



L'utilisation de la caféine dans les compléments alimentaires

Lise Derrien

► To cite this version:

Lise Derrien. L'utilisation de la caféine dans les compléments alimentaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03526516

HAL Id: dumas-03526516

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03526516v1>

Submitted on 14 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée par

Lise DERRIEN

**L'utilisation de la
caféine dans les
compléments
alimentaires.**

Thèse soutenue à RENNES

Le 28/05/2021

Devant le jury composé de :

Françoise LE DÉVÉHAT

Maitre de conférence / UFR Pharmacie Laboratoire
de pharmacognosie et mycologie - Université
Rennes 1 / Président du jury

Fabienne AUBIN

Pharmacien hospitalier / CHU Hôpital Sud Rennes /
Directeur de thèse

Maëva HOUÉE

Pharmacien d'officine / Pharmacie Saint Héliier à
Rennes / examinateur

ANNEE 2020-2021

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
BOUSTIE	Joël	X	HDR		
DONNIO	Pierre Yves	X	HDR	X	
FAILI	Ahmad		HDR		X
FARDEL	Olivier	X	HDR	X	
FELDEN	Brice	X	HDR		X
GAMBAROTA	Giulio		HDR		
GOUGEON	Anne	X	HDR		
LAGENTE	Vincent	X	HDR		X
LE CORRE	Pascal	X	HDR	X	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR		
MOREL	Isabelle	X	HDR	X	
PORÉE	François-Hugues	X	HDR		X
SERGEANT	Odile	X	HDR		X
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	HDR		
TOMASI	Sophie	X	HDR		X
VERNHET	Laurent	X	HDR		

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
BUREAU	Loïc	X			
DAVOUST	Noëlle	X			X

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
GUILLOUZO	André		HDR		
URIAC	Philippe	X	HDR		X

MAITRES DE CONFERENCES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence				
ANINAT	Caroline	X	HDR		
AUGAGNEUR	Yoann		HDR		
BACLE	Astrid	X		X	X
BEGRICHE	Karima				
BOUSARGHIN	Latifa		HDR		
BRANDHONNEUR	Nolwenn				X
BRUYERE	Arnaud	X			X
BUNETEL	Laurence	X			
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X			
COLLIN	Xavier	X			X
DELALANDE	Olivier				X
DELMAIL	David		HDR		
DION	Sarah	X			
DOLLO	Gilles	X	HDR	X	X
GADAIS	Charlène				
GICQUEL	Thomas	X	HDR	X	
GILOT	David		HDR		
GOUAULT	Nicolas		HDR		X
HITTI	Eric				X
JEAN	Mickaël	X			X
JOANNES	Audrey				
LECUREUR	Valérie		HDR		
LE FERREC	Eric	X	HDR		
LE GALL-DAVID	Sandrine				
LE PABIC	Hélène				X
LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice				
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	HDR		
MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR		
NOURY	Fanny				
PINEL-MARIE	Marie-Laure				
PODECHARD	Normand				X
POTIN	Sophie	X		X	
RENAULT	Jacques	X	HDR		X
ROUILLON	Astrid		HDR		X

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
AUTIER	Brice	X		X	X
LE DARÉ	Brendan	X		X	X
MENARD	Guillaume	X		X	X

ATER		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
KOWOUVI	Koffi	X			

LRU		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
AFONSO	Damien				
BELLAMRI	Nessrine	X			
FONTANEL	Didier	X			

Remerciements

À ma présidente de jury, Professeuse Françoise Le Dévéhat, d'avoir accepté de m'accompagner dans ce projet depuis le début, et d'avoir été un soutien sans faille jusqu'au bout.

À ma directrice de thèse, Docteur Fabienne Aubin, d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Au Docteur et amie Maëva Houée, pour la confiance que tu m'accordes depuis cinq ans. Merci de faire partie de ce jury.

À mes anciens titulaires Mr Launay et Mr Helbert ainsi que toute l'équipe de la pharmacie du Centre Alma : merci pour ces années de formations de qualité inoubliable.

À Karine G pour les heures passées au laboratoire, il y a des rencontres qui ne s'oublient pas, merci pour tout ce que tu m'as apporté.

À Alexandre B dans un premier temps, puis Anne C plus tard, mes exemples et modèles dans le milieu de la pharmacie. Merci pour tout ce que vous m'avez apportés au cours de ces dernières années, les choix que j'ai fait n'auraient pas été les mêmes sans vous.

À toute la clique de l'amphi G de PACES, pour toutes ces soirées et nouvelles années partagées.

À Pauline R, merci d'être là depuis presque 10 ans, sans conditions.

À Anaëlle R, tant de conversations entre nous, que de bons moments passés à refaire le monde, à discuter, à échanger, merci de toujours m'écouter, de m'avoir toujours tant soutenue.

À Capucine C, malgré le temps et la distance, je suis fière de toujours te compter parmi mes plus proches amies depuis bientôt dix ans.

À toutes les copines de pharma pour les apéros, les restos, les soirées et tout ce qui a animé nos années étudiantes.

À Laura et Julien de l'Heure du Jeu, mais quel trio ! Toutes ces soirées à jouer, à faire des quizz et résoudre des énigmes ont rendu ces deux années tellement plus faciles. Les coups de foudre en amitié sont rares, celui-là est unique !

À mon frère Luc, le meilleur des petits frères, le plus drôle et le plus beau, c'est certain.

À ma sœur Anne-Laure, merci pour ces 25 années de tout, de fou rire, de chants, de karaoké et de soutien. Je n'ai pas de mots pour toi, tu sais déjà.

Enfin merci à mes parents, pour leur éducation et leur amour inconditionnel.

À ma mère pour m'avoir transmis tant de qualités : la bienveillance qui guide chacune de mes actions, la gentillesse, la loyauté, la rigueur et un sens certain de l'organisation. Je ne te remercierai jamais assez pour tout le travail que tu fournis pour nous et pour tes patients. Pense un peu à toi, tu le mérites.

À mon père pour m'avoir transmis le sens de l'humour, le système D et cet art de tout rafistoler, la passion pour tout et n'importe quoi, et surtout n'importe quoi, et la musique (même si on ne dirait pas), et enfin pour le (gros) grain de folie, celui qui fait de moi celle que je suis. Merci d'être mon premier et plus fier supporter, aux premières loges de mes réussites comme de mes échecs.

Enfin, à moi, à mon passé et mon futur plein de promesse. Tu l'as fait.

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES :	9
INTRODUCTION	10
I) LA CAFEINE	11
I.1 La structure chimique	11
I.1.a Définition.....	11
I.1.a Propriétés Physicochimiques.....	11
I.2 Les différentes sources de caféine.....	12
I.2.a Origine végétale.....	12
I.2.a.1 Le caféier	12
I.2.a.2 Le guarana	15
I.2.a.3 Le théier	17
I.2.a.4 Autres : Maté, Kola	18
I.2.b Sources alimentaires de caféine.....	19
I.2.b.1 Concentration en caféine de différentes boissons	19
I.2.c Habitude de consommation de la caféine	20
I.2.d Synthèse Chimique de la caféine.....	21
I.3 Mécanisme d'action et propriété pharmacologique	22
I.3.a Mécanisme d'action.....	22
I.3.b Propriétés.....	24
I.4 Métabolisme et pharmacocinétique.....	25
I.4.a Absorption	25
I.4.b Distribution.....	26
I.4.c Métabolisme	26
I.4.d Elimination	27
I.5 Effets de différents facteurs sur le métabolisme de la caféine. Variations inter-individuelles.	28
I.5.a L'âge.....	28
I.5.b Sexe	28
I.5.c Grossesse	28
I.5.d Interaction avec les médicaments	28
I.5.e Variabilité inter-génétique.....	30

I.5.e.1	Le CYP1A2	30
I.5.e.2	Les récepteurs de l'adénosine	30
I.6	Indications	31
I.6.a	Thérapeutique : médicaments ville et hôpital	31
I.6.a.1	Citrate de caféine	31
I.6.a.2	Syndrome post-ponction lombaire	32
I.6.a.3	Antalgiques	32
I.6.a.4	Antiasthénique	33
I.6.a.5	Autres	33
I.7	Toxicité	34
I.7.a	Toxicité et effets indésirables	34
I.7.b	Tolérance et syndrome de sevrage	34
I.7.c	Utilisation de la caféine pendant la grossesse	35
I.7.d	Contrôle antidopage	36
II)	LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES	37
II.1	Législation	37
II.1.a	Les compléments alimentaires	37
II.1.b	Compléments nutritionnels oraux	39
II.1.c	Les Allégations	40
II.2	Les boissons énergisantes	41
II.3	Comparaisons de spécialités disponibles : tableau comparatif	43
III)	À L'OFFICINE	48
III.1	Demande de prise en charge d'une fatigue passagère à l'officine	48
III.1.a	Définition	48
III.1.b	Et si c'était iatrogène ?	49
III.2	Délivrance de caféine : Quelles précautions prendre ?	51
III.2.a	Compléments alimentaires antiasthéniques	51
III.2.b	Délivrance de caféine : Quelles questions poser ?	51
IV)	CONCLUSION	54
	SERMENT DE GALIEN	57

TABLES DES ILLUSTRATIONS	58
BIBLIOGRAPHIE :	59
ANNEXES	65

Liste des abréviations, sigles et acronymes :

- AR = Récepteurs à l'adénosine
- GABAR = Récepteurs Gabaergiques
- Tmax = Pic de concentration plasmatique, temps après lequel la concentration plasmatique est maximale.
- SNC : Système nerveux central
- SPPL : syndrome post-ponction lombaire
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.
- CNO : Compléments Nutritionnels Oraux
- EFSA : European Food Safety Authority
- Amp : Ampoule
- Cp : comprimé
- DGCCRF : Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes
- ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Introduction

La caféine est l'une des molécules psychoactives les plus utilisées dans le monde, cela est principalement dû à son action psychostimulante, et à son absence apparente d'effets indésirables.

Elle est présente dans de nombreux produits du quotidien, dans les boissons chaudes, comme le thé ou le café, dans les boissons gazeuses, type soda, cola... Mais aussi dans certains médicaments, pour la migraine et l'antalgie entre autres, et dans de nombreux compléments alimentaires. (1)

Elle provient de plus de soixante espèces de plantes différentes, feuilles, fruits ou graines, retrouvées partout dans le monde. Elle est présente dans le café (*Coffea arabica*), la fève de cacao (*Theobroma coca*), le thé (*Camellia sinensis*), la noix de cola (*Cola nitida*), et dans le guarana (*Paullinia cupana*). Toutes ces plantes sont utilisées pour faire des boissons, elles-mêmes utilisées pour leur propriétés stimulantes.

La caféine est aisément extraite de ces sources végétales, elle est en effet très soluble dans l'eau bouillante.

La consommation moyenne de caféine aux Etats-Unis est de 70 mg par personne et par jour, adultes, enfants et adolescents compris, et jusqu'à 90% des adultes déclarent consommer régulièrement de la caféine, avec une moyenne journalière chez l'adulte de 227 mg. En Europe, ces valeurs varient de 37 à 319 mg par jour chez les adultes entre 18 et 65 ans. Ces valeurs ne prennent pas en compte la consommations de boissons énergisantes.

La caféine consommée vient principalement du café à 70%, des boissons contenant du cola (16%) et du thé (12%). (2,3)

Nous allons aborder dans un premier temps les différentes caractéristiques de la caféine, de son mécanisme d'action à sa métabolisation. Et dans un second temps, nous nous intéresserons au monde des compléments alimentaires, ceux contenant de la caféine, et passer en revue les bon conseils de dispensation à l'officine, pour une délivrance optimale et en toute sécurité de la caféine.

I) La caféine

I.1 La structure chimique

I.1.a Définition

La caféine et ses dérivés sont des **bases puriques**, parfois considérées comme des **pseudo-alcaloïdes**. En effet, selon les ouvrages, la caféine est classée comme un alcaloïde, bien que cette dernière ne soit pas dérivée d'un acide aminé.

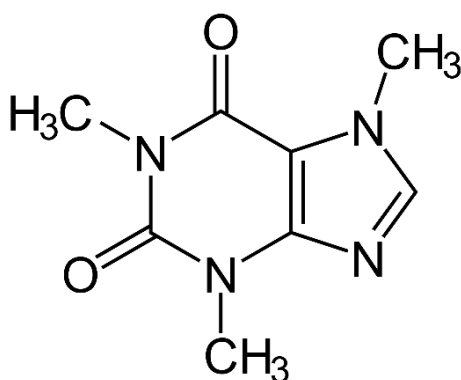


Figure 1 - Structure chimique de la caféine(4)

Les alcaloïdes sont des substances organiques d'origine végétale, qui contiennent au **moins un azote intracyclique**, qui sont généralement basiques et **dérivent d'un acide aminé**. Ils possèdent des propriétés toxiques ou thérapeutiques. Par exemple la morphine, la cocaïne, la quinine sont des alcaloïdes vrais.

Les bases puriques sont des composés hétérocycliques à noyau purine, qui ne dérivent pas d'acide aminés. (4)

La caféine est aussi connue sous le nom de **théine**, **1,3,7-Triméthylxanthine**, ou **méthylthéobromine**. (Figure 1)

I.1.a Propriétés Physicochimiques

La caféine est une base faible, elle est parfois utilisée sous forme de citrate de caféine, c'est-à-dire sous forme de sel, dans le cadre du traitement de l'apnée du nourrisson notamment. Il semblerait que dans les spécialités thérapeutiques et dans les compléments alimentaires, elle soit présente sous forme de caféine base, c'est-à-dire caféine seule.(5)

La caféine pure n'a pas d'odeur, a un goût amer et est stable à température ambiante et pH neutre.

Tableau 1 - Propriétés chimiques de la caféine (6)

Nom	Caféine/Théine/1,3,7 Triméthylxanthine
Famille chimique	Bases puriques/ methylxanthine
Formule brute	$C_8H_{10}N_4O_2$
Masse molaire	194,19g/mol
Température de fusion	238°C
Température de sublimation	178°C
Aspect	Poudre floconneuse blanche, inodore de gout amer.
Solubilité	Bonne solubilité dans les solvants organiques (chloroforme, acétate d'éthyle...)
Dans l'eau	Solubilité variable selon la température. (6)

I.2 Les différentes sources de caféine

I.2.a Origine végétale

I.2.a.1 Le caféier

Le caféier est un arbuste retrouvé dans les zones tropicales, il pousse de part et d'autre de l'équateur, entre le tropique du cancer et du capricorne.

Il fait partie de la famille des Rubiacées, genre *Coffea*. Il existe 75 espèces de caféiers différentes, cependant seule deux espèces sont utilisées pour la culture du café : *Coffea arabica* et *Coffea canephora* (aussi appelé café robusta) (Figure 2).

Figure 2 - Caféier du Guatemala – *Coffea arabica* (7)

C'est un arbre qui mesure entre 6 et 10 m de haut. Cependant, pour l'élevage, les arbustes sont taillés entre 2 et 3 m de haut afin de faciliter la culture et la cueillette. (8)

L'arbuste nécessite un environnement ombragé, ce qui explique la fréquente présence d'arbres plus grands qui surplombent les cultures de caféier.

Il fleurit après trois années, et devient rentable en fruits après 4 ans. Il est ensuite cultivable pendant presque 50 ans.

Le caféier arabica (*Coffea arabica*) est la première espèce qui a été cultivée, il pousse à de hautes altitudes, entre 800 et 1600 mètres. Il représente 75% de la production mondiale (55% du marché français) et contient en moyenne 1% de caféine.

A l'inverse le café robusta (*Coffea canephora*) pousse plutôt en plaine entre 0 et 800 m d'altitude. Il représente 25% de la production mondiale, et est plus concentré en caféine, en moyenne 2%. (8)

Le fruit du caféier est appelé « cerise », il s'agit d'une drupe de couleur verte puis rouge et de forme ovoïde. En général, la drupe contient deux fèves, qui donneront ensuite les grains de café, comme présenté sur la Figure 3. (9)



Figure 3 - Drupe de caféier contenant deux grains de café

Pour obtenir ces grains de café, il faut débarrasser les drupes de leurs enveloppes externes. Pour cela il existe deux façons de faire :

- La voie humide : les drupes sont plongées dans de l'eau, ce qui les fait fermenter, l'enveloppe externe (épicarpe) se dégrade, on obtient le « café en parche ».
- La voie sèche : les drupes sont séchées à l'air libre, l'enveloppe externe se désagrège. On obtient le « café coque ».

Il faut ensuite encore se débarrasser de l'endocarpe, c'est le déparchage, pour obtenir le grain de café final. C'est ce grain qui est ensuite échangé sur les marchés internationaux. (4,10)

Dans le Tableau 2 ci-dessous, est indiqué quels sont les plus gros pays producteurs de sacs de grains de café. En tout, ce sont quelques 142 millions de sacs de 60 kg de grains de café qui sont produits chaque année. Le Brésil est le premier avec 37% de la production mondiale, vient ensuite le Vietnam avec 16% et l'Indonésie avec 6%. Il y a environ 75 pays producteurs de café. (8,11)

Tableau 2 - Comparatifs des plus gros pays producteurs de café (12)

Pays	Production d'Arabica (en millions de sac de 60 kg de grains de café)	Production de Robusta (en millions de sac de 60 kg de grains de café)	Production totale (en millions de sac de 60 kg de grains de café)	Pourcentage de la production mondiale
Brésil	38	14	52	37%
Vietnam	1	22	23	16 %
Indonésie	1.5	7.5	9	6 %
Colombie	8	-	8	5.6 %
Ethiopie	6	-	6	4.2 %
Inde	1.5	3.5	5	3.5 %
Honduras	5	-	5	3.5 %
Perou	4.5	-	4.5	1.3 %
Mexique	4.5	-	4.5	3.2 %
Guatemala	4	-	4	2.8 %
...	...	...	...	...
Monde	85	57	142	100%

I.2.a.2 Le guarana

Le guarana (*Paullinia cupana*) est une plante grimpante, de la famille des sapindacées dont les fruits sont très fréquemment utilisés pour leur teneur en caféine, notamment dans les boissons énergétiques, ainsi que dans les compléments alimentaires. (4)

C'est une plante originaire d'Amazonie, cultivée particulièrement au Brésil, utilisée depuis des siècles par les indigènes pour traiter les maux de tête, les crampes, ainsi que comme diurétique. (13)

Le genre *Paullinia* contient près de 200 espèces, presque toutes présentes en région tropicale et subtropicale américaine.

Les folioles sont imparipennées (c'est-à-dire opposées les unes aux autres avec un foliole centrale à l'extrémité) et de forme ovale, d'une longueur d'une trentaine de centimètre, et 10 à 14 cm de largeur. (Figure 4)



Figure 4- Dessin de *Paullinia cupana* (Guarana) (14)

Les capsules sont de couleur verte puis rouge-orangé une fois mûres. Les graines sont noires entourées d'une arille blanche (enveloppe charnue), ce qui donne un aspect d'œil aux fruits du guarana (Figure 5).



Figure 5 - Fruit du guarana (13)

Une fois débarrassée de l'arille, la graine est lavée et chauffée pendant 3 à 4 h, puis broyée. La poudre obtenue est mélangée à de l'eau, ce qui forme une pâte. Cette pâte est séchée au soleil puis roulée en bâton.(Figure 6)(4,15)

Cette pâte contient au minimum **3% de caféine** (4), et peut aller **jusqu'à 6%** ce qui est entre 2 et 5 fois supérieur à la teneur des grains de café arabica. (13)

A part la caféine, le guarana contient aussi des polyphénols et des saponosides. On retrouve de la théobromine accumulée dans les feuilles, la tige et le péricarpe du fruit.



Figure 6 - Bâton de guarana séché (15)

I.2.a.3 Le théier

Les feuilles de thé viennent du théier : *Camellia sinensis* (L.), de la famille des théacées. C'est un petit arbre qui mesure entre 5 et 10 mètres de hauteur. Les feuilles sont persistantes, molles et duveteuse quand elles sont jeunes, mais une fois plus âgée, elles deviennent glabres et plus coriaces (Figure 7). (4)

Il existe différentes sortes de thé :

- Le **thé blanc**, est un thé dont les feuilles sont récoltées à la main sur une période très précise de l'année. Seul les bourgeons et les très jeunes feuilles sont récoltés. Les feuilles sont ensuite desséchées à même le sol pendant de longues périodes.
- Le **thé vert**, est un thé dont les feuilles sont stabilisées par la chaleur sèche ou la vapeur, puis desséchées et torréfiées pour éviter qu'elles ne fermentent. Il est plus fragile que le thé noir et doit être consommé assez rapidement.
- Le **thé noir**, les feuilles sont ici desséchées puis laissées à fermenter. C'est le thé le plus produit et le plus exporté. (4,16,17)

Le théier est cultivé principalement en Inde et en Chine, mais aussi dans certains pays du sud-est asiatique (Indonésie, Vietnam, Thaïlande...).

Les feuilles de thés contiennent entre 2 et 4% de caféine selon les variétés. Comme mentionné au point I.1.a, la caféine présente dans les feuilles de thé est parfois appelée théine, il s'agit cependant bien de la même molécule.



Figure 7 - Le théier *Camellia sinensis*(16)

I.2.a.4 Autres : Maté, Kola

Le café, le thé et le guarana sont les plantes les plus utilisées pour leur teneur en caféine. Cependant, il en existe d'autres qui en contiennent des quantités non négligeables.

Le maté (aussi appelé Yerba Mate) est une boisson préparée à partir des feuilles fermentées et desséchées d'*Ilex paraguariensis*. C'est un arbre de grande taille originaire d'Amérique latine, cultivé principalement au sud du Brésil, en Uruguay, au Paraguay et au nord de l'Argentine. Il est également très consommé dans ces régions. Il contient un minimum de 0,8% de caféine. Une tasse d'une infusion de 5g de Maté dans 1 litre d'eau apporte environ 60 mg de caféine.



Figure 8- Feuilles de Maté (*Ilex paraguariensis*) (18)

Une autre plante utilisée pour sa teneur en caféine est le kola. La graine de kola est issue du kolatier (*Cola* spp), de la famille des malvacées. Contrairement au maté que l'on retrouve en Amérique latine, le kola est cultivé en Afrique dans les zones équatoriales : Sierra Leone, Nigeria, Gabon, Côte d'Ivoire... Il s'agit d'un arbre moyennement grand, entre 10 et 15 m. Plusieurs espèces sont cultivées, dont principalement *Cola nitida*, mais aussi *Cola acuminata* et *Cola verticillata*. Les graines sèches de cola contiennent entre 1,8 et 2,5% de caféine ce qui en fait l'une des plantes les plus concentrée ! (4)



Figure 9 - La fleur de kolatier et ses "noix"(19)

I.2.b Sources alimentaires de caféine

Maintenant que nous avons abordé les différentes plantes sources de caféine, regardons de plus près les boissons faites à partir de ces plantes, et quelles en sont les habitudes de consommation. Il faudra prendre en compte cet apport journalier en caféine par les boissons, lors de la délivrance de compléments alimentaires.

I.2.b.1 Concentration en caféine de différentes boissons

Le café et le thé sont les boissons courantes les plus concentrées en caféine, cependant, d'une sorte de thé et de café à l'autre, il peut y avoir de grandes variations. Le Tableau 3 référence les différentes concentrations en caféine, selon la boisson et le type d'extraction. (20)

En effet le mode d'obtention influe sur la teneur en caféine. Le plus concentré étant l'espresso, qui peut contenir entre 240 et 720 mg de caféine pour une tasse de 230 ml.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, le café décaféiné ne contient pas une quantité nulle de caféine.

Tableau 3 - Comparaison de la quantité de caféine dans différentes boisson pour 230mL (20)

Type de boissons	Caféine en mg pour 230 ml	Variation en caféine en mg pour 230 ml
Café		
- Décaféiné	5	3 – 12
- Filtre	133	102 – 200
- Espresso	320	240 – 720
Thé :		
- Vert	45	30 – 50
- Noir	47	25 – 110
Yerba Mate	78	65 – 130
Boissons Energisantes :		
- RedBull	76	Dosage fixe d'une cannette à l'autre
- Monster	80	
Soda :		
- Coca Cola	23	Dosage fixe d'une cannette à l'autre
- Pepsi-Cola	25	

Le Tableau 4 reprend les valeurs du Tableau 3, mais rapporté à 100 ml pour une comparaison plus facile. En deuxième colonne sont exposées les concentrations pour une quantité de boisson représentative de la quantité généralement consommée. Par exemple, une tasse d'Espresso fait environ 60 ml, alors qu'une cannette de boisson énergisante fera 250 ml, et une canette de cola 330 ml. Il est donc important de comparer aussi la concentration de caféine pour 100 ml, et la quantité par prise.

Tableau 4 - Comparaison teneur en caféine 100mL/Par prise usuelle

Type de boisson	Quantité en mg de caféine pour 100mL	Quantité pour une tasse standard selon le type de boisson
Café Espresso	135,3 mg	81,18 mg : Pour 60 ml
Café filtré	57,5 mg	115 mg : Pour une tasse de 200 ml
Maté (Yerba Maté)	33,1 mg	66,3 mg : Pour une tasse de 200 ml
Redbull	32 mg	80,0 mg : Pour une canette de 250 ml
Thé	23,7 mg	71,1 mg : Pour une tasse de 300 ml
Coca-Cola	9,8 mg	32,34 mg : Pour une canette de 330 ml

L'espresso (ou expresso) est un café obtenu par percolation à haute pression. De l'eau sous pression est passée sur le café moulu. Il est généralement court et est le plus concentré en caféine. Une tasse d'espresso fait généralement 60 ml, ce qui représente 81,18 mg de caféine. Le café filtré ou brassé, est lui moins concentré pour 100 ml (57.7 mg), mais rapporté à une tasse de 200 ml, contient plus de caféine (115 mg) que l'espresso. (21)

Le tableau nous permet de voir notamment, que pour des boissons énergisantes type Red bull, bien qu'elles soient bien moins concentrées en caféine pour 100 ml, la consommation d'une canette représente presque 80 mg de caféine, soit autant qu'un espresso.

I.2.c Habitude de consommation de la caféine

La caféine est fréquemment consommée partout dans le monde et il existe de grandes variations de consommation en fonction des pays, et entre le type de boissons consommées. Aux Etats-Unis, au Canada et en Europe, la boisson privilégiée sera le café, là où le Royaume-Uni préférera le thé, les pays d'Amérique latine seront plus friands de Yerba Mate. (20)

Dans le Tableau 5 sont exposées les quantités consommées moyennes de caféine en mg/jour pour un adulte de 70 kg en fonction des pays.

Tableau 5 - Consommation journalière moyenne de caféine en mg/jour dans différents pays. (20)

Pays	Consommation de caféine moyenne par jour en mg pour un adulte.
Chine	16
Afrique du Sud	40
Etats-Unis	168
Japon	169
Royaume Uni	202
Canada	210
Australie	232
France	239
Suisse	288
Brésil	300
Finlande	329
Danemark	390

Ce classement ne prend pas en compte les boissons de type cola, les boissons énergisantes, ni les compléments alimentaires. (20)

I.2.d Synthèse Chimique de la caféine

La caféine est naturellement présente dans les plantes pour repousser les herbivores et lutter contre les micro-organismes pathogènes. (22) Cependant, il est possible de la synthétiser en laboratoire. Cela peut être fait à partir de l'acide malonique et de la diméthylurée. (22,23)

La synthèse chimique de la caféine a été découverte par Herman Emil Fischer à la fin du XIXème siècle, il a reçu le prix Nobel en 1902. (24)

La caféine, sous forme pure, que l'on retrouve dans les médicament et/ou les compléments alimentaires, ainsi que dans les boissons énergisantes est en fait rarement issue de cette synthèse chimique. En effet, **il est plus simple et moins onéreux de récupérer la caféine pure lors de la décaféination du café, ou à partir de thé et de café de mauvaise qualité, que de la synthétiser.** (6,23)

I.3 Mécanisme d'action et propriété pharmacologique

I.3.a Mécanisme d'action

Après ingestion, la caféine est rapidement absorbée au niveau gastrointestinal grâce à ses propriétés lipophiles et elle est rapidement distribuée à tout l'organisme. Elle peut passer la barrière hémato-encéphalique. Les propriétés psychostimulantes de la caféine sont dues à sa capacité à interagir avec différentes régions du cerveau, et améliore les fonctions comportementales, par exemple la vigilance, l'attention, l'humeur...

La caféine agit à quatre niveaux (Figure 10) :

- Principalement comme antagoniste des récepteurs à l'adénosine (AR : Récepteur à l'adénosine)
- Elle aurait aussi une action inhibitrice compétitrice sur les récepteurs à la phosphodiesterase (PDE1, PDE4 et PDE5).
- Elle agirait au niveau de la libération intracellulaire de calcium, via l'activation de canaux sensibles à la ryanodine.
- Enfin, elle aurait une action inhibitrice des récepteurs Gabaergiques (GABAR).

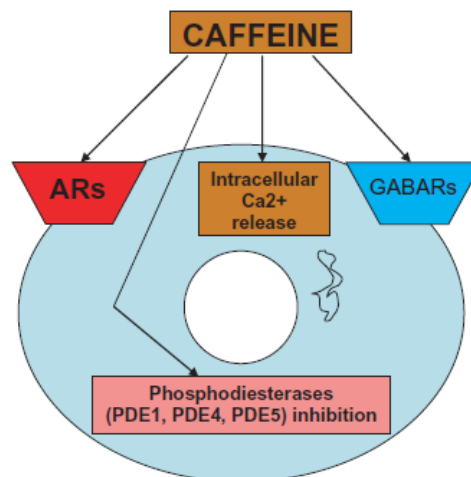


Figure 10 - Différents sites d'action de la caféine(25)

Pour les trois derniers sites d'action (Phosphodiesterase, canaux sensibles à la ryanodine et Récepteurs GABA) les résultats sont observés avec de fortes doses de caféine, à des concentrations de l'ordre de 300-500 μM . Or, après ingestion d'une dose de 300 mg de caféine (soit environ 3 tasses), la concentration plasmatique maximale est de 30 μM .

Nous sommes donc loin des 300 μM nécessaires pour activer ces récepteurs. Ces trois mécanismes d'action sont donc des pistes à explorer pour trouver de nouveaux effets à la caféine, mais sont pour le moment peu étudiés. (1,26)

Les propriétés pharmacologiques observées par une consommation normale de caféine, ne sont donc pas dues à l'action sur les récepteurs précédemment cités, mais à une action **antagoniste et inhibitrice des récepteurs à l'adénosine**, ainsi qu'à sa facilité à passer la barrière hémato-encéphalique.

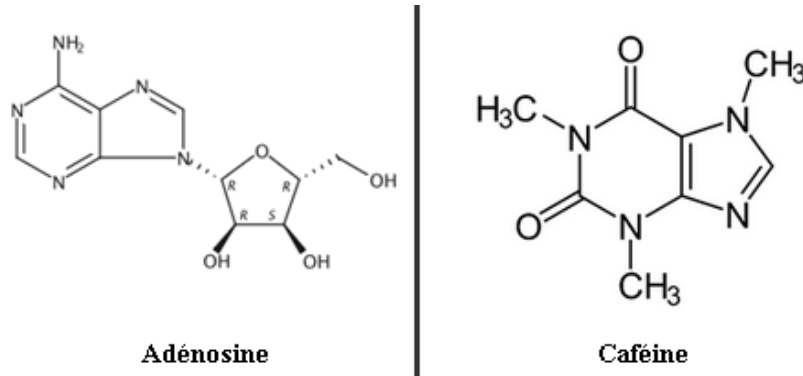


Figure 11 - Structure chimique de l'adénosine et de la caféine (4,27)

L'adénosine (Figure 11) est une purine qui agit comme inhibiteur de l'activité neuronale, c'est-à-dire qu'elle inhibe la libération de neurotransmetteur excitateur (Figure 12). L'adénosine en elle-même n'est pas un neurotransmetteur, bien qu'elle soit très présente au niveau du système nerveux central.

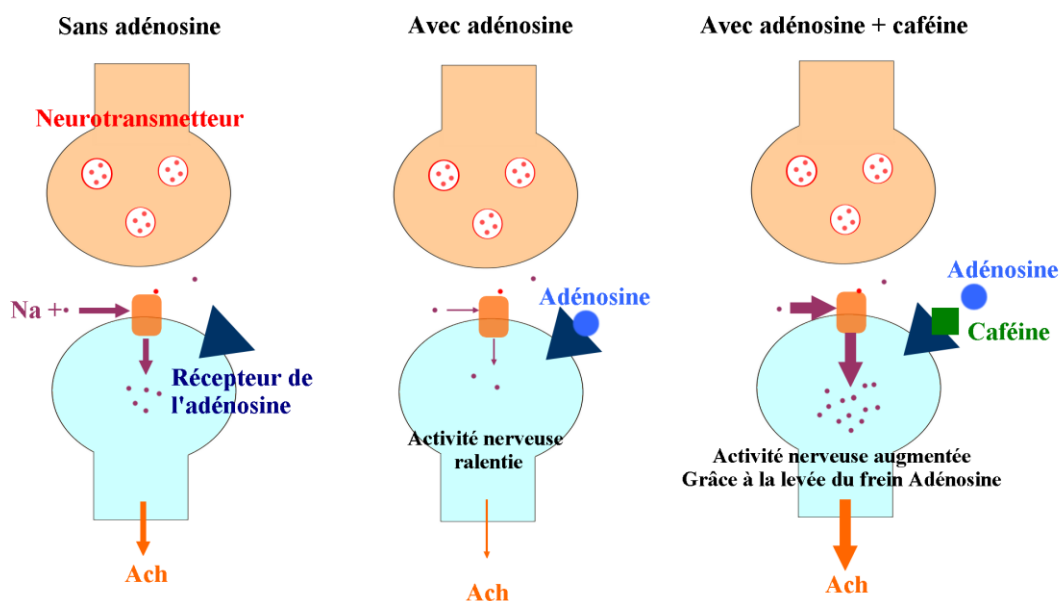


Figure 12 - Effet de la caféine sur les récepteurs à l'adénosine (26)

Il existe 4 sortes de récepteurs à l'adénosine. Ce sont des protéines couplées à des protéines G. Il s'agit des récepteurs A_1 , A_{2A} , A_{2B} et A_3 . L'affinité de l'adénosine pour les récepteurs A_{2B} et A_3 est très faible, au contraire elle est très élevée au niveau des récepteurs A_1 et A_{2A} , par conséquent, on considère la caféine comme un antagoniste de tous les récepteurs à l'adénosine, mais particulièrement les récepteurs A_1 et A_{2A} .

Les récepteurs A_1 sont particulièrement présents dans le système nerveux central et périphérique, notamment dans l'hypothalamus, le cervelet, ainsi que dans les reins, les poumons, la vessie et le cœur. Alors que les récepteurs A_{2A} sont retrouvés dans les zones du cerveau riches en dopamine, c'est-à-dire le noyau accumbens et les corps striés. Les récepteurs A_{2B} sont positionnés au niveau digestif. (25,26,28)

I.3.b Propriétés

L'adénosine et ses récepteurs sont donc présents de manière ubiquitaire dans l'organisme, la caféine va avoir des propriétés à différents niveaux.

Au niveau du système cardiovasculaire, bien que les études ne soient pas toutes concordantes, il semble qu'à de fortes doses, la caféine induise de la tachycardie, des arythmies ventriculaires, de la fibrillation atriale et des palpitations. En effet au niveau cardiaque, l'adénosine a un effet inotrope et chronotrope négatif, c'est-à-dire une diminution de la contractilité cardiaque, et une diminution de la fréquence cardiaque. Donc quand la caféine antagonise cet effet, il en résulte une augmentation de la contractilité et de la fréquence cardiaque.

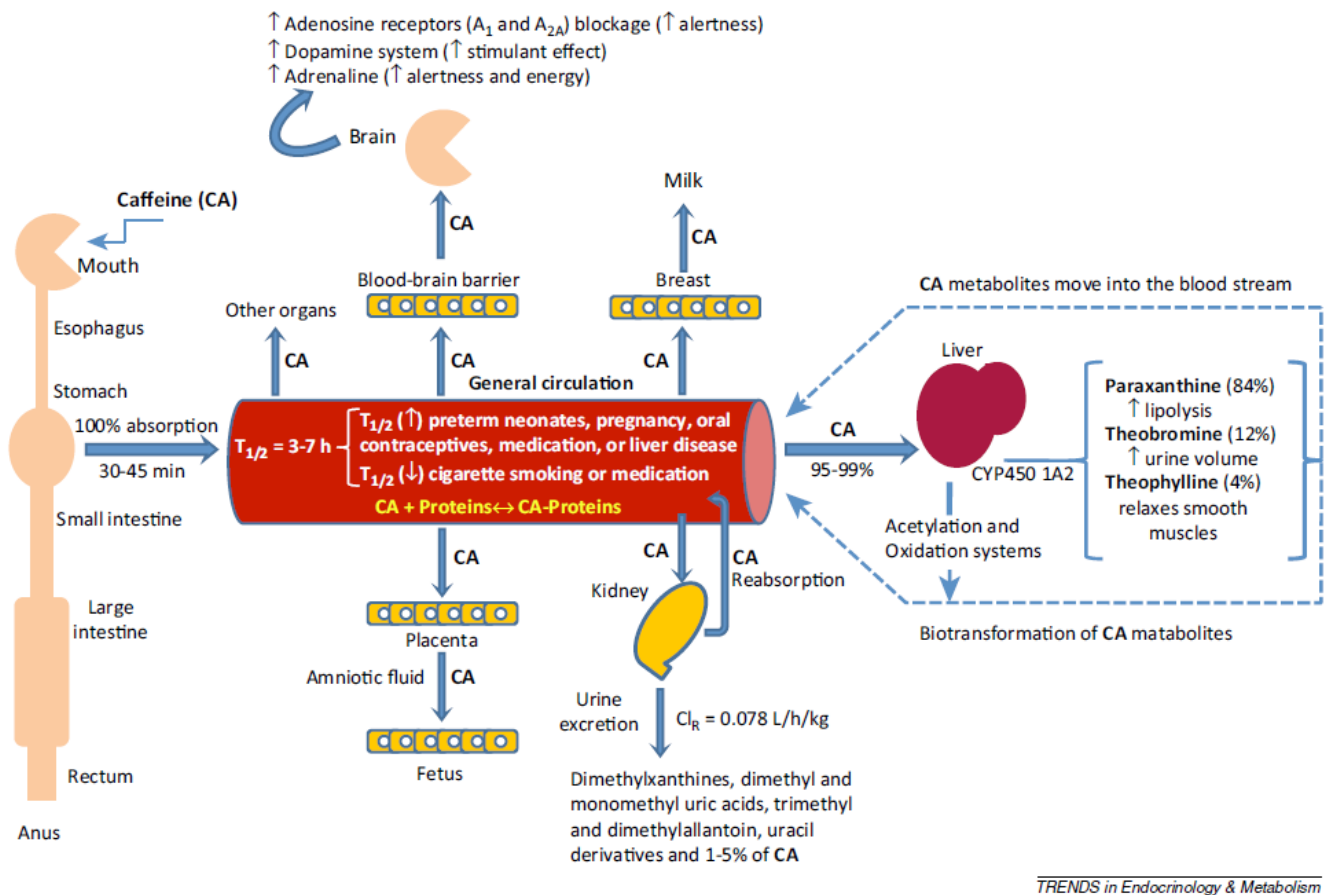
Certaines études ont cependant montré qu'il n'existe pas d'aggravations des arythmies ventriculaire déjà existante chez des consommateurs de caféine, et qu'à des doses normales il n'y a pas de surrisque de développer un problème cardiaque. (26)

La caféine agit également comme vasoconstricteur, et a des propriétés hypertensives.

Au niveau du système nerveux central, la caféine augmente les performances cognitives, augmente la vigilance et diminue la sensation de fatigue. Bien que ces propriétés soient largement reconnues, il y a là encore débat entre différentes études, quant à savoir si les effets bénéfiques de la caféine sur les capacités cognitives sont réels.

Il est également bien connu que la caféine augmente l'anxiété, chez l'homme comme chez l'animal. (1,26)

I.4 Métabolisme et pharmacocinétique



TRENDS in Endocrinology & Metabolism

Figure 13 - Schéma synthétique de la pharmacocinétique de la caféine (22)

Nous allons utiliser la Figure 13 pour décrire les différentes étapes de la métabolisation de la caféine.

I.4.a Absorption

La biodisponibilité et l'absorption de la caféine sont comparables d'une espèce à l'autre, que ce soit chez l'homme, la souris, le chien ou encore le lapin. Chez l'homme, **99% de la caféine est absorbée en 45 minutes**, 20% au niveau de l'estomac, et le reste au niveau de l'intestin grêle.

La caféine est absorbée de manière semblable quelle que soit la voie d'administration. Il y a peu d'effet de premier passage hépatique. L'absorption de la caféine en comprimé est similaire à celle retrouvée dans le thé ou le café, c'est-à-dire un **pic plasmatique Tmax d'environ 30 à 45 minutes**. Cependant, lorsque qu'elle est issue du chocolat ou du cola, le Tmax est d'environ 1 à 2h.

Il est à noter que la paraxanthine (un de ses métabolites) est aussi efficace que la caféine, en ce qui concerne l'inhibition des récepteurs à l'adénosine, et qu'elle a des concentrations encore très élevées 8 à 10 h après l'ingestion. (2,29)

I.4.b Distribution

La caféine est distribuée de manière égale dans les liquides organiques, notamment le plasma sanguin, le liquide cébrospinal, la salive, la bile, le lait maternel, et tous les organes. Des études ont montré chez le rat, qu'il n'y a pas d'accumulation de la caféine dans le corps.

La caféine est une molécule lipophile, qui peut aisément traverser les barrières hématoencéphalique, et placentaire. En revanche, ses métabolites issus de la diméthylxanthine, ne passent pas ces mêmes barrières.

Il a été retrouvé des concentrations de caféine chez des nouveau-nés prématurés dont les mères consommaient de grandes quantités de café. (2)

La caféine se lie très peu aux protéines plasmatiques.

I.4.c Métabolisme

La caféine est métabolisée dans le foie par le cytochrome P450. Elle est transformée en trois métabolites principaux :

- La paraxanthine (84%) : elle augmente la lipolyse, et donc augmente le taux de glycérol et d'acides gras libres dans le plasma sanguin.
- La théobromine (12%) : elle a une action vasodilatatrice des vaisseaux sanguins et augmente le volume d'excrétion urinaire.
- La théophylline (4%) : elle était utilisée dans le traitement de l'asthme pour son action bronchodilatatrice des muscles lisses.

Cependant, la dose de théophylline utilisée dans l'asthme, est largement supérieure aux concentrations produites par le métabolisme de la caféine. (25)

En termes de pharmacocinétique, la caféine suit un modèle de cinétique de premier-ordre à un compartiment, pour des concentrations ingérées comprises entre 2 et 10 mg/kg ce qui signifie que la demi-vie de la caféine ne dépend pas de la concentration initiale.

La caféine subit plusieurs déméthylations et une oxydation. Plus de 90% de cette dernière est métabolisée par le CYP1A2, que l'on retrouve exclusivement dans le foie (Figure 14).

Le CYP1A2 représente 15% de tous les cytochrome P450, et il est le principal responsable de la transformation de la caféine et de ses métabolites.

Les cytochromes CYP2E1, CYP3A4 et la N-acétyltransférase, interviennent également, mais de façon moindre. (2)

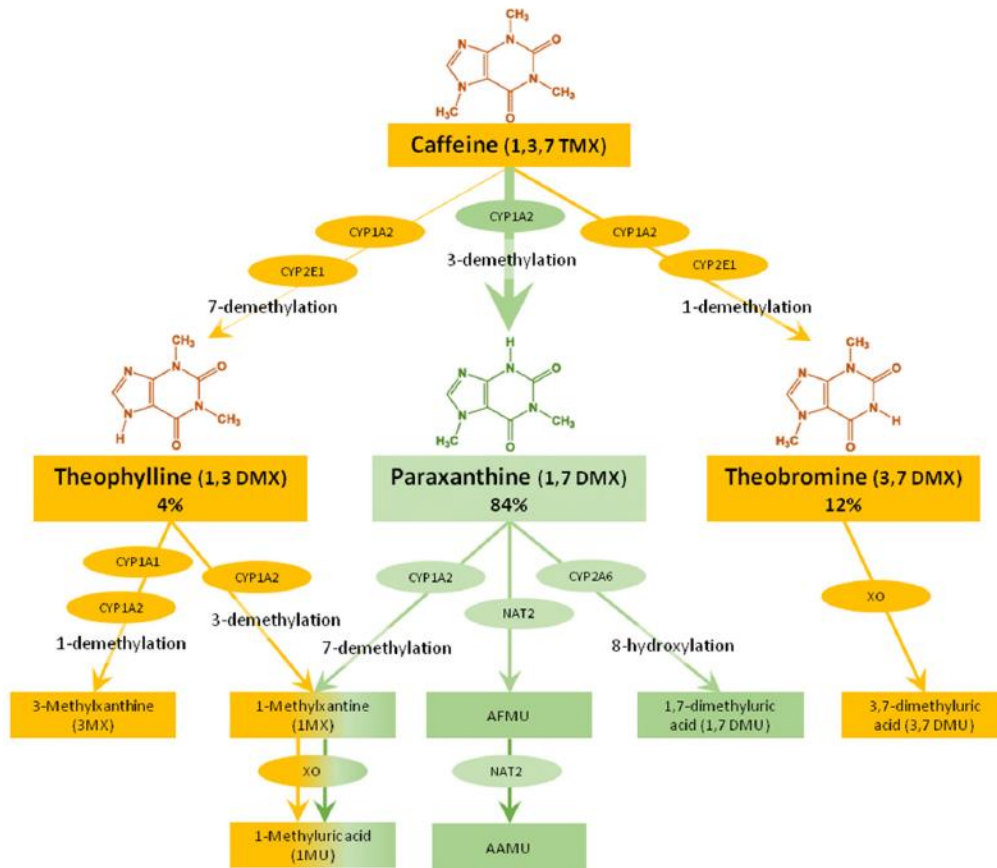


Figure 14- Principales voies de dégradation de la caféine. (2)

I.4.d Elimination

La caféine est éliminée au niveau rénal. Une fois filtrée par les glomérules, 98% de la caféine est réabsorbée, et seuls 2% à 6% se retrouvent sous forme non métabolisée dans les urines. Le reste est retrouvé sous forme de métabolites.

La **demi-vie d'élimination de la caféine** va de **2,5 à 5h**, jusqu'à 10h selon les différentes variabilités inter-individuelles. (2,29)

I.5 Effets de différents facteurs sur le métabolisme de la caféine.

Variations inter-individuelles.

Le métabolisme de la caféine peut varier d'une personne à l'autre. En effet, beaucoup de facteurs, aussi bien endogènes qu'exogènes vont interférer avec le métabolisme de la caféine. Ainsi, d'un individu à l'autre, des réactions bien différentes face à la consommation de cette dernière sont observées.

Nous allons regarder différents facteurs, comme l'âge, le sexe, la grossesse, les variabilités génétiques, certaines maladies, mais aussi le mode de vie, les facteurs environnementaux, et les médicaments associés.

I.5.a L'âge

Du fait de l'immaturité du système hépatique des nouveau-nés, ces derniers métabolisent beaucoup plus lentement la caféine. La demi-vie d'éliminations plasmatique chez les nouveau-nés peut atteindre 65 à 103 heures. Cette demi-vie diminue exponentiellement au fur et à mesure que le bébé grandit.

Cependant, une fois adulte, le temps d'élimination de la caféine (2.5 à 5h) reste stable tout au long de la vie, et il n'y a pas de différence significative entre un adulte de 20 ans et un adulte de 70 ans. (2)

I.5.b Sexe

Bien que l'activité du CYP1A2 soit un peu plus active chez les hommes que chez les femmes, il n'y a pas différence significative de métabolisation de la caféine entre les sexes.

I.5.c Grossesse

Pendant la grossesse, le nombre de cytochrome CYP1A2 diminue, ce qui entraîne un ralentissement de l'élimination de la caféine, et donc une augmentation de la demi-vie. Ainsi, pendant les 3 derniers mois de grossesse, la demi-vie de la caféine peut aller jusqu'à 18h. (2)

I.5.d Interaction avec les médicaments

La caféine est principalement métabolisée par le CYP1A2, de ce fait, les médicaments étant également métabolisés par le CYP1A2, entre autres, pourront influencer l'élimination et la métabolisation de cette dernière (Tableau 6). Parmi ces molécules, nous pouvons retrouver les contraceptifs oraux (éthinyloestradiol) et certains antibiotiques (quinolones...). Chez les gros

consommateurs de caféine qui aurait besoin d'un traitement par quinolone, il peut être intéressant de leur demander de diminuer leurs consommations de caféine pendant le temps du traitement. Pour les autres molécules impliquées, il n'est pas obligatoire d'arrêter la consommation de caféine.

Tableau 6- Tableau des médicaments qui influencent la demi-vie de la caféine(2)

Classe pharmacologique	DCI		Effet sur la demi-vie de la caféine
Contraceptifs Oraux	Tous	Inh CYP1A2	+40%
	Ethinylestradiol		
Quinolone	Ciprofloxacin	Inh CYP1A2	+70%
	Norfloxacin	Inh CYP1A2	+35%
	Ofloxacin		Pas d'effet
Médicaments des maladies cardiovasculaires	Diltiazem	Inh CYP 3A4	+22%
	Vérampil	Inh CYP1A2	+20%
Médicaments du SNC	Fluvoxamine	S+Inh CYP1A2	-80%
	Alprazolam	S CYP2D6	Pas d'effet
Médicaments antifongiques	Fluconazole	S CYP2C19	+25%
	Kétoconazole	Inh CYP3A4	+11%
Inhibiteurs de la pompe à protons	Lansoprazole/Pantoprazole	S CYP2C19	Pas d'effet
	Oméprazole	S CYP2C19	-41%

Inh : Inhibiteur du CYP / Ind : Inducteur du CYP / S : Substrat du CYP (30)

La caféine peut avoir une influence sur l'absorption et le métabolisme de certains médicaments. Une prise concomitante de **caféine et de fer**, peut réduire jusqu'à 90% l'absorption de ce dernier, il est donc recommandé de respecter un intervalle d'au moins une heure entre la prise de caféine et de fer. Il en est de même avec la **lévothyroxine et l'escitalopram**.

A l'inverse la caféine augmente l'absorption de l'aspirine et de l'ergotamine, ce qui explique que certaines spécialités associent ces molécules. En effet, la caféine diminue le pH gastrique, ce qui va jouer sur l'absorption de ces molécules. (31)

I.5.e Variabilité inter-génétique

Plusieurs études ont montré des différences de métabolisation de la caféine entre les différents individus. Il s'agit de la variabilité inter-génétique individuelle. La conséquence de ces variations est le ressenti de chacun après la consommation de caféine. Plusieurs enzymes sont impliquées dans ces variations génétiques : le CYP1A2 principalement, et en moindre mesure le CYP2A6 (qui sont des isochromes du Cytochrome P450). Les récepteurs à l'adénosine A₁ et particulièrement A_{2A} sont également retrouvés. (2)

I.5.e.1 Le CYP1A2

Comme vu précédemment, le CYP1A2 est l'enzyme responsable de 90% du métabolisme de la caféine. Il existe un polymorphisme génétique important de cette enzyme, qui implique de grandes variations de métabolisation entre les individus.

La substitution d'un allèle A en C à la position 163 sur le gène codant pour le CYP1A2 entraîne que les porteurs de l'allèle C (163A/C et 163C/C) sont des métaboliseurs lents (54% de la population), alors que les porteurs homozygote de l'allèle A (163A/A) sont considérés comme des métaboliseurs rapides de la caféine (46% de la population). 31% des porteurs de l'allèle C rapportent une augmentation de leur nervosité après consommation de caféine. (2)

Certaines études montrent trois types de métaboliseurs : lent, modéré et rapide, au lieu de deux types. Il apparaîtrait que 50% des caucasiens sont métaboliseurs lents ou modérés.

Selon d'autres sources les variations génétiques au niveau du CYP1A2, bien qu'existantes, ne modifieraient pas significativement le comportement au niveau de la consommation de caféine, c'est-à-dire que les habitudes de consommation de caféine ne seraient pas influencées par le type de métabolisme de l'individu. (32)

I.5.e.2 Les récepteurs de l'adénosine

Il semblerait que le polymorphisme des récepteurs à l'adénosine joue un rôle important dans les variations interindividuelles, notamment sur le cycle du sommeil et l'anxiété des consommateurs de caféine. Vraisemblablement, l'augmentation de l'éveil et de la vigilance après consommation de caféine est liée à la présence des récepteurs A_{2A} à l'adénosine. En effet, chez les souris qui ont des récepteurs A_{2A} défectueux, on ne constate pas d'augmentation de la vigilance après administration de caféine. (32)

Chez l'homme, les porteurs du polymorphisme rs5751876 sur le récepteur A_{2A} expérimente des troubles du sommeil et une augmentation de l'activité cérébrale lors de la consommation de caféine. Le génotype ADORA2A rs5751876 C/C a été retrouvé en plus grand nombre chez les personnes qui se déclarent sensibles à la caféine, alors que le génotype T/T est plutôt retrouvé chez les personnes se déclarant insensibles à la caféine. De plus, les personnes se déclarant sensible à la caféine ont rapporté plus de troubles du sommeil après consommations de cette dernière. (32)

Concrètement ces variations interindividuelles vont influencer la consommation de caféine, et sont un élément à prendre en compte lors de la délivrance de caféine, certaines personnes y étant donc beaucoup plus sensible, et plus à même de ressentir des effets indésirables.

Notons quand même qu'il existe de nombreuses études sur le sujet, et que toutes ne concluent pas de la même manière. Il ne parait pas aujourd'hui possible de conclure de manière précise sur les mécanismes impliqués dans la différence de ressenti entre les individus.

I.6 Indications

I.6.a Thérapeutique : médicaments ville et hôpital

La caféine, seule ou associée, est utilisée dans de nombreuses spécialités de médicaments et nous allons recenser brièvement les différentes utilisations de cette dernière en tant que médicament. (33)

I.6.a.1 Citrate de caféine

Tout d'abord, la caféine est retrouvée sous forme de citrate de caféine à l'hôpital. C'est-à-dire les sels de l'acide citrique et de la caféine base. Elle est utilisée dans le traitement de l'apnée du nouveau-né prématuré. Elle agit comme un stimulant du système nerveux central et des centres respiratoires. Le citrate de caféine est présenté en ampoule buvable ou injectable de 2 ml, dosée à 25 mg/ml en citrate de caféine. Attention, 25 mg de citrate de caféine correspond à 12.5 mg de caféine base. Ce dosage est souvent source de confusion lors de prescriptions (34).

Le citrate de caféine est introduit avec une dose de charge de 20 mg/kg/jour de citrate de caféine (soit 10 mg/kg/j de caféine base), puis une dose d'entretien toutes les 24h de 5 mg/kg/jour de citrate de caféine (2.5 mg/kg/j de caféine base). Au vu de la faible élimination de la caféine chez les nouveau-né et la toxicité potentielle, la caféinémie doit être dosée régulièrement, la concentration plasmatique de caféine doit être comprise entre 8 et 15 mg/L.(5,34)

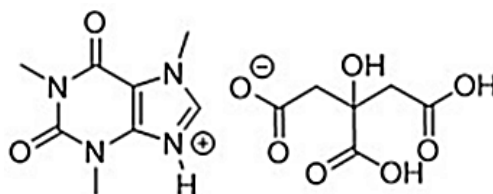


Figure 15 - Structure chimique du citrate de caféine(35)

I.6.a.2 Syndrome post-ponction lombaire

L'autre utilisation de la caféine à l'hôpital est pour éviter les syndromes post-ponction lombaire. Il s'agit de céphalées apparaissant dans les 15 minutes suivant la station debout, et disparaissant dans les 15 minutes une fois allongé. Cela fait suite à la brèche méningée faite lors de la ponction lombaire. Ces céphalées apparaissent dans les 15 jours suivants la ponction, et peuvent être associée à des nausées, une raideur de la nuque, des vertiges, de la photophobie et hypoacousie...)(36)

I.6.a.3 Antalgiques

La caféine est présente dans de nombreuses spécialités antalgiques, certaines études ont montré une amélioration de l'activité antalgique du paracétamol associé à la caféine, bien que le mécanisme précis de cette association soit mal connu. (31,37)

Pour les douleurs **légères à modérés**, elle est associée au paracétamol, à l'ibuprofène ou encore à l'acide acétylsalicylique (aspirine) (Tableau 7).

Tous les dosages indiqués dans les tableaux suivants (Tableau 7 Tableau 8 Tableau 9) sont en mg pour un comprimé.

Tableau 7 - Liste non exhaustive de spécialités antalgiques de douleur légères à modérées contenant de la caféine(38–41)

		Quantités en mg pour un comprimé.			
Nom de Spécialités	Liste	Caféine	Paracétamol	Aspirine	Ibuprofène
Actron®	Non Listé	40 mg	133 mg	267 mg	
Claradol® caféine	Non Listé	50 mg	500 mg		
Ipraféine®	Non Listé	100 mg			400 mg

Aspro® Caféine	Non Listé	50 mg		500 mg	
-----------------------	-----------	-------	--	--------	--

Pour les douleurs **modérées à fortes**, elle est associée à de la poudre d'opium, de la codéine, et le paracétamol. La différence d'intensité est liée à la présence de codéine ou de poudre d'opium qui sont des antalgiques de pallier II, et qui sont sur Liste I, donc sur prescription médicale.

Tableau 8 - Liste non exhaustive de spécialités antalgiques de douleurs modérées à fortes contenant de la caféine.(42,43)

Nom de Spécialités	Liste	Quantités en mg pour un comprimé.			
		Caféine	Paracétamol	Poudre d'opium	Codéine
Lamaline®	I	30 mg	300 mg	10 mg	
Prontalgine®	I	50 mg	400 mg		20 mg

I.6.a.4 Antiasthénique

L'objectif de cette thèse est de faire le point sur la caféine, et notamment celle présente dans les compléments alimentaires pour un usage antiasthénique.

Il existe une spécialité qui contient de la caféine dans cette indication, et qui a une AMM, donc un statut de médicament, c'est le **Guronsan®** (et son générique GCForm®).

Tableau 9 - Composition du Guronsan (Médicament antiasthénique)

Nom de Spécialités	Liste	Caféine	Acide Ascorbique (Vitamine C)	Glucuronamide
Guronsan®	Non Listé	50 mg	500 mg	400 mg

I.6.a.5 Autres

Il existe des spécialités uniques avec différentes indications :

Antimigraineux : le **Gynergène®** : 100mg de caféine + 1mg d'ergotamine. (44)

Antinauséux : le **Mercalm®** : 10mg de caféine + 50mg de diménhydrate (45)

Antiépileptique : l'**Alepsal®** : Caféine + Phénobarbital. Il existe différents dosages : de 3.75 mg à 37.5 mg de caféine, et de 15 mg à 150 mg de phénobarbital. (46)

I.7 Toxicité

I.7.a Toxicité et effets indésirables

Selon les sources, la dose létale de caféine varie entre 5 g et 10 g (50 à 100 tasses), soit environ 170mg/kg en une prise. (1,29)

Sur Internet, il est possible d'acheter des pots de 100 comprimés de 200 mg de caféine, quelqu'un qui souhaiterait tenter à ses jours pourrait alors atteindre les 5 grammes de caféine très rapidement. Bien que cela arrive rarement, il existe des études de cas de tentative de suicide à la caféine. (47)

A des doses inférieures à 400 mg par jour, il y a peu d'effets indésirables, et les effets de la caféine sont plutôt soit neutres soit bénéfiques. On notera une augmentation de la vigilance, une amélioration de l'humeur et de la concentration, et une phase d'éveil prolongée.

Cependant, une consommation excessive de caféine (> 400 mg/jour) peut donner des maux de tête, nausées, anxiété, hypertension, de l'agitation et de la nervosité. Il est également observé une diminution de la densité osseuse, une augmentation des fractures, et de l'hypertension artérielle.

Selon les sources, la caféine augmente également le taux d'acidité gastrique, ce qui à terme peut donner des œsophagites, des reflux gastro-œsophagiens, voire des ulcères de l'estomac... (25) Cependant d'autres études montrent qu'il y n'aurait pas de corrélation entre consommation de caféine et ulcères gastriques. (48)

Ces symptômes apparaissent plus ou moins rapidement selon les personnes, dus à la variabilité inter génétique-détaillée au I.5.e. (26,48)

La dose journalière recommandée est donc de 110 à 345 mg/jour chez l'adulte, **sans dépasser 400 mg**. Chez l'enfant de 6 à 12 ans il ne faudrait pas dépasser entre 45-85 mg/jour et chez l'adolescent 100-175 mg/jour, la dose limite pour ces populations étant fixée à 3 mg/kg/jour. (2,26,48)

I.7.b Tolérance et syndrome de sevrage

La consommation de forte doses de caféine entraîne assez rapidement un phénomène de tolérance. Par exemple 400 mg trois fois par jours pendant 7 jours de caféine, entraîne une tolérance aux troubles du sommeil.

La caféine peut entraîner des phénomènes d'addiction et l'arrêt de celle-ci après de fortes consommations peut entraîner un syndrome de sevrage, qui se caractérise par des difficultés de concentration, des maux de tête, de l'irritabilité, de la somnolence, des maux d'estomac... Ces signes se manifestent entre 12 et 24h après l'arrêt de l'apport de caféine, et est à son maximum au bout de 48h. C'est le temps nécessaire pour les récepteurs à l'adénosine de revenir à un niveau basal. (25,48)

I.7.c Utilisation de la caféine pendant la grossesse

Intéressons-nous de plus près à la consommation de caféine chez la femme enceinte. Bien qu'elle ne soit pas interdite chez cette dernière, certaines précautions sont à prendre.

En effet, nous avons vu précédemment que la demi-vie de la caféine était rallongée pendant la grossesse à cause d'une diminution de la quantité de CYP1A2 (I.5.c). La demi-vie peut ainsi passer de 2,5-4,5 h à plus de 15 h, surtout en fin de grossesse. De plus, la caféine étant très lipophile, elle passe sans problème la barrière placentaire, alors que ni le fœtus, ni le placenta ne sont équipés des enzymes nécessaires pour la métabolisation de la caféine.

Les conséquences peuvent être un retard du développement intra-utérin, un faible poids de naissance, des fausses couches et avortements spontanés. Il a été aussi observé des problèmes de développement cognitifs, de surpoids ou même d'obésité chez les enfants dont la mère avait consommé de la caféine, et même à de faible quantité (150 mg). (49)

Dans la plupart des études et recommandations, la dose reconnue comme sans danger pour la femme enceinte est de 300 mg par jour maximum de caféine (environ 3 tasses de café). Cependant, il apparaîtrait que même avec des doses de 100 à 200 mg par jour, les effets cités précédemment par la caféine soient présents, particulièrement les problèmes de développement cognitifs chez les enfants vers 5 ans. (49)

Concernant l'allaitement, la caféine n'est pas non plus interdite, mais des signes d'excitation et d'irritabilité peuvent apparaître chez les nouveau-nés. En effet elle traverse facilement les barrières et se retrouve dans le lait maternel, de plus la demi-vie de la caféine est plus longue chez les nouveau-nés.

Bien que non interdit, il convient de recommander aux femmes enceintes et allaitante de réduire leur consommation de caféine au maximum, avec un seuil de 200 mg maximum.

I.7.d Contrôle antidopage

La caféine faisait partie des produits figurants sur la liste des produits dopants. Cependant dans le décret N°2005-267 de 2005, la caféine ne fait plus partie de la liste des substances dopantes car il s'agit d'un produit de consommation courante. Elle figure néanmoins sur le programme de surveillance des substances dopantes.(50)

Malgré ce que l'on peut lire dans certains articles disponible sur Internet, au 1^{er} avril 2021, ni l'AFLDF (Agence française de lutte contre le dopage), ni l'AMA (Agence Mondiale Antidopage), ni aucun autre décret, ne cite la caféine comme entrant dans la liste des produits interdits.

II) Les compléments alimentaires

Il existe plusieurs domaines dans lesquels sont utilisés la caféine : nous avons vu précédemment les médicaments, intéressons-nous maintenant au domaine des compléments alimentaires.

La caféine est retrouvée dans les compléments alimentaires :

- À visée anti-fatigue, antiasthénique
- À visée brûle graisse pour la perte de poids

Nous allons nous concentrer sur les compléments alimentaires à visée antiasthénique, c'est en effet ceux qui sont le plus souvent demandés à l'officine, et pour lesquels des études existent et prouvent une augmentation de la vigilance.

En ce qui concerne les compléments alimentaires brûle-graisse, il s'agit en fait d'utiliser la caféine pour augmenter le métabolisme de base et ainsi consommer plus de calories. Il n'existe cependant pas d'études qui prouvent l'efficacité de la caféine dans cette indication.

L'objectif de cette deuxième partie est de faire un état des lieux de ce qui existe en termes de compléments alimentaires antiasthéniques, et de comparer les différentes compositions en termes de caféine.

Nous verrons également les bonnes questions et les bons conseils à faire à l'officine pour une délivrance optimale et sécurisée des compléments alimentaires à base de caféine.

II.1 Législation

II.1.a Les compléments alimentaires

En France, la définition d'un complément alimentaire est fournie par le décret N°2006-352 du 20 mars 2006. Il présente les informations suivantes :

« On entend par **compléments alimentaires**, les **denrées alimentaires** dont le but est de **compléter le régime alimentaire normal** et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant **un effet nutritionnel ou physiologique** seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-goutte et les autres

forme analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité.

Les compléments alimentaires font partis de la liste des marchandises autorisées à la vente en pharmacie d'après l'arrêté du 15 février 2002, mais ne sont pas soumis au monopole pharmaceutique, ils sont donc retrouvés également en grandes surfaces et magasin bio. (51)

Seuls peuvent être utilisés dans la fabrication des compléments alimentaires :

- Les **nutriments : vitamines et minéraux**.
- Les **substances à but nutritionnel ou physiologique** : substances chimiquement définies possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exception des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques.
- Les **plantes et préparations de plantes** : ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exclusion des plantes ou des préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique.
- Les autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle au sens du règlement du 27 janvier 1997 susvisé, ou autorisés conformément à ce règlement ;
- Les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine dans les conditions prévues par les décrets du 18 septembre 1989, du 11 avril 1991 et du 31 juillet 2001 susvisés. » (52)

Ce décret annonce donc que les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires, considérés comme des aliments. Ils ne doivent en aucun cas avoir une action pharmacologique, et ne sont donc pas soumis à législations propre des médicaments, ils ne nécessitent pas notamment de dossier d'AMM (Autorisation de mise sur le marché) pour être commercialisés.

L'étiquetage des compléments alimentaires fait aussi l'objet d'une réglementation présentée dans ce même décret N°2006-352, les règles sont les suivantes :

« L'étiquetage des compléments alimentaires, leur présentation et la publicité qui en est faite **n'attribuent pas à ces produits des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni n'évoquent ces propriétés.**

L'étiquetage des compléments alimentaires porte les indications suivantes :

- Le **nom des catégories de nutriments** ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances ;
- La **portion journalière** de produit dont la consommation est recommandée ;
- Un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée
- Une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié
- Un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants.
- L'étiquetage, la présentation et la publicité des compléments alimentaires ne portent aucune mention affirmant ou suggérant qu'un régime alimentaire équilibré et varié ne constitue pas une source suffisante de nutriments en général.
- La **quantité des nutriments ou des substances mentionnées** présente dans le produit est déclarée sur l'étiquetage sous forme numérique.
- La quantité se rapporte à la portion journalière de produit recommandé par le fabricant telle qu'elle est indiquée sur l'étiquetage.
- Les informations concernant les vitamines et les minéraux sont également exprimées en pourcentage des valeurs de référence mentionnées. » (52)

II.1.b Compléments nutritionnels oraux

Il y a très souvent des confusions chez les professionnels de santé entre compléments alimentaires et compléments nutritionnels oraux.

Les CNO sont des dispositifs médicaux. Ce sont des préparations enrichies en protéines et hypercaloriques qui sont utilisés comme compléments de l'alimentation chez des personnes dénutries, généralement des personnes âgées. Ils sont généralement sous forme de crème ou de boissons aux goûts et textures variés. Ils peuvent être prescrit par un médecin, et sont pris en charge par la sécurité sociale.

Il ne faut donc pas confondre CNO, qui sont des boissons enrichies en protéine et calories, destinés à des personnes dénutries faisant l'objet d'un suivi médical, et compléments alimentaires, qui sont des comprimés ou ampoules, assimilés à des denrées alimentaires, pour les personnes saines et en bonne santé, et ne dépendant pas du monopole pharmaceutique. (53)

II.1.c Les Allégations

Quand le sujet des compléments alimentaires est abordé, il convient de parler d'allégations. Les allégations sont ces phrases présentes sur les emballages des produits, qui vont définir les propriétés d'un complément alimentaire. Elles ont une définition précise et encadrée par l'article 2 du règlement (CE) N°1924/2006 (54) :

- **Allégation** : « tout message ou toute représentation, non obligatoire en vertu de la législation communautaire ou nationale, y compris une représentation **sous la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles**, quelle qu'en soit la forme, qui **affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières** »

Il existe deux types d'allégations : **les allégations nutritionnelles et les allégations de santé.**

- **Allégation nutritionnelle** : « toute allégation qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques particulières par :
 - L'**énergie** (valeur calorique) qu'elle fournit, fournit à un degré moindre ou plus élevé, ou ne fournit pas,
 - Et/ou les **nutriments** ou autres substances qu'elle contient, contient en proportion moindre ou plus élevée, ne contient pas. »
- **Allégation de santé** : « toute allégation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une **catégorie de denrées alimentaires**, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et, d'autre part, **la santé.** »

Il existe **trois types d'allégations de santé**, chacune faisant l'objet de procédures différentes : (54,55) :

- Les allégations faisant référence à la **réduction d'un facteur de risque** de maladie.
- Les allégations faisant référence au **développement et à la santé infantile**
- Les allégations **autres** que celles ci-dessus.

Ces allégations sont régies par le règlement européen (CE) n°1924/2006, applicable à l'ensemble des Etats membres de l'Union Européenne.

C'est l'EFSA (European Food Safety Authority) qui fait une évaluation scientifique des allégations, et qui les autorisent ou non. Il existe donc **une liste positive des allégations**

autorisées, les fabricants de produits agroalimentaire ne peuvent prétendre à une allégation pour leurs produits qui ne serait pas présente sur cette liste.

Cette liste est présente en annexe du règlement (CE) N°1924/2006.

En France, c'est la DGCCRF qui est responsable de l'application du règlement (CE) N°1924/2006. C'est également elle qui gère les demandes de nouvelles autorisation d'allégation en France auprès de l'EFSA. (56)

Concernant la caféine, les allégations autorisées par l'EFSA sont les suivantes :

- **La caféine augmente la vigilance**
- **La caféine augmente l'attention**
- **La caféine diminue la sensation d'effort perçue**

Attention, ces allégations ne sont autorisées qu'à des doses supérieures ou égales à 75 mg par portions ! (57) L'EFSA a en effet invalidé ces allégations pour des doses inférieures.

De plus, en France et en Europe, d'après le règlement CE N°1169/2011, certaines mentions doivent obligatoirement être apposées sur les boîtes de compléments contenant de la caféine.

La mention « **Contient de la caféine, déconseillé aux enfants et aux femmes enceintes** » doit figurer dans le même champs que la dénomination de la denrée alimentaire. De plus, doit être indiqué entre parenthèse la teneur en caféine en mg contenue dans une prise. Pour les boissons, la teneur doit être exprimée en mg pour 100 ml.

II.2 Les boissons énergisantes

Il paraît difficile de parler de « denrées alimentaires » contenant de la caféine sans faire un point sur les boissons énergisantes, aussi appelées « Energy Drinks ».

D'après l'ANSES, les boissons énergisantes sont définies comme « des boissons possédants des propriétés stimulantes tant au niveau physique qu'intellectuel. Elles contiennent généralement des ingrédients comme la caféine, la taurine, le glucuronolactone, des vitamines, ou des extraits de plantes (guarana, ginseng). » (58)

En mars 2013, l'EFSA a présenté un rapport sur les habitudes de consommations des boissons énergétiques. Le rapport présente les données suivantes :

- 30% des adultes (18-65 ans) interrogés déclarent consommer des boissons énergisantes. Dont 12% de manière élevée et chronique, c'est-à-dire au moins 4 à 5 jours par semaine.
- Chez les adolescents (10 à 18 ans), c'est 68% des sujets qui déclarent consommer ces boissons.
- Chez ces populations (adolescents et adultes) environ 50% des consommateurs déclarent consommer les boissons énergisantes avec de l'alcool. (59)

Rappelons que les boissons énergisantes contiennent généralement entre 80 et 100 mg de caféine par canette, soit jusqu'à 25% de la quantité journalière maximum recommandée, qui est de 400 mg.

II.3 Comparaisons de spécialités disponibles : tableau comparatif

Nous allons maintenant comparer dans le Tableau 10 plusieurs compléments alimentaires contenant de la caféine. Le tableau montre la **quantité de caféine totale** (caféine pur + issue du guarana) présente par jour, et si cette dose est conforme aux recommandations de l'EFSA.

Les allégations validées par l'EFSA, pour **minimum 75 mg de caféine par prise**, sont :

- « **Augmente la vigilance** »
- « **Augmente l'attention** »
- « **Diminue l'intensité de l'effort perçu** » (60)

Il est important de noter que la plupart de ces spécialités ne mentionne pas ces allégations, mais utilise des **formules détournées**, par exemple « **réduit la fatigue** » ou « **effet coup de boost** ». Ces tournures de phrases exemptent les industriels du complément alimentaire de respecter les doses imposées par l'EFSA.

Ces formules sous entendent en effet une certaine action auprès du consommateurs mais ne sont pas considérées comme des allégations ! Ce sont des arguments marketing, sans réelle signification, qui permettent d'attirer le consommateur. Le tableau recense des compléments alimentaires trouvées en pharmacies et parapharmacies, en grande surface, et le Guronsan qui est un médicament.

Dans le tableau, dans la colonne « Dose EFSA », sont colorées :

- En **vert** les spécialités contenant **75 mg ou plus** de caféine pour **une prise** par jour,
- En **orange** les spécialités contenant **75 mg ou plus** de caféine pour **deux prises** par jour
- En **rouge**, les spécialités qui contiennent **moins de 75 mg** par prise et par jour

Et dans la colonne « allégations », si les emballages de ces produits comportent une ou plusieurs allégation reconnues par l'EFSA.

Dans la colonne origine de la caféine, est indiqué la quantité de caféine base, puis la quantité de guarana entre parenthèse, puis ce que cela représente en terme de caféine.

Exemple : Pour la première ligne, la spécialité contient 80 mg de caféine base, et 200 mg de guarana. Ces 200 mg de guarana contiennent 20 mg de caféine. Il y a donc $80 + 20 \text{ mg} = 100 \text{ mg}$ de caféine en tout.

Tableau 10 - Comparaison de différentes spécialités contenant de la caféine

	Spécialité	Nb de prise/jr	Caféine en mg/jour	Origine de la caféine	Allégations autorisées	Autres termes
Pharmacie	Force G Power Max (61)	1 amp	100 mg	Caféine base : 80 mg Guarana (200 mg) : 20 mg	« Encourage la vigilance » « Atténue la sensation de fatigue »	
	Berocca Boost Cp effervescent (62)	1 cp	95 mg	Caféine base : 75 mg Guarana (222.222 mg) : 20 mg	« Maintenir la vivacité » et « réduite la fatigue mentale »	« Effet anti-coup de pompe » « Agit au niveau physique et mental »
	Berocca boost stick sans eau (63)	1 stick	75 mg	Caféine base : 75 mg	« Augmente la vigilance et améliore la concentration »	« Effet boostant rapide et efficace » « Assurez à 100% »
	Isoxan Actiflash Stick (64)	1 stick par jour	75 mg	Caféine base : 75 mg	« De la caféine qui contribue à améliorer la vigilance et la concentration »	« Besoin d'être attentif et performant »
	Vitamin'22 Caféine + Energy Instant (65)	1 à 2 stick par jour	100 mg (2 stick)	Caféine base : 100 mg	« La Caféine aide à réduire la fatigue mentale, à accroître la vigilance et améliorer la concentration »	
	Dynactif (66) (Aragan)	1 à 2 gel le matin	75 mg (2 gel)	Caféine base : 75 mg	« Amélioration de la concentration »	« Contribue à l'amélioration des performances physiques et de la coordination »

	Isoxan Actiflash Cp effervescent (67)	1 cp par jour	60 mg	Caféine base : 50 mg Guarana (300 mg) : 10 mg		« Besoin d'être attentif et performant »
	Azinc Energie Booster (68)	1 cp par jour	65 mg	Caféine base : 60 mg Café vert (60 mg) + Guarana (55 mg) : 5 mg		« Avec une teneur garantie en caféine (65 mg/comprimé) pour une action « coup de fouet » »
	Alvityl Boost (69)	1 cp par jour	50 mg	Caféine base : 50 mg		« La Caféine permet de booster l'énergie physique et mentale »
	Force G Booster shot Bio (70)	1 ampoule par jour	32 mg	Guarana (400 mg) : 32 mg		« Soutien de la vivacité intellectuelle et à la réduction de la fatigue mentale. »
	Energy Inovance (71)	1 flacon	18 mg	Guarana (163.63 mg) : 18 mg		« contribue à éliminer la fatigue et favoriser la récupération physique et mentale »
	Force G Bio Viatlity (72)	1 amp	15 mg	Guarana (187 mg) : 15 mg		« Soutien de la vivacité intellectuelle et à la réduction de la fatigue mentale.
	Arkogélules Guarana et	2 gélules par jour	15 mg	Guarana (320 mg) : 15 mg		« Le Guarana possède des propriétés tonifiantes

	Eleuthérocoque (73) Stimulant et Tonifiant					contre la fatigue passagère »
	Arkofluide stimulant et intellectuel (74)	1 ampoule par jour	5 mg	Guarana (75 mg) : 5 mg		« Améliore le tonus et la vitalité. »
Grandes surfaces	Juvamine Boost Ginseng de Sibérie/Taurine Comprimés effervescents (75)	1 à 2 cp par jour	100 mg (2 cp)	Guarana (2500 mg) : 62.5 mg Caféine base : 37.5 mg		« Le Guarana réduit la fatigue intellectuelle »
	Juvamine Boost Ginseng/Guarana/Mate Ampoule(76)	1 ampoule par jour	14 mg	Maté (67 mg) et Guarana (130mg) : 14 mg		« Le Guarana est reconnu pour ses vertus tonifiantes et stimulantes, il contribue à réduire la fatigue »
	Juvamine Boost Ginseng de Sibérie/Guarana. Vit C (77)	1 cp par jour	12 mg	Caféine base : 11.3 mg Guarana (27.5mg) : 0.7 mg		« Le Guarana réduit la fatigue intellectuelle »
Médicament	Guronsan	1cp matin 1cp midi	100 mg (2 cp)	Caféine base : 100 mg		

Le Tableau 10, bien que non exhaustif, montre une grande disparité entre les spécialités disponibles. Le dosage en caféine allant de 5 mg (l'équivalent d'un café...décaféiné !) à 100 mg par prise !

Les spécialités contenant moins de 75 mg de caféine n'ont généralement pas d'allégations reconnues de notée sur l'emballage, bien que des formulations ambiguë comme « aide à réduire la fatigue » semble jouer avec l'interprétation des allégations.

Attention cependant, certaines de ces spécialités **présentent les allégations acceptées**, avec des doses de **75 mg, pour deux prises par jour** ! Ce qui n'est pas en adéquation avec les recommandations de l'EFSA, qui stipule bien que ces allégations sont acceptées pour 75 mg en une prise par jour.

Etonnement, le Guronsan, qui a pourtant un statut de médicament, ne contient que 50 mg de caféine par prise.

Par ailleurs, le guarana est souvent présenté comme une « source naturelle de caféine », ce qui plait aux consommateurs. Mais comme abordé au point I.2.d, la caféine présente dans les compléments alimentaires est le plus souvent issue du café décaféiné, ce qui en fait aussi une source « naturelle », sous-entendu issue des plantes.

Cela explique que le guarana soit parfois présent en faible quantité, et les industriels rajoutent de la caféine pour obtenir des taux satisfaisants.

Les compléments alimentaires contenant de la caféine, contiennent aussi généralement d'autres actifs, notamment les vitamines du groupe B, la vitamine C, le ginseng, la taurine...

Ce tableau nous montre l'absence de cohésion entre les différentes spécialités contenant de la caféine, cela peut devenir source de confusion pour le dispensateur ainsi que pour le consommateur. C'est donc au dispensateur de vérifier la composition des spécialités qu'il délivre et de s'assurer que le patient en face, ne présente pas de contre-indication particulière à la consommation de produits contenant de la caféine.

III) À l'officine

Nous avons passé en revue les différentes propriétés de la caféine, ces sources, et ces mécanismes d'actions. Puis nous avons défini ce qu'est un complément alimentaire, et fait un point sur les différents produits contenant de la caféine qui existent sur le marché.

Nous allons maintenant nous pencher sur les bons conseils à avoir au comptoir pour un pharmacien d'officine qui sera amené à délivrer de la caféine.

III.1 Demande de prise en charge d'une fatigue passagère à l'officine

III.1.a Définition

Il faut d'abord distinguer fatigue et asthénie.

La **fatigue est physiologique** et peut arriver après un effort intellectuel ou physique intense, elle s'atténue avec du repos, et fini par disparaître. Elle est généralement réactionnelle à un événement particulier, par exemple, une infection virale ou bactérienne, ou encore l'arrivée d'un enfant, un décès dans la famille, ou bien une activité professionnelle plus intense. (74,75)

L'asthénie est pathologique et ne cède pas malgré le repos. C'est un sentiment de lassitude anormale qui empêche l'individu de faire certaines tâches quotidiennes qu'il fait habituellement. L'individu va sentir une inadéquation entre le travail à fournir et sa capacité à le faire. L'asthénie peut être psychique, et être le signe d'une maladie sous-jacente : dépression, anémie, hypothyroïdie, diabète de type II... (78–80)

Lorsqu'un patient se présente au comptoir et se plaint de fatigue, il y a quelques questions à poser, afin d'éliminer des signes potentiels d'un problème plus grave, qui nécessiterait alors un avis médical.

Les questions suivantes peuvent-être posées :

- Depuis **combien de temps** le patient se sent-il fatigué ? Est-ce apparu soudainement ?
La fatigue est-elle très intense ?
- Sa **fatigue est-elle toujours présente malgré du repos** ?
- Pendant **combien de temps dort-t-il la nuit**, fait-il des nuits beaucoup plus longues qu'à l'accoutumé, ou bien dort-t-il aussi en journée ?
- A-t-il **pris ou perdu du poids** de manière soudaine ? Ressent-il une perte d'appétit, une difficulté à s'alimenter ?

- Est-il **essoufflé** ? Ressent-il des **difficultés à respirer** ?

Si l'une ou plusieurs de ces questions entraînent une réponse positive, il paraît judicieux de renvoyer le patient vers son médecin traitant. (80)

III.1.b Et si c'était iatrogène ?

Il existe de nombreuses molécules utilisées dans diverses indications qui peuvent entraîner de la somnolence. Il existe une liste des substances ayant une activité sur le système nerveux central et pouvant entraîner une baisse de vigilance et induire de la somnolence, cette liste est parue pour la première fois par un arrêté **du 08/08/2008, et a été actualisée le 13/03/2017**. (81)

Dans cette liste sont notamment retrouvées les substances suivantes :

- Benzodiazépines (Alprazolam, Bromazepam...)
- Certains antidépresseurs (Fluoxétine, citalopram...)
- Antiépileptiques (Prégabaline, Lamotrigine...)
- Dérivés opioïdes et morphiniques (Morphine, Tramadol, Codéine...)
- Antipsychotique (Quétiapine, Olanzapine...)
- ...

Dans cette liste, chaque molécule est associée à un pictogramme de niveau 1 à 3, concernant le risque de somnolence pendant la conduite (Figure 16).



Figure 16 - Pictogramme de risque de somnolence (75)

Lors de l'interrogatoire du patient, il faudra lui demander s'il prend des médicaments, et si oui, lesquels. S'il prend ceux qui présentent un pictogramme, il paraît légitime de se demander si la fatigue perçue par le patient ne vient pas de ses molécules, surtout si l'instauration du traitement est récente.

Deux options s'offrent alors à nous :

- Soit l'heure de prise peut être modifiée pour un horaire plus adapté (le soir par exemple), dans quel cas il est judicieux de conseiller un changement d'horaire de prise.
- Soit l'heure de prise ne peut pas être modifiée, dans ce cas il est préférable de rediriger le patient vers son médecin traitant, qui pourra évaluer la situation et éventuellement proposer une autre molécule ou une adaptation de posologie.

La Figure 17 présente les éléments discutés ci-dessus dans un arbre décisionnel de synthèse.

Fatigue au comptoir : que faire ?

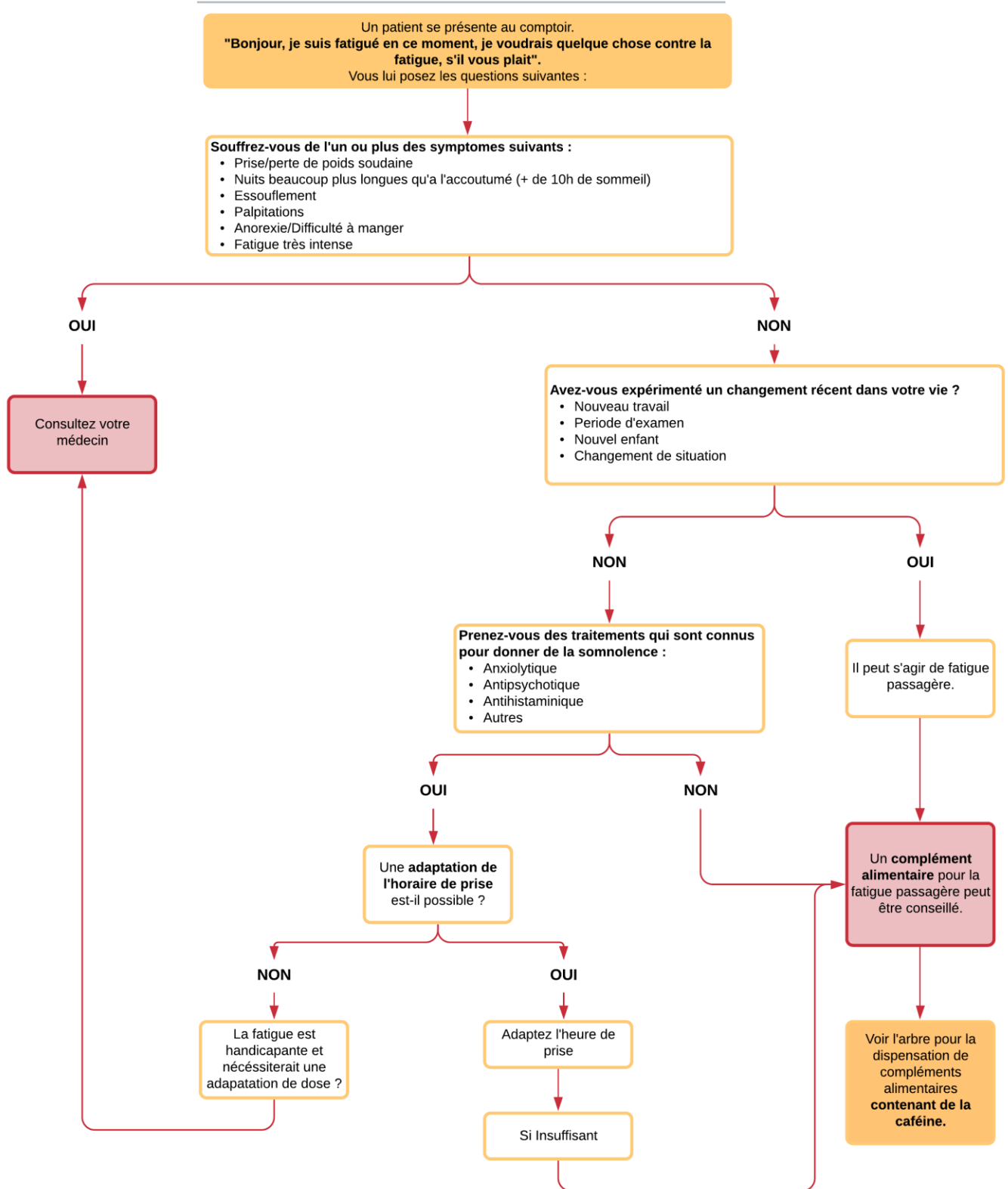


Figure 17 - Arbre décisionnel de prise en charge de la fatigue

III.2 Délivrance de caféine : Quelles précautions prendre ?

III.2.a Compléments alimentaires antiasthéniques

Une fois l'hypothèse d'une maladie sous-jacente à une fatigue soudaine écartée, il est possible de considérer conseiller un complément alimentaire.

Il existe une grande variété de compléments alimentaires contre l'asthénie, qui ne contiennent pas de caféine, mais des vitamines et minéraux, ils sont généralement utilisés sur des périodes assez longue de 1 à 3 mois. Il n'est généralement pas conseillé de dépasser trois mois d'utilisation. Ces derniers ne seront pas traités ici.

Ceux qui contiennent de la caféine sont généralement utilisés sur de courtes périodes, voire en prise ponctuelle, pour augmenter la vigilance et la concentration.

III.2.b Délivrance de caféine : Quelles questions poser ?

Si la patiente est une femme, il faut d'abord s'assurer qu'il n'y a **pas de grossesse en cours**. Si c'est le cas, on ne délivre pas de caféine, et il est conseillé de rappeler que la dose maximale recommandée de caféine est **de 200 mg par jour chez la femme enceinte**, soit 1 à 2 tasses de café. Il est recommandé de consommer la quantité minimum possible de caféine.

Par ailleurs, comme vu au point I.5.d, si la patiente prend une pilule contraceptive, la demi-vie de la caféine est susceptible d'être augmentée. Cela ne contre-indique pas forcément la prise d'un complément contenant de la caféine, mais la patiente risque d'expérimenter plus d'effets indésirables de la caféine.

Si le patient est un homme, ou une femme non enceinte, il faut ensuite l'interroger sur d'éventuelles pathologies existantes. Souffre-t-il d'hypertension, de problème cardiaque ? Prend-il des médicaments, notamment des fluoroquinolones ?

Si la réponse à l'une de ces questions est oui, il est préférable de ne pas délivrer de caféine, comme vu au point I.3.b, la caféine à forte dose peut entraîner des problèmes cardiaques, et augmenter l'hypertension.

S'il ne souffre pas de pathologies particulières, il faut l'interroger sur sa consommation de caféine. S'il a déjà pour habitude de boire plusieurs cafés, ou boissons énergisantes par jour, il faut s'assurer que sa consommation journalière ne dépasse pas 400 mg/j.

La dernière étape sera de lui demander comment il réagit habituellement quand il consomme de la caféine, s'il est métaboliseur lent, c'est-à-dire qu'il observe généralement des effets indésirables, palpitations, troubles du sommeil ..., même avec de faibles doses de caféine, il est préférable de ne pas lui donner de compléments contenant de la caféine.

Ces conseils sont également valables lors d'une demande spontanée de Guronsan, ou de n'importe quelle spécialité contenant de fortes doses de caféine.

La Figure 18 présente un arbre décisionnel reprenant les conseils ci-dessus.

Caféine : Quelles précautions prendre à la délivrance ?

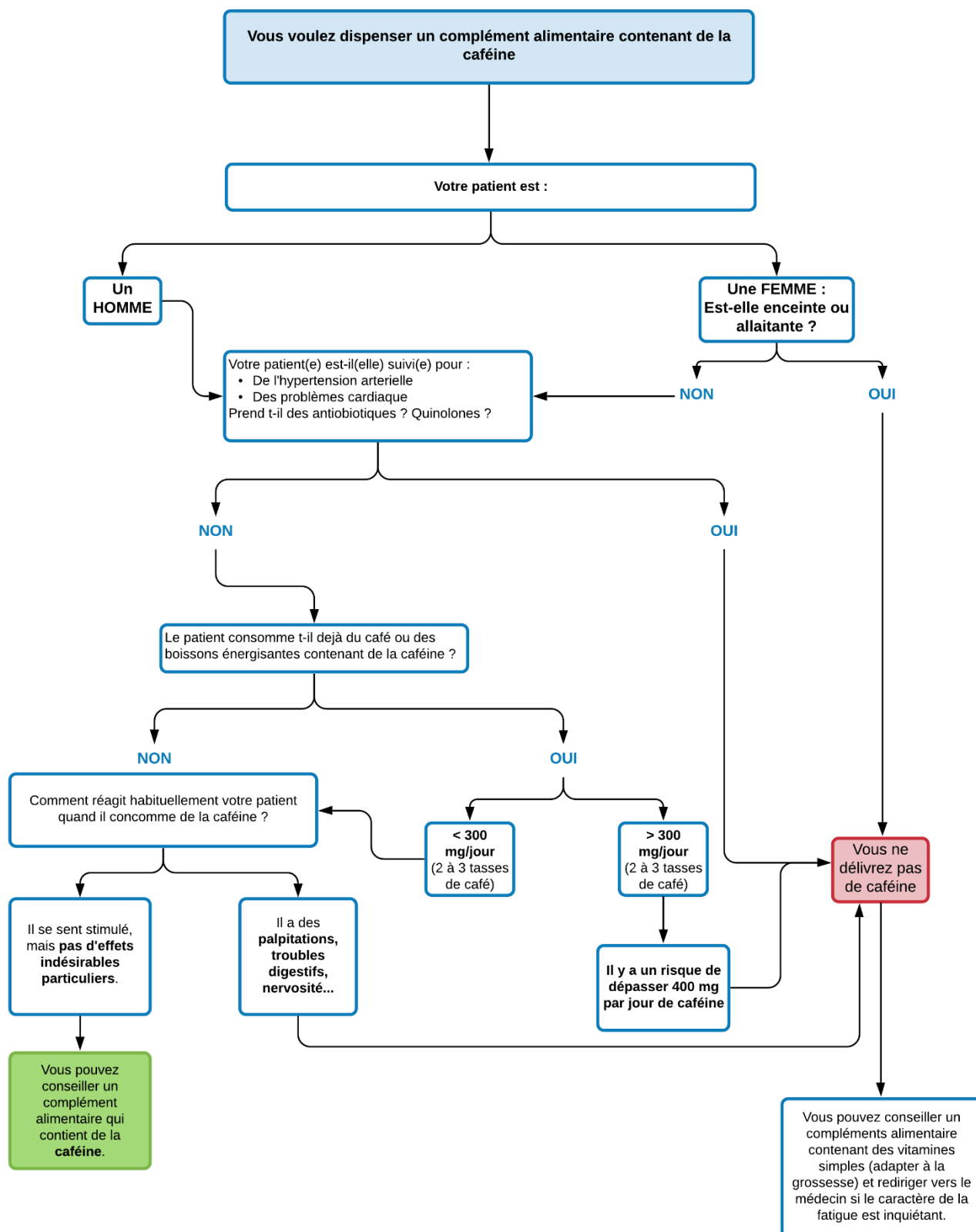


Figure 18 - Arbre décisionnel de la délivrance de caféine

IV) Conclusion

La caféine est une molécule omniprésente dans notre alimentation, utilisée depuis des siècles sur toute la planète, dans un nombre de forme très variées. Elle est retrouvée dans le café principalement, mais également dans le thé, le guarana et plus d'une soixantaine de plantes. Depuis quelques années, elle est retrouvée dans de nombreuses boissons dites énergisantes, et dans de nombreux compléments alimentaires, et fait part d'une forte demande de la part des patients.

C'est une molécule qui a montré de nombreux bénéfices, notamment ceux d'augmenter la vigilance et l'attention du consommateur, ainsi que diminuer la fatigue, ce qui en fait élément très recherché. De nombreuses études sont en cours pour démontrer ses bienfaits au long court, dans certaines maladies neurologiques notamment.

Cependant, ce n'est pas une molécule anodine, elle n'est pas dénuée d'effet toxique, et des précautions sont à prendre. Il existe des risques de surdosage, d'addiction et de dépendance, et une consommation trop élevée de caféine peut avoir des conséquences graves, notamment chez la femme enceinte.

Au vu de l'omniprésence de cette molécule dans notre environnement, la quantité de caféine absorbée par jour peut facilement atteindre les doses maximales recommandées.

Il paraît alors important pour les pharmaciens d'officine de savoir poser les bonnes questions, et de s'assurer de la délivrance optimale des compléments alimentaires en contenant.

Par ailleurs, il existe une grande variabilité de composition entre les différentes spécialités de compléments alimentaires, avec des dosages en caféine pouvant être décuplé d'une marque à l'autre. Il est tentant pour les industriels de mettre de très faible quantité de caféine pour inscrire sur leur emballage le mot « caféine » qui plait tant au consommateur, bien qu'il y ait une quantité minimum de caféine à respecter pour pouvoir prétendre aux allégations de santé acceptée par les commissions scientifiques de l'EFSA.

C'est au pharmacien d'être vigilants sur les produits qu'il référence dans son officine. Il peut pour cela, ne pas hésiter à consulter la liste des allégations autorisées par l'EFSA, que ce soit pour la caféine ou les autres plantes et nutriments, afin de proposer des produits pertinents à ses patients, et de prodiguer les conseils adaptés propre à l'exercice officinal.

Il faut apprendre à lire les étiquettes avec attention pour ne pas tomber dans le piège du marketing des industries des compléments alimentaires, qui trouveront toujours la formule la plus alléchante pour tenter d'appâter le consommateur.

Le pharmacien ne doit pas non plus oublier la priorité, qui est la santé du patient, et ne pas vendre des compléments alimentaires à tout prix, quand l'intérêt du patient ne le nécessite pas. C'est là l'importance de poser les bonnes questions, d'approfondir les besoins du patients, et de savoir refuser une demande abusive ou inutile de compléments alimentaires, et rediriger vers un médecin quand nécessaire.

Etant en première ligne et de par sa proximité avec les patients, et sa position privilégiée dans l'accès au soin, le pharmacien d'officine à plus que jamais sa place dans le rôle de conseil et de délivrance de cette substance active et pourtant si commune qu'est la caféine.

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.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Tables des illustrations

Tableau 1 - Propriétés chimiques de la caféine (6)	12
Tableau 2 - Comparatifs des plus gros pays producteurs de café (12).....	14
Tableau 3 - Comparaison de la quantité de caféine dans différentes boissons pour 230mL (20)	19
Tableau 4 - Comparaison teneur en caféine 100mL/Par prise usuelle	20
Tableau 5 - Consommation journalière moyenne de caféine en mg/jour dans différents pays. (20)	21
Tableau 6- Tableau des médicaments qui influencent la demi-vie de la caféine(2)	29
Tableau 7 - Liste non exhaustive de spécialités antalgiques de douleur légères à modérées contenant de la caféine(36–39).....	32
Tableau 8 - Liste non exhaustive de spécialités antalgiques de douleurs modérées à fortes contenant de la caféine.(40,41).....	33
Tableau 9 - Composition du Guronsan (Médicament antiasthénique).....	33
Tableau 10 - Comparaison de différentes spécialités contenant de la caféine	44
Figure 1 - Structure chimique de la caféine(4).....	11
Figure 2 - Caféier du Guatemala – <i>Coffea arabica</i> (7).....	12
Figure 3 - Drupe de caféier contenant deux grains de café (9)	13
Figure 4- Dessin de <i>Paullinia cupana</i> (Guarana) (14)	15
Figure 5 - Fruit du guarana (13)	16
Figure 6 - Bâton de guarana séché (15).....	16
Figure 7 - Le théier <i>Camellia sinensis</i> (16)	17
Figure 8- Feuilles de Maté (<i>Ilex paraguariensis</i>) (18)	18
Figure 9 - La fleur de kolatier et ses "noix"(19).....	18
Figure 10 - Différents sites d'action de la caféine(25)	22
Figure 11 - Structure chimique de l'adénosine et de la caféine (4,27)	23
Figure 12 - Effet de la caféine sur les récepteurs à l'adénosine (26).....	23
Figure 13 - Schéma synthétique de la pharmacocinétique de la caféine (22)	25
Figure 14- Principales voies de dégradation de la caféine. (2)	27
Figure 15 - Structure chimique du citrate de caféine(34).....	32
Figure 16 - Pictogramme de risque de somnolence (75).....	49
Figure 17 - Arbre décisionnel de prise en charge de la fatigue.....	50
Figure 18 - Arbre décisionnel de la délivrance de caféine	53

Bibliographie :

1. Fisone G, Borgkvist A, Usiello A. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 1 avr 2004;61(7-8):857-72.
2. Nehlig A. Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. *Alexander SPH, éditeur. Pharmacol Rev*. avr 2018;70(2):384-411.
3. European Food Safety Authority. L'évaluation des risques expliquée par l'EFSA: la caféine. [Internet]. LU: Publications Office; 2015 [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2805/955149>
4. Bruneton J. Pharmacognosie: Phytochimie, plantes médicinales. Paris: Technique & documentation-Lavoisier; 2009.
5. Utilisation de la caféine ne néonatalogie - HUG [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/cafeine_protocole.pdf
6. Erowid Caffeine Vault : Material Safety Data Sheet #1 [Internet]. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: https://www.erowid.org/chemicals/caffeine/caffeine_data_sheet.shtml
7. Le café : la plante et son histoire [Internet]. [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.cafelaunay.com/le-cafe-la-plante-son-histoire-robusta-arabica-cafeier/>
8. Du caféier à la tasse [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <http://sites.estvideo.net/cafe/botanique.html>
9. Université de la sorbonne - le café [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Fruits/cafe.htm>
10. Le Café [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Caf%C3%A9#S%C3%A9chage_ou_lavage
11. Producteurs de café [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/media/TA131457/>
12. Média : Café : producteurs - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/media/TA131457/>
13. Schimpl FC, da Silva JF, Gonçalves JF de C, Mazzafera P. Guarana: Revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon. *J Ethnopharmacol*. oct 2013;150(1):14-31.
14. Guarana. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Guarana&oldid=178609688>
15. 300 – A terra do guaraná ralado [Internet]. Boamidia. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.boamidia.com.br/300-a-terra-do-guarana-ralado/>
16. terre des thés [Internet]. terre des thés. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.terre-des-thes.fr/le-theier/>

17. La route du thé - Les différents types de thé [Internet]. [cité 29 janv 2021]. Disponible sur: <http://laroute.duthe.free.fr/rubrique/identite/type-the.htm>
18. Le maté Vidal [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/mate-ilex-paraguariensis.html>
19. Tricoulet A. Les sodas à base de cola: des recettes secrètes au service de la médecine, à consommer avec modération. :233.
20. Heckman MA, Weil J, de Mejia EG. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in Foods: A Comprehensive Review on Consumption, Functionality, Safety, and Regulatory Matters. *J Food Sci.* avr 2010;75(3):R77-87.
21. Maxicoffee [Internet]. <https://www.maxicoffee.com/blog/vous-etes-plutot-expresso-ou-ristretto-2/>. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.maxicoffee.com/blog/vous-etes-plutot-expresso-ou-ristretto-2/>
22. Kim Y-S, Choi Y-E, Sano H. Plant vaccination: Stimulation of defense system by caffeine production in planta. *Plant Signal Behav.* mai 2010;5(5):489-93.
23. Wilson T, Temple NJ. Beverages in nutrition and health. Totowa, N.J.; Oxford: Humana Blackwell.; 2004.
24. Prix nobel Fischer 1902 [Internet]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1902/ceremony-speech/>
25. Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and Adenosine. Cunha RA, de Mendonça A, éditeurs. *J Alzheimers Dis.* 14 avr 2010;20(s1):S3-15.
26. Cappelletti S, Daria P, Sani G, Aromatario M. Caffeine: Cognitive and Physical Performance Enhancer or Psychoactive Drug? *Curr Neuropharmacol.* 13 avr 2015;13(1):71-88.
27. Structure de l'Adenosine [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://scifinder-cas-org.passerelle.univ-rennes1.fr/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
28. Hu GL, Wang X, Zhang L, Qiu MH. The sources and mechanisms of bioactive ingredients in coffee. *Food Funct.* 2019;10(6):3113-26.
29. Graham DM. Caffeine - Its Identity, Dietary Sources, Intake and Biological Effects. *Nutr Rev.* 27 avr 2009;36(4):97-102.
30. Interactions Cytochrome P450 et ppg [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
31. Belayneh A, Molla F. The Effect of Coffee on Pharmacokinetic Properties of Drugs : A Review. *BioMed Res Int.* 25 juill 2020;2020:1-11.
32. Yang A, Palmer AA, de Wit H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology (Berl).* août 2010;211(3):245-57.

33. Caféine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
34. CITRATE DE CAFEINE COOPER 25 mg/ml sol buv/inj [Internet]. VIDAL. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
35. Citrate de caféine. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Citrate_de_caf%C3%A9ine&oldid=164777328
36. Marie-Catherine J. Haute Autorité de santé. 2019;64.
37. Renner B, Clarke G, Grattan T, Beisel A, Mueller C, Werner U, et al. Caffeine Accelerates Absorption and Enhances the Analgesic Effect of Acetaminophen. *J Clin Pharmacol.* juin 2007;47(6):715-26.
38. ACTRON [Internet]. VIDAL. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
39. CLARADOL CAFEINE [Internet]. VIDAL. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
40. IPRAFEINE [Internet]. VIDAL. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
41. ASPRO CAFEINE [Internet]. VIDAL. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
42. LAMALINE gél [Internet]. VIDAL. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
43. PRONTALGINE [Internet]. VIDAL. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
44. GYNERGENE CAFEINE [Internet]. VIDAL. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
45. MERCALM cp pellic séc [Internet]. VIDAL. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
46. ALEPSAL [Internet]. VIDAL. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
47. Bonsignore A, Sblano S, Pozzi F, Ventura F, Dell'Erba A, Palmiere C. A case of suicide by ingestion of caffeine. *Forensic Sci Med Pathol.* :4.
48. Mejia EG de, Ramirez-Mares MV. Impact of caffeine and coffee on our health. *Trends Endocrinol Metab.* oct 2014;25(10):489-92.
49. Qian J, Chen Q, Ward SM, Duan E, Zhang Y. Impacts of Caffeine during Pregnancy. *Trends Endocrinol Metab.* mars 2020;31(3):218-27.
50. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0071 du 25/03/2005 [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=siaf0iBQ882PXHulwVeCMod0-jy1YneS77Jhrh9N7pM=>

51. Arrêté du 15 février 2002 fixant la liste des marchandises dont les pharmaciens peuvent faire le commerce dans leur officine.
52. Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
53. Compléments nutritionnels oraux (CNO) [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/prise-en-charge/complements-nutritionnels-oraux-cno>
54. Règlement (CE) n ° 1924/2006 du parlement européen et du conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. LEGICOM. 2007;38(2):93.
55. Comment savoir si une allégation est autorisée ou non ? quelles conditions faut-il respecter ? | Synadiet [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.synadiet.org/comment-savoir-si-une-allegation-est-autorisee-ou-non-quelles-conditions-faut-il-respecter>
56. Allégations nutritionnelles et de santé [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Consommation/Etiquetage-des-produits/Allegations-nutritionnelles-et-de-sante>
57. RÈGLEMENT (UE) 2016/ 1411 DE LA COMMISSION - du 24 août 2016 - concernant le refus d'autoriser certaines allégations de santé portant sur des denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction d'un risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé des enfants. :5.
58. Boissons énergisantes | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/boissons-%C3%A9nergisantes>
59. Rapport sur les boissons «énergisantes» [Internet]. European Food Safety Authority. 2013 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/130306>
60. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to caffeine and increased fat oxidation leading to a reduction in body fat mass (ID 735, 1484), increased energy expenditure leading to a reduction in body weight (ID 1487), increased alertness (ID 736, 1101, 1187, 1485, 1491, 2063, 2103) and increased attention (ID 736, 1485, 1491, 2375) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 [Internet]. Autorité européenne de sécurité des aliments. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2054>
61. FORCE G POWER MAX Formule Renforcée - Produit Laboratoires Nutrisanté [Internet]. Laboratoires Nutrisanté. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.nutrisante.fr/fr/produit/force-g-power-max-formule-renforcee/>
62. Berocca® Boost Effervescent [Internet]. Berocca France Latest. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.beroccagamme.fr/produits/beroccaboost>

63. Berocca® Boost stick [Internet]. Berocca France Latest. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.beroccagamme.fr/produits/beroccaboost-stick>
64. ISOXAN® ActiFLASH Stick : Le coup de boost de la journée [Internet]. Isoxan famille. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://isoxan.com/complement-alimentaire-vitamine/tonique/actiflash-stick>
65. VITAMIN'22 Cafeine+ - Tonus Physique & Intellectuel - Etui 14 sticks. [Internet]. Vitamin'22. [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vitamin-22.com/fr/258-vitamin-22-cafeine.html>
66. Synactifs - LES EXPERTS EN RECHERCHE SYNERGIQUE AU SERVICE DE VOTRE SANTÉ [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.synactifs.com>
67. ISOXAN® ActiFLASH : Le coup de pouce pour se remettre en forme [Internet]. Isoxan famille. [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://isoxan.com/complement-alimentaire-vitamine/tonique/actiflash>
68. Azinc® Énergie Booster comprimés [Internet]. Arkopharma. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.arkopharma.com/fr-FR/azinc-energie-booster-comprimes>
69. Solution pour augmenter le tonus et l'énergie des enfants et des adultes [Internet]. Alvityl. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://alvityl.fr/alvityl-boost/>
70. Vitavea. Force G Booster Shot BIO [Internet]. Vitavea. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vitavea.com/products/force-g-booster-shot-bio>
71. ENERGY [Internet]. Ysonut France. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ysonut.fr/produits/healthy-aging/energy>
72. Vitavea. Force G Vitality BIO [Internet]. Vitavea. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vitavea.com/products/force-g-vitality-bio>
73. Arkogélules® Complex BIO Stimulant & Tonifiant | Arkopharma [Internet]. [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-complex-stimulant-tonifiant>
74. Arkofluides® Stimulant Physique et intellectuel BIO [Internet]. Arkopharma. [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkofluides-stimulant-physique>
75. BOOST Ginseng de Sibérie & Taurine – Complément alimentaire [Internet]. Juvamine. [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.juvamine.com/produits/065192-boost-ginseng-de-siberie-taurine/>
76. BOOST Ginseng, Guarana & Maté [Internet]. Juvamine. [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.juvamine.com/produits/boost-ginseng-guarana-mate/>
77. BOOST Ginseng de Sibérie, Guarana & Vitamine C – Complément alimentaire [Internet]. Juvamine. [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.juvamine.com/produits/065196-boost-ginseng-de-siberie-guarana-vitamine-c/>

78. Collège National des Enseignants de Médecine interne [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/semiologie/poly-semiologie.pdf>
79. Asthénie (fatigue) : la consultation médicale et le traitement [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthenie-fatigue/consultation-medicaire-traitement>
80. Quelles sont les causes de la fatigue ? [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthenie-fatigue/definition-symptomes-causes>
81. Arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits - Légifrance [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000034208195>

ANNEXES

Nom du CA	Labo	Posologie	Composition (Qté / % des VNR) Par comprimé /Unité :			Inscriptions emballages
Berocca Boost Comprimés effervescents 	BAYER Gamme Berocca	1 cp en prise ponctuelle	Vitamine B1 1.4 mg 127%	Vitamine B2 1.6 mg 114%	Vitamine B3 18 mg 113%	Le guarana contribue à réduire la fatigue. Les vitamines B (sauf B9), C et le magnésium contribuent au métabolisme énergétique normal. Le zinc contribue au fonctionnement cognitif normal. La vitamine B5 contribue à des performances mentales normales et la vitamine B9 contribue à réduire la fatigue
Vitamine B5 6 mg 100%	Vitamine B6 2 mg 143%	Vitamine B8 150 µg 300%	Vitamine B9 200 µg 100%	Vitamine B12 1 µg 40%		
Vitamine C 60 mg 75%	Calcium 100 mg 13%	Magnésium 100 mg 27%	Zinc 9,5 mg 95%	Caféine 75 mg -		
Guarana 222,22 mg (20 mg caféine)	Caféine totale = 95 mg					

Berocca Boost Stick Sans Eau 	BAYER Gamme Berocca	1 stick en prise ponctuelle	Vitamine B1 1.4 mg 127% Vitamine B2 1.6 mg 114% Vitamine B3 18 mg 113% Vitamine B5 6 mg 100% Vitamine B6 2 mg 143% Vitamine B8 150 µg 300% Vitamine B9 200 µg 100% Vitamine B12 1 µg 40% Vitamine C 60 mg 75% Calcium 100 mg 13% Magnésium 100 mg 27% Zinc 9,5 mg 95% Caféine 75 mg -	Le guarana contribue à réduire la fatigue. Les vitamines B (sauf B9), C et le magnésium contribuent au métabolisme énergétique normal. Le zinc contribue au fonctionnement cognitif normal. La vitamine B5 contribue à des performances mentales normales et la vitamine B9 contribue à réduire la fatigue
Alvityl Boost 	Laboratoires URGO HEALTHCARE Gamme Alvityl	Dès 15 ans 1cp par jour	B1 1,1 mg NE 100% B2 1,4 mg 100% B3 16 mg 100% B5 6 mg 100% B6 1,4 mg 100% B8 50 µg 100% B9 200 µg 100% B12 2,5 µg 100% C 100 mg 125% E 12 mg a TE 100% Zinc 5 mg 50% Magnésium 112,5 mg 30% Extrait de ginseng 60 mg - Caféine 50 mg -	Sa formule associe du ginseng, de la caféine et 12 vitamines et minéraux complémentaires pour : Apporter du tonus et de l'énergie, grâce aux vitamines B2, B3, B5, B9, B12, C et Magnésium qui aident à réduire la fatigue Contribuer au bon fonctionnement du système nerveux grâce aux vitamines B1, B3, B6, B8, C, et musculaire (magnésium) Sa formule exclusive à base de 12 vitamines et minéraux, de ginseng et de caféine, est sans sucres.

Isoxan Actiflash Cp effervescent 	Menarini Isoxan	Prendre 1 comprimé par jour dès que la fatigue physique ou intellectuelle se fait ressentir.	<table><thead><tr><th>Composants</th><th>Par comprimé</th><th>% Apports de référence</th></tr></thead><tbody><tr><td>Vit C</td><td>180 mg</td><td>225</td></tr><tr><td>Vit B1</td><td>0,705 mg</td><td>64</td></tr><tr><td>Vit B2</td><td>0,798 mg</td><td>57</td></tr><tr><td>Vit B3</td><td>9,005 mg</td><td>56</td></tr><tr><td>Vit B6</td><td>1,003 mg</td><td>72</td></tr><tr><td>Zinc</td><td>7,490 mg</td><td>75</td></tr><tr><td>Ginseng</td><td>100 mg</td><td></td></tr><tr><td>Guarana</td><td>300 mg</td><td></td></tr><tr><td>Dont caféine</td><td>10 mg</td><td></td></tr><tr><td>Caféine</td><td>50 mg</td><td>-</td></tr><tr><td colspan="3">Caféine totale = 60 mg</td></tr></tbody></table>	Composants	Par comprimé	% Apports de référence	Vit C	180 mg	225	Vit B1	0,705 mg	64	Vit B2	0,798 mg	57	Vit B3	9,005 mg	56	Vit B6	1,003 mg	72	Zinc	7,490 mg	75	Ginseng	100 mg		Guarana	300 mg		Dont caféine	10 mg		Caféine	50 mg	-	Caféine totale = 60 mg			une forte teneur en vitamine C du guarana du ginseng des vitamines B2, B3, B6, C, qui contribuent à réduire la fatigue des vitamines C, B1, B3, B6 qui contribuent aux fonctions psychologiques normales et du zinc qui contribue à une fonction cognitive normale (apprentissage, concentration, mémoire) des vitamines B1, B2, B3, B6, C qui contribuent à un métabolisme énergétique norma
Composants	Par comprimé	% Apports de référence																																						
Vit C	180 mg	225																																						
Vit B1	0,705 mg	64																																						
Vit B2	0,798 mg	57																																						
Vit B3	9,005 mg	56																																						
Vit B6	1,003 mg	72																																						
Zinc	7,490 mg	75																																						
Ginseng	100 mg																																							
Guarana	300 mg																																							
Dont caféine	10 mg																																							
Caféine	50 mg	-																																						
Caféine totale = 60 mg																																								
Isoxan Actiflash Stick 	Menarini Isoxan	1 stick par jour à prendre sans eau, partout dès que le besoin s'en fait ressentir.	<table><thead><tr><th>Composants</th><th>Par stick</th><th>% Apports de référence</th></tr></thead><tbody><tr><td>Vitamine B5</td><td>6 mg</td><td>100</td></tr><tr><td>Fer</td><td>14 mg</td><td>100</td></tr><tr><td>Zinc</td><td>10 mg</td><td>100</td></tr><tr><td>Iode</td><td>150 µg</td><td>100</td></tr><tr><td>Caféine</td><td>75 mg</td><td>-</td></tr><tr><td>Phosphosérine</td><td>5 mg</td><td>-</td></tr></tbody></table>	Composants	Par stick	% Apports de référence	Vitamine B5	6 mg	100	Fer	14 mg	100	Zinc	10 mg	100	Iode	150 µg	100	Caféine	75 mg	-	Phosphosérine	5 mg	-	ISOXAN® ActiFLASH Stick contient : De la vitamine B5 et du fer qui contribuent à réduire la fatigue De la caféine qui contribue à améliorer la vigilance et la concentration De la phosphosérine Du zinc et du fer qui contribuent à une fonction cognitive normale (apprentissage, concentration, mémoire) De la vitamine B5, du fer et de l'iode qui contribuent à un métabolisme énergétique normale De la vitamine B5 qui contribue à des performances intellectuelles normales															
Composants	Par stick	% Apports de référence																																						
Vitamine B5	6 mg	100																																						
Fer	14 mg	100																																						
Zinc	10 mg	100																																						
Iode	150 µg	100																																						
Caféine	75 mg	-																																						
Phosphosérine	5 mg	-																																						

Azinc Energy Booster



Arkopharma
Gamme Azinc

Prendre **1 cp eff par jour**,
le matin au
cours du
petit
déjeuner,
Éviter la
prise à jeun
ou après 16h
en raison de
la possibilité
de survenue
d'insomnie.

B1	1,1 mg NE	100%
B2	1,4 mg	100%
B3	16 mg	100%
B5	6 mg	100%
B6	1,4 mg	100%
B8	50 µg	100%
B9	200 µg	100%
B12	2,5 µg	100%
C	100 mg	125%
E	12 mg a TE	100%
Magnésium	125mg	33%
Manganèse	0,30mg	15%
Zinc	10mg	100%
Ginseng	: 75 mg	
Café vert	: 60 mg	
Maca	: 50 mg	
Guarana	: 55 mg (5 mg caféine)	
Caféine	: 60 mg	
Caféine totale = 65 mg		

Ginseng et guarana qui participent à réduire la fatigue.

Maca, racine énergisante des Andes péruviennes, aide à stimuler la vigueur et les performances physiques et intellectuelles.

Café vert participe au soutien des performances physiques.

Caféine naturelle contribue à renforcer les performances mentales tout au long de la journée et possède des propriétés tonifiantes.

Vitamines B2, B3, B5, B6, B9, B12, C et magnésium qui contribuent à réduire les sensations de fatigue et aident à lutter contre les baisses de tonus.

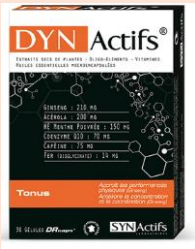
Vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B8, B12 et C, magnésium et manganèse contribuent également à un métabolisme énergétique normal.

Vitamines B2, C et E, zinc et manganèse qui contribuent à lutter contre le stress oxydatif, en partie à l'origine du vieillissement cellulaire.

Vitamine B5 aide à maintenir de bonnes performances intellectuelles.

Vitamines C, B1, B2, B3, B6, B8, B12 et magnésium qui contribuent au fonctionnement normal du système nerveux.

Vitamines B6, B9, B12, C et zinc qui participent au bon fonctionnement du système immunitaire.

Dyn Actif 	Laboratoire Aragan Gam Synactifs	1 à 2 gélules par jour le matin	Extrait sec d'acérولا : 100mg HE de Menthe poivrée : 75mg ES de ginseng rouge : 50mg VIT C (Acérولا + Ac Asc) : 40mg Caféine : 37,5mg Coenzyme Q10 : 35mg Fer : 7mg	GINSENG : Contribue à stimuler les performances physiques et intellectuelles et améliorer la concentration. Contribue à la réduction de la fatigue : FER et VIT C -
Energy Inovance 	Laboratoire Ysonut Gamme Inovance	1 flacon à boire par jour	Magnésium : 56,4mg (15%) Vitamine C : 120mg (150%) Vitamine B2 : 0,21mg (15%) Vitamine B3 : 2,40mg (15%) Vitamine B5 : 0,90mg (15%) Vitamine B6 : 0,21mg (15%) Vitamine B9 : 30,0µg (15%) Vitamine B12 : 0,375µg (15%) Taurine : 100mg Tyrosine : 100mg Miel : 1000mg Gelée Royale : 450mg Extrait de racine d'éleuthérocoque : 50 mg Extrait de racine de ginseng : 12,50 mg Extrait de graines de guarana : 163,63 mg, dont caféine 18 mg Caféine totale = 18 mg	

Force G power max



Nutrisanté
Gammes
vitamine et
tonus

1 amp par
jour pendant
10 jours. 0
diluer dans
un demi-
verre d'eau
ou de jus de
fruits.

Analyse Nutritionnelle :

Ginseng (extrait sec)
Gingembre (extrait
sec)

**Guarana (extrait sec)
Dont caféine**

Taurine
Arginine
Vitamine C
Caféine

Pour 1 ampoule :

80 mg

50 mg

200 mg

20 mg

200 mg

430 mg

180 mg

80mg

Energie immédiate

La caféine aide à améliorer la
concentration et à accroître la vigilance.
Le guarana contribue à la vigilance et
aide à réduire la fatigue mentale.
Le ginseng améliore les performances
physiques.

Force G Vitality BIO



Nutrisanté

1 ampoule
par jour,
diluée dans
1/2 verre
d'eau ou de
jus de fruits,
pendant 20
jours

Analyse Nutritionnelle : Pour 1 ampoule

Ginseng bio 3 500 mg
Gingembre bio 800 mg

Gelée Royale bio 200 mg

Grenade bio 100 mg

Guarana bio 187 mg

Dont caféine 18.7 mg

Caféine totale = 18.7 mg

Force G Booster shot bio 	Nutrisanté	1 ampoule par jour, diluée dans 1/2 verre d'eau ou de jus de fruits sur une durée de 20 jours.	<u>Analyse Nutritionnelle :</u> Ginseng bio 3 500 mg Gingembre bio 800 mg Thé vert bio 100 mg Acérola bio 75 mg Guarana bio 400 mg Dont caféine 32 mg	Ginseng bio : propriétés adaptogènes, Gingembre rouge : plantes aux multiples bienfaits Guarana : source de caféine, source d'énergie qui participe au soutien de la vivacité intellectuelle et à la réduction de la fatigue intellectuelle.
Guronsan Médicament 	Bayer Healthcare SAS	1cp matin 1cp midi	Glucuronamide 400 mg Acide ascorbique (vitamine C) 500 mg Caféine 50 mg Sodium 616 mg Saccharose 158 mg	Ce médicament est un antiasthénique. Il contient notamment de la vitamine C et de la caféine. Il est utilisé dans le traitement d'appoint de la fatigue lorsque celle-ci n'est pas due à une maladie (asthénie fonctionnelle). Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de calculs des voies urinaires (pour des doses de vitamine C supérieures à 1 g par jour)

DERRIEN Lise – Utilisation de la caféine dans les compléments alimentaires

59 feuilles., 18 illustrations., 10 tableaux. 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2021

La caféine est une molécule utilisée depuis des siècles et omniprésente dans notre alimentation, elle est recherchée pour son action stimulante du système nerveux central. Loin d'être une molécule anodine, elle peut être toxique en cas de consommation trop élevée.

Certains compléments alimentaires dispensés en officine en contiennent des quantités non négligeables, c'est alors au pharmacien d'officine de s'assurer de la délivrance en toute sécurité et avec les bons conseils de cette dernière.

Caffeine is an active molecule found everywhere around us, in food and beverages. It is sought for its central nervous system stimulant properties. Far from being harmless, caffeine at high doses can be toxic. This is why community pharmacists have a great role to play while dispensing any drug or dietary supplement containing caffeine, in order to ensure safety for everyone.

Rubrique de classement :

Mots-clés : Caféine, conseil officinal, compléments alimentaires, allégations, fatigue

Mots-clés anglais MeSH : Caffeine, dietary supplements

Président : Madame LE DEVEHAT Françoise

Assesseurs : Mme AUBIN Fabienne - directeur de thèse

JURY: Mme HOUÉE Maëva