Université de Bordeaux

U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

Année 2014 **Thèse n°52**

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 06 juin 2014 à Bordeaux

Par

Aurélie TRICOULET

Née le 29 mars 1989 à Évreux (Eure)

Les sodas à base de cola :

Des recettes secrètes au service de la médecine, à consommer avec modération

Membres du jury :

Mr GUYOT Michel……Président et Directeur de thèse

Mr COURTOIS Arnaud……Juge

Mme MONÉDIÈRE Odile………Juge

Remerciements

À Nicolas, mon n'amour

Nos deux chemins se sont croisés en deuxième année de pharmacie pour fusionner et ne former qu'une seule et même route menant au bonheur et à l'amour, je t'aime mon ♥

À mon papa Pascal parti trop tôt

Tu rêvais que je devienne pharmacien(ne) et tes rêves sont devenus réalité

À ma maman Evelyne et ma petite sœur Julie

Vous m'avez soutenu jusqu'à cette dernière ligne droite, merci ! Je vous aime

À ma belle-famille, *ma belle-maman Christiane, mon beau-papa Axel, ma belle-sœurette Gaelle, Jack, Mireille, ma belle-mamie Arlette et mes belles-cousines, Juliette et Cyrielle*

Vous faites désormais partie de ma famille pour toujours et pour ma plus grande joie

À ma meilleure amie Nadège et son compagnon Kévin

Nous étions destinés à nous rencontrer... Vous êtes ma deuxième famille

À mes amis rencontrés sur les bancs de la fac, *Clotilde, Laetitia, Julie, Sarah, Juliette, Vincent, Marie-Anne, Bertrand, Xavier, Audrey*

À mes amis, *Amandine, Julien, Vivien, Damien, Jérémy, Stéphane, Sofiane*

À mes collègues d'hier et d'aujourd'hui, *Aurore, Laurent, Marie-Pierre, Lydie, Sandrine, Marie, Virginie, Brigitte, Anne-Marie, Mireille*

Vous m'avez tout appris sur la vie officinale, merci pour votre formation et vos conseils

À mon président et directeur de thèse

Monsieur le Professeur Michel GUYOT,

Maitre de Conférences Universitaire de Bordeaux, Laboratoire de Pharmacie Galénique et de Biopharmacie, UFR des Sciences Pharmaceutiques

Responsable de la filière officine

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon président et directeur de thèse,

ainsi que de m'avoir guidé au-cours de cette année afin de finaliser cette thèse.

À mes juges

Monsieur Arnaud COURTOIS,

Maitre de Conférences Universitaire de Bordeaux, Laboratoire de Toxicologie et Hygiène Appliquée, UFR des Sciences Pharmaceutiques

Membre du Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux – CRCTB

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse,

afin d'évaluer mon travail de recherche bibliographique sur les boissons à base de cola.

Madame Odile MONÉDIÈRE,

Pharmacien d'officine

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre officine quand je n'étais qu'étudiante. Vous m'avez transmis, avec votre équipe, les ficelles du métier et la maîtrise du conseil officinal. Je suis ravie que vous ayez acceptée de lire et de juger ma thèse.

Sommaire

Introduction..... 14

Chapitre 1 - Historique.....16

1 L'histoire du Coca-Cola®.....17

1.1 Une inspiration corse….....17

1.2 L'histoire continue aux Etats-Unis.....18

1.3 Une apogée extraordinaire.....19

2 L'histoire parallèle du Pepsi-Cola®.....20

2.1 Un commencement flou ….....20

2.2 Des faillites successives avant le succès mondial.....21

3 Une ribambelle de boissons similaires : les altercolas.....22

3.1 Dr Pepper®, un cas à part.....23

3.2 Virgin Cola®, le principal cola concurrent.....25

3.3 Les altercolas d'alternative culturelle.....25

3.3.1 Le cola alternatif local.....25

3.3.2 Le cola alternatif identitaire.....26

3.3.3 Le cola alternatif politique.....27

3.4 Les altercolas équitables.....27

3.5 Le cas des faux altercolas.....28

3.5.1 Le Thums Up® indien.....28

3.5.2 L'Inca Kola® péruvien.....28

3.6 Les OpenColas.....29

3.6.1 Les ingrédients du concentré aromatique.....29

3.6.2 L'obtention du sirop d'OpenCola.....29

3.6.3 La dilution finale.....29

Chapitre 2 – Ingrédients 30

1 Des recettes secrètes ?... 31

1.1 Les recettes de l'époque ? 31

1.2 Les recettes actuelles du XXI^{ème} siècle 33

1.2.1 Les constituants de la gamme Coca-Cola® 33

1.2.2 Les recettes de la gamme Pepsi-Cola® 39

1.2.3 Quelques altercolas 40

1.2.4 Une analyse chromatographique comparative des deux leaders 42

1.2.5 La relation entre l'analyse chromatographique et les ingrédients des colas 43

1.2.5.1 La Cannelle de Chine 44

1.2.5.2 L'Oranger amer ou Bigaradier 44

1.2.5.2.1 Les fruits: les Oranges amères 44

1.2.5.2.2 Les rameaux : le Petit Grain bigarade 44

1.2.5.2.3 Les fleurs : le Néroli 44

1.2.5.3 Le Citron 45

1.2.5.4 La Lime 45

1.2.5.5 L'Oranger doux 45

1.2.5.5.1 Les feuilles 45

1.2.5.5.2 Les fruits : les Oranges 46

1.2.5.6 Le Mandarinier 46

1.2.5.6.1 Les feuilles 46

1.2.5.6.2 Les fruits : les Mandarines 46

1.2.5.7 La Muscade 46

1.2.5.7.1 La noix de Muscade 46

1.2.5.7.2 Le Macis 47

1.2.5.8 La Lavande 47

1.2.5.9 La Vanille 48

1.2.5.10 Le Gingembre 48

1.2.5.11 La Coriandre 48

1.2.5.12 Le clou de Girofle 49
1.2.5.13 La Cardamome 49
1.2.5.14 Les graines de Café 49
1.2.5.15 Conclusion 49

2 L'étude de l'arôme végétal 50
2.1 Les drogues excitantes 50
2.1.1 Les noix de kola 50
2.1.1.1 L'historique de la plante 50
2.1.1.2 Un peu de botanique 50
2.1.1.3 Les caractéristiques de la drogue 51
2.1.1.4 L'utilisation de la plante 52
2.1.1.4.1 L'usage traditionnel du kola en Afrique 52
2.1.1.4.2 Les utilisations historiques de la noix de kola en Afrique 53
2.1.1.4.3 La noix de kola en Europe et aux États-Unis 54
2.1.2 Les fèves de cacao 54
2.1.2.1 L'historique de la plante 54
2.1.2.2 Un peu de botanique 54
2.1.2.3 Les caractéristiques de la drogue 56
2.1.2.4 L'utilisation de la plante 57
2.1.2.4.1 L'usage traditionnel des fèves de cacao 57
2.1.3 Les feuilles de coca 59
2.1.3.1 L'historique de la plante 59
2.1.3.2 Un peu de botanique 59
2.1.3.3 Les caractéristiques de la drogue 60
2.1.3.4 Les propriétés de la feuille de coca décocaïnisée 60
2.1.4 Les graines de café 61
2.1.4.1 L'historique de la plante 61
2.1.4.2 Un peu de botanique 61
2.1.4.3 Les caractéristiques de la drogue 62

2.1.4.4 Les propriétés des grains de café 63
2.1.5 Les feuilles de maté 64
2.1.5.1 L'historique de la plante 64
2.1.5.2 Un peu de botanique 64
2.1.5.3 Les caractéristiques et les emplois de la drogue 65
2.2 Les drogues citriques 66
2.2.1 La lime 66
2.2.2 Le citron 67
2.2.3 La mandarine 67
2.2.4 L'orange douce 68
2.2.5 L'orange amère 69
2.3 Les épices et les aromates 70
2.3.1 La vanille 70
2.3.2 La cannelle 72
2.3.3 La muscade 73
2.3.4 Le clou de girofle 75
2.3.5 Le gingembre 76
2.3.6 Le zédoaire 77
2.3.7 La cardamome 77
2.3.8 L'acore 78
2.3.9 La coriandre 78
2.3.10 L'hysope 79
2.3.11 La lavande 80
2.3.12 Le mimosa 81
2.3.13 Le sureau 83
2.3.14 La caroube 84
2.3.15 Les groseilles 84

3 Les relations entre les extraits végétaux et les vertus des sodas 85

Chapitre 3 – Application thérapeutique 87

1 La prise en charge des gastro-entérites des enfants 88

1.1 Le Coca-Cola®, un soluté de réhydratation ? 89

1.1.1 Les recommandations générales de l'OMS 89

1.1.2 La composition parallèle du Coca-Cola® 92

1.1.3 L'usage du Coca-Cola® pour la réhydratation 94

1.1.4 Le cas du Coca-Cola® Light 95

1.1.5 Conclusion 95

1.2 Le Coca-Cola®, un anti-vomitif ? 96

1.2.1 Le Coca-Cola® : une composition semblable à l'Emetrol® 96

1.2.2 L'effet du sucre sur les vomissements 97

1.2.3 L'effet de l'acide phosphorique sur les vomissements 99

1.2.4 Une comparaison entre l'action de l'Emetrol® et du Coca-Cola® 101

1.3 Le Coca-Cola®, un anti-diarrhéique ? 103

1.4 Conclusion 103

2 Un traitement de divers troubles de la sphère digestive 104

2.1 Le Coca-Cola®, un traitement du reflux gastro-œsophagien ? 104

2.2 Le Coca-Cola®, un traitement des lésions caustiques de l'œsophage ? 105

2.3 Le Coca-Cola®, le premier choix pour dissoudre des bézoards ? 107

2.4 Conclusion 111

3 Une influence sur l'absorption médicamenteuse 112

3.1 Le Coca-Cola® et les antifongiques 112

3.2 Le Coca-Cola® et les sétrons 117

3.3 Le Coca-Cola® et le fer 119

3.4 Des limites de l'effet du Coca-Cola® sur l'absorption médicamenteuse 120

3.4.1 Le Coca-Cola® et les antiépileptiques 120

3.4.1.1 Le Coca-Cola® et la carbamazépine 120

3.4.1.2 Le Coca-Cola® et la phénytoïne 121

3.4.2 Le Coca-Cola® et l'ibuprofène 122
3.4.3 Le Pepsi-Cola® et la théophylline 125
3.5 Conclusion 127

4 Une méthode de contraception 128

5 Une solution d'irrigation des sondes 134
5.1 Le Coca-Cola®, un bon liquide d'irrigation ? 135
5.2 Le Coca-Cola®, un bon liquide de désobstruction ? 135
5.3 Conclusion 136

6 Conclusion 137

Chapitre 4 – Dangers pour la santé 139

1 Le gaz carbonique 140
1.1 L'additif E 290 140
1.1.1 Un intérêt sanitaire 140
1.1.2 Un intérêt gustatif 140
1.2 Un cas de gastrite emphysémateuse 141

2 Le sucre 142
2.1 La composition en sucres des colas 142
2.2 Le sucre et la cariogenèse 144
2.2.1 Les caries 144
2.2.2 Les colas et les caries 146
2.3 Le sucre et l'obésité 147
2.3.1 L'obésité 147
2.3.2 Le Coca-Cola® et le tissu adipeux 148
2.3.3 Les boissons gazeuses sucrées et l'obésité : des chiffres 150
2.4 Le sucre et le diabète 151

2.5 Le sucre et les risques cardiovasculaires 153
2.6 Le sucre et le syndrome métabolique 154
2.7 Le cas du fructose 154
2.8 Conclusion 155

3 Les édulcorants 156
3.1 L'aspartame, E 951 156
3.1.1 L'aspartame et l'innocuité préclinique 158
3.1.2 L'aspartame et l'excitotoxicité 158
3.1.3 L'aspartame et le cerveau 158
3.1.4 L'aspartame et le méthanol 159
3.1.5 L'aspartame et les effets indésirables anecdotiques 159
3.1.5.1 L'aspartame et les convulsions 159
3.1.5.2 L'aspartame et l'humeur, le comportement et la cognition 160
3.1.5.3 L'aspartame et les maux de tête 160
3.1.5.4 L'aspartame et les réactions allergiques 160
3.1.6 L'aspartame et les cancers 160
3.1.7 L'aspartame et les populations sensibles 161
3.1.8 L'aspartame et le système endocrinien 162
3.1.9 L'aspartame et les colas « Light » 162
3.2 L'acésulfame-K, E 950 163
3.2.1 L'acésulfame-K : une potentielle toxicité ? 163
3.2.2 L'acésulfame-K et les colas 164
3.3 Conclusion 164

4 Les acidifiants 165
4.1 L'acide phosphorique, E 338 165
4.1.1 L'acide phosphorique et les caries 165
4.1.1.1 L'effet du Coca-Cola® sur le pH salivaire 166
4.1.1.2 Le cas du Coca-Cola® Light 167

4.1.2 L'acide phosphorique et le système rénal 167
4.1.2.1 Le Coca-Cola® et l'acidité de l'appareil urinaire 168
4.1.2.2 Le Coca-Cola® et les calculs rénaux 170
4.1.3 L'acide phosphorique et le système digestif 171
4.1.3.1 Les colas et la vidange gastrique 171
4.1.3.2 Les colas, le reflux gastro-œsophagien et l'ulcère œsophagien 172
4.1.3.3 Les colas et l'ulcère gastrique 173
4.1.3.4 Les colas et l'ulcère duodénal 174
4.1.3.5 Conclusion 175
4.1.4 L'acide phosphorique et le métabolisme phosphocalcique 176
4.1.4.1 Les colas et les fractures osseuses chez les enfants et les adolescents 176
4.1.4.2 Les colas et la fragilité osseuse chez les femmes ménopausées 177
4.1.4.3 Les colas et les crises de tétanies hypocalcémiques chez l'enfant 179
4.1.4.4 Les colas et le métabolisme phosphocalcique 180
4.1.4.5 Conclusion 181
4.2 L'acide citrique, E 330 182
4.3 Le citrate de sodium, E 331 182
4.4 L'acide tartrique ou tartarique, E 334 182

5 La caféine 183
5.1 Un procès contre Coca-Cola® : la caféine mise en cause 184
5.2 Combien de caféine contiennent les colas ? 186
5.3 Le devenir de la caféine après l'ingestion de Coca-Cola® 187
5.3.1 Les propriétés pharmacocinétiques de la caféine 187
5.3.2 L'absorption de la caféine contenue dans le Coca-Cola® 188
5.4 L'influence de la caféine sur le métabolisme phosphocalcique 190
5.5 Les effets du Coca-Cola® liés à la caféine 191
5.5.1 Le Coca-Cola® et le système nerveux central 191
5.5.2 Le Coca-Cola® et le système cardio-vasculaire 192
5.6 La caféine, un intérêt gustatif ou une stratégie marketing ? 194

5.6.1 Plusieurs études comparatives de goût sur des consommateurs 194
5.6.2 Conclusion 195

6 Le colorant caramel 196
6.1 E 150a et E 150d 196
6.1.1 Le caramel ordinaire, E 150a 196
6.1.2 Le caramel au sulfite d'ammonium, E 150d 196
6.1.3 Les DJA des colorants caramels 196
6.2 Le colorant caramel, une source de «produits terminaux de glycation» 197
6.2.1 La glycation endogène 197
6.2.2 Les produits de Maillard dans l'alimentation 198
6.2.3 Le colorant caramel et l'inflammation 198
6.3 Le colorant caramel E 150d et les cancers 199
6.3.1 Les propriétés du 4-méthylimidazole, 4-MEI 199
6.3.2 Le 4(5)-méthylimidazole dans les colas 200
6.3.3 Les effets biologiques du 4(5)-MEI 200
6.3.4 Le Coca-Cola® et les cancers 202
6.3.4.1 Le Coca-Cola® et les cancers de la vessie 203
6.3.4.2 Le Coca-Cola® et les gliomes cérébraux 203
6.3.4.3 Le Coca-Cola® et les leucémies 203
6.3.4.4 Le Coca-Cola® et les lymphomes non-Hodgkinien 204
6.3.4.5 Le Coca-Cola® et les tumeurs hépatiques 204
6.3.5 Finalement, le colorant caramel E 150d représente-t-il un véritable danger ? 205

Conclusion 207

Annexe 210

Références bibliographiques 211

Références graphiques 228

Introduction

Nombreux sont les produits que nous consommons et que nous retrouvons sur les rayonnages des supermarchés, qui, à l'origine, sont des découvertes pharmaceutiques et se trouvaient donc pour certains dans les tiroirs des officines. Depuis toujours, les pharmaciens se sont intéressés à la nourriture car, comme disait Jean de Renou au XVII^{ème} siècle, « *le médicament tient le milieu entre l'aliment et le poison* ».

Nous citerons ainsi la margarine qui fut mise au point par le pharmacien Hippolyte Mege-Mouries suite à un concours organisé en 1869 par Napoléon III qui désirait un corps gras sain se conservant longtemps sans rancir et à faible coût, donc pour les pauvres de l'époque. Les apothicaires des siècles derniers ont ainsi permis une avancée dans l'industrie des corps gras, du chocolat ou même des farines[1]. En effet, les pharmaciens préparaient des farines diététiques appelées Racahout composées de farine de Salep de Perse, de cacao, de fécule de pomme de terre, de farine de riz, de sucre et de vanille entre autres. En 1912, un pharmacien de Courbevoie ajouta à cette recette de la farine de banane rapportée des colonies : Banania®, le petit déjeuner des gourmands, était né[2].

Figure 1 - Une des nombreuses créations alimentaires pharmaceutiques

Ainsi de nombreuses boissons mondialement connues ont vu le jour entre les mains de pharmaciens. Par exemple, l'eau de Schweppes est issue d'une collaboration entre plusieurs personnes dont le pharmacien Henri Albert Gosse en 1790. La gamme Schweppes® était ainsi composée de 3 boissons vendues en officine et prescrites pour les maladies rénales, vésiculaires, les indigestions et la goutte[3].

Mais si nous ne devions citer qu'une seule catégorie de produits vendus désormais à des milliards d'unités par an dans le monde entier, ce sont bien les boissons à base de cola dont les leaders sont Coca-Cola® et Pepsi-Cola®, toutes les deux inventées par des pharmaciens à la fin du XIX^{ème} siècle, mais il en existe de nombreuses autres variétés.

Les colas étaient alors, à leurs origines, des solutions vendues pour soigner ou soulager divers maux. Ils étaient considérés comme des « spécialités pharmaceutiques », si nous adaptons la situation à notre époque actuelle.

Mais, loin de ce que nous pouvons imaginer, le Coca-Cola®, le Pepsi-Cola® et leurs « imitations » ont gardé, même au XXI^{ème} siècle, des applications thérapeutiques dans le monde médical. Mais comment justifier une telle utilisation des colas ? Est-elle liée aux ingrédients qui forment leurs recettes secrètes ? Ou est-elle due aux composants plus ou moins chimiques, qui leur confèrent leurs propriétés physiques et chimiques ?

Néanmoins, une question subsiste. Ces boissons gazeuses à base de cola, tellement appréciées et tellement consommées par les enfants, les adolescents, les adultes, les personnes âgées…, ne peuvent-elles pas engendrer des effets nocifs sur la santé de ces buveurs réguliers de sodas ?

Nous survolerons l'histoire de la création de ces colas célèbres, puis nous analyserons leurs recettes tant célèbres en recherchant les extraits végétaux qui les composent, pour expliquer les indications originelles de ces boissons. Puis, après un saut de quelques décennies, nous justifierons l'emploi de ces colas dans le milieu médical. Enfin, nous nous poserons la question de l'innocuité de ces boissons lorsqu'elles sont consommées régulièrement, jusqu'à l'excès parfois, par tout type de personne.

Chapitre 1 - Historique

Chapitre 1 - Historique

1 L'histoire du Coca-Cola®

1.1 Une inspiration corse…

L'inspiration de l'une des plus célèbres boissons, Coca-Cola® se trouve en France et plus précisément en Corse. C'est en 1863 que le pharmacien Angelo François Mariani confectionna avec l'aide du médecin Charles Fauvel un vin qu'il nomma Vin Mariani. Déjà, en 1880, plus d'une centaine de vins médicinaux étaient recensés en France.

Le médecin Fauvel, client de l'officine où travaillait Mariani, fut l'un des pionniers de l'utilisation des propriétés anesthésiques de la cocaïne dans le traitement des maladies respiratoires. C'est ainsi que Mariani eut l'idée lors d'un voyage retour en Corse d'ajouter des feuilles de coca dans du vin de Bordeaux afin d'obtenir une boisson aux propriétés bénéfiques. En effet, le Vin de Coca fut inscrit au Codex en 1884 et était réputé tonique et stimulant pour le corps, le cerveau et les nerfs. Sous l'appellation « Vin Tonique Mariani », il devint une des spécialités pharmaceutiques les plus connues à cette époque grâce aux techniques de communication efficaces de ce pharmacien corse. Elle était alors utilisée contre la grippe, la nervosité, la faiblesse, l'anémie, la mélancolie, les maux de gorge et les maux d'estomac notamment suite à une mauvaise digestion. Qu'il soit bu en grog, ou pur à l'heure du thé en Angleterre ou à toute heure de la journée, la posologie était identique, c'est-à-dire un verre de Bordeaux deux à trois fois par jour[4].

Selon les dires de Mariani, la recette consistait à extraire « *les propriétés aromatiques et souhaitables de deux onces de feuilles fraiches de coca par pinte* ». L'ingrédient principal, le vin, était « *spécialement sélectionné pour ses qualités distinctives particulières* », les raisins étaient « *cultivés selon des méthodes et sur des terrains que l'on trouve seulement dans certaines régions du midi de la France* ». À l'état naturel, ce vin de Bordeaux originellement contenait « *environ 11% d'alcool et les justes proportions de tanin, de fer, de sels et d'acides, essentielles à un mélange idéal avec la coca* »[5].

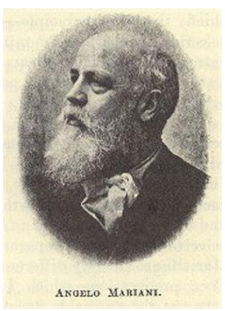


Figure 2 - Angelo Mariani et son breuvage

1.2 L'histoire continue aux Etats-Unis

L'histoire se poursuit en Géorgie où en mai 1886, un pharmacien d'Atlanta, John Pemberton s'inspira de la recette du vin Mariani et souhaita la perfectionner pour obtenir un sirop désaltérant et tonique. Il mélangea alors dans son arrière-boutique de l'alcool, des extraits de noix de kola, des feuilles de coca et de la caféine. Cette boisson se consommait diluée dans de l'eau glacée. John Pemberton fournissait ainsi la pharmacie Jacob, premier lieu où les clients purent découvrir cette boisson dont il prétendait qu'elle « *effaçait la fatigue, dissipait les maux de tête, accroissait le tonus nerveux et les capacités intellectuelles, facilitait la digestion et guérissait l'insomnie, les névralgies, la mélancolie et l'hystérie* ». Dans les premiers temps il ne s'en vendait que 9 verres par jour. La légende dit qu'un des serveurs de la pharmacie fit un jour une erreur et mélangea le breuvage avec de l'eau gazeuse : le Coca-Cola® que nous connaissons aujourd'hui était né. La boisson continua à être commercialisée sous cette forme dans la fontaine à soda de la pharmacie Jacob[6].

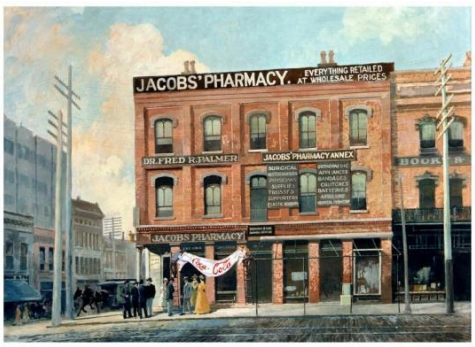


Figure 3 - Coca-Cola® et ses débuts en Amérique

En novembre 1885, le maire d'Atlanta interdit l'alcool dans la ville pour une période de deux ans. John Pemberton décida alors d'adapter sa recette et en supprima le vin pour le remplacer par une préparation sucrée. La coca resta le principal principe actif de ce breuvage : la cocaïne resta dans la recette jusqu'en 1903 mais des traces furent retrouvées jusqu'en 1929.

Pemberton s'associa la même année à un comptable ambitieux, Frank Robinson[7]. L'histoire raconte que c'est ce dernier qui est à l'origine du nom Coca-Cola® et de la calligraphie du logo. L'année suivante, John Pemberton inscrit cette marque au registre du commerce.

En 1888, l'inventeur du Coca-Cola® meurt. Il ne put alors connaître le succès de sa création qui allait s'en suivre. Trois années plus tard, son entreprise fut rachetée par un homme d'affaire d'Atlanta : Asa Griggs Candler.

1.3 Une apogée extraordinaire

Asa Griggs Candler, homme d'affaires aux méthodes agressives mais se révélant astucieuses et très efficaces, réussit à élever Coca-Cola® du rang de simple invention pharmaceutique à celui d'une véritable entreprise nommée The Coca-Cola Company® en 1892. Son objectif était que la marque soit visible de tous et partout puisqu'il partait du principe que « *la soif est universelle* ». Pour cela, il imprima des bons gratuits pour que le public goûte la nouvelle boisson américaine et fournit les pharmacies voisines en accessoires divers tels flacons, calendriers et balances d'apothicaires sur lesquels était inscrit le logo Coca-Cola®. Ce protocole permit à Candler de propager l'entreprise sur plusieurs territoires américains d'où l'installation d'usines à sirop à Chicago, Los Angeles et Dallas en 1895[8].

Malgré son inventivité, Asa Griggs Candler passa à côté de l'opportunité financière que lui offrit Josep Biedenharn. En effet, ce dernier, homme d'affaires du Mississipi, comprit que les modes de consommation évoluaient et que l'embouteillage des boissons serait inévitable et révolutionnaire. Il mit ainsi le Coca-Cola® en bouteille et en envoya 12 exemplaires à Candler qui réfuta l'idée en 1894. Cinq ans plus tard, il n'estimait toujours pas utile le fait de transporter la boisson en bouteille avec soi n'importe où. Du coup, en 1899, Benjamin Thomas et Joseph Whitehead, deux juristes de Chattanooga achetèrent à Candler l'exclusivité des droits de mise en bouteille de la boisson, et ainsi de sa vente, pour un seul dollar symbolique.

Au début du siècle, les copies de la boisson commencèrent à voir le jour. Pour protéger la boisson originale, Coca-Cola® insista dans le domaine de la publicité sur son authenticité : « *exigez l'authenticité, n'acceptez aucune contrefaçon* » se répétait dans leur discours. Pour se distinguer et affirmer son exclusivité, The Coca-Cola Company® créa une bouteille à la forme unique garantissant l'achat d'un vrai Coca-Cola®. Ce fut alors la Root Glass Company®, implantée dans l'Indiana qui conçut la « *bouteille contour* » en s'inspirant d'une dame en robe fourreau. C'est celle que nous connaissons encore aujourd'hui et « *reconnaissable même dans le noir* » depuis 1916.

Figure 4 - Un conditionnement unique et reconnaissable dans le noir

En 1919, Ernest Woodruff racheta la compagnie à Asa Griggs Candler et en 1923, son fils Robert, génie du marketing, devint le directeur de cette entreprise et entreprit d'étendre le succès à l'étranger. La croissance de l'entreprise fut tellement rapide qu'en 1920, il existait presqu'un millier de producteurs de bouteilles, alors qu'au début du siècle, il n'y en avait que deux. Les gens buvaient du Coca-Cola® aux États-Unis, à Cuba, au Canada, à Porto Rico, en Europe… Ainsi, Coca-Cola® fut le premier sponsor des Jeux Olympiques d'Amsterdam. Woodruff continua la politique d'avant qui incitait le public à consommer la boisson facilement quelque soit l'endroit, en développant de nouvelles innovations : le pack de six bouteilles, le meuble glacière, le distributeur de boissons…

Lors de la Seconde Guerre Mondiale, l'armée américaine fut envoyée en Europe à partir de 1941. Coca-Cola® participa à soutenir les familles et les soldats au front en ordonnant que « *chaque homme portant un uniforme reçoive une bouteille* de *Coca-Cola® pour 5 cents, où qu'il se trouve dans le monde et quel qu'en soit le coût pour l'entreprise* ». Ainsi, selon la volonté du Général Eisenhower, dix usines de mise en bouteille furent construites, ce qui permit à l'entreprise d'avoir des fondations solides pour exporter ses produits dans le monde.

Plus d'un siècle après sa création, la Compagnie Coca-Cola® vend près de 1,5 milliards de bouteilles par jour dans le monde entier[9]…

2 L'histoire parallèle du Pepsi-Cola®

La deuxième boisson qui se partage principalement le marché des sodas à base de cola avec Coca-Cola® est Pepsi-Cola® qui, lui aussi, est né entre les mains d'un pharmacien.

2.1 Un commencement flou …

Le Pepsi-Cola® trouva ses origines en Caroline du Nord. Tout commença quand Caleb Bradham, étudiant en pharmacie, dut quitter son école et retourner auprès de sa famille lorsque l'entreprise de son père fit faillite. Il réussit quand même à ouvrir sa pharmacie sur Broad Street à New Bern. Afin d'étoffer sa clientèle, il créa plusieurs boissons aux différentes saveurs qu'il distribuait dans sa boutique dans des fontaines à soda au comptoir dès l'été 1890[10].

En 1896, il parvint à élaborer une recette subtile de soda, constituée d'extrait de noix de kola, de vanille et de différentes huiles essentielles. Appréciée de ses clients, cette boisson fut appelée « Brad's Drink » [la boisson de Brad]. Le succès continua de grandir et les clients affluèrent de plus en plus, probablement dépendants de la caféine contenue dans les noix de kola.

Cependant, les origines de la boisson restent plus floues que celles du Coca-Cola® et rien ne dit si ce pharmacien ne s'est pas inspiré également du Vin Mariani ou si, tout simplement, il n'a pas acheté la recette de Pemberton puisque celui-ci la vendait pour quelques dollars à qui le voulait bien. Mais il n'existe aucune preuve, seuls Pemberton et Bradham et peut être d'autres personnes connaissent la véritable histoire de ces deux boissons qui se font encore concurrence aujourd'hui.

Le pharmacien Caleb Bradham, conscient de ce succès grandissant, commença à en faire la publicité afin d'essayer de la répandre dans le pays. En 1898, il nomma ainsi sa boisson Pepsi-Cola® puisqu'il la considérait revigorante et favorable à la digestion et l'indiquait donc pour les troubles dyspeptiques, d'où son nom, et les ulcères d'estomac entre autres[11]. En 1902, il vendit alors sa boisson miraculeuse à d'autres fontaines à boisson.

Mais, à cette époque, c'était le début du concept des boissons embouteillées puisque la plupart des boissons étaient consommées au verre au comptoir de boutiques. Contrairement à Coca-Cola®, Caleb Bradham profita de cette avancée pour offrir aux gens la possibilité de bénéficier de sa boisson n'importe où lorsqu'ils le désiraient. Donc en 1903, il obtint par le bureau des inventions des États-Unis un brevet pour sa création. Dès 1910, la boisson est connue dans 24 états.

2.2 Des faillites successives avant le succès mondial

Avec la première guerre mondiale, le prix du sucre augmenta, Bradham rata une marche dans l'escalier du succès du Coca-Cola® et fut obligé de déclarer faillite. La marque essaya de repartir à la fin des années 1920 avec Roy Megargel mais son manque de ressources l'obligea lui-aussi à faire faillite. Face au succès flamboyant de son adversaire Coca-Cola®, un industriel de la confiserie Charles Guth racheta la boisson et fonda avec la collaboration de Megargel, The Pepsi-Cola Company® en 1931.

Dans les années qui suivirent, la marque grandit grâce à une publicité efficace et un effort de prix sur les boissons. Pepsi-Cola® s'implanta alors partout aux États-Unis et au Canada. Durant la seconde guerre mondiale, la compagnie soutint, tout comme la compagnie Coca-Cola®, les troupes américaines grâce à deux concepts : une publication « *Pepsi-Cola World* » et des disques « *Pepsi-Cola Voice* ».

Mais de 1942 à 1947, la production de la boisson fut restreinte à cause du rationnement du sucre. En parallèle, Coca-Cola® assigna Pepsi-Cola® en procès pour contrefaçon mais cette bataille judiciaire se conclut par la victoire de Pepsi-Cola® en 1942.

Tout comme son concurrent historique, Pepsi-Cola® a adopté un conditionnement caractéristique qui deviendra aussi célèbre que l'actrice égérie de la marque : « *la bouteille spirale* ». Dans le domaine de l'embouteillage, Pepsi-Cola® fut l'initiateur d'une révolution en inventant la première bouteille en plastique en 1975.

Cependant, contrairement à la boisson inventée par Pemberton, Pepsi-Cola® n'a pas gardé son logo initial calligraphique. Ainsi, avec les années, le logo s'est arrondi en s'inspirant du globe terrestre.

Grâce à un système de publicité se basant sur des partenariats avec des personnalités mondiales, le premier étant Michael Jackson en 1984, la marque conforte son succès mondial. Elle avait déjà innové auparavant durant la seconde guerre mondiale en lançant la première campagne radiophonique de l'histoire. Ce fut de plus le premier produit américain à passer le rideau de fer et à s'implanter sur le territoire soviétique[12].

En 1965, Pepsi-Cola® a fusionné avec Frito-Lay®, une entreprise de chips, pour former PepsiCo®. Depuis, cette multinationale s'est diversifiée dans les boissons et les snacks notamment et est aujourd'hui une des plus grandes entreprises agro-alimentaire du monde, selon les données de son revenu annuel net[13].

Figure 5 - Évolution au cours des années du logo Pepsi-Cola®

3 Une ribambelle de boissons similaires : les altercolas

Coca-Cola® et Pepsi-Cola® ont été et sont toujours les leaders incontestés des boissons cola dans le monde. Une autre boisson concurrente mais moins répandue est également l'œuvre d'un pharmacien : il s'agit du soda Dr Pepper®. Ce phénomène de boissons à base de cola a inspiré divers entrepreneurs et de nombreuses boissons génériques ont ainsi vu le jour au-cours du temps.

Parmi celles-ci, nous pouvons nommer Virgin Cola® en tête du classement avec les trois précédentes. Mais selon les pays et les localités, de nombreux génériques sont retrouvés. Ainsi, toutes les chaînes de supermarchés possèdent leur propre boisson cola dans leurs rayons.

Ces boissons sont appelées altercolas ou colas alternatifs car elles ont pour but d'offrir une alternative aux deux sodas leaders mondiaux. Trois sortes d'altercolas existent selon leur intérêt et leur stratégie commerciale[14] :

- Les *colas concurrents* : ce sont des boissons développées par des groupes indépendants qui ne sont pas contre le Coca-Cola® mais s'inspirent de son succès pour s'approprier une part du marché mondial avec une recette de soda distincte. Nous pouvons ainsi citer le Virgin Cola®, le Jolly Cola®, le RC Cola®, le Sinalco®, le Selecto® algérien ou le Quebec® marseillais.

- Les *colas d'alternative culturelle* : ces boissons se confrontent à l'image américanisante et imposante du Coca-Cola® ou du Pepsi-Cola®. L'objectif de ces marques est d'associer à leur soda une image culturelle ou de valeur humaine.

- Les *colas équitables* : ces sodas peu nombreux reposent sur le principe de l'agriculture biologique et du commerce équitable.

3.1 Dr Pepper®, un cas à part

L'histoire cite en général le Coca-Cola® comme la première boisson historique à base de cola. Mais en analysant l'origine des divers sodas actuels, nous nous rendons compte que la première boisson originale est Dr Pepper®.

En effet, cette boisson est née des mains du jeune pharmacien Charles Alderton en 1885, soit une année avant Coca-Cola®. Cet employé travaillait dans la pharmacie *Morrison's Old Corner Drug Store* à Waco au Texas. Il était chargé de préparer les médicaments mais pendant son temps libre, il se distrayait en servant des boissons à la fontaine à soda au comptoir du magasin. Effectivement, de nombreuses boissons étaient distribuées aux habitants de Waco à l'époque dans un but thérapeutique : un puissant vermifuge « *John Bull Worm Destroyer »*, une mixture « *Never Failing Wonderful Mixture for Chills and Fever »* antipyrétique[15]… Aimant l'odeur régnant dans la pharmacie, mélange de sirops de fruits émanant des fontaines et des médicaments, il eut l'idée d'inventer une boisson rappelant ces saveurs qu'il appréciait. Il décida alors de faire gouter son breuvage dont il ne connaissait pas encore son application médicinale à son patron Wade Morrison.

Le goût de la boisson était très différente de celui de la boisson la plus vendue de ces années, la « *root beer* », boisson gazeuse obtenue à partir de racines de la salsepareille, un arbrisseau initialement utilisé au Mexique contre les troubles cutanés. Elle fut conseillée par les pharmaciens des États-Unis et du Canada, sous forme de boisson pétillante, contre les démangeaisons. Ces concoctions étaient aromatisées à la réglisse, la vanille et divers épices. Celle de Charles Alderton avait le goût de l'amande amère[16]. Son patron apprécia la nouveauté et les premiers clients aussi. C'est ainsi qu'en 1885, un nouveau soda nommé par les clients « *le Waco* » était distribué dans la pharmacie de Morrison puis dans la ville. L'origine exacte du nom Dr Pepper® reste inconnue : le mot docteur aurait été choisi pour montrer l'intérêt médical de la boisson, Pepper en hommage à une des amoureuses de Wade Morrison… mais ce ne sont que des hypothèses.

Le succès fut rapide et les deux pharmaciens n'arrivèrent plus à produire assez de boissons pour toutes les fontaines à soda où Dr Pepper® était distribué. Cependant, un jeune chimiste Robert Lazenby goûta la boisson à Waco et fut admiratif. Il s'associa alors à Morrison pour développer le soda. En effet, Alderton était passionné par le monde de la pharmacie et ne souhaitait pas participer à la suite de l'histoire de la boisson.

La croissance fut rapide et les deux associés formèrent en 1891 une nouvelle entreprise, Mfg & Embouteillage®, qui devint plus tard la Dr Pepper Company®. Elle s'installa à Dallas plusieurs décennies plus tard, en 1923. En 1904, ils profitèrent de l'Exposition Universelle pour faire goûter leur boisson à 20 millions de personnes.

La publicité de la boisson reposait au début sur son intérêt pharmaceutique par la présence de phos-ferrates et par ses supposées qualités stimulantes. Par la suite, elle insista sur son goût différent : un gout original entre cerise et amande, issu du mélange des 23 ingrédients entrant dans la composition du soda. Aujourd'hui, la marque Dr Pepper® fait partie du Dr Pepper Snapple Group® qui distribue plus de 50 marques de boissons principalement en Amérique du Nord. Officiellement, la boisson est commercialisée en France depuis mai 2012.

Figure 6 - Du logo d'origine au logo actuel

3.2 Virgin Cola®, le principal cola concurrent

La boisson Virgin Cola® est un soda qui a été lancé au Royaume-Uni en 1994 par le groupe international Virgin Group®, groupe industriel créé par le britannique Sir Richard Branson en 1970, et opérant dans de nombreux domaines : aviation, banque, médias, divertissement[17]…

La boisson a été promue par différentes célébrités telles Nicole Richie, Nicky Hilton, et Ashlee Simpson. La recette de ce soda se rapproche de celle du Coca-Cola®, elle se distingue des autres par sa bouteille chromée opaque, *la Pammy,* reprenant les formes pulpeuses de l'actrice principale de la série américaine Alerte à Malibu, Pamela Anderson[18].

Malgré sa tentative pour concurrencer les deux leaders du marché, Pepsi-Cola® et Coca-Cola®, Virgin Cola® a une part du marché inférieure à 5% dans le monde, malgré ses prix inférieurs et un accueil favorable au Royaume-Uni.

3.3 Les altercolas d'alternative culturelle

Ces altercolas se sont principalement développés selon une idée politique consistant à rejeter le modèle américain, culturel et économique, qui domine le monde actuel. Ces boissons essaient donc de combattre le Coca-Cola® et le Pepsi-Cola®, leaders mondiaux du marché du cola. Ces sodas se forment une identité spécifique témoignant d'un sentiment de résistance face à la mondialisation[14].

3.3.1 Le cola alternatif local

Ce type de boisson est essentiellement un projet régional qui n'est commercialisé que dans la région qu'il représente (voir tableau ci-après). Ces sodas défendent une identité culturelle répondant à l'image locale. Ainsi, grâce à ces colas alternatifs, la région essaie de se démarquer du modèle de mondialisation en promouvant ses produits locaux tout en stimulant l'industrie et donc l'économie régionale. Cependant, il est à noter que de nombreuses boissons de ce type, commercialisées en France, sont pour la plupart embouteillées par la société Abeille® à Cholet avant d'être importées dans leur zone de commerce.

Figure 7 - Meuh Cola®, un des colas régionaux de France

Région de France	Cola alternatif de la région
Anjou	Anjou Cola®
Indre	Berry Cola®
Val de Loire	Loère Cola®
Poitou	Poitou Cola®
Bretagne	Breizh Cola® Britt Cola® Du Cola®
Corse	Corsica Cola
Provence	Provença Cola®
Nord	Chtilà Cola®
Alsace	Elsass Cola®
Marseille	Fada Cola®
Auvergne	Auvergnat Cola® Bougnat Cola®
Ardèche	Cola'rdèche®
Vendée	Vendée Cola®
Normandie	Meuh Cola®
Midi Pyrénées	Cola by Tarn®
Savoie	Alp'Cola®

Tableau 1 – Une grande partie des colas régionaux de France

3.3.2 Le cola alternatif identitaire

Ce phénomène a vu le jour dans les années 2000. Dans ce cas-ci, les colas alternatifs ne déclarent plus une identité territoriale mais visent une clientèle spécifique par leurs caractères personnels tels leur religion, leur ethnie, leur origine…

Ainsi, nous pouvons citer en Allemagne le Zelal Cola® destiné aux allemands d'origine turque, mais aussi le Fuji-Cola® commercialisé au Pérou par les membres du groupe politique soutenant le président Alberto Fujimori, puis le Qibla Cola® pour la communauté musulmane au Royaume Uni ou, plus proche de nous, en France même, le Imazighen Cola®, cola alternatif ciblant la communauté berbère française.

3.3.3 Le cola alternatif politique

Enfin, le cola alternatif politique s'est développé dans les pays s'opposant de manière plus ou moins vigoureuse aux États-Unis. La revendication de ces boissons est, dans ce cas, clairement politique. Contrairement aux types de colas alternatifs culturels précédents, ces sodas ont en général une part du marché importante dans leur pays de vente.

Ce mouvement est né il y a déjà plusieurs dizaines d'années. Par exemple, en Amérique du Sud, il existe le Tropi-Cola® et le TuKola® à Cuba, le Kola Real® au Pérou ou encore le Coca Colla® en Bolivie qui s'oppose à la fois à la politique des États-Unis et qui réaffirme la recette originale de la boisson en réintroduisant la feuille de coca, très répandue dans le pays. En Chine, le China Cola® créé en 1998 a réussi à atteindre la troisième place du podium derrière Coca-Cola® et Pepsi-Cola®, avec environ 7% de part de marché.

Suite aux attentats du World Trade Center le 11 septembre 2001 et à la guerre déclarée à l'Irak par les États-Unis qui a suivi, le nombre de colas alternatifs a explosé dans le monde musulman. Le principal altercola est le Mecca Cola® commercialisé dans un premier temps au Moyen-Orient, puis dans un deuxième temps dans les états où domine la religion musulmane ou qui accueillent des communautés musulmanes conséquentes, tels la France. Mais avant cet évènement, de nombreux colas alternatifs musulmans existaient. Zam Zam Cola® fut le premier, en Iran.

3.4 Les altercolas équitables

Parmi tout ce florilège de colas alternatifs, certains se démarquent par leur ambition de promouvoir le commerce équitable. En France, dans le Pays Basque, a été créé en 2005 un cola équitable : l'EHKA Kola® (Euskal Herriko Kola Alternatiboa). Le sucre issu de la recette de cette boisson provient de petits producteurs du Malawi installés en coopérative, qui arrivent à vivre avec un travail respectable et un emploi stable qui perdure dans le temps puisque leur sucre leur est acheté trois fois le prix du cours mondial[19].

Un autre exemple français : le Beuk Cola®, produit cette fois en Bretagne. Son ingrédient issu du commerce équitable est un sucre roux du Costa Rica, plus précisément de la coopérative Coopecañera.

Un autre cola que nous avons déjà cité précédemment et qui s'inscrit aussi dans la volonté du commerce équitable est le Meuh Cola® produit en Normandie. Ce soda, créé en 2009 par un jeune entrepreneur Sébastien Belletoile, utilise dans sa recette un sucre de canne biologique et équitable provenant de la coopérative Manduvira au Paraguay. De plus, la société Solibulles® qui le produit a

eu l'idée de remplacer le colorant caramel chimique par du marc de raisin, ce qui rappelle la recette originale du Vin de Mariani utilisant du vin de Bordeaux. Aujourd'hui, cette boisson reste commercialisée en Normandie, mais a quand même réussi à multiplier ses ventes par trois depuis sa création : environ 70.000 litres de soda vendus en 2012, contre 25.000 litres en 2009[20].

3.5 Le cas des faux altercolas

Après tous ces colas alternatifs, une autre gamme d'altercolas existe, nommés « faux colas alternatifs » qui sont en fait des altercolas appartenant à Coca-Cola Company®. On peut ainsi nommer Thums Up® commercialisé en Inde et Inca Kola® dominant le marché péruvien.

3.5.1 Le Thums Up® indien

Le Thums Up® avec un léger goût de noix d'arec, a été racheté par Coca-Cola Company® à Parle Products® en 1993, après le retour de la marque légendaire dans le pays puisque cette dernière avait été expulsée de l'Inde pour refus de partage de la recette en 1977. Thums Up® représente une grande part du marché du cola indien partagé avec Coca-Cola® et Pepsi-Cola®[21].

3.5.2 L'Inca Kola® péruvien

L'Inca Kola®, un soda jaune, a été créé en 1935 par la famille Lindley à l'occasion des 400 ans de Lima. Dès les années 1940, ce cola devient le leader du marché du Pérou. En 1997, Coca-Cola Company® rachète son concurrent pour pouvoir dominer le monde de la boisson gazeuse péruvienne[22].

Figure 8 - Les faux colas alternatifs

3.6 Les OpenColas

Les OpenColas se différencient des autres colas aux marques emblématiques du fait que leur recette est accessible au public. Ainsi chacun peut reconstituer chez soi cette boisson au cola. Ci-dessous, la recette de ce breuvage[23].

3.6.1 Les ingrédients du concentré aromatique

- 10 g de gomme arabique
- 3,50 mL d'huile essentielle d'orange
- 3,00 mL d'eau
- 2,75 mL d'huile essentielle de citron vert
- 1,25 mL d'huile essentielle de cannelle-casse (ou cannelle de Chine)
- 1,00 mL d'huile essentielle de citron
- 1,00 mL d'huile essentielle de muscade
- 0,25 mL d'huile essentielle de coriandre
- 0,25 mL d'huile essentielle de néroli
- 0,25 mL d'huile essentielle de lavande

3.6.2 L'obtention du sirop d'OpenCola

- 2,36 Kg de sucre blanc
- 2,28 L d'eau
- 30,00 mL de caramel colorant (E150d)
- 17,50 mL (3,5 cuillères à soupe) d'acide phosphorique à 75 % ou d'acide citrique
- 10,00 mL (2 cuillères à soupe) de concentré aromatique
- 2,50 mL (0,5 cuillère à soupe) de caféine (facultatif)

3.6.3 La dilution finale

Pour obtenir une boisson d'OpenCola, il suffit ensuite de diluer un volume du sirop précèdent dans 5 volumes d'eau gazeuse sans sodium. Avec les quantités décrites ci-dessus, 24 litres de soda sont produits. Pour avoir une boisson totalement « open source », la recette comporte aussi la procédure pour obtenir de l'eau gazeuse soi-même avec des ingrédients simples. Sinon il est tout à fait possible de gazéifier le mélange sirop-eau à l'aide d'une machine et de cartouches de dioxyde de carbone du type SodaStream®.

Chapitre 2 - Ingrédients

Chapitre 2 - Ingrédients

1 Des recettes secrètes ?... (voir figure 10)

Si nous restons avec les deux leaders du monde du cola, c'est-à-dire Coca-Cola® et Pepsi-Cola®, leurs recettes respectives restent floues. Ainsi, même si les principaux ingrédients figurent sur les étiquettes de leurs bouteilles, certains restent inconnus et se dissimulent sous le nom « d'arômes naturels », « extraits végétaux » ou encore « extraits aromatiques de végétaux ». Et lorsque nous recherchons les recettes d'origine datant de leur création, aucune n'est certifiée exacte.

De plus ces recettes ont évolué avec les époques. Car rappelons-nous que toutes les deux contenaient de l'alcool lors de leur invention et que le Coca-Cola® renfermait de la cocaïne, drogue aujourd'hui illégale.

Aujourd'hui, la recette du Coca-Cola® est un des secrets les mieux protégés au monde. Seuls 7 personnes l'ont connue d'où le code 7X et à ce jour deux chimistes de Coca-Cola Company® seulement sont en possession de la liste des ingrédients mystères ainsi que de leurs proportions.

> « *Prenez des noix de kola d'Afrique, des feuilles de coca du Pérou, des oranges de Californie, des citrons d'Espagne, ajoutez de la lime, du sucre des Caraïbes, une touche de gomme arabique… alors vous arriverez peut-être à fabriquer du Coca-Cola®*[24]*.* »

1.1 Les recettes de l'époque ?

Si l'on en croit certaines sources[25], la recette originale du Pepsi-Cola® créée par Bradham au XIX^{ème} siècle associerait :

- du sucre,
- du caramel,
- de l'eau,
- du jus de lime,
- de l'acide phosphorique,
- de l'alcool,
- des arômes à base d'huiles essentielles:
  - de cannelle,
  - de deux agrumes, le citron et l'orange,
  - de noix de muscade,
  - de coriandre,
  - de petit grain bigaradier (brindilles et rameaux d'oranger).

Selon les informations d'un journal d'Atlanta de 1979[26] dans lequel Charles Salter a retrouvé des notes de Pemberton datant de 1910, la recette du Coca-Cola® contiendrait :

- de l'extrait fluide de coca,
- de l'acide citrique (85 mL),
- de la caféine extraite de noix de kola (28 mL),
- du sucre (30 en unité non renseignée),
- de l'eau (10 L),
- du jus de lime (« citron vert ») (946 mL),
- de la vanille (28 mL),
- du caramel (42,5 mL ou plus),

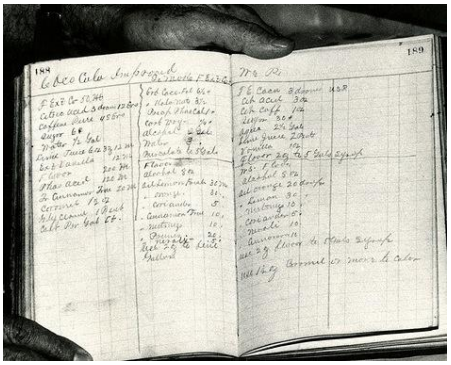


Figure 9 - Le carnet de notes de Pemberton?

- de l'arôme 7X (56,6 mL pour 18,9 L de soda)
  - de l'alcool (227 mL),
  - des huiles essentielles :
    - d'orange (20 gouttes ?),
    - de citron (30 gouttes ?),
    - de noix de muscade (10 gouttes ?),
    - de coriandre (5 gouttes ?),
    - de néroli c'est-à-dire de fleur d'oranger (10 gouttes ?),
    - de cannelle (10 gouttes ?).

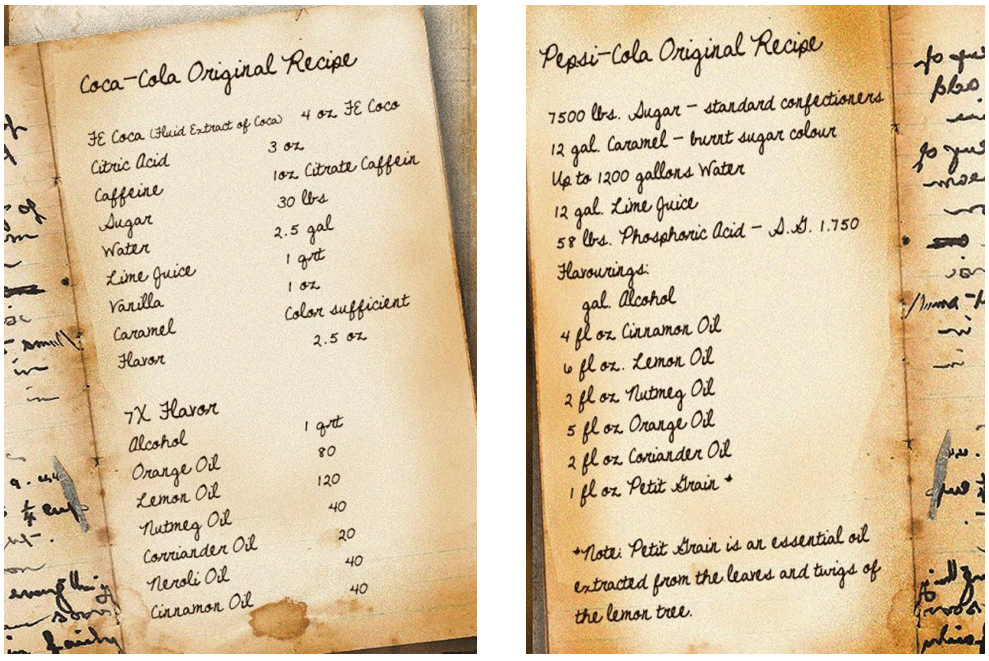


Figure 10 - Peut-être les recettes des débuts du Coca-Cola® et du Pepsi-Cola®

1.2 Les recettes actuelles du XXIème siècle

Sur les étiquettes actuelles des sodas à base de cola, on retrouve globalement :

- de l'eau gazéifiée,
- du colorant caramel E150 (a ou d),
- du sucre,
- des acidifiants : l'acide phosphorique (= acide orthophosphorique), l'acide citrique, l'acide tartrique ou des régulateurs d'acidité comme le citrate de sodium ou autre,
- des arômes naturels, dont des extraits végétaux et de la caféine.

Pour les sodas light, figurent à la place du sucre des édulcorants comme l'aspartame, l'acésulfame de potassium, le sucralose, le cyclamate de sodium, les glycosides de stéviol… Dans les formes sans caféine, il faut la retirer de cette liste d'ingrédients. Pour certains, on retrouve des exhausteurs de goût : thaumatine et acide glutamique ou encore des conservateurs : benzoate de sodium et sorbate de potassium. De plus, il faut compter les jus de fruits ou arômes de fruits ajoutés dans les formes soda Cherry (cerise), Lemon (citron) ou encore Orange. Certains comportent de la phénylalanine.

1.2.1 Les constituants de la gamme Coca-Cola®

Boisson	Eau gazéifiée	Colorant caramel E150d	Sucre ou édulcorants	Acidifiant(s)	Caféine	Arômes
Coca-Cola®	Oui	Oui	Sucre	Acide phosphorique	Oui	Extraits végétaux
Coca-Cola® sans caféine	Oui	Oui	Sucre	Acide phosphorique	Non	Extraits végétaux
Coca-Cola® Light	Oui	Oui	Acésulfame-K Aspartame	Acide citrique Acide phosphorique	Oui	Extraits végétaux
Coca-Cola® Light sans caféine	Oui	Oui	Acésulfame-K Aspartame	Acide citrique Acide phosphorique	Non	Extraits végétaux
Coca-Cola® Zéro	Oui	Oui	Acésulfame-K Aspartame	Acide phosphorique Citrate de sodium	Oui	Extraits végétaux
Coca-Cola® Zéro sans caféine	Oui	Oui	Acésulfame-K Aspartame	Acide phosphorique Citrate de sodium	Non	Extraits végétaux
Coca-Cola® Cherry	Oui	Oui	Sucre	Acide phosphorique	Oui	Extraits végétaux
Coca-Cola® Zéro Cherry	Oui	Oui	Acésulfame-K Aspartame	Acide phosphorique Citrate de sodium	Oui	Extraits végétaux
Coca-Cola® Vanille	Oui	Oui	Sucre	Acide phosphorique	Oui	Extraits végétaux

Tableau 2 – Les différentes formules de la gamme Coca-Cola® d'après les étiquettes des packagings

L'aromathérapeute Jorn E. Karg[27] aurait analysé la formule de Coca-Cola® pour en extraire tous les constituants de cette boisson populaire. Il en serait ressorti :

- de l'eau,
- du dioxyde de carbone (E290),

} = eau gazeuse

- du sucre,
- du caramel (E150d),
- de l'acide orthophosphorique (E338),
- de l'acide citrique (E330),
- de l'acétate isobutyrate de saccharose (E444),
- de la caféine,
- de la théobromine,
- de l'arôme « secret ».

} = sirop

Ingrédients	Proportions
Eau	8,8 litres
Dioxyde de carbone	90 grammes
Sucre	1070 grammes
Caramel	18 grammes
Acide orthophosphorique	5 grammes
Acide citrique	3 grammes
Acétate isobutyrate de saccharose	2 grammes
Caféine et Théobromine	2 grammes
Arôme « secret »	10 grammes

Tableau 3 – Les proportions pour obtenir du Coca-Cola®

L'arôme au cœur du secret de l'empire Coca-Cola® mélangerait des extraits végétaux, des huiles essentielles et des épices. Toutes les études de Jorn E. Karg reposent en partie sur le principe de la chromatographie. Or, les boissons à base de cola renferment de nombreux extraits végétaux, eux-mêmes composés de multiples substances, ce qui donne comme résultat un chromatogramme où se superposent plusieurs pics chromatographiques rendant l'analyse impossible. Il en ressort alors une hypothèse probable de la recette quant à ses différents composés et leur teneur respective dans la boisson.

L'arôme végétal pourrait se décomposer ainsi :

- <u>des drogues stimulantes</u> :
  - de l'extrait de noix de kola (34,5%),
  - du distillat de fèves de cacao (8,5%),
  - du distillat de graines de café (7%),
  - du distillat de feuilles de maté (5%),
  - de la teinture de feuilles de coca décocaïnisées (2%).

- <u>des drogues citriques</u> :
  - du distillat de lime (faussement appelé citron vert) (15%),
  - du distillat de zestes de citron (10%),
  - de la teinture de feuilles de mandarinier (4%),
  - de la teinture d'orange amère (3%).

- <u>des drogues aromatiques et des épices</u> :
  - de la teinture de caroube (3%),
  - de la teinture de racine de gingembre (1 ,7%),
  - de la teinture de fleurs de sureau (1%),
  - de la teinture de macis également appelé « fleur de muscade » (extrait de l'arille de muscade) (1%),
  - de la teinture de racine d'acore odorant aussi nommé roseau aromatique (1%),
  - du distillat de rhizome de zédoaire (variété de curcuma) (1%),
  - de l'extrait d'écorce de mimosa (1%),
  - de l'extrait d'écorce de cannelle (0,5%),
  - de la teinture d'hysope (plante entière) (0,5%),
  - de l'extrait de gousse de vanille (0,3%).

Cette recette peut être complétée en mélangeant les huiles essentielles suivantes :

- l'huile essentielle de cannelle de Chine (50%),
- l'huile essentielle de lime (15%),
- l'huile essentielle de citron (15%),
- l'huile essentielle d'orange douce et amère (10%),
- l'huile essentielle de gingembre (5%),
- l'huile essentielle de coriandre (5%).

D'autres sources[28] retirent de cette recette l'extrait d'écorce de mimosa, le distillat de rhizome de zédoaire et la teinture de caroube et recensent à la place d'autres drogues aromatiques et épices :

- des groseilles (fruits),
- des graines de cardamome.

Cependant, le magazine Chimie Paris[29] rajoute d'autres huiles essentielles :

- l'huile essentielle de lavande,
- l'huile essentielle de néroli (comme le mentionne les notes de Pemberton),
- l'huile essentielle de muscade.

Pour stabiliser cet arôme végétal, il faut compter en plus différents composants annexes tels que :

- des agents de solubilisation : le propylène glycol ou la glycérine,
- des agents épaississants : la gomme de xanthane ou la gomme arabique,
- des fixateurs de couleur : des tanins,
- des conservateurs : le benzoate de sodium par exemple.

Ainsi, l'hypothèse de l'aromathérapeute Jorn E. Karg stipulerait un arôme végétal très complexe composé de près d'une quinzaine de drogues. Cette recette serait donc éloignée de la recette analysée[30] dans les années 1910-1920 lorsque la Compagnie Coca-Cola® eut l'obligation de prouver la pureté de sa boisson, son taux de caféine ainsi que son absence de cocaïne. Il en serait ressorti, selon William Poundstone, les ingrédients de base connus (eau, caramel, sucre, acide phosphorique, extraits de noix de kola et feuilles de coca décocaïnisées), de la glycérine, de l'extrait de vanille, du jus de lime. Quant à l'arôme secret 7X, les analyses auraient démontré les mêmes composants que la formule de Pemberton à savoir de la cannelle de Chine, de l'extrait de citron et d'orange, de l'huile de coriandre, de la noix de muscade et du néroli (extrait de la fleur d'orange amère). Cela formerait les sept ingrédients mystères en comptant l'alcool. Cependant, le septième élément pourrait être de l'extrait d'essence de lavande retrouvée en infime quantité dans certaines analyses[7], à moins que ce ne soit la vanille qui rentre dans le terme 7X comme l'affirme Mark Pendergrast dans son ouvrage[31] après qu'il ait découvert par hasard la recette dans les archives de la Compagnie.

Ces deux auteurs, William Poundstone et Mark Pendergrast prônent pour un arôme végétal composé de sept extraits (voir tableau 4). Mais que dire alors de l'analyse chromatographique de Jorn E. Karg qui recense beaucoup plus d'éléments. De plus, certains ont tenté de reproduire du Coca-Cola® d'après la plus simple recette et le goût créé est loin de la saveur unique du soda original. Les propos de la Compagnie sur l'arôme 7X serait-il illusion ? Y-en aurait-il beaucoup plus ? Le secret demeure…

	Arôme 7X selon William Poundstone		Arôme 7X selon Mark Pendergrast	
1	Huile essentielle de citron pressé à froid	46,80 g	Huile essentielle de citron	120
2	Huile essentielle d'orange	24,84 g	Huile essentielle d'orange	80
3	Huile essentielle de noix de muscade	3,50 g	Huile essentielle de noix de muscade	40
4	Huile essentielle de cannelle	10,65 g	Huile essentielle de cannelle	40
5	Huile essentielle de néroli	0,01 g	Huile essentielle de néroli	40
6	Huile essentielle de lime	14,20 g	Huile essentielle de coriandre	20
7	Alcool ou huile essentielle de lavande ?		Alcool ou extrait de vanille ?	

Tableau 4 - 7X: une même théorie, 7 éléments mais 2 versions différentes

La recette du Coca-Cola® a certes connu certaines évolutions, depuis sa création au fond de l'officine par John Pemberton à Atlanta au XIX^{ème} siècle jusqu'aux rayons d'étalage d'aujourd'hui, mais au fond la formule de base reste identique (voir figure 11). Depuis 1885, après l'interdiction publiée par le maire de la ville de l'alcool dans les boissons, ce composé a été supprimé de la recette : remplacement du vin de la formule d'origine par un mélange sucré. Il est à noter la présence résiduelle d'alcool encore aujourd'hui dans les bouteilles du soda du fait de la présence des huiles essentielles, des extraits et des teintures qui nécessitent de l'alcool pour leur obtention. D'autre part, la cocaïne présente dans le premier élixir pharmaceutique ne serait plus présente aujourd'hui et ce depuis 1903[32]. En effet, les feuilles de coca utilisées dans la recette sont depuis cette date décocaïnisées avant d'être incorporées dans la boisson. À l'époque de la création du soda, la cocaïne était légale mais elle est ensuite devenue une drogue illégale. L'explication réside dans le fait que dans les années 1890, l'opinion publique américaine a commencé à se retourner contre l'usage de la cocaïne qu'ils croyaient être entre autres une cause de violence raciale dans les quartiers noirs « drogués ». En effet, en 1903, le New York Tribune a publié un article reliant la cocaïne avec le « crime noir » et appelant ainsi à une action en justice contre la Company Coca-Cola®. Cette dernière a donc retiré la cocaïne des feuilles de coca utilisées dans la boisson et ce, en ne changeant pas le goût du soda puisque « *la véritable source de saveur unique de Coca-Cola® ne réside pas dans la combinaison coca-kola mais dans le mélange spécial d'huiles et d'arômes ajouté à cet effet, y compris l'ingrédient mystérieux connu sous le nom de 7X* ».

Cette dernière phrase communiquée par la Compagnie Coca-Cola® pourrait appuyer l'hypothèse de Jorn E. Karg : en plus de l'arôme « secret » 7X, il y aurait d'autres huiles et extraits végétaux utilisés dans la recette pour obtenir le goût final du soda.

Figure 11 - Qu'il-y-a-t-il dans une bouteille de Coca-Cola®?

1.2.2 Les recettes de la gamme Pepsi-Cola®

Boisson	Eau gazéifiée	Colorant caramel	Sucre ou édulcorants	Acidifiant(s)	Caféine	Arômes	Autre(s)
Pepsi®	Oui	E150d	Sucre	Acide phosphorique	Oui	Extraits naturels de végétaux	
Pepsi® Next	Oui	E150d	Sucre Glycosides de stéviol	Acide phosphorique	Oui	Arômes naturels	Exhausteurs de goût : Acide glutamique Thaumatine
Pepsi® Light	Oui	E150d	Acésulfame-K Aspartame	Acide citrique Acide phosphorique	Oui	Extraits naturels de plantes	Conservateur : Benzoate de sodium Source de phénylalanine
Pepsi® Max	Oui	E150d	Acésulfame-K Aspartame	Acide citrique Acide phosphorique	Oui	Arômes naturels Extrait de racine de Panax Ginseng	Conservateur : Sorbate de potassium Source de phénylalanine

Tableau 5 – Les différents composants de la gamme Pepsi-Cola® d'après les étiquettes de bouteilles

En ce qui concerne la formule détaillée[33] du Pepsi-Cola®, elle demeure aussi secrète que celle du Coca-Cola®. Les deux compagnies industrielles ne dévoilent en aucun cas le détail des extraits végétaux qu'ils utilisent, avec pour argument la notion de secret industriel. Globalement, elles seraient toutes les deux équivalentes au niveau des composés principaux tels que le sucre, le caramel, l'eau gazeuse, le jus de lime, les acidifiants… La différence proviendrait des drogues végétales qui déterminent le goût des deux sodas. Pour le Pepsi-Cola®, les principales seraient :

- l'huile essentielle de cannelle de Chine,
- l'huile essentielle de citron,
- l'huile essentielle d'orange,
- l'huile essentielle de noix de muscade,
- l'huile essentielle de petit grain bigaradier,
- la vanilline.

Au goût, il conviendrait d'admettre que le Pepsi® utilise plus d'huile essentielle de citron et moins d'huile essentielle d'orange que le Coca-Cola®. Il est à noter que ce serait de la vanilline dans la formule à la place de l'extrait de gousse de vanille.

1.2.3 Quelques altercolas

Boisson	Eau gazéifiée	Colorant caramel	Sucre ou édulcorants	Acidifiant(s)	Caféine	Arômes	Autre(s)
Dr Pepper®	Oui	E150a	Sirop de maïs à haute teneur en fructose	Acide phosphorique	Oui	Arômes naturels et artificiels	Conservateur : Benzoate de sodium
Virgin Cola®	[données non communiquées]						
Selecto®	Oui	E150a	Sirop de sucre inverti (trimoline)	Acide citrique		Arômes	Conservateur : Sorbate de potassium
Meuh Cola®	Oui	E150a	Sirop de canne issu du commerce équitable	Acide citrique E330		Arôme naturel	
Auvergnat Cola®	Oui	E150d	Sucre	Acide phosphorique	Oui	Arôme naturel	

Tableau 6 – Les détails des étiquetages d'une sélection d'altercolas en France

Le magazine 60 Millions de Consommateurs a enquêté auprès des fournisseurs et des distributeurs de boissons à base de cola en France. Si les portes des deux leaders Coca-Cola® et Pepsi-Cola® leur sont restées fermées, certaines grandes surfaces ont dévoilé les extraits végétaux utilisés dans leurs formules. Ainsi, Auchan® a avoué ignorer totalement la liste des ingrédients suivant la volonté de leur fournisseur : *« Notre fournisseur, pour des raisons de confidentialité, ne nous transmet pas précisément la composition exhaustive des arômes naturels* ».

Cependant, certains ont joué la transparence comme Aldi®, Casino® et ED/Dia® et leur ont fourni la liste des extraits végétaux employés dans leurs recettes respectives. Il s'agirait :

- D'agrumes :
  - du citron et du citron vert,
  - de l'orange,
  - de la lime.
- De baumes :
  - du baume de Tolu,
  - du baume de benjoin,
  - du baume du Pérou.
- D'épices :
  - de la cannelle,
  - de la noix de muscade,
  - du clou de girofle,
  - de la vanille,
  - du macis,
  - de la coriandre,
  - de la noix de kola.

D'autres composés sont également listés et l'ensemble représente moins de 2% du produit total fini.

Boisson	Eau gazéifiée	Colorant caramel	Sucre ou édulcorants	Acidifiant(s)	Caféine	Arômes
Cola, Casino®	Oui	E150d	Acésulfame-K Sucre Sucralose	Acide orthophosphorique	Oui	Arôme naturel
Cola Sango Light, Casino®	Oui	E150d E160a	Acésulfame-K Cyclamate de sodium Sucralose	Acide citrique Acide orthophosphorique Acide tartrique Citrate de sodium	Oui	Arôme naturel + Jus d'orange
Cola Light, Carrefour®	Oui	E150d	Acésulfame-K Sucralose	Acide orthophosphorique Citrate trisodique	Oui	Extraits végétaux
Human Cola®, Action contre la faim	Oui	E150d	Sucre	Acide orthophosphorique	Oui	Arôme naturel
Steff Cola®	Oui	E150d	Acésulfame Aspartame Cyclamate Saccharine	Acide orthophosphorique	Oui	Extraits naturels de végétaux
Cola Classic, Carrefour®	Oui	E150d	Glycosides de stéviol (extrait des feuilles de la plante *Stevia rebaudiana* Bertoni) Sucre	Acide orthophosphorique	Oui	Extraits végétaux
Jean's Cola Light, Marque Repère®	Oui	E150d	Acésulfame-K E950 Aspartame E951	Acide phosphorique E338	Oui	Arôme naturel
Jean's Cola Zéro, Marque Repère®	Oui	E150d	Acésulfame-K Aspartame	Acide phosphorique E338 Citrate de sodium E331	Oui	Arôme naturel
Cola, €co+®	Oui	E150d	Acésulfame-K E950 Sucralose E955 Sucre	Acide citrique E330 Acide phosphorique E338	Oui	Arôme naturel
FreeWay Cola, Lidl®	Eau + Anhydride carbonique	E150d	Sucre	Acide phosphorique	Oui	Arôme naturel

Tableau 7 – Les étiquettes détaillées de colas de divers supermarchés français

1.2.4 Une analyse chromatographique comparative des deux leaders

Grâce à ces éléments fournis, des scientifiques ont pu retrouver les molécules propres à ces végétaux dans les deux boissons leaders du marché. Pour cela, ils ont utilisé des méthodes de chromatographie et de spectrométrie. En effet, pour identifier les extraits végétaux du Coca-Cola® et du Pepsi-Cola®, les échantillons des deux sodas ont été chauffés afin d'en dégager les composés volatils. Une fois extraites avec un solvant, les molécules aromatiques ont été identifiées et quantifiées par chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (figure 12).

Il a ainsi été trouvé à la fois dans le Coca-Cola® et le Pepsi-Cola®:

- l'α-terpinéol,
- le limonène,
- le terpinène-4-ol,
- l'α-terpinyl acétate,
- le cinnamaldéhyde,
- le fenchol,
- le 1,4-cinéole,
- le paracymène,
- le γ-terpinène,
- le bornéol,
- le terpinolène,
- l'eucalyptol,
- le furfural,
- le déhydro-p-cymène,
- l'α-terpinène,
- le safrole.

Ils se différencient ensuite avec d'autres composants aromatiques présents uniquement dans le Coca-Cola®:

- le valencène,
- le linalool,
- le benzaldéhyde,
- le β-myrcène,
- le camphène,
- le camphre,
- l'octanal,
- le nonanal,
- l'acétate de néryl,
- le 2-phényléthanol,
- la carvone,
- le 2-méthyl-3-butèn-2-ol.

Ainsi, en comparant la composition de certaines huiles essentielles avec cette liste de molécules aromatiques, on peut plus ou moins affirmer la présence ou non de certains extraits végétaux dans les deux sodas. Mais cela reste hypothétique car la composition aromatique de chaque essence dépend de la variété de plante cultivée, ainsi que de son lieu de provenance, de la partie utilisée dans l'obtention de l'huile essentielle… De nombreux paramètres entrent en compte et rendent alors l'analyse complexe.

1.2.5 *La relation entre l'analyse chromatographique et les ingrédients des colas*

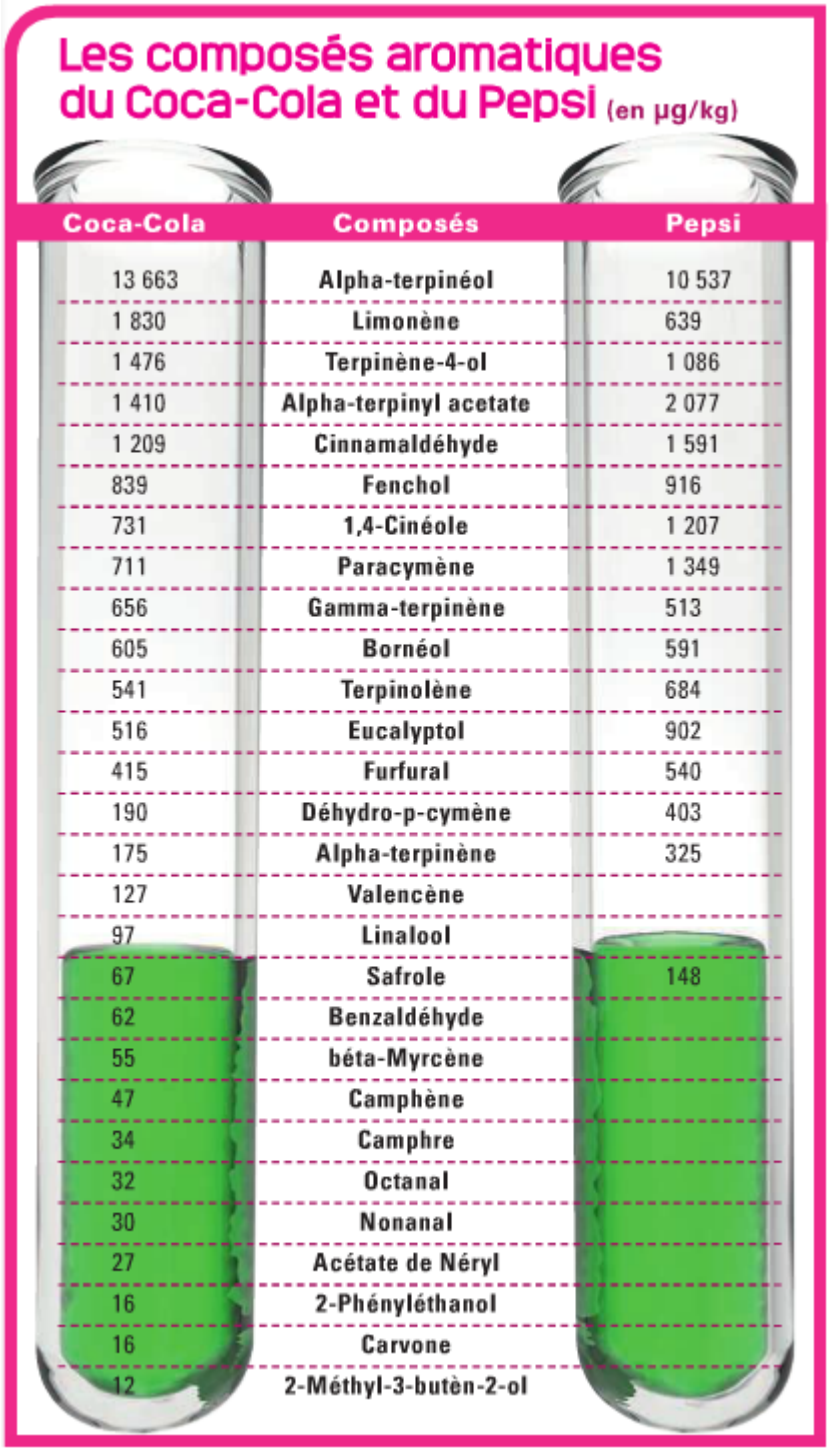


Figure 12 - Les composants aromatiques du Coca-Cola® et du Pepsi-Cola® d'après une méthode chromatographique

1.2.5.1 La Cannelle de Chine

La Compagnie Coca-Cola® se ravitaille en cannelle chinoise au Vietnam et en Chine[7]. Il s'agit pour ce soda de la variété *Cinnamomum cassia* mais d'autres cannelles peuvent être utilisées dans les recettes de cola comme *Cinnamomum verum*. Il n'est pas à exclure le possible emploi de la Cannelle de Ceylan dans certains sodas. Le principal composé aromatique de l'huile essentielle de cannelle obtenue à partir des écorces est le cinnamaldéhyde à hauteur de 70% environ. Des dizaines d'autres composés sont retrouvés par spectroscopie mais à une teneur inférieure à 1%. Peuvent être cités dans ce cas-là le benzaldéhyde, le camphène, le camphre et le linalool[34]. Ces cinq molécules aromatiques sont bien détectées par chromatographie dans le Coca-Cola® et/ou le Pepsi-Cola®.

1.2.5.2 L'Oranger amer ou Bigaradier

1.2.5.2.1 Les fruits: les Oranges amères

Les fruits de l'oranger amer *Citrus auriantum* donnent une huile essentielle très riche en limonène (90% environ). D'autres composés aromatiques sont retrouvés tels le myrcène (~4%) et diverses molécules[35] à des taux inférieurs à 1% : le linalool, l'α-terpinéol, l'octanal, le nonanal, l'α-terpinolène, le terpinen-4-ol… Ces constituants aromatiques ont donné des pics chromatographiques avec l'analyse des deux célèbres sodas.

1.2.5.2.2 Les rameaux : le Petit Grain bigarade

Les rameaux de l'oranger amer *Citrus auriantum* sont utilisés pour la fabrication de l'essence de petit grain bigarade, une huile essentielle riche en acétate de linalyle qui représente la moitié de sa constitution aromatique. Elle se compose ensuite de linalool (~30%) puis dans de plus faibles proportions de limonène et de myrcène entre autres[36]. La principale molécule aromatique n'a pas été retrouvée durant l'analyse chromatographique menée par 60 Millions de Consommateurs mais ils n'ont recherché qu'une certaine liste de molécules aromatiques. Les autres composants aromatiques ont donné des pics.

1.2.5.2.3 Les fleurs : le Néroli

L'essence de Néroli est une huile essentielle produite à partir de la fleur de bigaradier *Citrus aurantium*. Cette huile, riche en terpènes, comprend diverses molécules aromatiques[37] :

- le limonène (~27%),
- le nérolidol (~18%),
- l'α-terpinéol (~14%),
- l'α-terpinylacétate(~12%),
- le 2-phényléthanol,
- l'acétate de néryl (~2%)…

La plupart de cet ensemble de composants volatils se retrouve dans l'analyse chromatographique du Coca-Cola®, ce qui confirme la probable présence de néroli dans l'arôme 7X de cette boisson, hypothèse défendue à la fois par William Poundstone et Mark Pendergrast.

1.2.5.3 Le Citron

L'huile essentielle extraite des écorces du fruit du citronnier *Citrus limon* se compose[38] essentiellement de limonène (~60%), de γ-terpinène (~10%), de β-pinène (~5%) et de paracymène (~3%). Aucune molécule de pinène n'est citée dans les résultats chromatographiques précédents ce qui n'est pas le cas du limonène, du γ-terpinène et du paracymène retrouvés en grandes quantités dans les deux colas. D'autres composants présents dans ces chromatographies sont des constituants de cette essence de citron à des teneurs inférieures à 1% :

- le myrcène,
- le valencène,
- l'α-terpinéol,
- le terpinolène,
- le linalool,
- le 1,8-cinéole ou eucalyptol,
- l'α-terpinène,
- le nonanal,
- l'octanal,
- la carvone…

1.2.5.4 La Lime

Les principaux composés aromatiques[39] de l'huile essentielle de lime, fruit du limettier *Citrus latifolia* ou *Citrus aurantiifolia*, sont le limonène qui représente la moitié de la teneur totale, le γ-terpinène (~17%) et le β-pinène (~13%). L'acétate de néryle se retrouve en faible quantité. Outre le β-pinène, ces molécules sont présentes dans l'arôme végétal du Coca-Cola® et du Pepsi-Cola®.

1.2.5.5 L'Oranger doux

1.2.5.5.1 Les feuilles

Les feuilles de l'oranger doux *Citrus sinensis* produisent une huile essentielle dont la composition est proche de celle des feuilles de mandarinier *Citrus reticulata*. Cette essence se compose[40] de :

- bornéol (30-50%),
- linalool (20-45%),
- γ-terpinène (~5%),
- terpinolène (~5%),
- terpinène-4-ol (~3%),
- paracymène (<2%),
- β-myrcène (<1%),
- α-terpinéol (<1%)…

Ces molécules sont présentes dans le Coca-Cola® et le Pepsi-Cola®.

1.2.5.5.2 Les fruits : les Oranges

L'huile essentielle extraite des péricarpes des fruits, les oranges douces, de *Citrus sinensis* est composée[38] essentiellement de limonène à environ 85%. Sont présents ensuite en faibles proportions (<1%) du myrcène, de la carvone, du linalool, du valencène, de l'octanal, du paracymène et du nonanal… Ces molécules caractéristiques en majorité des agrumes sont présentes dans les deux sodas dont les recettes comprennent de nombreux agrumes.

1.2.5.6 Le Mandarinier

1.2.5.6.1 Les feuilles

Les feuilles de mandarinier *Citrus reticulata* donnent une huile essentielle[40] composée de diverses molécules aromatiques dont les principales sont : le linalool (~73%), le linalyl-acétate (~11%), le terpinène-4-ol (~5%) et le bornéol (~3,5%), toutes présentes dans l'analyse chromatographique des deux boissons à base de cola.

1.2.5.6.2 Les fruits : les Mandarines

L'huile essentielle extraite des peaux de mandarine[38] est constituée principalement de limonène (~75%). Sont présents dans de faibles proportions ensuite la carvone (~2%), le myrcène (<1%), le linalool (<1%), le valencène (<1%), l'octanal (<1%), le paracymène (<1%)… Les mandarines sont peut être présentes dans les recettes de cola.

1.2.5.7 La Muscade

1.2.5.7.1 La noix de Muscade

La noix de muscade, fruit du muscadier *Myristica fragrans*, fournit une huile essentielle composée en grande partie[41, 42]:

- de sabinène (20-30%),
- de terpinène-4-ol (10-15%),
- de myristicine (~14%),
- d'α-pinène (~10%),
- de limonène (~6%),
- de safrole (~4%),
- de γ-terpinène (~4%),
- d'α-terpinéol (~3%),
- d'α-terpinène (~3%),
- d'α-myrcène (~2%),
- d'isoeugénol (~2%),
- de terpinolène (~2%),
- du linalool (<1%),
- du camphène (<1%),
- de l'acide myristique (<1%),
- du fenchol (<1%)…

Une grande majorité de ces composants aromatiques ont été retrouvés par chromatographie dans les deux boissons à base de cola. La noix de muscade est un ingrédient qui fait probablement partie des recettes du Coca-Cola® et du Pepsi-Cola® comme le mentionne les recettes hypothétiques notées dans les paragraphes précédents.

1.2.5.7.2 Le Macis

Le macis, également appelé « fleur de muscade » est une épice obtenue à partir du tégument, c'est-à-dire la fine couche entourant la noix de muscade, plus précisément l'arille. De ce macis est extrait une huile essentielle riche[43] en α-pinène (~15%), terpinène-4-ol (~13%) et α-terpinéol (~15%). Elle est également constituée en plus faibles proportions de :

- β-pinène (~7%),
- Limonène (~6%),
- α-terpinolène (~6%),
- γ-terpinène (~5%),
- β-phellandrène (~5%),
- Δ^3-carène (~4%),
- α-terpinène (~3%),
- β-myrcène (~3%),
- Linalool (~2%),
- Safrole (~1.5%).

Exceptés les pinènes et le Δ^3-carène, les autres molécules ont donné des pics chromatographiques dans l'analyse aromatique du Coca-Cola® et du Pepsi®. Cependant, certains composants n'ont été retrouvés que dans le Coca-Cola® comme le linalool et le myrcène.

1.2.5.8 La Lavande

L'huile essentielle de lavande est obtenue à partir des fleurs de cette plante du genre *Lavandula*. Elle se compose[44] principalement de linalool (~40%) et de linalyl acétate (~30%). Ensuite, se retrouvent à des teneurs inférieures à 5% :

- du camphre,
- du 1,8-cinéole = eucalyptol,
- du 4-terpinéol,
- de l'α-terpinéol,
- du fenchol,
- du bornéol…

Ces molécules se retrouvent globalement dans les résultats chromatographiques des deux boissons. Cependant, ces composants aromatiques sont présents dans de nombreuses huiles essentielles, teintures et distillats végétaux. Ainsi rien ne confirme la présence de lavande dans les recettes des deux sodas mais rien ne l'exclut non plus.

1.2.5.9 La Vanille

À titre d'information, l'huile essentielle extraite des gousses de vanille *Vanillia planifolia* est composée des molécules aromatiques suivantes[45] :

- la vanilline essentiellement,
- l'acide n-hexadecanoïque,
- l'acide linoléique,
- le 1,2-benzenedique,
- le mono-2-éthylhexyle,
- le méthylester…

Ces composés aromatiques n'ont pas été recherchés dans la chromatographie des scientifiques de 60 Millions de Consommateurs mais la vanille est bien présente dans la plupart des boissons à base de cola. La vanille utilisée dans la recette du Coca-Cola® provient d'Afrique mais également de Madagascar et de Tahiti[7].

1.2.5.10 Le Gingembre

L'huile essentielle obtenue à partir du rhizome de gingembre *Zingiber officinale* est constituée de divers composants aromatiques[46] tels que:

- le camphène en majorité [14-18%],
- le phellandrène [5-8%],
- le zingibérène [6-11%],
- le géraniol [3-7%],
- le farnésène [3-6%],
- le linalool [2-4%]…

Le camphène, principale molécule de cette huile essentielle, est également retrouvé dans le Coca-Cola®, d'où la probable intervention du gingembre dans la recette du soda.

1.2.5.11 La Coriandre

Les fruits de la coriandre *Coriandrum sativum*, c'est-à-dire les graines de cette plante, permettent d'obtenir une huile essentielle composée essentiellement[47] (suivant les variétés *microcarpum* ou *macrocarpum*) de linalool (79-91%), d'acétate de néryl (~3%) et de γ-terpinène (~6%). Il est à noter également la présence de bornéol dans l'essence de certaines variétés de coriandre.

Le γ-terpinène est retrouvé dans les analyses des deux leaders du marché mondial des colas. Quant au linalool et à l'acétate de néryl, ils n'ont été retrouvés que dans l'analyse chromatographique du Coca-Cola®. Cela va ainsi dans le sens de l'hypothèse de l'arôme 7X de Mark Pendergrast, où la coriandre interviendrait dans les extraits végétaux du soda, ainsi que dans la probable recette du Pepsi-Cola où cette herbe aromatique serait absente. En effet, le γ-terpinène et le linalool sont présents dans de nombreux extraits végétaux mais l'acétate de néryl ne se retrouve que dans les huiles essentielles de néroli, de lime et de coriandre (pour ce qui concerne les recettes de cola).

1.2.5.12 Le clou de Girofle

Les boutons floraux du giroflier *Syzygium aromaticum* fournissent une huile essentielle dont le principal composé aromatique est l'eugénol[48] (~70%).

Certains altercolas mentionnent l'utilisation d'essence de clou de girofle dans leur recette. Cependant, les supposées formules du Coca-Cola® et du Pepsi-Cola® n'intègrent pas cet ingrédient ce qui expliquerait que l'on ne retrouve pas d'eugénol dans les chromatographies des deux boissons célèbres.

1.2.5.13 La Cardamome

Certaines sources citent la cardamome comme ingrédient du Coca-Cola®. L'huile essentielle extraite des graines d'Elettaria *cardamomum* se compose de plusieurs molécules aromatiques[49] :

- l'α-terpinyl-acétate (~46%),
- l'eucalyptol = 1,8-cinéole (~28%),
- le linalool (~5%),
- l'α-terpinéol (~4%),
- le linalyl acétate (~3%),
- le 4-terpinéol (~2%),
- le β-myrcène (<1%),
- le γ-terpinène (<1%)…

La plupart de ces composants se retrouve dans l'analyse des deux sodas sauf le linalool et le β-myrcène qui ne sont présents que pour le Coca-Cola®. Ces molécules sont présentes dans d'autres extraits végétaux également. Les graines de cardamome pourraient bien être un des ingrédients du Coca-Cola®.

1.2.5.14 Les graines de Café

De nombreuses variétés de caféiers *Coffea* existent et ainsi la composition aromatique des graines de café est très variable. Peuvent se retrouver suivant les extraits obtenus[50] :

- du limonène,
- du β-myrcène,
- de l'α-terpinolène,
- du linalool,
- des pinènes,
- des ocimènes…

1.2.5.15 Conclusion

Même si la composition aromatique des essences varie suivant l'espèce utilisée et d'autres paramètres, l'analyse chromatographique du Pepsi-Cola® et du Coca-Cola® permet plus ou moins de confirmer les recettes fournies par plusieurs ouvrages. Mais le secret exact demeure toujours.

2 L'étude de l'arôme végétal

Les différents végétaux retrouvés dans les recettes des colas donnent à ces boissons leur goût caractéristique et expliquent leur indication thérapeutique. En effet, ces drogues sont utilisées, depuis des siècles ou des décennies, en raison de leurs nombreuses vertus.

2.1 Les drogues excitantes

2.1.1 Les noix de kola [51]

2.1.1.1 L'historique de la plante

Les graines du kolatier, les noix de kola, sont utilisées depuis la nuit des temps en Afrique par les populations autochtones mais nos ancêtres européens ne les ont découvertes il n'y a que quelques siècles, durant la Renaissance, à la même époque que l'introduction des autres plantes à caféine comme le thé, le café et le cacao. En effet, Léon l'Africain mentionne en 1556 une graine qu'il nomme « *goro* » et qui semble être la noix de kola. Mais ce n'est qu'au XVIII^{ème} siècle que le botaniste français Ventenat décrit les kolatiers sous le nom de *Sterculia nitida* à partir de plants ramenés par les esclaves africains aux Antilles. À la fin du même siècle, Palisot de Beauvois voyage en Afrique noire et liste une deuxième espèce *Sterculia acuminata*.

2.1.1.2 Un peu de botanique

La Kola, également appelée « *Gourou* », « *Ombéné* », « *Mangoué* », « *Kokkorokou* » ou « *Ourou* » provient d'un arbre originaire d'Afrique appartenant à la famille des Sterculiacées, de l'ordre des Malvales, même ordre que les cacaoyers. Les kolatiers sont des arbres de taille moyenne, 10-15 mètres, avec des feuilles entières, ovales, oblongues, acuminées à pétiole renflé à la base. Elles sont isolées chez *Cola nitida* et verticillées chez *Cola verticillata*.

Figure 13 - Le kolatier, sa grappe de fleurs et ses « noix »

- **Les fleurs** : les inflorescences formées tout au long de l'année sont des petites grappes composées uniquement de fleurs mâles ou de fleurs mâles et hermaphrodites. Ces fleurs, dépourvues de corolle, sont composées de cinq sépales blanc-jaune striées de pourpre, un androcée subsessile et un gros gynécée ovoïde divisé en cinq ou six carpelles.

- **Le fruit** : le fruit du kolatier est composé de deux à six follicules ligneux regroupés en étoile autour du pédoncule. Ces follicules possèdent une crête dorsale, un sillon ventral et renferment chacun cinq à six grosses graines ovoïdes blanches, rosées ou rouge clair à l'état frais, puis brun acajou foncé à l'état sec. Elles sont toutes blanches pour la variété *alba*, grosses et rouges pour *rubra*, petites et roses pour *pallida* et blanches, rouges ou panachées pour *mixta*. Ce sont ces graines débarrassées de leur tégument blanchâtre épais (par séchage ou immergion dans l'eau) qui sont improprement nommées « noix de kola ».

- **Les espèces** : il existe cinq sortes de kolatiers qui donnent des noix comestibles. Le vrai kolatier qui est le plus largement cultivé pour le commerce de ses graines est *Cola nitida* (Vent.) Schott et Endl ou *Cola vera*. Les autres espèces sont *Cola acuminata* (Beauv.) Sch. Et Endl, inscrit comme *Cola nitida* dans la Pharmacopée, *Cola cordifolia*, *Cola laurifolia* et enfin *Cola balayi* Cornu ou le kola du Gabon. *Cola verticillia*, le kolatier sauvage ou d'eau, ne produit pas de noix comestibles mais il est inscrit à la Pharmacopée puisqu'il contient, tout comme les deux espèces précédentes, des quantités importantes de dérivés xanthiques.

- **Leur culture** : les kolatiers sont originaires d'Afrique tropicale et se sont ensuite répandus en Afrique occidentale. Leur culture se fait en particulier en Côte d'Ivoire et au Nigéria mais elle a été exportée dans d'autres pays tropicaux où le climat est chaud et humide comme l'Indonésie, le Brésil, les Antilles, la Jamaïque…

2.1.1.3 Les caractéristiques de la drogue

La drogue officinale est la « noix » de kola, soit la graine séchée débarrassée de son tégument. Cette graine dure et de couleur brun acajou peut peser jusqu'à 25 grammes. Inodore, sa saveur est astringente et légèrement amère, puis sucrée.

L'extrait sec de graines fraiches de kola renferme des sucres (rhamnose, fructose, glucose, saccharose, amidon), seize acides aminés dont trois basiques (arginine, histidine, arginine), des bases xanthiques (caféine et théobromine) puis des dérivés catéchiques totaux, dont 30% de tanins catéchiques. La noix de kola est également constituée, entre autres, d'eau (10-12% dans les graines

sèches et 63% dans les graines fraiches), de matières minérales (2-4%) : du phosphore, du calcium et du fer pour les plus importants, puis d'enzymes : lipases et oxydases à l'origine du rouge de kola.

La drogue est inscrite à la Pharmacopée en raison des dérivés xanthiques qu'elle contient. La caféine a été isolée dès 1820. Elle est présente dans les graines à une teneur de 1 à 3%. Les noix de kola contiennent également deux autres bases xanthiques : la théophylline en faible quantité et la théobromine sous forme de traces. Cela correspond à environ 2,35 grammes de caféine et de théobromine totalisés dans une graine de kola. En 1909-1911, Goris a isolé de la noix fraiche de kola un complexe kolatine-caféine pouvant se dédoubler en caféine et en un tanin catéchique, la kolatéine. Cependant, la caféine ne se retrouve que sous forme libre dans la graine séchée. Pour ce qui concerne les dérivés catéchiques (=tannoïdes), la drogue du kola en contient 5 à 10% : le d-catéchol et le 1-épicatéchol correspondant à la kolatine et à la kolatéine de Goris.

2.1.1.4 L'utilisation de la plante

2.1.1.4.1 L'usage traditionnel du kola en Afrique

Le *Cola cordifolia* n'est considéré médicinal qu'en Casamance où l'écorce macérée est utilisée dans :

- Les bronchites et les affections pulmonaires comme la toux et la tuberculose,
- Les blennorragies (= gonococcies) en association avec le nété ou le quinquina du Sénégal,
- Les céphalées,
- Les lumbagos,
- Les abcès, } emplâtres
- Les ulcères, }
- Les hémorroïdes,
- Les « pians » (tréponématose causée par une bactérie spirochète : *Treponema pallidum).*

Les feuilles seraient aussi utilisées en macéré comme antilépreux, puis en décocté comme béchique chez les enfants des Sérer du Sine. Quant au macéré des tiges non feuillées, il serait employé comme ocytocique en association avec le quinquina du Sénégal. Les fleurs pourraient être utilisées en complément ophtalmologique et les racines en aphrodisiaque.

Pour le *Cola nitida*, le péricarpe, donc le fruit, est broyé et mélangé avec de l'eau dans la région de la Casamance pour les douleurs de l'accouchement.

Quant au *Cola acuminata*, son écorce est réduite en poudre et ses racines sont transformées en boisson pour le traitement des tumeurs malignes et des cancers.

2.1.1.4.2 Les utilisations historiques de la noix de kola en Afrique

En Afrique, la noix de kola fraiche est mâchée, puis la salive est ensuite avalée. Quant à la noix sèche, elle est utilisée dans l'alimentation.

La noix de kola contient de la caféine et de la théobromine ce qui lui confère la propriété de tonique cardiaque. Ainsi, elle accélère les battements du cœur, exagère sa puissance dynamique et régularise ses contractions. Ensuite elle régule le pouls : les pulsations deviennent plus amples et moins nombreuses dans une seconde phase. Au contraire, à dose toxique, la kola a une action paralysante sur les muscles striés.

La noix de kola est également un bon diurétique qui peut ainsi être utilisé dans les affections cardiaques qui présentent une hydropisie.

La noix de kola est un tonique général grâce aux bases xanthiques et à la vitamine C qu'elle contient. Son emploi est donc indiqué dans les anémies et dans les convalescences (préparation d'un vin de kola). Elle ferait également disparaître la fièvre. Les Africains l'utilisaient ainsi en cataplasme sur le front pour les fièvres palustres. Son action excitante sur le système nerveux central est à l'origine de son accoutumance.

Puis, cette drogue végétale est un aliment d'épargne qui diminue les déchets organiques en agissant sur le système nerveux. À dose élevée, elle représente un danger puisqu'elle ne fait que masquer la fatigue. La noix de kola serait utilisée dans les anorexies. Au niveau digestif, elle agirait sur la contraction des fibres lisses de l'estomac et elle augmenterait la sécrétion des sucs gastriques ce qui favoriserait la digestion si elle est consommée avant les repas. Consommée continuellement, elle préviendrait les maladies du foie. Les vomissements et les vertiges provoqués par le mal de mer seraient soulagés en 40 minutes environ en mastiquant quotidiennement 15 grammes de kola. Enfin, la noix de kola est un anti-diarrhéique efficace, avec un mécanisme d'action flou.

La noix de kola, par son action anti-inflammatoire, serait utilisée dans les maux de tête, les douleurs dentaires et les migraines. En cataplasme, elle soignerait les blessures et les inflammations.

Une essence contenue en faible quantité dans la noix fraiche de kola lui procurerait ses propriétés aphrodisiaques.

Enfin, la noix de kola aurait un effet bénéfique sur le diabète par la présence d'une sorte de caféine naissante que seule la noix de kola contient et qui donne des résultats remarquables et non obtenus avec la caféine libre ou autres dérivés caféiques.

2.1.1.4.3 La noix de kola en Europe et aux États-Unis

La noix de kola n'a été utilisée pour ses raisons médicinales qu'à partir du XIX^{ème} siècle. En Europe et aux États-Unis, elle est employée dans les convalescences, les états de fatigue passagers, le surmenage physique et intellectuel vu que c'est un stimulant grâce à la caféine qu'elle contient. La noix de kola permet ainsi d'effectuer des efforts musculaires prolongés, ce qui justifie son utilisation chez les sportifs. Cette même caféine lui confère une activité amaigrissante en stimulant la lipolyse des triglycérides stockés dans les adipocytes. Elle est alors indiquée pour faciliter la perte de poids en complément de mesures diététiques. La caféine lui donne aussi une activité diurétique et stomachique. De plus, par la présence de tanins dans la noix de kola, elle est employée dans les diarrhées et en tant qu'astringente. Enfin, les catéchines lui permettent une action veinoprotectrice.

2.1.2 Les fèves de cacao [52]

2.1.2.1 L'historique de la plante

Le cacaoyer qui ne pousse à l'état sauvage qu'en Amérique centrale était inconnu des européens jusqu'au début du XVI^{ème} siècle. Ce furent les soldats de Fernand Cortez qui le découvrirent en débarquant au Mexique. À l'époque, les mexicains consacraient une grande partie de leurs journées à cultiver les cacaoyers qui, suivant la tradition locale, avaient une origine divine : Quatzalcault, le jardinier prophète, en aurait rapporté des semences de l'Éden perdu. Malgré l'abondance de ses cultures, ce n'était pas une plante du peuple, son usage était réservé aux seigneurs et aux guerriers méritants. En ce siècle, les graines de cacao servaient de monnaie mais elles servaient aussi à élaborer une boisson que les mexicains appelaient « *chocolatl* » mais qui ne ressemble pas au chocolat actuel. C'était une bouillie de cacao et de maïs assaisonnée de poivre de Cayenne. Certains mexicains riches le consommaient juste en l'aromatisant avec du miel ou du suc d'agave, ce qui dut inspirer les espagnols à mélanger le cacao avec du sucre de canne des Canaries pour en atténuer l'amertume et qui est donc l'ancêtre du chocolat de notre siècle.

Les Espagnols gardèrent pour eux le secret du cacao et ce n'est qu'au XVII^{ème} siècle que la France découvrit cette plante, peut-être lorsque Louis XVI s'unit en 1660 avec Marie-Thérèse d'Autriche, la fille de Philippe IV, roi d'Espagne. Le premier chocolatier français fut pourtant désigné en 1659.

2.1.2.2 Un peu de botanique

Il existe une quinzaine de variétés de cacaoyers, toutes originaires d'Amérique. Sont désignées sous le nom de cacaoyers toutes les espèces du genre *Theobroma*, genre crée par Linné. Cependant, le premier cacaoyer qui est aussi le plus cultivé et le plus noble est *Theobroma cacao*.

Le cacaoyer *Theobroma cacao* est le *Cacaoquahuitl* des mexicains. C'est un arbre très rameux de 8 à 10 mètres de haut. L'écorce du tronc très droit est de couleur gris-rougeâtre. Ses feuilles pétiolées, simples et alternes, sont rougeâtres à l'état jeune et vertes ensuite. Le pétiole est renflé à sa base et souvent au sommet. Le limbe est ovale et lancéolé.

- **Les fleurs** : les fleurs toutes petites et roses, naissent quasiment toute l'année à l'aisselle des feuilles tombées. Solitaires ou en fascicules cymeux, ces fleurs régulières et hermaphrodites sont portées individuellement par un pédoncule grêle, long et poilu.

- **Le fruit** : le fruit appelé « cabosse » qui est pendant et volumineux (12-20 cm de longueur et 6-10 cm de largeur), mûrit quatre mois après la floraison. Ce fruit, qui est une baie ovoïde et légèrement pyriforme du côté du pédoncule, est glabre et jaune ou rouge à l'état mûr suivant les variétés. À l'intérieur du péricarpe du fruit, se trouve une pulpe blanche ou un peu jaunâtre, de saveur aigre, qui renferme vingt à quarante graines comprimées et élargies à une extrémité. Ces fèves de cacao mesurent 2 centimètres sur 1 centimètre et sont entourées de deux enveloppes : l'externe appartient à la pulpe et l'interne est appelée « coque ». Ce sont dans les cotylédons que se trouvent les composants nutritifs qui composent le cacao.

Figure 14 - Le cacaoyer, ses fleurs et ses fruits

- **Leur culture** : les cacaoyers, ne poussant qu'en Amérique tropicale, ont besoin d'une température moyenne d'au moins 24°C, un terrain largement arrosé, riche et ombragé, à l'abri des grands arbres et au voisinage des cours d'eau.

2.1.2.3 Les caractéristiques de la drogue

La fève de cacao comprend la coque, qui correspond au tégument, ainsi que l'amande. Avant d'être utilisées, ces graines de cacao sont débarrassées de la pulpe sucrée qui les enveloppe, elles sont ensuite desséchées et privées de leur embryon, puis elles subissent des opérations chimiques, telle la fermentation, qui modifient leur couleur et qui transforment en partie leur saveur amère en saveur plus douce. Sèches ou fermentées, les coques comprennent toutes les substances contenues dans les amandes mais dans des proportions plus ou moins faibles.

	Coque	**Amande**
Eau	12,12	5,59
Albuminoïdes = substances azotées	6,39	7,72
Substances azotées indéterminées	1,85	2,71
Théobromine	1,33	1,63
Caféine	0,37	0,24
Corps gras	4,43	47,73
Sucres : glucose et saccharose	2,84	1,17
Amidon	5,40	6,71
Substances astringentes	2,41	6,10
Pectine	5,82	1,59
Rouge de cacao	3,29	2,99
Fibres	44,67	11,01
Acide tartrique / acétique	4,41 / 0,47	0,96 / 0,38
Peroxyde de fer	0,09	0,07
Magnésie	3,17	0,60
Chaux	0,25	0,15
Potasse	1,60	1,00
Soude	0,76	0,28
Silice	0,12	0,03
Acide sulfurique / phosphorique	0,13 / 1,50	0,06 / 1,27
Chlore	0,14	0,03

Tableau 8 – La composition chimique moyenne des coques et des amandes de Theobroma cacao

La composition chimique des fèves de cacao varie suivant les variétés de cacaoyers. Mais, en règle générale, les amandes, qui représentent la partie alimentaire, sont constituées pour moitié de leur poids de substances grasses qui constituent le beurre de cacao. L'autre moitié se répartit entre des matières azotées (~10%), de l'amidon (~7%), un alcaloïde : la théobromine qui est un composé excitant (<2%), une matière colorante qui donne une coloration particulière et un arôme spécifique au cacao : le rouge de cacao (~3%), des substances astringentes (~6%) et des substances minérales.

2.1.2.4 L'utilisation de la plante [53, 54]

2.1.2.4.1 L'usage traditionnel des fèves de cacao

- **Chez les peuples d'Amérique**

Les Mayas attribuaient des vertus thérapeutiques au beurre de cacao et ils l'employaient ainsi en :

- baume pour soigner les gerçures, les brûlures et les blessures des guerriers,
- boisson reconstituante pour aider les guerriers blessés,
- protection solaire,
- médicament pour le foie et les poumons,
- prévention des morsures de serpent.

Les Aztèques, eux, se servaient de différentes parties du cacaoyer pour se soigner. Ainsi, les fleurs guérissaient les blessures du pied, l'apathie mentale, la timidité… L'écorce de l'arbre était utilisée au niveau digestif pour traiter les diarrhées et les hémorroïdes.

- **En Espagne au XVI^{ème} siècle**

À sa découverte par les Espagnols, le cacao a été étudié par Augustin Farfan, un médecin de la cour de Philippe II, qui en a conclu que les fèves permettaient de guérir les gerçures des seins et qu'en boisson il était purgatif.

Suivant la théorie des humeurs d'Hippocrate, Francisco Hernandez, un autre médecin de la cour d'Espagne, décrit la fève de cacao de nature tempérée à tendance froide et humide ce qui lui donne la propriété de faire baisser la fièvre.

- **En Italie au XVII^{ème} siècle**

En 1680, Francesco Redi, médecin en Italie, élabore le chocolat au jasmin (mélange de fèves de cacao, fleurs de jasmin, sucre, vanille, cannelle et ambre gris), une boisson qui selon lui a de nombreuses vertus, dont celle de fortifier l'estomac.

- **En Europe au XVIII^{ème} siècle**

Le cacao est beaucoup utilisé par les apothicaires pour aromatiser les autres médicaments mais les médecins de l'époque le recommandent pour soigner la tuberculose, l'angine de poitrine, la migraine, la fièvre, la gastrite, la diarrhée, le choléra, les calculs rénaux, la dépression… Il est également aphrodisiaque et purgatif. C'est ainsi que la fève et le beurre de cacao ont obtenu un enregistrement en tant que médicament dans le Codex. Aujourd'hui seul le beurre de cacao y figure encore comme excipient surtout pour les suppositoires et ce, depuis 1808.

- **En Europe au XIX^{ème} siècle**[55]

Durant ce siècle, les pharmaciens continuèrent à diminuer l'amertume des traitements médicaux avec le chocolat et ils créèrent de nombreuses boissons chocolatées thérapeutiques :

- *contre la fatique* : le chocolat ferrugineux, le chocolat Rousseau à la poudre de bœuf frais, le chocolat fortifiant au goudron de Marseille, le chocolat analeptique au salep…
- *contre la constipation* : le chocolat à la magnésie, le chocolat à la magnésie et à la mannite, le chocolat purgatif de Montpellier ou de Charles…
- *pour fortifier l'estomac* : le chocolat à l'extrait de cachou, le chocolat au quinquina, les chocolat digestif aux sels de Vichy…
- *pour abaisser la fièvre* : le chocolat antiphlogistique, le chocolat tonique fébrifuge…
- *en traitement des maladies pulmonaires* : le chocolat au baume du Tolu, le chocolat à l'osmazome, le chocolat au lichen d'Islande…
- *pour le cœur* : le chocolat à la digitale…
- *pour vermifuger* : le chocolat antihelminthique de Vandamme, le chocolat à l'huile de Croton, le chocolat à la santonine…
- *pour agir sur les nerfs* : le chocolat antispasmodique à la fleur d'oranger, le chocolat calmant au lait d'amande…
- *contre la syphilis* : le chocolat antivénérien au sublimé corrosif…

- **En pharmacie aujourd'hui**

Aujourd'hui, le beurre de cacao n'est quasiment plus utilisé pour fabriquer des suppositoires. D'autres excipients plus maniables l'ont remplacé. Les coques de la graine sont utilisées pour en extraire la théobromine qui est diurétique. L'extrait sec de cacao est employé comme produit minceur grâce à la théobromine et aux polyphénols qu'il contient.

2.1.3 Les feuilles de coca [56]

2.1.3.1 L'historique de la plante

La coca tire son nom de « *khoka* » qui signifie « arbre par excellence » selon le peuple Aymara vivant auprès du lac Titicaca, longtemps avant la civilisation inca. De nombreuses légendes andines rapportent le caractère sacré de cette plante qui diminue la fatigue, tonifie et masque la faim. Pizzaro découvrit la plante en 1553 lors de la conquête espagnole et l'Église désigna cette plante comme démoniaque vu les effets qu'elle provoquait sur les ouvriers. La coca fut mise de côté et c'est au siècle des Lumières que le botaniste Lamarck lui donna le nom *Erythroxylon coca,* puisque son bois était brun-rouge.

2.1.3.2 Un peu de botanique

Le cocaïer est un arbuste originaire de la Cordillère des Andes et plus précisément du Pérou et de la Bolivie. Sa taille est d'environ 5 à 6 mètres de hauteur lorsqu'il est à l'état sauvage mais il ne mesure que 0,5 à 2,5 mètres de haut en culture pour faciliter la cueillette. Il existe plus de 200 variétés de cocaïers en Amérique du Sud, la principale étant *Erythroxylon coca* var. bolivarium, dont la culture est légale au Pérou et en Bolivie.

Les feuilles de cocaïer sont vertes, coriaces, entières, ovales et légèrement acuminées. Les fleurs, elles, sont petites et blanches. Quant aux fruits, il s'agit de drupes oblongues rouges à mésocarpe charnu.

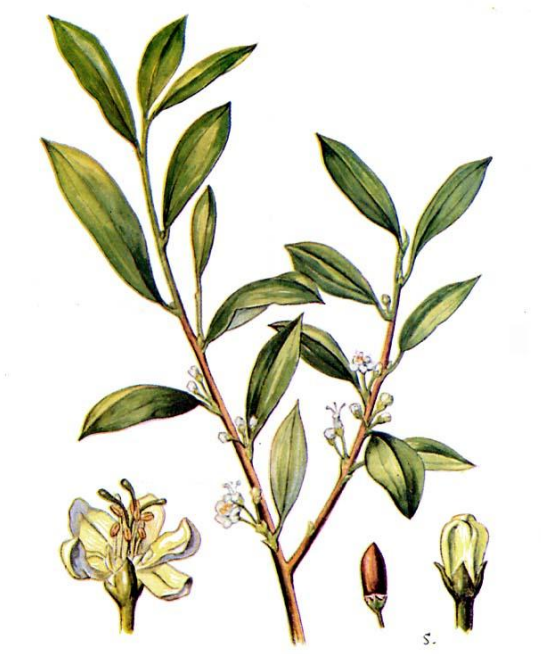


Figure 15 - Le cocaïer Erythroxylon coca

2.1.3.3 Les caractéristiques de la drogue

La drogue végétale du cocaïer correspond à ses feuilles séchées vert-jaunâtre qui possèdent une odeur aromatique et une saveur amère. Ces feuilles sont composées d'eau, d'une huile essentielle, de vitamines (A, B, C, E), de minéraux : calcium, fer, phosphore, ainsi que de 14 alcaloïdes dont le principal est la cocaïne (0,2-1,8%). La cocaïne, après avoir été isolée en 1859 par Albert Niemann, a reçu les propriétés d'anesthésique local et de stimulant. Parmi les autres alcaloïdes, se trouvent la cinnamylcaïne, l'ecgonine et la tropocaïne.

En Bolivie et au Pérou, l'utilisation légale de la feuille de coca n'a pas changé depuis 5000 ans. En effet, les feuilles sont toujours mâchées lentement, une par une, après avoir retiré la nervure principale et le pétiole, et mélangées avec un peu d'alcalis constitué de chaux vive, de cendres de pommes de terre, de céréales, de patates douces ou de bananes aromatisées à la cannelle : le tout est appelé « *llipta* », une chique que les locaux coincent entre la gencive et la joue, ce qui permet d'accomplir de longues tâches. Les feuilles de coca permettent d'abolir la sensation de faim et de fatigue (aliment d'épargne et stimulation du cœur) ainsi que le mal d'altitude.

Dans le reste du monde, la cocaïne est une drogue illégale. Elle possède une action anesthésique locale, une action stimulante-euphorisante au début, suivie d'une phase de dépression, insomnie et d'autres troubles psychiques, puis une action sympathomimétique sur le système nerveux central qui aboutit à une sécheresse buccale, une tachycardie, des nausées et vomissements[57]…

2.1.3.4 Les propriétés de la feuille de coca décocaïnisée

Depuis le début du XX^{ème} siècle, il n'y a plus de cocaïne dans le Coca-Cola®. Les feuilles d'*Erythroxylon coca* sont donc décocaïnisées à moins que ce ne soit la variété *Erythroxylon monogynum* dont les feuilles ne contiennent pas de cocaïne qui soit utilisée dans l'élaboration de ce soda. Les feuilles, dont toute la cocaïne, l'ecgonine et tout autre alcaloïde ecgoninique ont été retirés, ne sont plus considérées comme stupéfiant et peuvent donc être utilisées dans l'industrie alimentaire. Une étude[58] de 1981 sur les effets de feuilles d'*Erythroxylon coca* privées de cocaïne a démontré que leur consommation permettait :

- de *diminuer le taux d'utilisation d'oxygène,* ce qui expliquerait que les Américains mastiquant les feuilles peuvent effectuer des travaux pénibles surtout à haute altitude,
- d'*augmenter la glycémie,* ce qui permettrait d'améliorer la capacité à court terme afin d'effectuer une tâche intense et de lutter contre la faim,
- de *diminuer la fréquence cardiaque et la pression artérielle,* ce qui serait responsable de l'exécution de travail accru et de l'endurance que tendent à augmenter ces deux paramètres.

2.1.4 Les graines de café

2.1.4.1 L'historique de la plante [59, 60]

Le genre *Coffea* possède plusieurs dizaines d'espèces, dont les deux principales sont *Coffea arabica* cultivé principalement en Amérique et *Coffea canephora* en Afrique. Le caféier serait originaire de l'Abyssinie : ces végétaux, poussant à l'état sauvage dans les forêts africaines humides dans la région du lac Victoria, auraient été introduits dans la province de Kaffa, d'où viendrait le nom de « *café* », au sud-ouest de l'Éthiopie. Au XV^{ème} siècle il aurait été transporté en Arabie, lieu où il produit de très bons grains dans la région de Moka. La consommation de café s'est répandue dans le Moyen-Orient et ce n'est qu'au XVII^{ème} siècle qu'elle fut importée en Europe. En effet, des marchands vénitiens qui avaient découvert cette boisson à Istanbul, en ramenèrent chez eux depuis Moka. En France, l'ambassadeur de l'Empire Ottoman offrit du café à la cour de Louis XIV en 1669. Cependant, ce furent les hollandais qui importèrent le caféier en Europe : au début du XVIII^{ème} siècle, Van Horn, le président des Indes orientales, expédia un pied de caféier à Amsterdam qui fut cultivé ensuite dans une serre. De cette culture, un consul de France en offrit un plan à Louis XIV qui le fit fructifier au Jardin des Plantes. Le royaume Français décida alors d'introduire le café aux Antilles vers 1720.

2.1.4.2 Un peu de botanique [61]

Le caféier *Coffea* est un arbrisseau vert haut de 4 à 5 mètres, de forme pyramidale. Ses branches sont opposées, noueuses, flexibles et grisâtres. Ses feuilles sont opposées, ovales-allongées, pointues, entières, glabres, vert foncé puis elles ont deux stipules lancéolées et caduques. À l'aisselle des feuilles naissent des inflorescences en petites panicules, composées de fleurs de type 5, blanches légèrement rosées à odeur suave. Le fruit est une drupe ovoïde d'abord verte puis rouge à maturité pour enfin devenir noirâtre à pulpe jaunâtre légèrement sucrée. Chaque drupe renferme deux graines arrondies, aplaties d'un côté et accolées par leur face plane.

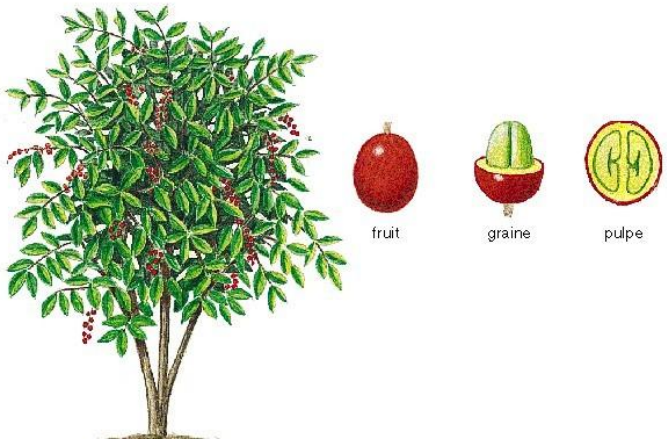


Figure 16 - Le caféier

2.1.4.3 Les caractéristiques de la drogue

Les graines de l'*arabica* sont ovales et longues avec un goût fin et un arôme fruité tandis que celles du *robusta* sont petites, rondes et irrégulières avec un goût plus corsé. Ces graines sont entourées de deux enveloppes : l'endocarpe et le tégument séminal. La drogue officinale correspond au café vert, c'est-à-dire à l'albumen corné, lisse et verdâtre de la graine ainsi qu'à l'embryon. Les grains de café vert n'ont pas d'odeur et ils peuvent subir plusieurs procédés industriels avant la consommation[59] :

- le nettoyage et le dépoussiérage,
- la torréfaction indispensable pour dévoiler les arômes du café,
- la mouture pour casser les grains de café,
- la percolation puis une déshydratation pour obtenir le café soluble,
- la décaféination pour diminuer le taux de caféine.

La torréfaction entraîne de nombreuses transformations des composants du café, notamment au niveau des glucides et des acides, mais elle n'a quasiment pas d'action sur le taux de caféine (légère augmentation). La caféine, qui est le principal actif de la graine de café se trouve à l'état libre ou en partie combiné aux acides chlorogéniques.

Selon Clifford, la composition chimique du café est la suivante :

Composants	Arabica		Robusta	
	Vert	Torréfié	Vert	Torréfié
Minéraux	3,0 – 4,2%	3,5 – 4,5%	4,0 – 4,5%	4,6 – 5,0%
Caféine	0,9 – 1,2%	~1,0%	1,6 – 2,4%	~2,0%
Trigonelline	1,0 – 1,2%	0,5 – 1,0%	0,6 – 0,75%	0,3 – 0,6%
Lipides	12,0 – 18,0%	14,5 – 20,0%	9,0 – 13,0%	11,0 – 16,0%
Acides chlorogéniques	5,5 – 8,0%	1,2 – 2,3%	7,0 – 10,0%	3,9 – 4,6%
Acides alipathiques	1,5 – 2,0%	1,0 – 1,5%	1,5 – 2,0%	1,0 – 1,5%
Oligo-saccharides	6,0 – 8,0%	0 – 3,5%	5,0 – 7,0%	0 – 3,5%
Polysaccharides	50,0 – 55,0%	24,0 – 39,0%	37,0 – 47,0%	-
Acides aminés	2,0%	0%	2,0%	0%
Protéines	11,0 – 13,0%	13,0 – 15,0%	11,0 – 13,0%	13,0 – 15,0%
Acides humiques	-	16,0 – 17,0%	-	16,0 – 17,0%

Tableau 9 –Les composants chimiques des différents grains de café

Les minéraux qui composent les grains de café sont, de la plus forte teneur à la plus faible : le potassium, le magnésium, le phosphate, le sulfate et le calcium. Les polysaccharides des grains verts correspondent au mannose, au galactose, au glucose, à l'arabinose, au rhamnose et au xylose. Quand ils sont torréfiés, l'arabinose, le galactose, le mannose et le glucose sont respectivement dégradés entièrement ou en partie en arabane, galactane, manname et cellulose. Les lipides du grain sont répartis entre la couche externe : il s'agit de la cire composée d'acides arachidique, béhénique et lignocérique, et l'endosperme : il s'agit de l'huile de café principalement composée d'acide palmitique et linoléique. Sous l'effet de la torréfaction, les acides aminés disparaissent du fait de la destruction d'une partie des protéines et de la thermosensibilité de certains. La caféine est l'alcaloïde principal du café ; la théobromine et la théophylline ne sont présentes qu'en très faibles quantités.

2.1.4.4 Les propriétés des grains de café

Historiquement, la consommation de café remonterait au XIV^{ème} siècle où les populations de l'époque en faisaient des boissons énergisantes. Le cheikh, adh-Dhabhânî, tomba malade et but du café, du « *qahwa* », boisson qu'il avait découvert en Éthiopie, et en conclut que « *le café chassait la fatigue et la léthargie, et apportait au corps vivacité et vigueur* ».

Les propriétés de l'extrait de café[59] sont dues à la présence de caféine dans les graines. Les effets du café sur le système nerveux central sont très variables d'une personne à l'autre mais c'est un excitant psychique et intellectuel : il accroît la vigilance, retarde l'endormissement et peut augmenter l'anxiété. La caféine contracte les vaisseaux cérébraux, ce qui explique son emploi pour le traitement des migraines et la potentialisation de l'effet analgésique de certains médicaments. Le café est également un stimulant cardiaque et respiratoire : il peut avoir une action préventive des crises d'asthme à doses élevées. Au niveau digestif, la caféine augmente la motricité stomacale et le péristaltisme intestinal mais il a aussi une action cholécystokinétique, c'est-à-dire qu'elle stimule la production et la diffusion de bile. Les fonctions endocriniennes ne sont pas modifiées par la consommation de café bien qu'elle pourrait toutefois diminuer l'intensité du syndrome prémenstruel. La caféine est diurétique et elle augmente modérément l'élimination urinaire du calcium. Au niveau du sang, elle pourrait augmenter l'agrégation plaquettaire. L'ingestion de café augmente le métabolisme énergétique dans les heures suivantes mais elle ne modifie pas la dépense énergétique totale de la journée. Son action sur les sportifs serait qu'elle améliorerait la vigilance et réduirait la sensation de fatigue lors d'épreuves d'endurance lorsqu'elle est consommée avant.

Ces propriétés du café peuvent expliquer les indications de la boisson de Pemberton à sa création, c'est-à-dire : diminuer la sensation de fatigue, les maux de tête, les névralgies, la mélancolie, augmenter le tonus nerveux et les fonctions intellectuelles ainsi que faciliter la digestion[28].

2.1.5 Les feuilles de maté

2.1.5.1 L'historique de la plante

Le peuple Guarani, dont le territoire couvre le Paraguay, le nord de l'Argentine et le sud du Brésil, fut le premier utilisateur du maté il y a plusieurs millénaires. De leur côté, ce n'est qu'au XVI^{ème} siècle que les Européens le découvrirent à travers les récits d'un explorateur espagnol qui racontaient l'utilisation de la « *yerba maté* » par les Indigènes pour ses effets stimulants. Les missionnaires Jésuites au Paraguay cultivèrent ainsi cette plante en Amérique du Sud de façon très importante, d'où le deuxième nom de la plante « thé des Jésuites »[62].

Au début du XIX^{ème} siècle, vers 1816, le naturaliste français Aimé Bonpland entreprit des études scientifiques sur cette plante de yerba maté. Il découvrit ainsi son secret de germination que seuls les Indigènes connaissaient et que les Jésuites avaient exploité : les graines devaient être avalées par des oiseaux comme le pélican pour qu'ensuite elles puissent germer. Deux ans après cette observation, à Paris, le botaniste Saint-Hilaire classifia cette plante sous le nom d'*Ilex paraguariensis*.

2.1.5.2 Un peu de botanique

Le maté, *Ilex paraguariensis*, est un arbre ou arbuste à l'écorce lisse et gris cendré. Ses grandes feuilles sont persistantes, épaisses, coriaces et vert sombre brillant et plus clair sur le dessous. Elles sont également simples, alternes, plus ou moins ovales avec un bord dentelé et des nervures jaune-verdâtre. Leur pétiole est court et faiblement rougeâtre. Les minuscules fleurs blanches unisexuées de type 4 naissent sous forme de grappes à l'aisselle des feuilles. Quant aux fruits, ce sont de petites drupes ovoïdes, charnues, de couleur rouge ou noir violacé, renfermant de une à quatre graines[63].

Ce type de plante ne se cultive qu'en Amérique du Sud où le climat est tropical ou sub-tropical.

Figure 17 - Le maté, de l'arbre aux feuilles, fleurs et fruits

2.1.5.3 Les caractéristiques et les emplois de la drogue

Ce sont les feuilles de maté qui constituent la drogue végétale. Pour le peuple de Guarani, cette plante leur servait de monnaie mais elle avait aussi une valeur nutritive et médicale. Ils concoctaient avec du maté et des feuilles de stevia, pour atténuer l'amertume, des infusions qui masquaient la fatigue et la mauvaise humeur. Cependant, ils lui attribuaient aussi des vertus diurétiques, antirhumatismales, fébrifuges, laxatives et stimulantes et pouvaient également les consommer en les mastiquant avant de longues tâches[64].

Les principaux constituants actifs des feuilles de maté sont[65] :

- des xanthines : caféine (0,3 à 2,4%), théobromine (0,1 à 0,5%) et théophylline (traces),
- des flavonoïdes : quercetine, hyperoside et rutine,
- des triterpènes : acides oléanolique et ursodique,
- des acides/esters phénoliques.

Le composant essentiel qui explique les propriétés du maté est la caféine qui possède de nombreuses propriétés comme évoquées dans le paragraphe précédent sur les graines de café.

Outre les feuilles de coca décocaïnisées, les drogues stimulantes qui peuvent entrer dans la composition des boissons à base de cola renferment toutes des bases xanthiques qui leur procurent leurs propriétés excitantes. La caféine est la molécule la plus présente dans ces sodas et sur certains étiquetages, la mention caféine est mentionnée en plus des extraits végétaux : cela signifie-t-il que de la caféine est rajoutée en plus de celle contenue dans les drogues ? Ou qu'elle est citée parce qu'elle est un composant essentiel de l'arôme végétal ? Cette caféine se retrouve en grande quantité dans les graines de café (0,9 à 2,4%) et dans les noix de kola (1 à 3%) mais également dans les fèves de cacao (0,24 à 0,37%) et les feuilles de maté étudiées précédemment (0,3 à 2,4%). La théobromine est présente essentiellement dans les graines de cacaoyer (1,33 à 1,63%) mais elle l'est aussi en faible quantité dans les graines de café et les feuilles de maté (0,1 à 0,5%) et sous forme de traces dans les noix de kola. Quant à la théophylline, elle est un composant mineur de ces drogues végétales dans lesquelles elle n'est présente qu'en de très faibles quantités ou sous forme de traces.

	Caféine	**Théobromine**	**Théophylline**
Noix de kola	1 – 3%	Traces	Faible quantité
Fèves de cacao	0,24 – 0,37%	1,33 – 1,63%	?
Graines de café	0,9 – 2,4%	Faible quantité	Faible quantité
Feuilles de maté	0,3 – 2,4%	0,1 – 0,5%	Traces

Tableau 10 – Les xanthines dans les drogues stimulantes des colas

2.2 Les drogues citriques

2.2.1 La lime

Le limettier[66], *Citrus aurantifolia* et *Citrus latifolia*, connu depuis des millénaires, est originaire, comme la majorité des agrumes, de l'Himalaya, du sud-est de l'Asie. Il se répandit en Malaisie et dans la vallée de l'Indus. Les Arabes le diffusèrent ensuite au X^{ème} siècle dans l'est de l'Afrique jusqu'au Mozambique. Les commerçants italiens et portugais introduisirent le limettier dans la région méditerranéenne au XIII^{ème} siècle puis les colons l'emmenèrent en Amérique et aux Caraïbes au XVI^{ème} siècle.

Ce citronnier, de la famille des Rutacées, est un arbuste de taille moyenne atteignant difficilement les trois mètres de haut. Cet arbre droit a des rameaux très épineux et des feuilles ovales, légèrement dentées, de couleur vert vif, très odorantes. Le limettier donne des grappes de petites fleurs blanches parfumées et des fruits ovales aux extrémités pointues, de couleur vert clair, à l'écorce fine et lisse, appelés limes vertes et appréciés pour leur chair juteuse et acide sans pépins et rafraichissante, riche en vitamines.

Les limes vertes étaient à l'époque utilisées sur les navires anglais comme remède contre le scorbut lors de longues traversées en mer.

L'essence de lime est sédative : elle apaise l'anxiété et réduit la nervosité. Agissant sur le système nerveux, elle soulage également les troubles associés comme l'insomnie ou les problèmes digestifs nerveux. Elle est aussi anti-inflammatoire, ainsi, elle est préconisée pour traiter les inflammations du système digestif comme l'entérocolite inflammatoire. Riche en antioxydants, elle diminue les risques cardio-vasculaires. Cette huile essentielle a des propriétés antispasmodiques utiles pour les spasmes de l'appareil digestif tels les ballonnements ou les diarrhées. Ces dernières vertus pour la digestion peuvent expliquer les indications du Coca-Cola® de Pemberton et du Pepsi-Cola® de Bradham.

Figure 18 - La lime verte et le citron

2.2.2 Le citron

Le citronnier, *Citrus limon*, de la famille des Rutacées, est un arbuste de taille moyenne qui possède des rameaux épineux, des feuilles elliptiques, parfumées vert sombre et brillantes. Ses nombreuses fleurs blanc-rose, odorantes, mellifères naissent en grappes à la base des feuilles. Il donne des fruits jaunes, ovales avec deux mamelons pointus aux extrémités, et dont la chair est acidulée, juteuse, rafraichissante et riche en vitamines.

Les origines du citron restent floues. Certaines sources prétendraient que ce fruit serait issu d'un croisement entre le pamplemousse, la lime et le cédrat. Il y a 3000 ans, il aurait été découvert dans les forêts de l'Himalaya puis cultivé par la suite en Chine. Dénommé « *limun* » en Perse, il fut ensuite acclimaté en Mésopotamie. Dès l'Antiquité, il fut utilisé par les Hébreux et les Grecs pour des pratiques religieuses, mais il n'a été introduit en Europe qu'au IV^{ème} siècle.

Les propriétés médicinales du citron ne furent exploitées qu'à partir du X^{ème} siècle par les Arabes qui diffusèrent sa culture dans le bassin méditerranéen[67]. Tout comme la lime, il s'est avéré un remède contre le scorbut grâce à sa forte teneur en vitamine C. Il fut ainsi consommé par Christophe Colomb lors de sa traversée de l'océan pour rejoindre l'Amérique. Les citrons étaient également indiqués en cas de grippe, de piqûres de serpents et en prévention de maladies. Au XVIII^{ème} siècle, ce fruit est alors très répandu et reconnu[68].

Aujourd'hui, l'essence de citron est reconnue antibactérienne, antiseptique, anticoagulante, tonique, anti-nauséeuse et protectrice hépatique mais elle a surtout des vertus digestives[69] : elle est ainsi utilisée en cas de ballonnements et de digestion difficile tout comme l'huile essentielle de lime.

2.2.3 La mandarine

Le mandarinier, *Citrus reticulata*, de la famille des rutacées, originaire de Chine, du Vietnam, et peut être des Philippines, doit son nom au fait que ses fruits, les mandarines, étaient donnés en offrandes aux mandarins, ou alors du fait que leur peau avait la même couleur que la robe de soie de ces hauts fonctionnaires de l'Empire chinois ancien. Les premières références au mandarinier datent de 1178 dans un ouvrage asiatique. L'Amérique et l'Europe ne le découvrent qu'au XIX^{ème} siècle. Ainsi, vers 1840, un consul italien des États-Unis importa un pied de mandarinier de Chine et le planta à la Nouvelle-Orléans. La culture de cette variété se répandit en Floride et en Californie. Puis, en 1876, une espèce de mandarinier japonais fut acclimaté en Amérique et par la suite il envahit les États longeant le golfe du Mexique. En Europe, la culture du mandarinier resta longtemps confinée dans le bassin méditerranéen[70].

Le mandarinier, *Citrus reticulata*, est un arbuste, parfois épineux, de taille moyenne, environ quatre mètres de hauteur, dont les feuilles ovales à lancéolées sont de couleur vert foncé brillant et dépourvues de pétiole ailé. Ses petites fleurs blanches à cinq pétales très odorantes sont nombreuses et réunies en courtes grappes. Ses fruits, les mandarines, sont des sphères de couleur orange dont la pulpe est juteuse, douce, parfumée et riche en vitamines[66].

L'essence de feuilles de mandarine, également appelée essence de petit grain mandarine, a des propriétés calmantes puissantes en agissant sur le système nerveux central : elle est ainsi relaxante, sédative et légèrement hypnotique. Cette huile essentielle est également un antiseptique mais surtout un tonique digestif : elle a une action carminative et antispasmodique[69].

2.2.4 L'orange douce

L'oranger doux trouve ses origines entre l'Himalaya et le sud de la Chine. C'est en suivant la route de la soie, en traversant le Moyen et le Proche-Orient qu'il gagna le sud de l'Europe puisque les Portugais le ramenèrent vers 1400, bien après le voyage de Marco Polo à la fin du XIII^{ème} siècle. Les Portugais perfectionnèrent la culture de l'oranger doux, ce qui a fait d'eux la référence européenne. Ensuite, vers le milieu du XVI^{ème} siècle, avec la Conquête, il fut importé en Amérique où aujourd'hui se fait la majorité de sa production[71].

L'oranger doux, *Citrus sinensis*, est un arbuste de la famille des Rutacées, de taille moyenne, qui a la forme d'une boule. Ses feuilles ovales et vertes sombres sont plus épaisses que celles des autres agrumes et ont une excroissance à la base. Ses fleurs blanc-rose et très parfumées naissent en bout de rameaux. Les oranges douces sont des fruits globuleux de couleur orange vif dont la taille diffère suivant la variété d'oranger. Leur chair est acidulée, juteuse et riche en vitamines[66].

L'orange douce donne une huile essentielle calmante et sédative : elle est indiquée contre l'anxiété, la nervosité ou encore les insomnies. Elle a une forte action antiseptique, utile en diffusion. Mais cette essence possède de nombreuses vertus digestives : elle est carminative, stomachique et tonique digestif. Elle est également anticoagulante, fluidifiante et activatrice de la circulation[69].

Figure 19 - Mandarine, orange douce et bigarade

2.2.5 L'orange amère [71]

Comme la majorité des agrumes, l'oranger amer ou bigaradier, est originaire du Sud Est de l'Inde. Les Arabes l'implantèrent au Moyen-Orient puis il fut ramené lors des Croisades entre le X^{ème} et le XII^{ème} siècle en Europe où il sera le seul type d'oranger cultivé pendant environ 500 ans. Étant largement implanté à Séville, il prit le nom vernaculaire « Oranger de Séville ». Au XIV^{ème} siècle, il arriva en Navarre sur la Côte d'Azur en 1336 puis à Versailles, où il constitua les plants de la célèbre orangeraie du jardin. Ensuite, à la fin du XV^{ème} siècle, Christophe Colomb l'importa dans les Antilles et, vers 1518, les premiers pieds de bigaradier atteignirent l'Amérique[71].

Le bigaradier, *Citrus aurantium*, de la famille des Rutacées, est le plus grand arbuste des agrumes : il peut mesurer jusqu'à quinze mètres de hauteur. Ses feuilles sont ovales, pointues, vertes, luisantes et elles possèdent un pétiole ailé. Ses fleurs blanches, très parfumées et de type 5 naissent à la base des rameaux. Ses fruits, les oranges amères ou bigarades, sont semblables aux oranges douces : ce sont des sphères orange vif, mais dont l'écorce est plus épaisse, les pépins plus nombreux et la chair amère[66].

Les bigarades sont trop amères pour être consommées directement mais les fleurs de *Citrus aurantium* permettent d'obtenir l'essence de néroli et ses feuilles fournissent l'essence de petit grain bigarade, utilisées dans le domaine de la parfumerie ou de l'alimentaire ou encore de la pharmacie[69].

- **Les fleurs : l'essence de néroli** : elle a des propriétés calmantes, relaxantes, apaisantes, antidépressives et sédatives. Elle aide ainsi à combattre les crises d'angoisse et les insomnies. Cette huile essentielle psycho-active et anti-hypertensive a également des vertus digestives. En effet, elle est un excellent tonique hépato-pancréatique, ce qui facilite la digestion.

- **Les fruits : l'essence de bigarade** : elle a une action sédative et calmante utilisée contre l'anxiété et le nervosisme. Elle possède également un faible effet anticoagulant et elle active la circulation. À faible dose, l'huile essentielle de bigarade stimule l'appétit. Puis grâce à ses propriétés anti-inflammatoire et stimulante des sécrétions digestives, elle est utilisée dans le traitement des dyspepsies.

- **Les feuilles : l'essence de petit grain bigarade** : tout comme l'huile essentielle de petit grain mandarine, elle est un excellent relaxant, sédatif et antidépresseur. Cette essence est aussi régulatrice des palpitations cardiaques, antiseptique et anti-inflammatoire. Elle possède des vertus dermatologiques : elle est cicatrisante et régénératrice cutanée. Au niveau digestif, elle est antispasmodique.

Pour conclure, tous ces agrumes qui peuvent rentrer dans la composition du Coca-Cola®, du Pepsi-Cola® et des autres boissons à base de cola, apportent des bienfaits relaxants, apaisants et digestifs. Ces vertus sont bien décrites par Pemberton et Bradham pour la distribution de leurs boissons respectives. Le premier prétendait qu'elle facilitait la digestion et diminuait l'insomnie et la mélancolie tandis que le deuxième affirmait qu'elle soignait les troubles dyspeptiques.

D'autre part, ces essences d'agrumes, par leur forte saveur aromatique, pourraient neutraliser le goût désagréable des autres extraits amers qui entrent dans la composition des sodas, comme les noix de kola et les feuilles de coca[28].

2.3 Les épices et les aromates

2.3.1 La vanille [72]

Les premières mentions à propos de la vanille remonteraient au XV^{ème} siècle, dans les chroniques du souverain aztèque Itzcoalt (1427-1440). Les gousses de vanille étaient récoltées sur des orchidées sauvages au Mexique. Ces longs fruits minces ne passèrent pas inaperçus, car leur arôme exquis se dégageait des gousses tombées par terre et qui fermentaient. Les Aztèques appelaient la vanille « *tlilxot chitl* » qui signifie « gousse noire » et s'en servaient pour aromatiser leurs plats et particulièrement pour adoucir l'amertume des fèves de cacao dans leur chocolat depuis sûrement des siècles. Ce fut Christophe Colomb qui ramena la vanille en Europe. En effet, son conquistador espagnol Hernán Cortès en rapporta les premiers pieds lors de son troisième voyage en Amérique en 1518. D'après les écrits d'un officier, lors de leur prise de Tenochtitlan, aujourd'hui Mexico, l'empereur aztèque Montezuma servit du chocolat parfumé à la vanille dans des gobelets en or à Cortès, ce qui attira d'avantage sa convoitise. Pendant plus de deux siècles, le Mexique conserva le monopole de la culture de la vanille. Mais, en 1836, le botaniste belge Charles Morren découvrit le secret de pollinisation de cette plante par une abeille du Mexique. Cette pollinisation peut également se substituer par une fécondation manuelle fleur à fleur, méthode découverte par un jeune esclave bourbonnais à la Réunion. En 1808, Andrews décrit le vanillier et le nomme *Vanilla planifolia*. Les plants européens ont été petit à petit exportés dans les colonies des différents états : la Nouvelle-Calédonie, Tahiti, la Réunion, Indochine… Aujourd'hui, c'est Madagascar le plus grand producteur[73].

Le vanillier est une liane grimpante pouvant atteindre quinze mètres de haut, qui possède des tiges cylindriques, longues et vert foncé se fixant à l'aide de racines adventices. Les feuilles naissent à chaque nœud et alternent entre elles. Elles sont grandes, planes, succulentes, oblongues, charnues, lancéolées, arrondies à la base, persistantes, brillantes, vert très vif et plus pâle sur la face inférieure.

Les inflorescences sont des grappes prenant naissance à l'aisselle de chaque feuille et formées d'une quinzaine de grandes fleurs jaune-verdâtre par épi. Une fois fécondées, ces fleurs donnent des fruits nommés « gousses », mais qui sont d'un point de vue botanique des capsules. Ces capsules sont étroites, cylindriques, allongées et charnues. Elles sont vertes au début, sans odeur, puis elles deviennent jaunes puis brunes au fil de leur maturité. Leur parfum se développe après cueillette.

Ce parfum exquis de vanille est du à une centaine de composants dont :

- des dérivés du benzaldéhyde : le principal étant la vanilline puis le p-hydroxybenzaldéhyde, des aldéhydes protocatéchiques et des dérivés de l'anisaldéhyde,
- des dérivés de l'alcool benzylique : l'alcool vanillique, l'alcool p-hydroxybenzyle, l'alcool anisique, le benzoate de benzyle et le p-hydroxybenzylméthyléther qui participe à l'arôme,
- des dérivés de l'acide benzoïque : l'acide p-hydroxybenzoïque, l'acide vanillique, les acides anisique et protocatéchique,
- des esters de l'acide salicylique et de l'acide acétique,
- d'autres composants : dont le trans-α-ionone et le vitispirane qui contribuent à l'arôme, des mucilages, le fructose, le glucose, le saccharose, des cires, l'eau…

Au niveau médicinal, les médecins espagnols ayant accompagné Cortès décrivirent à partir de la culture aztèque différentes vertus de la vanille : tout d'abord un effet diurétique et dépuratif, puis, mêlée au mecaxochilt, un effet ocytocique, emménagogue, fortifiant de l'esprit, tonique de l'estomac et enfin, prise avec du piment, un effet carminatif. Au XIX^{ème} siècle, Lemery et Descurtilz lui attribuèrent des propriétés céphalique, stomachique et carminative. Ce dernier poursuivit en décrivant que la vanille convenait dans les cas d'atonie, dyspepsie, mélancolie, hypocondrie, chlorose, ménorrhée atonique et aussi en tant qu'aphrodisiaque comme le disaient les Aztèques.

Aujourd'hui, les vertus de la vanille sont limitées : elle ne serait plus que stimulante du système nerveux grâce à la vanilline, antiseptique, tonique pancréatique, aphrodisiaque à haute dose et cholérétique. Elle peut être indiquée pour les dyspepsies hypotoniques avec flatulences.

Figure 20 - Vanilla planifolia, ses gousses et ses plants

2.3.2 La cannelle [74]

Le cannelier de Chine, *Cinnamomum cassia*, aussi appelé « *Casse* », est un arbre de la famille des Lauracées, à tronc droit, à l'écorce d'un brun rougeâtre et à feuilles persistantes, ovales, simples et de couleur vert brillant d'une face et glauque de l'autre. Les inflorescences, à l'aisselle des feuilles, sont des panicules de petites fleurs blanc-jaunâtre odorantes. Les fruits sont des baies charnues entourées d'une cupule rigide pyriforme renfermant une seule graine. C'est la partie interne de l'écorce interne séchée des jeunes pousses qui constitue la drogue, l'épice.

La cannelle est la plus ancienne des épices renommées. Connue depuis plus de 4500 ans, elle fut la première épice mentionnée dans les papyrus égyptiens et la Bible : « *J'ai parfumé ma couche de myrrhe, d'aloès et de cannelle* » [Proverbes 7, 17] ou encore « *Prends des meilleurs aromates, 500 sicles de myrrhe, de celle qui coule d'elle-même, la moitié soit 250 sicles de cannelle aromatique, 250 sicles de roseau aromatique* » [Livre de l'Exode 30, 32]. Son utilisation médicinale en Égypte, en Inde ou en Europe remonte au V^{ème} siècle avant Jésus Christ: les Grecs et les Romains aromatisaient leur vin de cannelle, les Égyptiens l'utilisaient pour faire l'onguent de l'embaumement des morts ou pour confectionner l'huile sainte, ou encore pour ses vertus excitantes et aphrodisiaques. Cependant, la cannelle de Chine est connue pour ses propriétés médicinales depuis le troisième millénaire avant notre ère. Elle a ensuite été exportée dans tout l'Orient par les commerçants asiatiques notamment. Après le Moyen-âge, son utilisation a grandi en Europe et elle fut inscrite par la suite dans la Pharmacopée, essentiellement pour soigner les maladies du foie et les angines de poitrine. La cannelle entrait aussi dans la composition de l'hypocras, vin sucré dans lequel étaient infusés en plus du gingembre et des clous de girofle, pour éviter de développer des maladies contagieuses.

D'un point de vue traditionnel chinois, la cannelle de Chine est stomachique, analgésique, stimulante et astringente. Elle permet également d'améliorer la vision, la circulation et l'énergie. En décoction, la « *Casse* » est indiquée contre la fatigue, le manque d'appétit, les douleurs abdominales, les dysménorrhées, les conjonctivites inflammatoires et aussi durant les périodes de rétablissement après une maladie ou une opération.

L'huile essentielle de *Cinnamomum cassia*, très riche en cinnamaldéhyde, a des propriétés antimicrobiennes et antiparasitaires en usage externe mais par voie interne, elle agit au niveau de :

- la sphère digestive : elle est eupeptique, stomachique, carminative et vermifuge,
- la sphère hématologique/cardiovasculaire : elle est astringente, hémostatique et stimulante,
- la sphère pulmonaire et ORL : elle stimule les sécrétions salivaires, lacrymales et nasales,
- la sphère gynécologique : elle est emménagogue et sûrement abortive.

En Occident, la cannelle est ainsi préconisée en cas d'asthénie, de courbatures fébriles, de grippe, de syncopes, de désordres intestinaux comme le choléra, l'atonie gastrique, les digestions lentes, les spasmes, les diarrhées et les colites spasmodiques et aussi en cas de coups de froid, car elle stimule la circulation notamment périphérique au niveau des mains et des pieds. Au niveau gynécologique, elle est indiquée pour les métrorragies, les pertes blanches, les hémoptysies, pour provoquer les règles et également pour l'impuissance chez les hommes. En application locale, elle soigne les pédiculoses, la gale, les piqûres de guêpe et les morsures de serpent.

Figure 21 - Le cannelier de Chine: arbre et bâtonnets d'écorce enroulée

2.3.3 La muscade [75]

La muscade était utilisée il y a des millénaires en Inde, en Chine et dans l'archipel des îles Moluques en Indonésie, îles d'où elle trouve son origine. Pline l'Ancien, un naturaliste romain, mentionnait déjà dans son encyclopédie le muscadier dont étaient extraits deux épices : la noix de muscade et le macis également appelé aujourd'hui « fleur de muscade ». Au VI^{ème} siècle, la muscade est importée par les Arabes à Constantinople et quelques siècles plus tard en Europe avec les Croisades. Au XVI^{ème} siècle, les Portugais débarquèrent sur les îles Moluques pour en organiser le commerce mais les Hollandais prirent le relais un siècle plus tard en les chassant de l'archipel. Afin d'en maintenir le monopole, ils limitèrent le site de production sur deux îles, Ternate et Tidore, en arrachant les plants sauvages du reste de l'archipel. Malgré tout, la culture du muscadier se répandit autour à cause des pigeons et des voleurs de plants. Au XVIII^{ème} siècle, les Français parvinrent, grâce notamment au botaniste Pierre Poivre, à implanter le muscadier sur l'île Maurice, l'île de la Réunion, en Guyane et aux Antilles. En 1788, Lamarck fit la première description botanique du muscadier *Myristica fragrans* de la famille des Myristicacées. Aujourd'hui, il est cultivé en Indonésie, Malaisie, Sri Lanka, Ceylan, Grenade…

D'un point de vue botanique, le muscadier est un arbre vivace de huit à douze mètres de haut, poussant dans des climats tropicaux, dont les feuilles sont persistantes, lancéolées et de couleur vert brillant sur la face supérieure et vert-gris sur la face inférieure. Les inflorescences sont des grappes de fleurs jaune pâle en forme de clochettes. Les fruits sont des drupes jaune pâle avec des rayures rouges et vertes composées de quatre couches :

- la chair pâle,
- l'arille rouge qui correspond au macis, à la fleur de muscade,
- la coque très noire,
- l'amande c'est-à-dire la noix de muscade.

Traditionnellement, les moines utilisaient la muscade pour prévenir les maux de gorge, les hémorroïdes, la scarlatine, les problèmes de rate. Puis, durant la Renaissance, elle est employée pour les pertes de mémoire, les vertiges et l'hématurie. Quant aux Arabes, ils concoctaient une huile de muscade contre les démangeaisons, la mauvaise haleine et les taches de rousseur. La muscade était également prescrite contre le choléra, les menaces d'avortement, les palpitations et les vomissements. En Chine, elle était stomachique et anti-diarrhéique et en Inde, le macis avait prouvé ses vertus digestives, carminatives et expectorantes.

La noix de muscade et le macis sont aujourd'hui reconnus pour leurs propriétés gynécologiques (emménagogue et utéro-tonique), mais surtout digestives. Ils soulagent les vomissements, les nausées et les diarrhées. Ils stimulent l'estomac (action stomachique), favorisent la digestion (action eupeptique) et favorisent l'expulsion des gaz (action carminative) grâce à la myristicine. Ces vertus digestives sont obtenues à faible dose mais, à forte dose, la muscade devient un narcotique dangereux, ce qui explique peut être l'indication de Pemberton du Coca-Cola® contre l'hystérie. Elle peut même en devenir mortelle à dose trop élevée.

Figure 22 - De la drupe fraiche aux noix de muscade et au macis séchés

2.3.4 Le clou de girofle [75]

Tout comme la muscade, le clou de girofle est originaire des îles Moluques en Indonésie. Il est connu de la Chine depuis le III^{ème} siècle avant Jésus Christ, où les courtisans devaient en mettre dans leur bouche pour en purifier l'haleine avant de parler à l'Empereur. Le commerce européen du clou de girofle ne s'est développé qu'entre le IV^{ème} et le VII^{ème} siècle grâce à l'importation de ce produit dans le bassin méditerranéen par les Arabes. Au XVI^{ème} siècle, ce sont les Portugais qui débarquèrent dans l'archipel des îles et s'approprièrent la culture du giroflier de la même manière que pour le muscadier. Un siècle plus tard, les Hollandais prirent le relais et ce n'est qu'au XVIII^{ème} siècle que le botaniste Pierre Poivre implanta des plants de muscadier et de giroflier sur l'île Maurice, puis en Guyane et à Madagascar. Aujourd'hui les clous de girofle sont également produits aux Antilles, en Inde, au Sri Lanka, en Malaisie et au Gabon.

Le giroflier, *Syzygium aromaticum*, de la famille des Myrtacées, est un arbre de huit à quinze mètres de hauteur, dont le tronc est gris clair et la cime dense et en forme de cône. Les inflorescences sont des cymes composées de fleurs jaune-crème régulières. Les feuilles sont persistantes, coriaces, opposées et de couleur vert brillant. Les fruits du giroflier sont des « anthofles » : ce sont des baies de trois centimètres de long renfermant une graine et de couleur brun-violacé. Les clous de girofle correspondent aux boutons floraux récoltés juste avant l'épanouissement des fleurs, puis égriffés (séparés du pédoncule) et séchés au soleil pour qu'ils obtiennent leur couleur brun foncé.

Figure 23 - Le giroflier : fleurs et clous de girofle

L'huile essentielle de clou de girofle est utilisée pour ses vertus digestives, apéritives, carminatives et stimulantes contre les troubles intestinaux. Riche en eugénol, molécule anti-inflammatoire, anesthésique, analgésique et antiseptique, cette essence est très utilisée par les dentistes contre les rages de dents. Stimulant général, le clou de girofle est indiqué contre la fatigue, l'hypotension mais il est également antibactérien, antifongique, antiviral et antiparasitaire.

Tout comme plusieurs épices étudiées précédemment, le clou de girofle participe à la fois au goût et aux propriétés digestives de certaines boissons à base de cola.

2.3.5 *Le gingembre* [75]

Les origines du gingembre restent floues : peut-être est-il originaire d'Inde, de Chine, de Malaisie ou encore des Moluques comme la muscade et le clou de girofle. Cette plante est utilisée en Asie depuis plus de trois mille ans à la fois pour ses propriétés médicinales et aphrodisiaques. Dans le bassin méditerranéen, les Egyptiens l'utilisaient pour momifier leurs morts. Dès le I^{er} siècle, le gingembre se diffuse dans l'Europe par l'intermédiaire des marchands arabes et perses. Ainsi, Dioscoride, médecin grec, louait ses vertus médicinales notamment pour la digestion et pour confectionner des antidotes. Au Moyen-âge, les Allemands en faisaient des préparations médicinales toniques et antiseptiques. À la Renaissance, le Roi d'Angleterre recommandait le gingembre pour lutter contre la peste.

D'un point de vue botanique, le gingembre, *Zingiber officinale*, de la famille des Zingibéracées, est une plante tropicale dont les feuilles vertes sont engainantes, alternes et les inflorescences, issues des rhizomes, et constituées de bractées vertes à jaune-orangé où naissent à la base des fleurs verdâtres avec une lèvre rouge à violette striée de jaune. Les fruits, rares, sont rouges avec des graines. La drogue végétale correspond aux rhizomes de la plante, épais de deux centimètres, noueux, de couleur beige pâle avec des traces provoquées par les feuilles, à chair jaune pâle, odorante et juteuse devenant fibreuse au fil du temps.

Traditionnellement, le gingembre est reconnu depuis toujours pour ses vertus digestives. Il est notamment indiqué contre la dyspepsie, les gaz intestinaux, les coliques, les diarrhées, les spasmes, les digestions lentes. Entre autres, il stimule la sécrétion de salive, de sucs gastriques et les mouvements stomacaux et intestinaux. Le gingembre est tonique, stimulant, fortifiant mais également fébrifuge : il est ainsi utilisé en cas de rhume ou de grippe. De plus, il possède des propriétés antiseptiques et antibactériennes. D'autre part, il est à noter qu'il est dépuratif, antalgique (maux de tête, douleurs rhumatismales…) et aphrodisiaque (impuissance).

Figure 24 - Gingembre, zédoaire et leurs rhizomes

2.3.6 *Le zédoaire*

Le zédoaire serait originaire du nord-est de l'Inde, du Népal. Au temps de l'ancien Empire chinois, il était réduit en poudre puis mélangé à du camphre avant de le disperser sous les pas des empereurs. Ce fut au Moyen-âge qu'il fut importé en Europe par les marchands arabes. Il eut longtemps une place de choix parmi les épices comme le gingembre, avant de disparaître petit à petit d'Europe.

Le zédoaire, *Curcuma zedoaria*, de la famille des Zingobéracées, est une plante vivace dont les feuilles sont oblongues à lancéolées, avec un long pétiole, et de couleur vertes avec du pourpre le long de la nervure centrale. Les inflorescences sont composées de bractées vertes et rose foncé ou pourpre d'où sortent des fleurs asymétriques blanches ou jaunâtres. La drogue correspond aux rhizomes ramifiés, fibreux, gris et dont la couleur de la chair varie du blanc au jaune vif[75].

Que ce soit en Asie où le zédoaire est utilisé traditionnellement pour ses propriétés médicinales, ou en Europe, cette épice est reconnue pour ses vertus digestives. Il possède une action carminative, cholérétique, cholagogue, apéritive, tonique et stimulante digestive. Il est alors indiqué pour faciliter la digestion ou évacuer les gaz intestinaux. Elle est également diurétique et des médecins chinois l'étudient en tant qu'anticancéreux[76]. Ainsi, le gingembre et le zédoaire, deux rhizomes épices, peuvent expliquer les indications du Coca-Cola® et du Pepsi-Cola® ou simplement leur goût.

2.3.7 *La cardamome* [75]

La cardamome est connue depuis des millénaires en Inde pour ses propriétés culinaires – elle est considérée comme la reine des épices – et médicinales. Dans l'Égypte antique, elle est consommée mâchée pour blanchir la dentition et rafraichir l'haleine. Dioscoride décrit la cardamome comme un médicament. Au fil des siècles, différentes vertus médicinales lui sont attribuées : elle faciliterait la digestion, soulagerait la toux et les maux de gorge, apaiserait les maux de cœur…

La cardamome, la vraie, *Elettaria cardamomum*, de la famille des Zingibéracées, est une plante robuste, vivace, poussant dans les forêts tropicales humides. Ses tiges stériles sont gainées par de larges feuilles vertes alternes. Les inflorescences sont des épis lâches composés de fleurs blanches rayées de rouge. Les fruits sont des capsules ovales et rayées contenant plus d'une dizaine de graines noires et parfumées qui constituent la drogue.

Figure 25 - Cardamome

La cardamome est utilisée pour ses nombreuses vertus digestives : apéritive, carminative, tonique digestive, antispasmodique et stimulante stomachique. Elle est ainsi indiquée dans les dyspepsies, les faiblesses digestives et les ballonnements. Elle est aussi expectorante, diurétique et antiseptique.

2.3.8 *L'acore* [77]

L'acore odorant, *Acorus calamus*, est également appelé jonc odorant, calamus, acore roseau, acore vrai, angélique, lis des marais ou encore roseau aromatique. Cette herbe aquatique originaire d'Asie aurait été, soit introduite en Europe par les cavaliers mongols au XII^{ème} siècle, soit importée d'Inde plus tard vers le XVI^{ème} siècle. Connu depuis longtemps, l'acore était utilisé par les anciennes civilisations chinoise, indienne, égyptienne, romaine ou grecque pour ses propriétés médicinales et aphrodisiaques. La Bible cite le jonc odorant pour préparer une huile sacrée pour oindre des objets rituels : « *Pour toi, prends des parfums de choix : […] myrrhe vierge, […] cinnamome odoriférant, […] roseau odoriférant, […] casse, […] et huile d'olives. Tu en feras une huile d'onction sainte, un mélange odoriférant comme en compose le parfumeur : ce sera une huile d'onction sainte* » [Dieu à Moïse, Exode, 30 :23-25].

L'acore, de la famille des Acoracées, est une herbacée vivace dont les feuilles longues, jusqu'à deux mètres, sont dressées en forme d'épée et naissent d'un rhizome souterrain ramifié, cylindrique, tortueux et à chair de couleur blanc rosé. Les inflorescences sont des spadices (épis) composées de nombreuses fleurs minuscules verdâtres et entourées d'une spathe (bractée semblable aux feuilles). En Europe, les graines ne se développent pas et ainsi l'acore se reproduit par ramifications du rhizome, de façon végétative.

Figure 26 - Acore

La drogue du jonc odorant correspond à son rhizome qui a des propriétés stomachiques, antispasmodiques et anti-inflammatoires digestives et rénales. Il est ainsi indiqué dans les cystites, les gastrites et les congestions rénales. Mais il est surtout employé pour les troubles digestifs et les toux grâce à son pouvoir antispasmodique.

2.3.9 *La coriandre*

Avant de se répandre dans le bassin méditerranéen, la coriandre, *Coriandrum sativum*, de la famille des Apiacées, poussait à ses origines il y a plus de trois mille ans au Moyen-Orient ou en Asie Mineure. Citée dans divers textes anciens tels la Bible ou des parchemins égyptiens, la coriandre était utilisée pour ses propriétés culinaires, médicinales et aphrodisiaques. Ainsi, les Égyptiens assaisonnaient leurs galettes de céréales avec cette herbe ou en mettaient dans leurs tombeaux. Ce furent les Romains qui ramenèrent la coriandre en Europe au temps de l'Antiquité pour conserver leurs viandes, en mélange avec du cumin et du vinaigre. C'est une drogue aux propriétés « chaudes », c'est-à-dire qu'elle est carminative, stomachique et antispasmodique. Hippocrate s'en servait contre l'épilepsie, les maux nerveux et les douleurs utérines[75].

La coriandre est une herbacée ombellifère annuelle qui peut atteindre une hauteur de soixante centimètres. La tige fortement ramifiée est grêle, striée, de couleur verte, évoluant avec le temps en rouge violacé. Son feuillage diffère suivant le niveau de la tige : les feuilles supérieures sont bi ou tripennatisquées tandis que les plus basses sont pennatiséquées. Les inflorescences sont des ombelles composées de petites fleurs blanches et rosées. Les fruits sont des diakènes constitués de deux méricarpes identiques, hémisphériques, à neuf côtes et concaves qui s'accolent. Ces fruits, verts à l'état frais et devenant beige plus ou moins brun en séchant, représentent la drogue[78].

Figure 27 - La coriandre, plante et fruits

L'huile essentielle de coriandre est indiquée actuellement pour chasser les gaz intestinaux et lutter contre l'aérophagie grâce à ses propriétés carminatives, puis faciliter la digestion en favorisant la sécrétion des sucs gastriques grâce à ses actions tonique digestive et stomachique. Antibactérienne et tonique, le docteur Leclerc la conseillait alors pour la grippe et la fatigue. Cependant, la coriandre est euphorisante et stimulante à faible dose, mais elle devient sédative à forte dose[69, 79].

2.3.10 L'hysope

Originaire du bassin méditerranéen et de l'Asie méridionale, l'hysope est à la fois une herbe médicinale et une herbe sacrée. De ce fait, dès l'Antiquité, Rhazès, un médecin arabe la prescrit en mélange avec du thym et de la lavande pour soigner la peste. Mais l'hysope est également mentionnée à plusieurs reprises dans la Bible, elle est considérée par les Hébreux comme une herbe sacrée : son nom vient en effet de l'hébreu « *ezôb* » qui signifie « herbe sainte ». En Grèce, Hippocrate la conseillait pour combattre les maladies pulmonaires comme les pleurésies et les bronchites. À partir du Moyen-âge, elle est citée plusieurs fois en tant que remède pour les poumons essentiellement ou le foie : « *bouillie avec du miel, [elle] aide les pulmoniques* » [École de Salerne] ou encore « *L'hysope purifie le foie et purge un peu les poumons. Celui qui tousse et souffre du foie ou des poumons doit manger de l'hysope avec de la viande sous la graisse (de la cannelle et de la réglisse) et il se sentira mieux* » [Sainte Hildegarde de Bingen]. Puis, au XVII^{ème} siècle, l'apothicaire et herboriste anglais, Nicholas Culpeper confectionnait un sirop à partir d'infusion d'hysope et de miel pour fluidifier la toux grasse et apaiser les états infectieux de l'appareil respiratoire[75].

L'hysope, *Hyssopus officinalis* de la famille des Lamiacées, est un sous-arbrisseau vivace de vingt à soixante centimètres de haut, poussant en touffes à basse et haute altitude. Cette plante glabre et aromatique a des tiges ligneuses à rameaux dressés et des feuilles opposées, glabres, étroites et plus ou moins lancéolées. Les inflorescences sont des épis compacts et allongés présentant uniquement d'un côté des fleurs bilabiées de couleur bleu-violacé. Les fruits sont des tétra-akènes.

Figure 28 - L'hysope

Actuellement, l'hysope, dont l'huile essentielle est riche en 1,8-cinéole, est considérée comme expectorante, fluidifiante des sécrétions bronchiques et anti-asthmatique. Elle est également reconnue pour ses actions antivirales, antiseptiques et toniques. L'hysope est alors indiquée pour soulager les bronchites chroniques, aigües ou asthmatiques, les rhinopharyngites et les sinusites, mais aussi certains types d'asthme. Elle possède aussi des vertus digestives et carminatives qui peuvent intervenir dans les indications du Coca-Cola® et dans les autres boissons qui l'intègrent dans leurs recettes.

2.3.11 La lavande

La lavande, plante millénaire originaire du pourtour méditerranéen, était utilisée dès l'Antiquité par les Romains pour laver leur linge et parfumer leurs bains. Son nom provient du mot latin « *lavare* » signifiant « laver ». Ses origines médicinales sont dues à son parfum car, à l'époque, la croyance voulait que les mauvaises odeurs transmettent les maladies. Ainsi la lavande, à forte odeur aromatique, aidait à lutter contre les infections. Cultivée dans les monastères, elle permettait de soulager les « refroidissements de l'utérus et de l'estomac ». Au XII^{ème} siècle, l'abbesse Hildegarde dit « *la lavande est chaude est sèche et sa chaleur est saine. Si on fait cuire de la lavande avec du vin et qu'on en boit souvent, tiède, on apaise les douleurs du foie et du poumon, ainsi que les vapeurs de la poitrine; on obtient aussi une connaissance pure et un esprit pur* ». Elle lui attribua en plus de ces propriétés dépuratives, des propriétés antiseptiques et cicatrisantes et élabora ainsi un collyre à base de lavande. Au XVI^{ème} siècle, la faculté de Montpellier a mené des études sur l'usage médicinal de cette plante par voie interne et externe. Par la suite, elle a été précieuse pour lutter contre les épidémies de peste en Provence les siècles suivants, sous forme d'emplâtres, de fumigations ou de vinaigres avec de l'ail « *l'acetum antiseptum* » que l'on appliquait à l'intérieur des habitations. À la fin de ce même siècle, le médecin Tabernaemontani la classa comme « *un remède contre des vieilles maladies de la tête, du cerveau et des nerfs qu'elle renforce, vitalise et réchauffe* ». Puis, Matthiole la conseilla pour soigner l'épilepsie, les troubles mentaux et les maux de tête. Le siècle suivant, en plus de guérir ces maladies nerveuses, la lavande est reconnue pour ses indications contre les affections coliques et les catarrhes pulmonaires. Elle fut nommée la plante céphalique[80].

Il existe plusieurs espèces de lavande appartenant toutes à la famille des Lamiacées. Ce sont des arbrisseaux se caractérisant par des fleurs irrégulières de couleur mauve ou violet en corolle divisées en deux lèvres disposées en épi avec une tige carrée et des feuilles opposées. En France, les trois espèces représentatives sont *Lavandula stoechas*, *Lavandula latifolia* et enfin la lavande officinale *Lavandula angustifolia*.

Figure 29 - Lavande

Les données actuelles attribuent à la lavande[69] :

- <u>des propriétés calmantes, antidépressives, sédatives</u> : elle agit contre les insomnies, troubles du sommeil, angoisses, anxiétés, stress, irritabilités, dépressions…
- <u>des propriétés cicatrisantes, régénératrices cutanées</u> : elle est indiquée pour les escarres, ulcères, prurit, démangeaisons, brûlures, eczémas, plaies, acnés, couperoses, psoriasis…
- <u>des propriétés décontractantes musculaires, antispasmodiques, antalgiques</u> : elle est conseillée pour soulager les crampes, spasmes et contractures musculaires…
- <u>des propriétés hypotensives</u> utiles pour l'hypertension, les palpitations et les tachycardies,
- <u>des propriétés antiseptiques et antimicrobiennes</u> notamment sur l'appareil respiratoire,
- <u>des propriétés antalgiques</u> utilisées contre les rhumatismes et inflammations,
- <u>des propriétés insecticides</u> ce qui en faut un excellent répulsif contre les poux et moustiques,
- <u>des propriétés relaxantes nerveuses</u> : elle agit pour soulager les spasmes digestifs, les nausées, les migraines ainsi que l'asthme.

La lavande probablement présente en faible quantité dans le Coca-Cola® peut être intéressante pour expliquer ses propriétés contre les spasmes digestifs, migraines et insomnies par exemple.

2.3.12 <u>Le mimosa</u> [81]

En ce qui concerne le mimosa, il existe une confusion entre trois genres : Acacia, Robinia et Mimosa. Ce qui est appelé couramment acacia est un robinier, le vrai acacia étant en fait le mimosa qui fleurit dans le sud-ouest français. Botaniquement, le vrai mimosa est la sensitive *Mimosa pudica*.

Le mimosa d'hiver, *Acacia dealbata*, a été introduit en Europe à la fin du XVIII^{ème} siècle par le capitaine Cook. Il a ensuite été acclimaté dans le sud de la France un siècle plus tard. Envahissant, il s'est ensuite diffusé sur la côte Atlantique et le pourtour méditerranéen. Cet arbre de la famille des Fabacées, a un tronc lisse gris clair noircissant avec le temps. Les rameaux duveteux portent des feuilles composées, persistantes, de couleur bleu-vert argenté, découpées en folioles elles-mêmes divisées finement en folliolules. Les fleurs hermaphrodites sont pelucheuses et forment des glomérules avec leurs longues et nombreuses étamines. Leurs fruits sont des gousses aplaties.

Au niveau phytothérapeutique, l'*Acacia dealbata* agirait comme un antidote à de nombreuses intoxications, troubles cardiaques et inflammations. En cuisine, sa sève peut être utilisée pour dorer les gâteaux comme les babas au rhum et les pains d'épices. Les fleurs peuvent être cristallisées comme celles de violette mais doivent être consommées en petite quantité vu leur faible toxicité. La gomme arabique extraite de cette plante peut avoir un usage alimentaire, malgré son goût insipide, en raison de ses qualités d'agent épaississant et stabilisant.

En ce qui concerne l'acacia commun, le robinier, *Robinia pseudo-acacia*, de la famille des Fabacées, doit son nom à Linné qui l'a baptisé ainsi puisque c'est le jardinier des plantes médicinales d'Henri IV, Jean Robin, qui l'a planté pour la première fois en Europe grâce aux graines ramenées par le botaniste John Tradescant d'Amérique ou d'Angleterre. Cet arbre en forme de coupole est composé de branches épineuses et tortueuses portant des feuilles composées dont la face inférieure est bleu verdâtre et la face supérieure vert clair. Les inflorescences sont des grappes pendantes de fleurs papilionacées blanches dont l'odeur caractéristique parfume le miel que les abeilles produisent à partir de son nectar. Les fruits sont des gousses glabres.

À doses élevées, toutes les parties de la plante sont toxiques, exceptées les fleurs cuites qui peuvent être cuisinées en beignets ou aromatiser du thé ou du vin par macération. Dans le domaine de la phytothérapie, les fleurs ont des propriétés antispasmodiques et calmantes. Des infusions faites à partir des feuilles et des fleurs de robinier peuvent calmer les migraines. Les cosses de graines peuvent fournir un sirop plus ou moins narcotique soulageant les maux de tête d'origine gastrique

Ainsi quand Karg[27] cite l'extrait d'écorce de mimosa dans la recette du Coca-Cola®, peut-être voulait-il évoquer à la place les cosses de graines de robinier qui pourraient expliquer les vertus de la boisson pour soulager les migraines et l'hystérie par exemple. Ou alors, il pensait à la gomme d'acacia qui n'interviendrait donc pas dans l'arôme végétal du soda, mais qui permettrait de stabiliser ce mélange complexe d'extraits végétaux.

Figure 30 - Fleurs globuleuses d'Acacia dealbata et en grappes de Robinia pseudoacacia

2.3.13 Le sureau

Le sureau est connu depuis la Préhistoire et ses propriétés médicinales ont été utilisées dès l'Antiquité. Au I^{er} siècle après Jésus Christ, les Grecs et les Romains vantaient plusieurs de ses vertus. Dioscoride, médecin grec, recommandait le sureau pour ses actions diurétiques que connaissaient déjà Hippocrate plusieurs siècles avant, mais aussi pour ses actions cholagogues et fluidifiantes bronchiques. Pline l'Ancien le conseillait contre les catarrhes, tout comme Galien, médecin grec, un siècle plus tard. De plus, ce dernier indiquait le sureau pour soulager les maux provoqués par l'humidité et le froid. À cette époque, cette plante était également utilisée par voie externe pour guérir les inflammations et les blessures. En Europe, vers le XVI^{ème} siècle, les médecins avaient prouvé ses vertus laxatives, expectorantes, décongestionnantes, diurétiques, anti-inflammatoires et sudorifiques. Les fleurs de sureau étaient infusées dans de l'eau pour donner l'eau de fleurs de sureau, utilisée pour effacer les tâches de rousseur et éclaircir le teint de peau. Puis les feuilles de sureau étaient employées en emplâtre pour combattre les contusions, les entorses, les hémorroïdes, les blessures et les engelures. Le jus de sureau pourrait soulager les maux de tête et migraines[82].

Le sureau noir, *Sambucus nigra*, doit son nom latin aux flûtes « *sambuca* » que taillaient les Grecs dans le bois tendre de sureau. Cet arbuste de la famille des Caprifoliacées porte des feuilles caduques, imparipennées, opposées et découpées en folioles lancéolées et dentées. Le tronc et les branches sont recouverts d'une écorce liégeuse grise brune et verruqueuse et donnent un bois tendre. Les inflorescences sont des grands corymbes plats composés de nombreuses petites fleurs blanches parfumées qui se transforment par la suite en grappes de fruits, des baies de couleur noir violacé contenant plusieurs graines.

Figure 31 - Sambucus nigra

Le sureau noir est actuellement reconnu en médecine. Ses baies ont été étudiées et sont utilisées pour le traitement de la grippe. Ses feuilles et fleurs sont indiquées pour soigner les affections respiratoires : rhumes, bronchites, sinusites… De nombreux sirops ont été confectionnés au-cours de l'Histoire. Les protéines contenues dans les baies de sureau sont antivirales et elles sont ainsi conseillées pour traiter les infections virales comme la grippe et l'herpès. Les propriétés diurétiques de la plante sont utilisées pour les infections urinaires et détoxifier l'organisme.

Le vin Mariani, inspiration du Coca-Cola® était indiqué pour traiter la grippe. Pemberton a indiqué sa boisson en tonique en période de maladie ou en remède aux maux de tête, ce qui explique peut-être l'utilisation du sureau.

2.3.14 La caroube

Le caroubier serait originaire du bassin méditerranéen et plus particulièrement de Syrie. Les Égyptiens le cultivaient à l'époque pour en produire une farine servant à rigidifier les bandes utilisées pour momifier les morts. Cet arbre doit son nom au terme grec « *keratia* » signifiant « petite corne » en référence à la forme de ses fruits. Le caroubier est reconnu depuis des milliers d'années pour sa valeur culinaire en raison de sa chair farineuse et sucrée, ainsi que pour sa valeur médicinale. En effet, puisque les fruits sont riches en fibres, les berbères du Maroc les dissolvaient dans de l'eau chaude pour arrêter les diarrhées.

Le caroubier, *Ceratonia siliqua*, de la famille des Fabacées, est un arbre donnant des feuilles vertes et des grappes de petites fleurs rouges aboutissant à des gousses longues et épaisses devenant brunes et plates en mûrissant. Ces gousses ont une pulpe jaune contenant du galactomannane, un sucre aux propriétés épaississantes, ainsi qu'une vingtaine de graines ovoïdes brunes.

Actuellement, les données montrent que la caroube traite les diarrhées, l'hypercholestérolémie grâce à sa forte teneur en fibres et elle est également utilisée pour épaissir les laits des nourrissons et ainsi réduire le reflux gastro-œsophagien[82]. Cette dernière indication digestive correspond à celle du Pepsi-Cola® qui emploie peut-être de la caroube dans sa recette.

2.3.15 Les groseilles

Originaire de Scandinavie, la groseille est arrivée dans les jardins en France au Moyen-âge. Elle était surtout cultivée en Lorraine au XII^{ème} siècle. Plusieurs espèces de groseilliers existent.

Le groseillier rouge, *Ribes rubrum*, de la famille des Grossulariacées, est un sous-arbrisseau non épineux qui possède de grandes feuilles palmatilobées très dentées et pubescentes sur la face inférieure. Les fleurs jaune verdâtre sont regroupées en grappes pendantes donnant par la suite des baies rouges à saveur acide.

Le groseillier pourrait intervenir dans les sodas de Pemberton et de Bradham pour le goût de ses fruits ou pour ses propriétés digestives et apéritives. À noter qu'elles sont aussi laxatives.

Figure 32 - Gousses et graines de caroube, grappe de groseilles

3 Les relations entre les extraits végétaux et les vertus des sodas

Toutes les drogues végétales utilisées dans les colas ont de multiples vertus. John Pemberton et Caleb Bradham ont introduit ces extraits végétaux en raison de certaines propriétés spécifiques (voir tableau ci-dessous).

Indications	Extraits végétaux		
Diminue la fatigue, revigore, augmente le tonus nerveux	Noix de kola Fèves de cacao Feuilles de coca Feuilles de maté	Graines de café Coriandre à faible dose Cannelle Clou de girofle	Gingembre Citron Hysope Sureau noir
Stimule intellectuellement	Feuilles de maté	Graines de café	Vanille
Dissipe les maux de tête	Noix de kola Fèves de cacao Feuilles de maté	Graines de café Cosses de graines de robinier ? Gingembre	Lavande Sureau noir Vanille
Combat l'insomnie	Limes vertes Mandarine Orange douce	Orange amère Petit grain bigarade Coriandre à forte dose	Lavande Néroli
Soulage les névralgies	Graines de café		
Atténue l'hystérie	Muscade	Cosses de graines de robinier ?	
Fait effet sur la dépression et la mélancolie	Fèves de cacao Graines de café	Néroli Petit grain bigarade	Vanille Lavande
Facilite la digestion	Noix de kola Fèves de cacao Graines de café Limes vertes Citron Mandarine Orange douce	Néroli Orange amère Cannelle Vanille Muscade Clou de girofle Gingembre	Zédoaire Cardamome Acore Coriandre Hysope Lavande Groseilles
Agit sur les troubles dyspeptiques	Orange amère Vanille	Gingembre Cardamome	Acore Caroube

Tableau 11 – Les extraits végétaux responsables des indications attribuées par Pemberton et Bradham à leurs boissons respectives

Le Coca-Cola® et le Pepsi-Cola®, au goût si particulier, du à des recettes difficilement analysables, renfermeraient de nombreux extraits végétaux qui expliqueraient les indications que John Pemberton et Caleb Bradham avaient données à leurs boissons respectives.

Toutes les drogues végétales étudiées précédemment ne sont que des hypothèses des compositions des sodas à base de cola. Il en ressort néanmoins que les propriétés stimulantes et toniques générales du Coca-Cola® originel seraient dues aux extraits de plantes contenant de la caféine comme les graines de café, les feuilles de maté, les fèves de cacao et les noix de kola, mais également aux feuilles de coca contenant de la cocaïne aux débuts de la boisson et décocaïnisées par la suite. Divers autres composants des sodas fournissent de l'énergie comme le gingembre, le citron, la cannelle, le clou de girofle, la coriandre, l'hysope ou le sureau noir selon les recettes.

Ces deux boissons pharmaceutiques, notamment le Pepsi-Cola®, prônent des vertus digestives dues essentiellement aux drogues citriques contenues en grande quantité : citron, lime, orange douce, oranger amère, néroli et mandarine, mais également à d'autres extraits végétaux présents ou non dans les recettes : vanille, drogues contenant de la caféine, gingembre, zédoaire, cardamome, caroube, muscade, clou de girofle, coriandre, acore, hysope, lavande, groseilles et cannelle.

Pemberton associait au Coca-Cola® des indications contre les maux de tête, grâce peut-être aux noix de kola, aux fèves de cacao, aux feuilles de maté, aux graines de café, au gingembre, à la lavande, au sureau noir, à la vanille et aux cosses de graines de robinier, des indications aussi contre les hystéries grâce à la muscade et les graines de robinier, contre la mélancolie et la dépression grâce à la présence hypothétique des fèves de cacao, des graines de café, de néroli, de petit grain bigarade, de vanille et de lavande.

Les nombreux agrumes présents dans ces boissons seraient également responsables de leurs propriétés calmantes, apaisantes et relaxantes pouvant être utilisées pour combattre l'insomnie entre autres. À citer dans ce cas là les limes vertes, les oranges, les citrons, les bigarades, les mandarines, le néroli, le petit grain bigarade, ainsi que d'autres extraits végétaux comme la coriandre à forte dose ou la lavande.

Chapitre 3 – Application thérapeutique

Chapitre 3 – Application thérapeutique

Le Coca-Cola® et le Pepsi-Cola®, inventés à la même époque et au goût similaire, étaient à l'origine des boissons aux vertus médicinales vendues dans les officines des deux pharmaciens qui les ont créées, respectivement John Pemberton et Caleb Bradham. En effet, ces deux inventeurs louaient les propriétés toniques générales et digestives de leurs breuvages. Cependant, au fil des années, ces deux sodas à base de cola ont déserté les étagères des boutiques des apothicaires et ont rejoint les rayonnages des supermarchés et les comptoirs des cafés.

Mais ce changement supprime-t-il les propriétés du Coca-Cola® et du Pepsi-Cola® ? Leurs recettes ont traversé les siècles et restent profondément les mêmes, avec quelques changements dus à la modernité ou à de nouvelles législations. Ainsi, ces deux sodas ont conservé une application thérapeutique développée dans ce chapitre.

1 La prise en charge des gastro-entérites des enfants

La gastro-entérite aiguë est une pathologie due à une infection virale ou bactérienne qui provoque une inflammation des muqueuses stomacale et intestinale à l'origine de diarrhées et de vomissements. Très contagieuse, elle touche généralement les enfants. La conséquence à surveiller particulièrement chez l'enfant souffrant de gastro-entérite est la déshydratation provoquée par la perte hydro-sodée digestive. La prise en charge de cette affection repose donc sur la prise d'anti-diarrhéiques, d'anti-vomitifs et de solutés de réhydratation pour prévenir toute déshydratation pouvant avoir des conséquences fatales chez les plus jeunes.

Le Coca-Cola® est souvent utilisé dans ces indications. Il figure même dans le guide pratique des médicaments Dorosz© dans la partie Solutés de Réhydratation Orale aux côtés de l'Adiaril®, le Fanolyte® ou le Picolite®.

Cependant plusieurs problématiques se mettent en place :

- Le Coca-Cola® est-il un soluté de réhydratation orale adapté ?
- Le Coca-Cola® a-t-il une action sur les vomissements ?
- Le Coca-Cola® n'aggrave-t-il pas les diarrhées ?
- Le Coca-Cola® possède-t-il une action antibactérienne et/ou antivirale intéressante pour la prise en charge des gastro-entérites ?

1.1 Le Coca-Cola®, un soluté de réhydratation ?

1.1.1 Les recommandations générales de l'OMS [83]

Les diarrhées dont souffrent les enfants atteints de gastro-entérite aiguë, provoquent des pertes importantes de sodium, de potassium et également de bicarbonates, d'où un risque d'apparition d'acidose métabolique. Quant aux vomissements, ils entraînent une perte de sodium et d'ions acides H^+, d'où un possible risque d'alcalose métabolique lorsqu'ils représentent les seuls symptômes.

Les solutions de réhydratation orale (= SRO) sont utilisées chez les enfants dont la voie orale est disponible, la déshydratation est légère ou modérée et ayant une tolérance gastrique. Ces solutés visent à compenser les pertes hydro-électrolytiques des nourrissons et des enfants en cas de diarrhée. Ils sont composés :

- d'électrolytes (Sodium - Na^+, Potassium - K^+, Chlorures - Cl^-) servant à compenser les pertes,
- de glucides (à l'exception du lactose) déterminant l'osmolarité de la solution, apportant une ressource énergétique et améliorant l'acceptabilité du soluté par l'enfant,
- d'agents alcalinisants (bicarbonates ou citrates) prévenant ou traitant tout risque d'acidose.

Des commissions ont déterminé des valeurs recommandées pour ces composés :

Composés	Concentration
Sodium Na^+	50 – 60 mmol/L
Potassium K^+	20 – 25 mmol/L
Présence d'un seul agent alcalinisant :	
- **citrates ou**	08 – 12 mmol/L
- **bicarbonates**	24 – 36 mmol/L
Osmolarité	200 – 270 mOsm/L

Tableau 12 – La composition recommandée pour les solutés de réhydratation orale

La HAS (Haute Autorité de Santé) a établi l'efficacité de la réhydratation par une solution de réhydratation orale en cas de diarrhée aiguë chez l'enfant en affirmant un rapport performances/risques favorable, ces solutés entraînant peu d'effets indésirables. La réhydratation par voie orale est à privilégier par rapport à une réhydratation par voie veineuse réservée aux déshydratations plus sévères ou en cas d'échec après la prise de solutions de réhydratation.

Cette préférence s'explique par la rapidité de mise en place du traitement de réhydratation par voie orale et de la simplicité de cette prise en charge. Les médicaments anti-diarrhéiques, s'ils sont prescrits, sont à administrer en plus de solutés de réhydratation orale. Ces solutions constituent pour l'OMS le traitement de première intention dans les diarrhées aiguës des nourrissons et des jeunes enfants, notamment lors des gastro-entérites aiguës.

La Société Européenne de Gastro-Entérologie et de Nutrition Pédiatrique (ESPGAN) recommande une osmolarité des solutés de réhydratation orale entre 200 et 250 mOSM/L. Une osmolarité plus élevée comme recommandée par l'OMS n'influe pas sur l'efficacité de la réhydratation, mais augmente le poids des selles et des vomissements. Ainsi, en mai 2002, l'UNICEF et l'OMS ont revu leur formulation pour les solutés de réhydratation orale avec une osmolarité plus basse : 245 mOsm/L, soit une valeur acceptable comprise entre 200 et 310 mOsm/L, au lieu de 311 mOsm/L auparavant.

En ce qui concerne le sodium, les recommandations sont différentes suivant les pays. L'OMS recommandait avant une concentration de 90 mmol/L de sodium dans les solutés de réhydratation orale. Mais en 2002, ils ont établi qu'une concentration inférieure ou égale à 75 mmol/L avait pour conséquence une efficacité plus grande pour les diarrhées non cholériformes et une efficacité égale pour les diarrhées cholériformes. Puis, pour les diarrhées non cholériformes, une teneur en sodium de 60-75 mmol/L aurait l'avantage de diminuer le poids des selles et des vomissements de façon plus importante qu'avec un taux de 75 mmol/L.

Dans les pays industrialisés comme la France, le Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie préconise un taux de sodium de 50 à 60 mmol/L, puisque la perte en sodium chez les enfants souffrant de diarrhées à Rotavirus, virus le plus responsable de ces diarrhées, est de 25 à 50 mmol/L, excédant rarement les 50 mmol/L. Le risque d'hyponatrémie avec des solutions de réhydratation ayant une teneur en sodium inférieur à 60 mmol/L mentionné par l'OMS n'est pas à tenir en compte en France vu la perte faible de sodium dans les selles.

Le glucose est le glucide que recommande l'OMS pour la constitution des solutés de réhydratation orale grâce à son pouvoir énergétique et à sa capacité à stimuler l'absorption digestive du sodium, donc de l'eau, par l'existence du co-transport sodium-glucose présent au niveau cellulaire intestinal. Cependant, les fabricants de solutions de réhydratation utilisent également le saccharose qui présente plusieurs avantages : il est plus facile d'accès, moins cher, a un pouvoir calorique deux fois plus grand que le glucose, pour une osmolarité égale et a un goût plus agréable. Pourtant, le saccharose peut accentuer la diarrhée chez 5% des enfants qui ont une activité sucrase digestive supprimée ponctuellement[84].

Les recommandations générales établies pour les solutés de réhydratation orale peuvent se résumer dans ce tableau :

	Glucose mmol/L	K^+ mmol/L	Na^+ mmol/L	Bicarbonates mmol/L	Citrates mmol/L	Cl^- mmol/L	Osmolarité mOsm/L	Calories kJ/L
Recommandations de l'ESPGAN								
	74-111	20	60	-	10	>25	200-250	-
Recommandation de l'OMS/UNICEF (mai 2002) :								
Valeurs acceptables	75-111	15-25	60-90	-	8-12	50-80	200-310	-
Valeur recommandée	75	20	75	-	10	65	245	335
Ancienne recommandation de l'OMS								
	111	25	90	30	-	-	311	340

Tableau 13 – Les anciennes et nouvelles recommandations des solutés de réhydratation orale

En France, plusieurs spécialités sont disponibles en officine : Adiaril®, Alhydrate®, Fanolyte®, GES45®, Hydrigoz®, Picolite® et Viatol®. Ce sont des sachets à diluer dans environ 200 mL d'eau faiblement minéralisée, sans adjonction de sucre ni de sel. La solution obtenue est administrée par voie orale à température ambiante. Elle est proposée à volonté à l'enfant pendant les premières heures, en présentant le biberon à intervalles réguliers toutes les 5 à 10 minutes au début, puis toutes les 15 à 30 minutes ensuite. La Société Européenne de Gastro-entérologie et de Nutrition Pédiatrique recommande une quantité d'au-moins 10 mL/kg de solution après chaque selle liquide.

L'OMS estime que l'utilisation des solutions de réhydratation orale permet de sauver 1 million de vies par an dans le monde, où il y aurait entre 1 et 1,7 milliard d'épisodes de gastro-entérites par an chez les jeunes enfants de moins de 5 ans, dont plus de 3 millions de décès dans les pays défavorisés. En France, d'après une étude de 1997, 49.000 séjours hospitaliers d'enfants âgés de 1 mois à 5 ans étaient liés à une diarrhée. L'INSERM estime 45 à 80 décès par an dus à une déshydratation ou à une diarrhée chez les jeunes enfants. La déshydratation aiguë par gastro-entérite aiguë a été désignée principale cause des décès qui auraient pu être évités en unité de réanimation pédiatrique.

Ci-dessous, la composition détaillée des solutés de réhydratation orale disponibles en France dont la teneur en sodium est adaptée au climat et aux habitudes de vie du pays[85]:

	Glucides g/L	Potassium mmol/L	Sodium mmol/L	Citrates mmol/L	Chlorures mmol/L	Osmolarité mOsm/L	Valeur calorique kJ/L
Adiaril®	26	20	60	10	30	250	435
Alhydrate®	82,5	20	60	18	60	270	1382
Fanolyte®	16	20	60	10	60	240	268
GES 45®	40	25	56	15	25	250	670
Hydrigoz®	82,5	20	60	18	60	270	1382
Picolite®	89	24,5	60	13,4	61	268	1490
Viatol®	20	25	50	12,5	50	250	335

Tableau 14 – La réhydratation orale en France

1.1.2 La composition parallèle du Coca-Cola®

Les étiquettes des bouteilles de Coca-Cola® mentionnent comme ingrédients de l'eau gazéifiée, du sucre, du colorant caramel E150d, de l'acidifiant (acide phosphorique), des arômes naturels (extraits végétaux) et de la caféine. Les informations nutritionnelles rapportent quant à elles une valeur énergétique de 420 Kcal/L soit 1800 kJ/L et une teneur en glucides de 106 g/L, les taux de protéines, de lipides, de fibres et de sodium étant indiqués comme nuls.

Des données plus complètes sur la composition de la boisson sont référées dans le Dorosz©[85] :

Glucides g/L	Potassium mmol/L	Sodium mmol/L	Citrates mmol/L	Osmolarité mOsm/L	Valeur calorique kJ/L
105	1	3	-	470	1758

Tableau 15 – La composition du Coca-Cola®

Des études ont été faites pour déterminer l'exactitude de ces données bibliographiques. Ainsi, Van Der Horst a réalisé une analyse chimique de plusieurs boissons populaires non alcoolisées comme le Coca-Cola®, le Pepsi-Cola® et le Pepsi Diet®. Il en ressort ces données regroupées dans un tableau[86]:

	Potassium (mmol/L)	Sodium (mmol/L)	Osmolarité (mOsm/kg)
Coca-Cola®	0,05	1,22	430
Pepsi-Cola®	0,12	1,70	568
Pepsi Diet®	0,18	4,70	15

Tableau 16 – Résultats de l'analyse chimique de Van Der Horst

Ces résultats datent tout de même de 1984 et ont probablement varié depuis. Mais ces valeurs vont toutes dans le même sens, c'est-à-dire que le Coca-Cola® (tout comme le Pepsi-Cola®) se démarque des solutions de réhydratation orale de par son osmolarité élevée au vu de sa forte teneur en glucides, ainsi que de par sa faible concentration en électrolytes notamment en potassium et sodium.

Cependant, la composition du Coca-Cola® diffère suivant le pays où il est fabriqué. En effet cela dépend de l'eau utilisée pour diluer le sirop fourni par la Compagnie Coca-Cola® aux usines d'embouteillage de la boisson des différentes régions du monde. Ainsi, la concentration en électrolytes varie d'un pays à l'autre, mais reste toutefois négligeable en ce qui concerne le potassium. Plusieurs analyses[84] de différents Coca-Cola® du monde montrent ainsi ces résultats :

Pays de provenance du Coca-Cola®	Potassium mmol/L	Sodium mmol/L	Osmolarité mOsm/kg
Angleterre	0,1	3	469
Canada	0,1	1,5	535
États-Unis	0,15	1	650
Israël	0,3	6,1	656
Suisse	0	2,5	605
Thaïlande	0,3	9,4	688
Valeurs de l'OMS	**20**	**75**	**245**

Tableau 17 – Différentes concentrations en électrolytes et osmolarités du Coca-Cola® suivant les pays

1.1.3 L'usage du Coca-Cola® pour la réhydratation

Quoiqu'il en soit, il apparaît que le Coca-Cola® n'a pas des propriétés adaptées à un bon soluté de réhydratation orale. Il possède une osmolarité trop grande et des concentrations en potassium et sodium trop faibles, même dans des pays développés, où le taux exigé en sodium est plus faible que dans les autres pays du monde.

Mais les pédiatres conseillent tout de même le Coca-Cola® pour prévenir les déshydratations survenant après des épisodes de diarrhées. Ils recommandent cependant de dégazer la boisson et de la diluer dans moitié d'eau, afin de baisser l'osmolarité de la solution. Le Dorosz©, atteste que l'emploi de solutés de réhydratation orale contenant moins de 40 mmol/L de sodium est à proscrire pour risque d'hyponatrémie, mais qu'en situation isolée et en l'absence de solutions de réhydratation orale, le Coca-Cola® peut être une alternative même s'il est :

- trop sucré (105 g/L au lieu des 13,5 – 20 g/L recommandés par l'OMS),
- hyperosmolaire (470 mOsm/L au lieu de 245 mOsm/L),
- pauvre en sodium et potassium (3 mmol/L au lieu de 75 mmol/L et 1 mmol/L au lieu de 20 mmol/L respectivement).

En parallèle, il possède plusieurs avantages :

- le Coca-Cola® est disponible presque partout dans le monde,
- il représente une solution de réhydratation peu onéreuse,
- il a un goût agréable, ce qui le rend acceptable par les enfants,
- il apporte une quantité appréciable de calories sous forme de sucres.

Le Dorosz© conseille ainsi de mélanger 500 mL de Coca-Cola® classique (décaféiné de préférence chez l'enfant) avec 500 mL d'eau plate embouteillée ou d'eau bouillie, afin de diminuer l'osmolarité de la solution finale. Afin de contrer les problèmes de faibles teneurs en électrolytes, il est proposé d'ajouter une cuillère à café de sel permettant d'apporter 60 mmol de sodium par litre, puis une cuillère à café de jus de citron enrichissant le Coca-Cola® en potassium. Un morceau de sucre peut également être dissous dans le soluté final pour le dégazéifier[85].

Le coût financier reste un argument faible puisque de nombreux pays utilisent le lait de coco pour la réhydratation des enfants qui est bien mieux adapté que le Coca-Cola®, tout autant disponible et peu onéreux. En effet, le lait de coco aurait une teneur en sodium de 32,5 mmol/L, en potassium de 51,4 mmol/L, en chlore de 51,5 mmol/L, en sucre de 11 g/L et en bicarbonates de 19,4 mmol/L, le tout pour une osmolarité de 288 mOsm/L[87].

1.1.4 Le cas du Coca-Cola® Light

Le Coca-Cola® Light a une formule comparable à celle du Coca-Cola® classique, sauf qu'il ne possède pas de sucres, il a donc logiquement une osmolarité beaucoup plus faible. Sa composition en électrolytes serait la suivante selon des données fournies par la Compagnie Coca-Cola® :

Potassium (mmol/L)	Sodium (mmol/L)	Chlorures (mmol/L)
0,25 (1 mg/100mL)	1 (2,2 mg/100mL)	~ 0

Tableau 18 – Les électrolytes du Coca-Cola® Light

Pour l'osmolarité, si les données sont comparables à celles des autres boissons allégées en sucres analysées par Van Der Horst, le Coca-Cola® Light aurait une osmolarité comprise entre 11 et 16 mOsm/L environ. Pour exemple, le Pepsi Diet® a une osmolarité de 15 mOsm/kg. Une telle valeur basse s'explique par l'absence de sucres dans la recette, responsables de la majeure partie de l'osmolarité finale de la solution.

Si des boissons « Light » sont utilisées pour la réhydratation des enfants, cela entraîne les mêmes risques que ceux de l'eau, c'est-à-dire une hyponatrémie avec déshydratation extracellulaire, une hyperhydratation intracellulaire et une cétose de jeun. En effet, un cas clinique a été décrit au début des années 1990. Un jeune enfant de cinq ans a été admis à l'hôpital pour des douleurs abdominales qui s'étaient aggravées suite à des vomissements et diarrhées accompagnés de fièvre six jours auparavant. Cet enfant ne s'alimentait plus que par une boisson « light » (du Seven-Up® Light) depuis deux jours. Un diagnostic d'acidocétose de jeun avait été établi[88].

Les boissons allégées en sucres sont donc à proscrire pour une réhydratation orale chez l'enfant.

1.1.5 Conclusion

Les études pour la réhydratation orale des enfants après une gastro-entérite aiguë avec des boissons à base de cola ont été faites avec la gamme Coca-Cola® mais, au vu de la composition également trop faible en électrolytes et de l'hypersosmolarité du Pepsi-Cola®, les résultats obtenus avec le Coca-Cola® peuvent être transposés au Pepsi-Cola®. Ainsi, le Coca-Cola® ne répond pas aux exigences d'un bon soluté de réhydratation, mais son emploi n'est pas totalement injustifié, sans effets indésirables décrits, surtout avec quelques modifications de la solution (sel, citron, eau). Dans tous les cas, ce sont les formules classiques ou décaféinées qui devront être utilisées et non les « Light » qui exposent à un risque de cétose de jeun. Mais d'autres vertus du Coca-Cola® peuvent apparemment justifier son emploi pour les gastro-entérites.

1.2 Le Coca-Cola®, un anti-vomitif ?

Des recommandations pédiatriques indiquent l'utilisation de boissons sucrées comme le Coca-Cola® ou le Pepsi-Cola® suite à des vomissements acétonémiques chez l'enfant. Ce sont des vomissements périodiques survenant souvent sans cause évidente ou après un jeûne ou une simple infection. Il s'en suit une intolérance gastrique accompagnée de vomissements incoercibles. Ces vomissements touchant principalement les garçons âgés de 4 à 9 ans, anxieux, émotifs et instables, entraînent une cétonémie et une cétonurie reflétant le déficit énergétique, l'hypoglycémie transitoire qui évolue par crise[89].

Du fait de leur forte teneur en sucre, le Coca-Cola® et le Pepsi-Cola® seraient indiqués dans les vomissements acétonémiques chez l'enfant, mais possèdent-ils des propriétés anti-vomitives plus étendues ?

1.2.1 Le Coca-Cola® : une composition semblable à l'Emetrol®

L'Emetrol® est un médicament conseil disponible aux États-Unis destiné à soulager les nausées des enfants et des adultes en calmant les contractions musculaires de l'estomac qui peuvent conduire à des vomissements. C'est un médicament non disponible en France qui appartient à la famille des « glucides phosphorés », dont les substances actives sont le sucre et l'acide phosphorique, substances faisant partie de la liste des ingrédients des boissons à base de cola.

Principes actifs (pour une dose de 5 mL)
- 3,74 g de sucres - 21,5 mg d'acide phosphorique
Excipients
arôme (raisin ou cerise), glycérine, méthylparaben, eau purifiée

Tableau 19 – L'Emetrol®, médicament anti-nauséeux américain

La quantité de sucre et d'acide phosphorique de l'Emetrol® dans une dose de 5 mL correspondent ainsi à des concentrations de 748 g/L de sucre et 4,3 g/L d'acide phosphorique.

Quant au Coca-Cola®, des données fournies par la Compagnie ont été retranscrites dans un article[90] : la quantité d'acide phosphorique serait de 0,25 grammes pour 450 millilitres, soit une concentration de 0,55 g/L. Celle de sucre serait de 48,00 grammes pour 450 millilitres, soit 106 g/L, valeur comparable à celle inscrite dans le Dorosz© qui est de 105 g/L.

1.2.2 L'effet du sucre sur les vomissements

Le sucre aurait un effet ralentisseur sur la vidange gastrique. Une étude[91] a été réalisée en 1968 sur l'effet de sept sucres sur cette caractéristique. Ainsi, six sujets volontaires sains ont reçu par sonde gastrique un repas d'un volume de 750 mL contenant diverses concentrations du glucose, du maltose, du saccharose, du fructose, du lactose ou du galactose ou encore un mélange de glucose et de fructose ou de galactose. Le bol gastrique a ensuite été prélevé par aspiration 20 ou 30 minutes après leur ingestion. En tout, 439 résultats ont été recueillis sur une période de 15 mois.

En ce qui concerne la composition en sucre du Coca-Cola® et du Pepsi-Cola®, Van Der Horst l'a étudiée dans son analyse chimique de différentes boissons[86]. Les firmes industrielles ont indiqué mettre du saccharose moins onéreux et au goût plus sucré que les autres sucres : 109 g/L (= 320 mmol/L) pour le Coca-Cola® et 110 g/L (= 332 mmol/L) pour le Pepsi-Cola®. L'analyse met pourtant en évidence trois sucres : le saccharose, mais également le fructose et le glucose. Ces deux sucres seraient produits par hydrolyse acide du saccharose, le pH acide étant du à la présence de l'acide phosphorique : pH = 2,50 pour le Coca-Cola® et pH = 2,40 pour le Pepsi-Cola®. Cette réaction chimique explique la teneur semblable en fructose et glucose dans ces sodas.

Boisson	Firmes		Analyse de Van Der Horst						pH
	Saccharose		Saccharose		Fructose		Glucose		
	g/L	mmol/L	g/L	mmol/L	g/L	mmol/L	g/L	mmol/L	
Coca-Cola®	109	320	86	251	11	62	12	66	2,50
Pepsi-Cola®	110	332	49	144	33	185	34	189	2,40

Tableau 20 – La composition en sucre du Coca-Cola® et du Pepsi-Cola®

Cependant cette analyse date de 1984, à l'époque de l'ancienne formule du Coca-Cola®, le « Old Coke » et une analyse de 1986 montre que les nouvelles recettes du Coca-Cola®, le « New Coke » et le « Classic Coca-Cola® », seraient sucrées avec du fructose et du glucose et non plus du saccharose[92].

Coca-Cola®	Date	Composition en sucres			
		Saccharose	Fructose	Glucose	Total
« Old »	mars 1983	4,7 %	3,3 %	2,9 %	10,9 %
« Transition »	avril 1985	0,0 %	6,3 %	4,5 %	10,8 %
« New »	juin 1985	0,0 %	7,0 %	4,9 %	11,9 %
« Classic »	aout 1985	0,0 %	6,3 %	4,6 %	10,9 %

Tableau 21 – Une évolution dans la composition en sucres du Coca-Cola ?

Mais ces résultats semblent valables pour le Coca-Cola® commercialisé aux États-Unis. En effet, en France, le service consommateurs de la Compagnie communique l'utilisation du saccharose comme sucre de la boisson, confirmée par les analyses[33] du magazine 60 Millions de Consommateurs. Les scientifiques de ce dernier ont extrait les sucres des boissons testées dans un bain à 60°C avant de les filtrer et de les injecter en chromatographie ionique afin de quantifier cinq sucres : le fructose, le glucose, le saccharose, le maltose et le lactose, par rapport à des solutions étalons. Il apparaît ainsi que les sucres retrouvés dans le Coca-Cola®, ainsi que dans le Pepsi-Cola®, sont le saccharose mais également le glucose et le fructose, produits comme décrit précédemment, par hydrolyse acide du premier.

		Colas classiques			Colas allégés
	Carrefour® Cola Classic	**Coca-Cola®**	**Casino® Cola**	**Pepsi-Cola®**	**Jean's Cola®**
Sucres dont :	115 g/L	108 g/L	106 g/L	103 g/L	87 g/L
Saccharose	28%	37%	20%	13%	52%
Glucose	36%	31%	39%	43%	23%
Fructose	35%	31%	40%	43%	23%
+ édulcorants	-	-	-	-	sucralose

Tableau 22 – La composition en sucres en France de divers colas

De l'étude[91] de 1968, il en ressort que pour les deux ou trois sucres composant le Coca-Cola® ainsi que le Pepsi-Cola®, c'est-à-dire le saccharose, le glucose et le fructose, il existe une relation linéaire entre la quantité de sucre ingérée et le volume du bol gastrique, tout comme les autres sucres analysés. Chaque sucre donne une pente différente correspondant à une diminution de la vidange gastrique plus ou moins grande. Plus la pente est importante, plus la vidange gastrique est ralentie.

Sucre	Pente (mL/mOsm/L)
Glucose	0,82
Saccharose	0,60
Fructose	0,54

Tableau 23 – Pentes obtenues pour chaque sucre

Il apparaît qu'entre tous les sucres testés, le glucose est celui qui a la plus forte capacité à ralentir la vidange gastrique et le fructose est légèrement le moins puissant. Ce ralentissement est dû à l'osmolarité de la solution ingérée, caractéristique définie par la teneur en sucres. En effet, une forte concentration en sucres, comme c'est le cas dans les sodas à base de cola, stimule les osmo-récepteurs duodénaux qui gèrent des enzymes : les saccharidases, situées dans la bordure en brosse de l'intestin grêle, qui dégradent les sucres afin d'établir un équilibre osmotique dans l'estomac suite à l'ingestion de la solution hypertonique. Un tel équilibre est nécessaire avant toute évacuation du bol gastrique, ce qui est donc à l'origine du ralentissement de la vidange gastrique.

En conclusion, le Coca-Cola® riche en sucres exerce un effet inhibiteur sur la motilité gastrique qui pourrait entraîner une action antiémétique. Le Pepsi-Cola®, de par sa composition semblable, pourrait avoir les mêmes propriétés.

Mais qu'en est-il de l'action de l'acidité, notamment de l'acide phosphorique, sur cette motilité ?

1.2.3 L'effet de l'acide phosphorique sur les vomissements

Une étude similaire, publiée dans le même journal, relate l'action de neuf acides sur la motilité gastrique[93]. Dix-neuf volontaires ont ingéré par sonde naso-gastrique différentes solutions acidifiées par l'acide chlorique, acétique, lactique, tartrique, phosphorique, citrique, propanoïque, butyrique ou hexanoïque, à différentes concentrations. 10 à 30 minutes après, le volume gastrique a été mesuré. L'acide phosphorique est l'acidifiant utilisé dans les formules classiques du Coca-Cola® et du Pepsi-Cola®. L'acide tartrique et l'acide citrique sont également retrouvés dans d'autres boissons de la gamme Coca-Cola® ou Pepsi-Cola®, ainsi que dans d'autres sodas à base de cola.

Tout comme le sucre, il existe une relation linéaire entre la concentration en acide de la solution ingérée et le volume du bol gastrique prélevé ensuite. Plus la teneur en acide est grande au départ, plus le volume aspiré est important. La pente obtenue pour chaque courbe dépend de l'acide. Il apparaît également que cela est influencé par le poids moléculaire de l'acide. En effet, les acides de poids moléculaire élevé seraient moins efficaces que ceux ayant des poids moléculaires plus faibles.

L'acide phosphorique n'est pas plus efficace que les autres acides pour diminuer la motilité gastrique du fait de son poids moléculaire plus élevé. Il ralentit sensiblement la vidange gastrique pour des concentrations moyennes de 61 mEq/L, soit environ 6g/L, vu que la masse molaire de l'acide phosphorique est de 98 g/mol. Cette valeur est éloignée de la teneur en acide phosphorique du Coca-Cola® qui est de 0,55 g/L.

Acide	Masse molaire (g/mol)	Concentration moyenne efficace (mEq/L)
Phosphorique	98	61
Tartrique	150	76
Citrique	192	96

Tableau 24 – Masse molaire et concentration efficace des acides employés dans les sodas à base de cola

Cette étude ne conclut pas sur l'efficacité du Coca-Cola® à ralentir la vidange gastrique, mais sur l'efficacité des acides à des concentrations plus élevées que dans la boisson. L'acide phosphorique n'est pas le plus efficace des neufs acides étudiés, mais c'est celui parmi les trois acides utilisés dans les boissons à base de cola qui a le plus grand pouvoir de ralentir la vidange gastrique.

Cependant, l'évacuation gastrique diminue lors d'ingestion de solutions acides. En effet, il existe des réflexes gastriques inhibiteurs qui bloquent la libération du bol gastrique dans le duodénum lors de la présence d'acides qui entraînent un pH compris entre 3,5 et 4. Il est nécessaire ensuite que les sucs alcalins, produits par le système digestif, neutralisent le contenu gastrique pour réenclencher l'ouverture du pylore et réactiver les contractions de l'estomac qui permettent la propulsion du bol gastrique dans le duodénum[84]. Or, après ingestion d'une cannette de Coca-Cola®, le pH intra-duodénal diminue en-dessous de 4 pendant un temps significatif.

Ainsi, il est logique de conclure que le Coca-Cola®, de par sa composition en acide phosphorique, ait un pouvoir sur la vidange gastrique en la diminuant et donc un effet anti-vomitif. Ces observations peuvent s'appliquer au Pepsi-Cola®, qui a la même composition acide.

1.2.4 Une comparaison entre l'action de l'Emetrol® et du Coca-Cola®

Une étude[90] de Levy et Houston en 1975 a permis de comparer l'efficacité sur le ralentissement gastrique de l'Emetrol® avec le Coca-Cola® et le Coca-Cola® Light. Pour cela, les auteurs ont mesuré la biodisponibilité de deux médicaments, la riboflavine et le salicylamide (analgésique et antipyrétique semblable à l'aspirine) lors de leur administration avec de l'eau, du Coca-Cola®, du Coca-Cola® Light et de l'Emetrol. En effet, la biodisponibilité de la riboflavine est plus importante lorsque la vidange gastrique est plus lente. Quant au salicylamide, son devenir métabolique est influencé par la vitesse de la vidange gastrique : lorsqu'elle est ralentie, il y a une augmentation de la conversion du salicylamide en conjugué sulfate et une diminution de la formation du conjugué glucuronide, le conjugué sulfate étant le métabolite actif. Ces profils pharmacocinétiques ont permis d'étudier les modifications de la vidange gastrique avec les différentes boissons. Pour cela, cinq volontaires sains âgés de 26 à 38 ans ont ingéré 41 milligrammes de riboflavine-5'-phosphate équivalents à 30 milligrammes de riboflavine dilués dans 450 mL d'eau, de Coca-Cola® ou de Coca-Cola® Light, ainsi que dans 60 mL d'eau ou d'Emetrol®, puis une capsule contenant un gramme de salicylamide avec 450 mL d'eau ou de Coca-Cola®. Des dosages urinaires de riboflavine et des différents métabolites du salicylamide ont ensuite été effectués afin d'évaluer leur biodisponibilité.

	Eau	**Coca-Cola®**	**Coca-Cola® Light**	**Emetrol®**
Sucre	0,00 g	48,00 g	0,15 g (saccharine)	45,00 g
Acide phosphorique	0,00 g	0,25 g	0,25 g	0,18 g
Quantité	60 mL ou 450 mL	450 mL	450 mL	60 mL

Tableau 25 – Composition en sucre et acide phosphorique des solutions testées

Pour démontrer l'efficacité comparable du Coca-Cola® avec l'Emetrol®, il a été nécessaire d'utiliser 450 millilitres de soda contre 60 millilitres de médicament pour avoir une quantité semblable de sucre et d'acide phosphorique, avec des valeurs un petit plus élevées avec la boisson gazeuse. Les résultats de biodisponibilité obtenus avec la riboflavine-5'-phosphate ont été les suivants :

Pourcentage moyen de riboflavine retrouvée dans les urines											
4 heures				**24 heures**				**36 heures**			
eau	**Coca®**	**Light**	**Emetrol®**	**eau**	**Coca®**	**Light**	**Emetrol®**	**eau**	**Coca®**	**Light**	**Emetrol®**
8,3	21,8	13,3	18,6	15,2	33,2	23,3	27,9	17,5	35,5	27,4	30,7

Tableau 26 – Résultats obtenus de biodisponibilité de la riboflavine

Il s'en déduit ainsi une augmentation de la biodisponibilité de la riboflavine avec le Coca-Cola®, comparable à celle obtenue avec l'Emetrol®. Une augmentation est également observée avec la formule « Light » du soda, mais moins importante, vu l'action unique de l'acide phosphorique de la boisson puisque sa composition en saccharose est nulle.

En ce qui concerne le métabolisme du salicylamide, les résultats sont les suivants :

Métabolites totaux		**Salicylamide glucuronide**		**Salicylamide sulfate**		**Gentisamide**	
Eau	**Coca-Cola®**	**Eau**	**Coca-Cola®**	**Eau**	**Coca-Cola®**	**Eau**	**Coca-Cola®**
96,7 %	97,0 %	63,5 %	55,2 %	24,4 %	34,1 %	8,8 %	7,7 %

Tableau 27 – Effets du Coca-Cola® sur le métabolisme du salicylamide

Il apparait alors une augmentation significative de la formation du conjugué sulfate, ainsi qu'une diminution de la fraction glucuronide. Pour le métabolite gentisamide, les changements ne sont pas significatifs.

Cette étude permet de conclure que le Coca-Cola® et l'Emetrol® diminuent la vitesse de la vidange gastrique. L'inhibition de la motricité gastrique explique l'effet antiémétique de l'Emetrol®. Par déduction, le Coca-Cola® possède également une action inhibitrice de la motricité gastrique grâce à sa composition en sucre et en acide phosphorique. Ce mécanisme d'action est à rapprocher de celui de la scopolamine (Scopoderm®) utilisée pour les maux de transport, qui a une action sur les vomissements en inhibant les spasmes gastriques, donc la motilité gastrique, mais il est opposé aux autres traitements anti-vomitifs utilisés classiquement lors des gastro-entérites comme le Motilium® (dompéridone) actuellement controversé, le Primpéran® (métoclopramide) ou encore le Vogalène® (métopimazine), qui agissent tous en augmentant la vitesse de la vidange gastrique.

Le Coca-Cola® peut donc être utilisé comme anti-vomitif lors des gastro-entérites grâce à sa composition en sucre et en acide phosphorique, mais il sera sûrement moins efficace que les spécialités prescrites habituellement. Les autres sodas à base de cola peuvent avoir la même action vu leur composition semblable. Il est tout de même recommandé d'ingérer du Coca-Cola® dégazéifié, puisque l'acide carbonique provoque une accélération des contractions gastriques, aggravant ainsi les vomissements. Il est à rappeler la composition en extraits végétaux du Coca-Cola® qui peuvent avoir à l'origine des effets sur les nausées et les vomissements, vu l'indication première de Pemberton sur l'utilisation de sa boisson pour les problèmes digestifs. À noter l'intérêt de l'association du Coca-Cola® aux sétrons lors des traitements antiémétiques associés aux traitements anti-cancéreux, développé dans un prochain paragraphe traitant de l'influence de la boisson sur la biodisponibilité de plusieurs molécules médicamenteuses (Chapitre 3 ; 3.2).

1.3 Le Coca-Cola®, un anti-diarrhéique ?

Les solutés de réhydratation orale classiques indiqués au-cours d'épisodes diarrhéiques chez l'enfant pour éviter tout risque de déshydratation n'ont pas d'action anti-diarrhéique. Au contraire, 20% de la solution ne sont pas absorbés par l'intestin, aggravant ainsi les diarrhées.

De plus, l'absorption de l'eau dans l'intestin dépend du sodium. Alors, lors de l'ingestion de Coca-Cola®, qui est une boisson hyperosmolaire avec une teneur faible en sodium, les mouvements de l'eau se font dans le sens inverse de l'absorption, ce qui entraîne une hypersécrétion à l'origine de création ou de prolongement de diarrhées. Puis, ce phénomène de diarrhée peut être aggravé par une grande quantité de saccharose, ce qui est le cas du Coca-Cola®, chez les enfants dont l'activité sucrase digestive a été ponctuellement arrêtée comme dans les entérites infectieuses. Dernier point avec la caféine qui stimule la sécrétion d'eau et de sodium chez l'homme. Or le Coca-Cola® contient de la caféine, ce qui peut engendrer ou aggraver toute diarrhée.

Tous ces arguments ne font pas du Coca-Cola® un bon anti-diarrhéique. Une étude a même montré l'installation d'une diarrhée chronique chez des rats nourris exclusivement avec cette boisson durant un mois entier. Mais, d'autres aspects du Coca-Cola® ont été mis en évidence : des propriétés antifongiques et antibactériennes[94]. En effet, ce soda aurait une activité antibactérienne sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli,* mais aussi une activité antifongique sur *Candida albicans* et certains *Aspergillus*. Puis, une étude[95] de 1978 a révélé une activité antivirale du Coca-Cola® sur le virus *Polio 1* pouvant être à l'origine de diarrhées.

Boisson	pH = 2,3	pH = 7,0
Cola	6 % [5 – 6]	8 % [7 – 9]

Tableau 28 – Pourcentages de virus vivants après 2 heures d'incubation à température ambiante

1.4 Conclusion

En cas de gastro-entérite aiguë chez l'enfant, le Coca-Cola® peut être utilisé pour son action antiémétique grâce à sa composition en sucre et en acide phosphorique. Il peut être administré à l'enfant pour le réhydrater, de préférence dégazéifié, avec un peu de sel et de citron en plus. Dégazéifié et décaféiné, il pourra avoir une action antivirale sur le virus *Polio 1* tout en limitant le phénomène d'aggravation des diarrhées, sans toutefois l'éliminer totalement vu sa teneur en sucre toujours élevée. Il est donc à utiliser avec précaution lorsqu'il est l'alternative la plus intéressante et la plus disponible dans les pays concernés. Toute version « Light » sera à proscrire.

2 Un traitement de divers troubles de la sphère digestive

2.1 Le Coca-Cola®, un traitement du reflux gastro-œsophagien ?

Le reflux gastro-œsophagien est un trouble fonctionnel lié à la remontée intermittente ou permanente du liquide gastrique acide de l'estomac dans l'œsophage. Cette remontée est un phénomène physiologique normal, mais peut devenir pathologique lorsque la remontée acide provoque des symptômes à type de pyrosis ou de régurgitations acides, ou des complications comme une œsophagite. Les causes de ce trouble peuvent être anatomiques ou motrices mais de nombreux facteurs extérieurs interviennent, comme par exemple l'alimentation et en particulier les boissons acides donc le Coca-Cola®. Ainsi, les sodas à base de cola, de par leur pH acide, sont des facteurs de risque d'apparition de reflux gastro-œsophagiens.

Mais la problématique du traitement du reflux par le Coca-Cola® réside dans le fait que le reflux gastrique n'est pas toujours acide. En effet, ce type de reflux non acide et donc alcalin est plus complexe et cela est plus compliqué de trouver une thérapeutique adaptée qui soulage le patient.

Le reflux gastro-œsophagien alcalin survient couramment après œsophagectomie ou gastrectomie totale, puisque le nerf vague est coupé au-cours de cette opération, ou encore chez des patients achlorhydriques. Dans ce type de reflux, ce ne sera plus une remontée de liquide gastrique, mais une remontée de bile ou de sécrétions pancréatiques alcalines. De la bile et de la trypsine sont ainsi détectées dans l'œsophage par aspiration. Environ 60% des patients ayant subi une œsophagectomie se plaignent par la suite de reflux alcalin se manifestant par des brûlures d'estomac, des régurgitations, des dysphagies et/ou des vomissements.

Un cas clinique[96] décrit ainsi le traitement d'un reflux gastro-œsophagien alcalin chez un homme de 84 ans ayant subi une œsophagectomie suite à un adénocarcinome de l'œsophage. Il a développé par la suite des nausées accompagnées de reflux de liquide clair. Les nausées ont été traitées avec différents sétrons, de la métoclopramide ou de la prométhazine sans succès. Le patient prenait divers traitements qui favorisaient les nausées, comme la morphine ou la doxazosine, mais même après arrêt de ces médicaments et instauration d'une thérapie par ranitidine, il n'y a eu aucune amélioration. Après vérification qu'il ne s'agissait pas d'une sténose ou d'une récidive du cancer, il a été décidé de lui administrer du Coca-Cola® Light en raison de son acidité, à une posologie de 30 mL par voie orale quatre fois par jour. Cette thérapeutique a permis de soulager le patient sans avoir recours à une chirurgie potentiellement mortelle et sans l'exposer à d'éventuels effets indésirables médicamenteux.

Plusieurs boissons acides à base de cola sont décrites dans l'article ayant différents pH :

Boisson	pH
Dr Pepper® Light	3,41
Coca-Cola® Light	3,39
Dr Pepper	2,93
Coca-Cola®	2,54
Pepsi®	2,49

Tableau 29 – pH de diverses boissons gazeuses à base de cola

Ainsi, dans ce cas pratique, c'est le Coca-Cola® Light qui a un pH de 3,39 qui a été utilisé pour soulager le reflux alcalin du patient mais ce n'est pas le cola le plus acide. En effet, le Pepsi-Cola® est le plus acide avec un pH de 2,49, puis viennent ensuite le Coca-Cola® avec un pH de 2,54 et le Dr Pepper® qui a un pH un petit peu plus élevé de 2,93. Cependant, l'acidité du Coca-Cola® Light a suffi à éliminer l'alcalinité du reflux du patient.

En conclusion, les boissons acides à base de cola comme le Coca-Cola® sont une possibilité de traitement du reflux alcalin qui a les avantages d'être simple, peu onéreuse et efficace. Cela permet en plus d'éviter les autres mesures proposées pour ce type de reflux, à savoir des drainages pyloriques, des sondes gastriques pour faciliter la vidange gastrique ou des médicaments visant à améliorer la motilité gastrique, puisque ces alternatives ont une efficacité limitée et présentent un risque de morbidité chez les patients œsophagectomisés comme dans ce cas clinique.

2.2 Le Coca-Cola®, un traitement des lésions caustiques de l'œsophage ?

L'ingestion d'un produit alcalin peut provoquer des lésions œsophagiennes importantes avec de graves séquelles. Les conséquences dramatiques d'un tel accident requièrent la mise en place d'un traitement efficace et rapide permettant d'arrêter ou de limiter la diffusion du produit alcalin dans l'œsophage et donc de réduire les séquelles lésionnelles digestives.

Le traitement précoce suggéré par l'ingestion d'un acide faible permettant de neutraliser le produit basique avalé a été proposé plusieurs fois et a souvent été écarté au risque d'endommager les tissus au contact de l'acide et de la base, à cause du dégagement important de chaleur provoqué par une telle réaction chimique. Cependant, une étude[97] de 1995 a essayé de mesurer l'efficacité d'une neutralisation acido-basique après administration de Coca-Cola® tout en montrant le faible dégagement calorique et donc les moindres effets indésirables d'une telle méthode.

L'expérience a tout d'abord consisté à prélever 90 œsophages de rats puis à les placer, après sondage, dans un bain de solution saline à une température de 37°C pendant 60 minutes puis dans du formol à 10%. Neuf groupes de dix œsophages chacun ont été constitués dont trois groupes témoins : deux premiers groupes recevant une solution acide à savoir du jus d'orange ou du Coca-Cola® sans avoir été exposé à une solution alcaline puis un troisième groupe exposé à un alcali fort, mais ne recevant pas de thérapeutique acide par la suite. Les six autres groupes ont reçu une perfusion de soude à 50%, puis trois d'entre eux ont reçu une injection intra-œsophagienne de jus d'orange et les trois autres une injection de Coca-Cola® d'une température comprise entre 2 et 4°C. Parmi ces trois derniers groupes, l'un a reçu l'instillation de Coca-Cola® au temps 0, soit immédiatement après la perfusion de soude, l'autre cinq minutes après et le dernier trente minutes après la soude. La température a été mesurée avant et après chaque injection de Coca-Cola®.

Pour mesurer l'étendue des dégâts histologiques provoqués par le dégagement calorique de la réaction acido-basique, les auteurs ont noté de 0 (= pas de blessures) à 3 (= blessure sévère) six catégories histo-pathologiques :

- la viabilité des cellules épithéliales,
- la différenciation des cellules épithéliales cornées,
- la différenciation des cellules granulaires,
- les noyaux des cellules épithéliales,
- les cellules musculaires,
- les noyaux des cellules musculaires.

Il a ainsi été mis en évidence une progression de l'importance des lésions constatées sur les six couches de la paroi œsophagienne en fonction du délai du traitement. Plus le temps entre l'ingestion du produit basique et celle du Coca-Cola® est grand, plus les lésions sont sévères. En effets, les résultats montrent 100% de lésions modérées à sévères pour les groupes traités une demi-heure après l'accident, contre 16% pour les œsophages traités immédiatement après le contact avec la soude. De plus, il est admis que les lésions ne sont pas dues au dégagement de chaleur provoqué par la réaction chimique puisque les élévations de température mesurées étaient faibles et insignifiantes.

Cet article montre donc la possibilité d'utiliser le Coca-Cola® après l'ingestion d'un caustique, ce qui permettrait de diluer la base et donc de diminuer sa concentration, puis de la neutraliser en baissant le pH. Mais cela reste théorique, sur un cas de surplus ex-vivo, et montre des limites, approuvées par les auteurs qui estiment que des études supplémentaires sont nécessaires pour envisager définitivement l'intérêt du Coca-Cola® (ou d'un autre produit acide) en tant que thérapeutique après ingestion d'un caustique.

Une des limites de cette analyse est que la quantité de soude utilisée est faible (1 mL). Ainsi, avec de plus grandes quantités, une élévation de température plus importante peut être envisagée. Mais les auteurs estiment que 1 mL de soude neutralisé par du Coca-Cola® chez un rat équivaut chez l'homme en proportion à la neutralisation d'une quantité importante de soude par l'ingestion de deux verres de Coca-Cola®, ce qui semble plausible comme accident et thérapeutique.

L'autre limite est la possibilité de vomissements induits par ingestion d'un autre produit après le produit caustique qui amènerait à un second passage du caustique dans l'œsophage. Toutefois le Coca-Cola® dégazéifié ne provoque pas d'inconfort gastrique et, comme vu dans le chapitre précédent, il pourrait avoir un effet antiémétique et un effet préventif efficace sur les vomissements. Ainsi, cet argument ne semble pas être une limite pour le choix d'un tel traitement neutralisant.

En conclusion, le Coca-Cola® pourrait être un traitement de prise en charge précoce pour prévenir tout risque de lésions digestives après l'ingestion d'un caustique. De plus, il est très facilement disponible et pourrait être à portée de mains après un tel accident dans un foyer, permettant une prise en charge immédiate, et donc limiterait les lésions, comme le montre cette expérience ex-vivo.

2.3 Le Coca-Cola®, le premier choix pour dissoudre des bézoards ? [98 à 101]

Les bézoards sont des affections assez rares (incidence de 0,4%) qui désignent un corps étranger formé par l'accumulation de diverses substances (cheveux, graviers, fibres végétales…) dans le tube digestif d'un individu, le plus souvent l'estomac, plus rarement dans les voies urinaires ou l'œsophage par exemple. Selon le type de substances qui participent à la création du bézoard, ce dernier porte une dénomination différente :

- phytobézoards : accumulation de matières végétales (agrumes et ananas fréquemment),
- pharmacobézoards : accumulation de médicaments notamment des enveloppes de gélules,
- trichobézoards : accumulation de cheveux surtout chez les enfants,
- diospyrobézoards dont le nom a pour origine le plaqueminier *Diospyros kaki* : formation d'amas durs après polymérisation des tanins du fruit au contact de l'acidité de l'estomac,
- lactobézoards chez le nourrisson après un excès poudre de lait artificiel dans le biberon,
- bolus alimentaires : particule alimentaire faisant obstruction (viande, noyau de fruit…).

Ce corps étranger, partiellement ou non digéré, est habituellement bien toléré. Il peut provoquer des troubles digestifs : ballonnements, douleurs, vomissements, constipation, anorexie par perte d'appétit. Il peut s'en suivre des complications lorsqu'il provoque des obstructions importantes de l'œsophage ou de l'intestin pouvant donner lieu à des occlusions par exemple.

Les bézoards peuvent être causés par des dysfonctionnements digestifs en rapport le plus souvent avec l'estomac, comme par exemple une difficulté à l'évacuation gastrique, une gastrectomie ou des troubles endocriniens tels le diabète ou autre. Un bézoard œsophagien est rare et peut être une conséquence de troubles fonctionnels ou structurels de l'œsophage comme une hernie hiatale, un reflux œsophagien. Les phytobézoards peuvent faire suite à une consommation d'agrumes ou de kakis trop verts, mal ou non pelés. Quant aux trichobézoards, ils peuvent résulter de troubles psychologiques de certaines personnes qui s'arrachent les cheveux et les mangent ensuite.

Plusieurs traitements sont proposés en cas de bézoards :

- chirurgie,
- aspiration,
- fragmentation par endoscopie,
- dissolution chimique par administration orale ou lavage gastrique avec:
    - des enzymes protéolytiques,
    - des cellulases,
    - de la papaïne,
    - de l'acétylcystéine,
    - des enzymes pancréatiques,
    - une solution saline,
    - de l'acide chlorhydrique,
    - du bicarbonate de sodium…

La dissolution chimique nécessite un temps assez long et peut entraîner des complications comme des déséquilibres électrolytiques, notamment des hyponatrémies déjà décrites avec la papaïne, un ulcère gastrique ou des saignements, tout en ayant une efficacité variable. Les autres procédures prennent aussi du temps et peuvent de leur côté développer des saignements ou des obstructions de l'intestin suite au déplacement du bézoard. L'ablation chirurgicale d'un bézoard œsophagien est associée à un risque élevé de morbidité et de mortalité, ce qui fait de la dissolution enzymatique le traitement de premier choix. Lors d'un bolus alimentaire dans l'œsophage, le retrait par une sonde ou la dissolution peut endommager ou perforer la muqueuse. Pour les diospyrobézoards, le traitement endoscopique ou enzymatique est difficile vu la consistance très dure de ces bézoards.

Le Coca-Cola® a été employé de nombreuses fois en pratique à l'hôpital pour dissoudre les bézoards. De nombreux articles ont été rédigés sur cette thérapeutique, la plupart décrivant des cas pratiques de dissolution de bézoard avec le soda en première intention ou après des échecs thérapeutiques avec d'autres méthodes. Une publication[102] récente fait une analyse bibliographique complète sur les résultats publiés ces dix dernières années afin de mettre en avant l'efficacité du Coca-Cola® dans cette pratique médicale et d'en sortir des statistiques. Une comparaison de vingt-quatre études de cas a ainsi été menée par une équipe de l'Université d'Athènes en 2012 puis publiée en janvier 2013.

Le mécanisme d'action du Coca-Cola® sur la destruction des bézoards n'est pas totalement établi, mais les différents auteurs annoncent :

- une action mucolytique des bicarbonates $NaHCO_3$ contenus dans le soda,
- une action digestive, des fibres notamment, comparable à celle de l'acidité gastrique, grâce à son pH faible parce qu'il est composé d'acide phosphorique et d'acide carbonique,
- une amélioration de cette digestion acide par les bulles de CO_2 qui pénètrent à la surface du bézoard, vu que la boisson est gazeuse,
- l'effet inconnu d'autres composants sur la dissolution du bézoard.

Le Coca-Cola® aurait les avantages d'être une procédure pas chère et largement disponible, contrairement aux cellulases, facile à réaliser, rapide, sécuritaire et pouvant être effectuée au domicile même du patient. Les bézoards présentent comme facteur de risque le diabète vu qu'il peut entraîner une gastroparésie diminuant la vidange gastrique et favorisant ainsi leur formation. La grande teneur en sucre du Coca-Cola® pourrait être une limite d'application de cette méthode pour traiter les bézoards des diabétiques, mais le Coca-Cola® Light et Zéro contenant des édulcorants à la place du sucre ont été signalés aussi efficaces, vu que ce dernier n'agit pas sur la dissolution des bézoards.

L'étude[102] de 2013 rassemble ainsi les résultats de 46 patients : 25 femmes et 21 hommes âgés entre 25 et 87 ans (60 ans en moyenne), dont 17 avaient relevé d'une étude rétrospective. Ils présentaient des bézoards de différente taille. Une distinction a été faite entre les phytobézoards et les diospyrobézoards. Les patients ont tous reçu un traitement par Coca-Cola® pour dissoudre le bézoard : 22 l'ont eu en administration orale, 16 en lavage gastrique, les huit autres ont eu des méthodes d'irrigation et d'injection combinées avec le soda. La quantité de Coca-Cola® par voie orale variait d'un cas pratique à l'autre, mais en résumé, il a été utilisé entre 500 mL et 3.000 mL de boisson pendant un délai de traitement variant entre 24 heures et six semaines. En ce qui concerne le lavage gastrique effectué avec une sonde naso-gastrique à deux lumières ou deux sondes séparées, trois litres de soda ont été nécessaires sur une période de 12 heures.

	Phytobézoards (33)	**Diospyrobézoards (13)**	**Total**
Dissolution initiale complète	20 = 60,6 %	3 = 23 %	23 = 50 %
Dissolution finale complète	31 = 94 %	11 = 84,6 %	42 = 91,3 %
Chirurgie	2 = 6 %	2 = 15,4 %	4 = 8,7 %

Tableau 30 – Efficacité du Coca-Cola® sur la dissolution des phytobézoards et des diospyrobézoards

Le traitement par Coca-Cola® a permis de dissoudre totalement les bézoards chez 23 patients, soit une réussite de 50%. Le résultat a été plus efficace avec les bézoards les moins durs, puisqu'une dissolution complète de phytobézoards a été observée chez 20 des 33 patients (= 60,6 % de réussite), alors que pour les diospyrobézoards, seulement 3 ont été complètement dissous sur 13 patients en tout (= 23% de réussite). En ce qui concerne les 23 patients, pour qui leur bézoard n'avait pas été entièrement détruit, 19 d'entre eux ont eu une intervention endoscopique qui a permis de dissoudre tout le bézoard, avec une efficacité comparable entre les deux types de bézoards. Les 4 patients restants, dont 2 de chaque catégorie (= 8,7 % du panel entier), ont du subir une intervention chirurgicale. En effet, trois bézoards avaient été partiellement dissous, l'autre pas du tout, ce qui avait entraîné une occlusion intestinale nécessitant une chirurgie. Au total, 94% des phytobézoards et 84,6% des diospyrobézoards ont été supprimé sans opération chirurgicale, soit une réussite globale de 91,3% (42 des 46 patients). Cependant, il est à noter que parmi ces 42 patients, 2 d'entre eux ont subi une chirurgie un mois et demi plus tard à cause d'une occlusion de l'intestin grêle.

La conclusion de ces résultats est que dans 91,3% des cas, la dissolution du bézoard après administration de Coca-Cola® a été une réussite, soit en traitement unique dans 50% des cas, soit en association avec d'autres méthodes endoscopiques pour le reste. Mais il a été évident que cette méthode était plus efficace avec les phytobézoards qu'avec les diospyrobézoards (60,6 % contre 23%). De plus, le Coca-Cola® facilite la dissolution complète des bézoards lorsque d'autres méthodes endoscopiques sont employées par la suite. Toutefois, des fragments issus du bézoard peuvent provoquer, jusqu'à plusieurs semaines après, une occlusion intestinale. Mais l'occlusion peut être créée par deux procédés : la migration de bézoards ou de fragments de bézoards, mais également la formation primaire de bézoards dans l'intestin même. Cette méthode comporte tout de même ce risque différé d'occlusion intestinale.

Quant aux diospyrobézoards, ils sont moins susceptibles d'être dissous complètement par du Coca-Cola® en traitement initial, mais il semblerait que le soda diminue la taille et ramollit la consistance du bézoard, ce qui facilite son élimination par d'autres méthodes ultérieures. Une autre méthode a été décrite avec cette boisson pour détruire les diospyrobézoards[103]. En effet, un patient diabétique présentant un diospyrobézoard a testé ce procédé. Il a ainsi bu deux canettes de Coca-Cola® Light (sans sucre vu son profil diabétique) à 6 heures d'intervalle. L'endoscopie du lendemain a révélé une dissolution partielle du bézoard ainsi qu'une diminution de sa dureté. La deuxième étape a consisté en l'injection endoscopique directe de Coca-Cola® Light à l'intérieur même du diospyrobézoard : au total, 30 millilitres de soda ont été introduits à quatre endroits différents du bézoard et cela a permis sa dissolution complète. Le traitement a seulement duré dix minutes et aucune complication n'a été observée.

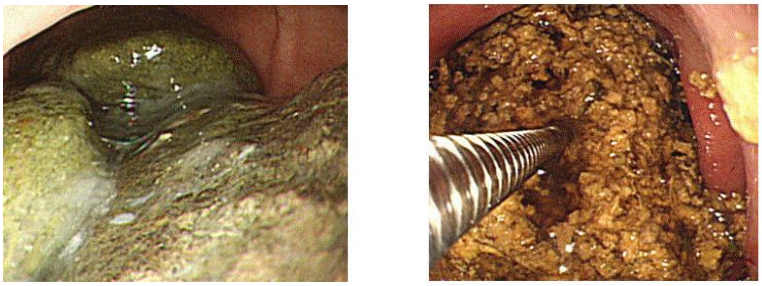


Figure 33 - Diospyrobézoard occupant plus de la moitié de l'estomac puis ramollissement après ingestion de Coca-Cola®

Par la suite, il a été décidé d'instaurer un traitement préventif à base de Coca-Cola® Light. Pour cela, le patient a continué à boire du soda : 4 litres en tout pour 2 jours de traitement supplémentaires. Une radiographie intestinale a alors montré l'absence d'obstruction intestinale par des bézoards entiers ou fragmentés. Puis, les médecins ont conseillé au patient de boire une canette de Coca-Cola® Light par jour. Une vérification endoscopique trois mois plus tard n'a révélé aucun bézoard. Ce procédé pourrait être envisagé pour prévenir la formation de bézoards chez les patients à risque puis pour prévenir le risque de migration et d'occlusion intestinale après un traitement initial. La consommation de Coca-Cola® en traitement d'entretien doit tout de même être approfondie.

Une des limites de toutes ces études est le manque de suivi des patients après traitement par le Coca-Cola® pour voir le risque de rechute. Deux des vingt-quatre publications ont toutefois montré une absence de récidive trois à quinze mois après le traitement initial et avec une consommation régulière de Coca-Cola®.

Pour conclure, le Coca-Cola® devrait être proposé en traitement de première intention pour les bézoards puisqu'il nécessite moins de mise en œuvre, moins d'accessoires, moins de temps de traitement et d'hospitalisation, et qu'il est facilement disponible, peu onéreux, rapide d'action, simple d'administration et sûr.

2.4 Conclusion

Le Coca-Cola®, ou d'autres boissons gazeuses à base de cola ayant un pH similaire, peuvent être le traitement efficace du RGO alcalin pour lequel d'autres alternatives sont peu nombreuses et sont en plus accompagnées de nombreux effets indésirables et complications. Puis ces boissons pourraient, après d'autres études plus complètes, être une solution en cas d'accident d'ingestion de caustique. Au final, le Coca-Cola® est efficace dans la désobstruction œsophagienne par un bolus alimentaire et dans la dissolution de bézoards, où il devrait être proposé en tant que traitement de première intention vu son rapport bénéfices-risques nettement supérieur aux autres alternatives.

3 Une influence sur l'absorption médicamenteuse

Le Coca-Cola® est une boisson populaire largement consommée dans le monde entier. Mais qu'en-est-il de son influence sur l'absorption de médicaments par l'organisme ? Il pourrait être un atout en augmentant la biodisponibilité de plusieurs traitements.

3.1 Le Coca-Cola® et les antifongiques

L'itraconazole est un médicament de la classe des antifongiques indiqué dans le traitement des infections fongiques systémiques comprenant par exemple la cryptococcose, l'histoplasmose, l'aspergillose ou la coccidioïdomycose. L'itraconazole est une base extrêmement faible ayant un pKa de 3,7 et qui est donc uniquement ionisée à un pH faible comme celui du liquide gastrique. Il a d'excellentes propriétés pharmacocinétiques : il a une bonne absorption par voie orale, une grande distribution tissulaire et une demi-vie d'élimination relativement longue. Une hypothèse a été émise sur l'influence des boissons acides sur l'absorption de l'itraconazole.

Jaruratanasirikul et Kleepkaew ont étudié[104] cette hypothèse en 1997 sur huit volontaires sains âgés en moyenne de 23 ans. Les sujets ont reçu deux séquences de traitement à une semaine d'intervalle : le premier traitement était composé de 100 mg d'itraconazole administrés avec 325 millilitres d'eau le matin, tandis que pour le deuxième, 325 millilitres de Coca-Cola® à pH 2,5 étaient utilisés. Avant chaque ingestion, les huit volontaires ont subi un jeûne d'une nuit poursuivi pendant 4 heures après l'administration orale de l'antifongique. Des échantillons de sang ont ensuite été prélevés au temps 0, toutes les 30 minutes pendant 4 heures, puis 12 et 24 heures après.

(Valeurs moyennes)

itraconazole administré avec l'eau		
C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	ASC (µg.h/mL)
0,14	2,56	1,12
itraconazole administré avec le Coca-Cola®		
C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	ASC (µg.h/mL)
0,31	3,38	2,02

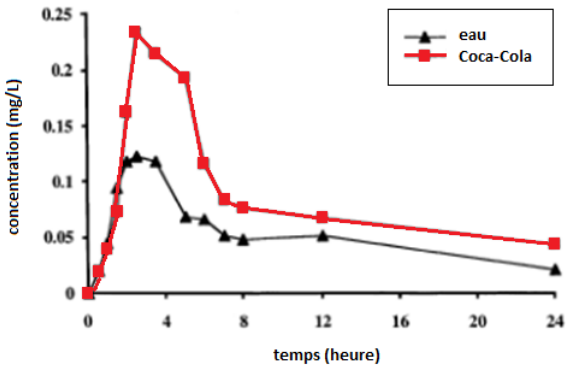


Tableau 31 et Graphique 1 – Comparaison des résultats pharmacocinétiques de l'itraconazole avec l'eau ou le Coca-Cola®

Les concentrations étaient plus élevées lors de l'administration de l'itraconazole avec le Coca-Cola® qu'avec l'eau. L'aire sous la courbe, ASC, a été en moyenne pour les huit volontaires de 1,12 µg.h/mL avec l'eau contre 2,02 µg.h/mL avec la boisson gazeuse acide, soit une augmentation de quasiment 80%. En ce qui concerne la concentration maximale C_{max}, elle était 121% plus élevée avec le Coca-Cola® par rapport à l'administration avec l'eau (0,14 µg/mL contre 0,31 µg/mL). Le t_{max} a légèrement été augmenté avec le soda.

Cette étude montre donc une amélioration de l'absorption de l'itraconazole avec l'administration simultanée de Coca-Cola®. Cela peut s'expliquer par la diminution possible du pH gastrique par la boisson gazeuse, ce qui favorise l'ionisation de l'itraconazole et donc son absorption. Mais la quantité de sucre contenue dans le soda ralentit la vidange gastrique et stimule le flux sanguin hépatique, avec donc des conséquences sur la biodisponibilité de l'itraconazole qui subit un métabolisme par effet de premier passage hépatique. Cette diminution de motilité gastrique augmente donc le temps de contact de l'antifongique (t_{max} augmenté) avec l'acidité gastrique, qui de surplus a un plus grand volume suite à l'ingestion du soda, et donc augmente son absorption. L'élévation des concentrations plasmatiques montre l'augmentation de la biodisponibilité de l'itraconazole mais pourrait également être à l'origine d'une majoration des effets indésirables.

Il a été montré que le Coca-Cola® ne baisse pas forcément le pH gastrique d'un individu. Cela pourrait dépendre de la quantité de boisson bue : une cannette de Coca-Cola® a diminué le pH du liquide stomacal au-cours d'une étude, mais des petites quantités de soda n'ont eu aucun effet dans d'autres cas[84]. Même si le Coca-Cola® ne baisse pas tout le temps le pH gastrique, ce qui est évident c'est qu'il augmente le volume d'acidité dans l'estomac. D'autre part, les mycoses générales se développent en grande partie chez les personnes immunodéprimées et atteintes du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Chez ces personnes, la sécrétion d'acide est altérée à la suite d'anomalies des cellules pariétales. Des valeurs de pH supérieures à 5 sont alors fréquemment observées à jeun. Or, chez un individu sain, le pH gastrique varie entre 1 et 3 le matin, ce qui explique la recommandation pour l'itraconazole de le prendre à jeun pour que le médicament se dissolve bien et ait une bonne absorption. Cependant des cas d'hypochlorhydrie peuvent également être le résultat du vieillissement ou de médicaments antiacides comme les antagonistes des récepteurs H_2 ou les inhibiteurs de pompes à protons, les IPP. L'objectif de ces derniers traitements est de contrôler le pH à un niveau supérieur à 4. Ainsi, après administration d'un inhibiteur de la pompe à protons comme l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole ou le rabéprazole, des valeurs de pH supérieures à 4 sont observées 12 ou même 24 heures après l'administration d'une dose unique. De telles valeurs sont trop élevées pour une absorption convenable de l'itraconazole qui a un pKa de 3,7. Ces personnes développent donc une résistance aux traitements antifongiques azolés.

Ainsi, le Coca-Cola® aurait une action variable sur le pH gastrique d'un individu normal mais quelle est son action sur des cas d'hypochlorhydrie ? Le Coca-Cola® accroît la biodisponibilité de l'itraconazole en augmentant le volume d'acidité gastrique, en ralentissant la vidange gastrique et en modifiant plus ou moins le pH gastrique chez des individus sains. Mais, chez des personnes atteintes d'hypochlorhydrie ou d'achlorhydrie, peut-il abaisser le pH à des valeurs nécessaires pour une bonne absorption des antifongiques azolés ?

Une étude[105] de 2011 a analysé l'effet d'une prise de 400 milligrammes de posaconazole avec 330 mL d'eau ou de Coca-Cola®, en conditions normales d'acidité gastrique ou après une prise de 40 milligrammes quotidiens d'ésoméprazole pendant 3 jours. Les auteurs ont mesuré les concentrations plasmatiques, gastriques et intestinales du médicament. Le posaconazole est un antifongique de la même famille que l'itraconazole, utilisé pour la prévention ou le traitement des infections fongiques invasives, et qui exige les mêmes conditions d'acidité gastrique pour s'ioniser et être alors absorbé par l'organisme. Les différents résultats obtenus sont les suivants :

- L'administration du posaconazole avec du Coca-Cola® a permis une augmentation de 102% de sa concentration gastrique et de 70% de sa concentration plasmatique par rapport à son administration avec de l'eau sans modifier le pH intraluminal. Cette amélioration de biodisponibilité peut être attribuée à l'augmentation du volume gastrique acide ainsi qu'à l'allongement du temps de présence du médicament dans l'estomac.

- L'administration du posaconazole avec de l'eau après un traitement de 3 jours avec de l'ésoméprazole a entraîné une augmentation de pH gastrique et une diminution de l'absorption du posaconazole : les aires sous la courbe (ASC) concentration-temps ont diminué de 37% pour les concentrations plasmatiques et de 84% pour les concentrations gastriques.

- L'administration du posaconazole avec du Coca-Cola®, après un traitement de 3 jours avec de l'ésoméprazole, a en partie compensé l'augmentation du pH induite par l'inhibiteur de la pompe à protons : les aires sous la courbe concentration-temps n'ont diminué que de 19% pour les concentrations plasmatiques et de 73% pour les concentrations gastriques.

- Une corrélation a été établie entre les concentrations plasmatiques et gastriques, ce qui indique l'influence de la dissolution gastrique sur l'absorption du posaconazole. Le pH du site d'absorption est important pour les médicaments acides ou bases faibles, et toute variation pathologique, médicamenteuse ou alimentaire peut améliorer ou bloquer son absorption.

Cet article permet d'affirmer l'effet bénéfique du Coca-Cola® sur la biodisponibilité à jeun des antifongiques azolés, en particulier le posaconazole, chez les individus sains. En cas d'hypochlorhydrie ou d'achlorhydrie, le Coca-Cola® permet également d'augmenter l'absorption du médicament par rapport à une administration avec de l'eau, sans toutefois corriger totalement la diminution de biodisponibilité provoquée par le pH gastrique initial trop élevé à cause des traitements antiacides en particulier.

Une étude[106] plus ancienne de 1995 avait déjà étudié l'effet du Coca-Cola® sur l'absorption du kétoconazole avec ou sans prise associée d'oméprazole, un autre inhibiteur de la pompe à protons. Le kétoconazole est également un antifongique basique faible pratiquement insoluble dans l'eau sauf à un pH inférieur à 3. Pour l'étude, dix volontaires sains âgés de 22 à 41 ans, 7 hommes et 3 femmes, ont reçu trois traitements différents le matin avec une semaine d'intervalle entre chaque :

- traitement A : 200 mg de kétoconazole avec 240 mL d'eau = traitement témoin,
- traitement B : 60 mg d'oméprazole puis 200 mg de kétoconazole avec 240 mL d'eau,
- traitement C : 60 mg d'oméprazole puis 200 mg de kétoconazole avec 240 mL de Coca-Cola®.

Avant chaque traitement, les sujets ont subi un jeûne d'une nuit d'au moins 8 h, qui a été poursuivi pendant encore quatre heures après l'administration de kétoconazole. L'inhibiteur de la pompe à protons dans les traitements 2 et 3 a été donné la veille de la prise de kétoconazole. Cette étude avait pour but de déterminer l'efficacité d'une boisson acide sur l'absorption du kétoconazole lors d'une achlorhydrie induite. En effet, le pH du contenu de l'estomac a été vérifié avec une sonde naso-gastrique avant l'administration de l'antifongique et il a été évalué supérieur à 6. Pour suivre le devenir du kétoconazole, des échantillons plasmatiques ont été prélevés au temps 0 juste avant son administration puis toutes les 30 minutes pendant 3 heures, puis 4, 6, 8 et 10 heures après.

Traitement A		
C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	ASC (µg.h/mL)
4,13	1,50	17,89
Traitement B		
C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	ASC (µg.h/mL)
0,80	2,90	3,46
Traitement C		
C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	ASC (µg.h/mL)
2,44	2,20	11,22

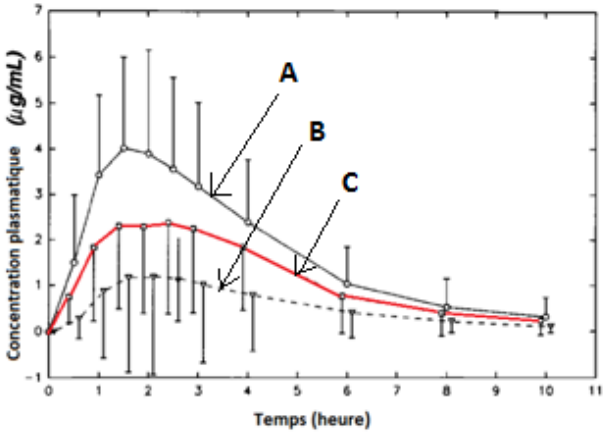


Tableau 32 et Graphique 2 – Comparaison pharmacocinétique entre les 3 traitements (valeurs moyennes)

Les concentrations les plus élevées ont été obtenues avec le traitement témoin lors de l'administration du kétoconazole avec de l'eau, et les plus faibles lors de l'achlorhydrie induite par l'oméprazole. La prise de Coca-Cola® a permis d'augmenter les concentrations en présence d'achlorhydrie mais elles ne sont pas aussi élevées qu'avec le traitement témoin en conditions normales d'acidité gastrique. L'aire sous la courbe représentant la biodisponibilité du médicament a été diminuée de 81% lors de la prise d'oméprazole et elle n'a été abaissée que de 37% lors de la prise du kétoconazole avec du Coca-Cola®.

Cette étude montre ainsi qu'une achlorhydrie pathologique (SIDA…) ou induite par des traitements (inhibiteurs de la pompe à protons, antihistaminiques H_2…) nuit à l'absorption du kétoconazole et cette observation peut s'appliquer aux autres antifongiques azolés qui ont les mêmes propriétés que le kétoconazole (itraconazole, posaconazole, voriconazole). La biodisponibilité est réduite et la vitesse d'absorption du médicament également. Puis, cette étude illustre le rôle du Coca-Cola® sur l'augmentation de l'absorption du kétoconazole lors d'une achlorhydrie. La boisson ne permet pas de revenir à des valeurs comparables à une administration de l'antifongique dans des conditions d'acidité gastrique normales, mais elle permet d'en atténuer la diminution. Deux sujets de l'étude ont montré des résultats peu significatifs du Coca-Cola® ce qui suggère que d'autres facteurs que l'acidité du soda interviennent comme le volume d'acidité et la vitesse de vidange gastrique.

Le fabricant de kétoconazole indique que le médicament doit être pris à 2 heures d'intervalle des autres traitements qui diminuent l'acidité gastrique. Cette mesure peut être efficace avec des formes qui tamponnent l'acidité (pansements gastriques contre le reflux gastro-œsophagien, Gaviscon® par exemple) mais aura peu de succès avec les inhibiteurs de la pompe à protons ou les antihistaminiques H_2 qui réduisent de façon prolongée et continue l'acidité gastrique. Il est également suggéré de prendre le kétoconazole avec de l'acide glutamique ou chlorhydrique dilué. Cependant, les capsules d'acide glutamique ne sont plus commercialisées par le laboratoire Lilly® et la solution d'acide chlorhydrique est difficilement envisageable puisqu'elle est inappétante, endommage l'émail dentaire, irrite les muqueuses de l'oropharynx et doit être préparée extemporanément. De l'autre côté, le Coca-Cola® offre des avantages en raison de son appétence, sa grande disponibilité, et sa facilité d'utilisation. Les autres sodas comme le Pepsi-Cola® et ayant un pH aussi bas peuvent être aussi efficaces. Mais le Coca-Cola® pose soucis avec les patients souffrant d'ulcère gastrique ou de diabète. La forme « Light » pourrait être envisagée pour les diabétiques car elle a montré une efficacité aussi grande que la formule classique dans d'autres applications. L'effet de son acidité serait probablement similaire, mais sa composition nulle en sucre pourrait tout de même modifier les résultats obtenus avec le Coca-Cola® puisqu'elle agirait beaucoup moins sur la vitesse de la vidange gastrique.

Certains patients peuvent également se plaindre de l'ingestion d'une boisson acide le matin. Il peut alors être envisagé dans ces cas de prendre le traitement plus tard dans la journée. En plus de l'acide glutamique et de l'acide chlorhydrique, une autre alternative est proposée : l'utilisation du fluconazole, à la place du kétoconazole, dont son absorption n'est pas affectée par les modifications de pH gastrique. Mais ce traitement plus onéreux pose le problème de l'émergence de la résistance de *Candica albicans* lorsque celui-ci est utilisé de manière systématique et généralisée. En effet, le kétoconazole est prescrit pour traiter les candidoses buccales ou œsophagiennes des patients atteints du SIDA et des patients d'hémato-oncologie recevant une chimiothérapie ou une radiothérapie provoquant un déficit immunitaire des lymphocytes T. Mais de nombreux échecs thérapeutiques sont observés dans ces cas, suggérant alors une résistance des souches au kétoconazole. Les études précédentes montrent cependant que ces échecs peuvent être dus à l'altération de l'absorption du kétoconazole lors d'achlorhydrie. Ainsi, il est indiqué en première intention une coadministration antifongique-Coca-Cola® et de surveiller étroitement tout échec thérapeutique, qui peut être dû à un manque d'efficacité du soda ou à une résistance du champignon au kétoconazole. Donc le fluconazole est limité aux patients qui ne tolèrent pas le Coca-Cola® ou dont une résistance au traitement est suspectée ou attestée.

3.2 Le Coca-Cola® et les sétrons

Les sétrons sont une famille de molécules utilisées pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses, en agissant en tant qu'antagoniste des récepteurs 5-HT_3 à la sérotonine. Deux principes actifs sont commercialisés en France :

- l'ondansétron, le Zophren®,
- le granisétron, le Kytril®.

L'ondansétron existe sous diverses formes : solution injectable, comprimé, lyoc, sirop et suppositoire tandis que le granisétron n'existe qu'en solution injectable ou comprimé. Mais au départ, ces deux molécules n'existaient qu'en injectable ce qui rendait plus difficile le traitement des patients cancéreux à domicile, qui étaient de moins en moins hospitalisés. De là est venue l'idée de préparer des solutions extemporanées de sétrons dans des boissons courantes comme le jus d'orange ou le Coca-Cola®. Le jus d'orange a donné des résultats de biodisponibilité d'environ 60% avant que d'autres étudient l'effet du Coca-Cola® sur la stabilité de solutions d'ondansétron et de granisétron. C'est cette boisson qui a été choisie en raison de son acidité car les deux molécules sont susceptibles de précipiter en milieu alcalin et en raison de son goût aimé par les patients. De plus, comme étudié auparavant, le Coca-Cola® a un effet anti-vomitif et anti-nauséeux intéressant (Chapitre 3 ; 1.2).

Granisétron = Kytril®	
forme	année de commercialisation
solution injectable	1991
comprimés	1994 et 1997
Ondansétron = Zophren®	
forme	année de commercialisation
solution injectable	1990
comprimés	1990
lyocs	1997
sirop	1996
suppositoires	1997

Tableau 33 – Les différentes formes et années de commercialisation des sétrons en France

Des auteurs[107] ont étudié, en premier temps en 1993, la stabilité de l'ondansétron dans le Coca-Cola®, le jus d'orange et le sirop de cerise. Pour cela, 4 millilitres de Zophren®, soit 8 milligrammes, ont été dilués dans 26 et 116 millilitres de Coca-Cola®. Chaque solution a été préparée en triple exemplaire et conservée à température ambiante. Puis, la concentration en ondansétron a été mesurée par chromatographie liquide à haute performance au moment du mélange, 30 minutes et 1 heure après. Pour chaque mesure, la concentration moyenne d'ondansétron est restée supérieure ou égale à 97% de la concentration initiale mesurée. De plus, l'aspect et la couleur des solutions n'ont pas changé.

L'ondansétron est donc stable dans le Coca-Cola® pendant au-moins une heure ce qui permet une administration orale de l'anti-vomitif à partir de la solution injectable. Il est à noter que dans le sirop de cerise, la solution est stable pendant une semaine.

Puis, quelques années plus tard, des auteurs[108] ont étudié cette fois-ci la stabilité du granisétron dans le Coca-Cola®, le jus de pomme, le jus d'orange et une solution d'électrolytes. Pour cela, un millilitre (soit 3 milligrammes) de chlorhydrate de granisétron a été dilué dans 50 millilitres de soda puis stocké à température ambiante. En tout, quatre solutions ont été réalisées. Après une observation d'une heure, aucun changement de couleur ou de clarté n'a été détecté et le pH mesuré a montré des variations non significatives inférieures à 0,4. Enfin, la concentration de granisétron dans le Coca-Cola® au bout d'une heure représentait plus de 99% de la concentration initiale mesurée.

Le granisétron est donc stable pendant au-moins une heure dans le Coca-Cola® à température ambiante ce qui rend possible une administration orale à partir de la solution injectable.

En conclusion, les sétrons sont stables en solution dans le Coca-Cola® pendant au-moins une heure grâce à l'acidité de cette boisson qui évite la précipitation des deux molécules et donc la formation de sels de sétrons. D'autre part, le Coca-Cola® a une bonne acceptabilité par les patients du fait de son goût agréable. Enfin, cette boisson a une activité anti-nauséeuse et anti-vomitive ce qui rend intéressant le mélange sétron-Coca-Cola® dans l'indication de la prévention et de la prise en charge des vomissements chez les patients cancéreux suite à une chimiothérapie. De plus, vu la facilité d'utilisation et la grande disponibilité du Coca-Cola®, cela en fait un véhicule de choix pour l'administration des sétrons lors des hospitalisations à domicile des patients.

3.3 Le Coca-Cola® et le fer

Le thé, qui contient de la théine et de la caféine, inhibe l'absorption intestinale du fer. Le Coca-Cola® également riche en caféine pourrait avoir le même effet délétère. Pourtant l'effet inverse se produit. C'est ce que montrent plusieurs articles.

Une première étude[109] a testé l'effet de plusieurs boissons, dont le Coca-Cola®, sur l'absorption du fer au-cours d'un repas comportant des légumes. Les auteurs suggèrent que le sucre interviendrait sur le fer. En effet, des études in-vitro ont montré que le sulfate ferreux mélangé au sucre permettait de maintenir le fer sous forme de sulfate pendant au-moins un an. Le sucre n'inhiberait pas l'absorption du fer. L'étude révèle qu'un enrichissement en fer des légumes n'augmente pas l'absorption du fer mais qu'un enrichissement en fer du sucre, comme par exemple de boissons sucrées, augmente de 50% l'absorption du fer au-cours d'un repas. La comparaison de l'absorption du fer lorsque celui-ci est mélangé aux légumes ou à des boissons a donné les meilleurs résultats avec trois boissons : le jus d'orange, le Pepsi-Cola® et le Coca-Cola®. En effet, le taux d'absorption du fer était compris entre 0,45 et 0,66, soit trois fois plus que celui obtenu avec les légumes. Ces résultats sont bien supérieurs à ceux du café (0,30) et du café au lait (0,15).

L'enrichissement en fer des boissons sucrées comme le Pepsi-Cola® et le Coca-Cola® serait une meilleure solution pour prévenir les carences en fer plutôt que l'enrichissement en fer du pain et d'autres produits à base de blé dans lesquels le fer est mal absorbé. Ce procédé pourrait être notamment envisagé dans les pays en développement où ces boissons sont largement consommées par les classes pauvres où les carences en fer sont observées.

Une seconde étude[110] a analysé l'effet de diverses boissons (eau, soda, thé, alcool, jus de fruits…) sur l'absorption du fer lors d'un repas classique composé d'un hamburger, de haricots verts et de purée de pommes de terre. Des augmentations et des baisses d'absorption de fer ont été relevées. Les résultats observés par rapport à l'eau sont les suivants :

- *Réduction de l'absorption du fer* :
  - avec le thé : baisse de 62%
  - avec le café : baisse de 35%

- *Accroissement de l'absorption du fer* :
  - avec le jus d'orange : augmentation de 85%
  - avec le Coca-Cola® : augmentation légère
  - avec le vin : forte augmentation due à la haute teneur en fer du vin

- *Pas de modification de l'absorption du fer* :
  - Avec le lait : pas d'effet significatif
  - Avec la bière : pas d'effet significatif

Le choix de la boisson au-cours du repas peut sensiblement avoir des conséquences sur l'absorption du fer. Cette dernière étude montre l'effet modeste du Coca-Cola® sur l'augmentation de l'absorption du fer par rapport à l'eau. En conclusion, l'ensemble de ces études démontrent que le Coca-Cola® n'inhibe pas l'absorption du fer, comme pourrait l'envisager sa composition en caféine, contenue également dans le thé et le café, mais au contraire, il permet globalement d'augmenter l'absorption du fer par l'organisme.

3.4 Des limites de l'effet du Coca-Cola® sur l'absorption médicamenteuse

3.4.1 Le Coca-Cola® et les antiépileptiques

3.4.1.1 Le Coca-Cola® et la carbamazépine

Malhotra[111] et ses collaborateurs ont étudié en 2002 l'effet d'une boisson acide, le Coca-Cola®, sur la pharmacocinétique de la carbamazépine, antiépileptique commercialisé en France sous le nom de Tegretol®. Pour cela, après un sevrage d'une semaine, dix volontaires sains ont reçu une dose de 200 milligrammes de carbamazépine administrée par voie orale avec 300 millilitres de Coca-Cola® ou d'eau. Les concentrations plasmatiques ont été mesurées à partir de prélèvements sanguins effectués au-moment de l'administration, puis régulièrement jusqu'à 3 jours après [0,5, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72h]. Il en a résulté des taux d'antiépileptique plus élevés avec le soda qu'avec l'eau :

- l'aire sous la courbe (ASC) concentration-temps était plus grande,
- la concentration maximale (C_{max}) était plus importante,
- le temps maximal (t_{max}) était raccourci.

Toutes ces données indiquent que l'administration de la carbamazépine avec du Coca-Cola® améliore la vitesse (tm_{ax}) et le degré d'absorption (ASC et C_{max}) du médicament.

Il faut alors être vigilant puisqu'une amélioration de ces données pharmaceutiques n'est pas forcément synonyme d'une amélioration d'efficacité du traitement. En effet, les antiépileptiques ont une marge thérapeutique étroite ce qui signifie un passage de l'effet thérapeutique à l'effet toxique rapide. Pour la carbamazépine, le taux thérapeutique est compris entre 4 et 12 mg/L tandis que la toxicité est atteinte à partir de doses vacillants entre 12 et 15 mg/L. Une augmentation des concentrations plasmatiques par le Coca-Cola® peut ainsi entraîner une toxicité et donc des effets indésirables chez le patient traité. Un surdosage de carbamazépine peut provoquer[85] une somnolence, un coma, des convulsions, une dépression respiratoire…

Des précautions sont sûrement à prendre en cas d'administration de la carbamazépine avec du Coca-Cola® chez les patients où les taux plasmatiques en antiépileptique sont dans la fourchette haute du taux thérapeutique et pourraient facilement basculer dans la toxicité. Il pourrait être envisagé d'éviter de prendre du Coca-Cola® (ou autre boisson acide ?) en même temps que le médicament ou alors diminuer la dose administrée de carbamazépine si elle est pris à chaque fois avec ce soda. Des études plus approfondies devraient être menées pour affirmer de telles suppositions.

3.4.1.2 Le Coca-Cola® et la phénytoïne

Une année plus tard, Kondal et Garg[112] ont évalué l'influence d'une boisson acide, le Coca-Cola®, sur un autre antiépileptique, la phénytoïne commercialisée en France sous le nom de Di-Hydan®. Pour cela, ils ont administré à des lapins une dose de 30 mg/kg de phénytoïne par voie orale puis prélevé régulièrement des échantillons sanguins pendant un jour entier. Puis, après une semaine de sevrage, ils ont reçu une nouvelle dose de 30 mg/kg de phénytoïne associée cette fois à 5 mL/kg de Coca-Cola®. Des prélèvements sanguins ont été effectués dans les mêmes conditions. Ces mêmes lapins ont continué à recevoir du Coca-Cola® pendant une semaine et ont eu une nouvelle dose de phénytoïne le huitième jour. Les taux d'antiépileptique ont été mesurés et les paramètres pharmacocinétiques classiques ont été calculés.

Il en ressort qu'une administration de Coca-Cola® augmente significativement le degré d'absorption de la phénytoïne puisque la concentration maximale C_{max} et l'aire sous la courbe ASC ont été plus élevées avec le soda.

Tout comme la carbamazépine, la phénytoïne a une marge thérapeutique étroite : le taux thérapeutique correspond à des valeurs comprises entre 5 et 15 mg/L et la toxicité apparaît pour des concentrations supérieures à 20 mg/L.

Ces résultats entraînent la même conclusion qu'avec la carbamazépine, c'est-à-dire une prudence lors de l'association du traitement avec des boissons acides comme le Coca-Cola® nécessitant soit un arrêt de la consommation du soda en même temps que l'administration du médicament ou soit une réduction de la dose de phénytoïne administrée au patient lorsqu'elle est associé avec un verre de Coca-Cola® pour éviter tout risque de toxicité et avoir l'effet thérapeutique recherché.

3.4.2 Le Coca-Cola® et l'ibuprofène

L'effet du Coca-Cola® associé à l'ibuprofène a été étudié par différents auteurs. Une première étude de 1988 de Small, Johnson et Willis[113] a analysé la biodisponibilité de l'ibuprofène dilué dans diverses boissons dont le Coca-Cola®. Ce test a été réalisé suite à la commercialisation de comprimés de 800 milligrammes d'ibuprofène, comprimés de grande taille donc difficile à avaler, qui sont plus faciles à ingérer après dilution. Pour cela, huit volontaires sains âgés de 25 à 37 ans ont ingéré le comprimé avec un verre d'eau puis en solution diluée dans du Coca-Cola® ou une autre boisson (jus d'orange, sirop de cerise…), puis des échantillons de sang ont été prélevés régulièrement pendant les 24 heures qui ont suivi. L'aire sous la courbe (ASC) concentration-temps a été calculée ainsi que la concentration maximale (C_{max}) et le temps au bout duquel elle a été constatée (t_{max}) afin d'évaluer la biodisponibilité de l'anti-inflammatoire. Les résultats sont :

- une diminution de l'ASC,
- une diminution de C_{max},
- un allongement de t_{max}.

La biodisponibilité d'un comprimé de 800 milligrammes d'ibuprofène est donc diminuée lorsqu'il est dissous dans un verre de Coca-Cola®. L'allongement du t_{max} peut être le résultat de la réduction de la vidange gastrique par le Coca-Cola®. De plus, l'absorption de l'ibuprofène est ralentie lorsqu'il est pris au-cours d'un repas (données du Vidal®). Le Coca-Cola®, vu sa teneur calorique peut être associé à un pseudo-repas comparé à un verre d'eau. Ceci peut donc expliquer une partie de la diminution de la vitesse d'absorption de l'ibuprofène observée. La réduction de C_{max} peut s'expliquer par un fait qui n'a rien à voir avec le type de boisson utilisée pour dissoudre le comprimé. En effet, une partie du médicament peut être restée sur les parois du verre vu que le verre n'a pas été rincé au-cours du test. Mais la C_{max} n'a quasiment pas été altérée avec le jus d'orange et le sirop de cerise donc le Coca-Cola® diminuerait tout de même la quantité d'ibuprofène absorbée. L'effervescence du soda peut-elle avoir des conséquences sur la biodisponibilité de l'ibuprofène par rapport aux autres boissons ? L'absorption de l'anti-inflammatoire est altérée par sa dissolution dans le Coca-Cola® par rapport à l'administration du comprimé entier avec un verre d'eau : ne serait-ce donc pas le simple fait de la

préparation de cette solution extemporanée qui serait délétère à l'ibuprofène ? Un ouvrage[114] suggère que la prise d'ibuprofène dans une suspension extemporanée est thérapeutiquement inférieure à la prise de l'ibuprofène sous forme d'un comprimé entier et devrait donc être évitée.

Les auteurs de cet article concluent que le Coca-Cola® n'est pas une boisson appropriée pour dissoudre un comprimé d'ibuprofène pour l'ingérer plus facilement. Mais les conditions de cette étude ne sont pas optimales et d'autres analyses existent sur le même sujet.

En 2010, une étude[115] a été réalisée pour comparer le temps de désintégration de trois comprimés à libération immédiate indiqués pour le traitement de la douleur : l'ibuprofène, le tramadol et l'acétaminophène dans différentes boissons parmi lesquelles figurait le Coca-Cola®. Les résultats sont que le Coca-Cola® n'a pas allongé de façon significative le temps de désintégration du comprimé d'ibuprofène par rapport à la valeur témoin obtenue avec de l'eau.

	Eau	**Coca-Cola®**
Ibuprofène	7,08 ± 1,24 min	11,59 ± 3,53 min
Tramadol	6,49 ± 0,14 min	7,41 ± 0,88 min
Acétaminophène	9,99 ± 0,65 min	12,05 ± 1,63 min

Tableau 34 – Temps de désintégration d'un comprimé d'ibuprofène dans de l'eau ou du Coca-Cola®

Cependant, cette méthode peut ne pas être appropriée pour refléter la situation réelle à l'intérieur de l'estomac où règne un milieu acide permanent à cause de la sécrétion basale d'ions H^+. Une solution hybride a été conçue pour étudier au mieux la réaction réelle mais elle n'a été utilisée qu'avec différents types de lait où il en résulte qu'il peut y avoir une modification probable de l'absorption de l'ibuprofène avec ce type de boisson.

Cette étude ne peut pas apporter d'éléments suffisants pour étudier l'effet de la prise d'ibuprofène avec du Coca-Cola® en situation réelle d'acidité gastrique. Elle montre juste qu'en situation externe, le soda n'influe pas de façon significative la vitesse de dissolution d'un comprimé d'ibuprofène par rapport à l'eau.

Garg qui a étudié l'effet du Coca-Cola® sur la biodisponibilité de la carbamazépine sur des volontaires sains et sur celle de la phénytoïne sur des lapins sains, a également étudié[116] l'effet de la boisson gazeuse sur la pharmacocinétique de l'ibuprofène sur le même modèle animal que la phénytoïne. Pour cela, chaque lapin a reçu par voie orale une dose d'ibuprofène à raison de 56 mg/kg en suspension dans du carboxy-méthyl-cellulose. De cette première expérience, des échantillons de sang ont été prélevés régulièrement sur une période de 12 heures après l'administration. Après un

sevrage d'une semaine, ces mêmes lapins ont reçu une dose identique d'ibuprofène mélangé à du Coca-Cola® à la concentration de 5 mL/kg. Des prélèvements de sang ont été effectués dans les mêmes conditions. Enfin, ces lapins ont continué à recevoir 5 mL/kg de soda pendant une semaine et le huitième jour, ils ont reçu 56 mg/kg d'ibuprofène mélangé à du Coca-Cola®.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ibuprofène ont été étudiés dans ces trois conditions : sans Coca-Cola®, après une dose unique ou après de multiples doses de soda.

Paramètres moyens	Ibuprofène seul	Ibuprofène + dose unique de Coca-Cola®	Ibuprofène + doses multiples de Coca-Cola®
C_{max} (µg/mL)	24,85 ± 2,19	46,18 ± 4,89	62,05 ± 5,90
t_{max} (h)	1,18 ± 0,09	1,06 ± 0,11	0,93 ± 0,11
ASC (µg/mL.h)	75,14 ± 6,20	119,60 ± 16,54	153,75 ± 18,60
½ vie d'élimination (h)	1,81 ± 0,08	1,63 ± 0,09	1,59 ± 0,08

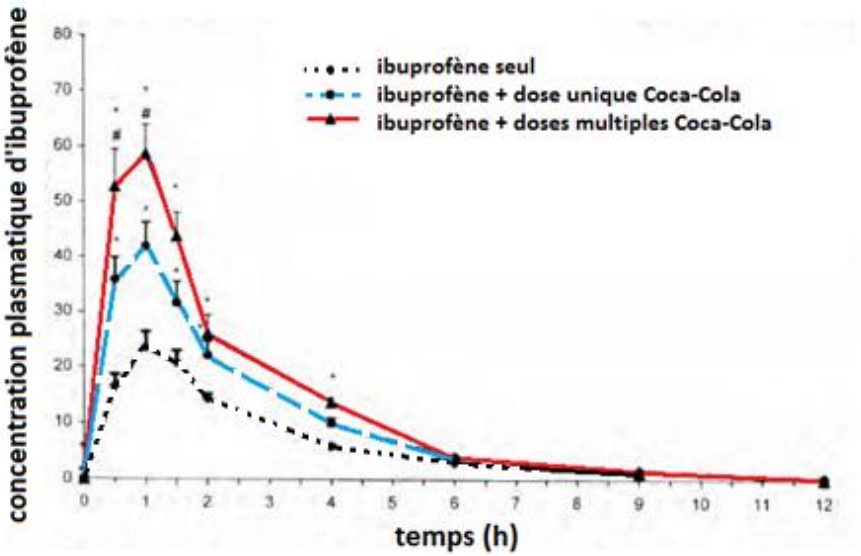


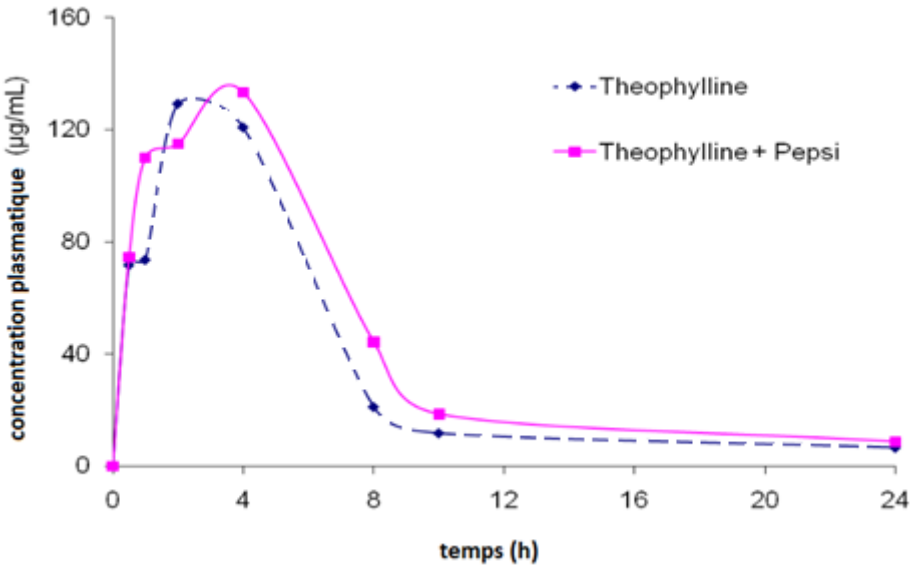
Tableau 35 et Graphique 3 – Paramètres pharmacocinétiques de l'ibuprofène avec ou sans Coca-Cola®

Le taux plasmatique d'ibuprofène a significativement été augmenté entre une demi-heure et deux heures après une dose unique de Coca-Cola® et entre une demi-heure et quatre heures après de multiples doses de Coca-Cola® comparé à l'ibuprofène seul. La concentration maximale C_{max} est significativement plus grande avec le Coca-Cola® : 1,85 et 2,50 respectivement fois plus élevée après une dose unique ou des doses multiples de soda. Le Coca-Cola® a réduit le temps t_{max}.

L'acidité et le taux du sucre du Coca-Cola® peut expliquer la modification significative de la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez le lapin en agissant sur la vidange gastrique, le temps de contact entre le médicament et l'estomac, le volume du pH gastrique… Mais cette étude nécessite la poursuite des travaux sur des volontaires humains. Si des résultats similaires sont obtenus, la fréquence et la posologie de l'ibuprofène pourraient être réduites ce qui améliorerait l'observance du patient car en conservant le même rythme d'administration avec les mêmes posologies, les effets indésirables et la toxicité de l'ibuprofène augmenteraient lors d'une administration avec du Coca-Cola®. Des précautions seraient finalement à prendre.

3.4.3 Le Pepsi-Cola® et la théophylline

Elouzi[117] et ses collaborateurs ont étudié en 2012 l'effet des boissons acides, en particulier le Pepsi-Cola®, sur la biodisponibilité de la théophylline. Pour cela, des lapins sains ont reçu par sonde gastrique une suspension de théophylline dosée à 100 mg/kg. Des prélèvements sanguins ont été effectués régulièrement durant les 24 heures qui ont suivi. Puis, après une période de sevrage d'une semaine, les mêmes lapins ont reçu la même dose de théophylline mais administrée avec du Pepsi-Cola® à raison de 10 mL/kg. De nouveaux échantillons sanguins ont été prélevés. Les concentrations plasmatiques de théophylline ont été mesurées ce qui a permis de calculer des paramètres pharmacocinétiques. Les résultats obtenus sont les suivants :



Graphique 4 – Paramètres pharmacocinétiques de la théophylline avec ou sans Pepsi-Cola®

Paramètres	Théophylline seule	Théophylline + Pepsi-Cola®
ASC_{0-24} (µg/mL.h)	128 ± 11	190 ± 10
$ASC_{0-\infty}$ (µg/mL.h)	142,19	210,09
C_{max} (µg/mL)	129,20 ± 10,30	133,44 ± 19,27
t_{max} (h)	2	4
½ vie d'élimination (h)	1,5	1,61
K_e (h^{-1})	0,46	0,43

Tableau 36 – Paramètres pharmacocinétiques de la théophylline avec ou sans Pepsi-Cola®

Deux pics de concentration plasmatique ont été observés après l'administration de la théophylline avec et sans le Pepsi-Cola® associé. Le premier pic se produisant environ une heure et demie après correspond à l'absorption stomacale tandis que le deuxième pic (deux heures et demie après pour la théophylline seule) correspond à l'absorption au niveau du côlon. Le creux entre les deux pics est sûrement dû à une mauvaise absorption entre les deux sites.

Une augmentation significative des paramètres pharmacocinétiques de la théophylline est observée avec le Pepsi-Cola® : l'aire sous la courbe et la concentration maximale sont plus élevées et le t_{max} est prolongé. Le premier pic constaté avec le Pepsi-Cola® correspond à une concentration maximale plus élevée qu'avec l'administration de la théophylline seule, ce qui peut être expliqué par le pH acide du Pepsi-Cola® qui augmente l'acidité de l'estomac et conduit donc à une amélioration de l'absorption de la théophylline.

La théophylline est une base xanthique, tout comme la caféine contenue dans le Pepsi-Cola®, donc la caféine pourrait par hypothèse réduire l'élimination de la théophylline et donc augmenter son effet. Cependant, les résultats ne montrent aucune différence significative entre les demi-vies d'élimination et les constantes de vitesse d'élimination (K_e) de la théophylline seule ou prise avec le Pepsi-Cola®. La caféine ne jouerait donc pas un rôle dans les changements pharmacocinétiques de la théophylline lorsqu'elle est prise avec le soda.

La théophylline est un bronchodilatateur puissant commercialisée sous la forme de comprimés ou de gélules sous le nom de Dilatrane®, Euphylline®, Tédralan®, Théostat® ou Xanthium® en France pour le traitement de fond des crises d'asthme et des bronchopneumopathies chroniques obstructives. La théophylline est une molécule retrouvée dans les fèves de cacao par exemple (Chapitre 2 ; 2.1.2) qui a un index thérapeutique étroit compris entre 5 et 20 mg/L. Lorsque la concentration plasmatique est supérieure à 20 mg/L, la toxicité est atteinte et de nombreux symptômes peuvent apparaître[85].

Son utilisation est limitée du fait ce cette marge thérapeutique étroite et de nombreuses interactions médicamenteuses. Il est réservé en cas d'intolérance aux β_2-mimétiques.

De nombreux facteurs interviennent sur la biodisponibilité de la théophylline : la maladie, l'obésité, l'âge, le tabagisme, les médicaments et l'alimentation, ce qui rend difficile le calcul de la dose nécessaire pour obtenir une concentration plasmatique thérapeutique chez les patients. Ainsi, toute augmentation importante du taux sérique pourra entraîner des effets indésirables et/ou toxiques alors que toute diminution pourra conduire à une perte d'efficacité thérapeutique.

La théophylline est un acide faible avec un pKa de 8,8 qui a une solubilité insuffisante dans l'eau mais qui est soluble en milieu acide ce qui peut expliquer l'augmentation de l'ASC et de la C_{max} de la théophylline administrée avec le Pepsi-Cola® qui est une boisson gazeuse acide. Le Pepsi-Cola® peut, comme le Coca-Cola®, ralentir la vidange gastrique à cause de sa composition en acide phosphorique et en sucres, ce qui joue également sur la biodisponibilité de la molécule. Une petite modification est sans importance pour des médicaments ayant un index thérapeutique large mais peut avoir de graves conséquences pour ceux qui ont une marge thérapeutique étroite comme la théophylline.

Cette étude, du début des années 2000, a été réalisée sur des lapins et demande donc à être approfondie chez des volontaires humains sains. Des résultats similaires devraient être attendus et demanderaient alors des précautions à prendre lors de l'association de la théophylline avec des boissons gazeuses acides. Les médecins devront donc avec leurs patients:

- ajuster la dose nécessaire de théophylline ou
- recommander d'éviter de consommer de telles boissons.

3.5 Conclusion

Le Coca-Cola® influence l'absorption médicamenteuse en raison de son pH et de sa teneur en sucre qui modifie le pH gastrique, le volume du liquide stomacal ainsi que la vitesse de la vidange gastrique. Cet effet est favorable lorsqu'il est associé aux antifongiques comme l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole ou le kétoconazole notamment quand ils sont prescrits chez les immunodéprimés qui sont souvent atteints de mycoses systémiques. Cela permettrait de diminuer les échecs thérapeutiques de ces traitements antifongiques dus à une mauvaise absorption de la molécule à cause de l'hypochlorhydrie ou de l'achlorhydrie présente chez ces patients et donc d'éviter l'emploi du fluconazole réservé aux champignons résistants.

Le Coca-Cola® permet également de préparer des solutions extemporanées de sétrons (granisétron ou ondansétron) à partir de solutions injectables de ces molécules ce qui permet la prévention et la prise en charge des nausées et vomissements au domicile des patients cancéreux recevant une chimiothérapie émétisante.

Des précautions sont cependant à prendre avec l'association du Coca-Cola® ou du Pepsi-Cola® avec les antiépileptiques comme la carbamazépine et la phénytoïne ou les bronchodilatateurs comme la théophylline dont la biodisponibilité est augmentée par la prise simultanée du médicament avec le soda, ce qui pourrait permettre de diminuer les posologies et les prises journalières lors d'une consommation quotidienne du soda, mais qui peut entraîner une toxicité lorsqu'il est pris occasionnellement, car ces médicaments ont une marge thérapeutique étroite. Le même constat serait à faire et à approfondir avec l'ibuprofène (et les autres anti-inflammatoires ?) même si ce dernier a un index thérapeutique plus large.

Ces études ont été réalisées, soit avec le Coca-Cola®, soit avec le Pepsi-Cola®, mais tous les autres sodas à base de cola qui ont une teneur en sucre et une acidité comparables pourraient avoir les mêmes conséquences et donc seraient à associer ou au contraire à éviter suivant le traitement.

4 Une méthode de contraception

De nombreuses méthodes de contraception réalisées juste après le rapport sexuel ont été utilisées depuis l'Antiquité. Au-cours de l'Histoire, et notamment au temps des Égyptiens, les femmes évacuaient de leur vagin l'éjaculât masculin à l'aide d'un bout de tissu ou de laine imprégné de miel et de bicarbonate de sodium, de jus de fruits acides ou de certaines variétés d'huiles. Au début du XX^{ème} siècle, les douches vaginales post-coïtales avec des produits ménagers, notamment acides (vinaigre, boissons, sodas…), étaient une forme populaire de contraception dans les pays en développement. Les douches vaginales avec du Coca-Cola® étaient très répandues dans les années 1950 et 1960 avant que d'autres méthodes contraceptives très efficaces soient disponibles. Il était admis à l'époque que l'acidité de la boisson tuait les spermatozoïdes et que la forme de sa bouteille originale fournissait un moyen pratique d'applicateur selon la méthode « *shake and shoot* » soit littéralement « *secouer et tourner* ». Cependant, cette méthode qui consiste à utiliser du Coca-Cola® ou du Pepsi-Cola® en tant que contraceptif post-coïtal semble douteuse et ne serait pas justifiée par des preuves scientifiques. Quelques études ont été réalisées sur l'effet des boissons à base de cola sur la motilité des spermatozoïdes mais aucune directement sur la femme.

Divers moyens de contraception se sont développés ces dernières décennies mais il y a quelques années, en 2008, un prix Ig Nobel de chimie, prix récompensant les découvertes insolites ou bizarres, a été décerné à une ancienne étude mentionnant l'effet spermicide du Coca-Cola® ce qui a remis au goût du jour cette méthode de contraception notamment dans les milieux pauvres.

Le Coca-Cola® et les autres colas sont-ils une méthode de contraception efficace et sans dangers ?

En 1987, une équipe[118] a étudié l'effet spermicide du Coca-Cola® et du Pepsi-Cola®. Pour cela 100 µL de sperme de sept volontaires sains ont été mélangés à 50 µL de Coca-Cola® (« New » et « Old »), de Coca-Cola® Light, de Coca-Cola® décaféiné ou de Pepsi-Cola®. La motilité des spermatozoïdes a été mesurée avant et après incubation dans un bain à 37°C, soit une température équivalente à la température corporelle humaine normale, pendant 30 et 60 minutes, à l'aide d'une méthode de migration transmembranaire définie comme reproductible et objective. Une solution témoin a été réalisée en mélangeant 100 µL de sperme à 50 µL de sérum physiologique.

Les tests effectués sur les éjaculats frais des donneurs volontaires ont donné comme résultats :

- une numération comprise entre 54 et 123 millions de spermatozoïdes par millilitres
  valeurs normales : > 15 millions/mL
- une motilité comprise entre 33 et 57%
  valeurs normales : > 40%

Il est à noter une valeur assez faible de la motilité des spermatozoïdes qui correspond pour certains échantillons à une asthénospermie ou asthénozoospermie définie par une fatigue des spermatozoïdes qui sont moins mobiles qu'en conditions normales.

Après incubation dans une des boissons de la gamme Coca-Cola® ou dans le Pepsi-Cola®, il en a résulté qu'aucun soda ne diminuait la motilité des spermatozoïdes de moins de 70% de la valeur témoin même au bout d'une heure. L'effet inhibiteur semble être atténué avec la boisson décaféinée mais aucune autre variation significative n'a été observée avec les autres boissons.

Cette étude montre donc que le Coca-Cola® et le Pepsi-Cola® ont une très faible action spermicide voire nulle mais les volontaires ayant donné leur sperme pour l'analyse se sont révélés plus ou moins atteints d'asthénospermie. L'effet des sodas peut-il être en conséquent plus accentué sur des spermatozoïdes ayant une motilité plus élevée, normale ? De plus, il a été utilisé 50 µL de boisson pour 100 µL de sperme (ratio ½ : 1 volume de soda pour 2 volumes de sperme). Le pouvoir spermicide peut-il être plus efficace avec des quantités plus grandes de cola ?

En 1992, Nwoha[119] a réalisé au Niger une étude sur l'effet spermicide de quatre boissons : le Coca-Cola®, le Pepsi-Cola®, l'Afri-Cola® et le Krest Bitter Lemon®. Ces recherches se sont particulièrement concentrées sur l'effet de la modification de la température (entre 22°C = température ambiante et 37°C = température corporelle) et du pH (entre 2,4 = milieu acide et 7,5 = milieu basique) de ces boissons sur la motilité des spermatozoïdes de l'éjaculât de sept hommes sains, fertiles et âgés entre 25 et 30 ans (28 ans en moyenne) après cinq jours au-moins d'abstinence sexuelle.

Pour cela, la motilité des spermatozoïdes a été évaluée par observation microscopique au-cours de la première minute suivant le mélange de 0,05 mL de sperme avec 0,25 mL de boisson dans un tube à essai (ratio $^{5}/_{1}$: 5 volumes de soda pour 1 volume de sperme).

L'augmentation de la température des boissons de 22°C à 37°C n'a révélé aucun changement significatif de leur action spermicide contrairement aux variations de pH. En effet, le pourcentage de motilité moyen était significativement plus élevé avec un pH alcalin qu'avec un pH acide sauf pour le Coca-Cola® où la motilité était plus importante à pH acide.

	Pepsi-Cola®, Afri-Cola®, Krest Bitter Lemon®	**Coca-Cola®**
milieu acide pH = 2,4	0 – 42,3 %	46,5 %
milieu basique pH = 7,5	20 -52,1 %	35,8 %

Tableau 37 – Pourcentages de motilité des spermatozoïdes une minute après le mélange

La motilité des spermatozoïdes variait entre 0 et 42,3 % en milieu acide et entre 20 et 52,1 % en milieu basique ce qui montre un pouvoir spermicide plus important pour le Pepsi-Cola®, l'Afri-Cola® et le Krest Bitter Lemon® en milieu acide. En ce qui concerne le Coca-Cola®, la motilité des spermatozoïdes était de 46,5 % en milieu acide et 35,8 % en milieu basique ce qui révèle dans ce cas une action spermicide plus grande du Coca-Cola® en milieu alcalin.

Parmi ces quatre boissons, le Krest Bitter Lemon® a réussi à immobiliser tous les spermatozoïdes en moins d'une minute en milieu acide, ce qui correspond au pH de sa forme commercialisée. Cela montre la probable très grande efficacité du Krest Bitter Lemon® s'il est utilisé en douche vaginale contraceptive post-coïtale. Des études approfondies sont nécessaires et si la boisson s'avère efficace, elle pourrait être un moyen de contraception utilisé par les populations pauvres du tiers-monde où la boisson est facilement disponible et peu coûteuse.

La conclusion de cette étude est que le Coca-Cola® et le Pepsi-Cola® ont un effet spermicide faible, qui en milieu alcalin est augmenté pour le premier et diminué pour le second. Les actions spermicides de ces colas obtenues au-cours de cette expérience n'en font pas des moyens de contraception assez efficaces pour empêcher les grossesses non désirées. Il est à noter que ce n'est sûrement pas le pH de la solution qui influe sur l'efficacité de l'action spermicide des boissons puisque c'est le Krest Bitter Lemon®, boisson moins acide que le Coca-Cola®, qui est la plus efficace. En outre, les modifications de pH n'ont pas eu les mêmes résultats suivant la boisson utilisée (résultats différents avec le Coca-Cola® par rapport aux trois autres).

Cette étude, contrairement à la précédente avait été effectuée avec des donneurs dont le spermogramme était normal au niveau de la numération et de la motilité des spermatozoïdes ainsi qu'avec des concentrations de soda plus importantes (ratio $^{5}/_{1}$ contre $^{1}/_{2}$).

Une étude[120] antérieure de 1987 avait pourtant mis en évidence le réel effet spermicide de boissons au cola ou au citron amer (Schweppes®) au Nigéria. Six donneurs volontaires sains avaient participé à cette expérience. Pour cela, 0,05 mL d'échantillon de sperme avait été mélangé à 0,25 mL de boisson (ratio $^{5}/_{1}$: 5 volumes de soda pour 1 volume de sperme) sur une lame à 37°C observée au microscope afin de compter le pourcentage de spermatozoïdes mobiles après une minute.

Le résultat de cette étude a été une action spermicide des différentes boissons testées avec un effet inhibiteur sur la motilité des spermatozoïdes moins important avec le Pepsi-Cola® et plus grand avec le Schweppes®, une boisson au citron amer tout comme le Krest Bitter Lemon® qui a montré dans l'étude précédente une efficacité de 100 % au-bout de 10 minutes sur la neutralisation des spermatozoïdes. Le citron jouerait peut-être un rôle à part dans l'action spermicide ? De plus, il est présent en quantités plus ou moins importantes dans les boissons à base de cola.

Les échantillons de sperme utilisés au-cours de cette étude contenaient moins de 30 millions de spermatozoïdes par millilitres soit moins que les études précédentes mais dont la motilité était normale. La numération et la motilité des spermatozoïdes sont des paramètres importants qui influent la puissance de l'effet spermicide des sodas. Les auteurs de cet article affirment que le pourcentage d'inhibition de la motilité est fonction du nombre total de spermatozoïdes dans l'échantillon de sperme initial.

Le Coca-Cola® et les autres boissons auraient donc un effet spermicide plus ou moins limité et variable suivant les caractéristiques des spermatozoïdes. Il existerait une différence interindividuelle sur la capacité du Coca-Cola® à être employé en tant que contraceptif.

Une autre étude[121] avait comparé en 1985 l'effet spermicide de différentes formules de Coca-Cola®. Pour cela Umpierre et ses collaborateurs avaient utilisé le sperme d'un donneur sain et fertile et avaient mélangé 0,05 mL de cet échantillon à 37°C avec 0,25 mL de différents Coca-Cola® dans des tubes à essai. Le pourcentage de motilité des spermatozoïdes a été évalué par observation microscopique directe une minute après incubation à température ambiante.

Tous les Coca-Cola® ont réduit de façon significative la motilité des spermatozoïdes. Le Coca-Cola® Light a eu l'effet inhibiteur le plus puissant tandis que le Coca-Cola® Classique a été cinq fois plus fort que le « New » et deux fois plus fort que le Coca-Cola® décaféiné. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Boisson	Motilité des spermatozoïdes après une minute	pH
Coca-Cola® Classique	8,5 %	2,38
Coca-Cola® New	41,6 %	2,37
Coca-Cola® décaféiné	16,6 %	2,25
Coca-Cola® Light	0 %	2,89

Tableau 38 – Différents pouvoirs spermicides suivant le type de Coca-Cola®

L'action spermicide du Coca-Cola® avait initialement été rapprochée de son acidité mais aucune relation n'existe entre les résultats précédents et les différents pH des boissons. Il est à rappeler que les formules « Old » et « New » ne sont à prendre en compte qu'aux USA où la composition en sucres a évolué suite à certaines tendances américaines. L'effet du Coca-Cola® sur la motilité des spermatozoïdes pourrait être expliqué par la formule plus ou moins secrète de la boisson.

Quoiqu'il en soit, le Coca-Cola® aurait une action spermicide démontrée mais ne serait pourtant pas recommandé en raison de plusieurs facteurs développés dans un article[122] de 2008 suite à l'attribution de l'Ig Nobel pour l'utilisation du soda en tant que contraception post-coïtale.

- *Le Coca-Cola® n'a pas une action spermicide totale*

Le Coca-Cola® a un effet spermicide limité et ce constat peut d'appliquer aux autres sodas à base de cola. En comparaison, les crèmes spermicides disponibles sur le marché ont une efficacité proche de 100 % sur l'inhibition de la motilité des spermatozoïdes. Seule une boisson à base de citron amer comme le Krest Bitter Lemon® ou le Schweppes® pourrait être envisagée comme spermicide vu leurs résultats in-vitro très inhibiteurs, voire totalement inhibiteurs, de la motilité des spermatozoïdes.

- *Le sperme a une avancée trop rapide*

La vitesse des spermatozoïdes humains peut dépasser les 18 cm/h. Ainsi, certains spermatozoïdes peuvent atteindre le canal cervical en quelques secondes et ainsi échapper à l'action du Coca-Cola®. Mais ce critère s'applique à toutes les douches vaginales post-coïtales effectuées, quelque-soit le produit spermicide utilisé. C'est une des limites d'utilisation de cette méthode contraceptive qui dans les pays développés, à l'heure actuelle, est très rarement utilisée.

L'idée serait peut être d'appliquer du Coca-Cola® avant l'acte sexuel mais cet excès de liquide aqueux dans le vagin peut nuire à la lubrification naturelle et donc affecter le biofilm qui protège l'épithélium vaginal ce qui augmente la sensation de friction d'où une augmentation du risque traumatique et finalement un risque accru d'infections.

- *Le Coca-Cola® aurait un effet néfaste sur l'épithélium vaginal*

Le Coca-Cola® a un certain effet destructeur détourné pour attendrir la viande dure ou enlever la corrosion de la carrosserie des voitures. Un test a alors été effectué pour déterminer son effet sur l'épithélium vaginal. Un bref contact entre les deux a nettement altéré la couche supérieure des cellules et augmenté la perméabilité de la barrière épithéliale, ce qui est susceptible d'accroître le risque d'infections chez la femme, notamment des infections sexuellement transmissibles.

- *Le Coca-Cola® affecterait la flore vaginale et représenterait un risque infectieux*

Le Coca-Cola® est riche en sucres, or le sucre facilite la croissance des champignons et des bactéries. Ainsi, l'application de Coca-Cola® ou d'autre soda pour une douche vaginale, pourrait augmenter le risque d'infections bactériennes ou fongiques intimes. Cet effet pourrait peut-être être limité ou évité avec l'emploi de boissons sans sucres comme le Coca-Cola® Light qui a en plus montré une efficacité spermicide plus grande dans une étude.

Mais le fait que ce soit des boissons gazeuses pourrait affecter la flore vaginale - les lactobacilles - qui sont des bactéries bénéfiques colonisant le vagin en bonne santé pour assurer une défense contre les agents extérieurs. Le Coca-Cola® pourrait alors déstabiliser l'écosystème vaginal normal.

- *La douche vaginale au Coca-Cola® est une méthode peu commode et donc peu fiable*

Les douches vaginales exigent une certaine dextérité et compétence, qui de surplus, peuvent être diminuées dans l'obscurité, ce qui rend la méthode peu fiable. Puis des accidents ont été signalés sur l'introduction des capsules de bouteilles de soda dans le vagin, ce qui a des conséquences médicales.

En conclusion, le Coca-Cola® et le Pepsi-Cola® ont un pouvoir spermicide mais qui n'est pas totalement appréciable par rapport aux autres substances spermicides disponibles actuellement. De plus, les douches vaginales avec des produits ménagers ont des conséquences néfastes pour les femmes avec un risque accru d'infections, une perturbation de la flore vaginale et des possibles irritations traumatiques. L'efficacité de la douche vaginale avec du Coca-Cola® n'a jamais été testée in vivo et ne le sera sûrement jamais car aujourd'hui de meilleures méthodes contraceptives sont disponibles : préservatifs, diaphragmes, « pilules », injections hormonales… ce qui rend les douches vaginales obsolètes. Mais ces méthodes n'ont pas toute la même disponibilité suivant le pays et la classe sociale. Puis, après certaines polémiques sur les méthodes chimiques hormonales, les méthodes plus naturelles reviennent et les douches vaginales sont probablement en hausse même dans les pays développés. Le mythe du pouvoir spermicide est à tempérer. Les crèmes et autres solutions spermicides sont à préférer.

5 Une solution d'irrigation des sondes

Lorsque les patients ne peuvent ou ne veulent plus se nourrir par voie orale, la nutrition entérale est la méthode d'alimentation la plus pratique pour ceux qui ont un tractus gastro-intestinal fonctionnel. L'utilisation de sondes de faible diamètre est la solution la plus confortable mais entraîne un risque plus grand de complications à l'origine d'une possible morbidité et d'un manque d'efficacité du point de vue nutritionnel. La plus fréquente est l'obstruction de la sonde avec une incidence allant de 23 à 35 % qui pourra se traduire par une administration retardée ou interrompue de médicaments et de nutriments.

Il est préférable de prévenir les obstructions de sondes plutôt que de les traiter :

- en choisissant des formes liquides de médicaments à administrer par le biais de la sonde ou en optant pour une autre voie d'administration (parentérale, rectale, transdermique…),

- en plaçant la sonde dans la partie inférieure du tractus gastro-intestinal où le pH est plus élevé que dans l'estomac, ce qui limite la coagulation des protéines,

- en diminuant la teneur en fibres de la solution de nutrition entérale qui influe sur sa viscosité et donc sur son débit d'écoulement,

- en utilisant une sonde de plus gros diamètre qui permet également d'augmenter le débit et donc d'éviter l'accumulation de substances mais une plus grosse sonde est synonyme d'inconfort pour le patient par rapport aux plus petites,

- en rinçant la sonde avant et après chaque administration de médicament ou de nutrition en bolus ou toutes les quatre heures en cas d'alimentation continue.

Avec ces mesures préventives, le risque d'obstruction de sondes réside toujours, et sans désobstruction rapide par une solution, le patient devra subir une intervention chirurgicale supplémentaire pour remplacer la sonde, associée à une augmentation du coût pour l'hôpital ou les structures médicales ainsi qu'à un inconfort et un traumatisme pour le patient[123].

Les solutions d'irrigation les plus utilisées par le personnel infirmier d'après une étude de 1996 sont :

- les boissons gazeuses comme le Coca-Cola® ou le Pepsi-Cola®,
- l'eau stérile,

- les solutions à base de papaïne,
- l'eau du robinet.

D'autres solutions ont été suggérées comme la chymotrypsine ou les enzymes pancréatiques. Des chercheurs ont donc essayé de comparer l'efficacité de ces différents produits ainsi que de justifier l'emploi de certains par rapport à l'eau stérile.

Le Coca-Cola® ou le Pepsi-Cola® sont-ils des solutions adaptées pour irriguer les sondes de nutrition ?

5.1 Le Coca-Cola®, un bon liquide d'irrigation ?

Dans une première étude[124] de 1988, Metheny et ses collaborateurs ont étudié l'effet du Coca-Cola®, du jus de canneberge et de l'eau sur la prévention des obstructions des sondes de nutrition entérale. Pour cela 108 sondes (54 en polyuréthane et 54 en silicone avec différents diamètres) ont été reliées d'un côté à une poche contenant une solution de nutrition entérale à température ambiante s'écoulant à un débit de 50 mL/h, et de l'autre à un bain de solution d'acide chlorhydrique mimant le liquide gastrique acide. L'expérience s'est déroulée sur 3 jours au-cours desquels la vitesse d'écoulement a été mesurée régulièrement entre les six irrigations quotidiennes de 50 millilitres d'eau, de Coca-Cola® ou de jus de canneberge toutes les quatre heures.

Le Coca-Cola® s'est finalement révélé être autant efficace que l'eau, et le jus de canneberge a été significativement moins efficace que les deux solutions précédentes. L'eau serait alors préférée pour un tel usage vu son coût plus faible, son accessibilité plus grande et son efficacité prouvée. De plus, l'emploi des boissons acides serait controversé puisque leur faible pH pourrait dénaturer les protéines de la solution de nutrition entérale qui s'accumuleraient alors plus facilement[123].

Le Coca-Cola® serait autant efficace que l'eau pour l'irrigation des sondes et donc la prévention de leur obstruction mais montre-t-il un plus grand intérêt pour leur désobstruction ?

5.2 Le Coca-Cola®, un bon liquide de désobstruction ?

Dans une seconde étude[125] de 1987, Nicholson a évalué in-vitro l'effet de neuf solutions pour désobstruer des sondes de nutrition entérale en 4 heures: l'eau, le Coca-Cola®, le jus de canneberge et six solutions enzymatiques : le Pancrease® (pancréatine), la pancréatine de porc, la bromélaïne (mélange d'enzymes extraites de l'ananas), la papaïne (enzyme issue de la papaye), la chymotrypsine et le Viokase® (mélange de protéase, amylase et lipase). Les sondes en polyuréthane (diamètre de 2,6 mm), au total 41, ont été remplies d'une solution de nutrition entérale isotonique et incubées à 27°C pendant 7 jours en tout pour obtenir une obstruction convenable.

L'expérience a ensuite consisté à instiller 1 millilitre de chaque solution dans 3 sondes bouchées. 27 sondes sur 41 ont ainsi été utilisées. Puis trente minutes après, une irrigation de la sonde avec de l'eau à 900 millimètres de pression a été tentée. En cas d'échec, une autre instillation d'un millilitre des neuf solutions a été répétée, et ce toutes les trente minutes jusqu'à ce que la sonde soit débouchée et que l'irrigation avec de l'eau soit réussie, ou jusqu'à ce que les quatre heures de l'expérience soient écoulées. Si les sondes étaient toujours bouchées à la fin du test, une dernière tentative de désobstruction a été réalisée à l'aide d'une injection d'air avec une seringue.

Au final, aucune des substances n'a réussi à décolmater les sondes de nutrition entérale et ce même au bout de quatre heures[123]. Cependant, après injection d'air, la chymotrypsine et la papaïne se sont révélées les plus efficaces en permettant le déplacement du bouchon dans trois et deux tubes respectivement ainsi que l'eau qui a désobstrué une seule des trois sondes.

La papaïne est utilisée pour attendrir les viandes et est donc facilement accessible ce qui en ferait la solution la plus viable pour désobstruer les sondes de nutrition entérale bouchées.

Puis, dans une autre étude[126] de 1989, Marcuard et le reste de son équipe ont évalué la capacité de six solutions à désobstruer des sondes de nutrition entérale à différents pH: la papaïne, le Viokase®, le Sprite®, le Pepsi-Cola®, le Coca-Cola® et le Moutain Dew®. L'eau distillée a servi de solution de contrôle. L'expérience a montré que le Viokase en solution à pH 7,9 était le plus efficace mais que le pH n'intervenait pas puisque l'eau au même pH ne donnait pas le même résultat[123]. La papaïne a été moins efficace que l'étude précédente. Des résultats similaires ont été obtenus avec le Pepsi-Cola® où deux sondes sur huit ont été désobstruées.

En conclusion, le Coca-Cola® et le Pepsi-Cola® ne sont pas des solutions envisageables pour désobstruer les sondes de nutrition entérale, de meilleures solutions existent.

5.3 Conclusion

Une prévention des obstructions des sondes de nutrition entérale est préférable au traitement d'un caillot déjà formé. Le Coca-Cola®, utilisé par les infirmiers pour irriguer les sondes, n'est pas plus efficace que l'eau, avec en plus, un coût supérieur et peut être un risque de dénaturation des protéines. L'eau reste donc la solution la plus efficace et la plus rentable pour l'irrigation des sondes. Puis, en cas d'obstruction de ces sondes, le Coca-Cola® ou même le Pepsi-Cola® pourraient être intéressants grâce à leur acidité et à leur gaz carbonique mais il s'avère que ces sodas à base de cola ne sont pas significativement plus efficaces que l'eau et sont plus coûteux. De plus, d'autres méthodes enzymatiques montrent des résultats plus probants et devraient être choisies en première intention à la place de l'eau.

6 Conclusion

Le Coca-Cola® a montré un certain intérêt dans la prise en charge des gastro-entérites aigues chez l'enfant. Son assimilation à un soluté de réhydratation orale présente des limites mais peut être amélioré avec quelques modifications de la boisson. Il possède surtout une action anti-vomitive. Ces constats pourraient être étendus aux autres sodas à base de cola. Le Coca-Cola® aurait également une possible action antibactérienne, antifongique et antivirale.

Le Coca-Cola® et le Pepsi-Cola® auraient plusieurs applications sur la sphère digestive : traitement du reflux alcalin, prévention et traitement des bézoards et peut-être prise en charge immédiate des accidents d'ingestion de produits caustiques à approfondir.

Ces sodas permettent d'améliorer l'absorption des antifongiques oraux et du fer mais sont à surveiller en cas d'association à d'autres médicaments notamment ceux qui ont une marge thérapeutique étroite (antiépileptiques, bronchodilatateurs…). Le Coca-Cola® permet également de préparer des solutions extemporanées stables de granisétron ou d'ondansétron.

Puis, même s'ils sont utilisés de façon populaire en tant que produits spermicides dans les douches vaginales post-coïtales, leur emploi n'est pas justifié pour cette application et aurait plusieurs conséquences néfastes.

Enfin, l'irrigation des sondes avec du Coca-Cola® ou une autre boisson gazeuse, fréquente dans le milieu infirmier, n'est pas une méthode intéressante puisque ces solutions ne sont pas plus efficaces que l'eau et sont mêmes plus chères. De plus, elles pourraient dénaturer les protéines des solutions nutritives. Leur emploi pour désobstruer les sondes n'est pas non plus justifié.

Chapitre 4 – Dangers pour la santé

Chapitre 4 – Dangers pour la santé

Le Coca-Cola® et le Pepsi-Cola® sont des boissons créées au XIX^{ème} siècle par des pharmaciens dans un but thérapeutique. Plus d'un siècle d'un siècle après, ces sodas ont gardé une application médicale éloignée de leur indication première dont leurs créateurs n'auraient pas imaginé. Mais ces sodas composés de substances chimiques comme l'acide phosphorique, le colorant caramel, la caféine, le sucre ou encore les édulcorants dans les formules « Light » (aspartame, acésulfame-K…) peuvent-ils avoir un effet néfaste sur la santé lorsqu'ils sont consommés régulièrement ? Une quantité importante quotidienne de boisson serait-elle dangereuse ?

Figure 34 - Le Coca-Cola®, dangers pour la santé ?

1 Le gaz carbonique

1.1 L'additif E 290

Le gaz carbonique, également appelé dioxyde de carbone, anhydride carbonique ou encore acide carbonique, est un gaz naturel utilisé dans l'industrie agroalimentaire en tant que conservateur sous le code E 290. Il se présente sous la forme d'un gaz liquéfié sous pression, incolore et à l'odeur et au goût légèrement acide. Dénué de toxicité lorsqu'il est utilisé dans le domaine de l'alimentaire, son seul risque est une asphyxie par inhalation quand il substitue l'oxygène de l'air à de fortes concentrations. Le Coca-Cola® contiendrait 5,0 à 6,8 g/L de gaz carbonique[28].

1.1.1 Un intérêt sanitaire

Le gaz carbonique intervient dans la composition des sodas pour leur apporter les « bulles », véritable plaisir gustatif caractéristique de ces boissons. Cependant, le dioxyde de carbone a aussi un rôle de conservateur. En effet, il inhibe efficacement les bactéries aérobies qui sont responsables d'une altération des aliments et ralentit la croissance des bactéries lactiques. Le gaz carbonique est peu actif sur les levures mais montre un réel pouvoir contre les moisissures. L'effet inhibiteur du dioxyde de carbone est plus important à basse température en raison d'une meilleure dissolution dans l'eau froide. Les sodas conservés au réfrigérateur pour être consommés frais seraient ainsi mieux conservés. L'activité bactériostatique du gaz carbonique serait due à l'inhibition d'enzymes respiratoires notamment les décarboxylases ce qui inhiberait par la suite la respiration des micro-organismes. L'élévation de pression du dioxyde de carbone jouerait également un rôle important et sélectif vis-à-vis de ces derniers[127].

1.1.2 Un intérêt gustatif

Le gaz carbonique se caractérise par des propriétés anesthésiques décrites dès la fin du XVIII^{ème} siècle par Ingenhouz, puis plus tard en 1834, par Mojon de Gênes. Il est ainsi utilisé depuis comme anesthésique local. Mais le dioxyde de carbone est également un excitant physiologique du centre respiratoire dont il stimule l'activité[127].

Lorsqu'une personne consomme une boisson gazeuse, pétillante et fraiche, le liquide se réchauffe au contact de la bouche, dont la température des muqueuses est plus élevée, ce qui permet de libérer le gaz carbonique dans la cavité buccale. Ensuite, ces bulles frappent les papilles gustatives du consommateur procurant alors un effet désaltérant caractéristique des boissons gazeuses.

L'effet des bulles de gaz carbonique peut se décrire de cette façon. Une fois libérées dans la bouche, ces bulles fraiches entraînent une action stimulante du système nerveux central (SNC) par l'intermédiaire des papilles gustatives « secouées » par ce gaz, puis une fois que le dioxyde de carbone est dégagé, il provoque une activité anesthésique locale. Cet effet procure une sensation de détente et de bien-être ainsi qu'une excitation du centre respiratoire, le tout incitant à boire de nouveau une gorgée de soda[28].

L'additif E 290 ne présente aucun risque alimentaire mais un cas de gastrite emphysémateuse a été rapporté à la suite d'une ingestion massive de Coca-Cola®.

1.2 Un cas de gastrite emphysémateuse

Une gastrite emphysémateuse aigüe est une affection rare (seuls 28 cas ont été décrits) due à l'invasion de la muqueuse gastrique par des bactéries pathogènes formant du gaz. La mortalité de ce type de maladie est élevée, entre 60 et 80%, avec en plus des séquelles de type sténose gastrique chez ceux qui y survivent, car si le diagnostic n'est pas rapide, une septicémie sévère se développe.

Une équipe israélienne[128] a décrit un cas particulier de gastrite emphysémateuse induite par une consommation importante de Coca-Cola® chez un jeune homme de 16 ans, en bonne santé ayant bu 1,5 litre de soda au-cours d'un repas copieux, riche en viandes lors de la fête religieuse du Ramadan.

En effet, ce garçon s'est présenté aux urgences avec de violentes douleurs abdominales et des vomissements qui ont commencé quelques heures après le repas. Du côté clinique, il était pâle, fébrile, en tachycardie (140 battements par minute) et en défense abdominale. La radiographie de son abdomen a révélé la présence de bulles d'air et des bandes de gaz dans les parois gastriques et duodénales ainsi que dans le système porte (veine porte + collatérales) ce qui a permis de poser le diagnostic de gastrite emphysémateuse aigüe nécessitant comme traitement une antibiothérapie par voie parentérale avec en plus de la cimétidine. L'amélioration a été rapide sans séquelles.

Dans ce cas, aucun des facteurs habituels prédisposant à la pathologie – ingestion de caustiques, diabète, chirurgie abdominale, alcoolisme chronique – n'était présent. Hadas-Halpren et ses collaborateurs en ont déduit que des érosions de la muqueuse gastrique provoquées par les vomissements et la surpression entraînée par la consommation massive de Coca-Cola® a permis aux bulles de gaz de pénétrer dans les parois gastriques et duodénales ainsi que dans le système veineux porte, créant ainsi une surinfection.

Cette étude rajoute donc l'ingestion massive de Coca-Cola®, et peut-être aussi de toute autre boisson gazeuse, comme facteur étiologique de la pathologie rare qu'est la gastrite emphysémateuse.

2 Le sucre

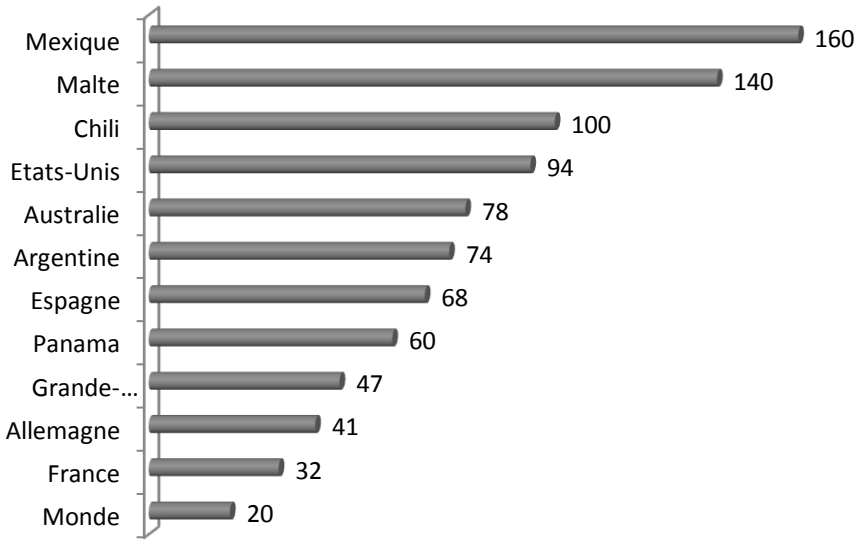
2.1 La composition en sucres des colas

Le Coca-Cola® a vu une évolution de sa composition en sucres au-cours des années. La recette originelle était constituée de saccharose mais après plusieurs polémiques aux États-Unis, les Américains ont remplacé ce sucre par du sirop de glucose et de fructose dans les années 1980. La France, non concernée par ces revendications, a conservé la formule du soda avec du saccharose. L'analyse des sucres du Coca-Cola® révèle pourtant du saccharose, du fructose et du glucose mais ces deux derniers proviennent de l'hydrolyse en milieu acide du premier. Le sucre utilisé dans le Coca-Cola® est issu de la canne à sucre et de la betterave. Les autres boissons gazeuses à base de cola de France semblent également composées de saccharose qui se dégrade au fur et à mesure de sa conservation en deux autres sucres. Certaines étiquettes mentionnent la présence de trimoline ou de sucre inverti. Les deux sont synonymes et correspondent en fait à un mélange équimolaire de glucose et de fructose obtenu par hydrolyse acide ou enzymatique (invertase) du saccharose. Le magazine[33] 60 Millions de Consommateurs a analysé plusieurs colas et confirme cette composition (Chapitre 3 ; 1.2.2).

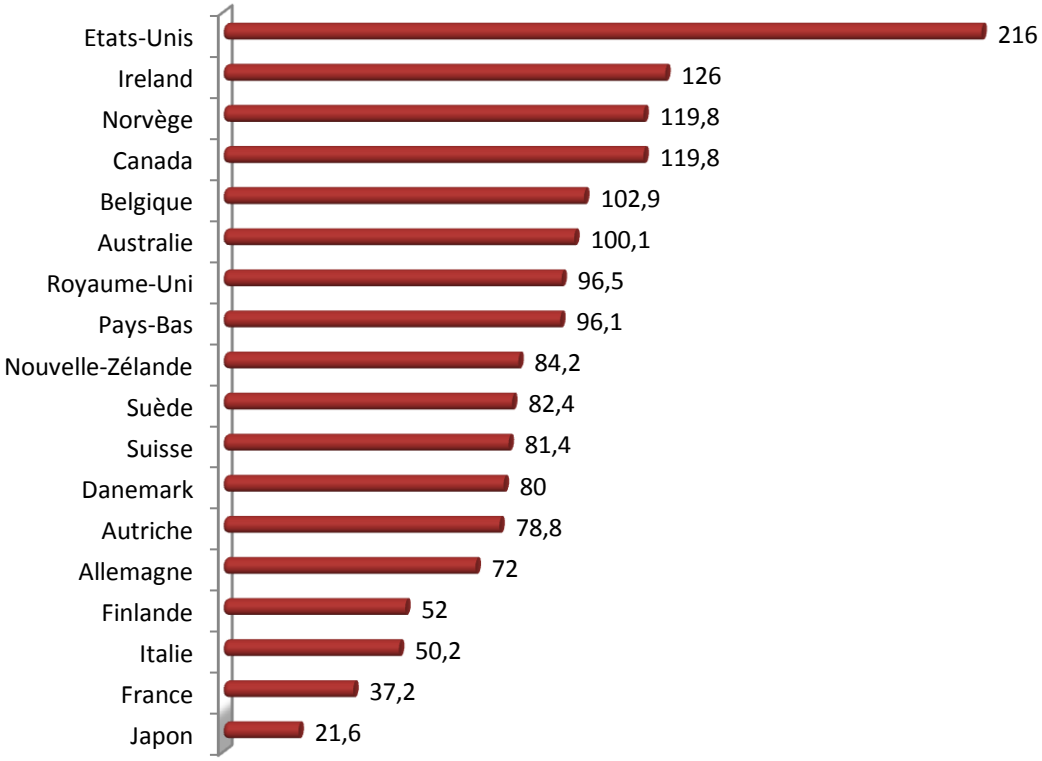
	Colas classiques				Colas allégés
	Carrefour® Cola Classic	**Coca-Cola®**	**Casino® Cola**	**Pepsi-Cola®**	**Jean's Cola®**
Sucres dont :	115 g/L	108 g/L	106 g/L	103 g/L	87 g/L
Saccharose	28%	37%	20%	13%	52%
Glucose	36%	31%	39%	43%	23%
Fructose	35%	31%	40%	43%	23%
+ édulcorants	-	-	-	-	sucralose

Tableau 39 – La composition en sucres en France de divers colas

Ces colas contiennent en général plus de 100 grammes de sucres dans un litre. Un Français consommerait, à titre d'exemple, une trentaine de litres de Coca-Cola® par an, soit 3 kilogrammes de sucres apportés juste avec ce soda, ou encore une quarantaine de litres de boissons gazeuses sucrées en une année, ce qui est loin de la centaine de litres de Coca-Cola® bue en un an par un Américain.



Graphique 5 – Consommation annuelle en litres de Coca-Cola® dans le Monde [129]



Graphique 6 – Consommation annuelle en litres de boissons gazeuses sucrées dans le Monde (2002) [129]

Le sucre, à l'origine de la dépendance au soda, aurait plusieurs effets néfastes sur la santé, notamment sur l'aspect bucco-dentaire et l'aspect endocrinien, avec un risque accru d'apparition de caries d'une part et un risque de développement de d'obésité et/ou de diabète d'autre part.

2.2 Le sucre et la cariogenèse

2.2.1 Les caries [130, 131]

La carie est une maladie infectieuse au niveau de la partie minéralisée de la dent touchant les populations depuis 12.000 ans avant Jésus-Christ. D'origine externe, cette infection provoque un ramollissement progressif des tissus durs de la dent créant au final une cavité. Il existe cinq classes de caries suivant le degré d'atteinte des différents tissus attaqués : les caries initiales, superficielles, profondes, pénétrantes et perforantes.

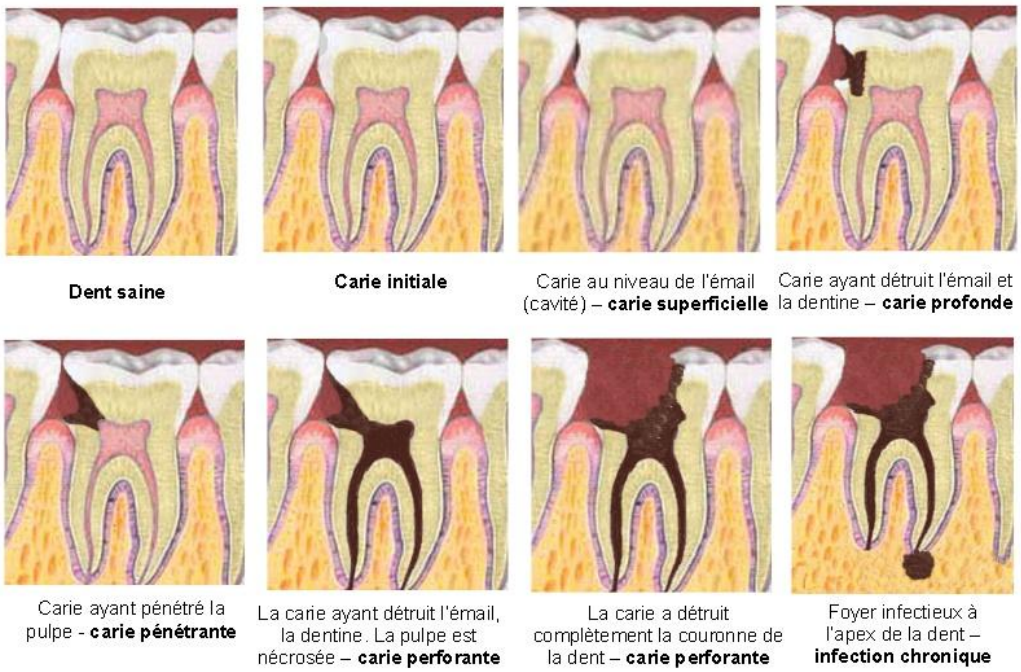


Figure 35 - Formation et évolution d'une carie

La cavité buccale est colonisée par un ensemble de bactéries qui sont responsables de la formation des caries lors d'un apport de sucre. En effet, elles constituent une réserve de sucre à partir du saccharose alimentaire pour leur survie et lorsqu'elles ont besoin d'énergie, elles le transforment par une série de réactions, appelée glycolyse, afin de l'utiliser dans leurs cellules. Mais cette dégradation du saccharose conduit à la formation d'acide lactique qui diminue le pH du biofilm dentaire, ce qui en-dessous d'une valeur seuil, solubilise l'émail dentaire et entraîne le début du processus carieux.

Parmi les plus de 350 microorganismes constituant la flore buccale, seules cinq espèces de bactéries sont considérées comme cariogènes :

- *Streptococcus mutans*,
- *Streptococcus salivarius*,
- *Lactobacilles caseï* et *acidophilus*,
- *Actinomyces naëslundii*.

Ces bactéries libèrent depuis la plaque dentaire de l'acide lactique à partir du sucre, ce qui augmente l'acidité buccale. Mais ce n'est qu'à partir d'un pH inférieur à 5,5 qu'apparaît le phénomène de déminéralisation, première étape de la carie. Cependant, il y a reminéralisation au-bout de 20 à 30 minutes lorsque le pH remonte au-dessus du seuil critique grâce au pouvoir tampon de la salive. Ainsi la fréquence d'ingestion de sucre a un rôle plus déterminant dans la formation des caries que la quantité totale de sucre ingérée puisque des apports de sucre trop rapprochés entraînent une succession de phases de déminéralisation sans reminéralisation entre. Par exemple, une cannette de soda Coca-Cola® ou Pepsi-Cola® bue, à raison d'une gorgée tous les quarts d'heure, permet d'enclencher le processus de déminéralisation des dents.

Certains sucres vont être plus cariogènes que d'autres. En effet, les monosaccharides (glucose, fructose, galactose, mannose…) et les disaccharides (saccharose, maltose, lactose…) sont rapidement transformés et assimilés par les bactéries contrairement aux polysaccharides (amidon, dextrine, glycogène…) qui demandent plus de temps pour être dégradés. De plus, la consistance des aliments va jouer sur le processus carieux. Par exemple, un aliment mou et collant comme un caramel, va permettre au sucre de séjourner plus longtemps dans la bouche, car il sera moins facilement et donc moins rapidement éliminé par la salive contrairement aux aliments plus fibreux.

En conclusion, une alimentation cariogène sera riche en sucres simples (mono- et disaccharides) qui permettent une assimilation rapide du sucre par les bactéries, et donc une formation rapide d'acide lactique. Elle sera aussi de consistance molle et collante, ce qui permet au sucre de rester longtemps dans la cavité buccale et donc une production d'acide lactique prolongée. Enfin, cette alimentation sucrée sera fréquemment consommée dans la journée pour empêcher la reminéralisation.

D'autre part, certaines personnes sont plus susceptibles de développer des caries que d'autres en raison de facteurs individuels intervenant dans le processus carieux. En effet, la salive est plus ou moins acide, les dents sont plus ou moins lisses et plus ou moins résistantes. Ainsi, une personne ayant des dents dures et lisses avec une salive plus basique, développera moins de caries qu'une personne ayant des dents plus molles présentant des ponts et des fissures avec une salive plus acide.

2.2.2 Les colas et les caries

Les boissons gazeuses à base de cola sont riches en sucres et constituent donc des aliments cariogènes au même titre que d'autres boissons sucrées comme la limonade ou le jus d'orange. Il est donc évident qu'une consommation de Coca-Cola®, Pepsi-Cola® ou autre, apporte une quantité de sucre dans la cavité buccale que les bactéries vont transformer en acide lactique. Si cette boisson est consommée tout au long de la journée, ou non suivie d'un brossage de dents afin d'éliminer ou de diminuer la plaque dentaire, elle contribue à la formation de caries.

Le pouvoir cariogène des sodas à base de cola est expliqué par leur forte teneur en sucre mais qu'en est-il de leur pouvoir d'adhérence sur les dents due à leur viscosité ? Une étude[129] de 1995 a essayé de déterminer la capacité du Coca-Cola® et du Coca-Cola® Light à adhérer aux dents en mesurant le travail d'adhésion thermodynamique (Wa) de ces deux boissons par rapport à la salive (liquide témoin). Ireland et ses collaborateurs ont également étudié le pouvoir de la salive pour déplacer les sodas des dents ce qui diminuerait leur action cariogène. Les résultats sont les suivants :

	Salive (témoin)	**Coca-Cola®**	**Coca-Cola® Light**	**Jus d'orange sans sucres**
Wa	0,123	0,130	0,106	0,107

Tableau 40 – La capacité d'adhésion de différents liquides sur les dents

Le Coca-Cola® (Wa = 0,130) adhère donc plus fortement aux dents que le liquide témoin (Wa = 0,123), ce qui implique qu'il n'est pas déplacé de la surface dentaire par la salive. Par contre, le Coca-Cola® Light (Wa = 0,106) est nettement moins adhérent, il pourra donc être déplacé de la dent par la salive et même l'eau. Cette différence s'explique par la présence de sucres dans le Coca-Cola® et le remplacement de ces sucres par des édulcorants dans le Coca-Cola® Light. Ce constat se retrouve avec le jus d'orange sans sucres (Wa = 0,107). Les glucides ont donc une forte capacité d'adhésion aux dents contrairement aux édulcorants qui adhèrent peu à la surface dentaire et peuvent ainsi être déplacés par la salive et l'eau.

Une autre étude[133] a comparé l'effet érosif du Coca-Cola® avec la formule Light. Huit volontaires sains ont immergé leur appareil constitué d'émail humain dans 150 millilitres de Coca-Cola® classique ou Light pendant cinq minutes trois fois par jour (8h, 14h, 20h) pendant deux semaines. Puis, ils ont réinséré leur appareil avant de boire une gorgée de soda. Pendant toute la durée de l'expérience, les individus ont évité les aliments acides et ont retiré leur appareil au-cours des repas et durant le brossage des dents avec du dentifrice fluoré à 1100 ppm.

	Coca-Cola®	Coca-Cola® Light
Profondeur de l'émail érodé	3,1 ± 1,0 µm	0,6 ± 0,2 µm
Variation de la micro-dureté superficielle	- 78,5 ± 12,7 %	- 63,9 ± 13,9 %

Tableau 41 – Les différences d'effets entre le Coca-Cola® classique et Light sur les dents

Le Coca-Cola® Light a donc un effet érosif moins puissant sur les dents par rapport au Coca-Cola® classique qui peut s'expliquer par l'absence de sucres dans sa recette et son pouvoir adhérent moindre.

D'autres résultats similaires ont été observés avec le Pepsi-Cola® et le Pepsi-Cola® Light[134]. Des blocs de dents humaines (3 mm x 3 mm) ont été découpés et enduits de vernis sauf sur la surface émaillée et ont ensuite été exposés à différentes boissons : jus d'orange, jus de pomme, Pepsi-Cola® et Pepsi-Cola® Light pendant 2, 4, 5, 6 ou 40 minutes. La quantité de calcium libérée de l'émail a été mesurée afin d'estimer la déminéralisation dentaire à l'aide d'un spectrophotomètre. Le Pepsi-Cola® Light a montré une action érosive moins importante que le Pepsi-Cola®. Les formules « Light » seraient donc moins cariogènes du fait de l'absence de sucres dans leurs recettes.

En conclusion, les boissons gazeuses à base de cola favoriseraient l'apparition de caries à cause des sucres présents dans leurs recettes qui agissent par leur propriété chimique : production d'acide lactique par les bactéries de la plaque dentaire, ainsi que par leur propriété physique : fort pouvoir d'adhérence sur la surface dentaire, supérieur à celui de la salive. En consommation prolongée et régulière au-cours de la journée, sans hygiène dentaire adaptée, le Coca-Cola®, Pepsi-Cola® et autres colas ont un fort pouvoir cariogène. Les formules « Light » ont un effet moindre sur le développement des caries. L'effet sur les dents de l'acidité de ces boissons due à l'acide phosphorique ou autre acidifiant sera étudié dans une partie ultérieure (Chapitre 4 ; 4.1.1).

2.3 Le sucre et l'obésité

2.3.1 L'obésité

L'obésité, et à un stade moindre le surpoids, se traduisent par une accumulation anormale et/ou excessive de graisse corporelle ayant des conséquences néfastes sur la santé. Ces troubles sont dus à un déséquilibre énergétique entre les calories consommées et dépensées. L'augmentation d'une alimentation riche en graisses et en sucres ainsi qu'une baisse de l'activité physique ont contribué, ces derniers siècles, à accroître le nombre d'obèses dans le monde : 1,4 milliard de personnes souffrant de surpoids en 2008 d'après l'OMS[135].

Tous les aliments ingérés apportent de l'énergie au corps sous forme de calories. Certains produits sont appelés « calories vides » car ils apportent des calories mais n'ont aucune valeur nutritive : ils sont généralement riches en graisses et/ou en sucres, comme les boissons gazeuses à base de cola, mais ne contiennent pas de vitamines, de minéraux ou de fibres ou dans des quantités négligeables.

2.3.2 Le Coca-Cola® et le tissu adipeux

Bukowiecki et ses collaborateurs ont étudié[136] dans les années 1980, l'effet du saccharose, de la caféine et du Coca-Cola® sur le poids, la résistance au froid et le tissu adipeux de rats. Ils ont ainsi observé pendant neuf semaines, six groupes de douze rats femelles, en pleine croissance, qui avaient à leur disposition de la nourriture avec une boisson unique : de l'eau, du Coca-Cola®, des solutions de saccharose dosées à 12 ou 32% ou des solutions de caféine concentrée à 0,057 ou 0,20%.

	Eau	**Coca-Cola®**	**Saccharose (12%)**	**Saccharose (32%)**	**Caféine (0,057%)**	**Caféine (0,20%)**
Gain de poids (g/9 semaines)	91,8 ± 3,5	97,0 ± 4,9	98,8 ± 5,8	83,9 ± 5,4	83,4 ± 3,4	64,5 ± 2,8
Liquide ingéré (mL/jour)	29,1 ± 3,9	152,4 ± 12,4	82,9 ± 8,2	38,2 ± 4,2	31,2 ± 4,0	19,3 ± 3,2
Caféine ingérée (mg/jour)		15,9 ± 0,3			17,7 ± 0,6	38,6 ± 1,7
Saccharose ingéré (MJ/9 semaines)		18,4 ± 0,4	10,5 ± 0,3	12,8 ± 0,4		
Nourriture ingérée (MJ/9 semaines)	17,7 ± 0,4	7,7 ± 0,3	7,5 ± 0,3	6,1 ± 0,3	18,4 ± 0,3	17,1 ± 0,4
Calories au total (MJ/9 semaines)	17,7 ± 0,4	26,1 ± 0,4	17,9 ± 0,4	19,2 ± 0,6	18,5 ± 0,3	17,1 ± 0,4
Gain de poids (g/MJ ingérée)	5,2 ± 0,1	3,7 ± 0,1	5,5 ± 0,3	4,4 ± 0,2	4,5 ± 0,1	3,7 ± 0,1

Tableau 42 – Effets du Coca-Cola®, du saccharose et de la caféine sur les calories totales ingérées et le gain de poids obtenu

Les rats, qui ont ainsi consommé du Coca-Cola® avec leur nourriture habituelle, ont consommé cinq fois plus de liquide (152,4 mL/jour) que ceux ayant à disposition de l'eau (29,1 mL/jour), et deux fois plus que ceux buvant de l'eau sucrée à la même concentration que le Coca-Cola® (82,9 mL/jour). Les groupes ayant des apports de saccharose par la boisson ont diminué la quantité de nourriture ingérée à côté. Les rats ayant reçu le Coca-Cola® ont eu un apport calorique total 50% supérieur aux autres (26,1 MJ contre 17-19 MJ en 9 semaines) mais n'ont pas montré d'excès de poids significatif.

Le groupe consommant le Coca-Cola® a eu une meilleure résistance au froid par rapport au témoin. Cela s'est traduit par une augmentation significative du poids (91%), de la cellularité (59%), de l'activité de la cytochrome oxydase (167%) et de la teneur en protéines (94%) et en triglycérides (52%) du tissu adipeux brun interscapulaire ainsi que par une augmentation moins importante du poids du tissu adipeux blanc (20%) sans en affecter sa cellularité ou sa teneur en triglycérides. Pour rappel, une consommation excessive de sucres conduit à leur stockage sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux. Le blanc a un rôle de réserve énergétique tandis que le brun a une action protectrice mécanique et thermique. La thermo-résistance des rats ayant bu du Coca-Cola® s'explique très certainement par la teneur en sucres du soda puisque les mêmes résultats sont constatés avec la boisson sucrée à 12%.

L'absence de prise de poids avec le Coca-Cola®, malgré un apport calorique plus grand, peut se justifier par deux phénomènes.

Premièrement, les rats consommant du soda ont mangé par la suite moins de nourriture par rapport au groupe témoin, tout comme les rats qui avaient des boissons sucrées dans leurs cages. D'autres études ont observé ce phénomène de compensation chez l'homme, et il semblerait que l'organisme est capable de compenser un petit apport de Coca-Cola® dans la journée (environ une cannette, 375 mL), mais ce mécanisme est dépassé lorsque que la consommation est trop importante (un litre par jour). De plus, si la compensation énergétique avait lieu avec de grandes quantités de soda, les carences nutritives (vitamines, minéraux, protéines…) seraient désastreuses[84].

Deuxièmement, dans cette étude de Bukowiecki, la caféine a permis de diminuer le poids du tissu blanc adipeux, la prolifération et la taille des adipocytes, ce qui a généré une baisse significative du gain de poids corporel au bout des neuf semaines d'observation. La caféine produirait, en fait, une lipolyse des adipocytes, libérant ainsi dans la circulation générale des acides gras servant par la suite à la thermogenèse. Les triglycérides, accumulés dans le tissu adipeux par l'apport en sucres, seraient ainsi éliminés sous forme calorifique par induction de la thermogenèse par la caféine. Cela permet de limiter la prise de poids lors de la consommation de boissons gazeuses riches en sucres comme le Coca-Cola®, le Pepsi-Cola® ou autre. La limite se pose avec les mêmes boissons mais décaféinées…

Cette action synergique du sucre et de la caféine est illustrée par une étude de 1968 où Bellet et ses co-auteurs ont analysé la concentration plasmatique d'acides gras libres lors de l'ingestion d'une boisson au cola[137]. L'administration d'un soda « Light » a produit une augmentation progressive significative des acides gras libres pendant les quatre premières heures, traduisant l'effet de la caféine sur les adipocytes. Mais l'administration d'un soda classique riche en saccharose et donc sans édulcorants, a entraîné une diminution de ces acides gras libres au-cours des deux à trois premières heures après l'ingestion. Une fois l'action du sucre sur le tissu adipeux terminé, l'action de la caféine n'est plus inhibée et ainsi le taux d'acides gras libres ré-augmente grâce à l'effet lipolytique de la caféine sur le tissu adipeux.

2.3.3 Les boissons gazeuses sucrées et l'obésité : des chiffres [138]

Au vu des chiffres sur l'obésité qui augmentent, surtout aux USA, l'American Heart Association a recommandé de ne pas consommer plus de 100 à 150 Kcal de sucre ajouté par jour. Or, un verre de 250 millilitres de Coca-Cola® contient 105 Kcal. Les boissons sucrées constituent la principale source de sucres ajoutés dans l'alimentation américaine.

La relation entre l'obésité infantile et la consommation de boissons sucrées comme le Coca-Cola® ou le Pepsi-Cola® a été étudiée plusieurs fois. L'obésité chez l'enfant augmente le risque d'obésité plus tard à l'âge adulte ainsi que le diabète de type 2 et les maladies cardio-vasculaires. En 2009, Malik, Willett et Hu ont observé une association significative positive entre l'augmentation d'une portion de boisson sucrée par jour et le gain de poids (+ 80 grammes). Puis, en 2007, Dubois et ses collaborateurs ont observé sur une cohorte de 2000 jeunes enfants que les consommateurs réguliers de boissons gazeuses sucrées entre les repas avaient 2,4 fois plus de risque d'être en surpoids par rapport aux autres enfants. Ludwig, Peterson et Gortmaker[139] ont montré en 2001 que chaque nouveau soda bu par jour augmentait le risque d'obésité d'un enfant de 60%. Différentes études des années 2000 constatent que la consommation de sodas chez l'enfant ou l'adolescent prédit un gain de poids chez l'adulte.

En ce qui concerne la relation entre la consommation de boissons gazeuses sucrées et le risque de surpoids chez l'adulte, de nombreuses études ont été réalisées mais les différentes méthodes employées et les différentes conceptions des études rendent difficiles l'observation d'un effet constant. Les études de longue durée sur des larges cohortes sont préférables. Schulze et ses co-auteurs ont suivi 50.000 infirmières pendant deux périodes de quatre ans et il en est ressorti une association entre l'augmentation de boissons sucrées et une plus grande prise de poids. De même, Palmer et ses collègues ont observé le changement alimentaire chez 40.000 femmes afro-africaines.

Celles qui ont dû consommer une fois par jour du soda au lieu d'une fois par semaine pendant six ans ont eu un plus grand gain de poids (6,8 kg contre 4,1 kg). Puis, en Espagne, le suivi de 7.000 personnes pendant deux ans, ayant consommé plus de boissons gazeuses sucrées qu'auparavant ont eu un gain de poids significatif de 3 kg ou plus. Une autre étude, mais associant les boissons gazeuses sucrées avec une certaine alimentation chez plus de 4.000 volontaires pendant quatre ans, a montré un risque de 37% plus élevé d'obésité par rapport aux consommateurs occasionnels de soda.

En conclusion, rien ne permet de façon formelle d'associer le Coca-Cola® ou autre cola à l'obésité même si les chiffres vont dans ce sens. Ce n'est pas parce qu'une personne consomme des boissons gazeuses sucrées qu'elle est obèse. Cela dépend de la quantité de soda bue et de la fréquence à laquelle elle est consommée, mais également du mode de vie qui l'accompagne (alimentation, activités sportives, sédentarité, tabagisme…). Ces sodas pourraient contribuer à la prise de poids en raison de leur forte teneur en sucre ajoutée, de la faible satiété qu'ils procurent vu que ce sont des calories vides et qu'il est donc difficile de compenser complètement l'apport d'énergie par la suite. De plus, la caféine pourrait avoir un rôle inhibiteur sur la prise de poids.

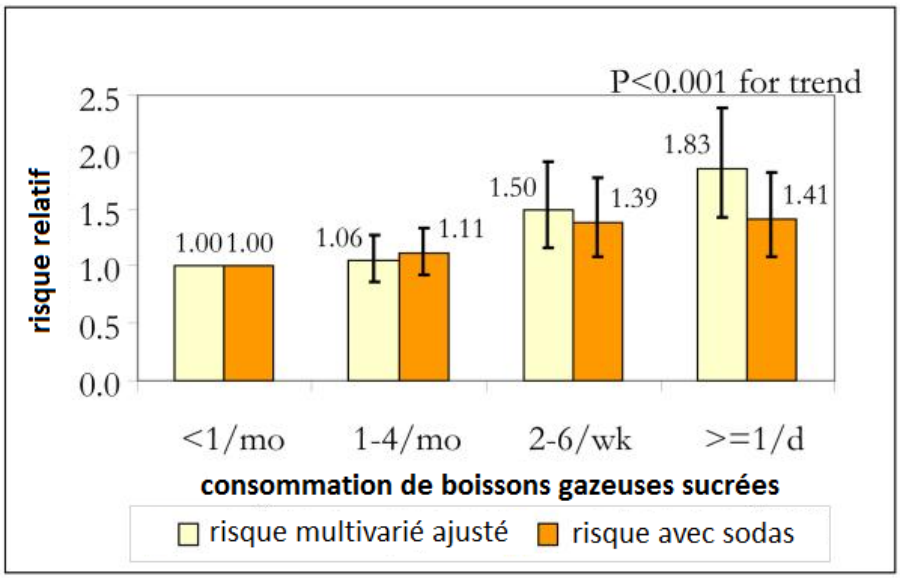
2.4 Le sucre et le diabète [138]

Le diabète de type 2 (diabète non insulinodépendant ou DNID) est un trouble du métabolisme du glucose caractérisé par une élévation du taux de glucose dans le sang : c'est l'hyperglycémie. Il résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline produite par le pancréas. Il est souvent la conséquence d'un excès pondéral et d'un manque d'exercice. Il représente 90% des millions de diabétiques dans le monde.

L'obésité est un facteur de risque pour le diabète. Mais les boissons gazeuses à base de cola sont riches en sucres rapidement absorbables (saccharose en France qui s'hydrolyse en fructose et glucose, sirop de maïs à haute teneur en fructose aux USA), et de grandes quantités de boissons consommées augmentent le risque de diabète de type 2 indépendamment de l'obésité, car ces sucres contribuent à un niveau élevé et rapide de la glycémie conduisant à une inflammation, une résistance à l'insuline et ainsi à une altération des cellules β pancréatiques. En effet, Janssens et ses collaborateurs ont montré qu'une consommation de boissons sucrées a augmenté de façon rapide et spectaculaire la glycémie ainsi que la concentration en insuline en réponse à cette charge glycémique élevée. Ces charges glycémiques élevées ont tendance, d'après Ludwig, à stimuler l'appétit donc favoriser la prise de poids, et elles se sont avérées induire une intolérance au glucose et une résistance à l'insuline par la suite. Liu et ses co-auteurs ont également montré qu'une charge glycémique élevée exacerbait le niveau de bio-marqueurs inflammatoires comme la protéine-C-réactive impliquée dans le diabète de type 2.

Tout comme avec l'obésité, de nombreuses études de cohortes ont évalué l'effet de la consommation de boissons sucrées sur le risque de développement de diabète de type 2. Ce sont les études réalisées sur un grand nombre de personnes et durant une longue période de suivi qui ont montré des relations fortes et constantes entre ces deux paramètres puisque le temps est nécessaire pour voir si l'alimentation agit sur l'apparition de maladies chroniques.

Schulze[140] avait suivi 50.000 infirmières pendant huit ans pour évaluer les effets de la consommation de sodas sur l'obésité mais également sur le risque d'apparition de diabète de type 2. Ainsi, celles qui ont consommé plus d'une boisson sucrée par jour ont eu un risque 83% plus élevé de développer un diabète de type 2 par rapport à celles qui consommaient moins d'un soda par mois.



Graphique 7 – Risque relatif de diabète de type 2 après consommation de sodas

Palmer[141] qui avait suivi 40.000 femmes afro-africaines a montré que celles qui ont consommé plus de deux sodas par jour avaient 24% plus de risques de développer un diabète de type 2 par rapport à celles qui en consommaient moins d'un par mois. Bazzano et ses collaborateurs[142] ont suivi 70.000 femmes pendant 18 ans et ont montré que celles qui consommaient deux-trois sodas par jour avaient 31% plus de risques d'avoir un diabète de type 2 par rapport à celles qui en buvaient moins d'un par mois.

Le diabète de type 2 est influencé par le surpoids, et une consommation excessive de boissons gazeuses à base de cola peut contribuer à augmenter l'IMC (Indice de Masse Corporelle) ainsi ces deux paramètres peuvent s'entrecroiser pour le risque d'apparition du diabète de type 2.

2.5 Le sucre et les risques cardiovasculaires [138]

L'ingestion d'une boisson riche en sucres comme le Pepsi-Cola® exacerbe le taux de bio-marqueurs inflammatoires comme la protéine-C-réactive, l'haptoglobine ou la transferrine liés comme vu précédemment au diabète de type 2, mais également aux maladies cardiovasculaires. Cette inflammation influence l'athérosclérose, donc la consommation de colas peut avoir un impact sur le risque accru de maladies coronariennes. La preuve que les boissons gazeuses sucrées ont un risque cardiovasculaire est limitée mais de nombreuses études ont essayé de montrer le lien entre les deux.

Dhingra, Sullivan et leurs collaborateurs[143] ont suivi plus de 6.000 personnes et il s'est avéré que celles qui consommaient au-moins une boisson gazeuse par jour présentaient un risque plus élevé de 22% d'hypertension (≥ 135/85 mm Hg) par rapport à celles qui n'en consommaient pas. De même, Winkelmayer et ses co-auteurs[144] ont observé au-cours de leurs deux analyses que les femmes qui consommaient plus de quatre fois par jour des boissons gazeuses sucrées avaient un risque plus élevé de 28% ou de 44% de plus par rapport aux consommatrices occasionnelles.

En ce qui concerne le taux de triglycérides et de HDL-cholestérol, le « bon » cholestérol, Dhingra et ses collaborateurs[143] ont observé une incidence supérieure de 22% d'hypertriglycéridémie (≥ 1,7 mmol/L) et un faible taux de HDL-cholestérol (< 1,03 mmol/L pour les hommes et < 1,3 mmol/L pour les femmes) chez les personnes qui consommaient au-moins une boisson gazeuse par jour par rapport aux non-consommateurs. Au-cours d'une étude qui comportait moins de participants, 3878 volontaires, les résultats montrent l'action significative de la consommation de sodas sur l'hypertriglycéridémie, l'hypertension et le faible taux de bon cholestérol.

Une autre expérience a consisté à mesurer la pression artérielle et les taux sériques d'haptoglobine, de transferrine et de protéine-C-réactive chez des adolescents consommant des boissons gazeuses sucrées ou édulcorées pendant dix semaines. Les résultats sont une augmentation des bio-marqueurs inflammatoires chez ceux qui consommaient des sodas contenant du saccharose contrairement à ceux qui buvaient des boissons édulcorées. Cette étude montre de ce fait l'action des sucres des boissons sur la pression artérielle puisque la caféine joue également un rôle sur ce paramètre cardiaque (Chapitre 4, 5.5.2).

En 2009, Fung et Malik ont mis en évidence une relation positive entre la consommation de boissons gazeuses sucrées et le risque de maladies coronariennes (infarctus du myocarde, coronaropathies) : sur un groupe de 88.000 femmes, celles ayant consommé plus de deux sodas par jour pendant 24 ans ont eu un risque de 35% supérieur de maladies coronariennes par rapport à celles qui en consommaient moins d'une fois par mois, en tenant compte des autres facteurs de risque[145].

2.6 Le sucre et le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique n'est pas une maladie mais il désigne un ensemble de signes physiologiques qui augmentent, entre autres, le risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires. Le syndrome métabolique est défini par l'association de trois ou plus des facteurs de risque suivants :

- embonpoint abdominal : tour de taille > 80 cm pour les femmes et > 94 cm pour les hommes,
- hypertriglycéridémie : taux de triglycérides > 1,70 mmol/L,
- hypertension artérielle : tension artérielle ≥ 130/85 mm Hg,
- faible taux de HDL-cholestérol : < 1,0 ou < 1,3 mmol/L pour les hommes ou les femmes,
- glycémie élevée : glycémie ≥ 5,6 mmol/L à jeun (diabète : > 7 mmol/L à deux reprises).

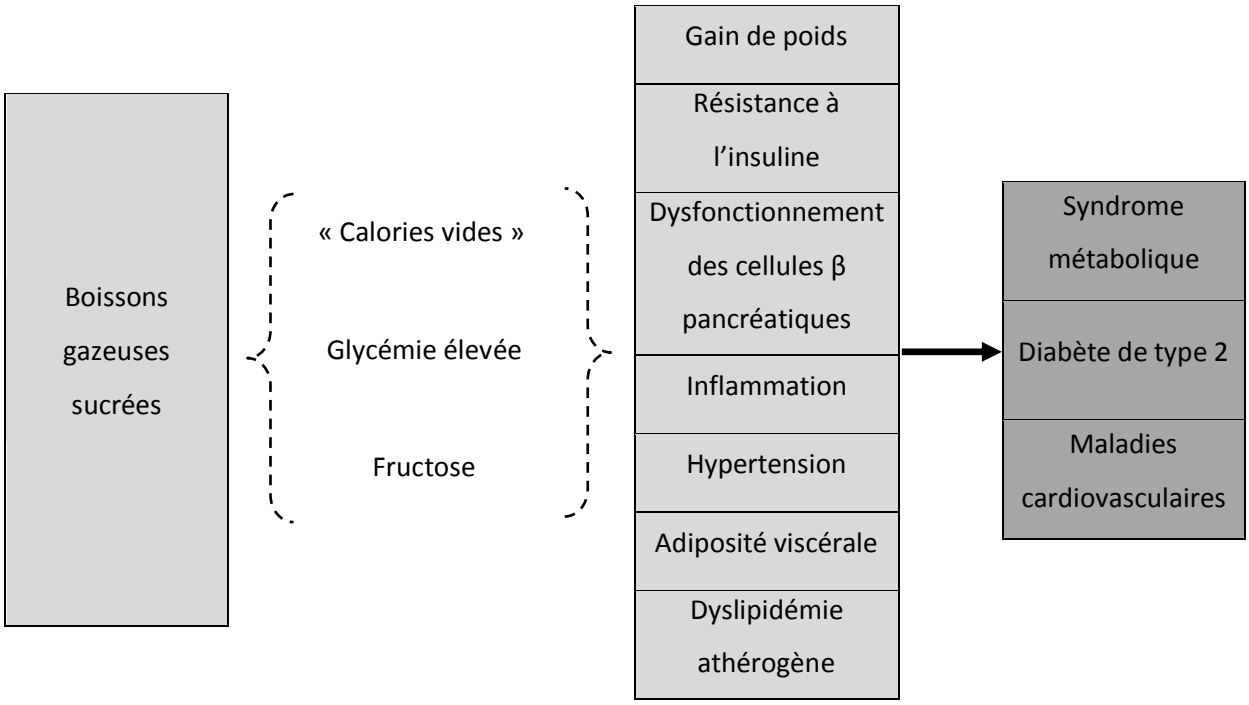
Dhingra, Sullivan et leurs collaborateurs[143] avaient observé le lien entre la consommation de sodas sucrés et l'hypertension, mais ils ont aussi constaté que parmi leurs 6.154 participants, ceux qui consommaient au-moins une boisson gazeuse sucrée par jour avaient 39% plus de risque de développer un syndrome métabolique au-cours des quatre années. L'apparition de ce syndrome peut être justifiée par la combinaison de boissons sucrées et d'une alimentation riche, mais l'effet même des sodas ne peut pas être exclu.

2.7 Le cas du fructose

Les boissons en France sont composées de saccharose mais aux États-Unis il a été remplacé suite à plusieurs polémiques par du sirop de maïs à haute teneur en fructose. À noter que le Dr Pepper® commercialisé en France a la même composition en sucre que dans le reste du monde : le fructose.

Mais de nombreuses études ont montré le mauvais versant du fructose. Il pourrait augmenter la pression artérielle, modifier la sensibilité à l'insuline et favoriser l'accumulation de lipides au niveau viscéral, les dyslipidémies ainsi que le dépôt de graisse ectopique en raison de l'augmentation de la lipogenèse hépatique *de novo* induite par le fructose. En effet, des études animales et humaines ont montré que le fructose est préférentiellement métabolisé en lipides au niveau du foie, ce qui conduit à une augmentation du taux des triglycérides, en relation avec le développement d'une résistance à l'insuline et avec les maladies cardiovasculaires. Une comparaison entre le glucose et le fructose a montré un gain de poids similaire avec les deux mais une augmentation significative de l'adiposité viscérale juste avec le fructose. Le fructose peut également augmenter les concentrations plasmatiques d'acide urique, or une production hépatique d'acide urique peut réduire l'oxyde nitrique endothélial et ainsi avoir des conséquences sur les maladies coronariennes[138].

En conclusion, les boissons sucrées peuvent entraîner un syndrome métabolique qui, lui-même, peut influer sur les facteurs de risque cardiovasculaires et le diabète de type 2. Les paragraphes précédents montraient de même que les sodas influaient sur l'obésité, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires. Tous ces facteurs s'entrecroisent et le résultat est que le Coca-Cola® et les autres colas ont des effets néfastes sur la santé lorsqu'ils sont consommés trop régulièrement. Le fructose a une part de responsabilités au même titre que le saccharose.



Les mécanismes biologiques potentiels de la consommation de boissons gazeuses sucrées sur le surpoids et le risque de syndrome métabolique, de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires

2.8 Conclusion

Le sucre est indispensable à l'organisme mais il a des effets néfastes sur la santé lorsqu'il est consommé en trop grandes quantités et/ou associé à un régime alimentaire déséquilibré ainsi qu'un mode de vie non sain (sédentarité, tabagisme…). Il est recommandé de consommer en moyenne 2.000 Kcal par jour avec 50% de glucides par jour mais sans plus de 100 à 150 Kcal de sucres ajoutés. Mais il existe une certaine dépendance à la consommation de ce sucre…

Le Coca-Cola® et les autres colas peuvent par conséquent favoriser les caries, le gain de poids menant à un surpoids voire l'obésité, le syndrome métabolique, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. Tous ces facteurs de risque sont reliés entre eux.

3 Les édulcorants

Pour diminuer la valeur calorique de ces boissons sucrées, le Coca-Cola®, le Pepsi-Cola ainsi que de nombreuses autres marques de colas ont développé des versions « Light », c'est-à-dire « allégées en sucres » de leur boisson succès. Se retrouvent ainsi sur les rayonnages de supermarchés le Coca-Cola® Light, le Coca-Cola® Zéro, le Pepsi-Cola® Light, le Pepsi® Max… Le sucre de ces boissons a été remplacé par des édulcorants : l'aspartame et l'acésulfame de potassium pour la plupart.

Boisson	Valeur calorique	Ingrédients « sucrés »
Coca-Cola®	420 kcal/L	saccharose
Coca-Cola® Zéro	3 kcal/L	aspartame acésulfame-K
Coca-Cola® Light	2 kcal/L	aspartame acésulfame-K
Pepsi-Cola®	440 kcal/L	saccharose
Pepsi® Next	182 kcal/L	saccharose glycosides de stéviol issus de la plante *Stevia*
Pepsi® Max	0 kcal/L	aspartame acésulfame-K
Pepsi® Light	0 kcal/L	aspartame acésulfame-K

Tableau 43 – La valeur calorique des boissons classiques et « Light »

3.1 L'aspartame, E 951

C'est en 1965 que l'aspartame a été découvert par un chimiste qui étudiait de nouveaux traitements pour les ulcères gastriques. Pour évaluer les nouvelles molécules, l'équipe de chercheurs a produit un tétrapeptide sécrété naturellement par l'estomac. Or, un des intermédiaires de synthèse est un ester méthylique d'aspartyl-phénylalanine qu'un des scientifiques a accidentellement gouté en léchant sa main. Il a alors découvert son goût sucré et l'a nommé « aspartame ». En 1981, la FDA (Food and Drug Administration) l'a approuvé comme édulcorant de table et en 1996 comme édulcorant pouvant être utilisé dans tous les aliments et boissons. Avec un pouvoir sucrant 200 fois plus élevé que le saccharose, l'aspartame se retrouve dans les boissons gazeuses, les desserts industriels, les bonbons ainsi que dans certains médicaments où il est employé comme excipient[146].

L'aspartame a été et est toujours l'édulcorant le plus controversé en raison de sa toxicité potentielle suggérée par de nombreuses personnes (voir tableau ci-dessous). Certains l'inculpent de provoquer des migraines, des crises d'épilepsie, des vertiges, des nausées, des vomissements ou encore des cancers. La sécurité de l'aspartame et de ces métabolites a été établie par de nombreuses études toxicologiques chez les animaux en utilisant des doses très supérieures à celles pouvant être consommées par les gens. Puis, son utilisation a été étudiée dans certaines sous-populations comme les nourrissons, les enfants, les adolescents, les obèses, les diabétiques, les femmes enceintes ou qui allaitent et les individus hétérozygotes pour la phénylcétonurie (capacité diminuée pour métaboliser la phénylalanine). L'aspartame serait sans danger pour une consommation normale prévue. Cependant, même après son approbation, des études supplémentaires ont continué à se développer, notamment sur l'association possible de l'aspartame avec les maux de tête, les convulsions, la cognition, l'humeur, les allergies ainsi que sur sa consommation chez les populations sensibles.

	Métabolites	**DJA (mg/kg/j)**	**Manifestations toxiques chez l'Homme**	
			Aigues	**Chroniques**
Aspartame	méthanol acide aspartique phénylalanine	50 (US) 40	migraines bouche sèche réduction du seuil épileptogène changements d'humeur vertiges nausées vomissements thrombopénie	lymphomes leucémies chez les rats

Tableau 44 – La toxicité potentielle de l'aspartame [146]

Des normes et des réglementations internationales ont été établies à propos de la consommation de l'aspartame chez les humains. Une dose journalière admissible (DJA) a été fixée à 50 (US) ou 40 mg/kg/jour. La DJA correspond à la quantité de substance chimique que peut ingérer un homme, par jour, au cours de sa vie, sans aucun risque appréciable pour sa santé. Mais des études ont montré que la consommation réelle d'aspartame était seulement de 5 à 10 % de cette dose (3 mg/kg chez les adultes et 2,5 à 5 mg/kg chez les enfants), loin ainsi de toute toxicité. Les résultats scientifiques ont révélé qu'il était impossible pour un être humain d'ingérer suffisamment d'aspartame pour mener à des concentrations plasmatiques des métabolites associés à des effets indésirables.

Une revue de sécurité[147] de l'aspartame a été rédigée en 2002 en analysant les articles pertinents publiés au-cours des 30 années de recherche effectuées sur l'aspartame entre 1970 et 2002. La sécurité de l'aspartame a été étudiée bien au-delà des tests de sécurité normaux requis pour évaluer l'innocuité d'un additif alimentaire.

3.1.1 L'aspartame et l'innocuité préclinique

L'ensemble des études précliniques menées sur l'aspartame ont démontré qu'il n'est pas toxique, cancérogène, mutagène, tératogène, et qu'il n'a pas non plus d'effets toxiques sur la reproduction. Puis, l'aspartame n'a pas d'effets sur le système nerveux central, gastro-intestinal, endocrinien ou reproducteur. Au-cours des études toxicologiques, des doses de 4.000 mg/kg de poids corporel n'ont entraîné aucun effet toxique ce qui a permis d'établir une DJA de 40 mg/kg/jour en Europe et au Canada. Mais lorsque l'aspartame a été accepté aux États-Unis plusieurs années plus tard, la DJA a été établie à 20 mg/kg/jour puis augmentée ensuite à 50 mg/kg/jour après des études humaines.

3.1.2 L'aspartame et l'excitotoxicité

L'excitotoxicité est définie comme la capacité qu'ont le glutamate, et d'autres composés apparentés, de détruire les neurones par une transmission synaptique excitatrice de longue durée. Il a été émis l'hypothèse que l'aspartate ou acide aspartique, métabolite de l'aspartame, consommé surtout avec des aliments contenant du glutamate monosodique, soit responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques d'aspartate et de glutamate à l'origine d'un risque de lésions cérébrales focales. Ces lésions sont reproductibles après ingestion de doses très élevées de glutamate ou d'aspartate chez les rongeurs nouveau-nés mais restent controversées chez les enfants humains. De nombreuses études ont démontré qu'il était impossible pour un humain de consommer des quantités d'aspartame assez importantes pour entraîner des concentrations plasmatiques toxiques pour les neurones, même lorsqu'il est associé à du glutamate monosodique.

3.1.3 L'aspartame et le cerveau

La phénylalanine, autre métabolite de l'aspartame, a été accusée de modifier le fonctionnement cérébral ce qui peut provoquer des migraines, des crises convulsives, des changements d'humeur ou des modifications cognitives. La phénylalanine est en compétition avec la tyrosine et le tryptophane pour traverser la barrière hémato-encéphalique. De ce fait, l'aspartame, qui est une source de phénylalanine, augmenterait de manière significative l'entrée de la phénylalanine dans le cerveau associée à une diminution de tyrosine et de tryptophane, perturbant alors la concentration des neurotransmetteurs. Cependant, les études ne confirment pas ces hypothèses. En effet, après des doses extrêmes d'aspartame, aucun effet sur les neurotransmetteurs et les récepteurs n'a été observé. Même avec des doses 1.000 fois supérieures à la consommation humaine observée, il n'y a pas d'effet reproductible sur la chimie du cerveau, et ce malgré une forte concentration plasmatique de phénylalanine par rapport aux autres acides aminés.

3.1.4 L'aspartame et le méthanol

De nombreux aliments (fruits, légumes, vin, jus de fruits…) entraînent un apport de méthanol plus important que ne le fait l'aspartame. Deux études ont évalué la tolérance et le devenir du méthanol issu du métabolisme de l'aspartame. Pour observer une augmentation de méthanol plasmatique, une dose d'au moins 50 mg/kg d'édulcorant est nécessaire. De plus, aucune augmentation significative de formiate dans le sang (métabolite toxique issu du méthanol) n'a été observée même après des bolus d'aspartame de 200 mg/kg ou après des doses quotidiennes de 75 mg/kg au long cours. Il est ainsi impossible pour un humain de consommer des quantités d'aspartame capable d'induire une toxicité par le biais du méthanol.

3.1.5 L'aspartame et les effets indésirables anecdotiques

Après l'approbation de l'aspartame comme édulcorant utilisé dans l'agroalimentaire, un programme de surveillance a été mis en place afin de répertorier les éventuels effets néfastes anecdotiques rapportés par les consommateurs et qui seraient prétendument dus à l'aspartame. Ces réactions indésirables ne peuvent pas être directement reliées à l'édulcorant mais orientent les recherches scientifiques complémentaires. La surveillance a ainsi rapportée des cas de maux de tête, des convulsions, des modifications de l'humeur, des effets cognitifs et des réactions allergiques. Les études réalisées en double aveugle avec un placebo pour évaluer l'implication de l'aspartame dans l'apparition de ces effets indésirables ont rapporté la non-culpabilité de l'édulcorant.

3.1.5.1 L'aspartame et les convulsions

Des expériences menées sur le modèle animal montrent dans certaines études un effet de l'aspartame sur le développement de crises convulsives. Mais les chercheurs ont utilisé des doses d'aspartame correspondant à 3.000 mg/kg ce qui équivaut à une consommation humaine de 420 litres de boisson sucrée uniquement avec de l'aspartame en une seule administration. Des études chez des rats avec des bolus importants d'aspartame montrent des effets sur l'EEG (électroencéphalogramme), mais qui ne sont pas reproductibles dans d'autres laboratoires ou avec d'autres espèces. Une étude, cette fois chez des enfants, semble montrer l'effet de l'aspartame sur des crises d'absence mais l'expérience ne comparait pas cet effet avec un placebo et présentait des soucis de méthode. Cette étude n'est donc pas exploitable. Enfin, plusieurs études ont été menées chez des adultes et des enfants épileptiques convaincus que l'aspartame était un facteur déclenchant de leurs crises, mais le résultat ne montre aucun effet de l'édulcorant sur la clinique ou le tracé de l'EEG. Les données scientifiques montrent donc que l'aspartame n'a pas un effet pro-convulsivant.

3.1.5.2 L'aspartame et l'humeur, le comportement et la cognition

Des études animales effectuées avec de fortes doses d'aspartame ont révélé des effets de l'édulcorant sur la mémoire, l'apprentissage et le comportement. Cependant la quantité d'aspartame utilisée était des centaines de fois plus grande que celle consommée par jour par l'homme et elle était administrée par voie parentérale ce qui ne correspond pas à l'usage humain de l'édulcorant. D'autres études effectuées cette fois-ci sur des humains de diverses catégories (adultes, adultes souffrant de phénylcétonurie, enfants en bonne santé ou souffrant de troubles de l'attention…) n'ont montré aucune action de l'aspartame sur le comportement, les performances cognitives ou l'état de l'humeur, et ce malgré des ingestions importantes d'aspartame provoquant des augmentations de phénylalanine sanguine.

3.1.5.3 L'aspartame et les maux de tête

L'étude en double aveugle n'a montré aucune différence entre l'aspartame et le placebo pour l'apparition de maux de tête. D'autres études utilisant des grandes quantités d'édulcorant et à long terme n'ont montré aucune association entre l'aspartame et les migraines. Les rapports de surveillance qui ont mentionné un tel lien sont des rapports de cas anecdotiques ou des études externes avec des statistiques défectueuses, et qui au final ne permettent pas de conclure de façon valable. D'un côté scientifique, il a été démontré que l'aspartame ne provoquait pas de migraines.

3.1.5.4 L'aspartame et les réactions allergiques

La relation entre l'aspartame et les phénomènes allergiques n'a été mentionné que dans quelques rapports de cas, mais les études cliniques effectuées pour confirmer un tel lien de cause à effet ont démontré de manière constante que l'aspartame n'est pas un allergène. En outre, les expériences animales et humaines n'ont révélé aucune action directe de l'aspartame sur les mastocytes ou les basophiles ainsi que sur les paramètres inflammatoires tels que l'œdème.

3.1.6 L'aspartame et les cancers

Olney et ses collaborateurs ont mené des études de toxicité à long terme chez les rats et ont conclu à la fin des années 1970 que l'aspartame pouvait être relié aux tumeurs cérébrales. Mais, les comités d'experts scientifiques internationaux ont évalué le potentiel cancérigène de l'édulcorant et ont conclu que l'aspartame ne l'était pas. De nouveau, à la fin du XX^{ème} siècle, Olney a réaffirmé l'action de l'aspartame sur les tumeurs cérébrales, puisque leur incidence a augmenté après la commercialisation de l'édulcorant aux États-Unis, ce qui a encore été démenti et considéré comme non valable par les organismes réglementaires internationaux[139].

En 2007, Soffritti et ses co-auteurs[148] ont prouvé l'action cancérigène de l'aspartame. Chez des rats, il y a eu une augmentation significative des tumeurs malignes chez les mâles, des lymphomes et des leucémies chez les mâles et les femelles ainsi que des tumeurs mammaires chez les femelles. Mais la même année, Gallus et ses collaborateurs ont évalué les risques de cancer associés aux édulcorants de synthèse et ils ont mis en évidence une absence de relation entre l'aspartame et plusieurs types de tumeurs communes.

Les hypothèses de pouvoir cancérigène de l'aspartame n'ont été ni confirmées dans des études humaines, ni affirmées par les experts scientifiques des organismes internationaux.

3.1.7 L'aspartame et les populations sensibles

Des populations peuvent potentiellement être plus sensibles à l'aspartame : les personnes souffrant de dépression, de vertiges, de la maladie de Parkinson, de maladies rénales ou hépatiques ainsi que les personnes atteintes de phénylcétonurie.

Les études menées chez des patients déprimés et des personnes ayant des vertiges n'ont pas permis de conclure de façon valable sur l'effet de l'aspartame sur la dépression et les vertiges. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, leurs symptômes et leur réactivité à la lévodopa sont reliés aux variations plasmatiques des concentrations des acides aminés. Mais aucun effet négatif de l'aspartame n'a été observé sur la maladie de ces patients. D'autres études ont prouvé que l'aspartame est sûr pour les patients atteints de pathologie rénale ou hépatique.

En ce qui concerne les personnes souffrant de phénylcétonurie, il a été démontré que l'aspartame, pour des quantités consommées respectant la DJA, provoque des concentrations plasmatiques de phénylalanine jugées comme sûres. De même, de fortes doses d'aspartame administrées pendant trois mois chez ces individus n'ont pas eu de conséquences sur la fonction cognitive et le tracé EEG par rapport au placebo. Pour rappel, les personnes souffrant de phénylcétonurie ne possèdent pas, ou en quantité insuffisante, de phénylalanine-hydroxylase nécessaire à la dégradation de la phénylalanine. Cet acide aminé s'accumule donc, ce qui peut modifier le fonctionnement du cerveau humain.

Les personnes souffrant de phénylcétonurie doivent avoir un régime pauvre en phénylalanine. De ce fait, les aliments contenant de l'aspartame doivent faire figurer sur leur emballage une étiquette avertissant que le produit est une source de phénylalanine. Cette mention a été exigée par la FDA. Ainsi, sur les étiquettes du Coca-Cola® Light et des autres sodas contenant de l'aspartame, il est inscrit « source de phénylalanine ».

3.1.8 L'aspartame et le système endocrinien

Les personnes diabétiques consomment généralement de l'aspartame à la place du sucre en raison de leur régime alimentaire restrictif. Des études ont été menées pour évaluer l'action de l'aspartame sur la glycémie et l'insuline. Il a ainsi été montré que l'aspartame n'affecte pas la réponse glycémique chez les individus sains et diabétiques. L'American Diabetes Association a approuvé l'aspartame comme édulcorant pour les personnes diabétiques.

De plus, l'aspartame introduit dans les régimes alimentaires accompagnant un programme de gestion du poids comprenant des exercices physiques, peut contribuer à une réduction du poids et à un maintien du poids à long terme chez les personnes en surpoids ou obèses.

Pour le reste du système endocrinien, l'aspartame n'a montré aucun effet sur les autres hormones comme la prolactine, le cortisol ou l'hormone de croissance.

3.1.9 L'aspartame et les colas « Light »

L'aspartame, utilisé comme édulcorant sous le code E 951 dans les boissons gazeuses à base de cola allégées en sucres, a, comme nous l'avons déjà noté, une DJA de 50 mg/kg/jour aux États-Unis et de 40 mg/kg/jour dans l'Union Européenne. Une telle dose équivaut à la consommation d'une vingtaine de cannettes de soda sucré à l'aspartame chaque jour toute la vie pour une personne de 70 kg soit plus de 7 litres quotidiens de soda « Light ». La Compagnie Coca-Cola® communique une quantité de 27 bouteilles de 25cL de Coca-Cola® Light tous les jours pour une personne de 60 kg. Cependant cette quantité ne tient pas compte des autres sources d'aspartame ingérées par le biais des aliments sucrés artificiellement. Dans tous les cas, il faut un régime très sucré et très déséquilibré pour atteindre ces doses d'édulcorant. Les dangers de l'aspartame résident donc pour un très faible pourcentage de la population qui ingurgite des quantités astronomiques de sucreries et de boissons édulcorées.

D'autre part, les personnes souffrant de phénylcétonurie ne doivent pas consommer une quantité trop importante et trop régulière de colas « Light » contenant de l'aspartame. Une cannette bue occasionnellement ne représente pas de dangers pour ces individus mais il ne faut pas en abuser. Il est à préciser que les édulcorants de synthèse sont « *prohibés dans les aliments destinés aux enfants en bas âge* » selon le règlement européen. Les colas « Light » doivent donc être déconseillés aux jeunes enfants.

L'Autorité Européenne de la Sécurité Alimentaire (EFSA) maintient la DJA à 40 mg/kg/jour à ce jour mais elle a anticipé sa réévaluation initialement programmée pour 2020.

3.2 L'acésulfame-K, E 950

L'aspartame est l'un des deux principaux édulcorants utilisés dans les colas allégés en sucre. Le second est l'acésulfame de potassium, ou acésulfame-K, dont le nom de code parmi les additifs alimentaires est E 950.

L'acésulfame-K a été découvert par le chimiste Karl Clauss en 1967 lorsque celui-ci a léché son doigt par accident et a découvert un goût sucré. Ce produit a reçu son approbation en 1988 aux États-Unis pour son utilisation en tant qu'édulcorant de table. Dix ans plus tard, il a été approuvé pour être utilisé dans la préparation agroalimentaire des boissons notamment « Light ». En effet, son intérêt réside dans son pouvoir sucrant 200 fois supérieur à celui du saccharose sans apporter de calories, puis dans sa capacité à réduire l'arrière-goût amer de l'aspartame lorsque les deux édulcorants sont associés dans une même recette. L'acésulfame de potassium se retrouve ainsi dans la composition de divers produits alimentaires en tant qu'édulcorant comme les desserts industriels, les bonbons, les boissons, et également en tant qu'excipient dans des pastilles contre la toux ainsi que dans d'autres médicaments. L'édulcorant E 950 a un effet synergique avec le glucose, le fructose, le saccharose ou le sucralose en augmentant l'intensité du goût sucré sans augmenter la valeur calorique finale. L'acésulfame-K est une molécule chimique qui n'est pas métabolisé par l'organisme : il est directement éliminé sous forme inchangée[146].

3.2.1 L'acésulfame-K : une potentielle toxicité ?

	Métabolites	DJA (mg/kg/j)	Manifestations toxiques chez l'Homme	
			Aigues	Chroniques
Acésulfame-K	aucun	15 (US) 9 (UE)	maux de tête	tumeurs de la thyroïde chez les rats, effet clastogénique et génotoxique à haute dose

Tableau 45 – La toxicité potentielle de l'acésulfame de potassium [146]

La FDA et la JECFA (Comité Mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires) ont fixé la DJA d'acésulfame-K à 15 mg/kg/jour. L'Union Européenne a réévalué cet édulcorant et a recommandé une DJA plus faible de 9 mg/kg/jour.

L'acésulfame de potassium a surtout été incriminé pour son potentiel effet cancérigène. Plusieurs études cytogénétiques ont été menées sur des souris ayant consommé cet édulcorant. Mukherjee et Chakrabarti[149] ont observé en 1997 qu'une administration inférieure à la DJA d'acésulfame-K à des souris entraînait un nombre d'aberrations chromosomiques non significatif par rapport aux souris témoins. Mais, pour des administrations de doses plus élevées d'édulcorant (60, 450, 1100 ou 2250 mg/kg), l'acésulfame-K s'est révélé clastogène (*susceptibilité de provoquer des ruptures d'ADN soit des aberrations chromosomiques*) et génotoxique (*pouvoir de provoquer des lésions de l'ADN pouvant mener à des mutations*). Les résultats scientifiques montrent donc que l'acésulfame de potassium peut provoquer des altérations génétiques de manière dose-dépendante. Mais, des doses capables de provoquer de tels effets sont bien supérieures à la DJA.

Cependant, des scientifiques affirment que l'acésulfame de potassium a été approuvé par la FDA pour être employé comme édulcorant artificiel sans preuve suffisante de son absence d'activité cancérigène. En 1996 et en 2006, il a été proposé pour subir des essais biologiques pour vérifier son innocuité mais la NTP (National Toxicology Program) les a refusés et a préféré le soumettre à des tests sur des souris génétiquement modifiées, ce qui a fourni des résultats ne donnant aucune véritable idée de la cancérogénicité de l'acésulfame-K[150].

3.2.2 L'acésulfame-K et les colas

L'acésulfame-K est associé à l'aspartame dans les colas dits « Light ». À titre d'information, le Coca-Cola® Zéro commercialisé aux États-Unis contient 50 mg d'acésulfame-K dans une cannette de 36 centilitres. Pour atteindre la DJA, une personne de 60 kg devrait donc consommer 18 canettes de Coca-Cola® Zéro américaines soient 20 cannettes de 33 centilitres ou encore 6,5 litres de soda.

3.3 Conclusion

Les édulcorants ont une DJA à ne pas dépasser pour éviter toute toxicité. Pour ne pas atteindre cette valeur, il faut consommer moins d'une vingtaine de cannettes par jour pour une personne de 60 kg si les DJA de l'aspartame et de l'acésulfame-K sont prises toutes les deux en compte.

Il est anecdotique de constater que les DJA différent suivant les pays notamment entre les US et l'UE. Ces valeurs sont réévaluées de temps en temps suivant les études scientifiques et les constats observés suite à la consommation des édulcorants.

Il faut également se rappeler que les formules « Light » ne sont pas appropriées à la réhydratation en cas de gastro-entérite aiguë chez l'enfant.

4 Les acidifiants

Pour donner une saveur acide aux boissons gazeuses à base de cola, les compagnies industrielles rajoutent dans la liste des ingrédients des sodas un ou plusieurs acidifiants. En grande partie, c'est l'acide phosphorique qui est employé pour jouer ce rôle, mais l'acide citrique est également utilisé. Le citrate de sodium, régulateur de l'acidité, peut être associé à ces acidifiants afin de diminuer l'acidité finale de la boisson grâce à son pouvoir tampon.

4.1 L'acide phosphorique, E 338

L'acide phosphorique est un acide inorganique faible de formule chimique H_3PO_4 utilisé dans l'agroalimentaire, sous le nom de code E 338, pour son pouvoir émulsifiant, son acidité notamment dans les sodas mais également pour son action d'agent de conservation. En effet, en milieu acide, les conditions de croissance ne sont pas adaptées pour les micro-organismes tels que les bactéries. L'acide phosphorique agit donc comme un inhibiteur de croissance.

L'acide phosphorique, également appelé acide orthophosphorique, confère aux boissons dans lesquelles il est utilisé, un pH acide bas. Cette acidité peut présenter plusieurs effets indésirables notamment sur les dents, les reins ou encore le système digestif. De plus, l'additif E 338 apporte une quantité de phosphore importante dans les sodas, ce qui peut intervenir dans le métabolisme phosphocalcique et avoir des incidences sur le squelette osseux.

4.1.1 L'acide phosphorique et les caries

Le Coca-Cola® et les autres boissons à base de cola ont une action défavorable sur les dents en favorisant les caries à cause de leur teneur en sucre (Chapitre 4 ; 2.2). Mais, le phénomène de cariogenèse fait intervenir deux paramètres : le sucre que les bactéries de la plaque dentaire transforment en acide lactique, et tout facteur qui diminue le pH de la cavité buccale. Une acidité inférieure à 5,5 entraîne alors une action de déminéralisation dentaire.

Le pH bas des sodas à base de cola pourrait donc aggraver l'état bucco-dentaire.

Deux parties seront étudiées :

- premièrement, le Coca-Cola® abaisse-t-il le pH de la plaque dentaire ?

- deuxièmement, le cas du Coca-Cola® Light, qui a une action moins néfaste sur l'apparition des caries que la boisson classique, déjà décrit dans une partie précédente.

4.1.1.1 L'effet du Coca-Cola® sur le pH salivaire

Une étude[151] de 2007 a observé l'effet du Coca-Cola®, du Coca-Cola® Light et du jus d'orange, sur le pH de la plaque dentaire de dix rats adultes sains. L'acidité a été mesurée dans la région des incisives et des prémolaires, ce qui a permis de calculer l'aire sous la courbe du pH en fonction du temps. Les résultats ont montré que chez les individus qui ont une sécrétion normale de salive, un rinçage de la bouche avec du Coca-Cola® a provoqué une baisse plus marqué du pH durant les premières minutes par rapport au jus d'orange. Puis, après cette période initiale, les deux boissons acides ont entraîné une récupération similaire et lente du pH à sa valeur physiologique. Lorsque ces mêmes sujets ont eu une diminution de sécrétion salivaire induite (bouche sèche), la courbe pH/temps a eu le même aspect que précédemment mais l'ASC était significativement plus élevée dans les conditions de sécheresse buccale ce qui montre une chute du pH plus importante avec les sodas lorsque le taux de salive est faible.

Une autre étude[152] a porté sur la mesure du pH de la salive et de la plaque dentaire chez dix volontaires adultes sains. Les individus se sont rincés la bouche avec 10 millilitres de Coca-Cola® pendant 30 secondes, puis le pH a été mesuré à six reprises au-cours de la demi-heure qui a suivi. L'eau distillée a servi de témoin. Les résultats montrent que le Coca-Cola® abaisse le pH salivaire de 6,81 à 5,94 et celui de la plaque dentaire de 6,97 à 6,28. La plus forte augmentation d'acidité a été notée à 5 minutes.

Puis, le suivi[153] de 39 étudiants consommant 5 à 6 fois du Coca-Cola® par jour pendant deux semaines a révélé une baisse du pH salivaire durant les minutes qui suivent l'ingestion sans induire une modification de la composition de la salive, au niveau du calcium, du fluor et des phosphates, éléments potentiellement cariogènes.

Toutes ces études montrent donc que le Coca-Cola® abaisse le pH de la cavité buccale, ce qui peut favoriser le phénomène de cariogenèse. Les autres sodas qui ont une acidité similaire à celle du Coca-Cola® auraient une action semblable. Lorsque le Coca-Cola® est bu, il ne reste pas longtemps dans la bouche mais cette acidité couplée au taux de sucre de la boisson favorise les caries. Ce phénomène est accentué par une consommation régulière dans la journée de soda avec des ingestions trop rapprochées qui empêchent le phénomène de reminéralisation (Chapitre 4 ; 2.2).

L'acide phosphorique contenu dans les boissons à base de cola a une action dissolvante de l'émail ce qui peut favoriser le processus carieux. Une consommation de Coca-Cola®, Pepsi-Cola® ou autre peut donc augmenter l'incidence des caries chez les personnes qui en consomment régulièrement au-cours de la journée et qui auraient une hygiène bucco-dentaire insuffisante.

4.1.1.2 Le cas du Coca-Cola® Light

L'étude[151] sur les rats de 2007 a montré que le Coca-Cola® abaissait le pH les premières minutes suivant le rinçage de la bouche avec la boisson. Le pH revenait ensuite à la normale de façon lente. En ce qui concerne le Coca-Cola® Light, les résultats ont montré une baisse de pH au-cours des premières minutes mais un retour rapide à l'état initial. De plus, l'ASC était nettement plus faible qu'avec le Coca-Cola® classique ce qui indique une chute de pH moins importante avec la formule Light.

Cette différence peut s'expliquer par plusieurs hypothèses :

- le Coca-Cola® Light ne contient pas de sucres mais des édulcorants ce qui lui confère une adhérence moindre à la surface dentaire (Chapitre 4 ; 2.2),

- le Coca-Cola® Light contient dans sa recette de l'acide phosphorique et de l'acide citrique contrairement au Coca-Cola® qui ne contient que de l'acide phosphorique,

- le Coca-Cola® Light a un pH légèrement supérieur à la boisson classique,

- le Coca-Cola® Light contient de l'aspartame dont l'hydrolyse libère de la phénylalanine. Or, cet acide aminé pourrait avoir un effet tampon, ce qui neutraliserait en partie l'acidité de la boisson gazeuse[133].

En conclusion, les colas, qu'ils soient « Light » ou pas, peuvent favoriser la cariogenèse. Il est donc conseiller de ne pas en abuser, de se brosser les dents après chaque consommation sucrée et d'avoir une bonne hygiène bucco-dentaire au-cours de la journée. Si ces règles de base sont respectées, il n'y a pas de soucis à consommer du Coca-Cola® ou du Pepsi-Cola®.

4.1.2 L'acide phosphorique et le système rénal

Les boissons gazeuses au cola sont acides (Coca-Cola® - pH = 2,5 ; Pepsi-Cola® - pH = 2,4 ; Dr Pepper - pH = 2,9 ; Coca-Cola® Light – pH = 3,4 …) à cause de leur composition en acide phosphorique.

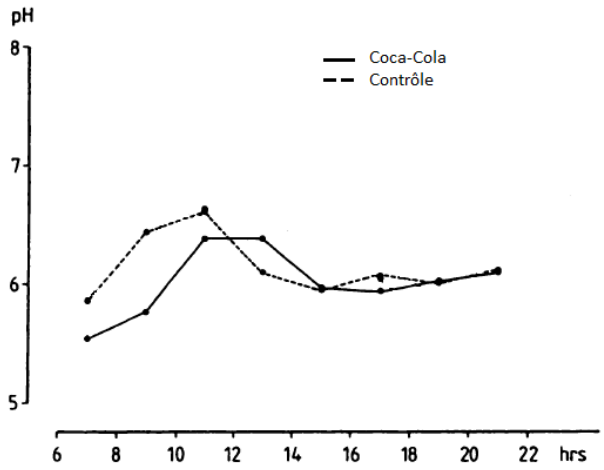
Cette acidité modifie le pH des muqueuses buccales mais modifie-t-elle également celui des urines ?

De plus, une telle acidité peut-elle jouer un rôle sur la formation de calculs rénaux, en association à d'autres facteurs apportés par ces boissons ?

4.1.2.1 Le Coca-Cola® et l'acidité de l'appareil urinaire

Une étude de 1986 des Pays-Bas[154] a évalué l'effet de plusieurs boissons, dont le Coca-Cola®, sur l'excrétion urinaire d'acide. Pour cela, 25 volontaires sains (9 hommes et 16 femmes), âgés de 22 à 44 ans, ont bu 1,5 à 2 litres d'une des boissons étudiées entre 8 et 10 heures du matin. Pendant le reste de la journée, seuls l'eau et le thé étaient autorisés ainsi que le pain, les biscuits, le riz et le sucre avec un apport de 1800 kcal au total. Ce régime a permis de minimiser l'apport de protéines et d'acides au-cours de la journée test. Pendant les 24 heures qui ont suivies, les urines ont été recueillies toutes les deux heures afin de mesurer leur volume, leur pH et de calculer la sécrétion d'acide urinaire. Pour ce dernier paramètre, les chercheurs ont déterminé la concentration en acide titrable et en ammoniaque, ont additionné les deux valeurs pour en soustraire celle de la quantité de bicarbonates excrétée.

L'influence de la boisson sur l'acidité des urines est au maximum au-cours de la première partie de la journée test. En effet, l'étude des 14 premières heures a l'avantage d'exclure la production d'acide nocturne dans les urines à jeun.



Graphique 8 – Influence du Coca-Cola® sur l'acidité des urines

Le pH urinaire est resté compris entre 5,5 et 6,4 avec le Coca-Cola® et entre 5,8 et 6,6 avec l'eau ou le thé pendant les 14 premières heures. L'ingestion de deux litres de soda pendant deux heures augmente de manière significative la sécrétion d'acide urinaire en comparaison aux valeurs normales et au groupe contrôle. Il est à noter qu'il n'y a pas de relation entre le pH de la boisson et celui de l'urine, puisque les quatre sujets qui ont consommé du jus d'orange entre 8 et 10 heures ont eu un pH urinaire supérieur à 7 entre 11 heures et 18 heures de la journée. Le jus d'orange, boisson acide, a donc provoqué une alcalinisation des urines contrairement à ce qui pourrait être attendu.

Boisson	Acide titrable (mEq)	Ammoniaque (mEq)	Acide total (mEq)
Contrôle (eau, thé)	16	23	49,5
Coca-Cola®	45	60	105
Jus d'orange	8	11	23,5
Yaourt	39	43	82
Babeurre (lait battu)	39	42	64

Tableau 46 – L'excrétion urinaire acide après consommation de diverses boissons

Avec le Coca-Cola®, il y a un fort taux d'excrétion urinaire d'ammoniaque (60 mEq contre 23 mEq avec le groupe témoin). Cette grande valeur s'explique par la forte présence d'acide phosphorique dans le soda. En effet, l'acide phosphorique H_3PO_4 entraîne une excrétion urinaire des ions hydrogènes sous la forme d'ions ammonium NH_4^+. Les autres colas, qui contiennent également de l'acide phosphorique, le Pepsi-Cola®, le Dr Pepper®, le Cola Carrefour® et autres, peuvent donc mener au même résultat et donc à une excrétion acide urinaire.

Cette acidification des urines après consommation de soda peut avoir des conséquences sur l'élimination urinaire des médicaments ainsi que sur leur toxicité. En effet, certaines molécules acides ou basiques ne sont solubles qu'à un certain pH et ne peuvent donc être éliminées que dans certaines conditions. C'est le cas par exemple de l'indinavir ou du méthotrexate dont une acidification des urines va permettre à l'un d'être éliminé et va entraîner pour l'autre sa précipitation et donc une toxicité.

- L'indinavir, CRIXIVAN®

L'indinavir est une molécule de la famille des antiprotéases, prescrite pour le traitement de l'infection par le VIH. Ce médicament a une faible solubilité dans l'eau mais cette dernière augmente en même temps que la valeur du pH diminue. Ainsi, en milieu alcalin, l'indinavir précipite ce qui entraîne comme effet indésirable des lithiases des voies urinaires pouvant être à l'origine de coliques néphrétiques par la suite. C'est pour cela qu'un apport hydrique d'au-moins 1,5 litre par jour est recommandé par le Dorosz© pour éviter la formation de calculs rénaux[85]. De plus, des auteurs conseillent de boire régulièrement du Coca-Cola® pour acidifier les urines et donc augmenter la solubilité de la molécule dans les urines afin d'éviter sa précipitation et de favoriser son élimination. Dans ce cas-là, l'acidification urinaire par les sodas a un effet favorable sur le traitement médicamenteux.

- Le méthotrexate, METHOTREXATE®, IMETH®, NOVATREX®, METOJECT®

Le méthotrexate est un antimétabolite, et plus précisément un antifolique, prescrit en cancérologie et en rhumatologie. Ce traitement à fortes doses possède un risque de néphrotoxicité. Or, le méthotrexate et son métabolite le 7-OH-méthotrexate sont nettement plus solubles en milieu basique. C'est pourquoi, il est fondamental d'alcaliniser les urines avant d'administrer le traitement afin de faciliter l'excrétion de la molécule et d'éviter sa précipitation intra-tubulaire. Pour cela, une injection de bicarbonates est effectuée au préalable. Il est ainsi logique qu'une acidification des urines par du Coca-Cola® ou un autre cola est contre-indiquée lors d'un traitement anticancéreux à fortes doses de méthotrexate afin de diminuer tout risque de néphrotoxicité[85].

4.1.2.2 Le Coca-Cola® et les calculs rénaux

La concentration plasmatique et l'excrétion urinaire de certains éléments chimiques, comme le calcium, les oxalates, les phosphates et l'acide urique, favorisent la formation de calculs rénaux tandis que d'autres, tels que le magnésium et les citrates, inhibent leur formation. Weiss et ses collègues[155] ont mesuré la teneur urinaire de ces éléments, avant et après ingestion de Coca-Cola®, chez quatre volontaires sains. Ainsi, après 48 heures préalables sans consommation de Coca-Cola®, ces sujets ont tenté de boire trois litres de soda par jour au-cours des deux journées qui ont suivies. L'un d'eux n'a réussi à en ingérer que deux litres. Les résultats ont été les suivants :

- une diminution de 2,6 mg/jour en moyenne de la fuite urinaire de magnésium,
- une diminution de 122 mg/jour en moyenne de l'excrétion urinaire de citrates,
- une augmentation de 8,3 mg/jour en moyenne de l'oxaliurie.

Les deux dernières observations n'ont été constatées que chez les trois participants qui ont réussi à boire trois litres de Coca-Cola® en 48 heures. Or, une forte excrétion d'oxalates urinaires favorise la formation de calculs d'oxalate de calcium et une excrétion urinaire de magnésium et de citrates diminue l'effet protecteur de ces éléments sur la formation de ces calculs rénaux. Le Coca-Cola® aurait donc un effet néfaste sur le système rénal.

Deux autres études ont montré que le Coca-Cola® augmenterait la calciurie chez les rats et les hommes, ce qui favoriserait la formation de lithiases calciques.

Lors d'épisodes répétés de calculs rénaux, un régime pauvre en oxalates est recommandé. La consommation de Coca-Cola® serait associée à une augmentation du risque de lithiases urinaires malgré l'absence d'oxalates dans la boisson. En effet, une étude épidémiologique[156] portant sur 1009 hommes âgés 18 à 75 ans a révélé une augmentation du risque de récidive chez ceux qui ont bu au-moins 160 millilitres par jour de boisson gazeuse à base de cola.

Selon Rodgers, le Coca-Cola® favoriserait la formation de calculs rénaux en augmentant l'excrétion urinaire d'oxalates et en abaissant également le pH de l'urine à cause de la forte teneur de la boisson en acide phosphorique. L'augmentation accrue de l'excrétion urinaire de calcium peut, de la même façon, être mise en cause. Cette fuite calcique serait la conséquence de la présence de saccharose, de fructose et de caféine dans les sodas. De plus, le fructose a été relié à une augmentation de l'excrétion d'oxalates et d'acide urique. L'association du risque accru d'acide urique à une diminution du pH urinaire est tout à fait favorable à la formation de calculs rénaux[157].

En conclusion, les personnes qui ont des épisodes répétés de lithiases urinaires doivent modérer leur consommation de Coca-Cola® et de tout autre cola puisque ces sodas favoriseraient la formation de calculs urinaires oxalo-calciques. La présence du sucre et de la caféine dans ces boissons augmentent la calciurie et l'oxaliurie, ce qui suggère que les sodas « Light » sans caféine auraient un moindre effet sur les lithiases urinaires.

4.1.3 L'acide phosphorique et le système digestif

L'acidité des colas pourrait avoir des effets indésirables sur l'appareil digestif. En effet, l'acide phosphorique peut abaisser le pH œsophagien et/ou gastroduodénal, ce qui est déconseillé en cas de pathologies digestives comme les ulcères ou le reflux gastro-œsophagien. De même, une alimentation acide peut avoir un effet sur la digestion.

4.1.3.1 Les colas et la vidange gastrique

Lors de l'ingestion de solutions acides, l'évacuation gastrique diminue. En effet, des réflexes gastriques inhibent la libération du contenu gastrique dans le duodénum lorsque les acides alimentaires modifient le pH gastrique entre 3,5 et 4. Pour rouvrir le pylore et contracter l'estomac pour éjecter le bol gastrique dans le duodénum, un laps de temps est nécessaire, correspondant à la neutralisation du contenu gastrique par des sucs alcalins sécrétés par l'estomac.

Après l'ingestion d'une cannette de Coca-Cola®, le pH intra-duodénal diminue en-dessous de 4 pendant un certain temps. La vidange gastrique est donc diminuée.

Ce phénomène a un intérêt pour le traitement des vomissements (Chapitre 3 ; 1.2.3), mais pour un état physiologique normal, le ralentissement de la vidange gastrique n'est pas bénéfique. En effet, la digestion est ralentie ce qui entraîne des effets de pesanteur gastrique, une lourdeur de l'estomac, un inconfort épigastrique, des possibles ballonnements, des nausées, un retard d'absorption des nutriments… À long terme, une vidange gastrique constamment ralentie peut provoquer un amaigrissement et/ou une déshydratation. Il faut donc modérer sa consommation de soda.

4.1.3.2 Les colas, le reflux gastro-œsophagien et l'ulcère œsophagien

Rubinstein et ses collègues[158] ont étudié l'effet de l'ingestion de plusieurs boissons acides sur l'œsophage : le Coca-Cola® (pH = 2,5), le vin rouge (pH = 3,9), le whisky (pH = 2,7) ainsi qu'une solution d'acide chlorhydrique au même pH que le Coca-Cola®. Pour cela, ils ont mesuré le pH et la différence de potentiel trans-épithélial œsophagien chez dix volontaires sains qui ont bu 250 millilitres de soda ou de vin rouge, ou 60 millilitres de whisky.

En conditions basales, le pH des muqueuses œsophagiennes est de 6,8. La consommation de 250 millilitres de Coca-Cola® a diminué le pH œsophagien à 5,5 ± 0,8. Cependant, cette valeur correspond au pH œsophagien moyen au-cours de l'heure qui a suivi l'ingestion du soda. Les valeurs du pH en fonction du temps n'ont pas été communiquées par les auteurs. Or, l'exposition acide de l'œsophage se définit comme le temps passé à un pH inférieur à 4. Ces résultats ne permettent donc pas d'apprécier cette exposition.

En ce qui concerne les valeurs de la différence de potentiel trans-épithélial œsophagien, l'ingestion de Coca-Cola® les a diminuées. Cette baisse peut traduire une atteinte de l'intégrité des muqueuses œsophagiennes de façon non confirmée, puisque tous les scientifiques n'approuvent pas la validité de ce paramètre.

Ces résultats peuvent être expliqués par le passage de la solution acide dans l'œsophage, mais cette explication présente des limites quant au fait que le pH a été diminué pendant une heure. De plus, des solutions encore plus acides que le Coca-Cola®, c'est-à-dire le whisky et l'acide chlorhydrique dilué n'ont eu aucun effet sur le pH œsophagien. La solution d'acide chlorhydrique, pourtant au même pH que le Coca-Cola®, n'a pas eu les mêmes actions sur l'œsophage. Les auteurs suggèrent que l'irritation des muqueuses œsophagiennes pourrait être provoquée par les additifs du Coca-Cola® ou par des changements de sécrétion des ions chlores Cl^-.

L'acidité a un effet néfaste reconnu pour les troubles œsophagiens. Mais dans le cas du Coca-Cola®, l'action de l'acide phosphorique serait renforcée et peut-être même effacée par celle du gaz carbonique et de la caféine. En effet :

- le dioxyde de carbone provoque une augmentation de la pression dans l'œsophage, une distension des parois ainsi qu'une relaxation du sphincter inférieur[159], ce qui crée un reflux gastro-œsophagien (RGO), c'est-à-dire une remontée du contenu gastrique acide dans le bas œsophage, d'où une diminution du pH œsophagien,
- la caféine, d'après certains auteurs, peut abaisser le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage.

Ces deux composants peuvent donc faciliter un reflux entraînant une acidité œsophagienne, elle-même pouvant être à l'origine de symptômes dyspeptiques évoluant à long terme vers une œsophagite peptique voire un ulcère œsophagien.

Les autorités sanitaires recommandent ainsi aux personnes sujettes au reflux-gastro-œsophagien d'éviter de consommer des boissons gazeuses acides du type Coca-Cola®, Pepsi-Cola® ou autres.

4.1.3.3 Les colas et l'ulcère gastrique

Plusieurs études ont été menées afin d'étudier l'influence du Coca-Cola® sur l'acidité gastrique.

Une première étude[160] a consisté à donner 100 millilitres de Coca-Cola® à des chiens. Les résultats ont permis d'en déduire que la consommation de soda chez le chien n'a pas eu d'effets sur la sécrétion d'acide gastrique et sur la libération de gastrine dans le plasma, la gastrine étant un polypeptide produit dans le pylore et stimulant la sécrétion d'acide chlorhydrique par l'estomac.

Une deuxième étude[161], cette fois chez l'homme, a eu pour objet de mesurer le pH gastrique chez six sujets sains de 20 ans ayant bu 360 millilitres de Coca-Cola® frais. Les mesures ont été effectuées six fois par minute pendant une heure, le bol gastrique a ensuite été aspiré, puis le pH a continué à être calculé toutes les quinze minutes pendant deux heures et demie. Au total, la sécrétion d'acide gastrique a été augmentée lors de l'ingestion du Coca-Cola® contrairement à l'eau distillée, le pic d'acidité étant une demi-heure après la consommation de la boisson gazeuse. Cette étude a comparé l'effet de neuf boissons, et le Coca-Cola® apparaît avoir un effet similaire au café et aux autres sodas sur la stimulation de la sécrétion acide de l'estomac. La caféine pourrait alors expliquer ce phénomène. En effet, 250 à 500 milligrammes de caféine augmentent la sécrétion d'acide gastrique mais ici, l'ingestion de 360 millilitres de Coca-Cola® ne correspond qu'à une quantité de 32 milligrammes de caféine. Elle ne peut donc pas être la seule responsable, du même fait que le Seven Up®, soda sans caféine, a donné les mêmes résultats que le Coca-Cola® sur le pH gastrique.

Ces deux études montrent des résultats opposés mais leurs conditions sont différentes : l'une a été réalisée sur des chiens et l'autre sur des humains puis la quantité de soda administrée n'était que de 100 millilitres dans la première alors qu'elle était de 360 millilitres dans la seconde.

Une autre étude[158], déjà citée dans le paragraphe précédent, a évalué le pH et la différence de potentiel électrique trans-épithélial gastrique après ingestion de 250 millilitres de Coca-Cola® ou de vin rouge, ou de 60 millilitres de whisky chez dix sujets sains âgés en moyenne de 29 ans. Rubinstein a alors montré que le pH gastrique était inchangé (pH = 1,3±0,4 en conditions basales) mais que la différence de potentiel était diminuée, traduisant alors une atteinte des muqueuses gastriques.

Ces études permettent de déduire que 250 millilitres de Coca-Cola® ne sont pas suffisants pour modifier le pH de l'estomac alors que 360 millilitres de soda augmentent la sécrétion d'acide gastrique. Cette acidité pourrait enclencher à long terme le processus de genèse d'ulcère gastrique.

D'autre part, la diminution de la différence de potentiel trans-épithélial gastrique sans effets sur le pH de l'estomac, suggérerait l'action d'autres composants du Coca-Cola® autres que l'acide phosphorique. En effet, une solution d'acide chlorhydrique dont le pH est identique à la boisson gazeuse n'a pas eu la même action sur l'estomac.

Enfin, une dernière étude[162] a analysé l'interaction entre la consommation de Coca-Cola® et la prolifération de la muqueuse gastrique par une méthode de cytométrie de flux. Pour cela, seize étudiants volontaires sains ont subi une endoscopie de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum, le matin à jeun, puis ils ont bu 200 millilitres de Coca-Cola® un jour plus tard après douze heures de jeûne nocturne. Une heure après, ils ont subi de nouveau une endoscopie digestive afin d'évaluer les dommages de la muqueuse gastrique à partir de biopsies prélevées depuis l'antre. Les résultats endoscopiques ne montrent pas de différence entre avant et après l'ingestion de Coca-Cola®. Au contraire, l'analyse par cytométrie de flux a révélé que 200 millilitres de soda inhibent l'index de prolifération des cellules de la muqueuse gastrique en bloquant leur cycle mitotique à la frontière des phases G_1 et S de la synthèse de l'ADN. Cet index était diminué de façon significative une heure après la consommation de Coca-Cola®.

En conclusion, l'acidité du Coca-Cola® du fait de sa forte teneur en acide phosphorique, l'action de certains composants de la boisson sur l'acidité gastrique ainsi que la stimulation de la sécrétion d'acide gastrique après ingestion d'une certaine quantité de soda font que le Coca-Cola® a une action délétère sur les muqueuses gastriques. Tous ces phénomènes peuvent mener, à une certaine échelle, à la formation d'ulcères gastriques.

4.1.3.4 Les colas et l'ulcère duodénal

L'acidité duodénale joue un rôle fondamental dans la genèse d'ulcères duodénaux. De plus, chez 30% des sujets présentant ce type d'ulcère, une hypersécrétion d'acide gastrique est retrouvée.

Précédemment, il a été montré qu'une cannette de Coca-Cola® stimulait la sécrétion d'acidité de l'estomac. Ainsi, les colas pourraient favoriser l'ulcérogenèse duodénale. Mais ces boissons, ayant une acidité importante à cause de la haute teneur en acide phosphorique, peuvent-elles intervenir dans ce phénomène en agissant sur le pH du duodénum ?

C'est ce qu'a essayé d'étudier Mc Cloy et ses collègues chercheurs au-cours d'une expérience[163].

Ces scientifiques ont ainsi évalué l'effet du Coca-Cola®, mais aussi celui du tabac, d'un repas et de la cimétidine (antiulcéreux anti-sécrétoire de la famille des antihistaminiques H_2) sur le pH duodénal. Deux groupes constituaient cette étude : un groupe de huit sujets témoins âgés en moyenne de 31 ans et un groupe de onze patients de 41 ans en moyenne et présentant un ulcère duodénal : cinq d'entre eux suivaient un traitement de cimétidine. Après une nuit de jeûn, le pH duodénal a été mesuré à l'aide d'une électrode toutes les 10 à 20 secondes pendant une heure pour déterminer les valeurs d'acidité en conditions basales. Puis, les patients ont ingéré un petit déjeuner classique et trois heures et demie après, ils ont bu 300 millilitres de Coca-Cola®. Le test a duré en tout cinq heures. Pour les cinq patients ulcéreux, traités depuis au-moins une semaine, ils ont pris leur médicament une à trois heures avant le test ainsi qu'au début du repas.

Sur la globalité du test, il n'y a pas eu de différences significatives entre les sujets témoins et ceux atteints d'ulcère duodénal en ce qui concerne les variations de pH. Après l'ingestion d'un repas, il y a eu dans les deux groupes une baisse du pH duodénal. Mais pour les patients ulcéreux, il y a eu, en plus, une augmentation significative de l'exposition acide, c'est-à-dire du pourcentage de temps passé à un pH inférieur à 4, puis paradoxalement, plus de périodes d'alcalinisation à un pH supérieur à 6. Après la consommation de Coca-Cola®, il y a eu une baisse du pH duodénal ainsi qu'une augmentation des périodes d'acidification et une réduction des périodes d'alcalinisation duodénales dans les deux groupes de sujets.

Les effets observés avec le Coca-Cola® ne sont pas le prolongement des effets du repas puisqu'entre les deux, le pH duodénal est revenu aux valeurs normales basales au-cours d'un laps de temps. En fait, le Coca-Cola® augmente le volume gastrique : il y a addition du volume du soda et du volume des sucs gastriques tout en rajoutant la sécrétion d'acide gastrique stimulée par le Coca-Cola®. Or, l'augmentation du volume gastrique acide augmente le temps de neutralisation acido-basique du chyme au niveau du duodénum. De plus, les auteurs estiment que la capacité tampon de l'acide phosphorique, combinée à celle du sucre et du gaz carbonique, permet d'absorber les ions hydrogènes au niveau gastrique, mais qu'elle augmente au contraire leur libération dans le duodénum d'où une chute importante du pH duodénal après consommation de cola. Cette acidité duodénale finale favoriserait le développement d'ulcères duodénaux.

4.1.3.5 Conclusion

Le Coca-Cola® n'agit peut-être pas directement par son pH acide induit par son fort taux d'acide phosphorique sur le système digestif, mais, il contribue à instaurer un environnement plus acide au niveau de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum, ce qui aggrave le reflux gastro-œsophagien et favorise l'ulcérogenèse à ces niveaux digestifs.

4.1.4 L'acide phosphorique et le métabolisme phosphocalcique

Le Coca-Cola® et les autres colas contenant une forte quantité d'acide phosphorique sont très pauvres en calcium (taux quasiment nul) et au contraire très riches en phosphore. Or, ces deux éléments ont une action primordiale sur le métabolisme osseux. Il est alors judicieux d'envisager que les sodas à base de cola ont un effet néfaste sur la minéralisation des os.

Jacobsson a comparé en 2008 l'effet d'une boisson gazeuse contenant du phosphore, le Coca-Cola® avec celui d'une boisson gazeuse n'en contenant pas, le Fanta®, sur le système osseux de rongeurs[164]. Les résultats ont montré qu'après consommation du Coca-Cola®, il y a eu une absorption osseuse accrue du traceur scintigraphique et une absorption réduite au-niveau des tissus mous. Les boissons gazeuses comportant de l'acide phosphorique auraient donc une activité métabolique sur l'os.

Ainsi, le Coca-Cola® a-t-il une réelle influence sur la densité osseuse et le risque de fracture des os ? Agit-il avec la même intensité et de la même manière chez les individus en croissance et les personnes plus âgées, notamment les femmes ménopausées ?

4.1.4.1 Les colas et les fractures osseuses chez les enfants et les adolescents

Wyshak et Frisch[165] ont étudié la relation entre la consommation de boissons gazeuses, ainsi que d'autres aliments, et le risque de fractures osseuses. Pour cela, ils ont questionné 76 filles et 51 garçons âgés entre 8 et 16 ans, sur leurs antécédents médicaux et leurs habitudes alimentaires (116 items). Les résultats ont montré une forte corrélation entre la consommation de boissons au cola et le risque de survenue de fractures osseuses, surtout chez les filles. La relation était moins importante lorsque toutes les boissons gazeuses, sans exception, étaient prises en compte et elle était quasiment nulle si les boissons au cola étaient exclues.

Puis, aucune différence n'a été observée entre les sodas contenant de la caféine et ceux n'en ayant pas. Il n'y aurait donc aucune relation entre la consommation de caféine et le risque de fracture osseuse chez les enfants et les adolescents. La fragilité osseuse infantile ne serait alors pas due à la caféine, qui n'est consommée qu'en de faibles quantités (65 mg/jour environ) mais elle serait favorisée par l'acide phosphorique.

De plus, de forts apports alimentaires en calcium ainsi qu'un rapport calcium/phosphore élevé, ont eu des effets protecteurs sur les fractures osseuses. Or, le Coca-Cola® a un rapport quasiment nul et la consommation de lait ou d'autres produits lactés diminue au profit des boissons gazeuses. Ces phénomènes sont importants pour la santé publique, notamment pour les filles, qui, à l'âge adulte, ont une prédisposition à l'ostéoporose beaucoup plus élevée que les hommes.

Dans une seconde étude[166] de 1995, des chercheurs grecs ont évalué le lien entre le risque de fractures osseuses chez des enfants et la consommation de produits laitiers riches en calcium ou de boissons non alcoolisées comme les colas, ainsi que l'activité physique, le poids, le niveau socio-économique de la famille (51 items en tout). Pour cela, ils ont formé un groupe d'écoliers âgés entre 7 et 14 ans (74 garçons et 26 filles) présentant des fractures simples des extrémités et sans état métabolique justifiant d'une fragilité osseuse, qu'ils ont comparé avec un groupe contrôle de cent autres enfants.

Les résultats ont montré un plus grand risque de fracture osseuse chez les enfants consommant des boissons gazeuses à base de cola ainsi que chez ceux ayant plus d'activités sportives. Les auteurs suggèrent, pour le deuxième constat, qu'une plus grande pratique sportive est associée à un besoin de réhydratation plus intense et donc à une consommation de sodas plus importante. Cette hypothèse semble toutefois farfelue, puisqu'il est plus envisageable que les enfants boivent de l'eau ou des boissons autres que le cola après une séance de sport. L'élévation du risque de fracture, dans ce cas, serait plutôt associée à une plus grande exposition à des efforts physiques ou à des chutes menant à des blessures comme des fractures osseuses par exemple.

Cette étude, comme la précédente, estime que la caféine ne jouerait pas un rôle dans cette augmentation de risque de fracture lors de la consommation de colas. Cette corrélation est-elle retrouvée chez les femmes d'âge mûr ?

4.1.4.2 Les colas et la fragilité osseuse chez les femmes ménopausées

Une étude épidémiologique[167] de 1993 a évalué l'influence de facteurs hormonaux et alimentaires sur la densité osseuse chez les femmes en pré- ou en ménopause. Pour cela, ils ont constitué un groupe de 281 femmes du Massachusetts âgées entre 50 et 60 ans, avec des ovaires intacts et sans traitement œstrogène actuel, et les ont questionnées sur leurs antécédents médicaux, leur activité physique, leur tabagisme, leur consommation d'alcool et leur alimentation (116 items au total). Ils ont ensuite mesuré la densité osseuse de l'extrémité distale de leur radius afin de mettre en évidence certaines corrélations.

Des relations positives existent alors entre la densité osseuse et les apports nutritionnels en calcium, rétinol, vitamines C et D. Aucun rapport n'a été trouvé entre les apports élevés en phosphore et l'état osseux. Au contraire, la caféine a été négativement associée à la densité osseuse qu'elle soit présente dans le café (-3,42 g/cm²/tasse/jour), dans le thé (-2,85 g/cm²/tasse/jour) ou dans les colas avec caféine (- 0,14 g/cm²/cannette/jour). Cette relation est inexistante lors de la consommation de cola sans caféine. D'après ces données, la caféine serait un déterminant sur la densité osseuse.

Cette étude diffère de la précédente au niveau des résultats obtenus. Mais, premièrement, dans cette seconde analyse, les personnes questionnées sont des femmes plus âgées, en péri-ménopause contrairement à l'autre où il s'agissait d'enfants et d'adolescents. Secondement, cette étude rapporte une consommation de caféine beaucoup plus importante que dans la première : 316 mg/jour contre 65 mg/jour. Ainsi, pour les femmes ménopausées ou proches de l'être, la caféine est un facteur néfaste pour la densité osseuse. Elle jouerait un rôle important sur la fragilité du squelette osseux, augmentant alors le risque de fracture des os.

Afin de confirmer le rôle de la caféine et non de l'acide phosphorique sur la densité osseuse des femmes ménopausées, Harris et Dawson-Hughes[168] ont examiné, en 1994, les effets d'une consommation de caféine sur les taux de variation de la densité minérale osseuse (DMO) sur un groupe de 205 femmes ménopausées et en bonne santé. Il en a résulté que pour les femmes ayant un apport quotidien élevé en calcium, supérieur à 744 milligrammes par jour, la consommation en caféine n'a pas d'influence sur la DMO. Au contraire, parmi les femmes qui consomment moins de produits riches en calcium, celles qui ont un apport important de caféine, supérieur à 450 milligrammes par jour, ont eu une perte osseuse plus grande que celles consommant moins de caféine, c'est-à-dire de 0 à 419 milligrammes par jour. En conclusion, la consommation de deux à trois tasses de café peut accélérer la perte osseuse de la colonne vertébrale et du corps entier notamment chez les femmes ayant un apport calcique inférieur à la dose quotidienne recommandée de 800 milligrammes par jour.

La caféine aurait en fait un effet calciurétique[84]. En effet, sur un groupe de 77 femmes âgées de 31 à 78 ans, la consommation d'une boisson caféinée (6 mg/kg) accroît l'élimination urinaire du calcium dans les deux heures qui suivent l'ingestion contrairement à la consommation de la même boisson sans caféine. Cela s'explique par la diminution de la réabsorption rénale du calcium.

Une augmentation des pertes rénales de calcium est susceptible de modifier le bilan calcique ce qui peut avoir des effets délétères sur le métabolisme osseux et engendrer une fragilité et des fractures osseuses.

En conclusion, chez les femmes ménopausées, une consommation de Coca-Cola® a un effet néfaste sur la densité osseuse à cause de la présence de la caféine dans la boisson qui perturbe le bilan calcique. Les apports importants en phosphore, engendrés par l'acide phosphorique du soda, ne modifient pas, chez cette population de femmes, le bilan calcique. Inversement, chez les enfants et les adolescents, qui ont certes une consommation de caféine moindre, l'acide phosphorique joue un rôle sur le métabolisme osseux en modifiant le rapport calcium/phosphore. La consommation de cola à base d'acide phosphorique augmente donc le risque de fracture des os chez les jeunes.

4.1.4.3 Les colas et les crises de tétanies hypocalcémiques chez l'enfant [169]

Il a été décrit le cas de cinq enfants qui ont consommé de grandes quantités de soda et qui ont présenté ensuite une tétanie hypocalcémique. L'arrêt de la consommation de ces boissons gazeuses a entraîné la disparition de ces anomalies biochimiques et cliniques. D'autre part, parmi 43 enfants qui ont bu au minimum un litre et demi de soda, 18 d'entre eux, soit 42%, ont eu une hypocalcémie (calcémie inférieure à 2,1 mmol/L). L'hypothèse d'un lien de causalité entre l'ingestion de colas et l'hypocalcémie a alors été posée. Une concentration plasmatique insuffisante en calcium peut provoquer une tétanie et des convulsions, mais également une diminution du développement intellectuel, un œdème papillaire, une malabsorption intestinale, des troubles cardio-vasculaires pouvant entraîner une insuffisance cardiaque congestive aboutissant au pire des cas à un arrêt cardiaque.

Une étude a évalué l'influence des boissons gazeuses contenant de l'acide phosphorique sur l'apparition d'une hypocalcémie en comparant la consommation d'un litre et demi de soda par semaine chez 57 enfants ayant un taux sérique de calcium inférieur à 2,2 mmol/L et chez 171 enfants contrôles ayant un taux supérieur ou égal à 2,2 mmol/L. Les enfants ont bu entre 1,5 et 3 litres de soda par semaine, ce qui représente un à deux verres par jour, ce qui est tout à fait cohérent avec une possible consommation quotidienne habituelle. Les colas contenant de l'acide phosphorique constituent un apport en phosphore qui pourrait induire une hypocalcémie. La dose maximale autorisée par les autorités de santé est de 500 mg/L alors que le Coca-Cola® en contiendrait moins de 200 mg/L, ce qui ne ferait pas du soda une source de phosphore exogène capable de provoquer une concentration sérique de calcium trop basse.

Cependant, dans cette étude, une association significative a été mise en évidence entre la consommation de soda et l'hypocalcémie chez les enfants. L'apport de phosphate exogène entraînerait une hyperphosphatémie provoquant à son tour une hypocalcémie. En fait, le mécanisme d'action serait que l'hyperphosphatémie inhibe l'α_1-hydroxylase, enzyme responsable de la formation de la vitamine D_3 dont le rôle est de fixer le calcium plasmatique aux os. L'inhibition de la synthèse de vitamine D_3 bloque ainsi la résorption calcique osseuse et provoque la précipitation de complexes calcium-phosphore dans les tissus mous, d'où une hypocalcémie. Indépendamment, les charges d'ions hydrogènes libérés par l'acide phosphorique peuvent induire une acidose métabolique, favorisant l'hypocalcémie, qui peut à son tour induire des crises de tétanie.

L'étude a également suivi 17 enfants qui buvaient au-moins quatre bouteilles de soda par semaine et qui ont arrêté pendant un mois leur consommation. Au-bout des 30 jours, les mesures biochimiques ont montré une augmentation du calcium sérique et une chute du phosphore plasmatique.

La consommation de Coca-Cola® ou autre cola, favoriserait donc le développement d'une hypocalcémie et entretiendrait l'hypocalcémie déjà présente chez les enfants. Ces sodas auraient donc une répercussion sur le métabolisme osseux et sur les tétanies infantiles. Cela serait dû à l'acide phosphorique. Mais bien plus que l'apport de phosphore important, ce serait la diminution du rapport calcium/phosphore provoquée par le remplacement des boissons lactées riches en calcium par les sodas qui pourrait être responsable d'une hypocalcémie.

Le paragraphe suivant apportera des précisions sur l'action de l'acide phosphorique sur le métabolisme phosphocalcique, en particulier chez les jeunes : les enfants et les adolescents.

4.1.4.4 Les colas et le métabolisme phosphocalcique

En 1998, des chercheurs ont tenté de déterminer[170] les effets biochimiques de la consommation de boisson gazeuse contenant de l'acide phosphorique sur un groupe de 14 rats adultes et un autre de 14 jeunes rats en pleine croissance. La moitié de chaque groupe a reçu de l'eau (sujets contrôles) tandis que la deuxième moitié a bu du Coca-Cola® à volonté pendant une semaine. L'urine de chaque animal a ensuite été recueillie sur une période de 24 heures afin de mesurer les taux de phosphate et de calcium entre autres. Puis, une ponction aortique a permis de déterminer le pH et les niveaux d'hormone parathyroïdienne, de vitamine D, de calcium et de phosphate.

Les résultats ont montré une différence selon la boisson proposée aux animaux - l'eau ou le Coca-Cola® - et selon la catégorie de rats - les adultes ou les jeunes en pleine croissance. Tous les rats ayant reçu du Coca-Cola® ont eu une hypercalciurie et une hyperphosphaturie importantes ainsi qu'une hyperphosphorémie, mais non significative. Chez les jeunes animaux immatures, le pH plasmatique a chuté de 7,45 à 7,33, traduisant une acidose métabolique, mais il n'a pas changé chez les adultes. De même, seuls les rats en croissance ont présenté une réduction de la calcémie (chute de 1,06 à 0,06 mEq/L) et du taux de vitamine D plasmatique. En contrepartie, les rats adultes ont développé un hyperparathyroïdisme significatif.

Ainsi, une consommation importante de Coca-Cola® chez les rats en pleine croissance, a perturbé leur métabolisme phosphocalcique avec en particulier une hypocalcémie et une chute du taux plasmatique de la vitamine D, traduisant à long terme une possibilité de fragilité osseuse.

Quant aux rats adultes, leur système de régulation hormonal plus mâture a limité les perturbations du métabolisme phosphocalcique en développant un hyperparathyroïdisme qui a permis de stimuler la synthèse de vitamine D et de réguler la calcémie mais cela au détriment de la masse osseuse...

La phosphaturie observée n'a été que la conséquence de l'augmentation des apports phosphoriques.

Ces résultats se retrouvent chez l'homme. Une première étude a essayé de déterminer la relation entre la consommation de soda contenant de l'acide phosphorique, et l'hypocalcémie chez un groupe de femmes ménopausées[171]. Celles consommant de fortes quantités de colas ont montré une hyperphosphaturie et une augmentation des taux sériques de parathormone, comme chez le rat mature, sans modification significative de la concentration plasmatique de vitamine D. Des mécanismes de régulation se mettent donc en place après un fort apport alimentaire de phosphore.

De même, des chercheurs[172] ont analysé l'influence d'une augmentation des apports en phosphore sur la concentration plasmatique de vitamine D chez six jeunes hommes en bonne santé. Il leur a été administré 1500 mg/jour pour 70 kg de poids corporel, puis 500 mg/jour pendant 10 jours avant une augmentation à 300 mg/jour pendant 10 jours. Lors de la restriction de leur apport en phosphore, la concentration sérique de vitamine D a augmenté de 80% tandis que le doublement de cet apport a brusquement diminué le taux plasmatique de vitamine D de 29% par rapport à la valeur mesurée lors de l'apport normal de phosphore. Les changements de prise orale de phosphore agissent donc directement et rapidement sur la concentration plasmatique de vitamine D.

Mazariegos-Ramos et ses collaborateurs[169] avaient montré une corrélation inverse entre la consommation de Coca-Cola® et la calcémie en analysant les crises de tétanie hypocalcémique chez les enfants (Chapitre 4 ; 4.1.4.3). La consommation d'un litre et demi de soda par semaine entraînait une élévation de la phosphorémie et une hypocalcémie tandis que l'arrêt de la boisson pendant un mois abaissait la phosphorémie et relevait le taux de calcium plasmatique. Ils expliquaient ce mécanisme par l'inhibition de l'α_1-hydroxylase par l'hyperphosphatémie, ce qui bloque la formation de vitamine D_3, empêchant ainsi la fixation du calcium plasmatique sur les os qui, en association avec le phosphore, précipite dans les tissus mous d'où l'hypocalcémie. Les ions hydrogènes libérés par l'acide phosphorique peuvent également stimuler l'hypocalcémie en provoquant une acidose métabolique.

4.1.4.5 Conclusion

La consommation régulière de colas est responsable chez les enfants et les adolescents d'un accroissement du risque de fractures osseuses et de crises de tétanie hypocalcémiques et, chez les femmes en pré- ou en ménopause, d'une réduction de la densité osseuse donc d'une fragilité du squelette favorisant les fractures des os. Chez les jeunes, c'est le fort apport d'acide phosphorique qui perturberait le métabolisme phosphocalcique (réduction des taux sériques de phosphore, calcium et vitamine D). Chez les femmes plus âgées, la caféine serait d'avantage responsable en augmentant principalement les pertes urinaires et digestives de calcium. De plus, la parathormone compenserait l'hypocalcémie induite, mais ce, au détriment de la masse osseuse.

4.2 L'acide citrique, E 330

L'acide citrique ($C_6H_8O_7$), existant sous la forme de cristaux incolores ou de poudre blanche, est un constituant naturel des tissus animaux et végétaux. Cet acide est un additif alimentaire de faible toxicité portant le nom de code E 330. Il joue le rôle d'acidifiant et d'aromatisant notamment dans les boissons, mais aussi de conservateur. L'acide citrique peut être obtenu principalement à partir du jus d'agrumes, comme le citron, ou à partir du jus d'ananas. Mais, il peut aussi être produit par fermentation mycologique d'hydrates de carbones par des levures *Candida spp*. ou des souches non toxinogènes d'*Aspergillus niger*[173].

L'acide citrique possède une faible toxicité. C'est un composant des cellules du corps, dégradé et utilisé par l'organisme, sans effets indésirables. Les seuls faits rapportés sont des dommages dentaires causés par l'acidité et de très rares cas de réactions pseudo-allergiques traduisant une intolérance à cet acide.

4.3 Le citrate de sodium, E 331

Le citrate de sodium ($C_6H_5Na_3O_7$, 2 H_2O) existe sous la forme de cristaux incolores ou de poudre cristalline blanche. Il correspond en fait au sel de sodium de l'acide citrique, formé par la neutralisation de ce dernier par de l'hydroxyde ou du carbonate de sodium[174].

Il fait partie de la liste des additifs alimentaires, où sous le nom de code E 331, il joue le rôle de régulateur d'acidité. Il permet donc, associé à l'acide phosphorique, l'acide citrique ou autre acidifiant, d'augmenter le pH de la boisson. Il rentre ainsi dans la composition du Coca-Cola® Zéro ou du Jean's Cola Zéro de la marque Repère®, associé à l'acide phosphorique, ou du Cola Light Casino® en association avec l'acide citrique, l'acide phosphorique et l'acide tartrique.

4.4 L'acide tartrique ou tartarique, E 334

L'acide tartrique est un produit issu des dépôts vinicoles de tartre lors du stockage du vin, et se présentant sous la forme de cristaux incolores ou translucides, ou de poudre cristalline blanche. Inodore et au goût acide, il est utilisé en tant qu'additif alimentaire, sous le nom de code E 334, pour ses qualités d'antioxydant, d'agent acide, d'aromatisant ou d'exhausteur de goût[175].

La FDA l'a reconnu comme additif généralement reconnu comme sûr ; aucun effet indésirable n'est connu à ce jour pour une utilisation de cet acide à des doses conformes.

L'acide tartrique est notamment retrouvé dans la recette du Cola Light Casino® et sûrement dans d'autres colas commercialisés dans le monde.

5 La caféine

Les effets de la caféine ont été largement étudiés au-cours des derniers siècles et ils sont aujourd'hui reconnus par la communauté scientifique. L'administration aigüe de caféine :

- augmente la pression artérielle,
- augmente la fréquence cardiaque,
- augmente la contractilité myocardique,
- augmente la fréquence respiratoire,
- augmente les taux de catécholamines plasmatiques,
- augmente l'activité de la rénine plasmatique,

} Stimulant cardio-vasculaire

- modifie l'humeur (anxiété, irritabilité),
- diminue la somnolence,
- diminue la sensation de fatigue,
- augmente l'attention,

} Stimulant psychotrope

- stimule la thermogenèse (d'où son utilisation dans certains régimes amaigrissants),
- augmente les niveaux d'acides gras libres sériques,
- augmente la sécrétion d'acide gastrique (d'où un probable rôle dans les ulcères digestifs),
- augmente la diurèse…

La caféine est présente dans plusieurs drogues végétales rentrant dans la composition historique du Coca-Cola® : les graines de café, les fèves de cacao, les noix de kola ou les feuilles de maté… Mais, aujourd'hui, la caféine est également un ingrédient ajouté à la recette des colas. Il existe aussi les même boissons mais avec la mention « sans caféine » et dans lesquelles la caféine n'a pas été rajoutée.

Cependant, la caféine entraîne-t-elle des effets sur l'organisme lors de la consommation de Coca-Cola® ou de tout autre cola en contenant ? En effet, quelle quantité de caféine est contenue dans ces sodas et combien en ingère-t-on ? Les propriétés des colas en modifient-elles son absorption ? La caféine a-t-elle un intérêt gustatif au point d'en rajouter dans les boissons ou n'est-elle présente que pour ses effets stimulants ou pour d'autres effets sur le consommateur plus difficiles à avouer par les compagnies industrielles ?

Le Coca-Cola® a même été poursuivi en justice au début du XX^{ème} siècle à cause de la présence de la caféine dans la boisson qui a été considérée comme ingrédient nocif aux yeux d'un chimiste.

5.1 Un procès contre Coca-Cola® : la caféine mise en cause [176]

Dans la soirée du 20 octobre 1909, des agents du gouvernement des États-Unis ont saisi un camion de la Compagnie Coca-Cola® en provenance d'Atlanta, en vue de juger cette dernière pour « vente d'une boisson préjudiciable pour la santé en raison d'un ingrédient nocif ». La première réaction a été que l'ingrédient incriminé était la cocaïne contenue dans les feuilles de coca, mais cette drogue avait été éliminée de la boisson en 1903. La coupable était bel et bien la caféine.

C'est le chimiste Harvey Washington Wiley, opposant de la caféine, qui a jugé critique son rôle dans le Coca-Cola®. Il s'est opposé à la vente de la boisson pour deux raisons : premièrement, la caféine est un ingrédient ajouté (contrairement à sa présence naturelle dans le café ou le thé) et secondement, le Coca-Cola® est proposé aux enfants. Le soda était commercialisé en tant que « tonique idéal pour le cerveau » grâce aux propriétés stimulantes des composés de la boisson, notamment de la caféine, et était loué dans les publicités car il « soulageait l'épuisement mental et physique ». Mais, au-cours du procès qui a débuté en mars 1911, le Coca-Cola® a été décrit comme une boisson provoquant des déficits mentaux et moteurs graves.

Figure 36 - Une publicité des années 1890 de Coca-Cola® avec Hilda Clark

À l'époque, les recherches sur la caféine n'avaient été effectuées que sur des animaux. La Compagnie Coca-Cola® a ainsi engagé un scientifique volontaire du Barnard College, Harry Hollingworth, afin d'étudier les effets de la caféine sur les êtres humains. Le procès allait commencer alors les résultats étaient attendus rapidement. Hollingworth a alors instauré une série de trois études sur une période de 40 jours. La conception de ces études fait qu'elles sont encore citées aujourd'hui grâce à leur méthodologie sophistiquée. Une vingtaine de tests a été réalisée au total dont des tests cognitifs, sensoriels et moteurs : par exemple observation de la stabilité de la main (tremblements…), mesure du temps de réaction, calculs mentaux, discrimination de couleurs…

Les sujets qui ont participé à l'étude n'ont pas consommé de caféine la première semaine afin de déterminer les données de base, puis ils ont reçu ensuite des capsules de caféine ou des capsules placebo. L'étude s'est déroulée en double-aveugle, c'est-à-dire que ni les scientifiques, ni les sujets ne savaient s'il s'agissait de la caféine ou du placebo. Enfin, pour la dernière semaine de l'expérience, les sujets ont bu du Coca-Cola® avec ou sans caféine. Les études se sont achevées alors que le procès avait déjà commencé.

Les scientifiques et les experts médicaux qui ont témoigné contre la Compagnie Coca-Cola® ont rapporté que la caféine entrainait une sur-stimulation du cœur, un surmenage des reins, une toxicomanie, et parfois même la mort. De plus, elle dissimule la fatigue ce qui peut conduire à des niveaux dangereux d'épuisement. Au-cours de la troisième semaine du procès, Hollingworth a rapporté les résultats de ces études : le Coca-Cola® n'a apporté aucune preuve d'effets néfastes sur la performance mentale et motrice et il s'est même révélé être un stimulant des capacités cognitives et motrices. Un autre argument de la Compagnie a été dévoilé : la consommation de Coca-Cola® n'induirait pas une quantité de caféine suffisante pour être nocive. La Compagnie Coca-Cola® a finalement remporté le procès : la caféine a été jugée non toxique pour son utilisation dans la recette du soda et a été acceptée comme ingrédient inhérent du soda.

Le chimiste Wiley, âgé de 65 ans à l'époque de ce procès, a continué au-cours de sa retraite à essayer d'incriminer le rôle de la caféine dans le Coca-Cola®. Et, en 1916, la Cour Suprême des États-Unis a statué en faisant valoir que la caféine était un ingrédient ajouté et a imposé à la Compagnie Coca-Cola® de réduire la teneur en caféine de sa boisson. Wiley aurait sûrement été ravi de voir la création des sodas « sans caféine » mais malheureusement, il n'a pu le voir.

Les études de Hollingworth ont permis d'innocenter la caféine avec une absence d'effets néfastes sur l'organisme, mais à l'heure actuelle, elles présentent des limites. Premièrement, en un siècle, les données ont sûrement évolué, et deuxièmement, Hollingworth a été engagé par la Compagnie Coca-Cola® donc la fiabilité de ses résultats peut être discutée…

5.2 Combien de caféine contiennent les colas ? (voir tableaux ci-dessous)

Boisson	Valeurs obtenues lors de l'étude (mg/L)	Valeurs communiquées par les firmes (mg/L)
Coca-Cola®	95,5	97,2[a]
Coca-Cola® Light	130,4	131,0[a]
Coca-Cola® Lime	94,6	97,2[a]
Coca-Cola® Light Lime	130,4	131,0[a]
Coca-Cola® Cherry	96,9	97,2[a]
Coca-Cola® Light Cherry	98,6	97,2[a]
Coca-Cola® Vanille	93,8	97,2[a]
Coca-Cola® Light Vanille	125,4	131,0[a]
Coca-Cola® Zéro	100,8	97,2[a]
Pepsi-Cola®	109,6	105,6[b]
Pepsi-Cola® Light	103,4	101,4[b]
Pepsi-Cola® Lime	108,2	105,6[b]
Pepsi-Cola® Light Lime	103,4	105,6[b]
Pepsi-Cola® Cherry	111,8	105,6[b]
Pepsi-Cola® Light Cherry	114,1	105,6[b]
Pepsi-Cola® Vanille	105,4	105,6[b]
Pepsi-Cola® Light Vanille	107,3	105,6[b]
Pepsi® One	160,8	152,1[b]
Dr Pepper®	120,0	115,5[c]
Dr Pepper® Light	124,2	115,5[c]

Tableau 47 – Taux de caféine de plusieurs colas, étude US 2007[177] [[a]Coca-Cola® 2006, [b]Pepsi-Cola® 2005, [c]Dr Pepper® 2006]

Boisson	Valeurs des analyses de 60 Millions de Consommateurs (mg/L)
Coca-Cola®	91
Pepsi-Cola®	101
Carrefour® Cola Classic	66
Casino® Cola	26
Leclerc® Jean's Cola	80

Tableau 48 – Taux de caféine de plusieurs colas, étude France 2012 [33]

La Compagnie Coca-Cola® communiquait, en 2000, une teneur en caféine de 120 mg/L pour sa plus célèbre boisson gazeuse. Cette valeur diffère de celles retrouvées dans divers articles scientifiques[84] : en 1996, Barone et Roberts ont mesuré un taux de 102 mg/L de caféine dans le Coca-Cola® tandis que d'autres auteurs ont évalué ce taux à 90 mg/L la même année. Une étude américaine[177] plus récente de 2007, a estimé la teneur en caféine du Coca-Cola® à 95,5 mg/L alors que la Compagnie lui a dévoilé une teneur de 97,2 mg/L. En France, le magazine 60 Millions de Consommateurs[33] a communiqué, en 2012, une valeur de 91 mg/L. Toutes ces valeurs sont toutefois bien inférieures à celle de Marks et Kelly, qui en 1976, avaient mesuré 145 mg/L de caféine dans le Coca-Cola®. Les fabricants ont ainsi peut-être diminué la quantité de caféine entrant dans la recette du soda au fil des années. Cette quantité peut aussi varier suivant les pays de production. En France, la Compagnie Coca-Cola® affirme qu'une bouteille de 25 centilitres de sa boisson contient trois fois moins de caféine qu'une tasse de 20 centilitres de café.

Les données de l'étude américaine[177] semblent montrer que les boissons de la gamme Pepsi-Cola® contiendraient plus de caféine que celles de la gamme Coca-Cola®. Puis, les boissons « Light » de Coca-Cola® seraient beaucoup plus riches en caféine que les formules classiques, constat non transposable à Pepsi-Cola®. Cependant, cette étude a analysé les colas commercialisés aux États-Unis ce qui peut donner des valeurs différentes de celles de la France. Elles sont toutefois proches ce celles du magazine 60 Millions de Consommateurs[33]. Il est à noter que le cola développé par la chaîne de supermarchés Casino est très faible en caféine.

Les boissons gazeuses à base de cola « sans caféine » ne contiennent pas de caféine, elles ne seront donc pas associées aux effets sur l'organisme décrits dans les prochains paragraphes.

5.3 Le devenir de la caféine après l'ingestion de Coca-Cola®

5.3.1 Les propriétés pharmacocinétiques de la caféine

La caféine est un alcaloïde d'origine végétal, appartenant à la famille des bases puriques et plus précisément des méthylxanthines. L'absorption de la caféine s'effectue par diffusion passive au niveau de l'intestin. Au pH physiologique (pH=7), la caféine est sous forme non dissociée, mais, à pH acide, une fraction de la molécule est ionisée. Or, cette forme ionisée est non liposoluble et ne pourra donc pas diffuser dans l'organisme : elle sera en équilibre avec la forme non ionisée, liposoluble de la caféine. Cet équilibre est régi par l'équation d'Henderson Hasselbach qui détermine la dissociation des bases faibles :

$$pH = pKa - \log 10 \ \frac{\text{forme non ionisée}}{\text{forme ionisée}}$$

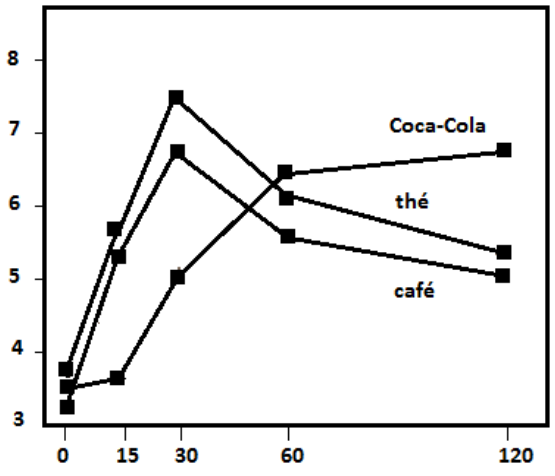
À pH acide, la forme ionisée va donc progressivement être absorbée. Mais, pour que l'équation reste en équilibre, la forme ionisée va se transformer au-fur et à mesure en forme non ionisée donc absorbable, jusqu'à ce que la caféine ait entièrement diffusé à travers les entérocytes.

Une fois absorbée, la caféine est rapidement distribuée dans l'organisme puisque sa fixation aux protéines plasmatiques est faible. Elle est métabolisée au niveau hépatique en paraxanthine principalement (80%), puis en théophylline, en théobromine et en dérivés de l'acide urique. Son élimination est urinaire.

5.3.2 L'absorption de la caféine contenue dans le Coca-Cola®

Mumford[178] et ses collègues ont comparé en 1996 l'absorption de la caféine après administration orale de capsules, de boisson au cola et de bonbons au chocolat. Pour cela, après une période d'abstention de méthylxanthines (caféine, théobromine), sept volontaires, trois hommes et quatre femmes, âgés en moyenne de quinze ans, ont ingéré deux capsules de caféine, 800 millilitres de Coca-Cola® ou 82 grammes de chocolat : dans tous les cas, il y avait 72 milligrammes de caféine. Des prélèvements sanguins ont été effectués avant, puis 15 minutes, 30 minutes, 45 minutes, 1 heure, 1 heure et demie, 2 heures et 3 heures après la consommation.

Les concentrations plasmatiques de caféine ont rapidement augmenté et ont culminé environ 30 minutes après les deux ingestions de capsules de caféine (C_{max} = 1,93 µg/mL et 2,05 µg /mL). Avec le Coca-Cola® et le chocolat, l'absorption de la caféine a été retardée et ses pics plasmatiques maximums ont été atteints à des valeurs inférieures, 1,5 à 2 heures après (C_{max} = 1,57 µg /mL pour le Coca-Cola® et 1,50 µg /mL pour le chocolat). À la fin de l'étude, la teneur plasmatique en caféine était encore de 1,4 µg/mL dans les trois cas.

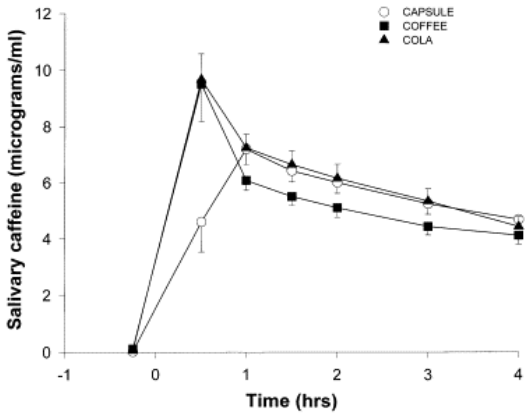


Graphique 9 – Absorption de la caféine

Lors d'une étude antérieure[179] de 1973, Marks et Kelly avaient aussi comparé l'absorption de la caféine après consommation de thé, de café et de cola. Trois volontaires avaient alors bu 3 tasses de thé, 2 tasses de café ou 1 litre de Coca-Cola®, ce qui correspond à 155 milligrammes de caféine environ. Les résultats avaient donné une absorption ralentie de la caféine avec le Coca-Cola® ainsi qu'une concentration plasmatique moindre en comparaison avec le thé et le café.

Dans les deux études, l'absorption de la caféine est retardée lorsqu'elle est prise avec le Coca-Cola®. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées. Premièrement, l'absorption pourrait être plus lente à cause de la température plus faible du soda ce qui peut réduire la vitesse d'écoulement sanguin intestinal. Cependant, il a été étudié que la température n'influait pas l'absorption de la caféine. Deuxièmement, la vidange gastrique est diminuée par l'acide phosphorique et les sucres contenus dans le Coca-Cola® ce qui peut expliquer le plus long délai d'absorption de la caféine. De plus, cette vidange est ralentie par le plus grand volume de soda (800 mL ou 1L) nécessaire pour obtenir la même quantité de caféine que dans le café et le thé. Vu que la caféine est absorbée au niveau de l'intestin, une plus faible vidange gastrique explique l'absorption plus lente de la caféine avec le Coca-Cola®. Troisièmement, la concentration plus faible en caféine du soda par rapport au café peut être associée à une absorption plus lente. La deuxième étude est assez limitée puisque seuls trois individus y ont participé et les mesures n'ont été effectuées que sur une courte période de 2 heures.

Une étude[180] de 1997 a donné des résultats différents. En effet, Liguori, Hughes et Grass ont donné à 13 volontaires l'équivalent de 400 milligrammes de caféine, soit 355 mL de café, 710 mL de Coca-Cola® ou 2 capsules de caféine. Des échantillons salivaires ont ensuite été prélevés régulièrement pendant 4 heures. Il existe une relation entre les taux salivaires et plasmatiques de la caféine (S/P = 0,9), c'est pourquoi il est plus simple d'utiliser la salive et de corréler les résultats obtenus avec les résultats sanguins. Un questionnaire sur les effets qu'ils ont ressentis leur a été remis.



Graphique 10 – Absorption de la caféine

Les pics de concentration salivaire n'ont pas différé entre le Coca-Cola® (9,8 µg/mL) et le café (9,7 µg/mL), ils étaient mêmes supérieurs à celui obtenu avec les capsules de caféine (7,8 µg/mL). Ces teneurs maximales ont été atteintes 40 minutes environ après l'ingestion de soda et de café, mais plus lentement avec les capsules de caféine (plus d'une heure, 67 minutes). Il n'y a pas eu de différence d'intensité et de rapidité d'apparition des effets subjectifs entre les trois boissons.

Pour les auteurs, les différences d'effets habituellement perçues entre le Coca-Cola® et le café ne proviennent pas des caractéristiques des boissons, mais elles sont dues à la dose de caféine qui est supérieure dans une tasse de café (102 mg contre 36 mg environ), les édulcorants ajoutés, le cadre environnemental ainsi que le moment de la journée durant lequel est bue la boisson : le café est d'avantage bu le matin alors que le Coca-Cola® sera de préférence pris dans la journée ou la soirée.

Cette troisième étude est donc différente des deux premières car elle relate une absorption de caféine de même rapidité et de même intensité avec le Coca-Cola® et le café. De plus, cette absorption est plus lente et plus faible avec les capsules de caféine. Ceci peut s'expliquer par le fait que les deux boissons diffusent directement dans la bouche par rapport aux capsules qui doivent se désintégrer, d'où le délai d'absorption. Mais, cette étude de 1997 comporte des différences au niveau des conditions d'expérimentation. En effet, la quantité de caféine ingérée était beaucoup plus grande (400 mg contre 155 mg et 72 mg), puis la concentration en caféine dans le cola a été augmentée de façon artificielle (400 mg dans 700 mL !). Ces modifications ont donc supprimé le retard d'absorption de la caféine observée dans les deux autres études car le volume de soda n'intervenait pas ici pour diminuer la vidange gastrique.

Ainsi, en pratique, il est difficile qu'une consommation de Coca-Cola® induise des concentrations plasmatiques de caféine similaires à celles obtenues après l'ingestion de café ou de thé, car la teneur en caféine du soda est beaucoup plus faible. Il faudrait sinon boire de très grandes quantités de cola, ce qui est peu probable ou très rare. Mais, même dans le cas d'une consommation en excès de cola, le grand volume ingéré diminuerait la vidange gastrique et donc ralentirait l'absorption de la caféine.

L'absorption retardée de la caféine inhiberait les effets de « coup de fouet » immédiats décrits avec la consommation de café. Le Coca-Cola® ne devrait donc pas être bu dans le but d'obtenir les mêmes effets stimulants que le café. De plus, cet effet retardé signifierait une consommation de Coca-Cola® à éviter le soir pour éviter des troubles du sommeil, et ce d'autant plus chez les enfants.

5.4 L'influence de la caféine sur le métabolisme phosphocalcique

En 1994, Harris et Dawson-Hugues[168] avaient étudié les effets d'une consommation de caféine sur les taux de variation de la densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées. Ils en avaient conclu que la consommation de deux à trois tasses de café par jour pouvait accélérer la perte osseuse de la colonne vertébrale et du squelette entier notamment chez les femmes ayant un faible apport calcique, inférieur à la dose quotidienne recommandée de 800 mg par jour (Chapitre 4 ; 4.1.4.2).

En fait, la caféine augmente l'excrétion urinaire de calcium[84], magnésium, sodium et chlore. Cet effet calciurétique est susceptible de modifier le bilan calcique, ce qui peut engendrer des effets néfastes sur le métabolisme osseux, et donc une fragilité et des fractures des os. Ce phénomène est d'autant plus observable s'il existe un état de carence calcique. Or, à l'heure actuelle, les apports en calcium sont souvent insuffisants pour toutes les tranches d'âge : il y a diminution de la consommation de lait au profit d'une augmentation de la consommation de « soft drinks » (Coca-Cola®, Pepsi-Cola®…).

Le VIDAL® public recommande ainsi de limiter la consommation de caféine en cas d'ostéoporose[181].

5.5 Les effets du Coca-Cola® liés à la caféine

5.5.1 Le Coca-Cola® et le système nerveux central

Une consommation régulière de caféine, même à faibles doses, entraîne une certaine dépendance. Cette dépendance peut se traduire par un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation de caféine. Griffiths, Evans et leurs collègues ont réussi à montrer ce phénomène lors d'une étude[182] sur sept volontaires adultes sains qui ont consommé 100 milligrammes de caféine quotidiennement pendant 9 jours consécutifs, et qui le dixième jour ont reçu un placebo, et ce durant 12 jours. Ensuite, pour la deuxième phase de l'étude, le placebo a été remplacé par une dose de 100 milligrammes de caféine pendant une journée, et cette opération a été répétée 9 jours après. Cette expérience, réalisée en double-aveugle, a mis en évidence un syndrome de sevrage chez tous les sujets se traduisant par des maux de tête, de la fatigue, des modifications d'humeur, des douleurs musculaires de type rigidité, des nausées voire des vomissements, des sensations d'état grippal, de la soif… Ainsi, 100% des sujets ont développé un syndrome de sevrage, une sensation de manque de caféine, après l'arrêt de la consommation de 100 milligrammes de caféine par jour, soit l'équivalent de trois cannettes de cola environ (Coca-Cola®, Pepsi-Cola®). Ce manque était très accentué les premier et deuxième jours et il s'est atténué rapidement au-cours de la première semaine.

Ces mêmes auteurs ont testé si sept individus arrivaient à faire la différence entre une capsule de caféine et un placebo en observant les effets centraux qui se développaient en eux[183]. Comparativement au placebo, la dose de 100 milligrammes de caféine a augmenté selon eux, leur vigilance, leur bien-être, leur socialisation, leur motivation au travail, leur concentration, leur énergie, leur confiance en soi ainsi qu'une certaine euphorie, et au-contraire, a diminué leur sensation de somnolence et leurs maux de tête.

D'autre part, Lieberman et ses collègues ont évalué les effets de la caféine en fonction de la quantité: 20 hommes sains ont ainsi ingéré des doses de 32, 64, 128 et 256 mg[184]. Il a été observé, dès la plus faible dose, une augmentation de la vigilance auditive et du temps de réaction visuelle ainsi qu'aucun effet indésirable comportemental comme une augmentation de l'anxiété ou une altération des performances motrices, même aux doses les plus élevées. Cependant, l'effet anxiogène de la caféine serait dose-dépendante avec des effets observés à partir de 500 mg. Mais, une tolérance a long terme s'installerait, d'où des effets anxiogènes limités chez les consommateurs réguliers de caféine.

Mais ces effets peuvent-ils se transposer à ceux provoqués par la consommation de soda, même si l'absorption de la caféine serait plus lente et moins intense ?

Liguori, Hugues et Oliveto[185] ont étudié l'effet de dépendance à la caféine lors de la consommation de cola. Pour cela, ils ont sélectionné huit individus consommant habituellement du Coca-Cola® et n'ayant aucun autre apport de caféine dans leur alimentation quotidienne (apport moyen de 157 ± 74 mg de caféine par jour), et seize autres individus consommant à la fois du café et du Coca-Cola® (apport moyen de 579 ± 201 mg par jour). Chez les buveurs de Coca-Cola®, la substitution de leur boisson par du Coca-Cola® sans caféine pendant une journée, sans qu'ils le sachent, a provoqué, chez quatre d'entre eux, des céphalées, de la fatigue et une certaine somnolence. Lorsqu'il leur a été remis à disposition du Coca-Cola® classique et décaféiné, leur nouvelle consommation moyenne de caféine a été de 102 milligrammes par jour, et elle leur a apporté une sensation de bien-être ainsi qu'une diminution de leur anxiété, leur nervosité et leur irritabilité. Dans cette étude, aucun effet indésirable de type moteur, c'est-à-dire des tremblements, n'a été rapporté même pour des doses proches de 200 milligrammes de caféine par jour apportés par le Coca-Cola®.

La caféine aurait donc des effets sur le système nerveux central, même lorsqu'elle est ingérée par le biais du Coca-Cola® (ou d'autres colas). Des effets centraux (augmentation de l'éveil, de l'attention, de la vigilance, de la concentration…) peuvent ainsi être attendus après la consommation d'une cannette de Coca-Cola®, puis un syndrome de sevrage à la caféine peut se développer après l'arrêt des apports de caféine apportés par l'ingestion régulière de trois cannettes par jour, soit environ un litre de cola quotidien. Cependant, l'effet du Coca-Cola® sur la fatigue mentale et physique ne serait-elle pas due à l'action combinée du fort apport de sucre rapide et de l'action stimulante centrale de la caféine ?

La Pharmacopée rapporte qu'une dose de 10 mg/kg/jour de caféine chez l'enfant de moins de 30 mois est nécessaire pour stimuler le système nerveux central. Ainsi, pour un enfant de 12 kg, un litre de Coca-Cola® suffirait pour induire les effets psychostimulants de la caféine. Chez l'adulte, une dose de 5 à 10 grammes par jour de caféine est considérée comme dangereuse voire létale. Mais, cela correspondrait à la consommation de 70 litres de Coca-Cola®, soit 200 cannettes par jour ce qui est jugé impossible…

5.5.2 Le Coca-Cola® et le système cardio-vasculaire

Lors d'une première ingestion de caféine chez des non-consommateurs, il est observé une augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, du taux urinaire de catécholamines et de la concentration plasmatique en norépinephrine et rénine. Mais une tolérance quasiment totale à ces effets s'installe après plusieurs jours de consommation de caféine (250 mg de caféine à chaque repas soit 750 mg en tout pendant 1 à 4 jours).

Stanton et ses collègues n'ont démontré en 1978 aucune corrélation positive entre la consommation de Coca-Cola® et l'apparition de facteurs de risque de maladies cardiaques. Il n'y a eu aucun effet sur la pression cardiaque. Mais la supposée présence dans la recette du soda, de feuilles de coca décocaïnisées capables de ralentir la fréquence cardiaque (Chapitre 2 ; 2.1.3.4), ne serait-elle pas à l'origine d'un effet compensatoire des effets stimulants de la caféine sur la fonction cardiaque ? Ou alors, cette absence d'effet est due au jeune âge des consommateurs de soda : corrélation négative entre la consommation de Coca-Cola® et l'âge ainsi qu'entre le soda et la fréquence cardiaque[186].

De même, Van Handel et son équipe de chercheurs n'ont trouvé aucun effet nocif sur le cœur généré par la consommation de Coca-Cola® ou de faibles doses de caféine. Le problème réside surtout que la consommation importante de l'un ou de l'autre est généralement associée à un certain mode de vie comportant des facteurs de risques cardiovasculaires[187].

D'autre part, une étude épidémiologique[188] d'une durée de 13 ans a été réalisée par Grossarth-Maticek et Eysenck, sur quatre groupes de patients de 50 ans ayant un profil similaire en ce qui concerne la consommation d'alcool, de cigarettes et le type de personnalité. Deux groupes contrôles (294 et 605 sujets) ont été comparés respectivement à un groupe de 394 sujets buvant deux à trois litres de Coca-Cola® par jour depuis dix ans au-moins, et un deuxième groupe de 486 sujets n'en buvant qu'un à deux litres par jour. Les auteurs ont reporté la cause de leur décès (cancer, maladie cardio-vasculaire ou autre).

Groupe	**cause du décès**		
	maladie coronarienne	**cancer**	**autre**
groupe contrôle 1 (n=294)	4,8 %	1,9 %	3,7 %
groupe contrôle 2 (n=605)	4,5 %	5,3 %	5,3 %
groupe 1-2 L Coca-Cola® (n=486)	16,2 %	1,0 %	6,4 %
groupe 2-3 L Coca-Cola® (n=394)	28 ,0 %	1,0 %	14,9 %

Tableau 49 – Les taux de mortalité due à une maladie coronarienne, un cancer ou autre chez les consommateurs de Coca-Cola® et les non-consommateurs [179]

La mortalité par maladie coronarienne est plus élevée chez les consommateurs de Coca-Cola® que dans les groupes contrôles. De plus, cette mortalité est dose-dépendante : elle croît avec la quantité de soda bue. Cette étude pourrait relier le Coca-Cola® à une prédisposition aux maladies cardiaques mais ce n'est qu'une étude épidémiologique et cela ne peut rester qu'une hypothèse, aucune interprétation causale ne peut être formulée.

De plus, le sucre a également une action sur le système cardiovasculaire (Chapitre 4 ; 2.5). De nombreuses autres études ont relié la consommation de boissons gazeuses sucrées au développement de maladies cardiovasculaires. Mais est-ce le sucre, la caféine ou les deux qui attribuent au Coca-Cola® ces effets ?...

5.6 La caféine, un intérêt gustatif ou une stratégie marketing ?

L'absorption moindre de la caféine avec le Coca-Cola® par rapport au café, pourrait suggérer moins d'effets centraux du soda. Les études décrites précédemment montrent toutefois les effets psychostimulants de la caféine contenue dans les colas et même un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation des boissons. De plus, l'absorption de la caféine du Coca-Cola® est retardée par rapport au café. Cela signifierait seulement un effet retardé des effets stimulants, limitant alors les effets « coup de fouet » immédiats décrits avec le café.

Mais ces actions centrales justifient-elles l'ajout de la caféine dans les colas ? Cet ingrédient est-il présent pour des raisons gustatives ou pour des raisons de marketing commercial ? En effet, le syndrome de sevrage développé après l'arrêt de la consommation de Coca-Cola® pourrait inciter les individus à continuer voire augmenter leur consommation. Il ne faut pas non plus oublier la dépendance au sucre qui existe avec ces boissons sucrées comme avec tout autre aliment au goût doux et sucré. Cet entretien de la consommation de cola peut donc intéresser les industriels pour accroître leur chiffre d'affaires. Mais cela ne serait-il pas un argument déloyal ?...

5.6.1 Plusieurs études comparatives de goût sur des consommateurs

En 2000, Griffiths et Vernotica[189] ont tenté de vérifier la justification que fournissent les compagnies industrielles sur l'ajout de caféine dans leurs boissons gazeuses, c'est-à-dire qu'elle aurait un intérêt gustatif en tant qu'agent aromatisant.

Pour cela, ils ont évalué le seuil de caféine à partir duquel des consommateurs habituels de cola arrivent à détecter le goût de la caféine. L'étude s'est déroulée en double-aveugle de novembre 1998 à juillet 1999. Les 25 testeurs étaient des consommateurs réguliers de Coca-Cola® qui ont su au préalable détecter une différence de saveur entre le Coca-Cola® classique et le Coca-Cola® Light. Ils ont ensuite bu, à maintes reprises, une large gamme de Coca-Cola® dont la concentration en caféine variait entre 0 et 1,6 mg/mL pour essayer de détecter la présence de caféine ou non dans les boissons. Les teneurs différentes en caféine ont permis de déterminer le seuil de détection gustatif de la caféine pour chaque volontaire. Les résultats ont montré que plus la quantité de caféine est grande, plus le sujet est apte à détecter la présence de caféine dans le Coca-Cola®.

À la concentration de 0,1 mg/mL, soit la concentration approximative de caféine de la majorité des boissons gazeuses au cola, seuls deux sujets ont détecté de manière statistiquement significative une différence de goût entre le Coca-Cola® avec et sans caféine.

En conclusion, le constat que seulement 8% d'un groupe de consommateurs réguliers de Coca-Cola® n'ait réussi à détecter le goût de la caféine à la concentration de 100 mg/L, est en contradiction avec l'affirmation diffusée par les fabricants comme quoi la caféine est ajoutée aux boissons gazeuses car elle joue un rôle gustatif primordial. Les propriétés aromatisantes de la caféine semblent donc futiles par rapport à ses effets psychotropes et physiques, engendrant par la suite une dépendance.

Dans une autre étude, Liguori, Hugues et Oliveto[185] ont proposé du Coca-Cola® dosé à 0, 74 et 143 mg/L à huit individus buvant régulièrement du soda ainsi qu'à seize autres consommant à la fois du café et du soda. Les chercheurs ont ainsi voulu savoir si les sujets arrivaient à différencier au goût le Coca-Cola® avec ou sans caféine. Pour pouvoir en déduire une discrimination significative, les chercheurs ont estimé que six réponses correctes sur neuf étaient requises. Or, aucun des volontaires n'a réussi à faire la différence entre les sodas de manière statistiquement significative.

Puis, en 1997, lors d'une étude de Liguori, Hugues et Grass, treize consommateurs habituels de Coca-Cola® et de café ont eu à disposition du Coca-Cola® dont la concentration en caféine était de 0, 143 et 435 mg/L. Les deux dernières valeurs correspondent respectivement à des teneurs légèrement ou très supérieures à celles du Coca-Cola®. Statistiquement, aucun testeur n'a réussi à différencier le Coca-Cola® sans caféine du Coca-Cola® dosé à 143 mg/mL de caféine. À 435 mg/mL, seul un sujet a réussi à faire la différence. De même, tous les sujets n'ont pas réussi à déterminer si les boissons qu'ils buvaient contenaient plus ou moins de caféine que celles qu'ils boivent habituellement[180].

5.6.2 Conclusion

Toutes ces études ont montré que la consommation d'une seule cannette de Coca-Cola® permettait de faire ressentir au sujet les effets stimulants centraux de la caféine, puis qu'à partir de trois cannettes par jour, un syndrome de sevrage apparaissait à l'arrêt de la consommation, entraînant le désir d'en consommer de nouveau. Les buveurs habituels de Coca-Cola® sont incapables de différencier au goût la formule classique de la formule sans caféine. Pourtant, lors d'études en double-aveugle, quand le choix entre les deux s'offre à eux, c'est le Coca-Cola® avec caféine vers lequel ils se dirigent. Ce sont donc les effets stimulants de la boisson qui entrent en jeu.

Si ce n'est pas pour son intérêt gustatif, les industriels des colas utilisent-ils la caféine afin d'entretenir la fidélité de leurs consommateurs en générant une dépendance à leur boisson ?...

6 Le colorant caramel

Le caramel est un colorant culinaire brun connu depuis longtemps, puisque son usage comme colorant remonte au XIX^{ème} siècle. Il se présente sous la forme de fluide ou de solide de couleur brune plus ou moins foncée.

6.1 E 150a et E 150d

Il existe quatre classes de colorant caramel[190] :

- le caramel ordinaire ou E 150a,
- le caramel au sulfite ou E 150b,
- le caramel ammoniacal ou E 150c,
- le caramel au sulfite d'ammonium ou E 150d.

Figure 37- Les 4 classes de colorant caramel

Les deux colorants mentionnés sur les étiquettes des boissons gazeuses à base de cola sont le caramel ordinaire E 150a et le caramel au sulfite d'ammonium E 150d.

6.1.1 Le caramel ordinaire, E 150a

Le caramel ordinaire E 150a est un mélange complexe de composés, dont certains sont sous la forme d'agrégats colloïdaux, obtenu par chauffage d'hydrates de carbone tels que le glucose, le fructose ou leurs polymères. Aucun composé de sulfite ou d'ammonium n'est utilisé pour cette première classe de colorant caramel. Pour favoriser la caramélisation, des acides, des alcalins ou des sels peuvent être ajoutés, à l'exception des dérivés d'ammonium et des sulfites[190].

6.1.2 Le caramel au sulfite d'ammonium, E 150d

Le caramel au sulfite d'ammonium E 150d est également un mélange complexe de composés mais obtenu cette fois-ci par chauffage de glucides, avec ou sans booster de caramélisation, mais en présence d'un sulfite et d'un ammonium : le sulfite ou le bisulfite d'ammonium en général[190].

6.1.3 Les DJA des colorants caramels

L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) et le Comité d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires (JECFA) ont conclu qu'une Dose Journalière Admissible (DJA) n'était pas nécessaire pour la classe I, car d'une part, il ne contient pas d'ammoniaque ou de sulfite et d'autre part, il est susceptible de se produire dans les processus de cuisson classique.

Pour la catégorie II de caramel, la JECFA a établi une DJA de 160 mg/kg de poids corporel par jour. Pour la classe III, l'EFSA ainsi que la JECFA ont attribué une DJA de 200 mg/kg/jour à condition que la teneur du constituant 2-acétyl-4-tétrahydroxy-butylimidazole (THI) ne dépasse pas la dose de 10mg/kg d'après les données de l'EFSA et 25 mg/kg d'après celles de la JECFA. Pour la classe IV de caramel au sulfite d'ammonium, les deux organismes ont évalué la DJA à 200 mg/kg/jour. Le niveau maximal du constituant 4-méthylimidazole (4-MEI) retrouvé seulement dans les caramels de classe II et IV a été limité à 250 mg/kg de caramel suivant la directive 2008/128 de la Commission/CE[191].

Au début des années 2010, une réévaluation des colorants caramels a été mise en place au niveau international. Dans son avis de 2011, le groupe scientifique sur les additifs alimentaires et les sources de nutriments ajoutés aux aliments, le groupe ANS appartenant à l'EFSA, a ainsi réévalué leur sécurité, et en raison de leurs propriétés chimiques et de leur utilisation similaire dans les boissons et les aliments, il a défini une DJA globale de 300 milligrammes par kilogramme de poids corporel par jour pour une exposition combinée aux quatre colorants caramels (E 150a, b, c et d). Cependant, ces scientifiques ont exigé une DJA restrictive de 100 mg/kg/jour pour le colorant caramel ammoniacal E 150c au sein-même de la dose journalière admissible groupée[192].

6.2 Le colorant caramel, une source de «produits terminaux de glycation»

La glycation est une association complexe de réactions non enzymatiques des protéines, également appelée « réaction de Maillard ». Elle a lieu aussi bien dans les aliments qu'au cœur des cellules.

6.2.1 La glycation endogène

La glycation induit plusieurs effets néfastes au niveau cellulaire et tissulaire de l'organisme. Les produits terminaux de glycation augmentent dans les cellules et les tissus au fur et à mesure du vieillissement. Ils sont, entre autres, impliqués dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie d'Alzheimer mais également dans le diabète et l'insuffisance rénale car ils engendrent, pour les deux derniers, une dysfonction endothéliale et des altérations tissulaires et cellulaires. De plus, leur accumulation induit des lésions vasculaires présentes lors de la rétinopathie ou la glomérulosclérose.

La toxicité des produits terminaux de glycation peut s'expliquer par deux mécanismes. Premièrement, ils induiraient une altération des matrices extracellulaires en réticulant des protéines et en formant des agrégats. Deuxièmement, l'interaction avec leurs récepteurs membranaires RAGE engendrerait un ensemble de réactions secondaires avec la NADPH-oxydase, la PI3-kinase, les MAP-kinases… Cela aboutirait alors à l'activation des facteurs de transcription CREB et NF-κB activant à leur tour les voies inflammatoires et la production d'espèces réactives de l'oxygène[193].

6.2.2 Les produits de Maillard dans l'alimentation

La réaction de Maillard a un double effet dans les aliments transformés : elle a à la fois un rôle bénéfique et délétère. En effet, d'un côté l'action thermique permet de former des arômes (rôtissage…) mais de l'autre côté, elle fait apparaître des composés indésirables qui ont des effets nocifs sur le métabolisme des lipides et du glucose ainsi que sur le processus de l'inflammation.

L'équipe de Vlassara a étudié le risque de complications métaboliques lors d'une alimentation riche en produits de Maillard. Des restrictions de ces produits alimentaires ont conduit à une diminution significative de la concentration plasmatique des produits terminaux de glycation. Cette baisse a été observée sur des animaux et des patients diabétiques ainsi que sur des sujets atteints d'insuffisance rénale, et elle a été liée à un ralentissement de l'évolution de la maladie associée. Chez ces patients diabétiques et insuffisants rénaux, Vlassara a montré qu'une alimentation riche en produits de Maillard entraînait des taux élevés de deux marqueurs inflammatoires : la protéine C-réactive et le facteur TNF-α[193].

6.2.3 Le colorant caramel et l'inflammation

Le colorant caramel utilisé dans les boissons gazeuses au cola est riche en produits terminaux de glycation (250 mL de cola en délivrerait 16,3 kU) ce qui peut accroître la résistance à l'insuline et l'inflammation. Or, l'inflammation est connue pour favoriser l'athérosclérose et déstabiliser les plaques d'athérome, ce qui peut avoir un impact sur le développement de maladies coronariennes. Puis, en promouvant les médiateurs inflammatoires, les produits de Maillard de l'alimentation conduisent à une lésion tissulaire ce qui a une incidence sur le diabète.

Les colas ont tendance à exacerber les taux de bio-marqueurs inflammatoires tels que la protéine C-réactive. Cette molécule est associée au diabète de type 2 et au risque de maladies cardio-vasculaires. Une forte consommation de Coca-Cola®, de Pepsi-Cola® et autre soda a ainsi été associée à un risque plus accru de ces pathologies.

Le sucre a été désigné responsable d'une incidence plus élevée de diabète de type 2 et de maladies cardio-vasculaires chez les consommateurs réguliers de cola mais le colorant caramel pourrait avoir une part de responsabilités également[138] (Chapitre 4 ; 2.4, 2.5, 2.6).

Le colorant caramel conduit par la réaction de Maillard, à la formation de deux autres composés : le 4-méthylimidazole (4-MEI) avec l'E 150c et l'E 150d, et le 2-acétyl-4-tétrahydroxybutyl-imidazole (THI) avec l'E 150c. Un problème de cancérogénicité se pose lors de l'utilisation de l'un de ces deux catégories de colorants caramels.

6.3 Le colorant caramel E 150d et les cancers [194]

En 1975, l'OMS a résumé et a discuté des études toxicologiques menées sur les colorants caramels. Il a été indiqué que le caramel de classe III (E 150c) perturbait les fonctions immunitaires et modifiait la résistance aux infections chez les rongeurs. La responsabilité a été attribuée principalement au 2-acétyl-4(5)-(1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-imidazole, le THI. Le 4-méthylimidazole n'avait pas été décrit dans ces recherches. Le THI avait été signalé dans une publication car il avait provoqué une lymphopénie chez des souris à des doses élevées.

Finalement, en 2007, le National Toxicology Program (NTP) a identifié le 4-méthylimidazole comme un produit chimique pouvant causer des cancers. De nombreux chercheurs et organismes réglementaires ont alors analysé sa présence dans les aliments et les boissons. C'est ainsi que le 7 janvier 2011, l'état de Californie l'a inscrit sur la liste des composés cancérogènes et a adopté un niveau final de sécurité à 29 µg/jour en février 2012. Le 4-méthylimidazole se forme par la réaction de Maillard entre un sucre et de l'ammoniac, réaction qui se produit au-cours de la préparation de certains caramels. Il a ainsi été retrouvé dans diverses boissons et sauces colorées avec du caramel. Différentes études ont indiqué que la concentration en 4-méthylimidazole des colorants caramels et des boissons gazeuses variaient respectivement entre 0 et 1000 ppm et 0 et 500 ppm. Les rapports de toxicité du 4-MEI suggèrent qu'à dose élevée, il peut causer des effets nocifs aux consommateurs.

6.3.1 Les propriétés du 4-méthylimidazole, 4-MEI

Le 4-méthylimidazole est un solide incolore plus ou moins jaune, soluble dans l'eau et l'éthanol. C'est une molécule simple constituée d'un noyau imidazole substitué en position 4 par un groupement méthyle. Il est produit par une réaction de Maillard entre un sucre et de l'ammoniac. Mais, il existe trois isomères de méthylimidazole : le 2-, le 4- et le 5-méthylimidazole. Parmi les trois, le 4- et le 5-méthylimidazole sont présents sous forme de tautomères en solution aqueuse à pH neutre et basique. Le substitué en 4 est le plus stable des deux, c'est pourquoi la présence de 4- et de 5-méthylimidazole en solution aqueuse est respectivement de 57% et 43%. Son activité de donneur de proton explique que le fragment imidazole joue un rôle important dans les systèmes biologiques.

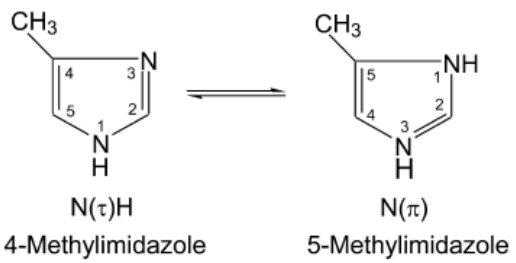


Figure 38 - Équilibre tautomérique du 4- et du 5-méthylimidazole en solution aqueuse

6.3.2 Le 4(5)-méthylimidazole dans les colas

Le concept de la réaction de Maillard n'a été avancé qu'en 1912, mais la présence de 4(5)-MEI avait déjà été signalée en 1905 après réaction du mélange glucose-ammoniaque. Les imidazolés sont ainsi formés dans les aliments et les boissons par la réaction de Maillard. Toutefois, les chimistes de l'industrie agroalimentaire n'ont pas beaucoup porté attention à ces dérivés en raison d'une absence de saveur caractéristique. Peu d'études sur le 4(5)-MEI sont disponibles dans le cadre de la réaction de Maillard. Dans la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, l'avancée des méthodes d'analyse – la chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse – ont rendu populaire l'étude des molécules d'arômes formées par le biais des réactions de Maillard dans l'alimentation. Malgré cela, peu d'études sur le 4(5)-MEI ont été effectuées entre le milieu des années 1970 jusqu'en 2011. En effet, depuis que sa toxicité a été rapportée en 2007 par le NTP, les recherches sur ce dérivé imidazolé ont repris.

Une expérience[194] a rapporté qu'une réaction de Maillard avec du glucose et de l'ammonium pouvait produire 0,49 mg/mL de 4(5)-MEI (3 heures à 70°C) à 0,70 mg/mL de 4(5)-MEI (6 heures à 100°C). Les différentes analyses des colorants caramels datant des années 1980 et 1990 ont rapporté des concentrations de 4(5)-MEI variant entre 0,025 et 463 ppm dans l'E 150c et entre 0 et 1276 ppm dans l'E 150d. Après 2007, l'étude de ces colorants a révélé l'absence de 4(5)-MEI dans les classes I et II contrairement aux deux autres classes, où il a été évalué à la concentration de 10 à 34 mg/kg pour l'E 150c et de 157 à 983 mg/kg pour l'E 150d. En ce qui concerne les boissons à base de cola, une étude de 1981 a mentionné une teneur de 0,17 à 0,70 ppm de 4(5)-MEI. Des études[194] plus récentes des années 2010 ont référencé une quantité pouvant aller jusqu'à 613 ppm. Ces colas, consommés en quantités importantes, peuvent donc faire l'objet au sein des organismes réglementaires d'une suspicion de toxicité.

6.3.3 Les effets biologiques du 4(5)-MEI

De nombreuses études toxicologiques[194] ont été effectuées sur des rats et des souris après le rapport du NTP sur le 4(5)-MEI. Il a été observé des lésions de la thyroïde au-cours d'une expérience de 14 semaines. Puis, à la suite d'une exposition au 4(5)-MEI pendant deux ans, les rongeurs ont développé une incidence accrue de tumeurs alvéolaires et bronchiolaires, traduisant une activité cancérogène du dérivé imidazolé.

C'est à la suite de cette expérience que la Californie avait associée la valeur de 0,045 mg/kg/jour à un risque potentiel de cancer et avait fixé la valeur de 16 µg/jour pour une absence de niveau de risque significatif (NSRL). Ce seuil a été réévalué en février 2012 à 29 µg/jour.

Les études in-vivo[194] réalisées à partir des années 1980 ont rapporté des effets cliniques aigus après l'administration orale de 4(5)-MEI inclus dans les fourrages, à des vaches et des jeunes veaux. Ainsi, l'ingestion d'une dose élevée de 400 mg/kg de 4-méthylimidazole a provoqué chez des veaux une hypersalivation, des diarrhées, des tremblements, des convulsions suivies d'un coma qui a mené à la mort en 3 heures. Des vaches ont également développé des tremblements, une incoordination et une hypersalivation après une dose supérieure à 1,5 gramme.

D'autres études in-vitro[194] (voir tableau ci-dessous) ont rapporté l'inhibition de la p-nitrophérol-hydroxylase au niveau des microsomes hépatiques ainsi que de la glutamate décarboxylase au niveau cérébral.

animaux	observations	dose	année
vaches	effets aigus : tremblements, hypersalivation, incoordination	> 1,5 g voie orale	1986
jeunes veaux	effets aigus : hypersalivation, diarrhées, fasciculations musculaires, tremblements, hyperexcitabilité, convulsions, coma, mort	400 mg/kg voie orale	1987
moutons	aucun effet apparent	20 mg/kg voie orale	1990
chèvres et vachettes	excrétion du 4(5)-MEI et de ses métabolites par les urines, le lait et les matières fécales	20 mg/kg voie orale	1993
souris	pas de modifications morphologiques de la muqueuse olfactive	38 mg/kg injection	1995
vaches	fièvre, hyperexcitabilité, comportement anormal	50-300 mg/kg voie orale	1997
rats	suppression de la sécrétion de testostérone	10-300 mg/kg ou 122-4407 µg/kg	1998
rats	inhibition de la p-nitrophérol-hydroxylase au niveau des microsomes du foie	0-10 mM in vitro	1994
rats et souris	tremblements, ataxie (14 semaines)	10.000 ppm dans l'alimentation	2006
souris	inhibition de l'activité glutamate décarboxylase au niveau du tissu cérébral	2 mM in vitro	2009

Tableau 50 – Résumé des différentes études in vivo et in vitro du 4(5)-MEI

L'essai biologique de 2 ans du NTP sur des rongeurs avait montré une augmentation de l'incidence des cancers chez les rongeurs, mais il y a eu des exceptions. En effet, il y a eu plus de leucémies chez les rates et au contraire moins de tumeurs mammaires chez les rongeurs femelles qui ont reçu une dose élevée de 4-MEI. La réduction du poids corporel engendré par ce dérivé imidazolé pourrait être, d'après les chercheurs, une des causes de la diminution des tumeurs mammaires. Mais, d'autres auteurs suggèrent qu'au contraire, le 4-MEI pourrait avoir la capacité de prévenir les tumeurs[195].

Les études de toxicité sur les colorants caramels avaient montré auparavant un effet sur la réduction du poids ainsi que sur la fonction immunitaire. Aucune preuve de cancérogénicité n'avait été mise en évidence lorsqu'il avait été ajouté à l'alimentation, entre 1 et 6%, pendant six semaines. Depuis des siècles, les produits de la réaction de Maillard sont consommés par les individus et ce depuis que la cuisson des aliments existe. Les informations détaillées sur la toxicité éventuelle humaine n'ont pas encore été bien établies. La preuve d'effets nocifs sur la santé humaine requiert des analyses supplémentaires.

6.3.4 Le Coca-Cola® et les cancers

Grossarth-Maticek et Eysenck ont réalisé une étude prospective[188] d'une durée de 13 ans analysant les taux et les causes de décès (maladie coronarienne, cancer ou autre) de quatre groupes de patients de 50 ans ayant un profil similaire en ce qui concerne la consommation d'alcool, de cigarettes et le type de personnalité (anxieuse, stressée…). Deux groupes contrôles (294 et 605 sujets) ont été comparés respectivement à un groupe de 394 sujets buvant deux à trois litres de Coca-Cola® par jour depuis dix ans au-moins et un deuxième groupe de 486 sujets n'en buvant qu'un à deux litres par jour.

Les résultats ont montré des différences entre les consommateurs de Coca-Cola® et les non-consommateurs. Pour rappel :

Groupe	cause du décès		
	maladie coronarienne	cancer	autre
groupe contrôle 1 (n=294)	4,8 %	1,9 %	3,7 %
groupe contrôle 2 (n=605)	4,5 %	5,3 %	5,3 %
groupe 1-2 L Coca-Cola® (n=486)	16,2 %	1,0 %	6,4 %
groupe 2-3 L Coca-Cola® (n=394)	28 ,0 %	1,0 %	14,9 %

Tableau 49 – Les taux de mortalité due à une maladie coronarienne, un cancer ou autre chez les consommateurs de Coca-Cola® et les non-consommateurs [179]

En effet, la mortalité par cancer est plus faible chez les buveurs réguliers de soda : elle représente un peu moins d'un quart (22%) de la mortalité totale par cancer (1 + 1 = 2% chez les consommateurs de Coca-Cola® contre 5,3 + 1,9 = 7,2% chez les groupes contrôles). Toutefois, la quantité de soda consommée par jour n'influe pas le taux de mortalité : 1% de décès par cancer que ce soit 1 à 2 litres ou 2 à 3 litres de Coca-Cola® bus par jour. Le pseudo-effet protecteur du Coca-Cola® sur les cancers n'est pas dose-dépendant.

Mais il serait faux de conclure qu'une consommation régulière et assez élevée de Coca-Cola® pourrait prévenir des cancers. En effet, ce constat ne repose que sur des données épidémiologiques et n'a aucune interprétation causale.

6.3.4.1 Le Coca-Cola® et les cancers de la vessie

Une étude italienne[196] de la fin du XX^{ème} siècle a comparé un groupe de 555 personnes âgées de 27 à 74 ans (63 ans en moyenne) et atteintes de cancer de la vessie avec un groupe témoin de 855 personnes. Dans cette analyse, la consommation de Coca-Cola® n'a pas été associée à une augmentation du risque de cancer de la vessie. Cependant, aucune précision n'a été apportée sur la quantité de soda consommée par jour.

De même, une étude japonaise[197] de 1993 a examiné le pronostic de survie à 5 ans chez 258 patients atteints du cancer de la vessie suivant plusieurs facteurs : le niveau d'instruction, l'état matrimonial, les habitudes de consommation alimentaire… Aucune modification du pronostic à 5 ans n'a été observée chez les sujets qui buvaient régulièrement du cola.

6.3.4.2 Le Coca-Cola® et les gliomes cérébraux

Une étude australienne[198] a sélectionné 409 adultes atteints d'un gliome cérébral (243 hommes et 166 femmes) entre 1987 et 1991 pour analyser les associations entre certains apports alimentaires et le risque de gliome. Il en a résulté que le risque de survenue de gliome n'était pas plus élevé chez les consommateurs de cola. Au contraire, quelque soit la quantité de soda bue, le risque de survenue de gliome était moindre. Cela pourrait suggérer, tout comme l'étude allemande[179], un rôle protecteur du cola par rapport aux tumeurs. Mais cela n'est qu'un constat encore non expliqué.

6.3.4.3 Le Coca-Cola® et les leucémies

Une étude californienne[199] n'a pas non plus associé la consommation de Coca-Cola®, ou autre cola, à une augmentation du risque de développement de leucémie chez les enfants de moins de dix ans. Cette étude a analysé 232 cas témoins et 232 cas d'enfants âgés de 0 à 10 ans, figurant sur le registre des tumeurs de Los Angeles entre 1980 et 1987.

6.3.4.4 Le Coca-Cola® et les lymphomes non-Hodgkiniens

Une étude italienne[200] a comparé 429 patients atteints de lymphome non-Hodgkinien et 1157 patients témoins. Aucune association n'a été mise en évidence entre la consommation de café et le risque de survenue de lymphome mais il est apparu qu'une consommation de cola était associée à une légère augmentation du risque, à la limite de la significativité.

6.3.4.5 Le Coca-Cola® et les tumeurs hépatiques

Aucune étude n'a été effectuée sur l'association possible de la consommation de cola et du risque de survenue de cancers hépatiques. Pourtant, des études animales[201] suggéreraient que des composants du Coca-Cola® auraient la capacité de se lier à l'ADN hépatique chez les souris.

Une étude de 1993 a en effet montré que la consommation de Coca-Cola® engendrait la formation de complexes entre certains de ses composants et les brins d'ADN contenus dans les cellules hépatiques de souris. Pour aboutir à ce constat, ils ont constitué plusieurs groupes de souris expérimentales auxquelles ils ont donné comme unique boisson du Coca-Cola®, de l'eau ou une autre boisson sans cola, pendant une durée allant de 4 jours à 8 semaines. Après ce temps d'expérience, les souris ont été tuées afin d'isoler leur ADN hépatique qui a été analysé par chromatographie pour détecter la présence ou non de complexes.

Les résultats de leur test a révélé qu'aucun complexe n'a été observé chez les souris des groupes ayant reçu de l'eau ou l'une des trois autres boissons sans cola. Au contraire, dans le groupe Coca-Cola®, des complexes formés entre certains constituants de la boisson et l'ADN ont été repérés. De plus, le nombre de complexes formé avec l'ADN hépatique était d'autant plus grand que le temps d'exposition à la boisson était long.

Des adduits à l'ADN identiques à ceux formés avec le Coca-Cola® ont été détectés chez les souris ayant reçu des extraits de noix de muscade ou du macis. Des complexes hépatiques avec l'ADN ont ainsi été observés avec la myristicine, constituant majeur de la noix de muscade. De même, une faible quantité d'adduits à l'ADN a été détectée par chromatographie, avec le safrole, constituant mineur de la noix de muscade et du macis. La noix de muscade et son tégument font partie des extraits végétaux utilisés dans la recette du Coca-Cola® et d'autres colas. Ces molécules pourraient donc être responsables de la formation d'adduits à l'ADN lors de la consommation de Coca-Cola®.

Or, la formation de liaisons avec l'ADN cellulaire est une des propriétés des toxiques cancérigènes. Le Coca-Cola® serait donc susceptible d'engendrer des tumeurs hépatiques chez les rongeurs mais la transposition de ces résultats à la santé humaine est discutée.

6.3.5 Finalement, le colorant caramel E 150d représente-t-il un véritable danger ?

Le CSPI (Centre pour la Science dans l'Intérêt du Public) a effectué des prélèvements d'échantillons de différents colas américains. D'après ces résultats, le Coca-Cola® contiendrait de 142 à 146 microgrammes de 4-MEI dans l'équivalent d'une canette américaine (35,5 cl), tandis que le Coca-Cola® Light en contiendrait de 103 à 113 microgrammes et le Pepsi-Cola® de 145 à 153 microgrammes. Ces valeurs sont donc bien au-dessus des limites fixées par l'État de Californie en 2012 qui recommande un apport de 29 microgrammes par jour pour ne pas avoir d'effets nocifs. Si un aliment dépasse cette dose, une mention avertissant la présence d'un aliment potentiellement cancérigène doit figurer sur son étiquette. Les Compagnies industrielles des sodas ont donc réagi et ont modifié leur recette pour ce qui concerne l'État de Californie. Ainsi, le groupe d'Atlanta indiquait en avril 2012 que « *la société Coca-Cola® avait demandé à ses fournisseurs de caramel de modifier leur procédé de fabrication (…) [et qu'elle avait] l'intention d'étendre à tous les pays l'utilisation du caramel au process modifié.* » Le groupe Pepsi-Cola® a également modifié sa recette.

Mais toutes ces recommandations californiennes sur le 4-MEI sont bien éloignées de celles de l'Union Européenne. Une dose de 80 mg/kg/jour de 4-MEI est jugée sans effet nocif observable pour l'EFSA. L'agence européenne a fixé une DJA globale pour tous les colorants caramels de 300 mg/kg/jour avec une teneur maximale de 250 milligrammes de 4-MEI par kilogramme de caramel. Après évaluation de la consommation des colorants caramels dans la population, elle en a conclu que l'exposition globale était inférieure à la DJA recommandée. Les résultats de cette analyse sont résumés dans le tableau qui suit.

Catégorie	Consommation classique (mg/kg de poids corporel/jour)	Consommation élevée (mg/kg de poids corporel/jour)
enfants bas-âge	19 – 105	73 – 158
enfants	31 – 83	68 – 160
adolescents	12 – 56	28 – 144
adultes	15 – 57	41 – 161
personnes âgées	9 – 35	24 – 87

Tableau 51 – L'exposition globale à tous les colorants caramels selon l'âge des consommateurs et, selon leur type de consommation (classique ou à haut risque)

En ce qui concerne les colas commercialisés en France et en Allemagne, l'équipe de Schlee[202] a analysé la teneur en 4-MEI de plusieurs échantillons en 2013. Deux types de cola avaient une concentration en 4-MEI inférieure à la limite de quantification de 2 µg/L. Les autres sodas avaient une teneur variant entre 215 et 313 µg/L pour une moyenne de 244 µg/L. Deux autres boissons contenaient significativement plus de 4-MEI : 422 µg/L et 443 µg/L. Pour les différentes versions de colas d'une même marque, les scientifiques n'ont trouvé aucune différence significative. De même, ils n'ont pas mis en évidence de corrélation entre la teneur finale en 4-MEI et la quantité de colorant E 150d utilisé dans la recette. En effet, leurs analyses ont montré une grande variabilité de ces additifs : entre 175 et 658 milligrammes de 4-MEI par kilogramme de colorant. Or, l'UE recommande une teneur maximale de 250 mg/kg de caramel.

Pour la plupart des scientifiques, la peur de l'effet cancérigène du colorant caramel, prétendu par certaines organisations de consommateurs, semble être exagérée. Les connaissances scientifiques ne justifient pas la position de la Californie sur son seuil de 29 µg/jour de 4-MEI. L'EFSA a réaffirmé la sécurité du colorant caramel.

Cependant, très peu d'études ont été réalisées sur le 4-méthylimidazole, donc un doute peut subsister sans de plus larges analyses scientifiques sur ce composé. Néanmoins, de nombreux résultats montrent qu'il est possible de fabriquer du cola avec des niveaux très faibles ou indétectables de 4-MEI et sans modifier la couleur caractéristique de ces boissons. Si ce procédé de fabrication était adopté par toutes les compagnies, ces nouvelles recettes offriraient encore plus de marge de sécurité. Une autre solution serait de remplacer le colorant caramel par un colorant naturel (betterave, carotte…). La société produisant le Meuh Cola® en Normandie a remplacé cet additif chimique par du marc de raisin. Nous revenons ainsi aux origines les plus profondes des colas : le Vin de Mariani, « *la boucle est bouclée* »…

Conclusion

Le Coca-Cola®, le Pepsi-Cola® et le Dr Pepper® ont été créés à la fin du XIX^{ème} siècle par des apothicaires, aux États-Unis. Ces breuvages ont fourni les fontaines à boissons de l'époque dans un but thérapeutique. John Pemberton disait du Coca-Cola® qu'il « *effaçait la fatigue, dissipait les maux de tête, accroissait le tonus nerveux et les capacités intellectuelles, facilitait la digestion et guérissait l'insomnie, les névralgies, la mélancolie et l'hystérie »* tandis que Caleb Bradham louait les propriétés revigorantes et digestives de son Pepsi-Cola® qu'il conseillait pour soigner les troubles dyspeptiques. Charles Alderton indiquait le Dr Pepper® pour stimuler l'organisme.

Malgré des formules gardées secrètes, de nombreuses analyses révèlent que ces colas sont des mélanges complexes d'extraits végétaux dont des drogues excitantes – les noix de kola, les fèves de cacao, les feuilles de coca, les graines de café et les feuilles de maté – des drogues citriques – la lime, le citron, la mandarine, l'orange douce et l'orange amère – et des aromates et épices – la vanille, la cannelle, la muscade, le clou de girofle, le gingembre, le zédoaire, la cardamome, l'acore, la coriandre, l'hysope, la lavande, le mimosa, le sureau, la caroube et les groseilles. Ces extraits végétaux varient suivant le cola.

Loin de leurs indications premières, les sodas à base de cola sont encore, dans quelques cas, employés dans certains buts thérapeutiques.

Ainsi, le Coca-Cola® possède un intérêt pour la prise en charge des gastro-entérites aigues chez l'enfant. Il peut être assimilé à un soluté de réhydratation orale mais avec des limites qui peuvent être atténuées par quelques modifications de la boisson (ajout de sel, de citron et dégazage). De plus, il a une action préventive sur les vomissements. Ces applications peuvent être étendues aux autres colas. Le Coca-Cola® aurait également une supposée action antibactérienne, antifongique et antivirale, notamment sur le virus *Polio 1*. Le Coca-Cola® et le Pepsi-Cola® peuvent aussi être utilisés pour divers troubles de la sphère digestive : traitement du reflux gastro-œsophagien alcalin, prévention et dissolution des bézoards et prise en charge immédiate des accidents d'ingestion de produits caustiques, dernier point à approfondir.

Ces sodas ont une action sur la biodisponibilité de plusieurs traitements. Ils améliorent ainsi l'absorption des antifongiques azolés oraux et du fer mais leur association avec des médicaments à marge thérapeutique étroite (antiépileptiques, bronchodilatateurs…) est à surveiller, voire éviter. De plus, ils permettent de préparer des solutions extemporanées stables de sétrons.

Les colas sont utilisés en tant que spermicide dans les douches vaginales post-coïtales mais leur emploi n'est pas justifié et a des conséquences gynécologiques néfastes. Enfin, l'irrigation et la désobstruction des sondes de nutrition avec du cola est fréquente à l'hôpital, mais il ne s'avère pas plus efficace que l'eau.

Mais, à l'époque actuelle, les colas ont un intérêt thérapeutique moindre. Leur utilisation primordiale est en tant que boisson désaltérante et rafraichissante, procurant du plaisir aux consommateurs. Cela se retrouve dans les slogans publicitaires : « *Ouvre un Coca-Cola®, ouvre du bonheur* ». Mais une consommation régulière, voire en excès, pourrait avoir des conséquences nocives sur la santé de tous. Le gaz carbonique, procurant les « bulles gazeuses » à ces boissons, est un additif inoffensif pour l'Homme. Cependant, l'ingestion massive de boisson gazeuse peut être un facteur étiologique de la gastrite emphysémateuse, pathologie très rare.

Les colas ont des teneurs riches en sucres. Or, une consommation riche en sucres favorise la cariogenèse, le gain de poids (surpoids, obésité), le syndrome métabolique, le diabète de type 2 et les maladies cardio-vasculaires. Les boissons gazeuses à base de cola sont un facteur de risque d'un mode de vie néfaste pour toutes ces pathologies, toutes liées entre elles. Pour contrer les effets du sucre, les gammes « Light » se sont développées en remplaçant le sucre par des édulcorants : l'aspartame et l'acésulfame de potassium en règle générale. Ces additifs ont été incriminés de divers effets nocifs pour la santé, la plupart étant anecdotiques. Quoiqu'il en soit, ils possèdent des doses journalières admissibles à ne pas dépasser pour éviter tout risque d'effets indésirables. Il faudrait alors consommer une vingtaine de cannettes par jour, tous les jours, pour dépasser ces doses. Ces doses correspondent à un centième de la dose ayant entraîné une toxicité au-cours des études. Elles sont différentes entre l'US et l'UE.

Les colas sont des boissons acides en raison de leur fort taux d'acide phosphorique. Ce composé est à l'origine d'une acidification des urines qui influe sur l'élimination rénale de certains médicaments : il favorise ainsi l'élimination urinaire de l'indinavir mais il favorise la précipitation du méthotrexate et donc sa toxicité. L'acide phosphorique, et donc les colas, doivent être évités chez les personnes qui ont des épisodes répétés de lithiases urinaires, car ils favorisent la formation de calculs urinaires oxalo-calciques. De plus, les sodas acides ont une action sur la cariogenèse. Au niveau du système digestif, les colas instaurent un environnement plus acide au niveau de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum ce qui aggrave le reflux gastro-œsophagien et favorise l'ulcérogenèse digestive. L'acide phosphorique a également une action sur le métabolisme phosphocalcique. Les colas accroissent donc le risque de fractures osseuses et de crises de tétanies hypocalcémiques chez les enfants et les adolescents, ainsi qu'une fragilité osseuse chez les femmes plus âgées.

La caféine contenue dans les colas permet de ressentir des effets stimulants centraux à partir d'une cannette, et d'entraîner un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation de trois cannettes par jour. L'emploi de la caféine est à modérer chez les enfants. Le problème réside dans le fait que la caféine n'a pas un intérêt gustatif démontré. Elle est donc accusée d'être utilisée dans un but marketing puisqu'elle provoque une dépendance à la boisson.

Le colorant caramel E 150d retrouvé dans les colas est revendiqué comme cancérigène par certains organismes. La Californie a même déterminé un seuil de toxicité très bas mais les connaissances scientifiques ne justifient pas cette position.

Les boissons gazeuses à base de cola peuvent donc présenter un danger pour la santé, surtout si elles sont consommées en grande quantité et de façon régulière. Ce danger serait d'autant plus grand chez les plus jeunes. Des mesures peuvent pourtant être prises : la caféine peut être retirée des colas, le colorant caramel chimique peut être remplacé par des substances naturelles (marc de raisin, betterave…) pour assurer une meilleure marge de sécurité.

Du Cola, Oui, mais avec Modération !

Les colas sont nés dans des officines et aujourd'hui, la Compagnie Coca-Cola® renoue le lien avec ses origines. En effet, le géant du cola et le fabricant de compléments alimentaires Oenobiol® (groupe pharmaceutique Sanofi®) se sont associés pour commercialiser quatre « boissons santé » dans les officines. Les quatre versions sont disponibles depuis février 2013 dans certaines pharmacies de ville. Ces boissons nommées Beautific® Oenobiol® sont enrichies en vitamines et minéraux, afin d'apporter un bienfait et un plaisir pour le corps ainsi que des multiples bénéfices bien-être et beauté. Ces solutions prêtes à consommer, seraient dotées d'un pouvoir d'hydratation et d'un goût agréable. Ces nouveaux compléments alimentaires sont composés d'eau minérale pour rafraichir, d'un mélange de jus de fruits pour apporter un bon goût, et d'ingrédients actifs pour contribuer aux résultats spécifiques. Ils sont sources de vitamines, sans conservateurs et avec des arômes naturels (voir annexe page suivante).

Annexe

Beautific® Oenobiol®

Les quatre boissons se déclinent sous quatre couleurs :

- une verte pour les cheveux et les ongles : Beautific® Oenobiol® « Cheveux et Ongles » contient de la Biotine (vitamine B8) qui aide à maintenir une chevelure normale en bonne santé, du zinc qui participe à la synthèse des protéines et aide à avoir des ongles et des cheveux normaux et sains, et du sélénium qui renforce l'action de la vitamine B8 et du zinc.

- une jaune pour le soleil : Beautific® Oenobiol® « Solaire Intensif » est composé de vitamine C qui contribue à la synthèse normale de collagène pour assurer la bonne fonction de la peau, de vitamines B3 (niacine) et B8 (biotine) qui contribuent au maintien d'une peau normale, et des ingrédients actifs - sélénium, vitamines C et E – qui apportent une protection cellulaire anti-oxydante à la peau.

- une violette pour la minceur : Beautific® Oenobiol® « Activateur Minceur » contient du glucomannane, issu de la racine d'Amorphophallus konjac, qui aide à perdre du poids en complément d'un régime adapté, et des vitamines B3, B5, B6 et B12 qui contribuent à réduire la fatigue et au bon fonctionnement de l'organisme.

- une orange pour la vitalité : Beautific® Oenobiol® « Énergie + » contient des vitamines B5 et B3 qui aident à réduire la fatigue, effet complété par l'action des vitamines B6 et B12 : la vitamine B5 agit sur les performances intellectuelles, la vitamine B3 sur les fonctions psychologiques et la vitamine B6 sur le système nerveux. Puis, de la caféine aide à améliorer la concentration et l'attention.

Figure 39 - La gamme issue de la collaboration entre Oenobiol® et Coca-Cola®: Beautific® Oenobiol®

Références bibliographiques

1 http://shp-asso.org [société d'histoire de la pharmacie], *consulté le 06 décembre 2012*

2 Courbevoie, berceau des industries pharmaceutiques modernes, Lucie Coignerai-Devillers, Revue d'histoire de la pharmacie, Année 1988, Volume 76, Numéro 276, pp. 5-33

3 http://www.museeschweppes.com, *consulté le 06 décembre 2012*

4 Mariani et le vin de coca, William. H. Helfand, Revue d'histoire de la pharmacie, Année 1980, Volume 68, Numéro 247, pp. 227-234

5 Angelo Mariani : Eminent Physicians, Paris 1902

6 Le pharmacien Pemberton et le Coca-Cola, Revue d'histoire de la pharmacie, Année 1979, Volume 67, Numéro 241, pp. 110-111

7 Coca-Cola, l'Enquête interdite, William Reymond, Éditions Flammarion, Paris, 2006

8 http://coca-cola-france.fr, L'histoire d'un succès incontesté depuis près de 120 ans, *consulté le 06 décembre 2012*

9 http://www.journaldunet.com/economie/industrie/classement/marges-sur-les-produits-de-grande-consommation/n-7-the-coca-cola-company-vend-17-000-boissons-par-seconde.shtml, *consulté le 06 décembre 2012*

10 http://fr.shvoong.com/books/422271-histoire-du-pepsi, *consulté le 06 décembre 2012*

11 http://www.pepsi-alexcoulombe.com/historique/histoire_pepsi, *consulté le 06 décembre 2012*

12 Branding Management: La Marque, de L'idée à L'action, Georges Lewi, Jérôme Lacuilhe, Éditions Pearson Education France, Paris, 2007

13 http://www.pepsico.be, *consulté le 06 décembre 2012*

14 http://fr.wikipedia.org/wiki/Altercolas, *consulté le 06 décembre 2012*

15 http://www.fureurdesvivres.com/news/, *consulté le 06 décembre 2012*

16 http://www.drpeppermuseum.com/about-us/history-of-dr--pepper.aspx, *consulté le 06 décembre 2012*

17 http://www.virgin.com/history/1990-1995, *consulté le 17 décembre 2012*

18 http://www.lsa-conso.fr/produits/virgin-cola,133383, *consulté le 17 décembre 2012*

19 http://ehkakola.wix.com, *consulté le 17 décembre 2012*

20 http://ecoloptimiste.over-blog.com/article-france-un-cola-equitable-made-in-normandie-107248515.html, *consulté le 17 décembre 2012*

21 http://www.liberation.fr/economie/0101341435-la-recette-coca-cola-ne-mousse-pas-en-inde, La recette Coca-Cola ne mousse pas en Inde, Libération 5 juillet 2000, *consulté le 25 juillet 2013*

22 LES PÉRUVIENS EN SONT FOUS, Inca Kola, le soda patriote 30 mars 2006, Le Monde http://www.courrierinternational.com/article/2006/03/30/inca-kola-le-soda-patriote, *consulté le 25 juillet 2013*

23 http://www.colawp.com, *consulté le 10 septembre 2013*

24 Thèse doctorat pharmacie, Étude de l'emploi des excitants traditionnels des pharmacopées sud américaines et africaines pour la confection de boissons : le Coca-Cola, Boyer C., 1982, Bordeaux

25 http://caspost.com/coke-vs-pepsi-115-years-of-the-infamous-cola-wars, *consulté le 10 septembre 2013*

26 Atlanta Journal-Constitution, 8 février 1979, Charles Salter

27 http://fr.scribd.com/doc/48198721/Ernahrung-Pollmer-Udo-Lexikon-der-popularen-Ernahrungsirrtumer-bad, J. E. Karg: Zur Erstellung von Coca und Cola Aromen, Riechstoffe, Aromen, Kosmetica 1978/28/S.146, *consulté le 16 septembre 2013*

28 Thèse doctorat pharmacie, Le Coca-Cola : une boisson qui a fait son chemin, Olivia-Charlotte Lorenzi, 1997, Bordeaux

29 http : // www . paristech-alumni.org/docs/2013203308_chimieparistechalumni-cocacola-bis . pdf, *consulté le 17 septembre 2013*

30 Big Secrets, William Poundstone, Éditions William Morrow & Co, Hardcover, 1983 http://books.google.fr/books?id=MWkbwe9AKNEC&pg=PT48&lpg=PT48&dq=big+secrets+william+poundstone+coca&source=bl&ots=fAz3DJ_fT&sig=W4GIQnwQVQZkrXvmXdv5PNsanqU&hl=fr&sa=X&ei=bXA9UtWUHIHI0wX35IHYDg&ved=0CIQBEOgBMAc#v=onepage&q=big%20secrets%20william%20poundstone%20coca&f=false, *consulté le 21 septembre 2013*

31 For God, Country & Coca-Cola, Mark Pendergrast, Éditions Basic Books, New-York, 2000 http://books.google.fr/books?id=bSAChoqpnHUC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_atb#v=onepage&q=cinnamon&f=false, *consulté le 21 septembre 2013*

32 Is it true Coca-Cola once contained cocaine?, June 14, 1985, A Straight Dope Classic from Cecil's Storehouse of Human Knowledge, *consulté le 17 septembre 2013* http://www.straightdope.com/columns/read/384/is-it-true-coca-cola-once-contained-cocaine

33 60 Millions de Consommateurs, dossier : colas, sodas… ce que vous buvez vraiment, n°473, juin-juillet 2012. http://www.60millions-mag.com/magazine_numerique/473N/index.html, *consulté le 17 septembre 2013*

34 Li, Y.-Q., Kong, D.-X., Wu, H., Analysis and evaluation of essential oil components of cinnamon barks using GC-MS and FTIR spectroscopy, Industrial Crops and Products Volume 41, Issue 1, January 2013, Pages 269-278

35 Deterre, S., Rega, B., Delarue, J., Decloux, M., Lebrun, M., Giampaoli, P., Identification of key aroma compounds from bitter orange (Citrus aurantium L.) products: Essential oil and macerate-distillate extract, Flavour and Fragrance Journal Volume 27, Issue 1, January 2012, Pages 77-88

36 Mondello, L., Dugo, G., Dugo, P., Bartle, K.D., Italian Citrus petitgrain oils. Part I. Composition of bitter orange petitgrain oil, Journal of Essential Oil Research, Volume 8, Issue 6, November 1996, Pages 597-609

37 Haj Ammar, A., Bouajila, J., Lebrihi, A., Mathieu, F., Romdhane M., Zagrouba, F., Chemical composition and in vitro antimicrobial and antioxidant activities of Citrus aurantium L. flowers essential oil (Neroli Oil), Pakistan Journal of Biological Sciences, Volume 15, Issue 21, 2012, Pages 1034-1040

38 Laura Espina, María Somolinos, Susana Lorán, Pilar Conchello, Diego García, Rafael Pagán, Chemical composition of commercial citrus fruit essential oils and evaluation of their antimicrobial activity acting alone or in combined processes, Food Control, Volume 22, Issue 6, June 2011, Pages 896–902

39 Njoroge, S.M.,Ukeda, H., Kusunose, H., Sawamura, M., Japanese sour Citrus fruits. Part IV. Volatile compounds of naoshichi and Tahiti lime essential oils, Flavour and Fragrance Journal, Volume 11, Issue 1, 1996, Pages 25-29

40 Karim Hosni, Imed Hassen, Yassine M'Rabet, Houcine Sebei, Hervé Casabianca, Genetic relationships between some Tunisian *Citrus* species based on their leaf volatile oil constituents, Biochemical Systematics and Ecology, Volume 50, October 2013, Pages 65–71

41 Muchtaridi, Subarnas, A., Apriyantono, A., Mustarichie, Identification of Compounds in the Essential Oil of Nutmeg Seeds (*Myristica fragrans* Houtt.) That Inhibit Locomotor Activity in Mice, R. Int. J. Mol. Sci. 2010,11(11):4771-81

42 Kapoor, I.P.S., Singh, B., Singh, G., De Heluani, C.S., De Lampasona, M.P., Catalan, C.A.N., Chemical composition and antioxidant activity of essential oil and oleoresins of nutmeg (Myristica fragrans Houtt.) fruits, International Journal of Food Properties, Volume 16, 4 July 2013, Pages 1059-1070

43 Choo, L.-C., Wong, S.-M., Liew, K.-Y., Essential oil of nutmeg pericarp, Journal of the Science of Food and Agriculture, Volume 79, Issue 13, 1999, Pages 1954-1957

44 S. Périno-Issartier, C. Ginies, G. Cravotto, F. Chemat, A comparison of essential oils obtained from lavandin via different extraction processes: Ultrasound, microwave, turbohydrodistillation, steam and hydrodistillation, Journal of Chromatography A, Vol 1305, August 2013, Pages 41–47

45 Xu, F., Chu, Z., Gu, F., Tan, L., Lu, S., Zhao, J., Analysis by GC-MS for vanilla net oil from ethanol extraction after enzyme hydrolysis, Journal of the Chinese Cereals and Oils Association, Volume 28, Issue 6, June 2013, Pages 106-110

46 Chung, I.-M., Praveen, N., Kim, S.-J., Ahmad, A., GC-MS analysis of the essential oil and petroleum ether extract of different regions of Korean ginger (Zingiber officinale) and antioxidant activity, Asian Journal of Chemistry, Volume 24, Issue 2, 2012, Pages 832-836

47 Duman, A.D., Telci, I., Dayisoylu, K.S., Digrak, M., Demirtas, I., Alma, M.H., Evaluation of bioactivity of linalool-rich essential oils from Ocimum basilucum and Coriandrum sativum varieties, Natural Product Communications, Volume 5, Issue 6, 2010, Pages 969-974

48 Bárbara Teixeira, António Marques, Cristina Ramos, Nuno Neng, José M.F. Nogueira, Jorge Alexandre Saraiva, Maria Leonor Nunes, Chemical composition and antibacterial and antioxidant properties of commercial essential oils, Industrial Crops and Products, Vol 43, May 2013, P. 587–595

49 Hassan Sereshti, Ahmad Rohanifar, Sadjad Bakhtiari, Soheila Samadi, Bifunctional ultrasound assisted extraction and determination of *Elettaria cardamomum* Maton essential oil, Journal of Chromatography A, Volume 1238, 18 May 2012, Pages 46–53

50 Lorenzo Del Terra, Valentina Lonzarich, Elisa Asquini, Luciano Navarini, Giorgio Graziosi, Furio Suggi Liverani, Alberto Pallavicini, Functional characterization of three *Coffea arabica* L. monoterpene synthases: Insights into the enzymatic machinery of coffee aroma, Phytochemistry, Volume 89, May 2013, Pages 6–14

51 Thèse doctorat pharmacie, La noix de kola (Cola sp, Sterculiacées), Mickaël Albert, 30 avril 2003, université de Nantes

52 Le cacaoyer : sa culture et son exploitation dans tous les pays de production, Henri Jumelle, Éditions Augustin Challamel, Paris, 1900

53 Thèse doctorat pharmacie, le cacao : des Olmèques au XXI^{ème} siècle, Florence Gilet, 19 octobre 2006, université de Nantes

54 Pierre Labrude, Stéphanie Paternotte, Le chocolat dans quelques ouvrages français de pharmacie et de médecine des XVIIe, XVIIIe et XIXe siècles. Ses effets fastes et néfastes avérés ou supposés, Revue d'histoire de la pharmacie, Année 2003, Volume 91, Numéro 338, pp. 197-210

55 L'Officine, ou Répertoire général de Pharmacie Pratique, Dorvault, Éditions Asselin, Paris, 1872

56 Drogues et civilisations. Une alliance ancestrale: De la guerre à la pacification, Michel Rosenzweig, Editions De Boeck, 2008

57 Thèse doctorat pharmacie, Étude de l'emploi des excitants traditionnels des pharmacopées sud-américaines et africaines pour la confection de boissons : le Coca-Cola, Françoise Boyer, 16 novembre 1982, université de Bordeaux

58 E.C. Harland, James C. Murphy, H. Elsohly, D. Greubel, C.E. Turner, E.S. Watson, Biological effects of nonalkaloid-containing fractions of Erythroxylon coca, Research Institute of Pharmaceutical Sciences, University of Mississipi, Journal of pharmaceutical sciences, 18 may 1981, 1982-06-01

59 Le café et la santé, Gérard Debry, Éditions John Libbey Eurotext, Montrouge, 1993

60 Nouveau dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques, volume 5, Sigismond Jaccoud, Éditions J.B. Baillière et Fils, Paris, 1866

61 Éléments de botanique médicale, Alfred Moquin-Tandon, Éditions J.B. Baillière et Fils, Paris, 1861

62 http://www.ethnolatin.com/lamerique-latine/argentine/, *consulté le 04 octobre 2013*

63 http://www.nature.jardin.free.fr/1103/nmauric_ilex_paraguariensis, *consulté le 04 octobre 2013*

64 http://www.yerba-mate.fr/content/44-yerba-mate-histoire-origine, *consulté le 04 octobre 2013*

65 Application des techniques HPTLC à l'analyse des substances naturelles complexes à destination de la parfumerie, des arômes et de la cosmétique, http://www.clubdeccm.com/PDF/20111201/20111201_6.pdf, *consulté le 04 octobre 2013*

66 http://agrumespassion.unblog.fr, *consulté le 04 octobre 2013*

67 http://www.gerbeaud.com/fruit-legume-de-saison/citron.php, *consulté le 04 octobre 2013*

68 http://www.certiferme.com/jardin/fiche-citron-82.html, *consulté le 04 octobre 2013*

69 http://www.pranarom.com, *consulté le 07 octobre 2013*

70 http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments, *consulté le 05 octobre 2013*

71 Thèse doctorat pharmacie, Les vertus de l'oranger amer et l'oranger doux, Audrey Ernould, 1er octobre 2008, université de Nantes

72 Thèse doctorat pharmacie, La vanille : un « incontournable » de parfumerie, Elodie Perraud, 19 juin 2007, université de Nantes

73 http://www.goussevanille.com/histoire.php, *consulté le 07 octobre 2013*

74 http://www.hippocratus.com/metasite/web_site/1/contenu/public/pdf/memoires/mai2011/cannelle.pdf, *consulté le 08 octobre 2013*

75 http://www.toildepices.com/wiki/index.php, *consulté le 08 octobre 2013*

76 Hailian Shi, Bao Tan, Guang Ji, Lan Lu, Aili Cao, Songshan Shi and Jianqun Xie, Zedoary oil (*Ezhu You*) inhibits proliferation of AGS cells, Chinese Medicine 2013, 28 juin 2013

77 http://www.agr.gc.ca/fra/science-et-innovation/publications-scientifiques-et-ressources/ressources/cultures-medicinales-canadiennes/cultures-medicinales/acorus-calamus-acore/, *consulté le 14 octobre 2013*

78 L'histoire et l'utilisation de la coriandre à partir du deuxième Âge du fer jusqu'au début de l'époque moderne. Culture, utilisation, sources écrites et données carpologiques, Julian Wiethold, Des hommes et Des plantes, Exploitation du milieu et gestion des ressources végétales de la Préhistoire à nos jours, XXXèmes rencontres internationales d'archéologie et d'histoire d'Antibes, 2010

79 La pharmacie du Bon Dieu, Fabrice Bardeau, Éditions Lanore, Paris, octobre 2009

80 Magazine Futura-Sciences, Région PACA : découverte de la lavande ! 8 aout 2003 http://www.futura-sciences.com/magazines/sciences/infos/dossiers/d/geographie-region-paca-decouverte-lavande-261/page/4/, *consulté le 16 octobre 2013*

81 L'écotourisme en Gironde, http://www.jardin-et-ecotourisme.fr, *consulté le 16 octobre 2013*

82 http://www.passeportsante.net, *consulté le 17 octobre 2013*

83 Avis de la commission HAS : Solutés de réhydratation orale (SRO) dans la diarrhée aiguë du nourrisson et du petit enfant 16 octobre 2002, *consulté le 30 novembre 2013* http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_398439/fr/solutes-de-rehydratation-orale-sro

84 Thèse doctorat médecine, Coca-Cola® et pratiques médicales : mythes et réalité, Gilles Negaret, 23 novembre 2000, Université de Rennes

85 Guide Pratique des Médicaments Maloine, Dorosz©, 32ème édition, 2013, D.Vital Durand, C. Le Jeunne

86 Van der Horst, G., Wesso, I., Burger, A.P., et al, Chemical analysis of cooldrinks and pure fruit juices - some clinical implications, South African Medical Journal, Vol 66, Issue 20, 1984, p. 755-758

87 Chavalittamrong B., Pidatcha P., Thavisri U., Electrolytes, sugar, calories, osmolarity and pH of beverages and coconut water, Southeast Asian J. of Tropical Med and Public Health, 1982 sept;13:427-31

88 Lewis P., Starvation ketosis after rehydratation with diet soda, Pediatrics, 1991 oct;88(4):806-7

89 ITEM Vomissements, P. Kuhn, F. Donnars, CHU HautePierre, pôle pédiatrie, juin 2010

90 J. Brian Houston, Gerhard Levy, Effect of carbonated beverages and of an antiemetic containing carbohydrate and phosphoric acid on riboflavin bioavailability and salicylamide biotransformation in humans, Journal of Pharmaceutical Sc, 1975 sept;64(9):1504-07

91 E. Elias, G. J. Gibson, Linda F. Greenwood, J. N. Hunt, J. H. Tripp, The slowing of gastric emptying by monosaccharides and disaccharides in test meals, J. Physiol. 1968 February; 194(2): 317–326

92 Wyborny Le, Shannon Il, Is classic Coca-Cola® the real thing?, Nature 1986 jul;322(3):21

93 J.N. Hunt, M.T. Knox, The slowing of gastric emptying by nine acids, J. Physiol. 1969;201:161-79

94 Thèse doctorat pharmacie, Le Coca-Cola® et la réhydratation des enfants en cas de diarrhée, Charlotte Courtois-Brassart, 30 mars 2001, Université Paris XI

95 Jack Konowalchuk, Joan I. Speirs, Antiviral effect of commercial juices and beverages, Appl Environ Microbiol. 1978 June; 35(6): 1219–1220

96 Gupta, E., Hartronft, S., Prange, M., Coca-Cola: A new therapy for reflux, Journal of the American Geriatrics Society, Volume 57, Issue 2, February 2009, Pages 364-365

97 Homan, C.S., Maitra, S.R., Lane, B.P., Thode Jr., H.C., Finkelshteyn, J., Davidson, L., Effective treatment for acute alkali injury to the esophagus using weak-acid neutralization therapy: an ex-vivo study, Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine, Volume 2, Issue 11, November 1995, Pages 952-958

98 Karanjia, N.D., Rees, M., The use of Coca-Cola in the management of bolus obstruction in benign oesophageal stricture, Annals of the Royal College of Surgeons of England, Volume 75, Issue 2, 1993, Pages 94-95

99 Beom Jae Lee, Jong-Jae Park, Hoon Jai Chun, Ji Hoon Kim, Jong Eun Yeon, Yoon Tae Jeen, Jae Seon Kim, Kwan Soo Byun, Sang Woo Lee, Jae Hyun Choi, Chang Duck Kim, Ho Sang Ryu, Young-Tae Bak, How good is cola for dissolution of gastric phytobezoars?, World J Gastroenterol, 2009 May 14

100 Yaqub, S., Shafique, M., Kjæstad, E., Thorsen, Y., Lie, E.S., Dahl, V., Bakka, N., Røkke, O., A safe treatment option for esophageal bezoars, International Journal of Surgery Case Reports, Volume 3, Issue 8, 2012, Pages 366-367

101 Lin, C.-S., Tung, C.-F., Peng, Y.-C., Chow, W.-K., Chang, C.-S., Hu, W.-H., Successful treatment with a combination of endoscopic injection and irrigation with coca cola for gastric bezoar-induced gastric outlet obstruction, Journal of the Chinese Medical Association, Volume 71, Issue 1, January 2008, Pages 49-52

102 Ladas, S.D., Kamberoglou, D., Karamanolis, G., Vlachogiannakos, J., Zouboulis-Vafiadis, I., Systematic review: Coca-Cola can effectively dissolve gastric phytobezoars as a first-line treatment, Alimentary Pharmacology and Therapeutics, Volume 37, Issue 2, January 2013, Pages 169-173

103 Chung, Y.W., Han, D.S., Park, Y.K., Son, B.K., Paik, C.H., Jeon, Y.C., Sohn, J.H., Huge gastric diospyrobezoars successfully treated by oral intake and endoscopic injection of Coca-Cola, Digestive and Liver Disease, Volume 38, Issue 7, July 2006, Pages 515-517

104 S. Jaruratanasirikul, A. Kleepkaew, Infuence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the absorptionof itraconazole, Eur J Clin Pharmacol (1997) 52;235-237

105 Walravens, J., Brouwers, J., Spriet, I., Tack, J., Annaert, P., Augustijns, P., Effect of pH and comedication on gastrointestinal absorption of posaconazole: Monitoring of intraluminal and plasma drug concentrations, Clinical Pharmacokinetics, Volume 50, Issue 11, 2011, Pages 725-734

106 T W Chin, M Loeb, I W Fong, Effects of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of ketoconazole, Antimicrob. Agents Chemother. 1995, 39(8):1671

107 Graham CL, Dukes GE, Fox JL, Kao CF, Hak LJ, Stability of ondansetron hydrochloride injection in extemporaneously prepared oral solutions, Am J Hosp Pharm. 1993 Jan;50(1):106-8.

108 Mayron D, Gennaro AR, Stability and compatibility of granisetron hydrochloride in i.v. solutions and oral liquids and during simulated Y-site injection with selected drugs, Am J Health Syst Pharm. 1996 Feb 1;53(3):294-304.

109 Layrisse M, Martinez-Torres C, Renzi M, Velez F, Gonzales M, Sugar as a vehicle for iron fortification, Am J Clin Nutr 1976 Jan;29(1):8-18

110 Hallberg L, Rossander L, Effect of different drinks on the absorption of non-heme iron from composite meals, Hum Nutr Appl Nutr. 1982 Apr;36(2):116-23

111 Malhotra, S., Dixit, R.K., Garg, S.K., Effect of an acidic beverage (Coca-Cola) on the pharmacokinetics of carbamazepine in healthy volunteers, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, Volume 24, Issue 1, 2002, Pages 31-33

112 Kondal, A., Garg, S.K., Influence of an Acidic Beverage (Coca-Cola) on the Pharmacokinetics of Phenytoin in Healthy Rabbits, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, Volume 25, Issue 10, December 2003, Pages 823-825

113 Small, R.E., Johnson, S.M., Willis, H.E, Pharmacokinetic and taste evaluation of ibuprofen (Motrin®) 800 mg tablets in extemporaneous solution, J. of Rheumatology, Volume 15, 1988, Pages 345-347

114 H. Friedman MD, C. Seckman, F. Lanza MD, G. Royer MD, FCP, K. Perry MS, S.Francom PhD, Clinical Pharmacology of Predisintegrated Ibuprofen 800 mg Tablets: An Endoscopic and Pharmacokinetic Study, The Journal of Clinical Pharmacology, Vol 30, Issue 1, p. 57–63, January 1990

115 Chuong, M.C., Taglieri, C.A., Crosby, S.J., Ferullo, J.W., Ng, P., Effect of beverages on the in vitro disintegration of immediate-release pain medications, Dissolution Technologies, Volume 17, Issue 1, February 2010, Pages 31-37

116 Kondal A., Garg S.K., Influence of acidic beverage (Coca-Cola) on pharmacokinetics of ibuprofen in healthy rabbits, Indian J. of Experimental Biology, Volume 41, November 2003, Pages 1322-1324

117 Elouzi, A.A., Abeid, F., Almegrhe, M., El-Baseir, M., Acidic beverage and the bioavailability of theophylline, J. of Chemical and Pharmaceutical Research, Volume 4, Issue 7, 2012, Pages 3454-3459

118 Hong, C.Y., Shieh, C.C., Wu, P., Chiang, B.N., The spermicidal potency of coca-cola and Pepsi-Cola, Human Toxicology, Volume 6, Issue 5, 1987, Pages 395-396

119 Nwoha, P.U., The immobilization of all spermatozoa in vitro by bitter lemon drink and the effect of alkaline pH, Contraception, Volume 46, Issue 6, 1992, Pages 537-542

120 Oyelola, O.O., Ayangade, S.O., Amole, F., In vitro inhibition of sperm motility by some local mineral water drinks, Contraception, Volume 36, Issue 4, 1987, Pages 435-440

121 Umpierre, S.A., Hill, J.A., Anderson, D.J., Effect of 'coke' on sperm motility, New England Journal of Medicine, Volume 313, Issue 21, 1985, Page 1351

122 Anderson, D.J., Christmas 2008: Food and drink: Coca-cola douches and contraception, BMJ, Volume 337, Issue 7684, 20 December 2008

123 Wendy Marcason, What Is the Protocol Used to Unclog an Enteral Feeding Tube? Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, Volume 113, Issue 4, Page 612, April 2013

124 Metheny NA, Eisenberg P, McSweeney M, Effect of feeding tube properties and three irrigants on clopping rates, Nurs Res, 1988 june;37;165-9

125 Nicholson, L.J., Declogging small-bore feeding tubes, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, Volume 11, Issue 6, 1987, Pages 594-597

126 Marcuard, S.P., Stegall, K.L., Trogdon, S., Clearing obstructed feeding tubes, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, Volume 13, Issue 1, 1989, Pages 81-83

127 Aliments et boissons: Technologies et aspects réglementaires, Elisabeth Vierling

128 Hadas-Halpren, I., Hiller, N., Guberman, D, Emphysematous gastritis secondary to ingestion of large amounts of Coca Cola, American Journal of Gastroenterology, Volume 88, Issue 1, 1993, Pages 127-129

129 http://www.globometer.com, *consulté le 12 décembre 2013*

130 http://www.secoursdentaire.ch/download/MANUEL%202.pdf, *consulté le 14 décembre 2013*

131 http://www.anjoucentredentaire.com/images/carie.pdf, *consulté le 15 décembre 2013*

132 Ireland AJ, McGuinness N, Sherriff M, An investigation into the ability of soft drinks to adhere to enamel, Caries Res. 1995;29(6):470-6

133 Daniela Rios, Heitor Marques Honório, Ana Carolina Magalhães, Annette Wiegand, Maria Aparecida de Andrade Moreira Machado, Marília Afonso Rabelo Buzalaf, Light cola drink is less erosive than the regular one: An *in situ*/*ex vivo* study, Journal of Dentistry, Volume 37, Issue 2, February 2009, Pages 163–166

134 Grobler SR, Senekal PJ, Laubscher JA, In vitro demineralization of enamel by orange juice, apple juice, Pepsi-Cola and Diet Pepsi-Cola, Clin Prev Dent. 1990 Dec;12(5):5-9.

135 http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/ : OMS : Obésité et surpoids, Aide-mémoire N°311, Mars 2013, *consulté le 17 décembre 2013*

136 L. J. Bukowiecki, J. Lupien , N. Follea , and L. Jahjah, Effects of sucrose, caffeine, and cola beverages on obesity, cold resistance, and adipose tissue cellularity, AJP - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology , Volume 244: R500 – Apr 1, 1983

137 Samuel Bellet, Alfred Kershbaum, Laurian Roma, Effect of Cola Drinks on Serum Free Fatty Acids, Archives of Environmental Health: An International Journal, Volume 17, Issue 5, 1968

138 Vasanti S. Malik, Barry M. Popkin, George A. Bray, Jean-Pierre Després, Frank B. Hu, Sugar Sweetened Beverages, Obesity, Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease risk, Circulation, 2010 March 23; 121(11): 1356–1364

139 Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL, Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis, Lancet 2001 Feb 17;357(9255):505-8.

140 Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. Jama. 2004;292:927–934

141 Palmer JR, Boggs DA, Krishnan S, Hu FB, Singer M, Rosenberg L. Sugar-sweetened beverages and incidence of type 2 diabetes mellitus in African American women. Arch Intern Med. 2008;168:1487–1492

142 Bazzano LA, Li TY, Joshipura KJ, Hu FB. Intake of fruit, vegetables, and fruit juices and risk of diabetes in women. Diabetes Care. 2008;31:1311–1317

143 Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, D'Agostino RB, Gaziano JM, Vasan RS. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. Circulation. 2007;116:480–488

144 Winkelmayer WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. Jama. 2005;294:2330–2335

145 Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. Am J Clin Nutr. 2009;89:1037–1042

146 Whitehouse, C.R., Boullata, J., McCauley, L.A., The potential toxicity of artificial sweeteners, AAOHN journal : official journal of the American Association of Occupational Health Nurses, Volume 56, Issue 6, June 2008, Pages 251-259; quiz 260-261

147 Butchko, H.H., Stargel, W.W., Comer, C.P., Mayhew, D.A., Benninger, C., Blackburn, G.L., de Sonneville, L.M., Geha, R.S., Hertelendy, Z., Koestner, A., Leon, A.S., Liepa, G.U., McMartin, K.E., Mendenhall, C.L., Munro, I.C., Novotny, E.J., Renwick, A.G., Schiffman, S.S., Schomer, D.L., Shaywitz, B.A., Spiers, P.A., Tephly, T.R., Thomas, J.A., Trefz, F.K., Aspartame: review of safety, Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 35, Issue 2 Pt 2, April 2002, Pages S1-93

148 Soffritti, M., Belpoggi, F., Tibaldi, E., Esposti, D. D., Lauriola, M., Lifespan exposure to low doses of aspartame beginning, during prenatal life increases cancer effects in rats, Environmental Health Perspectives, 2007, 115(9), 1293-1297

149 Mukherjee, A., Chakrabarti, J., In vivo cytogenetic studies on mice exposed to acesulfame-K a non nutritive sweetener, Food and Chemical Toxicology, 1997, 35(12), 1177-1179

150 Karstadt M., Inadequate toxicity tests of food additive acesulfame, Int J Occup Environ Health, 2010 Jan-Mar;16(1):89-96

151 Johansson A.-K., Lingström P., Birkhed D., Effect of soft drinks on proximal plaque pH at normal and low salivary secretion rates, Acta Odontologica Scandinavica, Volume 65, Issue 6, 2007, Pages 352-356

152 Vassilakos N., Nilner K., Birkhed D., Oral electrochemical action after soft drink rinsing and consumption of sweets, Scandinavian journal of dental research, Volume 98, Issue 4, August 1990, Pages 336-340

153 Tenovuo, J., Rekola, M., Some effects of sugar-flavored acid beverages on the biochemistry of human whole saliva and dental plaque, Acta Odontologica Scandinavica, Volume 35, Issue 6, 1977, Pages 317-330

154 De Vries, E.G.E., Meyer, C., Strubbe, M., Mulder, N.H, Influence of various beverages on urine acid output, Cancer Research, Volume 46, Issue 1, 1986, Pages 430-432

155 Weiss, G.H., Sluss, P.M., Linke, C.A., Changes in urinary magnesium, citrate, and oxalate levels due to cola consumption, Urology, Volume 39, Issue 4, 1992, Pages 331-333

156 Shuster, J., Jenkins, A., Logan, C., Barnett, T., Riehle, R., Zackson, D., Wolfe, H., Dale, R., Daley, M., Malik, I., Schnarch, S., Soft drink consumption and urinary stone recurrence: A randomized prevention trial, Journal of Clinical Epidemiology, Volume 45, Issue 8, 1992, Pages 911-916

157 Corey M. Passman, M.D., Ross P. Holmes, Ph.D., John Knight, Ph.D., Linda Easter, R.D., Vernon Pais, Jr, M.D., and Dean G. Assimos, Effect of Soda Consumption on Urinary Stone Risk Parameters, M.D., Journal of Endourology 2009 March; 23(3): 347–350

158 Rubinstein, E., Hauge, C., Sommer, P., Mortensen, T., Oesophageal and gastric potential difference and pH in healthy volunteers following intake of coca-cola, red wine, and alcohol, Pharmacology and Toxicology, Volume 72, Issue 1, 1993, Pages 61-65

159 Shukla, A., Meshram, M., Gopan, A., Ganjewar, V., Kumar, P., Bhatia, S.J., Ingestion of a carbonated beverage decreases lower esophageal sphincter pressure and increases frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjects, Indian Journal of Gastroenterology, Volume 31, Issue 3, June 2012, Pages 121-124

160 Soldani, G., Bertelli, A.A.E., Mengozzi, G., Polloni, A., Bertelli, A., Effects of white wine, Coke® and water on basal and food-stimulated gastric acid secretion and gastrin release in the dog, International Journal of Tissue Reactions, Volume 9, Issue 5, 1987, Pages 433-437

161 McArthur, K., Hogan, D., Isenberg, J.I., Relative stimulatory effects of commonly ingested beverages on gastric acid secretion in humans, Gastroenterology, Vol 83, Issue 1 II, 1982, P. 199-203

162 Kapicioğlu, S., Baki, A., Tekelioğlu, Y., Arslan, M., Sari, M., Ovali, E., The inhibiting effect of Cola on gastric mucosal cell cycle proliferation in humans, Scandinavian Journal of Gastroenterology, Volume 33, Issue 7, 1998, Pages 701-703

163 McCloy, R.F., Greenberg, G.R., Baron, J.H, Gut, Duodenal pH in health and duodenal ulcer disease: Effect of a meal, Coca-Cola, smoking, and cimetidine, Vol 25, Issue 4, 1984, Pages 386-392

164 Jacobsson, H., Short-time ingestion of colas influences the activity distribution at bone scintigraphy: Experimental studies in the mouse, Journal of the American College of Nutrition, Volume 27, Issue 2, April 2008, Pages 332-336

165 Wyshak, G., Frisch, R.E., Carbonated beverages, dietary calcium, the dietary calcium/phosphorus ratio, and bone fractures in girls and boys, J. of Adolescent Health, Vol 15, Issue 3, 1994, P. 210-215

166 Petridou, E., Karpathios, T., Dessypris, N., Simou, E., Trichopoulos, D., The role of dairy products and non alcoholic beverages in bone fractures among schoolage children, Scandinavian Journal of Public Health, Volume 25, Issue 2, June 1997, Pages 119-125

167 Hernandez - Avila, M. , Stampfer, M.J. , Ravnikar, V.A. , Willett, W.C. , Schiff, I. , Francis, M., Longscope, C., McKinlay, S.M, Caffeine and other predictors of bone density among pre- and perimenopausal women, Epidemiology, Volume 4, Issue 2, 1993, Pages 128-134

168 Harris, S.S., Dawson-Hughes, B, Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women, American Journal of Clinical Nutrition, Volume 60, Issue 4, October 1994, Pages 573-578

169 Mazariegos-Ramos, E., Guerrero-Romero, F., Rodríguez-Morán, M., Lazcano-Burciaga, G., Paniagua, R., Amato, D., Consumption of soft drinks with phosphoric acid as a risk factor for the development of hypocalcemia in children: A case-control study, Journal of Pediatrics, Volume 126, Issue 6, 1995, Pages 940-942

170 Amato, D., Maravilla, A., Montoya, C., Gaja, O., Revilla, C., Guerra, R., Paniagua, R., Acute effects of soft drink intake on calcium and phosphate metabolism in immature and adult rats, Revista de Investigacion Clinica, Volume 50, Issue 3, May 1998, Pages 185-189

171 Fernando, G.-R., Martha, R.-M., Evangelina, R., Consumption of soft drinks with phosphoric acid as a risk factor for the development of hypocalcemia in postmenopausal women, Journal of Clinical Epidemiology, Volume 52, Issue 10, October 1999, Pages 1007-1010

172 Portale, A.A., Halloran, B.P., Murphy, M.M., Morris Jr., R.C., Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by determining its production rate in humans, Journal of Clinical Investigation, Volume 77, Issue 1, 1986, Pages 7-12

173 FDA, U.S. Food and Drug Administration, CFR, Code of Federal Regulations Title 21 - 184**:** DIRECT FOOD SUBSTANCES AFFIRMED AS GENERALLY RECOGNIZED AS SAFE, §184.1033 - Citric acid

174 FDA, U.S. Food and Drug Administration, CFR, Code of Federal Regulations Title 21 - 184**:** DIRECT FOOD SUBSTANCES AFFIRMED AS GENERALLY RECOGNIZED AS SAFE, §184.1751 – Sodium citrate

175 FDA, U.S. Food and Drug Administration, CFR, Code of Federal Regulations Title 21 - 184**:** DIRECT FOOD SUBSTANCES AFFIRMED AS GENERALLY RECOGNIZED AS SAFE, §184.1099 – Tartaric acid

176 Benjamin Jr., Coca-Cola-Brain tonic or poison? L.T., Psychologist, Volume 23, Issue 11, November 2010, Pages 942-943

177 Chou KH, Bell LN, Caffeine content of prepackaged national-brand and private-label carbonated beverages, J. Food Sci. 2007 Aug;72(6):C337-42

178 Mumford, G.K. , Benowitz, N.L. , Evans, S.M. , Kaminski, B.J. , Preston, K.L. , Sannerud, C.A., Silverman, K., Griffiths, R.R., Absorption rate of methylxanthines following capsules, cola and chocolate, European Journal of Clinical Pharmacology, Volume 51, Issue 3-4, 1996, Pages 319-325

179 Marks, V., Kelly, J.F., Absorption of caffeine from tea, coffee, and coca cola, Lancet, Volume 1, Issue 7807, 14 April 1973, Page 827

180 Liguori, A., Hughes, J.R., Grass, J.A., Absorption and subjective effects of caffeine from coffee, cola and capsules, Pharmacology Biochemistry and Behavior, Volume 58, Issue 3, November 1997, Pages 721-726

181 http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/cafeine-theine.html « La caféine », VIDAL® ouvert au grand public, *consulté le 20 janvier 2014*

182 Griffiths, R.R., Evans, S.M., Heishman, S.J., Preston, K.L., Sannerud, C.A., Wolf, B., Woodson, P.P., Low-dose caffeine physical dependence in humans, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Volume 255, Issue 3, 1990, Pages 1123-1132

183 Griffiths, R.R., Evans, S.M., Heishman, S.J., Preston, K.L., Sannerud, C.A., Wolf, B., Woodson, Low-dose caffeine discrimination in humans, P.P., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Volume 252, Issue 3, 1990, Pages 970-978

184 Lieberman, H.R., Wurtman, R.J., Emde, G.G., Roberts, C., Coviella, I.L.G, The effects of low doses of caffeine on human performance and mood, Psychopharmacology, Vol 92, Issue 3, July 1987, Pages 308-312

185 Liguori, A., Hughes, J.R., Oliveto, A.H., Caffeine Self-Administration in humans: 1. Efficacy of cola vehicle, Experimental and Clinical Psychopharmacology, Volume 5, Issue 3, 1997, Pages 286-294

186 Stanton, M.F., Ahrens, R.A., Douglass, L.W., Coffee and cola beverage consumption as heart disease risk factors in men, Experientia, Volume 34, Issue 9, 1978, Pages 1182-1183

187 Van Handel, P.J., Burke, E., Costill, D.L., Cote, R., Physiological responses to cola ingestion, Research quarterly, Volume 48, Issue 2, May 1977, Pages 436-444

188 Grossarth-Maticek, R., Eysenck, H.J., Coca-Cola, cancers, and coronaries: personality and stress as mediating factors, Psychological Reports, Volume 68, Issue 3 Pt 2, June 1991, Pages 1083-1087

189 Griffiths, R.R., Vernotica, E.M., Is caffeine a flavoring agent in cola soft drinks?, Archives of Family Medicine, Volume 9, Issue 8, 2000, Pages 727-734

190 Monograph 11 (2011), Food and Agriculture Organization of the United Nations, http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-additives/en/, *consulté le 21 janvier 2014*

191 Scientific Opinion on the re-evaluation of caramel colours (E 150 a,b,c,d) as food additives, EFSA Journal 2011;9(3):2004 [103 pp.]

192 Caramels colorants : l'exposition des consommateurs est plus basse que précédemment estimée, News EFSA, 19 décembre 2012

193 GLYCATION ET REACTION DE MAILLARD, C. LANGLOIS, Chef de projet recherche Laboratoire PiLeJe

194 Hengel, M., Shibamoto, T., Carcinogenic 4(5)-methylimidazole found in beverages, sauces, and caramel colors: Chemical properties, analysis, and biological activities (Review), Journal of Agricultural and Food Chemistry, Volume 61, Issue 4, 30 January 2013, Pages 780-789

195 Murray FJ., Does 4-methylimidazole have tumor preventive activity in the rat?, Food Chem Toxicol. 2011 Jan;49(1):320-2. doi: 10.1016/j.fct.2010.11.010. Epub 2010 Nov 12

196 D'Avanzo, B., La Vecchia, C., Franceschi, S., Negri, E., Talamini, R., Buttino, I., Coffee consumption and bladder cancer risk, European Journal of Cancer Part A: General Topics, Volume 28, Issue 8-9, 1992, Pages 1480-1484

197 Wakai, K., Ohno, Y., Obata, K., Aoki, K., Prognostic significance of selected lifestyle factors in urinary bladder cancer, Japanese Journal of Cancer Research, Volume 84, Issue 12, 1993, Pages 1223-1229

198 Giles, G.G., McNeil, J.J., Donnan, G., Webley, C., Staples, M.P., Ireland, P.D., Hurley, S.F., Salzberg, M., Dietary factors and the risk of glioma in adults: Results of a case-control study in Melbourne, Australia, International Journal of Cancer, Volume 59, Issue 3, 1994, Pages 357-362

199 Peters, J.M., Preston-Martin, S., London, S.J., Bowman, J.D., Buckley, J.D., Thomas, D.C., Processed meats and risk of childhood leukemia (California, USA), Cancer Causes and Control, Volume 5, Issue 2, 1994, Pages 195-202

200 Tavani, A., Negri, E., Franceschi, S., Talamini, R., La Vecchia, C., Coffee consumption and risk of non-Hodgkin's lymphoma, European Journal of Cancer Prevention, Volume 3, Issue 4, 1994, Pages 351-356

201 Randerath, K., Putman, K.L., Randerath, E., Flavor constituents in cola drinks induce hepatic DNA adducts in adult and fetal mice, Biochemical and Biophysical Research Communications, Volume 192, Issue 1, 1993, Pages 61-68

202 Schlee, C., Markova, M., Schrank, J., Laplagne, F., Schneider, R., Lachenmeier, D.W., Determination of 2-methylimidazole, 4-methylimidazole and 2-acetyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroxy butyl)imidazole in caramel colours and cola using LC/MS/MS, Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, Volume 927, 5 May 2013, Pages 223-226

203 http://www.beautificoenobiol.fr, *consulté le 27 janvier 2014*

Références graphiques

Figure 1 - http://www.prodimarques.com/sagas_marques/banania/banania.php
consulté le 06 décembre 2012

Figure 2 - http://www.findagrave.com/cgi-bin/fg.cgi?page=gr&GRid=6907
http://www.bmlisieux.com/litterature/bibliogr/mariani.html
consultés le 06 décembre 2012

Figure 3 - http://www.cocacolaweb.fr/coca-cola/histoire/
consulté le 06 décembre 2012

Figure 4 - http://www.invention-europe.com/Article389719.html
consulté le 06 décembre 2012

Figure 5 - http://fr.tintin.com/news/index/rub/100/id/3802/0/les-logos
consulté le 06 décembre 2012

Figure 6 - http://www.drpepper.com/about/timeline/
consulté le 06 décembre 2012

Figure 7 - http://www.lanormandieetlemonde.org/Edition2009/Partenaires2009/tabid/64/Default.aspx%20|Date%20=%2023/09/2010
consulté le 17 décembre 2012

Figure 8 - http://www.coca-colaindia.com/products/thumsup.html
http://lemondenenoussuffitpas.over-blog.com/30-index.html
consulté le 25 juillet 2013

Figure 9 - http://www.thisamericanlife.org/radio-archives/episode/427/original-recipe
consulté le 10 septembre 2013

Figure 10 - http://caspost.com/coke-vs-pepsi-115-years-of-the-infamous-cola-wars/
consulté le 12 septembre 2013

Figure 11 - http://www.coca-cola.fr/informations-produits/coca-cola/
consulté le 12 septembre 2013

Figure 12 - 60 millions de consommateurs, dossier : colas, sodas… ce que vous buvez vraiment, n°473, juin-juillet 2012. http://www.60millions-mag.com/magazine_numerique/473N/index.html

Figure 13 - http://www.dechevre.be/burkina/nouvelles?start=230
http://www.br.fgov.be/PUBLIC/GENERAL/VISITORINFO/VISITORINFOFR/MUSA/musa_2007_5.html
http://en.wikipedia.org/wiki/Kola_nut,
consultés le 27 septembre 2013

Figure 14 - http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/cacaoyer/29579
consulté le 28 septembre 2013

Figure 15 - Experimental Pharmacology and Materia Medica., Dennis Emerson Jackson, Mosby, 1939

Figure 16 - http://passionsvoyages.free.fr/Republiquedominicaine/safari.html
consulté le 1er octobre 2013

Figure 17 - http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/erva-mate/erva-mate-3.php
http://fr.wikipedia.org/wiki/Ilex_paraguariensis
consultés le 04 octobre 2013

Figure 18 - http://tasty-dishes.com/encyclopedia/fruits/lime.html
http://www.gerbeaud.com/fruit-legume-de-saison/citron.php
consultés le 04 octobre 2013

Figure 19 - http://camerdish.e-monsite.com/pages/nos-fruits/mandarine.html
http://www.bien-etre-beaute-forme.com/huile-essentielle-dorange-douce/
http://www.aujardindagrumes.fr/100-oranger-amer-a-feuilles-de-saule-citrus-aurantium-salicifolia-1
consultés le 07 octobre 2013

Figure 20 - http://la-vie-des-cheveux-afro.e-monsite.com/blog/mes-huiles-vegetales/mon-macerat-huileux-de-vanille-de-madagascar-bio.html
http://www.lornoir.com/content/10-quest-ce-que-la-vanille
consultés le 07 octobre 2013

Figure 21 - http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/cannelle/30341
http://blog.passion-huiles-essentielles.fr/recettes-a-lhuile-essentielle-de-cannelle-de-chine/
consulté le 08 octobre 2013

Figure 22 - http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Myristica_fragrans-001.jpg
http://www.etal-des-epices.com/99-muscade-noix.html
http://ileauxepices.com/epices/40-macis.html
consultés le 08 octobre 2013

Figure 23 - http://xpathk.canalblog.com/albums/bali/photos/31515952-bali_200.html
http://www.easyfrenchcook.fr/produit/clou-de-girofle-87
consultés le 08 octobre 2013

Figure 24 - http://www.inde-ayurvedique.fr/les-soins/gingembre.html
http://informations-documents.com/environnement/coppermine15x/
http://www.ormenis.com/plantes-z/556-zedoaire-racine.html
consultés le 10 octobre 2013

Figure 25 - http://www.teebrasil.com
consulté le 10 octobre 2013

Figure 26 - http://www.aroma-zone.com/aroma/ficheacore.asp
consulté le 15 octobre 2013

Figure 27 - http://www.aroma-zone.com/aroma/fichecoriandre.asp
http://www.mon-bio-jardin.com/potager-bio
consultés le 15 octobre 2013

Figure 28 - http://www.aroma-zone.com/aroma/fichehysopeBIO.asp
consulté le 16 octobre 2013

Figure 29 - http://www.la-sca.net/spip.php?article47
consulté le 16 octobre 2013

Figure 30 - http://www.rogerstreesandshrubs.com/gallery/
http://fr.123rf.com/photo_14562290
consultés le 16 octobre 2013

Figure 31 - http://www.plant-identification.co.uk/skye/caprifoliaceae/sambucus-nigra.htm
http://www.allthingshealing.com/Naturopathy/Herb-Profile-Elderberry-Natures-Flu-Shot/4918#.Ul_B5xD6Qg9
consultés le 17 octobre 2013

Figure 32 - http://fr.123rf.com/photo_7952029_gousses-de-caroube-et-graines-sur-un-fond-blanc.html
http://le-mag-de-lea.com/les-produits-du-nord/a-propos-des-produits-frais-locaux/dans-la-famille-groseille-je-demande-la-rouge.html
consultés le 17 octobre 2013

Figure 33 – Chung, Han, Park, Son, Paik, Jeon, Sohn, Huge gastric diospyrobezoars successfully treated by oral intake and endoscopic injection of Coca-Cola, Digestive and Liver Disease

Figure 34 - http://www.consoglobe.com/ces-substances-que-nous-cache-coca-cola-cg/2
consulté le 12 décembre 2013

Figure 35 - http://www.secoursdentaire.ch/download/MANUEL%202.pdf
consulté le 14 décembre 2013

Figure 36 - http://www.adbranch.com/coca-cola-advertising-1886-1899/coca-cola_ideal_brain_tonic_1890s/
consulté le 17 janvier 2014

Figure 37 - http://www.additifs-alimentaires.net/E150d.php
consulté le 20 janvier 2014

Figure 38 - Hengel, M., Shibamoto, T., Carcinogenic 4(5)-methylimidazole found in beverages, sauces, and caramel colors: Chemical properties, analysis, and biological activities (Review), Journal of Agricultural and Food Chemistry, Volume 61, Issue 4, 30 January 2013, Pages 780-789

Figure 39 - http://www.beautificoenobiol.fr
consulté le 27 janvier 2014

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprise de mes confrères si j'y manque.