de biofilm jusqu'à 69 % (10)

Indication

La solution verrou TauroLock® est indiquée pour tout type de cathéter (silicone ou polyuréthane) et chambre implantable, dans la prévention des infections (CRBSI).

Présentation

-  **Conditionnement** Boîte de 10 ampoules
Solution prête à l'emploi, stérile, apyrogène
Ampoule sécable de 5 ml adaptée à tous les volumes de cathéters
Usage unique
-  **Fabricant** TauroPharm GmbH, Allemagne
-  **Réglementation** Marquage CE n° G2 0404S1963 001
Délivré par le TÜV n° CE 0123



[1] C. B. "In Vitro Antimicrobial Activity of a Novel Catheter Lock Solution, 2002"
 [2] M. Allen, "Infections against dialysis catheter-related bacteremia, 2002"
 [3] M. C. H. de Jager, "Prevalence of dialysis catheter-related sepsis with a coxide tamponade containing lock solution, 2004"
 [4] R. Soderstrom, "Incidence des infections du cathéter: observation sur 4 ans dans un centre de dialyse, 2004"
 [5] R. Klinger, "Bactériémie des cathéters de dialyse péritonéale: de nouvelles solutions ?"

**Théradiat S.A.S.**

4 bis rue Marthe Batié - 44700 ORVAULT
 Tél. 02 28 47 25 00 - Fax 02 28 01 75 53
vente@theradial.com • www.theradial.com
 Certification ISO 9001 : 2000 194252

Annexe 5



LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Afssa – Saisine n° 2002-SA-0260

Maisons-Alfort, le 5 mai 2003

AVIS*

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à l'évaluation de à l'emploi de taurine, D-glucuronolactone, de diverses
vitamines et de caféine (à une dose supérieure à celle actuellement admise dans
les boissons) dans une boisson dite « énergétique »**

Par courrier reçu le 2 octobre 2002, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 27 septembre 2002 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation relative à l'emploi de taurine, D-glucuronolactone, de diverses vitamines et de caféine (à une dose supérieure à celle actuellement admise dans les boissons) dans une boisson dite « énergétique ».

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 20 février 2003, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant le produit :

Il s'agit d'une boisson dite « énergisante » ou « énergétique » contenant notamment cinq vitamines : vitamine PP (20,5 mg/ 250 ml), B₆ (5 mg/ 250 ml), B₅ (5 mg/250 ml), B₃ (1,5 mg/250 ml), B₁₂ (5 µg/250 ml), de la caféine (80 mg/ 250 ml), de la taurine (1000 mg/ 250 ml), et de la D-glucuro-γ-lactone (600 mg/ 250 ml). La boisson est présentée comme destinée particulièrement à soutenir l'activité physique et mentale en cas d'effort intense ; la population cible du produit est celle de sujets ayant une activité nocturne de loisir ou pour des raisons professionnelles, et des sportifs pendant et après un effort physique intense.

Considérant l'historique de l'évaluation du dossier :

La commercialisation du produit n'est pas autorisée en France à la suite d'un avis défavorable rendu par le Conseil supérieur d'hygiène public de France en 1996. Par ailleurs, l'évaluation menée par le Comité scientifique de l'alimentation humaine (CSAH) en 1999 a conclu à l'impossibilité d'assurer avec certitude que les teneurs de taurine et de D-glucuro-γ-lactone relevées dans le produit ne présentent aucun risque pour la santé ; il avait donc été recommandé de procéder à des études plus approfondies. Enfin, les données toxicologiques complémentaires évaluées en 2001 par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments souffraient d'un biais méthodologique lié à la privation des animaux de toute autre boisson que le produit testé et entraînant de nombreux effets indésirables chez l'animal ; en outre les doses testées ne permettaient de fixer un seuil maximum d'absorption quotidienne de la taurine et de la D-glucuro-γ-lactone chez l'homme.

Considérant les données de consommation :

Le pétitionnaire a réalisé des enquêtes de consommation des boissons dites « énergétiques » en Autriche qui montrent que 42 % de cette population consomment ce type de boissons au moins occasionnellement, et 12 % au moins une fois par semaine. Ces enquêtes de bonne qualité méthodologique et d'une puissance statistique suffisante montrent en outre que la consommation au 95^{ème} percentile des consommateurs réguliers (consommateurs consommant la boisson au moins une fois par semaine) est estimée à 1,4 canettes par jour soit 360 ml

* Cet avis intègre les modifications apportées par l'erratum du 30 janvier 2006 modifiant la date à laquelle a été établie la limite supérieure de consommation quotidienne de 200 mg de caféine par le CSHPF : 1996 au lieu de 1997.

77-31, avenue
du Général Leclerc
BP 19, 94701
Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 10
Fax 01 49 77 16 13
www.afssa.fr
SÉCURITÉ
FRANÇAISE

DERN/Var 20/nd.G

1 / 3

environ. Les apports au 95^{ème} percentile des consommateurs réguliers atteignent donc 1440 mg par jour en taurine et 864 mg par jour de D-glucurono- γ -lactone.

Considérant les besoins nutritionnels des populations visées :

Au regard des populations ciblées par la boisson, le terme « énergétique » fait l'amalgame entre d'une part un effet « stimulant » et d'autre part un apport favorisant l'effort ou la récupération après effort ; la boisson est donc censée viser deux groupes de populations ayant des besoins physiologiques différents :

✓ apport énergétique *strictu sensu*

Les apports en glucides liés à la consommation d'une canette sont faibles (117 kcal/canette), ce qui implique la consommation de nombreuses canettes pour obtenir un effet sur la glycémie et/ou les réserves de glycogène soit pendant la phase d'effort, soit pendant la phase de récupération.

✓ apports en vitamines

Il n'existe pas d'étude démontrant une insuffisance d'apport des vitamines contenues dans la boisson chez les populations ciblées – en particulier, les besoins en ces vitamines ne sont pas modifiés chez les sujets ayant une activité physique et sportive occasionnelle ; de plus les doses contenues dans la boisson sont très élevées (100% des ANC pour la vitamine B₂, au-dessus de la limite de sécurité si les ANC sont couverts par l'alimentation pour la vitamine PP et la vitamine B₆) ;

✓ apports en taurine

La taurine est un acide aminé synthétisé par l'organisme (sa voie de synthèse est immature chez le nouveau-né) à partir de la méthionine et de la cystéine, il est également apporté par l'alimentation (cet apport serait de 0,1 à 1g par jour). Les effets rapportés de la taurine et discutés dans l'avis du CSHPF du 5 juillet 1996 sont divers et nombreux (régulation du volume cellulaire, propriétés anti-oxydantes, intervention potentielle à de nombreux niveaux dans les fonctionnements cellulaires). La taurine est nécessaire à la conjugaison des acides biliaires, elle est conditionnellement indispensable chez le prématuré pour la maturation de la rétine. Des apports importants chez l'adulte sont très rapidement éliminés par voie urinaire sans bénéfice démontré pour la santé ou pour la performance (avis CEDAP 12 mai 1993). Aucune action spécifique n'a été mise en évidence par les études scientifiques disponibles sur les performances sportives ; enfin, aucune étude ne montre de carence ni d'autre forme d'insuffisance d'apport en taurine chez les populations ciblées par la boisson dans des conditions d'alimentation normales.

✓ apports en caféine

L'apport en caféine est comparable à celui provenant de boissons telles que le café ou le thé (en considérant qu'une consommation modérée correspond à 2 à 3 tasses de café par jour) ; des effets adverses peuvent cependant apparaître chez certains individus à partir de 2 tasses de café (100 à 160 mg de caféine) soit la consommation de 500 ml de la boisson. Ces effets (discutés en 1997 par le CSHPF), qui peuvent notamment être des tremblements, de l'anxiété, de la colère, de l'irritabilité, peuvent être considérés comme indésirables au regard de la cible d'individus ayant une activité nocturne intense visée par le pétitionnaire. Par ailleurs, en augmentant l'excrétion urinaire de calcium, magnésium, sodium, et de chlore, la caféine favorise les effets contracturants chez le sportif. L'apport de caféine par la boisson augmente également la susceptibilité au contrôle antidopage, positif à partir de 3 mg/kg. Une limite supérieure de consommation quotidienne de 200 mg de caféine a été établie par le CSHPF en 1996.

Considérant les études de toxicocinétique et de toxicité subaiguë de la taurine et de la glucurono- γ -lactone chez le rat :

✓ Taurine

Des augmentations et des diminutions significatives sont observées à différents temps d'analyse chez les mâles ou les femelles sur les paramètres suivants :

- paramètres hématologiques (hémoglobine, plaquettes, hématocrite) ;
- paramètres sériques (chlore, triglycérides, sodium, glucose, cholestérol, transaminases hépatiques).

Une diminution significative de faible amplitude est également relevée sur le poids relatif moyen de la thyroïde et des parathyroïdes.

Enfin, des effets sont observés sur le comportement des animaux. Entre 1h et 2h après administration, quelques animaux présentent une mastication importante de leurs membres, nécessitant la mise en place de protections individuelles pour éviter les automutilations. Des effets significativement différents sont également observés entre les lots testés et les lots contrôles : une hyperactivité qui pourrait augmenter avec la dose et qui continue à exister dans le temps, une crainte vis-à-vis de l'expérimentateur, et une grande sensibilité au bruit. Il est relevé chez quelques animaux à la dose maximale et à différents temps de l'expérience, des comportements « bizarres » : sauts, attaques, ou encore un mâchonnement important.

Le tableau clinique observé, complexe et diffus, met notamment en évidence un effet neuro-moteur de la taurine.

✓ D-Glucurono-γ-lactone

L'étude de toxicité subaiguë montre avant tout un effet de la D-glucurono-γ-lactone au niveau rénal chez le mâle et chez la femelle. En effet, l'analyse microscopique montre une vacuolisation cytoplasmique de la papille rénale, une hyperplasie épithéliale, une pyélite, et la présence d'exsudat purulent aux doses de 600 et 1000 mg/kg po/j dans 1 ou 2 reins et pour 50 % des animaux. Le phénomène s'accroît avec la dose chez les mâles et les femelles, il est significatif chez les femelles dès 300 mg/kg poids corporel/j.

En conclusion, l'Afssa estime que les études présentées apportent des compléments d'information importants, elle estime que :

- les enquêtes de consommation montrent que la consommation de ce type de boisson peut être élevée ;
- l'intérêt nutritionnel de la boisson pour les populations ciblées n'est pas démontré ;
- les données expérimentales toxicologiques ne permettent pas de se prononcer sur l'innocuité de la taurine et de la D-glucurono-γ-lactone, elles apportent à *contrario* des éléments de suspicion de toxicité rénale pour la D-glucurono-γ-lactone et d'effets neuro-comportementaux indésirables, sinon durables du moins transitoires, de la taurine. Enfin, l'effet de la taurine sur la glande thyroïde mériterait d'être approfondi.

Martin HIRSCH

Annexe 6

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat scientifique : Amandine COCHET (InVS)

CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims,
CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse MSA
Alssa, Afssaps, Afsset, InVS
DCS

Suivi prospectif des effets indésirables liés à la consommation de boissons énergisantes

Rapport après 5 mois de commercialisation

fait à la demande du Ministère de la Santé

Rapporteur : Jocelyne Arditti - CAPTV de Marseille

Tél. : 04 91 75 25 25 ; mél : jocelyne.arditti@ap-hm.fr

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les Centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers.

Validation

Ce rapport a été :

- relu par : Sébastien La Vieille, Robert Garnier, Philippe Saviuc, Agnès Lefranc, Amandine Cochet
- validé par la cellule opérationnelle le 23/02/2009

Difusion

DGS, CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CTV Grenoble, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CTV Reims, CAPTV Rennes, CTV Rouen, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse, Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, MSA.

Contexte

La nouvelle formulation du Red Bull avec taurine est commercialisée en France depuis le 15 juillet 2008 (composition : voir annexe 1).

À la demande du Ministre de la Santé (annexe 2), l'InVS, en collaboration avec l'Afssa, a mis en place une surveillance active, via les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV), des signalements des effets indésirables liés à la consommation de boissons énergisantes et, en particulier, de la boisson Red Bull. La coordination de cette enquête a été assurée par le CAPTV de Marseille.

Dans un premier temps, une interrogation de la Base nationale des cas d'intoxications (BNCI) du système d'information des centres antipoison (SICAP) a permis de recenser rétrospectivement les cas signalés aux CAPTV, liés à la consommation de boissons énergisantes de janvier 2006 à juin 2008. Ce rapport ne modifiait pas les conclusions de l'évaluation réalisée en 2006 : tous les cas étaient bénins et la symptomatologie présentée pouvait être expliquée par la caféine présente dans Red Bull ou les autres produits consommés simultanément.

Dans un deuxième temps, une enquête prospective a été mise en place le 15 juillet 2008 afin de renseigner les cas signalés aux CAPTV en lien avec la consommation de Red Bull et d'autres boissons énergisantes. Ce rapport présente le bilan de cette étude prospective au 31 décembre 2008.

Méthode

Un recueil prospectif de tous les cas d'exposition (avec et sans symptômes) au Red Bull ou à d'autres boissons énergisantes, survenu entre le 15 juillet (date de commercialisation du Red Bull avec taurine en France) et le 31 décembre 2008 a été réalisé.

L'interrogation de la Base nationale des produits et composition (BNPC) du SICAP a permis de déterminer la liste des préparations éligibles. La sélection des boissons énergisantes étudiées a été faite en concertation avec l'Afssa sur les critères suivants :

1. Composition : a minima, présence de caféine avec ou sans extraits de guarana avec ou sans présence de taurine ;
2. Présentation : liquide (à la vente) ;
3. Conditionnement : canettes métal, bouteilles (évocateur d'un usage "festif") ;
4. Circuit de distribution : en France, en magasin.

Une fiche de recueil a été élaborée par le CAPTV de Marseille et validée par le Comité de coordination de toxicovigilance (annexe 3). Cette fiche a été adressée à tous les CAPTV. Pour chaque cas d'exposition à l'une des boissons identifiées, il était demandé aux CAPTV de renseigner cette fiche et de la transmettre au CAPTV de Marseille.

Une sensibilisation des professionnels de santé, urgentistes et SOS Médecins, a été réalisée via la Société française de médecine d'urgence (SFMU) et les têtes de réseaux en contact avec l'InVS afin de les inciter à contacter leur centre antipoison régional pour tout patient présentant des effets indésirables possiblement liés à la consommation d'une boisson énergisante.

Les centres antipoison européens ont été invités en utilisant la liste de diffusion de l'EAPCCT (European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists) à transmettre les éléments dont ils auraient connaissance concernant la toxicité de ce type de produits.

Un cas non notifié aux CAPTV a fait l'objet d'une publication dans la presse destinée au grand public. Le journal a été contacté pour remonter à la source et tenter d'obtenir une observation médicale.

Un autre cas a été signalé par un particulier qui en avait eu connaissance, mais ne disposait pas d'informations médicales. De même, des contacts ont été pris pour obtenir les informations nécessaires à sa validation.

Résultats

• Cas recensés les centres antipoison et de toxicovigilance

Les dix centres antipoison et de toxicovigilance français ont participé à l'étude.

Au cours de la période d'enquête du 15 juillet au 31 décembre 2008, 24 cas d'exposition à des boissons énergisantes signalés aux CAPTV ont été recensés, parmi lesquels 23 cas impliquaient le Red Bull :

- 4 cas de consommation sans signe clinique ;
- 4 cas où le lien entre consommation et signes cliniques est improbable (lithiase rénale, urticaire 10 jours après l'exposition, crise convulsive généralisée après un accident de la voie publique avec traumatisme crânien, problème infectieux ...)
- 2 cas d'arrêt cardio-circulatoire où le lien causal avec la consommation de Red Bull est également douteux :
 - o un homme de 23 ans ayant consommé 3 à 4 verres d'un mélange de vodka et de Red Bull dans une discothèque a fait un arrêt cardiocirculatoire. Un massage cardiaque a été commencé dans les secondes suivant la perte de connaissance. A l'arrivée des secours le patient était en fibrillation ventriculaire et a reçu deux chocs électriques externes qui ont permis de récupérer un rythme sinusal. A l'arrivée à l'hôpital, deux heures après l'épisode initial, il était dans un coma profond (score de Glasgow 3/15, mais sédaté par midazolam) ; on observait une acidose mixte (pH : 7,08 ; bicarbonates : 20 mmol/L ; PaCO₂ : 62 mm Hg), avec une hyperlactacidémie (10,5 mmol/L). L'ECG était considéré comme normal ; la troponine initialement normale s'est secondairement élevée (jusqu'à 44,2 µg/L). L'alcoolémie était de 1,2 g/L à l'arrivée à l'hôpital ; les recherches de méthylecgonine, d'amphétamines, d'opiacés, de cannabinoïdes et plus largement d'agents arythmisants ou cardiotropes (par HPLC-DAD et GC-MS) dans les urines ou le plasma prélevés lors de la prise en charge médicale étaient négatives. La concentration sérique de taurine était physiologique. La caféine était détectable dans le plasma, mais sa concentration n'était pas très élevée (dosage semi-quantitatif). Au cours des heures suivantes, une coronarographie n'a pas montré d'anomalie. A distance de l'accident, les explorations cardiologiques ont révélé un syndrome de Wolff-Parkinson-White (onde delta en D1, VI et V2-V6). Le malade a conservé des séquelles neurologiques de l'arrêt cardiocirculatoire initial. In fine, il s'agit donc d'un syndrome de préexcitation compliqué d'une fibrillation ventriculaire, qui pourrait éventuellement avoir été facilité par la prise de caféine.
 - o un homme de 42 ans alcool-tabagique, consommateur occasionnel de cannabis, a fait un arrêt cardiaque dans une discothèque après avoir consommé une quantité indéterminée de Red Bull. Un massage cardiaque externe aurait été commencé moins d'une minute après la perte de connaissance. Après l'administration d'oxygène et d'adrénaline et la réalisation d'un choc électrique externe, on a observé une reprise de l'activité cardiaque, 30 minutes après le malaise initial. A l'arrivée en milieu hospitalier, le malade était tachycarde, en fibrillation auriculaire, avec une pression artérielle normale (122/51 mm Hg). Le score de Glasgow était de 3/15. Le bilan biologique montrait une acidose mixte (pH : 7,18 ; bicarbonates : 16 mmol/L ; PaCO₂ : 45 mm Hg), avec une hyperlactacidémie (9,87 mmol/L). L'ECG révélait un discret sous-décalage du segment

ST, dans toutes les précordiales. La troponine était élevée (1,9 µg/L). La recherche de barbituriques, de benzodiazépines et d'antidépresseurs tricycliques dans le sang était négative. L'alcoolémie était de 0,36 g/L. Au cours des heures suivantes, une coronarographie n'a pas montré d'anomalie, un examen tomodensitométrique cérébral, sans injection a révélé un œdème cérébral diffus sans signe d'engagement. L'évolution a été défavorable avec passage en état de mort encéphalique et décès à J11. In fine, il s'agit d'un arrêt cardiocirculatoire survenu chez une homme d'une quarantaine d'années sans antécédent cardiaque connu. Le Red Bull contient de la caféine et les intoxications massives par la caféine peuvent se compliquer de troubles de l'excitabilité cardiaque ; la gravité de l'intoxication par la caféine n'est pas évaluable, car il n'a pas été possible de faire de dosage plasmatique. Certaines drogues illicites possiblement consommées dans les discothèques (amphétamines, cocaïne) sont potentiellement responsables de troubles paroxystiques du rythme cardiaque. Elles n'ont pas été recherchées dans les liquides biologiques du malade.

- 13 cas d'imputabilité au moins possible ou probable pouvant être liés à la consommation de Red Bull :
 - o 10 cas avec consommation de Red Bull seul
 - o 2 cas avec consommation de l'association Red Bull – alcool
 - o 1 cas avec consommation concomitante de Red Bull avec une autre boisson énergisante, elle aussi visée par cette étude.

Les 13 cas d'imputabilité au moins possible, pouvant être liés à la consommation de Red Bull sont détaillés tableau 1. La majorité des cas concerne de jeunes adultes (10 cas entre 23 et 33 ans), dont une majorité d'hommes (8/10).

Tableau 1. Observations liées à la consommation de Red Bull.

Sexe / Age	Circonstances d'exposition particulières	Symptômes	Quantité absorbée
F / 21 ans		Tachycardie, anxiété, céphalées	1 canette
M / 32 ans	Consommateur régulier de Red Bull	Anxiété, douleurs abdominales, vomissements	1 canette
M / 26 ans		Tachycardie, paresthésies du bras gauche	6 canettes
M / 21 ans	Polyconsommation Red Bull - alcool	Agitation, coma hypertonique, myoclonies, tachycardie, fébricule à 38,3°C, alcoolémie 2 g/L à la 6 ^{ème} heure.	6 canettes + alcool (quantité inconnue)
M / 33 ans	Polyconsommation Red Bull - alcool	Tremblements, agitation, ébriété, confusion	4 canettes + alcool (quantité inconnue)
M / 26 ans*	Epilepsie traitée	Crise tonico-clonique généralisée (contexte de dette de sommeil et d'oubli de prise de son traitement) le lendemain d'une consommation de Red Bull	4 canettes
M / 25 ans*	Epilepsie non explorée et non traitée	Crise tonico-clonique généralisée (contexte de dette de sommeil et de stress (examen))	2 canettes le matin
F / 23 ans*	Anorexie ; épilepsie traitée par Lamictal® ; travaille de nuit	« Myoclonies épileptiques », tachycardie, angoisses	2 canettes par jour depuis 3 à 4 jours
M / 21 ans*	Aucun antécédent	Crise tonico-clonique généralisée au réveil	1 à 2 canettes par jour de Red Bull et de Dark Dog
M / 23 ans		Tachycardie	2 canettes
M / 20 mois		Agitation	2 gorgées
M / 13 ans		Céphalées, agitation, tachycardie	4 canettes
F / 12 ans	Interne dans un collège	Tachycardie duré 3 h	7 canettes

*Ces 4 cas ont été notifiés par la même équipe médicale hospitalière

F : féminin ; M : masculin

Le 24^{ème} cas impliquait l'une des autres boissons énergisantes mentionnées dans le questionnaire figurant en annexe 2, sans association avec le Red Bull : un homme de 41 ans a présenté des vertiges, des nausées et des vomissements après la consommation de 2 canettes de Burn Energy Drink (sans taurine).

- **Cas rapportés dans la presse ou par le public**

L'InVS a identifié dans la presse le signalement d'un cas de décès survenu dans l'ouest de la France chez une adolescente de 16 ans qui avait consommé 2 vodka-Red Bull dans une discothèque. Un article paru dans Ouest France le 14 décembre 2008 précise que des analyses toxicologiques réalisées dans un cadre médico-légal seraient en cours pour déterminer ce que la jeune fille a pu consommer dans la soirée. Aucune information complémentaire n'a pu être obtenue malgré les contacts pris auprès du journal.

Un message électronique, adressé par un particulier, a signalé à l'InVS le cas d'un jeune homme de 26 ans qui avait consommé 3 vodka-Red Bull au cours d'une soirée et qui a été retrouvé décédé dans son lit vers 5 h du matin ; une autopsie aurait été pratiquée. Aucun renseignement complémentaire n'a pu être obtenu malgré une intervention auprès de l'expéditeur du message.

- **Hors période d'enquête : 3 observations d'accident vasculaire cérébral ont été rapportées**

- cas 1 : 13 juillet 2008 (Limoges)

Une jeune fille de 15 ans au retour d'une soirée en discothèque, vers 6 heures du matin, présente une chute avec déviation vers la gauche et impossibilité de se relever. Elle est hospitalisée dans un service d'urgences vers 9 heures pour une hémiplégie gauche.

L'interrogatoire permet de retrouver la consommation de Red Bull sans taurine dans le mois précédent, la veille et le soir même. Aucune autre consommation n'est signalée. L'imagerie confirme un AVC ischémique avec présence d'un thrombus. Le diagnostic est en faveur de maladie auto-immune de type CREST syndrome (forme particulière de sclérodémie). Le 23 juillet, la patiente est transférée dans un service de rééducation sans aucune récupération sur le plan moteur.

- cas 2 : 15 juin 2008 (Bobigny)

Un homme de 26 ans est hospitalisé à 2 heures du matin dans un service d'urgences puis dans un service de neurologie. Il présente un tableau de dysarthrie avec une paralysie faciale centrale droite. Un antécédent d'AVC familial chez la grand-mère maternelle, survenu à l'âge de 45 ans, est à noter.

L'interrogatoire permet de retrouver la consommation :

- de Red Bull avec taurine, d'origine polonaise, acheté dans une épicerie près de son domicile, à raison de 3 canettes par jour au cours de la semaine précédente ;
- de cannabis à raison de 2 à 3 joints par jour depuis 4 ans.

L'imagerie confirme un AVC ischémique sylvien superficiel gauche. Le bilan étiologique est négatif. Le 31 juillet, le patient présente une discrète dysarthrie séquellaire.

- cas 3 : 18 août 2007 (Wattrelos)

Un homme de 22 ans est hospitalisé dans une unité d'orientation neurologique pour troubles du langage, céphalées et désorientation temporo-spatiale d'apparition brutale le matin.

L'interrogatoire permet de retrouver la consommation de Red Bull avec taurine, acheté en Belgique : une canette la veille en fin d'après midi et une demi canette 6 jours auparavant (consommation à visée psychostimulante).

L'imagerie objective un petit AVC cortical de l'hémisphère gauche. Le bilan étiologique est négatif. Le patient a été revu à plusieurs reprises en consultation. L'évolution est favorable.

Ces observations d'AVC chez des patients jeunes ont amené l'InVS à consulter les données du PMSI¹ pour estimer le nombre d'hospitalisés pour AVC chez les patients âgés de moins de 45 ans. En 2005, le taux d'hospitalisation était de :

- 4,3 /100 000 (n=854) pour les patients de moins de 25 ans
- de 25 /100 000 chez les patients entre 25 et 44 ans (n=4332).

Le sondage effectué auprès des Centres antipoison européens a produit les résultats suivants : des centres de Grande-Bretagne, Danemark, Suède et de Hollande n'ont signalé aucun cas d'AVC après consommation de Red Bull.

L'Institut fédéral allemand en charge de l'évaluation du risque (BfR), dans son rapport du 13 mars 2006, ne signale également aucun cas semblable [2].

Discussion

Pendant les 5 premiers mois de la commercialisation en France du Red Bull avec taurine (15 juillet au 31 décembre), 23 cas d'exposition ont fait l'objet d'une notification à l'un des centres antipoison et de toxicovigilance français ; un seul autre cas impliquait une autre boisson énergisante.

Pour ce qui concerne le Red Bull :

- quatre des cas notifiés étaient asymptomatiques et dans 6 autres, l'existence d'un lien entre les effets décrits et l'exposition au Red-Bull était douteuse ou pouvait être écartée ;
- dans 13 des cas, l'imputabilité des troubles rapportés au Red Bull était possible ou probable :
 - dans 6 d'entre eux, les effets décrits ont, pour la plupart, été déjà associés à la prise de Red Bull et semblent pouvoir être imputés à la caféine (céphalées, douleurs abdominales, vomissements, tachycarde, agitation, confusion, anxiété, tremblements...) [1] ;
 - dans 2 d'entre eux, les symptômes pouvaient être en grande partie expliqués par la consommation concomitante d'alcool ;
 - dans l'un d'entre eux, des paresthésies latéralisées (bras gauche) sont signalées chez un sujet de 26 ans après la consommation de 6 canettes ; ce type d'effet n'avait, à notre connaissance, jamais été rapporté ; il peut faire évoquer un accident ischémique transitoire ;
 - dans 4 autres, des crises convulsives sont décrites. Trois de ces patients étaient des épileptiques connus et un facteur de risque a été retrouvé chez 2 d'entre eux (épilepsie non traitée, oubli de traitement, manque de sommeil). Le quatrième consommateur âgé de 21 ans n'avait pas d'antécédent connu. L'hypothèse de l'abaissement du seuil épileptogène par le Red Bull est plausible, mais d'autres explications possibles, telles que la prise concomitante non recherchée ou non avouée d'autres substances (médicaments, alcool, drogues illicites...), n'ont pas été éliminées.

Par ailleurs, 3 cas d'accident vasculaire cérébral, survenus chez des consommateurs de Red Bull âgés de moins de 30 ans, avant la mise sur le marché français de la préparation avec taurine, ont été notifiés pendant les 2 premiers mois de la période d'enquête. Dans un cas (cas n°1), c'est du Red Bull sans taurine qui était impliqué ; le diagnostic était en faveur d'une maladie auto-immune. Dans les deux autres cas, il s'agit de Red Bull avec taurine (importé de Pologne dans le cas n°2 et de Belgique dans le cas n°3), et le bilan étiologique s'est révélé négatif.

¹ PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information qui recense la totalité des séjours dans les établissements hospitaliers publics et privés français ainsi que le diagnostic principal qui leur est associé.

Dans ces 3 observations, la responsabilité du Red Bull est douteuse. Ce type d'accident n'a pas été rapporté dans les centres antipoison de plusieurs pays voisins de la France ; par ailleurs, comme les accidents vasculaires cérébraux, même rares chez les individus jeunes, ne sont pas exceptionnels (environ 5000 cas par an chez les moins de 45 ans), l'association entre Red Bull et AVC pourrait n'être qu'une coïncidence.

Un certain nombre de points doivent être notés concernant les résultats de la surveillance mise en place :

- le nombre de cas rapportés de troubles associés à la consommation de Red Bull est faible, alors que plusieurs réseaux avaient été mobilisés, et que les structures concernées par la mise en place de cette surveillance en avaient été informées. Ce résultat, associé à l'absence de signalement de cas d'intoxication aiguë dans des pays européens dans lesquels le Red Bull avec taurine est commercialisé depuis plus longtemps (ce que confirme les réponses parvenues de centres antipoison européens), plaide en faveur de l'absence / du faible impact immédiat des expositions au Red Bull ; tous les signes présentés d'imputabilité au moins possible pouvaient être expliqués par la caféine contenue dans la boisson ou par la consommation concomitante d'alcool ;
- le Red Bull est fréquemment consommé en association avec de l'alcool [3]. Deux des cas d'imputabilité possible ou probable documentés ici correspondent à cette situation. Mais les données issues des centres antipoison ne permettent pas par leur nature d'établir ou d'éliminer une éventuelle augmentation de fréquence des intoxications éthyliques aiguës qui pourraient résulter de la consommation de Red Bull mélangé à de l'alcool ;
- un cas de paresthésies latéralisées et 3 accidents graves du même type (accident vasculaire cérébral, même si dans ces 3 derniers cas, l'existence d'un lien avec la consommation de la boisson énergisante est douteuse) ont été notifiés spontanément. Quatre cas de crises d'épilepsie ont été signalés par le même service de neurologie durant les 2 premiers mois de l'étude. Deux cas avec d'arrêt cardiocirculatoire d'imputabilité douteuse ont été notifiés durant les 3 derniers mois de l'étude. Ces associations, chacune regroupées sur de brèves périodes, concernant des pathologies différentes, impliquant des mécanismes différents, sont vraisemblablement des coïncidences ; elles soulèvent néanmoins la question de maintenir une surveillance active, conduisant à démasquer à nouveau de telles coïncidences ;
- le dispositif mis en place ne pouvait permettre que de détecter des effets à court terme de la consommation de Red Bull, alors que c'est l'absence de données sur les effets des expositions « chroniques » (ici répétées et prolongées) de la taurine et de la glucuronolactone qui avait motivé les réserves de l'Afssa (pas de possibilités d'établir de doses sans effet et les limites de sécurité pour ces 2 substances [3]) ;

Une évaluation de risque concernant notamment la taurine a été publiée récemment, affirmant la sécurité de doses journalières de 3 g/j [4]. En l'absence d'études animales contributives, les auteurs ont revus et sélectionnés une douzaine d'études humaines jugées pertinentes. Comme aucune de ces études, à la suite d'expositions jusqu'à 12 g par jour et jusqu'à 12 mois, ne montraient des effets indésirables communs (donc ni NOEL, ni LOEL), les auteurs ont sélectionné l'étude jugée robuste en terme de doses, longueur d'administration, effectifs, design (contrôle et randomisation) et ne montrant pas d'effet (Observed Safe Level ou Highest Observed Intake) ;

Enfin, suite à une demande de la Commission européenne, l'Efsa (Autorité européenne de sécurité des aliments) a publié le 15 janvier 2009 un avis scientifique concluant que l'exposition à la taurine et au d-glucuronolactone via la consommation régulière de boissons énergétiques ne devait pas susciter d'inquiétude en termes de sécurité.

Conclusion

Malgré le dispositif mis en place, la surveillance active n'a relevé qu'un faible nombre de cas d'intoxication aiguë par Red Bull. Les signes présentés peuvent être liés à la présence de caféine ou à la consommation concomitante d'alcool. Globalement, il n'y a pas de preuve d'effets aigus indésirables de la consommation du Red Bull autres que ceux éventuellement dus à la caféine. La surveillance active a permis la remontée d'associations entre consommation de Red Bull et différentes pathologies graves mais fréquentes ; aucun signal n'est parvenu des autres pays européens ; les associations rapportées au système français de toxicovigilance ne sont probablement que des coïncidences.

Ce dispositif dans sa nature ne permettait pas de détecter spécifiquement d'éventuels effets liés à une consommation chronique de Red Bull. En revanche, les résultats d'une évaluation de risque visant la taurine, récemment publiée, comme un avis de l'agence européenne du 15 janvier 2009 concernant la taurine et la glucuronolactone, tous deux contenus dans le Red Bull, vont dans le même sens quant à la sécurité de la consommation de cette boisson.

En conséquence, le comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) propose d'informer les urgentistes et les neurologues des résultats de cette enquête et de maintenir une surveillance passive des expositions aux boissons énergisantes, et notamment le Red Bull, par le biais de la programmation d'interrogations périodiques rétrospectives du système d'information des CAPTV.

Références

1. Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV). Recensement des dossiers des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) dans lesquels la boisson Red Bull est impliquée - 2006-2008. 9 juin 2008.
2. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). New human data on the assessment of energy drinks. BfR information N° 016/2008, 13 March 2008.
3. Avis de l'Afssa relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation d'une boisson présentée comme « énergisante » additionnée de substances autres qu'additifs technologiques : taurine, D-glucuronolactone, inositol, vitamines B2, B3, B5, B6 et B12. Saisine n° 2006-SA-0236, Maisons-Alfort, 9 novembre 2006.
4. Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine. Regul Toxicol Pharmacol 2008; 50(3): 376-399.
5. Avis de l'Efsa. Utilisation de la taurine et de la D-glucurono-γ-lactone en tant que composant de boissons dites « énergisantes ». Avis du groupe scientifique sur les additifs alimentaires et les sources de nutriments ajoutés aux aliments. Question n° EFSA-Q-2007-113, 15 janvier 2009.
http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efs_a_locale-1178620753816_1211902327742.htm.

PETTON Cécile

LA TAURINE: POINT SUR SES PROPRIETES ET SON UTILISATION EN 2011

Resumé de la thèse :

La taurine est au centre de nombreuses polémiques depuis plusieurs années du fait de sa présence dans la composition de la fameuse boisson énergétique « le Red Bull ».

Pourtant la taurine est une substance chimique souvent méconnue du grand public ainsi que de nombreux professionnels de santé. Elle entre dans la composition de plus de 300 spécialités présentent en pharmacie, que ce soit du lait pour enfants aux compléments vitaminiques en passant par les solutés de nutrition entérale.

C'est pourquoi il semble intéressant de faire un point sur les propriétés biologiques et les utilisations thérapeutiques de cet acide aminé.

MOTS CLES : - TAURINE
- PROPRIETES
- UTILISATION
- THERAPEUTIQUE

JURY

PRESIDENTE : Mme. Nicole Grimaud, Professeur de Pharmacologie,

Faculté de pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Alain PINEAU, Professeur de toxicologie

Faculté de pharmacie de Nantes

Mme Sophie BERTHOMIER-PICOT, Pharmacien

Pharmacie du Pays de Retz, 15 r du Bon Port 44580 Bourgneuf en Retz